

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NEFROLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. Abdulkadir ÜNSAL

RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA IMMUNSUPRESİF TEDAVİ
PROTOKOLLERİ İLE MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİN (MCP-1)
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tez danışmanı: Doç. Dr. Gülizar ŞAHİN

Uzm. Dr. Recep DEMİRCİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2012

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
RENAL TRANSPLANTASYON.....	3
TRANSPLANTASYON İMMUNOLOJİSİ.....	3
İMMÜNSÜPRESSİF İLAÇLAR	8
Kortikosteroidler.....	10
Azatiyopirin	11
İnozin Monofosfat Dehidrogenaz İnhibitörleri.....	12
m-TOR İnhibitörleri: Sirolimus ve Everolimus.....	13
Kalsinörin İnhibitörleri: Siklosporin ve Takrolimus.....	15
KRONİK ALLOGRAFT NEFROPATİSİ.....	17
Banff kriterleri.....	18
Ayırıcı Tanı.....	19
Renal Disfonksiyon.....	19
Benzer Histolojik Bulgular.....	20
Kronik Allograft Nefropatisinin Engellenmesi ve Tedavisi.....	21
İmmünsupresifler.....	21
İmmünsupresif Tedavilerin Dozları ve Tipleri.....	22
Kalsinörin inhibitörlerine maruziyet.....	22
Mikofenolat mofetil kullanımı.....	23
Kortikosteroidlerin Kesilmesi.....	23
KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI NEFROTOKSİSİTE.....	24
Akut Kalsinörin İnhibitör Nefrotoksitesitesi.....	24
Kronik Kalsinörin İnhibitör Nefrotoksitesitesi.....	27
Patogenez.....	27
Siklosporin Dozu.....	29
Kronik Kalsinörin İnhibitör Nefrotoksitesitesinin Engellenmesi.....	29
MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİN (MCP-1).....	31

GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	48
ÖZET.....	49
KAYNAKLAR.....	51

TABLolar

Tablo1: Akut kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesinde ayırıcı tanı.....	26
Tablo2: Kronik kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesinde ayırıcı tanı.....	28
Tablo 3: Parametrelerin ortalama, standart sapma ve P değerleri.....	39

ŞEKİLLER

Şekil-1: İmmünsüpresif ilaçların hedef molekülleri.....	9
---	---

GRAFİKLER

Grafik-1: Hastaların nakil öncesi renal yetmezlik nedenleri.....	40
Grafik-2: İmmünsüpresif ilaçlarla kan kreatin ilişkisi.....	40
Grafik-3: İmmünsüpresif ilaçlarla ürik asit ilişkisi.....	41
Grafik-4: Kullanılan immünsüpresif ilaçlarla hemoglobin ilişkisi.....	41
Grafik-5: Kullanılan immünsüpresif ilaçlarla ferritin ilişkisi.....	42
Grafik-6: İmmünsüpresif ilaçlarla 24 saatlik idrarda protein ilişkisi.....	42
Grafik-7: Kullanılan immünsüpresif ilaçlarla GFR ilişkisi.....	43
Grafik-8: kullanılan immünsüpresif ilaçlarla MCP-1 ilişkisi.....	43

SİMGE VE KISALTMALAR

SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein
ACE	Anjiyotensin Konverting Enzim
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
CMV	Sitomegalovirüs
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
KAN	Kronik Allograft Nefropatisi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KNİ	Kalsinörin İnhibitörü
m-TOR	Mamalian Target of Rapamycin
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
MMF	Mikofenolat Mofetil
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
TCR	T Hücre Reseptörü
TGF	Transforming Growth Faktör
NK	Natural Killer
IMPDH	Inozin Monofosfat Dehidrogenaz

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde renal replasman tedavilerini renal transplantasyon, hemodiyaliz ve periton diyalizi oluşturur. Transplantasyon tedavi modaliteleri arasında en genç tedavi seçeneği olmasına rağmen hem hayat kalitesi hemde maliyet açısından diğer replasman modalitelerine üstünlük sağlamaktadır.

Organ transplantasyonunda klinik sonuçların iyi olması için en önemli nokta humoral nedenlerle oluşan allograft reddinin engellenmesidir. Bundan dolayı transplantasyon tedavisindeki gelişmeler immunsupresif tedavideki yeniliklerle paralel seyretmiştir.

Transplantasyon hastalarında immunsupresif tedaviye bağlı birçok yan etki görülmektedir. Şüphesiz immunsupresif ilaçlara bağlı olarak gelişen nefrotoksisite bu yan etkilerin en önemlilerindendir. Nefrotoksisite özellikle kalsinörin inhibitörlerinin kullanıldığı protokollerde görülür. Glomerüllerin afferent arteryollerinde vazkonstrüksiyon gelişmesi ile oluşur. Erken dönem allograft disfonksiyonunda akut red ile karışarak klinik takiplerde tedavi ile ilgili kararların verilmesini güçleştirebilir. Ayırıcı tanıda non invaziv tetkikler yeterli olmayıp genellikle renal biyopsi yapılması gerekmektedir.

Monosit kemoatraktan protein (MCP-1, CCL2) kemokinlerin CC ailesinin bir üyesidir. Makrofajların aktivasyonu ve kemotaksisinde anahtar rol oynar. MCP-1'in tubulointersisyel hasarda, renal allograft kronik rejeksiyonda hücre infiltrasyonu ve intersisyel fibrozis gelişiminde, IgA nefropatisinde, kresentik glomerülonefrit ve diyabetik nefropatinin fizyopatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ek olarak yapılan çalışmalarda böbrekte oluşan iskemi reperfüzyon hasarında anahtar rol oynayan bir mediatör olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı renal transplantasyonlu hastalarda immunsupresif tedavi protokolleri ile serum MCP-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı GFR de azalma olsun veya olmasın, 3 aydan daha uzun gözlenen; idrar, kan ve görüntüleme tetkikleri ile belirlenen böbreğin yapısal veya işlevsel hasarı olması durumudur Ayrıca GFR'nin üç aydan uzun süre 60 mL/dak/1,73 m²'nin altında tespit edilmesi de KBH olarak tanımlanır (1).

Özellikle son yıllarda hem yaşam süresinin uzaması hemde farkındalığın artması nedeni ile KBH insidansı giderek artmış ve hem sağlık harcamaları hemde toplum sağlığı açısından önemli bir problem haline gelmiştir. United States Renal Data System (USRDS) Atlası sonuçlarında açıklanan rakamlara göre SDBY hasta sayıları, her bir milyon kişi için insidens açısından Tayvan'da 415, Meksika'da 372, ABD'de 361 ve prevelans açısından Tayvan'da 2288, Japonya'da 2060, ABD'de 1698'e ulaşmaktadır (2). ABD'de son 25 yılda kayıtlı son dönem böbrek yetmezliği olan hasta sayısı yaklaşık 7 kat artmıştır (2). Ülkemizde de durum farklı değildir, 2000 yılında her bir milyon kişi için insidens 52, prevelans 358 iken (3); 2010 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 853 olarak saptanmıştır. 2010 yılında Türkiye'de RRT insidansı ise 264 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (4)

SDBY gelişen hastalarda özellikle üremik semptomların ortaya çıkması ile hayatın idamesi için renal replasman tedavilerinin değerlendirilmesi gerekir. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon renal replasman tedavi seçenekleridir. Türk nefroloji

derneğinin kayıt sistemi 2010 verilerine göre renal replasman tedavisi alan 62903 hastanın %78. 7 'i hemodiyaliz, %8. 8' i periton diyaliz ve %12. 3'ü de renal transplantasyon oluşturmaktadır. Hem yaşam kaltesi hemde sağlık harcamaları yönünden renal transplantasyon diğer tedavilere üstünlük sağlarken, verilerdede görüldüğü gibi renal replasman tedavilerinin çok az bir kısmını oluşturmaktadır. Bunun nedeni organ bağışının yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Zaten, 2010 yılında ülkemizde yapılan toplam 2545 renal transplantasyonun %72 sini canlı donörler oluşturmaktadır (4).

RENAL TRANSPLANTASYON

Renal transplantasyon alanındaki çalışmalar çok eskilere dayanmaktadır. İlk deneysel böbrek nakli 1902 yılında viyana da Dr. Emerich Ullmann ve ABD de Alexis Carrel tarafından yapılmıştır. Ancak insan immun sistemi ile ilgili bilgilerin yetersiz olması nedeni ile transplantasyon alanındaki ilk çalışmalar başarısız olmuştur. Bundan dolayı sonraki çalışmalar, alıcının immün sisteminin verilen organı yabancı olarak kabul edip destrükte etmesinin engellenmesi yönünde olmuştur. 1950 yıllarında immun sistemin baskılanması için tüm vucut ışınlaması kullanılmıştır. Ancak bu yöntem hastalarda yoğun kemik iliği depresyonuna neden olmuş ve hastalar ciddi enfeksiyonlardan dolayı kaybedilmişlerdir. 1960 yıllarında azothioprinin kullanıma girmesi yoğun steroid kullanma gereksinimini ortadan kaldırmış ve kombinasyon protokollerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Daha sonraki dönemde kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri kullanılmaya başlanması ile transplantasyon başarısı giderek artmış ve transplantasyon son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kabul edilen bir tedavi haline gelmiştir.

TRANSPLANTASYON İMMUNOLOJİSİ

İmmun sistem insan vücudunun patojen mikroorganizmalara karşı savunmasında rol oynar. Ek olarak malign hücreler gibi sonradan değişime uğramış hücrelerinde vucuttan temizlenmesinde görevlidir. Basitçe doğal bağışıklık sisitemi ve edinsel bağışıklık sistemi olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Doğal bağışıklık sistemi; herhangi bir nedenle meydana gelen doku hasarında active olur. Patojene spesifik değildir. Fagositik hücreler, NK hücreleri, komplemanlar, bazı sitokin ve kimokinlerden oluşur (5).

Edinsel bağışıklık sistemi: Doğal bağışıklık sisteminin aksine intakt proteinlerin antijenik kısmını tanıma özelliğine sahiptir. Bu antijene spesifik adaptif immün sistemin elemanlarını B lenfositler tarafından üretilen immunglobulinler ve T lenfositler oluşturur (6).

Transplantasyon immunolojisinde donör antijenlerinin tanınması; antijen spesifik B ve T lenfosit klonlarının oluşturulması ve hücrel ve humoral immün cevap oluşturulmasında kritik rol oynar. Ancak allograft rejeksiyon mekanizmalarında doğal immün sistem komponentleri de aktif rol oynar. Antijen spesifik T hücre aktivasyonu, spesifik allo-antikör üretim mekanizmaları ve CD8 (+) hücre aracılı sitotoksitenin yanı sıra, sitokin ve kemokinlerin yapım ve salgılamasına yol açarak doğal immün sistem içinde değerlendirilen fagositik hücreler ve NK hücrelerinin de inflamasyon bölgesinde toplanmasına yol açar (7). Sonuç olarak allograft rejeksiyon fizyopatogenezinde doğal ve edinsel immün sistem beraber çalışmaktadır ve ayrı değerlendirilmeleri doğru değildir.

Aslında transplante organların rejeksiyonu basit Mendel kuralları ile kalıtılan genler tarafından kontrol edilir. Greft'in reddini veya uyumunu belirleyen bu genler 6. Kromozomda Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) adı verilen bir lokusta bulunurlar. Bu genlerin ürünleri MHC antijenleri

veya molekülleri olarak isimlendirilirler. Bu yüzey proteinleri greft rejeksiyonunda önemli role sahiptir, öyle ki MHC antijenleri tamamen aynı olan tek yumurta ikizlerinde greft immunsupresif tedavi gereksinimi olmadan canlılığını korurken MHC antijenleri farklı olan bireyler arasındaki allograft immunsupresif tedavi verilmediği takdirde rejekte olur. MHC moleküllerinin ana görevi, yüzeylerinde bulundukları antijen sunan hücreler (APC) tarafından işlemden geçirilmiş yabancı antijenleri bağlayarak onları immün sistemin efektör hücrelerinin tanıyabileceği şekilde sunmaktır.

MHC moleküllerinin polimorfizm yönünden zengin olmaları ve kodominant kalıtım göstermeleri histokompatibilite antijenleri olarak fonksiyonel önemlerini belirler. İnsanlarda bulunan yapısal protein ve enzimler genellikle bireyler arasında farklılık göstermez. Transplantasyon sürecinde MHC kompleksleri bundan dolayı çok önemli rol oynar (8). Çünkü her MHC loküsü bireye özgü ve birbirlerinden farklı yüzlerce molekül eksprese edebilirler. Bu polimorfik yapı, çok çeşitli mikrobiyal peptidlerin bağlanarak T hücrelerine sunulmasında; dolayısıyla enfeksiyonlara karşı primer korunmada önemli rol oynar. Ancak yine aynı polimorfik yapı transplantasyon sürecinde önemli bir bariyer oluşturur. Alıcı ve vericinin MHC uyumu greft sağkalımında rol oynayan en önemli faktördür. Klinik uygulamada ise HLA-A, HLA-B ve HLA-DR genlerinin uyumu diğer genlere göre çok daha önemlidir. Çünkü bu genlerin uyumsuzluğunda immün cevap çok daha yoğun gözlenir. Sonuç olarak greft sağ kalımının iyileştirilmesi için bu gen alellerinin uyumuna ve antijenik özelliklerine odaklanılmalıdır.

Klas I ve klas II olmak üzere iki tip MHC molekülü vardır. İnsanlarda MHC genleri insan lokosit antijenleri (HLA) olarak isimlendirilir. HLA genleri klas I genlerini (HLA-A, HLA-B ve HLA-C) ve klas II genlerini (HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR) kapsar. Bu gen bölgelerinin ürünleride yapı,

ekspresyon ve T hücrelerine sundukları antijenleri temin ettikleri hücre kompartmanlarına göre iki farklı grupta incelenir;

MHC Klas I protein polimorfik "a" veya ağır zincir (44 kDa) ve polimorfik olmayan hafif zincir β 2 microglobulin (12 kDa) zincirlerinin birleşmesinden oluşur. Nükleusu bulunan tüm hücrelerde eksprese edilir. Viral proteinler gibi hücre içerisinde sentezlenen ve hücre sitoplazmasından köken alan proteinleri bağlarlar.

MHC Klas II protein ise benzer molekül ağırlığı olan (32 kDa) polimorfik α ve β zincirlerinin birleşmesinden oluşur. Dendritik hücreler, B lenfositler ve makrofajlar gibi profesyonel antijen sunan hücrelerince eksprese edilirler. MHC Klas I proteinlerin aksine MHC Klas II proteinleri endositoz ile hücre içine alınan ekstraselüler proteinleri bağlarlar (8)

Her iki MHC de peptid bağlacı oyuklu yapıya sahiptir. Bu yapı kritik öneme sahiptir. Çünkü bu oyuklu yapı boyunca uzanan spesifik aminoasit zinciri hangi peptidlerin bağlanacağı konusunda belirleyicidir. Klas I molekülleri 9-11 aminoasit uzunluğunda peptidleri bağlarken, klas II molekülleri 13-30 aminoasit uzunluğundaki peptidleri bağlar (8)

Rejeksiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanan, adaptif alloimmün cevabın efektör mekanizmalarının yol açtığı doku hasarı olarak tanımlanabilir. Genetik yapıları aynı olmayan iki insan arasında yapılan böbrek transplantasyonu efektör fonksiyonları transplant destrüksiyonu ile sonuçlanabilecek çok sayıda alloreaktif T hücrenin aktivasyonuna neden olur. Alloimmun yanıt önceden HLA antijenleri ile çapraz reaksiyona giren viral antijenler tarafından uyarılmış hafıza hücreleri ve daha önce uyarılmamış nativ lenfositleri içerir (9, 10). Greft de ve çevre dokuda aktive olan APC'ler (örneğin dendritik hücreler) lenf nodları ve dalak gibi sekonder lenfoid organlara hareket ederler ve buralarda donör antijenlerini T hücrelerine

presente ederler (11, 12). Naive hücreler optimal olarak sekonder lenfoid organlarda dentritik hücreler tarafından tetiklenirken, daha önceden antijen ile tanışmış hücreler greft endoteli gibi diğer hücre tipleri tarafından aktive edilebilirler (13).

