

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK ALLOGRAFT FONKSİYON BOZUKLUĞU
RİSK FAKTÖRLERİ VE NEDENLERİ**

Dr. Göksel GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2013

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK ALLOGRAFT FONKSİYON BOZUKLUĞU
RİSK FAKTÖRLERİ VE NEDENLERİ**

Dr. Göksel GÜVEN

**UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ş. Rahmi YILMAZ**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bizlerde emeği geçen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin tüm öğretim üyelerine, özellikle de İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim. Bu süreç içerisinde başta tez hocam Doç. Dr. Ş. Rahmi YILMAZ olmak üzere Nefroloji BD. öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yunus ERDEM, Prof. Dr. Mustafa ARICI, Prof. Dr. Bülent ALTUN'a uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdikleri destekten dolayı teşekkür ederim. Asistanlık hayatımda desteklerini arkamda hissettiğim aileme ve Dr. Volkan ATMIŞ'a teşekkür ederim. Ayrıca her konuda bana destek veren, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'm Prof. Dr. Serhat Ünal olmak üzere, her sıkıntılı anımda yanımda olduklarını hissettiren tüm hocalarıma da teşekkürü bir borç bilirim. Hasta verilerinin toplanması ve değerlendirilmesinde emeği geçen nefroloji uzmanlarıma ve nefroloji laboratuvarı çalışanlarına da destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

GÜVEN G. Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu Risk Faktörleri ve Nedenleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013

Kronik böbrek hastalığı; morbidite ve mortaliteyi artırması, ülke ekonomisi üzerine ağır yük getirmesi bakımından önem arz eden bir sağlık sorunudur. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalara diyaliz ve böbrek nakli olmak üzere iki tedavi seçeneği sunulmaktadır. Uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli; diyalize kıyasla hayat kalitesini artırmakta, morbidite ve mortaliteyi ise azaltmaktadır. Son 30 yıldır böbrek nakli artmaktadır. Böbrek nakli sonrası graft sağ kalımı birincil hedef olmaktadır. İmmüsupresif tedavilerde kaydedilen gelişmeler sonucu 1 yıllık greft sağ kalımı %90'ın üzerine çıkmasına karşın, uzun dönem greft sağ kalımında aynı başarı sağlanamamıştır. Kronik allograft fonksiyon bozukluğu, kronik dönemde greft kaybının en önemli nedeni haline gelmiştir ve böbrek nakli ile ilgilenen uzmanların ilgi odağı olmuştur. Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü'nde takipli, kronik allograft fonksiyon bozukluğu nedeni ile böbrek biyopsisi yapılmış 80 hasta dahil edildi. Hastaların böbrek biyopsi sonuçlarına ve laboratuvar bulgularına göre kronik allograft fonksiyon bozukluğu nedenleri belirlendi. Retrospektif olarak, graft fonksiyon bozukluğu oluşturabilecek immünolojik ve nonimmünolojik risk faktörleri tarandı ve kaydedildi. PRA ve DSA pozitifliği, gecikmiş graft fonksiyonunun bulunması, nakil öncesi diyaliz süresinin uzaması, soğuk iskemi süresinin artışı, nakil öncesi HLA mismatch sayısının artışı kronik allograft fonksiyon bozukluğunda risk faktörü olarak belirlendi. Kronik allograft fonksiyon bozukluğu yapan nedenlerin; hücresel ve humoral rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, rekürren ve de novo glomerülofritler, tübülointerstisyel nefrit, polyoma virüs nefropatisi olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, kronik allograft fonksiyon bozukluğu, risk faktörü, nedenler

ABSTRACT

GUVEN G, Underlying causes and risk factors of chronic renal allograft dysfunction among renal transplant recipients, Hacettepe University School of Medicine, Master Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2013

Chronic kidney disease; is an important health issue both by increasing morbidity and mortality and its high burden on country economics. Dialysis or renal transplantation are the two treatment options for end stage renal disease patients. Renal transplantation from an appropriate donor; when compared with dialysis, improves quality of life and reduces morbidity and mortality. Renal transplantation rates have been increasing for the last 30 years. Following transplantation graft survival is the primary goal. Despite reaching over 90 % success rates in 1-year graft survival as a result of improvements in immunosuppressive therapy, similar success rates have not been achieved in long term graft survival rates. Chronic allograft dysfunction, has become the most important cause of graft loss in chronic period becoming the focus of interest of renal transplant specialists. 80 patients, followed up by Nephrology Department of Hacettepe University School of Medicine, on whom renal biopsy was performed due to chronic allograft dysfunction are included in this study. Etiologies of chronic allograft dysfunction were evaluated according to pathologic results of renal biopsy specimens and laboratory findings. Possible immunological and non-immunological risk factors of graft dysfunction were screened and recorded retrospectively. Panel Reactive Antibody (PRA) and donor specific anti-HLA antibodies (DSA) positivity, late graft dysfunction, longer periods of waiting time on dialysis, longer periods of cold ischemia, increased numbers of Human Leucocyte Antigen (HLA) mismatch pretransplantation were independent risk factors for chronic allograft dysfunction. Causes of chronic allograft dysfunction were detected to be; cellular and humoral rejection, calcineurin inhibitor toxicity, recurrent or de novo glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis and polyoma virus nephropathy.