T hücreleri aktive edildiklerinde efektör fonksiyonlarını sergileyebilmeleri için T hücre klonlarında genişleme ve hücrelerde farklılaşma olur. Antijenler T hücre reseptörlerini (TCRs) (signal 1) ve sinaps formasyonunu uyarırlar (14). APC üzerindeki CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2)'i sinyal 2 yi sağlamak amacı ile T hücre üzerindeki CD28 ile etkileşirler. Bu şekilde etkileşime girmeyen T hücreler apoptoza gider. Apoptoza gitmeyen hücrelerde ise bu sinyaller üç farklı sinyal iletim yolağını aktive ederler; kalsiyum-kalsinörin yolu, renin anjiotensin sistemi - mitojenle aktive protein (Mitogen Activated Protein, MAP) kinaz yolu ve nükleer faktör KB yolu (15). Bu yolların aktivasyonu ile ise önce aktif T hücrelerin nükleer faktörü (NFAT), aktive edici protein 1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna sonrasında ise sonuç olarak CD154, interlökin 2 reseptörü, interlökin ekspresyonunu artırır. IL-2 ve IL-15 gibi sitokinler de 3. sinyali oluşturacak, hücre proliferasyonu için kilit önemdeki, rapamisinin hedefi (Target of Rapamycin, TOR) yolağını uyarır. Ek olarak lenfositler replikasyon için inosin monofosfat dehidrogenaz, dihidroorarat dehidrogenaz enzimleri tarafından düzenlenen pürin ve pirimidin sentezine ihtiyaç duyarlar.

Proliferasyon ve farklılaşma sonrası çok sayıda efektör T hücreleri ortaya çıkar. B hücreleri dalağın kırmızı pulpası (16) veya transplant dokusu (17) gibi lenfoid folliküller veya extrafoliküler bölgelerde antijenlerin antijen reseptörlerine bağlanması ile aktifleşirler. Böylece günler içinde immun cevap efektör T hücreleri ve antikorlar gibi rejeksiyonda görev alan ajanların oluşumunu sağlar.

Lenfoid organlardan kopan T hücreleri inflamatuvar cevabı yönetmek üzere transplante dokuyu infiltre ederler. T hücre aracılı rejeksiyonda greft; efektör T hücreleri, aktive makrofajlar, B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından infiltre edilir. Kemokin ekspresyonu artar, kapiller geçirgenlik ve ekstraselüler matrix bozulur. Sonuçta parankimal fonksiyonlar kötüleşir ve T hücre aracılı rejeksiyonun diagnostik bulguları olan böbrek tübüllerinin (tubulit) ve küçük arterlerin intima tabakasının mononükleer hücreler tarafından istila edilmesi (arterit) görülür. Bu arada T lenfositler tarafından aktive edilen makrofajlar gecikmiş tip hipersensitif reaksiyonlarda görev alır. Ancak hasar antijen spesifiktir.

B hücrelerinin ve antikorların rejeksiyon sürecindeki önemi dramatik olarak hiperakut rejeksiyonun seyri sırasında ortaya çıkar. Hiperakut rejeksiyon özellikle öncesinde transplantasyon, kan transfüzyonu veya gebelik öyküsü olan hastalarda buna bağlı olarak ABO kan grubu antijenlerine veya allojenik MHC moleküllerine karşı sensitize olmaları nedeni ile transplantasyondan sonraki ilk 24 saat içerisinde görülür. Günümüzde bu tür reaksiyonlar renal transplantasyon öncesi ABO grup tayini ve antikorların taranması için cross match testleri yoğun olarak kullanıldığı için nadiren görülür. Bununla birlikte cross match testi ile belirlenemeyen düşük düzeydeki antikorlar ve hafıza B hücrelerinin reaktivasyonuna bağlı olduğu kabul edilen bazı antikor aracılı rejeksiyon atakları ilk 24 saatten sonrada görülebilir. Antikor aracılı rejeksiyon çoğunlukla hücresel rejeksiyon ile kombine olarak karşımıza çıkar. Selüler komponente daha çok T hücreleri aracılık eder. T hücreleri B hücrelerini aktive ederek B hücrelerinin antikor üretmelerine ve greft hasarlanmasına katkıda bulunmuş olurlar. Rejeksiyonun antikor komponenti en iyi biyopsi örneklerinde bir kompleman proteini olan C4d ün varlığının tespit edilmesi ile tanınır. Antikorlar ayrıca kronik rejeksiyondada önemli bir rol oynar. Hem akut hemde kronik antikor aracılı

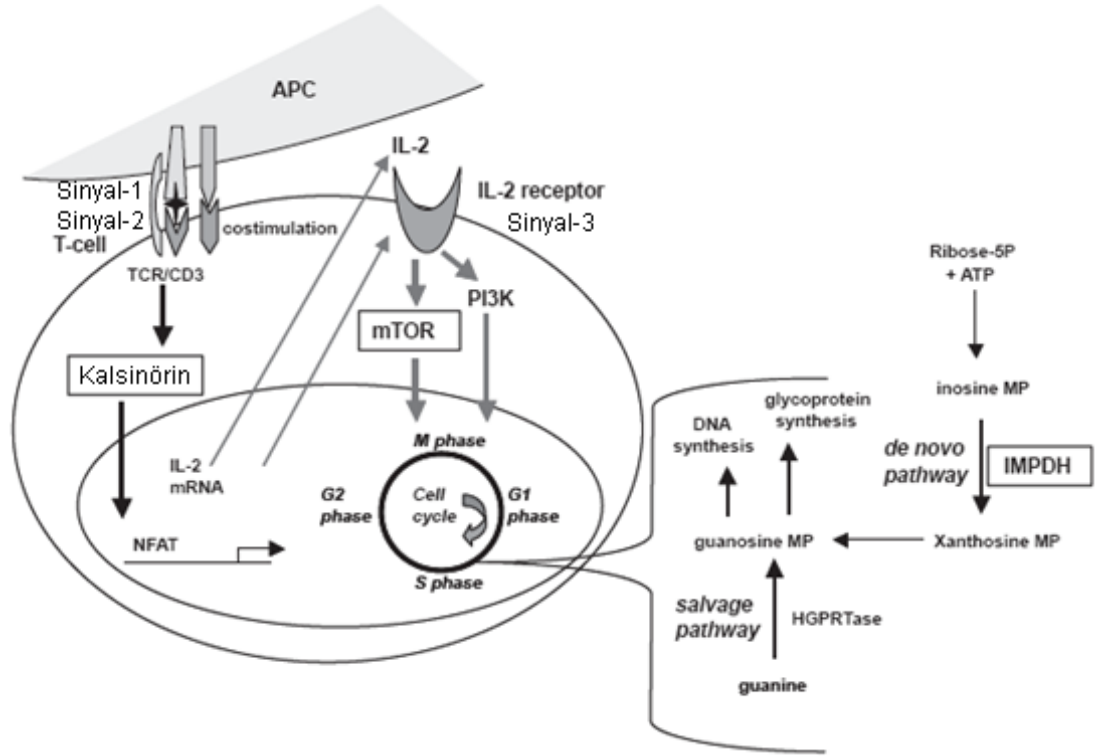
rejeksiyon B hücresi spesifik markerı olan CD20'yi hedef alan ajanlarla tedavi edilebilirler (8).

İMMÜNSÜPRESSİF İLAÇLAR

Organ transplantasyonunda tedavinin başarısını asıl etkileyen faktör nakil sonrası verilen immunsupresif tedavidir. İmmunsupresif tedavinin amacı greft e karşı vücudun tolerans geliştirmesini sağlayarak rejeksiyonun engellenmesidir. İmmunsupresif ajanlardaki gelişmelerle paralel olarak daha etkili, daha güvenli ve daha hedefe yönelik tedavi immunsupresif tedavinin başarısını arttırmaktadır (18, 19).

Böbrek naklinde allografte karşı en önemli immünolojik antijenler major histokompatibilite kompleksleri (MHC), minör histokompatibilite kompleksleri, ABO kan grubu antijenleri, monosit endotelial hücre antijenleridir. Renal allograftte iskemi ve reperfüzyon hasarına bağlı olarak sitokinler açığa çıkmakta ve dendritik hücreler antijenle karşılaşmakta, MHC Class 2 molekülü ile T hücrelere antijen sunumu yapılmaktadır. Genel olarak immunsupresif ilaçlar T-hücre aktivasyonunun üç sinyal modeli ve sonrasında selüler proliferasyon basamakları üzerinden etkilerini gösterirler. Kısaca 1. sinyal antijen spesifiktir ve T hücre reseptörlerinin antijen sunan hücreler tarafından CD3 kompleksi aracılığı ile uyarılması ile sağlanır. 2. Sinyal antijen spesifik değildir ve APC üzerindeki B7 kompleksinin T hücre üzerindeki CD 28 ile birleşmesi ile sağlanır. Bu iki sinyal birlikte IL-2 ve diğer büyümeyi uyarıcı sitokinlerin ekspresyonunu artırır. IL-2 reseptörünün uyarılması ile mTOR aktive olur ve hücre proliferasyonunu tetikleyen 3. Sinyal sağlanmış olur (8).

Günümüzde renal transplantasyon sonrası idame tedavisinde steroidler, kalsinörin inhibitörleri, m-TOR inhibitörleri ve antiproliferatif ajanlar birlikte veya kombine edilerek kullanılmaktadır.



Şekil-1: İmmünsüpresif ilaçların hedef molekülleri (20)

Kortikosteroidler

İmmünsüpresif rejimlerin çoğunda prednizon gibi bir adrenokortikosteroid diğer immünsüpresif ajanlar ile kombine olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin en önemli etkileri APC ler ve T lenfositler üzerinedir.

Kortikosteroidler T hücre aktivasyon kaskadını çok yönlü olarak bloke edebilirler. IL-2 salınımı kısmen IL-1 tarafından stimule edilen IL-6 salınımına bağlıdır. Kortikosteroidler ise hem IL-1 hemde IL-6 için gerekli gen ekspresyonunu baskılar. Sonuçta kortikosteroidler indirekt olarak IL-2 salınımını engelleyerek T hücre proliferasyonunu etkilerler.

Kortikosteroidler stoplazmaya geçtikten sonra 90 kd ağırlığındaki ısı-şok proteini ile birlikte bulunan stoplazmik reseptörüne bağlanır. Bu

bağlanma ile birlikte ısı-şok proteini kompleksten ayrılır ve reseptör-steroid ikilisi hücre çekirdeğindeki DNA zincirine bağlanarak sitokin gen kopyalamasını inhibe eder. Bu etki mekanizması ile kortikosteroidler birçok sitokinin sentezinde rol oynayan nükleer faktör kappa-lambdanın hücre çekirdeğine geçip DNA zincirine bağlanmasına engel olur (21)

Bugün sıklıkla kullanılan üçlü immünsupresif rejimlerin önemli bir parçası olan kortikosteroidler (KS)'in optimal dozu ve idame programı üzerinde görüş birliği yoktur (22). Çoğu merkezde, prednizon, post-transplant ilk üç gün için 1 mg/kg dozunda başlanmakta, sonrasında hızla azaltılarak ilk hafta sonunda 20 mg/gün dozuna düşülmektedir. Akut rejeksiyon gelişmeyen hastalarda ilk ay sonunda 5 mg/gün dozu hedeflenir.

Steroid tedavisinin tamamen kesilmesi ile karşılaştırıldığında 5 mg/gün dozunda devam edilmesinin insülin direnci ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (23). Ek olarak steroidlerin tedavi şablonundan kaldırılmasının azatiyopirinlerin, mikofenolat mofetilin ve mikofenolik asitin myelosupresan etkisini potansiyelize edici etkisinin olabileceği akılda tutularak nötrofil sayısının sık takip edilmesi önemlidir.

Azatiyopirin

6-merkaptopurinden elde edilen azatiyopirin organ transplantasyonunda dünya çapında kullanılan ilk immun supresif ajandır (24). Bu molekül, geliştiricileri olan Gertrude elion ve George Hitchings 'e 1988 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır.

Azatiyopirin karaciğerde metabolize olarak önce 6-merkaptopurine daha sonrada 6-thiosinic aside dönüşür. Thiocinic asit hücrenin DNA'sı ile birleşerek purin nükleotid sentezini inhibe eden ve RNA sentez ve

metabolizmasını bozan bir purin analogudur (21). Genel myelosit baskılayıcısı olarak işlev görür. Kemik iliğinde promyelositlerin proliferasyonunu bozarak monosit sayısını azaltır (21). Azatiopürin gastrointestinal sistemden oldukça iyi emilmektedir. Yarı ömrü 24 saattir (25).

Lökopeni azatiyopirinin en ciddi yan etkisidir. Bilinmesi gereken önemli bir husus; azatiyopirinin immunsupresif etkisinin lokosit sayısında düşme ile ilgili değildir. Bundan dolayı lokopeni oluşturmak için ilaç dozunu arttırmak gereksizdir. Lokosit sayısı 3000'nün altına düştüğünde veya iki kontrol arasında lokosit sayısı %50 azaldığında tedavi kesilmelidir. Lökosit sayısı genellikle azatiyopirin kesildikten bir veya iki hafta sonra normal değerine ulaşır. Lokosit sayısı yeterli düzeye ulaştıktan sonra azatiyopirin daha düşük dozlardan başlanarak titrasyon ile doz giderek arttırılabilir. Bu arada lokosit sayısının takip edilmesi önemlidir. Bazı özel durumlarda recürrent veya persistan lökopeni olduğu için azatiyopirin kullanımından vazgeçilebilir. Dikkat edilmesi gereken bir husus ise azatiyopirin kullanan hastalarda eş zamanlı olarak gut ve hiperürisemi tedavisinde kullanılan allopurinolün kullanılmamasıdır. Allopurinol azaotipurin metabolizmasında rol oynayan ksantin oksidazı inhibe eder. Dolayısı ile bu iki ilacın eş zamanlı kullanımında ciddi lokopeni oluşabilir. Allopurinol kullanımının zaruri olduğu durumlarda azatiyopirin dozu en az %50 azaltılmalı yada daha güvenlisi, azatiyopirin yerine mikofelat tedavisine geçilmelidir.

Azatiyopirin bir diğer ciddi yan etkisi hepatotoksisitedir. Bu komplikasyon genellikle kolestatik tarzda anormal karaciğer fonksiyon testleri ile bulgu verir. Tanı hepatik disfonksiyon yapan diğer ciddi durumların dışlanması ile konur.

Azatiyopirinin transplantasyon hastalarında en sık görülen kanser olan cilt kanserlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak uzun

dönem azatiyopirin tedavisi alacak olan hastaların gün ışığına direk maruziyetten kaçınmaları veya güneşten koruyucu krem kullanmaları gerekmektedir.

Renal transplantasyonlu hastalarda gebelik söz konusu ise azatiyopirin nispeten daha güvenlidir. Fetüste prematürite, düşük doğum ağırlığı, respiratuvar distress sendromu, aspirasyon gibi bulgular görülebilir (25).

Inozin Monofosfat Dehidrogenaz İnhibitörleri

İmmüsupresyon için purin sentez inhibitörlerinin kullanılması fikri bu yolda olan sentez kusurlarının diğer organlara zarar vermeden immüsupresyon yaptığına dair gözlemlere dayanılarak ortaya atılmıştır (26, 27).

Mikofenolat mofetil (MMF), penicillium brevicompactum adı verilen mantardan üretilmiş, 1970'lerdeki ilk çalışmalarda dirençli psöriyazis ve kanser hastalarında denenmiştir. Transplantasyonda rejeksiyon tedavisinde kullanıma ise 1995 yılında girmiştir (28). Mikofenolat mofetil vucuda alındıktan sonra metabolize olarak metaboliti olan mikofenolik aside dönüşür. Mikofenolik asit purin sentezinde önemli bir enzim olan inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini inhibe eder. IMPDH, guanozin monofosfat yolunun hız sınırlayıcı enzimidir. İki tipi vardır. Tip-2 tüm vücut hücrelerinde bulunurken Tip-1 sadece T ve B lenfositlerde bulunmaktadır. MMF Tip-1 üzerine etkili olup pürin nükleotid sentez yolunu inhibe edilerek T ve B lenfositlerin proliferasyonunu engeller, ayrıca adezyon moleküllerinin sentezini de yine aynı yolla bozarak immünsüpresif etki gösterir (29, 30, 31).