Key words: Renal transplantation, chronic allograft dysfunction, risk factors, etiology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek Nakli Genel Bilgiler	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Prevelans-İnsidans	3
2.1.3. Son Dönem Böbrek Hastalığında Böbrek Nakli	4
2.2. Böbrek Nakli Sonrası Graft Fonksiyon Bozukluğu.....	5
2.3. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu.....	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ	32
7. ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

ACEi:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB:	Anjiotensin reseptör blokeri
BK:	Brain Kidney
BPH:	Benign prostat hiperplazisi
CMV:	Sitomegalovirus
CNI:	Kalsinörin inhibitörü
DSA:	Donör spesifik antikor
FSGS:	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN:	Glomerülonefrit
HBV:	Hepatit C Virüs
HCV:	Hepatit C Virüs
HLA:	Human lökosit antijeni
HSP:	Henoch Schonlein Purpurası
HÜTF:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ig:	İmmünglobülin
IL:	İnterlökin
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MP:	Merkaptopürin
MPGN:	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
NSAİDS:	Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PRA:	Panel reaktif antikor
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
SVO:	Serebrovasküler olay
TGF:	Transforming growth faktör
TND:	Türk Nefroloji Derneği

TABLOLAR

Tablo 1. Demografik Bilgiler	21
Tablo 2. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu Risk Faktörleri	22
Tablo 3. İmmünolojik ve Nonimmünolojik Nedenli Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğunda Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	23
Tablo 4. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğuna Yol Açan Nonimmünolojik Nedenler	23
Tablo 5. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğuna Yol Açan İmmünolojik Nedenler	24
Tablo 6. Hücresel ve Hümorale Rejeksiyonlu Hastaların Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması	25
Tablo 7. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu Laboratuvar Sonuçları	26
Tablo 8. Hümorale Rejeksiyonu Olan Hastalarda PRA, DSA ve C4d Dağılımı	26

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH); morbidite ve mortaliteyi artırması, ülke ekonomisi üzerine ağır yük getirmesi bakımından önem arz eden bir sağlık sorunudur. Türkiye’de prevalansı 809/1.000.000 kişi, insidansı 236/1.000.000 kişi olarak hesaplanmıştır. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt ve İstatistik 2011 Faaliyet raporuna göre Türkiye’de 60.443 son dönem böbrek hastası vardır ve bu rakam her geçen gün artmaktadır (1).

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalara diyaliz ve böbrek nakli olmak üzere iki tedavi seçeneği sunulmaktadır. Uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli; diyalize kıyasla hayat kalitesini artırmakta, morbidite ve mortaliteyi ise azaltmaktadır(2). Bu nedenle son dönem böbrek hastalarının tedavisinde en uygun tedavi şekli böbrek naklidir.

Son 30 yıldır, böbrek naklinde uygulanan immunsupresif tedaviler konusunda kaydedilen gelişmelerin ardından 1. yıldaki graft sağ kalımı belirgin olarak artmıştır. 1980’lere kadar akut rejeksiyonun, graft kaybının en önemli nedenlerinden birisi olmasına karşın; kalsinörin inhibitörlerinin immunsupresif tedavi modeline girmesiyle, günümüzde nakilden sonraki 1 yıl içerisinde gelişen akut rejeksiyon oranı %15’in altına gerilemiş ve 1 yıllık graft sağ kalımı kadavradan yapılan nakillerde %90, canlıdan yapılan nakillerde %95’in üzerine çıkmıştır (3, 4). Tüm olumlu gelişmelere rağmen graft sağ kalımı istenilen seviyeye gelememiştir. İlk 1 yılda sağlanan başarı aynı oranda kronik dönemde gösterilememiştir. İmmünolojik ve nonimmünolojik birçok neden, ilerleyen dönemde graftta fonksiyon kaybı ortaya çıkarmakta ve graftın kaybedilmesine neden olmaktadır.

Graft hasarının ve graft hasarına neden olan durumun erken dönemde tespiti, graftın uzun dönemde sağ kalımının artmasına neden olacaktır. Graft hasarının erken dönemde tespiti her zaman mümkün olmamaktadır. Hastalar, kreatinin yükselmesi, proteinüri veya hipertansiyon gelişmesi durumunda klinik olarak tanınabilmektedir. Böbrek biyopsisi ile hasarı daha erken dönemde, kliniğe yansımadan tanımak mümkündür; ancak biyopsinin girişimsel bir işlem olduğu düşünüldüğünde uygulanabilirliği kısıtlı kalmaktadır. Birçok merkez hastaları kreatinin ve glomerüler

filtrasyon hızı ile takip etmektedir. Kreatinin değeri ise graft hasarı oluştuktan sonra yükselmektedir.

Kronik allograft fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek nedenleri ve risk faktörlerini bildiğimiz takdirde hem yüksek riskli hastaları belirleyebiliriz, hem de graft hasarı oluşmadan önlem alabiliriz. Bu çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalarda kronik allograft fonksiyon bozukluğu için risk faktörlerinin ve nedenlerinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Nakli Genel Bilgiler

2.1.1. Tarihçe

Böbrek nakli ilk olarak Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından Peter Bent Bringham Hastanesi'nde yapılmıştır. Nakil, 1954 yılında kronik glomerulonefrite bağlı son dönem böbrek hastalığı olan bir hastanın alıcı, hastanın tek yumurta ikizinin ise verici olduğu bir operasyon ile gerçekleştirilmiştir. Nakil edilen organ operasyondan hemen sonra fonksiyon göstermiş ve 9 yıl boyunca fonksiyon göstermeye devam etmiştir (5). 1950'lerde rejeksiyon riskini azaltmak amacıyla sublethal dozda tüm vücut ışınlama ile birlikte steroid tedavisi uygulanmıştır; ancak vericinin tek yumurta ikizi olmadığı nakillerde bu ikili tedavi yönteminin başarısız olması, rejeksiyonu önlemek için yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasına ön ayak olmuştur (6, 7). 1959'da 6-merkaptopürinin (6-MP) ve varyantlarından olan azatioprinin graft sağ kalımında başarılı olduğu gösterilmiştir (8-10). Kortikosteroid ve azatioprinin tedaviye girmesi ile birlikte kadavradan ve HLA (İnsan Lökosit Antijeni) uyumlu canlılardan başarılı böbrek nakilleri gerçekleştirilmiştir. Takibinde antitimosit globülinin etkinliği anlaşılmış ve kortikosteroid dirençli akut rejeksiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1980'lerde kalsinörin inhibitörü olan siklosporinin bulunması sonrası graft 1 yıllık sağ kalımı %80'in üzerine çıkmıştır (11). Yine 1980'lerde monoklonal antikorlar, 20. yüzyılın son dekatında takrolimus, mikofenolat mofetil ve sirolimus gibi diğer immunsupresif ajanlar bulunmuştur. Mevcut immunsupresiflerin kullanımı ile birinci yılda graft ömrü %90'nın üzerine çıkmıştır. Türkiye'de ilk başarılı böbrek nakli, Dr. Mehmet Haberal tarafından 1975 yılında canlı donörden gerçekleştirilmiştir. Takibinde 1978 yılında donör olarak kadavranın kullanıldığı ilk böbrek nakli de Dr. Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Prevelans-İnsidans

Türk Nefroloji Derneği (TND) Ulusal Kayıt ve İstatistik 2011 faaliyet raporuna göre (Sağlık Bakanlığı verileri ile düzeltilmiş) Türkiye'de 60.443 son

dönem böbrek hastası bulunmaktadır. Bu hastaların %82,3'üne (49.404 kişi) hemodiyaliz programı, %7,7'sine (5105 kişi) periton diyalizi uygulanmakta olup, %9,9'una da (5934 kişi) böbrek nakli uygulanmıştır. Bu rapora göre Türkiye'de son dönem böbrek hastalığı prevalansı 809/1.000.000 kişi, insidansı ise 236/1.000.000 kişi olarak hesaplanmıştır. Böbrek nakli yapılan hastalarda, kronik böbrek hastalığı etiyolojisinin en sık glomerülonefritler olduğu tespit edilmiş ve bunu hipertansiyon, piyelonefrit ve diyabetes mellitus takip etmiştir. Böbrek nakli yapılmış hastalarda mortalitenin en sık sebebinin enfeksiyonlar (hastaların %44,8'inde mortalite sebebi) olduğu ve enfeksiyonları azalan sırayla kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner emboli, serebrovasküler hastalıklar ve malignitenin takip ettiği saptanmıştır. 2011 yılında yine aynı rapora göre canlı donörlerden yapılan nakillerin %68'i kan bağı olan akrabalarından yapılmıştır (1). Kadavra bağışi sayısında yeterince artış olmaması nedeniyle son dönem böbrek hastası sayısının giderek artmasına rağmen kadavra donörden organ nakli aynı oranda artmamaktadır. Bu durum organ bekleme süresinin uzamasına, hastaların nakil beklerken morbiditesinin ve mortalitesinin artmasına neden olmaktadır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2011 yılında 2955 ve 2012'de 2903 böbrek nakli operasyonu gerçekleştirilmiştir.

2.1.3. Son Dönem Böbrek Hastalığında Böbrek Nakli

Kronik böbrek hastalığı (KBH) en az 3 aydır devam eden; normal veya düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile birlikte olabilen, yapısal ve/veya işlevsel böbrek bozukluğu olarak tanımlanabilir (12) (13, 14). KBH, dünya genelini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur ve oranı diyabet gibi diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların oranı ile yakın değerlerdedir. Diyabet, kronik böbrek hastalığının en sık sebebidir ve dünyada diyabet prevalansının arttığı düşünülürse, kronik böbrek hastalığının da artarak devam edeceği sonucuna varılabilir.

KBH; gerek morbidite ve mortaliteyi artıran bir hastalık olması, gerekse ülke ekonomisi üzerine ağır yük getirmesi nedeniyle önemlidir. Diyabetik nefropati, sıklıkla tip 2 diabetes mellitusa sekonder, KBH'nın en sık sebebidir. Farklı toplumlarda değişen oranlarda olmakla beraber, diyabeti takiben hipertansiyon, glomerülonefritler, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tübülointerstisyel nefropatiler KBH etiyolojisinin en sık sebepleridir.

Hastalar, son dönem böbrek hastalığı aşamasına geldiklerinde diyaliz (hemodiyaliz, periton diyalizi) ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadırlar. GFH değeri 30 ml/dk altına gerilediğinde, tedaviyi seçeneklerine karar vermek için tüm hastaların eğitim almaları önerilmektedir (15). Her iki tedavi şeklinin birbirine avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli, diyalize kıyasla hayat kalitesini arttırmakta, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (2). Böbrek nakliyle hastaların yaşam kalitesi artmakta ve aktif sosyal yaşama katılımları sağlanmaktadır.

Geniş kapsamlı yapılan çalışmalarda preemtif böbrek nakli uygulanan hastalarda, önceden diyaliz uygulanan hastalara kıyasla graft ve hasta sağ kalımı daha uzun bulunmuştur (16, 17). Bu nedenle uygun vericisi olan adaylara diyaliz tedavisine başlanmadan nakil yapılması önerilmektedir (18, 19). Canlı ve kadavradan yapılan nakiller retrospektif olarak incelendiğinde her iki grupta da nakil öncesinde diyaliz tedavisinin uygulanması halinde graft sağ kalımının düştüğü gözlenmiştir. Yine her iki grup karşılaştırıldığında da canlıdan yapılan nakillerde graft ömrü daha uzun saptanmaktadır (20). Böbrek nakli öncesinde periton diyalizi ve hemodiyaliz uygulanan hastalar karşılaştırıldığında ise her iki grupta nakil sonrası alıcıların mortalite oranları benzer saptanmıştır; ancak periton diyalizi yapan hasta grubunda nakilden sonraki 3 ay içerisinde alıcı ölümüne bağlı graft kaybının daha fazla olduğu görülmüştür. Uzun dönemde hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz uygulanan hastaların graft kaybı oranı benzerdir (21).

2.2. Böbrek Nakli Sonrası Graft Fonksiyon Bozukluğu

Böbrek naklinde, graftın alıcıya nakledildiği andan itibaren böbrek fonksiyon bozukluğu başlayabilir. Graftın alıcıya yerleştirilmesinden hemen sonra oluşan böbrek fonksiyon bozukluğu hiperakut rejeksiyon ve cerrahi nedenleri düşündürürken, nakilden 3 ay sonra oluşan fonksiyon bozukluğu bizi akut rejeksiyon ve ilaç toksisitesine yönlendirecektir. Nakil zamanına göre etyolojik nedenleri gruplandırmak tanı koymak için faydalı olacaktır.