Yapılan geniş ölçekli çalışmalarda böbrek naklinde MMF in rejeksiyonu önlemede azatiyopirine üstünlük sağladığı gösterilmiştir (32, 33, 34, 35). Ek

olarak MMF in kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı kombinasyonlarda erken ve geç dönem rejeksiyon sıklığında azalma olduğu, sonuç olarak da hasta ve greft sağkalımını iyileştirdiği tespit edilmiştir (36, 37). Bu çalışmalar ile birlikte MMF tüm dünyada azatiyopirinin yerini alarak ilk seçenek haline gelmiştir. Monitörize edilmeden kullanılabilmesi, organ toksisitesi ve kardiyovasküler riskten bağımsız olması diğer avantajlarıdır.

MPA karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşerek % 90 idrarla, % 10 da safra yoluyla atılır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 8-16 saat arasındadır. Transplantasyon hastalarında normal dozu 2 gr/gün'dür (38).

m-TOR İnhibitörleri: Sirolimus ve Everolimus

Sirolimus (SRL-rapamisin): SRL ilk kez 1975 yılında *Streptomyces hygroscopicus*dan elde edilmiş bir makrosiklik laktondur. İlk başta antifungal etkilerinden dolayı değerlendirilse de sonrasında yapılan invitro çalışmalarda immunsupresif etkileri tespit edilerek 1996 yılından itibaren bu anlamda kullanılmaya başlanmıştır (39). Everolimus ise bir sirolimus analogudur. m-TOR inhibitörleri, sitoplazmaya girmelerinden sonra FK bağlayıcı proteine (FKBP) bağlanır ve mamalian target of rapamisin (m-TOR) aktivitesini modüle ederek etkilerini gösterirler (40). m-TOR interleukin-2 (IL-2) aracılı sinyal transdüksiyonunu inhibe eder. Sonuçta hücre siklusu G1-S fazında kalır (40, 41). Sirolimus ve everolimus, sitokin üretimini engelleyerek etkilerini gösteren siklosporin ve takrolimustan farklı olarak, T ve B hücrelerinin sitokinlerle aktivasyonunu bloke ederler (42).

Sirolimus ve everolimusun nonimmün toksik etkileri arasında hiperlipidemi, trombositopeni ve bozulmuş yara iyileşmesi, akut tubuler nekrozun iyileşmesinde gecikme, azalmış testosteron konsantrasyonları (43), proteinürinin agavegasyonu, ağız ülserleri, cilt lezyonları ve pnömonitis

bulunur. Bununla birlikte sirolimus ve everolimusun sitomegalovirus enfeksiyonunu azalttığı bildirilmiştir (44)

Sirolimus ve everolimus siklosporin ile kombine kullanılması amacı ile geliştirilmiştir (45,46). Ancak bu kombinasyon tedavileri nefrotoksisite, hemolitik üremik sendrom ve hipertansiyon sıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Sirolimus ve siklosporin kombinasyonunun toksisitesinden kaçınmak amacı ile sirolimus takrolimus ile kombinasyon tedavisi denenmiştir. Bununla birlikte renal transplantasyonlu hastalarda yapılan kontrollü çalışmalar (47) sirolimus-takrolimus kombinasyonunun mikofenolat-takrolimus kombinasyonuna göre daha fazla renal disfonksiyon ve hipertansiyon yaptığını ve takrolimusun toksisitesini arttırdığını göstermişlerdir. Bu durumda ilaçlardan birinin kesilmesi faydalı olabilir. Örneğin renal fonksiyonları stabil seyreden bir hastada sirolimus-siklosporin kombinasyonu yerine sadece sirolimus kullanılabilir. Böylece kalsinörin inhibitörlerinin toksik etkilerinden kaçınılabilir.

m-TOR inhibitörlerinin tümör hücrelerini küçülttüğü yönünde yayınlar da vardır. Örneğin, rapamisin derivativesi olan temsirolimus renal hücreli kanserlerde bu amaçla denenmektedir (48). m-TOR kompleksi-1 ve S6 kinaz hücre büyümesi, proliferasyonu ve metabolizmasında anahtar rol oynar. Ayrıca m-TOR inhibitörleri vasküler endotelial büyüme faktörlerini (VEGF) inhibe ederek endotel hücre proliferasyonunu engeller ve kanser hücre yaşam süresini kısaltır. VEGF inhibisyonu tümör migrasyonunu ve beslenmesini bozmakta, vasküler tromboza neden olarak tümör hücrelerinin küçülmesine yol açmaktadır. Sonuçta, m-TOR inhibitörlerinin proliferasyon sinyal iletimini engelleyerek ve m-TOR yolağını keserek tümör büyümesi ve metastazları azalttığı düşünülmektedir (49).

Kalsinörin İnhibitörleri: Siklosporin ve Takrolimus

Siklosporin (CsA): Fungal kaynaklı bir makroliddir. Kalsiyuma bağılı IL-2 sentezini engelleyen siklik bir peptiddir. Sitoplazmaya geçen CsA reseptörü olan siklofiline bağlanarak kalsinörin enziminin aktivitesi ve nükleer faktör aktivasyonu engellenir. Böylece IL-2 ve IL-2 reseptör ekspresyonu inhibe edilir. Sonuçta lenfosit profilerasyonu durdurulmuş olur (21).

Siklosporinin metabolizması karaciğerde sitokrom P450IIIa enzimi ile gerçekleşmektedir. Metabolize olduktan sonra safra yoluyla atılmaktadır. Siklosporinin %80'i karaciğerden metabolize olmakta, % 20'si de gastrointestinal sistem ve böbrekte metabolize olmaktadır. Üriner atılımı % 6 civarındadır (50, 51).

Takrolimus: İlk kez 1994 yılında karaciğer transplantasyonları sonrasında kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Streptomyces tsukubaensis tarafından üretilir. Bir immunofilin olan FK506 bağlayıcı protein bağlanarak kalsinörini inhibe eden bir kompleks meydana getirir. Sonuçta siklosporin gibi IL-2 inhibe edilir.

Siklosporinin kullanımında ilaç düzeyi takibi önemlidir. İlaç düzeylerinin düşük olması akut ve kronik rejeksiyona neden olurken, yüksek olması ise yan etkilerin artışına neden olmaktadır. Rejeksiyon gelişmemesi için özellikle postoperatif ilk 1 ay oldukça dikkatli monitörize edilmelidir. İlaç düzeyi ile hipertansiyon, hiperlipidemi, glukoz intoleransı ve nefrotoksisite gibi majör yan etkiler arasında sıkı bir ilişki vardır. Posttransplant ilk gün 9-10 mg/kg dozunda verilerek sonraki günlerde 4-5 mg/kg bölünmüş dozlarda idame dozuna geçilmelidir. C0 düzeyleri ilk iki ayda 250-350 ng/ml, sonraki dönemlerde de 100-250 ng/ml düzeylerinde tutulmalıdır (52).

Siklosporine bağlı komplikasyonlardan bir diğeri olan hipertansiyon oldukça sıktır. Hipertansiyon gelişiminde Vazokonstrüktör ve vazodilatatör mekanizmalar arasındaki dengesizlik önemli rol oynar. Vazodilatatör etkili olan prostoglandin ve nitrik oksit kan düzeylerini azaltır. Vazokonstrüktör etkili olan anjiyotensin 2, endotelin, tromboksan düzeylerini artırır. Ek olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonu da yapar (53). Bossaller ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hayvan modellerinde siklosporin tedavisi sonrasında endotelde nitrik oksit sentezinin ve idrarda nitrik oksit atılımının azaldığı gösterilmiştir (54).

Kalsinörin kullanımına bağlı Trombotik Mikroanjiyopati (TM) % 3-14 oranında görölmektedir. Daha sıklıkla Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) şeklinindedir. Hemolitik üremik sendrom nadir göröölür. Siklosporinin kesilmesiyle TM geriler. Takrolimus ile TM siklosporine göre daha az göröölür (55).

Siklosporin kullanımına bağlı gingival hiperplazi görölme oranı %30 civarındadır. Gingival hiperplazinin patogenezi açık değildir. Yapılan alışmalar sonucunda bazı inflamatuvar sitokinlerin, özellikle TGF-beta'nın, artışına bağlı olarak ekstraselüler matrikste kollajenöz protein artışı olduğu görölmüştür. Bulgular hafif bir inflamasyondan ağır inflamasyon ve hemorajiye kadar değişiklik gösterir (56, 57).

Siklosporinin diğer yan etkileri; hirsutizm, hipofosfatemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, hiperürisemi ve hiperlipidemidir (58, 59). Siklosporin ile takrolimusa göre daha sık oranda gingival hiperplazi, hirsutizm, hiperürisemi, LDL ve trigliserid yüksekliği görölmektedir (58).

Takrolimusun, siklosporine göre daha düşük nefrotoksisitesi vardır. Özellikle vazokonstrüktif ve pro-fibrinojenik etkileri siklosporine oranla daha

düşüktür. Renal biyopsi histolojik bulguları siklosporinle aynıdır (60, 61). Renal asit baz dengesini sağlayan moleküler mekanizmalar FK506 ile regüle edildiği için FK506 inhibisyonu ile renal tübüler asidoz meydana gelir (62). Takrolimus ve siklosporinin hipertansif etkileri karşılaştırıldığında takrolimus daha avantajlı görünmektedir (63).

Takrolimus ile siklosporine oranla diyabetes mellitus, nörotoksisite, diyare, hipomagnezemi daha sık görülür, ancak bu farkların nedeni açık değildir (62).

KRONİK ALLOGRAFT NEFROPATİSİ

Renal allograft nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerindendir. Renal transplantasyon adaylarının %25-30' unu bu hastalar oluşturur. Benzer olarak amerika'da yapılan böbrek nakillerinin %20'si öncesinde bir veya daha fazla renal allograft yemeziği gelişen hastalara yapılmaktadır.

İlk bir yıl içinde görülen greft yetersizliğinin en önemli nedeni; kronik rejeksiyon, transplant nefropati, kronik renal allograft disfonksiyonu, transplant glomerulopati, kronik allograft hasarı veya kronik allograft nefropati gibi değişik isimlerle adlandırılan ve nedeni tam olarak anlaşılamayan bir klinikopatolojik antitedir (64-73).

2007 yılında yayınlanan Banff 2005 kriterlerinin revizyonunda kronik allograft nefropatisi yerine "herhangi bir spesifik etyoloji olmaksızın intersisyal fibrozis ve tübüler atrofi (İTFA)" teriminin kullanılması önerilmiştir (74). Bunun nedeni kronik allograft nefropati teriminin etyoloji araştırılması için klinisyenlerin gösterdiği çabaları baskılamasıdır.

Kronik allograft nefropatisinin henüz tüm dünya tarafından kabul edilmiş diagnostik kriterleri olmadığı için sıklığı belirsizdir. Genel olarak aktif akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi ve açıklanabilir diğer durumlar olmaksızın transplantasyon sonrası en az üç ay sonra ortaya çıkan kronik allograft disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak ise kreatinin değerlerinde yavaş yavaş artış ile kendini gösteren greft fonksiyonlarında bozulma, giderek artan proteinüri ve bozulmuş hipertansiyon (67, 75) kontrolü olan hastalarda kronik allograft nefropatisinden şüphelenilmelidir. Bununla birlikte bu klinik tablolar belirginleştğinde konulan tanılar genellikle geçikmiş olup süreç sıklıkla greft kaybı ile sonuçlanır (71).

Kronik allograft nefropatisinin bulguları renal parankimin tamamında tespit edilebilir. Glomerüler kapiller duvar membranoproliferatif glomerülonefrit ile benzer olarak duble kontur görünümü ile kalınlaşmıştır. Ancak CAN da dens depozit birikimi gözlenmez. Banff klasifikasyon sistemine göre CAN ın en karakteristik bulguları çift kontur görünümü ile birlikte tubuler atrofi ve intersisiyel fibrozis varlığıdır (76-78). Glomerül lobüler patern gösterebilir, vakanın şiddetine göre segmenteal veya global skleroz eşlik edebilir. İmmun kompleks birikimi genellikle transplant glomerulopatiye ait bulgu değildir.

İntersisiyumda ise tubuler atrofi ve tubul hücre kaybı ile ilişkili selüler infiltrasyon ve yama tarzında fibrozis görülebilir. Bu spesifik olmayan bulgular başta kalsinörin toksisitesi (79) olmak üzere diğer birçok patolojiye eşlik edebilir. Peritübüler kapillerde görülen yarıklar ve tabaklanma elektron mikroskopisi ile görülebilir ve hastaların %60 ında tespit edilebilir.

BANFF KRİTERLERİ

Kronik allograft nefropatisinin şiddetini klasifiye etmek amacı ile ilk kez 1997 yılında (76) oluşturulan BANFF kriterleri en son 2009 yılında revize edilmiştir. Glomerüler ve vasküler bulgular kronik allograft nefropatisi için çok daha spesifik olmalarına rağmen BANFF kriterleri kronik allograft nefropatisinin şiddetini intersisyel fibrozis miktarına, tubullerin atrofi ve kaybına göre sınıflandırır.

Grade I: İntersisyumun ve tubullerin hafif tutulumunu ifade eder (kortikal bölgenin %6'sı ve kortikal tubullerin %25 'i tutulur). Kronik allograft nefropatisi ile ilişkili vasküler ve ve glomerüler bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir.

Grade II:İlımlı intersisyel fibrozis ve tubuler atrofiyi ifade eder (kortikal alanın %6-25'inde ve kortikal tübüllerin %26-50'inde değişiklikler görülür). Grade I deki spesifik değişiklikler görülebilir veya görülmeyebilir.

GradeIII: Şiddetli intersisyel fibrozis ve tubuler atrofiyi ifade eder (hem kortikal alanda hemde kortikal tubullerin % 50 den fazlasında spesifik değişiklikler görülür)

Ayırıcı Tanı:

Kronik allograft nefropatisinin ayırıcı tanısında kronik allograft disfonksiyonu yapan ve /veya benzer histopatolojik bulgulara neden olan birçok faktör değerlendirilmelidir.

Renal Disfonksiyon:

Rekürrent ve Yeni Başlangıçlı Glomerülonefrit: Hastanın anamnezinde geçirilmiş glomerülonefrit öyküsü ve renal biyopsi bulguları rekürrent veya yeni başlangıçlı glomerülonefrit ayırımında yardımcı olabilir. Özellikle transplant biyopsisinde fokal segmental glomeruloskleroz varlığında renal

yetmezlik nedeni FSGS olan hastalar rekürrent fsgs yönünden araştırılmalıdır. Bu durumlarda hastanın hikayesi genellikle ayırıcı tanıda yardımcı olur. Rekürrent FSGS de genellikle transplantasyon sonrası günler ve haftalar içerisinde proteinüri görülürken yeni başlangıçlı glomerülonefritlerde ise genellikle nakilden 3 ay sonra proteinüri başlar ve sonrasında yavaşca artma eğilimindedir.

Polyoma Virus Allograft Nefropati: Polyoma virus allograft nefropati genellikle kendini subakut progresif allograft disfonksiyon ile gösterir. Tanıda idrarda decoy hücrelerinin tespiti faydalıdır, ancak serum veya idrarda PCR yöntemi ile virüsün tespiti daha spesifiktir.

Renal Arter Stenozu: Renal transplant hastasında ACE inhibitörü veya ARB kullanımı sonrası meydana gelen glomerüler filtrasyon oranında geçici düşme renal arter stenozu düşündürmelidir ancak tanı koydurucu değildir. Persistan kontrolsüz hipertansiyon, sık akut pulmoner ödem atakları, kan basıncında akut yükselmeler renal arter stenozlu hastalarda görülebilen diğer durumlardır. Kesin tanı görüntüleme yöntemleri ile konur.

Üreter Obstrüksiyonu: Üreter obstrüksiyonu genellikle kendini serum kreatininde artışlar ile gösterir. Greft denerve olduğundan dolayı hastalarda klinik olarak genellikle ağrı ve benzer şikayetler olmaz. Ultrasonografi ile hidronefroz tespit edilmesi tanıda yardımcıdır (80)

Benzer Histolojik Bulgular:

Kronik allograft nefropati histolojik görünüm olarak MPGN paternine neden olabilecek patolojilerden ayırt edilmelidir. Transplant sonrası dönemde MPGN rekürrent veya de novo olarak ortaya çıkabilir. HCV (+) hastalarda ayırım zorlaşabilir çünkü MPGN özellikle hepatit C enfeksiyonu ile ilişkili olabilir. Bu iki patolojik durumun ışık mikroskopisi ile ayırımı mümkün değildir.