A. Nakilden Hemen Sonra Oluşan Fonksiyon Bozukluğu (0-72 saat)

Nakilden hemen sonra oluşan böbrek fonksiyon bozukluğunun olası nedenlerini üç grupta inceleyebiliriz:

A.1 Prerenal Nedenler:

Hipotansiyona veya intravasküler volüm azalmasına bağlıdır. En önemli nedenler operasyona bağlı kan kaybı, genel anesteziye ya da hidrasyonun yeterli yapılamamasıdır. Muromonab (OKT3) ve timoglobulin veya alemtuzumab gibi anti lenfosit ajanlar damar içi sıvının ekstrevasiyonuna neden olarak intravasküler volümü azaltırlar. Diğer nedenler de cerrahiye ya da hiperkoagulobilitateye bağlı renal arter veya ven trombozu ve ateroembolidir.

A.2 Postrenal Nedenler:

Mesane disfonksiyonu, farkına varılmamış olan benign prostat hipertrofisi (BPH), hematoma ya da üreteral nekroza bağlı obstrüksiyon postrenal graft fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

A.3 Renal Nedenler:

En sık nedeni iskekiye bağlı akut tübüler nekroz veya reperfüzyon hasarıdır. Antikor bağımlı rejeksiyon ve hiperakut rejeksiyon da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Soğuk iskeki zamanının 24 saati geçmesi, >10 mg/kg/gün dozunda siklosporinin tedavisi, nakil öncesi diyalizin hangi yöntemle yapıldığı ve vericinin hipertansiyon hikayesi, iskekiye bağlı oluşan akut tübüler nekroz için predispozan faktörlerdir.

Hiperakut rejeksiyon: Hiperakut antikor bağımlı rejeksiyon ilk 24 saatte; genelde verici spesifik antikora (ABO antijenlerine karşı), anti endotelial antikora ve anti HLA antikora karşı oluşabilir. Günümüzde nakil öncesi cross-match yapılması nedeni ile sık görülmemektedir. Hiperakut rejeksiyon çoğunlukla operasyon sırasında oluşmaktadır. Vasküler anastomoz yapıldığı anda olabileceği gibi süre 72 saate kadar da uzayabilir. Böbreğin makroskopik olarak rengi değişmekte ve benekli, siyanotik, ödemli hal almaktadır. Patolojik olarak da hızlı gelişen ve yaygın olan vasküler trombozlar görülmektedir. Trombozlar içerisinde parçalı lökositler bulunmakta ve bu trombozlar daha çok arter ve arteriollerini etkilemektedir. Hiperakut rejeksiyon geliştiği takdirde böbrek çıkarılmalıdır. Ayırıcı tanıda perfüzyon bozukluğu ile ilişkili vasküler endotelial hasar ve soğuk agglütinin hastalığı düşünülebilir. Ateroemboli alıcıdan kaynaklanabileceği gibi vericinin aortundan da kaynaklanabilir (22, 23).

Tromboz rejeksiyonla ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Graftın primer trombozu sık gelişen bir komplikasyon değildir ancak oluştuğu zaman graft kaybı riski

yüksektir (24-26). Genellikle operasyon sırasında intimal diseksiyon, arter veya venin kink yapması gibi teknik nedenlere bağlı oluşur. Çoklu renal arter, hipotansiyon, hiperakut veya akut rejeksiyon, hiperkoagülobilite renal arter trombozuna yol açabileceği gibi; lenfosel veya hematoma kompresyonu sonucu venöz staza bağlı, derin ven trombozuna sekonder venöz tromboz oluşabilir. Masif proteinüri durumunda nakil öncesi nefrektomi proteinüriye sekonder tromboz riskini azaltmaktadır. Renal ven trombozuna yönelik düşük doz aspirin kullanımı hakkında yeterli veri yoktur.

B. Nakilden Sonra Erken Dönemde Fonksiyon Bozukluğu (1-12 hafta)

Nakil sonrası 1. haftanın bitiminden 12. haftanın bitimine kadar olan süre içerisinde gelişen rejeksiyondur. Kolaylık olması amacı ile üç başlıkta incelenebilir.

B.1 Prerenal Nedenler

Hipotansiyon ve yetersiz sıvı alımına bağlı volüm azalmasına ikincildir. Diyare sonrası oluşan volüm kaybı durumlarında, mikofenolat mofetil kullanımı nedeniyle oluşan diyare ayırıcı tanıda bulunmaktadır. Nakil sonrası ACEi (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) ve NSAİDs (steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar) kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Kalsinörin inhibitörleri afferent arteriolde vazokonstriksiyon oluşturmakta ve nefrotoksik etki artmaktadır. Diğer vasküler nedenler olarak böbrek damarlarında tromboz, renal arter stenozu sayılabilir. Renal vasküler trombozlar sıklıkla nakilden sonra ilk 3 gün içerisinde olmakla birlikte 10 haftaya kadar da görülebilmektedir (27).

B.2 Postrenal Nedenler

Mesane fonksiyon bozukluğu, tanı konulmamış BPH, lenfosel ya da hematoma bağlı olabilir.

B.3 Renal Nedenler

En sık neden akut rejeksiyondur. Kalsinörin inhibitörü nefrotoksisitesi (siklosporin, takrolimus) ve kalsinörin inhibitörlerinin neden olduğu trombotik mikroanjiyopati, viral infeksiyonlar (CMV, BK virüs), primer hastalığın rekürrensi, akut piyelonefrit, ilaca bağlı interstisyel nefrit nakil sonrası erken dönemde en sık görülen renal nedenlerdir.