Elektron mikroskopisinde glomeruler bazal membranda kalınlaşma ve duplikasyon olması ve bu tabloya immun depositlerin eşlik etmemesi CAN lehinedir. HCV ilişkili MPGN de ise subendotelyal immun deposit birikimi baskın görünümüdür. Ayrıca HCV pozitifliği tek başına tanı koydurmaz, hastalarda eş zamanlı kronik allograft nefropati olabilir (81).

İntersisyel Fibrozis: Kronik Allograft nefropatiye bağlı belirgin intersisyel fibrozis diğer fibrozis etkenlerinden ayırt edilmelidir. Özellikle kalsinörin kullanan hastalarda fibrozis belirgin olabilir. Bu durumda glomerulopatinin karakteristik histolojik bulguları veya peritubuler bazal membranda yarıkların görülmesi ve tabakalanma oluşması kronik allograft nefropati ile uyumludur. Diğer yandan yeni oluşmuş hyalin arteriolar değişiklikler ise siklosporin nefrotoksitesisi için spesifiktir (76).

Kronik Allograft Nefropatisinin Engellenmesi ve Tedavisi:

Kronik renal allograft rejeksiyonun engellenmesi ve yönetilmesi transplant nefrologlarının üstesinden gelmesi gereken önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (64, 65, 70, 82, 83). Kronik allograft nefropati sürecinde zamana bağlı bir çok faktör rol oynadığından engelleme ve tedavi stratejilerinin transplantasyon sonrasında geçen zamana göre ayarlanmasında fayda vardır (84). Örneğin transplantasyon sonrası ilk bir yıl içerisinde rejeksiyonun engellenmesi için önlemlerin alınması gerekirken takip eden yıllarda stabil seyreden hastalarda tedavi, kalsinörin inhibitörlerine maruziyetin azaltılmasına odaklanmalıdır.

İmmunsupresifler:

Birçok çalışmanın sonucunda akut rejeksiyon ataklarının kronik allograft nefropati gelişiminde önemli bir payı olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile akut rejeksiyon ataklarının engellenmesinin kronik allograft disfonksiyonun gelişimini engelliyeceği açıktır. Ancak yetersiz immunsupresyon ve ilaç kullanımında uyumsuzluk durumları dışında klinik ve histolojik olarak

bulguları oturmuş kronik allograft nefropatili hastalarda immunsupresif tedavi genellikle etkili değildir. Allograft biyopsisinde akut rejeksiyon ile uyumlu bulgular varlığında intravenöz pulse veya oral mini pulse kortikosteroid tedavileri faydalı olabilir.

İmmunsupresif Tedavilerin Dozları ve Tipleri:

Değişik immunsupresif rejimlerinin artmış veya azalmış kronik allograft nefropati gelişme riski ile ilişkili olabilir. Bu konu ile ilişkili olarak 2009 yılında 12 randomize çalışmada 635 kronik allograft nefropatili hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve sonuç olarak kalsinörin inhibitörlerinin kesilerek mikofenolat veya rapamisin ile değiştirilmesinin güvenilir olduğu ve faydalı etkilerinin olabileceği düşüncesi gelişmiştir (85). Bununla birlikte çalışmaların metodolojik kalitesi düşük olduğu konusunda yoğun eleştiriler yapılmış ve immunsupresif tedavinin yönetimi konusunda konsensus sağlanamamıştır.

Kalsinörin inhibitörlerine maruziyet:

Birçok çalışmada kalsinörin inhibitörlerine özellikle de siklosporin maruziyetinin kısıtlanması ile kronik allograft nefropati arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (80). Bu çalışmalar renal fonksionları normal yada bozuk olan hastalarda siklosporin dozunun azaltılması veya kesilmesi yada siklosporin içermeyen immunsupresif rejimi kullanılmasını kapsamaktadır. Bu konu hakkında en geniş metaanaliz 2011 yılında yapılmıştır (86). Bu meta analizde standart kalsinörin içeren immunsupresif rejimi ile kalsinörin inhibitörleri hiç kullanılmayan veya kullanımı minimize edilen rejimler, 56 çalışmada toplam 11, 337 hastanın verileri ile karşılaştırıldığında greft disfonksiyonu yönünden anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bununla birlikte 17 çalışmada (4131 hasta) kalsinörin kullanımının her türlü nedene bağlı

greft disfonksiyonunu oranını azalttığı gösterilmiştir ayrıca bu çalışmalarda rejeksiyon oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

2005 yılında özellikle kalsinörin inhibitörlerinin yerine sirolimus kullanılan immunsupresif rejimlerine geçilen hastalar değerlendirildiğinde, kalsinörin inhibitörlerinin bırakılmasının artmış kreatinin klirensi, azalmış hipertansiyon riski ilişkili olduğu, fakat bu hastalarda aynı zamanda akut rejeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir (87). hastaların bir yıllık takiplerinde ise greft ve hasta kaybı oranının benzer olduğu görülmüştür.

Siklosporin ve takrolimuslu immunsupresif rejimlerinin karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda ise takrolimus içeren rejimlerde allograft fonksiyonlarında iyileşme ve akut rejeksiyon sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir.

Benzer olarak siklosporin bazlı rejimlerin takrolimus veya sirolimus içeren rejimler ile karşılaştırıldığı iki prospektif protokol biyopsi çalışmasında kronik renal disfonksiyon yönünden takrolimus veya sirolimus içeren rejimler ile daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür (88, 89). Sirolimus çalışmasında 2 yıllık takiplerde siklosporin bazlı rejimlerin sirolimus kullanımına göre daha yüksek serum kreatinin seviyeleri, daha düşük glomerüler filtrasyon oranları ve kronik allograft nefropatisinin artmış histolojik bulguları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (89). Takrolimus kullanan hastalarla sirolimus kullanan hastaların ilk bir yıllık verileri karşılaştırıldığında hasta ve aloograft sağkalımı, akut rejeksiyon sıklığı, glomerüler filtrasyon oranlarının benzer olduğu görülmüştür. İlk yıl sonunda yapılan biyopsilerde intersisyel ve glomerüler lezyonlar benzerken, sirolimus kullanılan hastalarda tubuler değişiklikler daha azdır.

Mikofenolat mofetil kullanımı:

Kronik allograft nefropatinin engellenmesinde ve tedavisinde bir diğer strateji ise azatiyopirin yerine mikofenolat mofetil kullanılmasıdır. Yapılan

çalışmalarda tedavi rejimlerinde mikofenolat mofetilin eklenmesinin kreatinin klirensinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90).

Kortikosteroidlerin Kesilmesi:

Kortikosteroidlerin kesilmesinin artmıř allograft nefropati riski iliřkili olduđu dūřunūlmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk prospektif, randomize çift kōr kontrollū çalıřmada erken dōnemde steroid tedavisinin kesilmesi ile uzun dōnem dūřuk doz steroid tedavisi karřılařtırılmıřtır (91). Aynı immunsupresif tedaviyi alan hastaların bir kısmında nakilden sonraki 7. gūnde steroid tedavisi kesilirken diđer hastalarda ise doz titre edilerek 5mg/gūn dozunda altı ay devam edilmiřtir. 5 yıllık takip sonucunda kortikosteroid tedavisi erken kesilen hastalarda kronik allograft nefropati ve biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon riskinde anlamlı artış olduđu gōrūlmūřtur.

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI NEFROTOKSİSİTE

Siklosporin ve takrolimus ile tedavi edilen hastalar renal hasar gelişimi açasından yüksek risk altındadırlar (92). Kalsinörin inhibitör nefrotoksitesisi (CIN) genellikle kendisini ilaç dozunun azaltılması ile gerileyen akut azotemi veya geri dnūřūmlū olmayan progresif renal hastalık olarak gösterir (93-96). Kalsinörin inhibitörlerinin diđer nefrotoksik etkileri ise tubuler disfonksiyon ve akut greft kaybına yol açaabilen hemolitik üremik sendrom olarak sayılabilir (93).

Akut Kalsinörin İnhibitör Nefrotoksitesisi

Yapılan çalışmalarda siklosporinin afferent ve efferent arteriollerde vazokonstrüksiyon yaparak renal kan akımını azalttığı ve bōylelikle glomerüler filtrasyon oranını azalttığı gōsterilmiřtir (97). Vazokonstrüksiyonun net mekanizması kesin olarak açaıklanamamıştır. Ancak endotel hūcre

fonksiyonlarında bozulmaya bağlı olarak vazodilatatör mediatörlerde azalma, vazokonstrüktör mediatörlerin salınımında artış meydana geldiği ve buna bağlı olarak vazokonstrüksiyon olduğu düşünölmektedir (97-100). Ek olarak sempatik tonus ve TGF β -1, endotelin-1 gibi moleküllerde vazokonstrüksiyona katkıda bulunur (100, 101). Siklosporin tarafından indüklenen renal vasküler tonus zamanla azalma göstermez. İdame siklosporin tedavisi ilaç dozu ve ilaç alındıktan iki-dört saat sonra ulaşılan plazma serum pik siklosporin seviyeleri ile korele olarak renal plazma akımında ve glomerüler filtrasyon oranında geçici azalmalar ile ilişkilidir (99). Bu fonksiyonel anormallikler aynı zamanda düşük serum ilaç düzeylerinde azalma gösteren endotelinin idrardan atılımı ile ilişkilidir. Endotelin reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalar siklosporine bağlı olarak gelişen renal afferent arteriolar vazokonstrüksiyonda mediatör olarak endotelinin rol oynadığını düşöndörmektedir (97). Renal transplantlı hastalarda kalsiyum kanal blokleri kullanımı sonrası endotelin atılımında artış olmaksızın renal arter vazokonstrüksiyonunun engellendiği görölmüştür (99). Siklosporin ile tedavi edilen nakilli hastalarda hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılmasıındaki temel nedenlerden biride bu gözlemlerdir.

Vasküler dirençteki artışın klinik yansımaları ise kendini plazma kreatinin konsantrasyonunda artış ve hipertansiyon olarak göstermektedir (93, 101, 102). Ek olarak siklosporine bağlı meydana gelen vazokonstrüksiyon akut tubuler nekroz iyileşmesinde gecikme ve ciddi vakalarda primer afonksiyone grefte neden olabilir. Bu komplikasyonlar özellikle uzamış iskemi zamanı ve yüksek siklosporin dozlarında (103). ortaya çıkar. Bununla birlikte terapötik dozlarda bile hastalarda nefrotoksisiteye ait bulgular görölebilir.

Tekrarlayan renal iskemi epizodlarının kronik siklosporin nefrotoksisitesine katkı yapıyor olması muhtemeldir. Kalsiyum kanal blokleri

verildikten sonra devam eden endotelin salınımı; damar hasarının devam ettiğini, kısa dönem vazokonstriksiyonun engellenmesinin uzun dönem damar hastalığından korunmada yeterli olmadığını düşündürmektedir. Yani tek başına kalsiyum kanal blokerleri siklosporine bağlı nefrotoksisite oluşumunu engelleyememektedir. Akut siklosporin nefrotoksisitesi genellikle tedavinin kesilmesine cevap verir, hastanın hem kreatinin düzeyleri hemde sistemik kan basıncı bazal değerlerine geriler (100).

Klinik olarak en önemli problemlerden biri ise akut siklosporin nefrotoksisitesi ile akut rejeksiyon ayırımının yapılmasıdır. Ayırım yapabilmek için tanımlayıcı tek tetkik greft biyopsisidir. Bununla birlikte siklosporin tarafından indüklenen spesifik patolojik değişiklik yoktur. Tanıyı çoğunlukla biyopside akut rejeksiyon bulgularının olmaması ve ilaç kesildikten sonra renal fonksiyonların bazal değere gerilemesi düşündürür. Ek olarak biyopside rejeksiyon bulgularının olması eş zamanlı siklosporin nefrotoksisite olabilme riskini ekarte ettirmez.

AKUT KALSİNÖRİN KULLANIMINA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE

- Akut afferent arteriolopati: Endotelial şişme, vakualizasyon: nekroz ve myositlerin yerine erken dönem hyalin tabakasının geçmesi.
- Tubulopati: özellikle proksimal düz tübüllerde küçük, dağılmış vakuoller
- Trombotik mikroangiopati (nadiren görülür)

AKUT SELÜLER REJEKSİYON

- Aktif lenfositlerin intersisiyel infiltrasyonu
- Lenfositik tubulit: Tubüllerde HLA-DR ekspresyonu
- Lenfositik intimal arteritis

AKUT HUMORAL REJEKSİYON

- Küçük arterlerin ve/veya arteriollerin fibrinoid nekrozu
- Glomerüler mikrotrombi
- Peritubuler kapillerde nötrofiller
- İskemik tubuller hasar
- Peritubuller kapiller boyunca kompleman 4d birikimi

AKUT TUBULER NEKROZ

- Tubullerde dilatasyon veya düzleşme
- Fırçamsı kenar kaybı
- İntersisyel ödem
- Genişlemiş rejeneratif nükleus

Tablo1: Akut kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesinde ayırıcı tanı (104)

Kronik Kalsinörin İnhibitör Nefrotoksisitesi

Kronik kalsinörin nefrotoksisitesi kendini glomerüler ve vasküler hastalığa bağlı olarak böbrek yetmezliği, tubuler fonksiyonlardaki anormallikler ve kan basıncında yükselme ile gösterir. Siklosporin rejeksiyona bağlı greft kaybını engelliyerek greft ömrünü uzatmasına rağmen uzun dönem siklosporin kullanımının kronik allograft riskinde artış ile ilişkili olduğuna dair çok miktarda kanıt mevcuttur.

Patogenezi:

Renal biyopsi primer endotel hasarı düşündüren obliteratif arteriolopati ile uyumludur. Glomerüllerde iskemik kollaps veya skar dokusu, tubullerde vakuolizasyon, global ve fokal segmental glomerulosklerozis ve intersisyonel fibrozis görülebilir (92, 94, 96, 105, 106). Bu tür patolojik değişiklikler yüksek

dozlarda daha erken dönemlerde olmak üzere hem yüksek hemde düşük doz siklosporin kullanımında görülebilir (105, 107, 108). Siklosporin kullanan hastalarda ilaç dozu ve kullanım süresi ile histolojik değişiklikler karşılaştırıldığında 6 ay boyunca yüksek doz siklosporin kullanan hastalarda geriye dönüşümlü hafif arteriolar hyalinozise ait bulgular gözlemlenmiştir. Bununla birlikte 3 yıl boyunca düşük dozda siklosporin kullanan hastaların yapılan histolojik incelemede şiddetli ve geriye dönüşümsüz arteriolar hyalinozis bulguları tespit edilmiştir (109). Sonuç olarak siklosporine bağlı nefrotoksisite gelişiminde ilaç dozu kadar ilaç kullanım süresinin de önemli olduğu vurgulanmıştır.

Kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesinin fizyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, intersisyal fibrozis gelişimi osteopontin in artmış ekspresyonuna (110), kemokinlere (111) ve ekstraselüler matriksin önemli bir stimülatörü olan TGF-beta (112, 113) ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar TGF-beta nın siklosporine bağlı nefrotoksisite gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Siklosporin verilen deney farelerinde anti- TGF-beta tedavisinin nefrotoksisite gelişimini belirgin olarak baskıladığı gösterilmiştir. TGF-beta salınımı azalmış nitrik oksit sekresyonu ve artmış anjiyotensin II konsantrasyonu ile korelasyon göstermektedir. ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin II bloker lerinin kalsinörin nefrotoksisitesindeki faydalı etkilerinin bundan kaynaklandığı düşünülmektedir (110, 112, 114). Ek olarak siklosporinin p53, ve Fas-ligand gibi apoptotik genlerin ekspresyonunu indüklediği bilinmektedir (115). Ayrıca siklosporine maruz kalan böbrekte apoptotik aktivite artmaktadır (116). Siklosporin- apoptozis ilişkisi hücrelerde ve renal tubullerdeki kaybın ve buna eşlik eden fibrozisin nedenini açıklamaya yardımcı olabilir.

KRONİK KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜNE BAĞLI NEFROTOKSİSİTE

- Hyalin arteriolopati: myositler adventisyaya yayılan hyalin depositler ile yer değiştirmiştir.
- Nonspesifik segmental veya global glomeruler skleroz
- Yama tarzında intersisyal fibrozis ve tubuler atrofi

KRONİK REJEKSİYON

- Transplant arteriolapati: yeni başlamış intimal fibrozis, intimada köpük ve veya mononükleer hücreler
- Transplant glomerülopati: çift kontürlü glomerüler kapillerler
- Transplant kapilleropati:elektron mikroskopisinde beş veya daha fazla çembersel bazal membran tabakası olan peritübüller kapillerler, kompleman 4d pozitifliği
- İntersisyel fibrozis ve tubulopati

KRONİK ALLOGRAFT NEFROPATİ

- Arterlerde intimal fibroelastozis
- Spesifik olamaya segmental veya global sklerozis
- İntersisyel fibrozis ve tubuler atrofi

Tablo2: Kronik kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesinde ayırıcı tanı (104)

Siklosporin Dozu:

Siklosporinin immunolojik olarak efektif olduğu ancak progresif renal disfonksiyona neden olmadığı bir doz aralığını yeterli çalışmalar olmadığı için belirlemek zordur. Kısa süreli çalışmalar düşük doz siklosporin tedavisinin renal disfonksiyona neden olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte idame dozlarda uzun dönem siklosporin veya takrolimus maruziyeti ile kronik allograft disfonksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir (95, 109, 117, 118) Kalsinörin nefrotoksisite zaman ilişkisini değerlendirilen bir çalışmada ilk bir yıl içerisinde gerçekteşen erken dönem böbrek hasarının primer sorumlusu olarak akut rejeksiyon ve persistan erken dönem subklinik

rejeksiyon gibi immunolojik faktörlerden kaynaklandığı görülmüştür. İlk bir yıldan sonra yapılan histolojik çalışmada ise progresif high grade arteriolar hyalinozis, glomerulosklerozis ve tubulointersisiyel hasar tespit edilmiştir. Bu bulgular daha çok kalsinörin inhibitörlerine bağlı böbrek hasarı lehine yorumlanmıştır. On yıl sonra yapılan kontrollerde ise hastaların %60 'ında ciddi allograft nefropatisi olduğu gözlemlenmiştir. Bu hastaların glomerüllerinin %40 'ında glomerulosklerozis izlenmiştir.

Kronik Kalsinörin İnhibitör Nefrotoksitesinin Engellenmesi

Hem otoimmun hastalıklarda hemde transplantasyon immunolojisinde yoğun kalsinörin inhibitörü kullanımı olduğundan dolayı nefrotoksik etkilerini azaltabilmek amacı ile ciddi çaba gösterilmiştir. Balık yağı, kalsiyum kanal blokerleri, tromboksan sentez inhibitörleri ve pentoksifilin gibi bir çok ajan nefrotoksitesinin engellenmesi amacı ile denenmişse de, etkili sonuçlar alınamamıştır.

Balık yağı tromboksan sentezini inhibe eden omega-3 yağ asitleri içerir. Bu sayede siklosporine bağlı vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişimini azaltır ve immunosupresif etkileri nedeni ile yeni sitokin oluşumunu baskılar. Kötü tadı nedeni ile yutma problemleri ve hemostazda bozulmalar potansiyel dezavantajlarıdır. Balık yağı kullanımı ve siklosporin nefrotoksitesinin engellenmesi ilgili çalışmalarda çıkan sonuçlar çelişkilidir. Ancak konu ile ilgili 2007 yılında yapılan metaanalizde balık yağı kullanımının klinik fayda ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (119).

Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarda eş zamanlı kalsiyum kanal blokeri kullanımının renal vazokonstriksiyonu azaltarak siklosporin nefrotoksitesini önleyebileceğini düşündürmektedir (120). Bununla birlikte bu ajanların greft ömrünü uzattığına dair herhangi bir kanıt yoktur (121, 122). Örnek olarak bir çalışmada tedavi protokolünde diltizem olan ve olmayan

olmak üzere siklosporin kullanan 117 hastanın post transplant dönem verileri incelendiğinde iki grup arasında kan basıncı, plazma kreatin konsantrasyonu, rejeksiyon atağı sayısı ve greft kaybı oranı yönünden anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

MONOSIT KEMOATRAKTAN PROTEIN (MCP-1)

Kemokinler yapısal olarak sitokinler ile ilişkili olan ve asıl görevi hücre trafiğini kontrol etmek olan heparin bağlayıcı proteinlerdir. İlk olarak 1977 yılında platelet faktör 4 purifi edilmiştir (123). Sonrasında yapılan çalışmalar ile 50 insan kemokini ve 20 kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Kemokinler

molekölün N-terminal ucundaki sistin kalıntılarına sayısı ve lokalizasyonuna göre altgruplara ayrılırlar. Bu altgruplar CXC, CC ve C olarak isimlendirilirler (124)

Monosit kemoatraktan protein -1 (MCP-1/CCL2) C-C kemokin ailesinin bir üyesidir. Monositler için potent kemotaktik faktördür. CCL-2 ilk bulunan C-C kemokindir. 17. Kromozomda lokalizedir. 76 aminoasitten oluşur ve 13kDa büyüklüğündedir.

CCL2 endotelyal hücreler, fibroblastlar, epitelyal hücreler, düz kas hücreleri, mezengial hücreler astrositik hücreler, monositik ve mikrogial hücreler gibi birçok hücre tarafından üretilir (125-128). Bu hücreler dokularda ve dolaşımda antiviral immun cevap için önemlidir. Bununla birlikte CCL2 nin asıl kaynağının monosit/makrfajlar olduğu bilinmektedir (129). CCL2 monositler, hafıza T hücreleri ve NK hücrelerinin göçünü ve infiltrasyonunu düzenler.

CCL2 kemokin ailesinin hakkında en çok çalışılan üyesidir. Multiple skloroz (130), romatoid artrit (131), ateroskleroz (132) ve insülin dirençli diyabet gibi (133). birçok hastalığın tedavisinde potansiyel müdahale noktası olduğu düşünülmektedir.

Böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde MCP-1'in önemli bir rol üstlendiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Lokal olarak üretilen MCP-1'in özellikle tubulointersisyel hastalıkların başlangıç ve ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu bulgu MCP-1 eksik olan farelerle yapılan deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur. Nefrotik serumun indüklediği nefritik sendromlu fareler mcp-1 (-) ve vahşi tip olarak ayrılıp karşılaştırıldıklarında, MCP-1 (-) farelerde daha az tubulointersisyel lezyon olduğu gözlenirken, glomerüler lezyonlarda farklılık bulunamamıştır (134). Bununla birlikte yapılan

çalışmalarda inflamatuvar veya inflamatuvar olmayan glomerüler hasarlarda glomerüler MCP-1 ekspresyonunun glomerüler hasarla korelasyon içinde olduğu tespit edimiştir (135, 136). Dolayısı ile glomerüler hastalıklarda da MCP-1'in katkısı olduğu söylenebilir. İlginç olarak kresentik glomerulonefritli hastalarda MCP-1 sadece tubuler epitel hücreleri ve tubulointersisyumu infiltrate eden lokositlerden değil aynı zamanda kresentlerden ve parietal epitelden de salınmaktadır (137). Diğer önemli bir bulgu ise böbrek hasarı olan insan ve hayvanlarda idrarla atılan MCP-1 düzeyinin albumin /protein atılımı ve renal hasarın şiddeti ile korele olarak artmasıdır (138, 139). Mezengial hücrelere ek olarak idrarda bulunan MCP-1'in diğer kaynakları endotelial hücreler, mononükleer hücreler (140, 141) ve tubuler epitel hücrelerdir (141, 142). Tubuler hücreler tarafından MCP-1 üretiminin artırılması sitokinler tarafından indüklenmesine (143, 144) ve üriner proteinlere maruz kalınmasına bağlı olabilir (145). Her iki durumda progresif renal hasarın mediatörüdür (146).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine Ocak 2011 - Kasım 2011 tarihleri arasında polikliniğimizde takipli en az 6 ay önce renal transplantasyon yapılmış 18-65 yaş arasında ve kreatinleri 2 mg/dl ve altında olan 80 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalarda standardizasyon açısından primer immünsüpressif tedavi olarak takrolimus, siklosporin, sirolimus ve everolimus yanında mikofenolat mofetil ve steroid birlikte kullanan hastalar çalışmaya alındı. Hastalarımıza bilgi verilerek onayları alınarak çalışmaya başlandı.

Çalışma grubuna alınan hastalar kullandıkları ilaç gruplarına göre kalsinörin inhibitörleri kullanan hastalardan siklosporin, takrolimus, m-TOR inhibitörleri kullanan hastalardan ise sirolimus ve everolimus grubu olarak 4 gruba ayrıldı. Siklosporin ve takrolimus kullanan hasta gruplarına 25'er hasta, sirolimus ve everolimus kullanan hasta gruplarına ise 15'er hasta alındı. Bu gruplarda hemoglobin, kreatin, ürik asit, 24 saatlik idrarda protein, kreatin klirensi, MCP-1 düzeylerine bakılarak karşılaştırıldı.

18 yaş altı ve 65 yaş üstü, kreatinleri 2 mg/dl ve üzerinde olan, diyabetes mellitus tanısı olan CRP yüksekliği olan hastalar, hepatit, malignitesi ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza alınan tüm hastalardan rutin kan tetkiklerine ek olarak MCP-1 çalışılması amacıyla kuru tüpe kan alındı. MCP-1 için alınan kan örnekleri 4000 devir/dakika 5 dakika çevrildikten sonra çalışmaya kadar -80 derecede saklandı.

Hastaların tam kan sayımları "SYSMEX X-E 2100" marka otomatik tam kan sayım aleti ile yapıldı. Hastalarda 24 saatlik idrar da protein düzeyi "ARHTECTC-1600" marka cihazla değerlendirildi. MCP-1 düzeyi ise "DiaSorin ETİ-Max 3000" marka cihazla ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Hastalarda diğ er rutin kan tetkikleri ve MCP-1 düzeyleri çalışıldıktan sonra her bir grubun MCP-1 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda One-Way ANOVA (Varyans analizi) testi kullanıldı. İstatistiksel değerlerde gruplar arasındaki anlamlılık durumları Post Hock LSD testi ile değerlendirildi. Sonuçlarda “p” değerinin 0,05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesinde takip edilen böbrek nakli yapılmış 80 hasta üzerinde yapıldı. Bu 80 hasta Grup 1 (siklosporin), Grup 2 (takrolimus), Grup 3 (sirolimus) ve Grup 4 (everolimus) olarak 4 grupta incelenmiştir. Siklosporin ve takrolimus grubuna 25'er, sirolimus ve everolimus grubuna ise 15'er hasta alındı. Siklosporin grubunda hastaların 16'sı erkek, 9'u kadın, takrolimus hastalarının 10'u erkek, 15'i kadın, sirolimus hastalarının 5'i erkek 10'u kadın, everolimus grubu hastalarının ise 9'u erkek 6'sı kadından oluşmak üzere toplamda 40 erkek ve 40 kadın çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda kronik renal yetmezlik nedenleri 25 hastada hipertansiyon, 15 hastada glomerülonefrit, 8 hastada vezikoüreteral reflü, 3 hasta nefrolitiazis, 3 hasta piyelonefrit, 1 hasta tübülointerstisyel nefrit, 25 hastada ise nedeni bilinmeyen olarak tespit edildi.

Hastaların yaşlarına bakıldığında Grup 1'de ortalama ve standart sapma $38,76 \pm 8,55$ minimum değer 24 ve maksimum değer 59 olarak, Grup 2'de ortalama ve standart sapma $40,5 \pm 10,4$ minimum değer 21 ve maksimum değer 60 olarak, Grup 3'de ortalama ve standart sapma $40,06 \pm 12,61$ minimum değer 25 ve maksimum değer 63 olarak, Grup 4'de ortalama ve standart sapma $37,20 \pm 10,87$ minimum değer 18 ve maksimum değer 60 olarak tespit edildi. Yaş açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Hb değerlerine bakıldığında Hb ortalama ve standart sapma değerleri Grup 1'de $13,15 \pm 1,63$ gr/dl, Grup 2'de $13,18 \pm 1,59$ gr/dl, Grup 3'te $11,83 \pm 1,66$ gr/dl, Grup 4'te $11,93 \pm 2,25$ gr/dl olarak tespit edilmiştir. Hb

değerleri açısından sirolimus ve everolimus grubu takrolimus ve siklosporin grubuyla karşılaştırıldığında sirolimus ve everolimus grubunda daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Sirolimus ve everolimus ile takrolimus ve siklosporin kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ferritin değerlerine bakıldığında ferritin ortalama ve standart sapma değerleri Grup 1'de $279,04 \pm 165,59$ gr/dl, Grup 2'de $230,24 \pm 183,27$ gr/dl, Grup 3'te $248,66 \pm 157,04$ gr/dl, Grup 4'te $207,49 \pm 172,06$ gr/dl olarak tespit edilmiştir. Ferritin açısından sirolimus, everolimus, takrolimus ve siklosporin kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Serum kreatin düzeyleri karşılaştırıldığında ortalama ve standart sapma Grup 1'de $1,39 \pm 0,31$ mg/dl, Grup 2'de $1,23 \pm 0,30$ mg/dl, Grup 3'de $1,24 \pm 0,47$ mg/dl, Grup 4'te $1,37 \pm 0,39$ mg/dl olarak bulunmuştur. Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).

GFR değerleri karşılaştırıldığında ortalama ve standart sapma Grup 1'de $64,48 \pm 18,87$ ml/dak, Grup 2'de $66,16 \pm 14,95$ ml/dak, Grup 3'de $67,13 \pm 15,59$ ml/dak, Grup 4'te ise $65,33 \pm 18,07$ ml/dak olarak bulunmuştur. Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 her biri kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p > 0,05$).

Ürik asit değerleri karşılaştırıldığında ortalama ve standart sapma Grup 1'de $7,26 \pm 1,62$ mg/dl, Grup 2'de $5,48 \pm 1,68$ mg/dl, Grup 3'de $4,82 \pm 1,43$ mg/dl, Grup 4'te ise $5,54 \pm 1,70$ mg/dl olarak bulunmuştur. Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 her biri kendi aralarında istatistiksel olarak

karşılaştırıldığında Grup 1'de diğerlerine göre ürik asit değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

24 saatlik idrarda protein değerleri karşılaştırıldığında ortalama ve standart sapma Grup 1'de $0,30 \pm 0,17$ gr/gün, Grup 2'de $0,21 \pm 0,11$ gr/gün, Grup 3'de $1,03 \pm 0,37$ gr/gün Grup 4'te ise $0,87 \pm 0,77$ gr/gün olarak bulunmuştur. Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 4 her biri kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2'de diğerlerine göre idrarda protein düzeyi Grup 3 ve Grup 4'e göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 4 her biri kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise Grup 1'de proteinüri düzeyi düşük çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Serum MCP-1 değerleri karşılaştırıldığında ortalama ve standart sapma Grup 1'de $343,40 \pm 155,43$ ng/dl, Grup 2'de $354,52 \pm 152,74$ ng/dl, Grup 3'de $197,13 \pm 101,37$ ng/dl, Grup 4'te ise $267,33 \pm 121,74$ ng/dl olarak bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2, Grup 3 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 2'nin MCP-1 değerleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2, Grup 4 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 2'nin MCP-1 değerleri anlamlı olmamasına rağmen yine yüksek çıkmıştır ($p>0,05$). Grup 1 Grup 2 ile Grup 3 Grup 4 ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tüm parametrelerin ortalama, standart sapma ve P değerleri Tablo da özetlenmiştir.