Akut Rejeksiyon: Nakil böbreğe karşı oluşan immün reaksiyonlarla, böbreğin fonksiyonlarının ilerleyici şekilde kaybı ile karakterizedir. Nakil sonrası herhangi bir

zamanda görülebilmekle birlikte en sık ilk 6 aylık zaman diliminde karşımıza çıkmaktadır (3). Akselere akut rejeksiyon sıklıkla nakilden sonraki ilk 5 gün içerisinde karşımıza çıkmaktadır. Önceden yapılan nakiller, kan transfüzyonları ve gebelikler sırasında vericinin antijene karşı sensitize olması sonucu ağırlıklı olarak T hücreler olmak üzere, B ve T lenfositlerin hafıza hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Hastalarda klinik olarak ateş, döküntü, nakil böbrek etrafında hassasiyet ve şişlik, kreatinin değerinde hızlı artış görülür. Akut rejeksiyon, nakilden sonraki 5. gün ya da sonrasında görülebilmektedir. Akut rejeksiyon, akut hücrel ve akut humoral rejeksiyon ya da her iki rejeksiyon tipinin birlikte bulunduğu şekilde karşımıza çıkabilmekte ve en sık nakilden sonraki 7. ve 21. günler arasında görülmektedir. İmmüsupresif kullanımı nedeniyle inflamasyon maskelendiği için klinik sessiz seyreder. Klinik olarak kreatinin değerinde hızlı artış, hipertansiyon gelişmesi ve sıvı retansiyonu tipiktir. Mevcut klinik durum infeksiyonlar, ilaç toksisitesi veya ürolojik nedenlerle açıklanamıyorsa nakil böbreğe biyopsi yapılması gerekmektedir. Sıklıkla akut hücrel rejeksiyon görülmekte; ancak bazı hastalarda akut humoral rejeksiyon da olabilmektedir. Akut hücrel rejeksiyon ise tübülointersitisyel ve vasküler rejeksiyon olarak incelenebilir. Akut hücrel tübülointersitisyel rejeksiyonda tübülit tipiktir. Lenfositlerin tübül epiteline ve bazal membranına penetre olduğu görülür. Peritübüler kapillerler genişlemiştir ve interstisyuma lenfosit geçişi görülür. Akut hücrel rejeksiyonun vasküler formunda lenfosit ve monositler (daha az miktarda köpük hücreler) vasküler intimada endotel tabakasının altında birikirler. Endotel hücrelerinde vakuoller oluşur ve endotel hücreleri şişerek damar duvarından ayrılırlar. Neden çoğunlukla immüsupresif ilaç dozunun yetersizliği olmasıdır.

C. Nakilden Sonra Geç Dönemde Oluşan Fonksiyon bozukluğu (>12 hafta)

Allograft fonksiyon bozukluğunun nakilden sonraki 3 aylık dönemden sonra gelişmesidir

C.1 Prerenal Nedenler:

Volüm azalması en önemli nedendir. Hipertansiyonun eşlik etmesi halinde renal arter stenozundan şüphelenilmelidir.

C.2 Postrenal Nedenler:

Üreterlerde obstrüksiyon en sık nedendir.

C.3 Renal Nedenler:

Kalsinörin inhibitörü toksisitesi (siklosporin, takrolimus), akut rejeksiyon, primer hastalığın rekürrensi, ilaca bağlı interstisyel nefrit, viral enfeksiyonlar (BK virüs vb.) düşünülmelidir.

Tanı için mutlaka kontrol kreatinin değeri görülmeli, yeterli hidrasyonun sağlandığından emin olunmalı ve serum kalsinörin inhibitörü ilaç düzeyi bakılmalıdır. Renal arter stenozunun belirlenmesi için renal ultrasonografi ve renal doppler görüntülemeleri yapılmalı; gerekirse ayırıcı tanı için graft biyopsisi yapılmalıdır.

2.3. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu

A. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu Tanımı

Nakilden 1 yıl sonra başlayan ve yavaş ilerleyen graft fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için kronik rejeksiyon, transplant nefropati, kronik renal allograft fonksiyon bozukluğu, transplant glomerülopatisi, kronik allograft hasarı veya kronik renal allograft nefropatisi gibi terimler kullanılmaktadır (28-31). 2007 yılında, Banff Sınıflaması 2005 revize edilmiştir ve kronik allograft nefropati, spesifik bir etyoloji olmadan interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişmesi olarak tanımlanmıştır (32). Banff 2005 sınıflaması “kronik aktif antikor aracılı rejeksiyonu” da sınıflamaya eklemiştir. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon; glomerüler çift kontur ve/veya peritübüler kapiller bazal membran kalınlaşması ve/veya interstisyel fibrozis/tübüler atrofi ve/veya arteriollerde fibröz intimal kalınlaşma gibi kronik doku hasarına, dolaşımda anti doku antikorlarının ve C4d pozitifliğinin eşlik etmesi ile karakterizedir.

B. Klinik-Tanı

Kronik allograft fonksiyon bozukluğu tanısı zor konulan bir durumdur ve nakilden 3 ay sonra başlayabilir. Klinik olarak kendini kreatinin düzeyinde yavaş yükselme, proteinüri ve kan basıncı yükselmesi şeklinde gösterebilir; ancak bu bulgular ortaya çıktığında kronik allograft fonksiyon bozukluğu ilerlemiş olmaktadır (30) (33).

C. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu Risk Faktörleri

Böbrek nakli hastalarında 1 yıl içerisinde oluşan graft kaybı, 1970'lerde %40'lardayken immünsupresif tedavilerde sağlanan gelişmeler sonrasında günümüzde %5'e kadar gerilemiştir. Kadavradan yapılan nakillerde graft 1 yıllık sağ kalımı %89, canlıdan yapılan nakillerde %95'tir. Tüm gelişmelere rağmen kronik dönemde oluşan graft fonksiyon bozukluğunun patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır.

Alloantijen bağımlı ve bağımsız birçok neden kronik allograft fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Birçok araştırmacı bu nedenlerin, graft üzerinde stres oluşturduğunu ve graftın yaşlanmasını hızlandırdığını iddia etmektedir. Nakilden sonra erken dönemde oluşan inflamasyonla interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi hızlanmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi öncesinde graftta inflamasyon bulunmaktadır (34). Kronik allograft fonksiyon bozukluğunun immünolojik patogenezinde hücrel immünite, humoral immünite (akut, kronik), verici antijenlerine karşı antikor gelişmesi; inflamatuvar sitokin, growth faktörler, vazoaaktif ve mitojenik peptid olan endotelin gibi inflamasyonun hemen her parçasının rolü vardır (35-38). Nakil öncesi yapılan tetkiklerde alıcı-verici uyumu daha iyi olan hastalarda graft sağ kalımı daha iyi olmakta veya steroid kesilmesinin ardından kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişmesi ve graft kaybı, immünolojik nedenleri desteklemektedir. Böbrek hasarına neden olan ve fonksiyon bozukluğu oluşturan risk faktörlerini immünolojik-nonimmünolojik nedenler olarak incelemek kolaylık sağlayacaktır.

C.1 İmmunolojik Risk Faktörleri

Kronik rejeksiyon ve allograft kaybı riski; akut rejeksiyon hikayesi varlığı, HLA mismatch sayısı artışı, enfeksiyon ve yetersiz immünsupresif tedavi varlığında daha yüksektir (39, 40). Bu durum allograft fonksiyon bozukluğu ve kaybında immünolojik veya alloantijen bağımlı faktörlerin önemini göstermektedir.

C.1.a HLA Antikorları ve HLA Antijen Uyumu: Böbrek nakli yapılacak tüm alıcıların, donöre ait HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorları olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Söz konusu antikorlar, daha önceki nakiller, gebelik, kan transfüzyonları ve nadiren de bilinmeyen faktörlere bağlı oluşabilir. Hastanın serumu; HLA sınıf I ve II antijenleri önceden bilinen vericilerin, B hücre ve T hücre

havuzundan ayrı ayrı geçirilir. İşlemler sonrasında seruma kompleman eklenir ve hücre lizisinin olup olmadığına bakılır. Sonuçlar genellikle serum tarafından öldürülen panel hücrelerin oranı olarak ifade edilir. Saptanan anti HLA antikorlar panel reaktif antikorlar olarak adlandırılır (PRA). Elli hücrelik panelde, otuz vericiye karşı pozitif reaksiyon verilmesi durumunda PRA %60 olmaktadır. HLA sınıf I ve II'ye karşı oluşmuş IgG türü antikorlar önemli olmakla birlikte IgM türü antikorlar genelde önemsiz kabul edilmektedir. HLA sınıf I ve II'ye karşı IgG tipi antikor varlığı "pozitif cross-match" olarak adlandırılır ve nakil için kontrendikasyon oluşturur. Alıcıda, vericinin HLA antijenine karşı gelişmiş antikorlar donör spesifik antikor (DSA) olarak adlandırılır. DSA pozitifliği nakilden sonra da oluşabilir ve kronik allograft fonksiyon bozukluğu için önemli bir immünolojik risk faktörüdür.

HLA uyumsuzluğu arttıkça, kronik allograft fonksiyon bozukluğu riski yükselmektedir. Bu nedenle alıcı ve vericiler arasında HLA uyumu sağlanması önemlidir. HLA antikorlarının varlığı erken dönemde oluşan graft kaybı riskini artırmaktadır. İlk 1 yılda allograft kaybı riski; önceden HLA antikor pozitifliği olan hastalarda, sonradan HLA antikor pozitifliği olan hastalara göre daha yüksektir (41). HLA antikor pozitifliği olan hastaların böbrek naklini bekleme süresi uzamakta, gecikmiş graft fonksiyonu riski ve nakil sonrası erken dönemde rejeksiyon riski artmaktadır. HLA antikor pozitifliği aynı zamanda uzun dönem graft sağ kalımını da olumsuz etkilemektedir.

C.1.b Akut Rejeksiyon: Kronik allograft fonksiyon bozukluğuna neden olan faktörleri açıklamak için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki; ilk 1 yıl içerisinde akut rejeksiyon, enfeksiyon veya 5 mg/kg/gün dozun altında siklosporin kullanımı kronik allograft fonksiyon bozukluğu riskini artırmaktadır (40). Akut rejeksiyon hikayesi olan hastalar, hiç akut rejeksiyon gelişmemiş hastalarla kıyaslandığında 5,2 kat daha fazla kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişme riski mevcuttur (42, 43). Özellikle vericinin 50 yaş üstü olduğu nakillerden sonra gelişen akut rejeksiyon, graft fonksiyon bozukluğu riskini daha fazla artırmaktadır (44).

C.1.c Sensitizasyon: Hastalarda; enfeksiyonlar (viral, bakteriyel), kan transfüzyonları, gebelik ve önceden yapılan nakiller sonrasında HLA antijenlerine karşı antikor gelişmiş olabilir. Önceden HLA antikoru gelişen alıcılarda cross-match pozitifliği olasılığı artması nedeni ile nakil şansı azalmaktadır (45). HLA

antijenlerine karşı oluşan sensitizasyon, PRA olarak ifade edilmekte ve sensitizasyonun artışı graft kaybı riskini artırmaktadır. HLA tam uyumlu nakiller incelendiğinde 10 yıllık graft sağ kalımı PRA %0 olan hastalarda %72, PRA %1-50 olan hastalarda %63, PRA >%50 olan hastalarda ise %56 saptanmıştır. HLA tam uyumlu nakillerde PRA arttıkça graft sağ kalımının azalması, PRA'nın uzun dönemde allograft kaybı için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (46). HLA antijenlerine önceden sensitizasyon olabileceği gibi nakilden sonra da graftta bulunan HLA antijenlerine karşı da antikor gelişebilir. Vericinin HLA antijenlerine karşı antikor gelişimi DSA olarak ifade edilir. Graft kaybı açısından DSA pozitifliği, vericiye karşı olmayan HLA antikor pozitifliğine göre daha yüksek risk oluşturmaktadır (47).