			YAŞ	Hb	Ferritin	Ürik asit
İLAÇLAR	Takrolimus	Ortalama	40, 52	13, 18	230, 24	5, 48
		Std. Sapma	10, 41	1, 59	183, 27	1, 68
	Siklosporin	Ortalama	38, 76	13, 15	279, 04	7, 26
		Std. Sapma	8, 55	1, 63	165, 59	1, 62
	Siroliimus	Ortalama	40,06	11, 83	248, 66	4, 82
		Std. Sapma	12, 87	1, 66	157, 04	1, 43
	Everolimus	Ortalama	37, 20	11, 93	207, 49	5, 54
		Std. Sapma	10, 87	2, 25	172, 06	1, 70
İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	Takrolimus Siklosporin		0, 552	0, 962	0, 316	0,001
	Takrolimus Sirolimus		0, 894	0,022	0, 742	0, 223
	Takrolimus Everolimus		0, 332	0,033	0, 685	0, 901

ASI

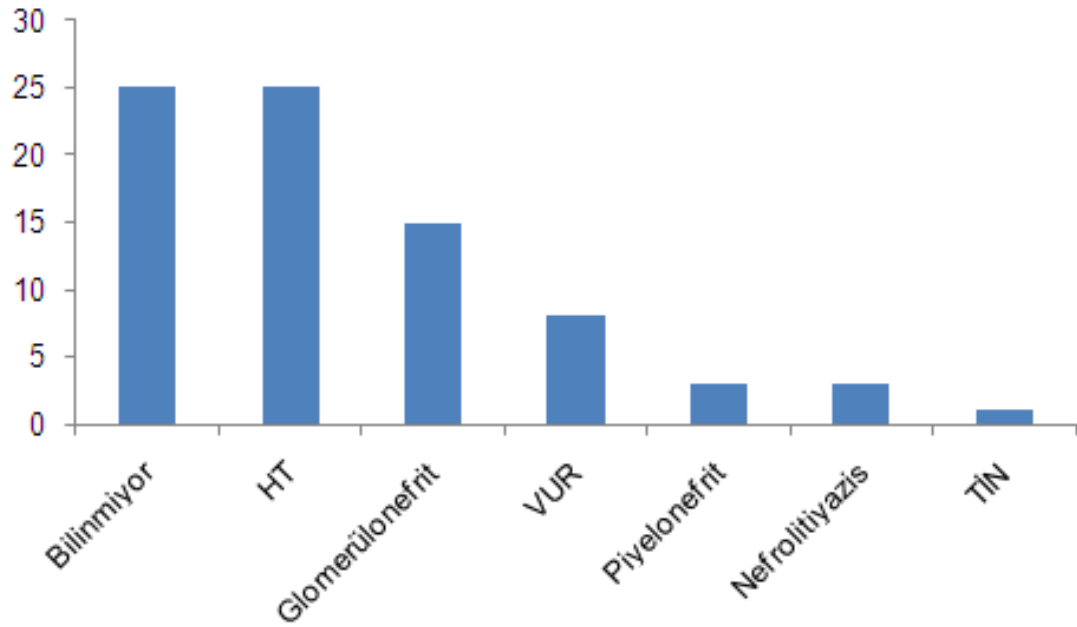
(P DEĞE RLERİ)	Siklosporin Sirolimus	0, 702	0,024	0, 588	0,001
	Siklosporin Everolimus	0, 648	0,037	0, 512	0,002
	Sirolimus Everolimus	0, 453	0, 877	0, 512	0, 230

			Kreatin	GFR	İdrarda protein	MCP-1
İLAÇLAR	Takrolimus	Ortalama	1, 23	66, 16	0, 21	354, 52
		Std. Sapma	0, 11	14, 95	0, 11	152, 74
	Siklosporin	Ortalama	1, 39	64, 48	0, 30	343, 40
		Std. Sapma	0, 31	18, 87	0, 17	155, 43
	Sirolimus	Ortalama	1, 24	67, 13	1, 03	197, 13
		Std. Sapma	0, 47	15, 59	0, 37	101, 37
	Everolimus	Ortalama	1, 37	65, 33	0, 87	267, 33
		Std. Sapma	0, 39	18, 07	0, 77	121, 74
	Takrolimus Siklosporin		0, 128	0, 727	0, 653	0, 780
	Takrolimus Sirolimus		0, 935	0, 861	0,001	0,001

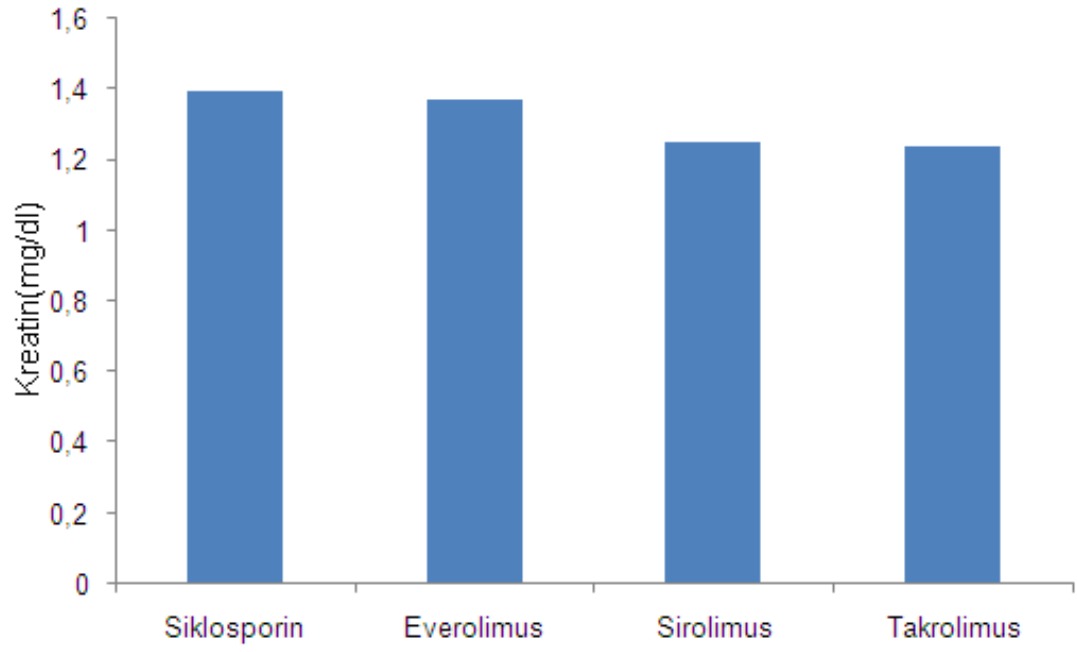
İLAŞT

IRILM ASI (P DEĞE RLERİ)	Takrolimus Everolimus	0, 271	0, 882	0,005	0,060
	Siklosporin Sirolimus	0, 215	0, 634	0,002	0,002
	Siklosporin Everolimus	0, 823	0, 878	0,013	0, 10
	Sirolimus Everolimus	0, 361	0, 772	0, 508	0, 174

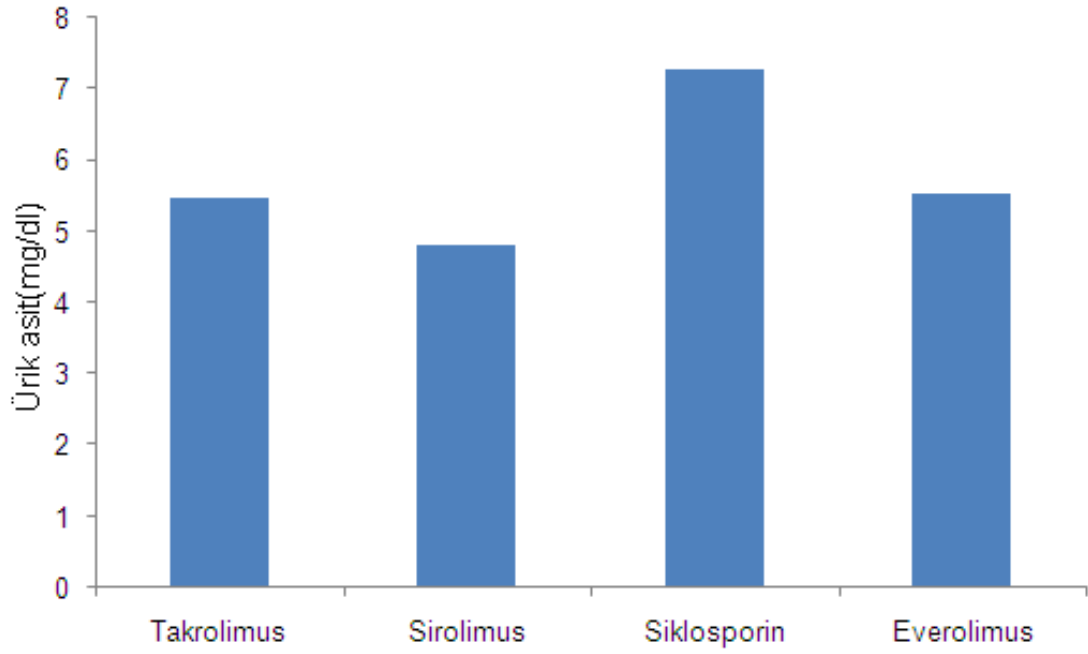
Tablo 3: Parametrelerin ortalama, standart sapma ve P değerleri



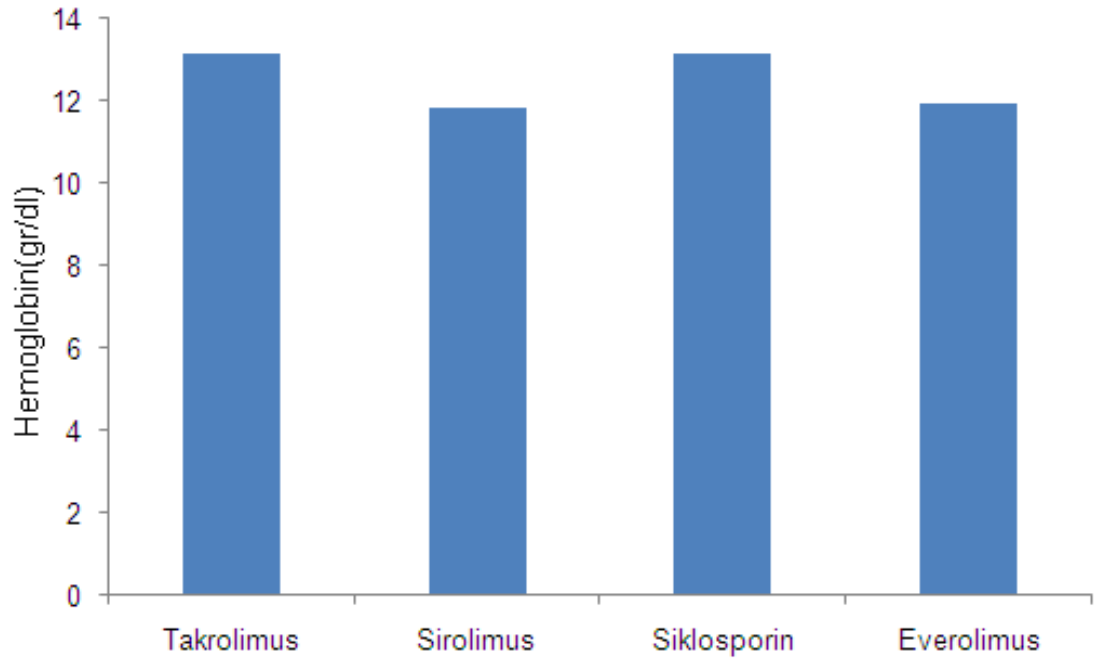
Grafik-1: Hastaların nakil öncesi renal yetmezlik nedenleri



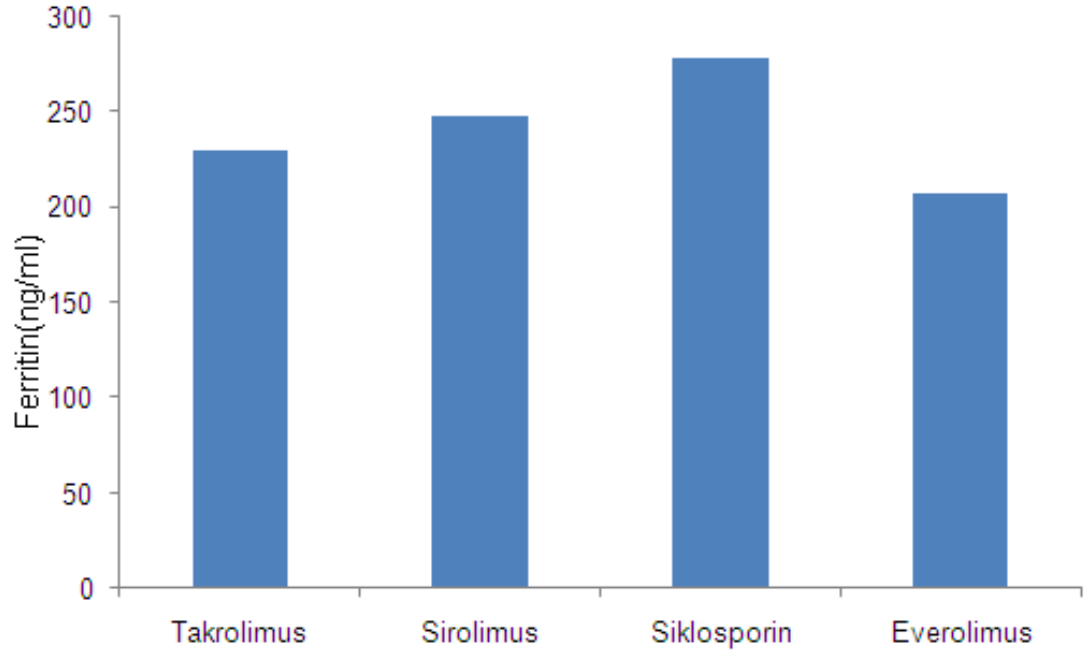
Grafik-2: İmmünsüpresif ilaçlarla kan kreatin ilişkisi



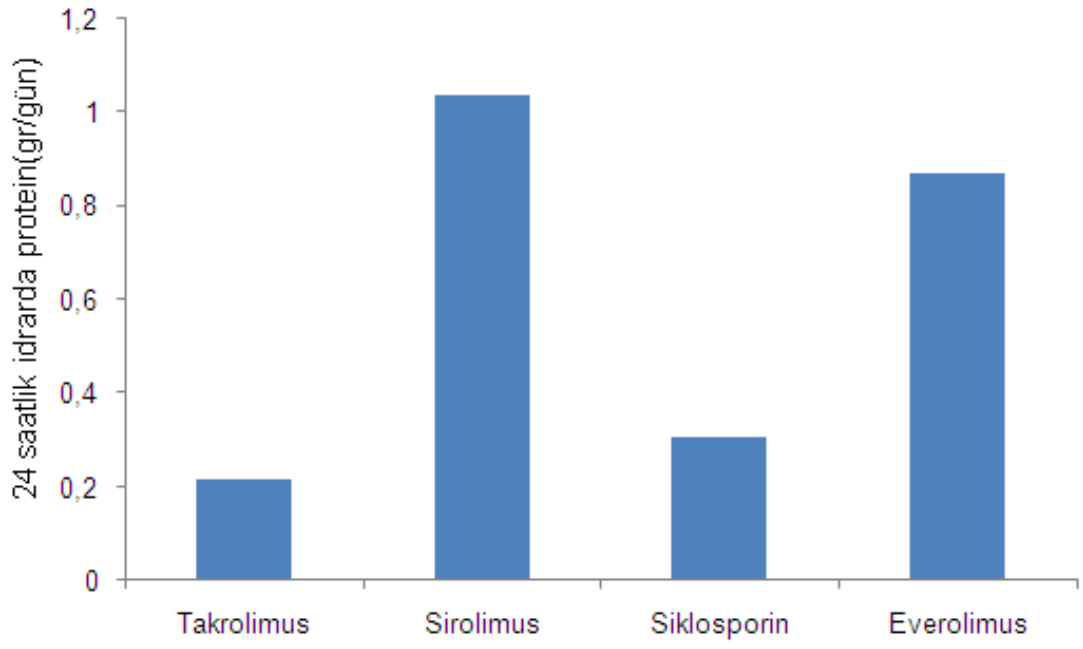
Grafik-3: İmmünsüpresif ilaçlarla ürik asit ilişkisi