C.2 Nonimmünolojik Risk Faktörleri

C.2.a Gecikmiş Allograft Fonksiyonu: Nakil sonrasında graftın fonksiyon göstermemesine bağlı ilk hafta içerisinde diyaliz ihtiyacının olması gecikmiş graft fonksiyonu olarak bilinmektedir ve bu hastalarda kronik allograft fonksiyon bozukluğu riski yükselmektedir (48). Gecikmiş graft fonksiyonunun en sık nedeni akut tübüler nekrozdur. Nefron sayısının azalmasıyla kalan nefronlarda kompanzatuvar mekanizmalar gelişir ve oluşan fibrozisle graft fonksiyonu progresif azalır. Gecikmiş graft fonksiyonuna kalbi durmuş vericilerden alınan veya genişletilmiş kriterli (60 yaş ve üzeri veya 50 yaş üzeri ve tanımlanan kriterlerden en az ikisinin varlığı: hipertansiyon hikayesi, serum kreatinin değeri 1,5 mg/dl üzerinde veya ölüm sebebinin serebrovasküler olması) vericilerden bağışlanan böbreklerde daha sık rastlanılmaktadır (49) ve bu graftların %5 kadarı tekrar fonksiyon göstermemektedir.

C.2.b Graftın Özelliği: Graftın kaynağının canlı ya da kadavra olması, graft sağ kalımı açısından önemlidir. Canlıdan yapılan nakillerde graftın erken dönem sağ kalımı, kadavradan yapılan nakillere göre daha iyidir (50). Akraba dışı canlılardan yapılan böbrek nakillerinde uzun dönem graft sağ kalımı, HLA uyumlu kadavradan yapılan nakillere göre daha iyi olmaktadır (51). Günümüz şartlarında bakıldığında canlıdan yapılan nakillerde 1 yıllık graft sağ kalımı %95, kadavradan yapılan nakillerde ise %89'lardadır. Kadavradan yapılan nakillerde ortalama graft sağ kalımı beklentisi yaklaşık 15 yıl, canlıdan yapılan nakillerde ise ortalama 20 yıldır. Canlıdan

yapılan böbrek nakli sonuçlarının, kadavradan yapılan böbrek nakillerinden iyi olmasının birçok nedeni vardır. Bunların bazıları, iskemi süresinin az olması, canlıdan yapılan nakillerin doku uyumunun yüksek olması ve nakledilen böbreğin kadavradan alınan böbreğe göre daha sağlam olması olarak sıralanabilir.

C.2.c Vericinin Yaşı: Günümüz öncesinde vericilerin yaş sınırı 50 yıl olarak belirlenmişti; ancak birçok merkezde 75 yaşına kadar vericiler böbrek bağışı yapabilmektedirler. Yaşın ilerlemesiyle GFH azalmaktadır ve böbreklerden birisinin de bağışlanmasıyla birlikte 60 yaşın üstündeki vericilerde böbrek bağışından sonra GFH 60 ml/dk/1,73 m² civarına gerilemektedir. 60 yaşın üzerindeki ve altındaki vericilerin nakil sonrası böbrek fonksiyonları karşılaştırıldığında, 60 yaş üstü vericilerde GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m² altına düşme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Buna rağmen GFH'de ortalama düşüş her iki grupta da benzer bulunmuştur (52, 53). Kadavradan yapılan nakillerde 40 yaşından genç hastalar ve 60 yaş üstü hastalar karşılaştırılmış ve yaşın artışıyla graft kaybı riskinin arttığı görülmüştür (54).

C.2.d Vericinin Komorbiditesi: Kadavradan yapılan nakillerde, vericinin ölüm nedeni graft sağ kalımında önemli bir risk faktörüdür (55, 56). İnme ve inme dışı nedenlerle ölen vericiler karşılaştırıldığında; inme sonrası ölen vericilerden yapılan nakillerde 1 yıllık allograft sağ kalımı daha düşük bulunmaktadır (55). Aynı zamanda vericilerde hipertansiyon, tanı almamış diyabet bulunması durumunda graft fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir.

C.2.e Diyaliz ve Preemptif Nakil: Preemptif böbrek nakli uygulanan hastalarda, önceden diyaliz uygulanan hastalara kıyasla graft ve hasta sağ kalımı daha uzun bulunmuştur (16, 17). Nakil öncesi hastanın GFH değerinin yüksek ya da düşük olmasının allograft sağ kalımı üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir (57). Canlı ve kadavradan yapılan nakiller retrospektif olarak incelendiğinde her iki grupta da nakil öncesinde diyaliz tedavisinin uygulanması halinde graft sağ kalımının düştüğü gözlenmiştir. Yine her iki grup karşılaştırıldığında da canlıdan yapılan nakillerde graft ömrü daha uzun saptanmaktadır (20). Böbrek nakli öncesinde periton diyalizi ve hemodiyaliz uygulanan hastalar karşılaştırıldığında ise her iki grupta nakil sonrası alıcıların mortalite oranları benzer saptanmıştır; ancak periton diyalizi yapan hasta grubunda nakilden sonraki 3 ay içerisinde alıcı ölümüne bağlı graft kaybının

daha fazla olduğu görülmüştür. Uzun dönemde hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz uygulanan hastaların graft kaybı oranı benzerdir (21).

C.2.f İskemi Süresi: Allograft hasarı hem uzun dönem hem de erken dönemde graft fonksiyon bozukluğu açısından önemli rol oynamaktadır (58). Beyin ölümü gelişmesi, soğuk iskemi süresinin uzaması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve enfeksiyonlar allograft hasarına neden olabilir. Beyin ölümü olan hastalarda yoğun katekolamin salınımı gerçekleşmekte, katekolamin artışı ile ciddi vazokonstriksiyon ve endotel hasarı oluşmaktadır. Endotel hasarının neden olduğu inflamasyonla Sınıf II MHC antijenleri ve adezyon molekülleri eksprese olmaktadır. Ayrıca sitokin salınımı ve kompleman aktivasyonu ile birlikte prokoagülan durum oluşmaktadır. Tüm bu değişiklikler sonucunda hem erken dönemde hem de uzun dönemde graft hasarı ve fonksiyon bozukluğu gelişmektedir (59-61). İskemi ve/veya reperfüzyon hasarı, gecikmiş graft fonksiyonu ve kronik allograft fonksiyon bozukluğu için önemli bir risk faktörüdür. Gecikmiş graft fonksiyonunun en önemli nedeni iskemiye sonrasında gelişen akut tübüler nekrozdur ve soğuk iskemi süresinin 18 saatten daha fazla olduğu durumlarda bu risk daha da artmaktadır (62, 63).