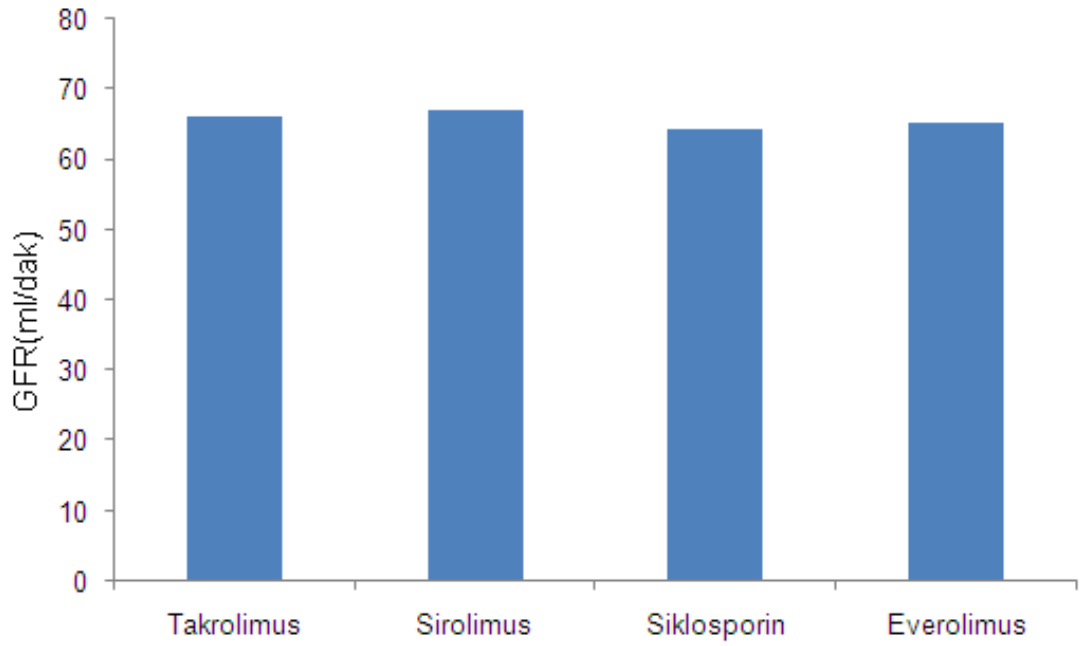
Grafik-4: Kullanılan immünsüpresif ilaçlarla hemoglobin ilişkisi



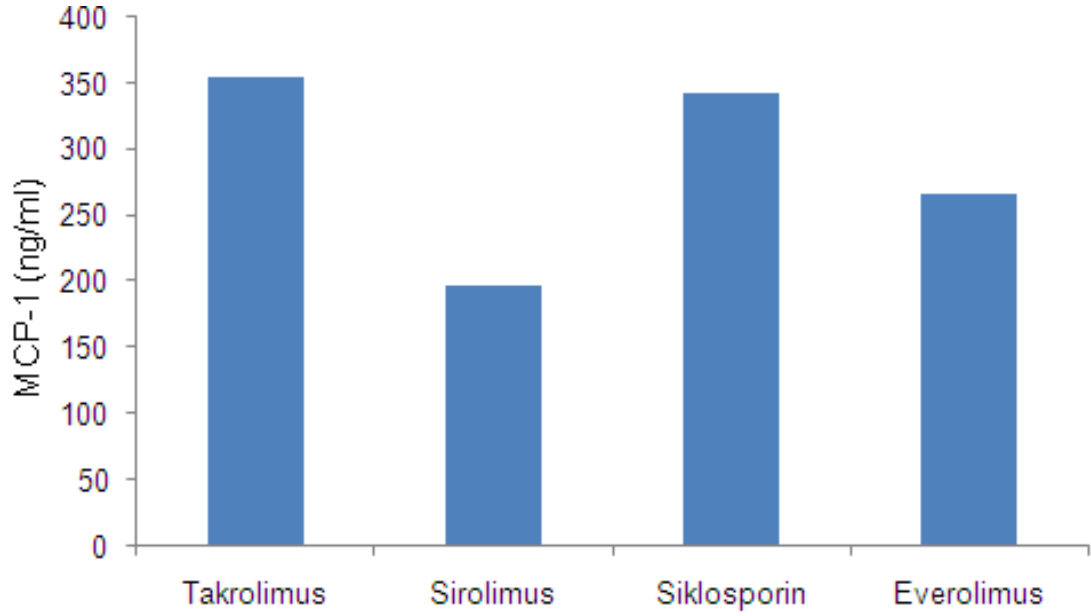
Grafik-5: Kullanılan immünsüpresif ilaçlarla ferritin ilişkisi



Grafik-6: İmmünsüpresif ilaçlarla 24 saatlik idrarda protein ilişkisi



Grafik-7: Kullanılan immünsüpresif ilaçlarla GFR ilişkisi



Grafik-8: kullanılan immünsüpresif ilaçlarla MCP-1 ilişkisi

TARTIŞMA

Kalsinörin inhibitörlerinin 1983 yılında renal transplantasyonda klinik kullanıma girmesi ile birlikte renal allograft sağkalım oranlarında dramatic iyileşmeler sağlanmıştır. Bu gruptaki iki immunsupresif ajan olan siklosporin ve takrolimus kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu engellerler. Kalsinörin, T hücrelerine antijen sunumu olduğunda ekspresyonu artan ve IL-2 ve diğer sitokinlerin transkripsiyonu için gerekli olan sitoplazmik bir fosfatazdır. Greft sağkalımındaki faydalı etkilerine rağmen kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, glukoz intöleransı, hirsutizm ve diş eti hipertrofisi gibi bir çok yan etkileri vardır. Klinik uygulamada şüphesiz bu yan etkilerin en önemlisi kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisitedir.

Kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesi normal serum ilaç seviyelerinde bile görülebilir ve toksisiteye bağlı renal hasarın tanısı ancak biyopsi ile konulabilir. Ek olarak özellikle kronik toksisitede renal fonksiyon testleri histopatolojik bulgular ile korele olmayabilir. Bundan dolayı kalsinörin inhibitör grubu immunsupresif kullanan hastaların takiplerinde kullanılabilecek yeni biyomarkernlara ihtiyaç duyulmaktadır.

MCP-1 makrofajların aktivasyonu ve kemotaksisinde anahtar rol oynar. Monositler ve T lenfositler ise böbrek doku hasarında mediator olarak işlev görür. Bundan dolayı birçok renal patolojide MCP-1'in işlevi olduğu düşünülmektedir. Tesch ve arkadaşlarının MCP-1 (-) ve MCP-1 (+) farelerde deneysel nefrotoksik serum nefriti oluşturduklarında MCP-1 (-) farelerde tubuler hasar ve makrofaj infiltrasyonunun daha az olduğu glomerüler lezyonların şiddetinde ise farklılık olmadığı gözlemlenmiştir (134). Tubulointersisyal böbrek hastalıklarında MCP-1'in eliminasyonuna yönelik stratejilerin tubullerin progresif kaybına karşı koruyucu olabileceği vurgulanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda MCP-1'in tubulointersisyal hasar kadar glomerüler hasarın oluşumunda da aktif rol oynadığı bildirilmiştir (135, 136).

Ho ve arkadaşlarının(148) yaptığı çalışmada 0.ay,6.ay ve 24. Ayda protocol biyopsileri yapılan 111 hastada erken dönem idrar MCP-1 düzeyleri intersisyal fibrozis ve tubuler atrofi(IFTA) gelişme riski arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda idrar MCP-1 düzeylerinin 24. ayda ortaya çıkan IFTA ve greft disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada yapılan analizler sonucunda posttransplant erken dönem yüksek idrar MCP-1 düzeylerinin IFTA için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Hribova ve arkadaşlarının(149) 74 renal transplantasyonlu hastanın verilerini değerlendirdiği çalışmada; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

kronik allograft nefropatili hastalarda intrarenal MCP-1 ekspresyonunun anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada artmış intrarenal MCP-1 düzeylerinin sonraki 42 ay boyunca artmış greft kaybı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak proteinüri, artmış greft içi TGF-beta1 ve MCP-1 ekspresyonunun ileri dönem kötü greft sağkalımı ve fonksiyonu ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Kalsinörin nefrotoksisitesinde, özellikle kronik formunda tabloya yama şeklinde fibrozis ve buna eşlik eden tubuler atrofi hakimdir. Çalışmamızda özellikle kalsinörin inhibitörleri kullanan hastalarda MCP-1 düzeyleri diğer hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum bize kalsinörin nefrotoksisiteine bağlı meydana gelen tubulointersisyel hasarda MCP-1'in aktif rol oynadığını düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarla (148,149) birlikte değerlendirildiğinde kalsinörin nefrotoksisitesinin erken tanı ve takibinde MCP-1'in faydalı bir biyomarker olabileceği açıktır.

Siklosporinin afferent ve efferent arteriollerde vazokonstrüksiyon yaparak renal kan akımını azalttığı ve böylelikle glomerüler filtrasyon oranını azalttığı bilinmektedir (97). İlginç olarak siklosporin tarafından indüklenen renal vasküler tonus zamanla azalma göstermez. İlaç dozu ve ilaç alındıktan iki-dört saat sonra ulaşılan plazma serum pik siklosporin seviyeleri ile korele olarak renal plazma akımında ve glomerüler filtrasyon oranında geçici azalmalar görülür (99). Yani kalsinörin toksisitesi bir şekilde tekrarlayan iskemi reperfüzyon atakları ile ilişkilidir denebilir.

İskemi –reperfüzyon hasarının fizyopatogenezinde MCP-1'in önemli bir rol oynadığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir. Furuichi ve arkadaşları MCP-1 (-) ve MCP-1 (+) farelerde deneysel olarak iskemi –reperfüzyon oluşturduktan sonra, hasarın şiddeti yönünden iki grup karşılaştırıldığında, MCP-1 (-) farelerde hücre infiltrasyonunun ve iskemi-reperfüzyon hasarının

daha az oranda geliştiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada MCP-1'in reseptörü olan CCR2 nin inhibisyonunun belirgin olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı ve renal iskemi reperfüzyon durumunda tubul nekrozunu engellediği gösterilmiştir. Ek olarak iskemi-reperfüzyon hasarının uzun dönem greft fonksiyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda gözlenen MCP-1 düzeylerindeki artışın muhtemel nedeni bu ajanların oluşturduğu kronik iskemi-reperfüzyon hasarıdır.

Deneyisel çalışmalarda anti MCP-1 antikorlarının kresentik glomerülofritlerde proteinüriyi azalttığı, glomerülosklerozi azalttığı ve renal fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (147). Yine daha önce bahsedildiği gibi MCP-1'in reseptörü olan CCR2 nin inhibisyonunun belirgin olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı ve renal iskemi reperfüzyon durumunda tubuluslarda nekrozu engellediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdan elde edilen veriler ile birlikte, MCP-1'in etkilerinin inhibe edilmesinin Kalsinörin kullanımına bağlı oluşan nefrotoksitenin engellenmesinde ve/veya tedavisinde yardımcı olabileceği şeklinde speküle edilebilir.

Sonuç olarak, renal transplantasyonda kalsinörin inhibitörleri hala en etkin ve yoğun kullanılan immunsupresif ajanlardır. Ancak klinik uygulamada bu ajanların en korkulan yan etkisi olan nefrotoksitenin takibinde, önlenmesinde ve tedavisinde ilerleme sağlanamamıştır. Çalışmamız kalsinörin inhibitörlerine bağlı nefrotoksitesinin takibinde ve tedavisinde MCP-1'in kilit rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda biyopsi bulguları ile birlikte MCP-1 düzeylerinin birlikte değerlendirilebileceğimiz çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2. Gruplar arasında Hb değerleri karşılaştırıldı. Hb değeri m-TOR inhibitörlerinde anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

3. Serumda ürik asit düzeylerine bakıldığında siklosporinde ürik asit düzeyi diğer ilaçlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$)

4. Gruplar arasında proteinüri karşılaştırıldığında m-TOR inhibitörleriyle proteinüri düzeyinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir.

5. Serum MCP-1 düzeylerine bakıldığında siklosporin ve takrolimus grubunda sirolimusa göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Kalsinörin inhibitörleriyle everolimus karşılaştırıldığında ise yine kalsinörin inhibitörlerinde yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

ÖZET

Renal transplantasyon, diyaliz yöntemleri ile kıyaslandığında yaşam süresi, yaşam kalitesi ve özellikle uzun vadede daha düşük maliyet avantajları ile öne çıkmaktadır. Ancak transplantasyon sonrası, yoğun

immünsüpresif tedavi kullanımı gereksinimi vardır. İmmunsupresif ilaçların hasta ve greft sağ kalımı açısından önemli yan etkilerinin olması bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır.

Özellikle siklosporin ve takrolimus ile tedavi edilen hastalar renal hasar gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar. Kalsinörin inhibitör nefrotoksitesi genellikle kendisini ilaç dozunun azaltılması ile gerileyen akut azotemi veya geri dönüşümlü olmayan progresif renal hastalık olarak gösterir. Kalsinörin inhibitörlerinin diğer nefrotoksik etkileri ise tubuler disfonksiyon ve akut greft kaybına yol açabilen hemolitik üremik sendrom olarak sayılabilir.

Böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde MCP-1'in önemli bir rol üstlendiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Lokal olarak üretilen MCP-1'in özellikle tubulointersisyel hastalıkların başlangıç ve ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı renal transplantlı hastalarda immün supresif tedavi protokolleri ile serum MCP-1 düzeylerini karşılaştırarak,kalsinörin inhibitor kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisitenin takibinde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamız Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesinde takip edilen böbrek nakli yapılmış 80 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu 80 hasta Grup 1 (siklosporin), Grup 2 (takrolimus), Grup 3 (sirolimus) ve Grup 4 (everolimus) olarak 4 grupta incelenmiştir.Hastaların serum MCP-1 düzeyleri elisa yöntemi ile çalışılarak gruplar arasında karşılaştırılma yapılmıştır.

Serum MCP-1 değerleri karşılaştırıldığında ortalama ve standart sapma Grup 1'de 343, 40 ± 155, 43 ng/dl, Grup 2'de 354, 52 ± 152, 74 ng/dl, Grup 3'de 197, 13 ± 101, 37 ng/dl, Grup 4'te ise 267, 33 ± 121, 74 ng/dl

olarak bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2, Grup 3 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 2'nin MCP-1 değerleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2, Grup 4 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 2'nin MCP-1 değerleri anlamlı olmamasına rağmen yine yüksek çıkmıştır ($p>0,05$). Grup 1 Grup 2 ile Grup 3 Grup 4 ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamız sonucunda serum MCP-1 düzeyleri siklosporin ve takrolimus grubunda sirolimusa göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Kalsinörin inhibitörleriyle everolimus karşılaştırıldığında ise yine kalsinörin inhibitörlerinde yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

- (1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-s266.
- (2) United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
- (3) Erek E, Suleymanlar G, Serdengeçti K Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrol Dial Transplant 2002;17:2087-2093.
- (4) Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M, et al. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey (Registry-2008). Istanbul: Published by the Turkish Society of Nephrology; 2010.
- (5) Wyburn KR, Jose MD, Wu H, et al. The role of macrophages in allograft rejection. Transplantation 2005; 80:1641.
- (6) Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance. J Am Soc Nephrol 2003; 14:2402.
- (7) Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. Nat Med 2002; 8:582.
- (8) Danovitch GM, Handbook of Kidney Transplantation, Fifth Edition October 1, 2009
- (9) Lombardi G, Sidhu S, Daly M, Batchelor JR, Makgoba W, Lechler RI. Are primary alloresponsestruly primary? Int Immunol 1990;2:9-13.
- (10) Adams AB, Williams MA, Jones TR, et al. Heterologous immunity provides a potent barrier to transplantation tolerance. J Clin Invest 2003;111:1887-95.

- (11) Kakkis FG, Arakelov A, Konieczny BT, Inoue Y: Immunologic ignorance of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue. *Nat Med* 2000; 6:686-688.
- (12) Zhou P, Hwang KW, Palucki D, et al: Secondary lymphoid organs are important but not absolutely required for allograft responses. *Am J Transplant* 2003; 3:259-266.
- (13) Biedermann BC, Pober JS. Human endothelial cells induce and regulate cytolytic T cell differentiation. *J Immunol* 1998;161:4679-87.
- (14) Bromley SK, Laboni A, Davis SJ, et al. The immunological synapse and CD28-CD80 interactions. *Nat Immunol* 2001;2:1159-66.
- (15) Wang D, Matsumoto R, You Y, et al: CD3/CD28 Costimulation-induced NF-kappaB activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl-10, and I-kappaB kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 164-171.
- (16) MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, et al. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev* 2003;194:8-18.
- (17) Sarwal M, Chua M-S, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 2003;349:125-38.
- (18) First MR. Immunosuppressive agents and their actions. *Transplant Proc.* 2002;34;1369-71
- (19) Calne RY. The development of immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 1981;13;44-9.
- (20) Golshayan D, Pascual M, Vogt B. Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation - update on efficacy and tolerability. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 341.
- (21) Kılıçaslan T., Şentürk H., Tozkır H., Gürtekin M., Çarın M., İmmünesüpresif İlaçların Etki Mekanizmaları, *Gaziantep Tıp Dergisi* 2009, 15(3):42-47

- (22) Hricik DE, Almagwi WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57:979.
- (23) Midtvedt K, Hjeltnes J, Hartmann A, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3233.
- (24) Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture: the pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci* 1993;685:400-7.
- (25) *Can Fam Physician* 2011 Dec;57 (12): 1401-2. Safety of azathioprine use during pregnancy. Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G.
- (26) Gillebert ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972;2:1067-9.
- (27) Allison AC, Hovi T, Watts RWE, Webster ADB. Immunological observations on patients with the Lesch-Nyhan syndrome, and on the role of de-novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Lancet* 1975;2:1179-83.
- (28) Gallagher H., Andrews P.A. Cytomegalovirus infection and abdominal pain with mycophenolate mofetil – is there a link? *Drug Saf* 2001;24:405-12.
- (29) Does Mycophenolate Mofetil Increase the Risk of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients? – A Mini-Review Alice Tung Wan Song, Edson Abdala, Patrícia Rodrigues Bonazzi, Telésforo Bacchella and Marcel Cerqueira César Machado *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006;10(2):132-138.
- (30) Inosine monophosphate dehydrogenase variability in renal transplant patients on long-term mycophenolate mofetil therapy Laurent R. Chiarelli, Mariadelfina Molinaro, Carmelo Libetta, Carmine Tinelli, Laura Cosmai, Giovanna Valentini, Antonio Dal Canton & Mario Regazzi *British Journal of Clinical Pharmacology*

DOI:10.1111/j.1365-125.2009.03542.x38 / Br J Clin Pharmacol / 69:1 / 38–50

- (31) *Transpl Infect Dis.* 2009 August; 11(4): 290–297. doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00407.x. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity M.L. Ritter¹ and L. Pirofski^{1,2}
- (32) Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplant* 1995;60:225-32.
- (33) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029-37.
- (34) Halloran PF, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplant* 1997;63:39-47. [Erratum, *Transplantation* 1997;63:618.]
- (35) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345: 1321-5.
- (36) Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant* 2003;3:68-73.
- (37) Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2387-94.

- (38) Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation – update on efficacy and tolerability Déla Golshayan 1,2 M Pascual2 Bruno Vogt1 Therapeutics and Clinical Risk Management 2009;5 341–351
- (39) Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. Pharmacotherapy. 1997;17;1148-56.
- (40) Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. Pharmacotherapy 2004; 24:1159.
- (41) Product Information: Rapamune® (sirolimus) Oral Solution and Tablets, Wyeth Laboratories, Division of Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, 1/2006.
- (42) Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. Pharmacotherapy 1997; 17:1148.
- (43) Fritsche L, Budde K, Dragun D, Einecke G, Diekmann F, Neumayer HH. Testosterone concentrations and sirolimus in male renal transplant patients. Am J Transplant 2004;4:130-1.
- (44) Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 2003;349:847-58.
- (45) MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. Transplantation 2001;71:271-80.
- (46) Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. Lancet 2000;356:194-202.
- (47) Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or

- mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplant* 2003;75:1213-20.
- (48) Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2004;110:2694-2700.
 - (49) mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? Lionel Rostaing^{1,2}, Nassim Kamar^{1,3} *JNEPHROL* 2010 ; 23 (02): 133-142
 - (50) Christians U, Sewing KF. Cyclosporine metabolism in transplant patients. *Pharmac Ther* 1993; 57: 291-345.
 - (51) Beauchesne P, Nancy SC, Kishor MW. Cyclosporine A: a review of current oral and intravenous delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* 2007; 33: 211.
 - (52) Cyclosporine Trough Levels and Its Side Effects in Kidney Transplant recipients. Maryam Hami, Mohammad Javad Mojahedi, Masih Naghibi, Mohammad Taghi Shakeri, Farzaneh Sharifipour *Iranian Journal of Kidney Diseases | Volume 4 | Number 2 | April 2010*
 - (53) *SWISS MEDWKLY* 2010 ; 1 4 0 (9 – 10) : 1 3 9 – 1 4 5 ·Acute effect of nitroglycerin on cyclosporine-induced hypertension after cardiac transplantationIsabella Sudano^a, Mazda Farshad^a, Andreas J Flammera, Lukas Spiekera, Daniel Periata, Frank Enseleita, Mathias Wolfruma, Frank Ruschitzkaa,b, Thomas F, Lüschera,b, Georg Nolla,b, Roberto Cortia
 - (54) Bossaller C, Forstermann U, Hertel R, Olbricht C, Reschke V, Fleck E. Ciclosporin A inhibits endothelium-dependent vasodilatation and vascular prostacyclin production. *Eur J Pharmacol*.1989;165(1):165–9.
 - (55) *Indian J Nephrol*. 2009 Apr;19(2):74-6.Post transplant thrombotic microangiopathy causing acute renal failure.Qutube S, Arun KG,

Jayaram N, Ramakrishnan S, Dilip R. Department of Nephrology, NU Trust, Padmanabhanagar, Bangalore - 560 070, India.

- (56) Comp Med. 2009 Aug;59(4):357-62. Cyclosporine-induced gingival overgrowth in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Jean SM, Sharma P, Taylor D, Mook D
- (57) BMC Oral Health. 2009 Dec 8;9:33. Down-regulation of transforming growth factor beta-2 expression is associated with the reduction of cyclosporin induced gingival overgrowth in rats treated with roxithromycin: an experimental study. Condé SA, Bastos MG, Vieira BJ, Aarestrup FM.
- (58) Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Nenesen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. Am J Transplant 2007;7:1506–1514.
- (59) Farrokhlagha Ahmadi, rozita naseri. Relation of magnesium level to cyclosporine and metabolic complications in renal transplant recipients . saudi J Kidney Dis Transplant 2009;20(5): 766-769
- (60) Klein IH, Abrahams A, van ET, Hene RJ, Koomans HA, Ligtenberg G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. Transplantation 2002;73:732–736.
- (61) Jain S, Bicknell G, Nicholson ML. Tacrolimus has less fibrogenic potential than cyclosporin A in a model of renal ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg 2000;87:1563–1568
- (62) Zadražil J, Horak P, Zahalkova J, Štrebl P, Horčíčka V, Krejčí K, Bachleda P, Dědochova J, Valkovsky I. Improvement of cardiovascular risk factors and cosmetic side effects in kidney

- transplant recipients after conversion to tacrolimus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009;153:67–73.
- (63) Morales JM, Dominguez-Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *Journal of Hypertension* 23(9):1609–1616, 2005
 - (64) Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46:266.
 - (65) Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants: adding insult to injury. *Kidney Int Suppl* 1995; 50:S40.
 - (66) Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:167.
 - (67) Monaco AP, Burke JF Jr, Ferguson RM, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:150
 - (68) Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999; 56:783.
 - (69) Suri DL, Tomlanovich SJ, Olson JL, Meyer TW. Transplant glomerulopathy as a cause of late graft loss. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:674.
 - (70) Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005; 68:1.
 - (71) Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3015.
 - (72) Afzali B, Taylor AL, Goldsmith DJ. What we CAN do about chronic allograft nephropathy: role of immunosuppressive modulations. *Kidney Int* 2005; 68:2429.
 - (73) Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2008; 8:492.

- (74) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7:518.
- (75) Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, et al. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65:2360.
- (76) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713.
- (77) Gough J, Yilmaz A, Miskulin D, et al. Peritubular capillary basement membrane reduplication in allografts and native kidney disease: a clinicopathologic study of 278 consecutive renal specimens. *Transplantation* 2001; 71:1390.
- (78) Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10:464.
- (79) Roos-van Groningen MC, Scholten EM, Lelieveld PM, et al. Molecular comparison of calcineurin inhibitor-induced fibrogenic responses in protocol renal transplant biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:881.
- (80) Vella J., Brennan DC., Up to date, Chronic renal allograft nephropathy, Mar 21, 2012
- (81) Andresdottir MB, Assmann KJ, Koene RA, Wetzels JF. Immunohistological and ultrastructural differences between recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis and chronic transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:582.
- (82) Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59:313
- (83) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580.

- (84) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326.
- (85) Birnbaum LM, Lipman M, Paraskevas S, et al. Management of chronic allograft nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:860.
- (86) Sharif A, Shabir S, Chand S, et al. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2107.
- (87) Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA. Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 2005; 5:1748.
- (88) Moreso F, Serón D, Carrera M, et al. Baseline immunosuppression is associated with histological findings in early protocol biopsies. *Transplantation* 2004; 78:1064.
- (89) Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004; 4:1776.
- (90) Dudley C, Pohanka E, Riad H, et al. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation* 2005; 79:466.
- (91) Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008; 248:564.
- (92) Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23:465
- (93) Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1725.

- (94) Kopp JB, Klotman PE. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1:162.
- (95) de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:333.
- (96) Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:481.
- (97) Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 1993; 91:2144.
- (98) De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, et al. Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 1993; 92:1859.
- (99) Ruggerenti P, Perico N, Mosconi L, et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993; 43:706.
- (100) Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int* 2005; 68:898.
- (101) Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323:693.
- (102) Porter GA, Bennett WM, Sheps SG. Cyclosporine-associated hypertension. National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med* 1990; 150:280.
- (103) Novick AC, Hwei HH, Steinmuller D, et al. Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. Results of a randomized prospective study. *Transplantation* 1986; 42:154.
- (104) Liptak P., Ivanyi B., Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts, *Nature Clinical Practice Nephrology*, JULY 2006 VOL 2 NO 7

- (105) Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:S45.
- (106) Kambham N, Nagarajan S, Shah S, et al. A novel, semiquantitative, clinically correlated calcineurin inhibitor toxicity score for renal allograft biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:135.
- (107) di Paolo S, Teutonico A, Stallone G, et al. Cyclosporin exposure correlates with 1 year graft function and histological damage in renal transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2107.
- (108) Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of ciclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2060.
- (109) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78:557.
- (110) Pichler RH, Franceschini N, Young BA, et al. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1186.
- (111) Benigni A, Bruzzi I, Mister M, et al. Nature and mediators of renal lesions in kidney transplant patients given cyclosporine for more than one year. *Kidney Int* 1999; 55:674.
- (112) Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 1997; 52:660.
- (113) Islam M, Burke JF Jr, McGowan TA, et al. Effect of anti-transforming growth factor-beta antibodies in cyclosporine-induced renal dysfunction. *Kidney Int* 2001; 59:498.
- (114) Burdmann EA, Andoh TF, Nast CC, et al. Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Am J Physiol* 1995; 269:F491.

- (115) Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM, et al. Expression of apoptosis regulatory genes in chronic cyclosporine nephrotoxicity favors apoptosis. *Kidney Int* 1999; 56:2147.
- (116) Thomas SE, Andoh TF, Pichler RH, et al. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998; 53:897
- (117) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326.
- (118) Boyer O, Le Bidois J, Dechaux M, et al. Improvement of renal function in pediatric heart transplant recipients treated with low-dose calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2005; 79:1405.
- (119) Lim AK, Manley KJ, Roberts MA, Fraenkel MB. Fish oil treatment for kidney transplant recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2007; 83:831.
- (120) Palmer BF, Dawidson I, Sagalowsky A, et al. Improved outcome of cadaveric renal transplantation due to calcium channel blockers. *Transplantation* 1991; 52:640.
- (121) Chrysostomou A, Walker RG, Russ GR, et al. Diltiazem in renal allograft recipients receiving cyclosporine. *Transplantation* 1993; 55:300.
- (122) Ladefoged SD, Pedersen E, Hammer M, et al. Influence of diltiazem on renal function and rejection in renal allograft recipients receiving triple-drug immunosuppression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:543.
- (123) Wu VY, Walz DA, McCoy LE. 1977. Purification and characterization of human and bovine platelet factor 4. *Prep Biochem* 7:479–493.
- (124) Rollins BJ. 1997. Chemokines. *Blood* 90:909–928.
- (125) Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM. 1990. Minimally modified

- ed low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5134–5138.
- (126) Standiford TJ, Kunkel SL, Phan SH, Rollins BJ, Strieter RM. 1991. Alveolar macrophage-derived cytokines induce monocyte chemoattractant protein-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells. *J Biol Chem* 266:9912–9918.
 - (127) Brown Z, Strieter RM, Neild GH, Thompson RC, Kunkel SL, Westwick J. 1992. IL-1 receptor antagonist inhibits monocyte chemotactic peptide 1 generation by human mesangial cells. *Kidney Int* 42:95–101.
 - (128) Barna BP, Pettay J, Barnett GH, Zhou P, Iwasaki K, Estes ML. 1994. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in adult human non-neoplastic astrocytes is sensitive to tumor necrosis factor (TNF) or antibody to the 55-kDa TNF receptor. *J Neuroimmunol* 50:101–107.
 - (129) Yoshimura T, Yuhki N, Moore SK, Appella E, Lerman MI, Leonard EJ. 1989b. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Full-length cDNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence similarity to mouse competence gene JE. *FEBS Lett* 244:487–493.
 - (130) Sorensen TL, Ransohoff RM, Strieter RM, Sellebjerg F. 2004. Chemokine CCL2 and chemokine receptor CCR2 in early active multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 11:445–449.
 - (131) Hayashida K, Nanki T, Girschick H, Yavuz S, Ochi T, Lipsky PE. 2001. Synovial stromal cells from rheumatoid arthritis patients attract monocytes by producing MCP-1 and IL-8. *Arthritis Res* 3:118–126.
 - (132) Kusano KF, Nakamura K, Kusano H, Nishii N, Banba M, Ikeda T, Hashimoto K, Yamamoto M, Fujio H, Miura A, Ohta K, Morita H,

- Saito H, Emori T, Nakamura Y, Kusano I, Ohe T. 2004. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. *Circ J* 68:671–676.
- (133) Sartipy P, Loskutoff DJ. 2003. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7265–7270.
- (134) Tesch GH, Schwarting A, Kinoshita K et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury, in nephrotoxic serum nephritis. *J Clin Invest* 1999; 103: 73–80
- (135) Panzer U, Thaiss F, Zahner G et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and osteopontin differentially regulate monocytes recruitment in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1762–1769
- (136) Taal MW, Zandi-Nejad K, Weening B et al. Proinflammatory gene expression and macrophage recruitment in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 2000; 58: 1664–1676
- (137) Segerer S, Cui Y, Hudkins KL et al. Expression of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor chemokine receptor 2 in human crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2231–2242
- (138) Rovin BH, Doe N, Tan LC. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 640–646
- (139) Stephan M, Conrad S, Eggert T et al. Urinary concentration and tissue messenger RNA expression of monocyte chemoattractant protein-1 as an indicator of the degree of hydronephrotic atrophy in partial ureteral obstruction. *J Urol* 2002; 167: 1497–1502
- (140) Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related

- chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994; 55: 97–179
- (141) Wada T, Furuichi K, Sakai N et al. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1492–1499
 - (142) Mezzano SA, Barria M, Droguett MA et al. Tubular NF- κ B and AP-1 activation in human proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1366–1377
 - (143) Prodjosudjadi W, Gerritsma JS, Klar-Mohamad N et al. Production and cytokine-mediated regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1995; 48: 1477–1486
 - (144) Gerritsma JS, van Kooten C, Gerritsen AF et al. Transforming growth factor-beta 1 regulates chemokine and complement production by human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1998; 53: 609–616
 - (145) Wang Y, Rangan GK, Tay YC et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by albumin is mediated by nuclear factor κ B in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1204–1213
 - (146) Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448–1456
 - (147) Wada T, Yokoyama H, Furuichi K et al. Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAFuMCP-1). *FASEB J* 1996; 10: 1418–1425
 - (148) Ho J, Rush DN, Gibson IW, Karpinski M, Storsley L, Bestland J, Stefura W, HayGlass KT, Nickerson PW. Early urinary CCL2 is associated with the later development of interstitial fibrosis and

tubular atrophy in renal allografts. Transplantation. 2010 Aug
27;90(4):394-400.

- (149) Hribova P, Lacha J, Kotsch K, Volk HD, Brabcova I, Skibova J, Vitko
S, Viklicky O. Intrarenal cytokine and chemokine gene expression and
kidney greft outcome. Kidney Blood Press Res. 2007;30(5):273-82.
Epub 2007 Jul 4.