C.2.g Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi: Graft böbrekteki nefron sayısı, toplam nefron sayısının yarısı olması nedeni ile nakilden sonra kompanzatuvar olarak glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon olur. Glomerüllerde, intraglomerüler basınç artışı sonrası oluşan genişleme sonucu, özellikle büyük glomerüllerde fokal segmental glomerüloskleroz oluşur. Bu durum çocuktan erişkine, kadından erkeğe, 100 kg'nin üzerindeki alıcılara takılan graft sağ kalımının düşük olmasını açıklamaktadır (64). Geniş kapsamlı bir çalışmada graft ağırlığının vericinin ağırlığına oranı hesaplanmış (KwRw oranı) ve bu oranın proteinüri, glomerüloskleroz ve allograft hasarı üzerinde etkisi değerlendirilmiş. KwRw oranı düşük olan hastalarda (<2,3g/kg) glomerülosklerozun, proteinürinin ve kronik allograft kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (65).

C.2.h Tedaviye Uyumsuzluk: Nakil sonrasında immunsupresif ilaçlarını kullanımda uyumsuzluk olması, uzun dönemde graft kaybı riskini artırmakla birlikte akut rejeksiyon riskini de artırmaktadır (66, 67).

C.2.i Hiperlipidemi: Hipertrigliseridemi ile artmış graft kaybı riski arasında önemli bir bağlantı mevcutken; bu ilişki hiperkolesterolemi ile gösterilememiştir (68).

C.2.j Rekürren veya de novo Glomerülonefritler: Rekürren ve de novo glomerülonefritler uzun dönem allograft sağ kalımını azaltan önemli faktörlerdir. Glomerüler hastalıklar 10 yılda %8,4 graft kaybına neden olmaktadır (69, 70).

D. Kronik Renal Allograft Fonksiyon Bozukluğu Nedenleri

Kronik allograft fonksiyon bozukluğu graft kaybının en sık nedenidir ve ayırıcı tansında birçok hastalık bulunmaktadır. Hastalara ayırıcı tanı için mutlaka renal ultrasonografi yapılmalı ve proteinüri açısından değerlendirme yapılmalıdır. Birçok merkeze göre hastalara akut rejeksiyon veya rekürren glomerülonefrit gibi nedenleri dışlamak için renal biyopsi yapılmalıdır. Kronik allograft fonksiyon bozukluğu yapan nedenleri immünolojik ve nonimmünolojik nedenler başlığı altında incelemek ayırıcı tanı yapmak için faydalı olacaktır.

D.1 Nonimmünolojik Nedenler

D.1.a Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi: Bu sınıftaki ilaçlar T lenfositlerde kalsinörini inhibe ederek IL-2 ve birçok sitokin yapımını engeller. Siklosporin ve takrolimus bu grupta yer almaktadır. Her iki molekül de birbirinden farklı yapıdadır fakat nihai etkileri benzerdir. Son 40 yıldır, CNI'lerin immunsupresif rejime girmesinden sonra, akut rejeksiyonların önlenmesinde ve ilk 1 yıllık graft sağ kalımının artırılmasında önemli başarı elde edilmiştir; ancak nefrotoksik yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır. Takrolimus ve siklosporin; endotelin 1 ve tromboksan A₂ salınımını artırarak ve renin anjiyotensin sistem aktivasyonu sağlayarak, nitrik oksit ve prostosiklin yapımını azaltarak renal vazokonstrüksiyon yapar. Graft biyopsisinde progresif arteriolar hylalinozis ve glomerüloskleroza neden olurlar. Nonimmünolojik kronik allograft nefropati nedenleri arasında en sık görülendir (71, 72).

D.1.b Rekürren ve de novo glomerülonefritler: Böbrek naklinden sonraki ilk yılın ardından, rekürren böbrek hastalığı, graft kaybının 3. en sık nedeni olarak görülmektedir. Hastanın önceki glomerülonefrit hikayesi ve/veya renal biyopsi bulguları ayırıcı tanıda önemli olmaktadır. Graft biyopsisinde saptanan fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS), rekürren hastalığa mı bağlı yoksa yeni ortaya çıkan bir durum mu olduğunu anlamada hikaye önemlidir. Rekürren FSGS'de proteinüri hızlı başlangıçlıdır nakilden birkaç gün ya da hafta sonra başlar, de novo hastalık ise genelde naklin 3 ay sonrasında başlar ve daha yavaş ilerler.

Glomerülonefritler arasında ise en sık rekürrens mezengiokapiller glomerülonefritte görülmektedir.

D.1.c Hipertansiyon: Böbrek nakli alıcılarında hipertansiyon çok sık görülmektedir. Nakil öncesinde de alıcıda hipertansiyonun bulunması, vericide hipertansiyon hikayesi, tekrarlayan rejeksiyon dönemleri, siklosporin gibi immunsupresiflerin kullanımı hipertansiyon gelişimi için risk faktörleridir. Hipertansiyonu olan hastalarda uzun dönemde graft ve hasta sağ kalımı olumsuz etkilemektedir (73-75). Hem sistolik hem de diastolik kan basıncının artışıyla graft fonksiyonları etkilenmektedir. Bu etki daha çok renin anjiotensin aldosteron sisteminin, TGF β 1 artışı ile graftta fibrozis yapması ile ilişkili görülmektedir (74, 76).

D.1.e Polyoma Virüs Nefropatisi: Tipik olarak subakut progresif allograft fonksiyon bozukluğu olarak karşımıza çıkar. Böbrek Nakli sonrası ilk aylarda çok nadiren görülse de, birinci yılın sonunda sıklığı artmaktadır. Daha güçlü immunsupresif tedavilerin kullanılması ve tanısal farkındalığın artması nedeni ile her geçen yıl prevalansı artmaktadır. Virusun kanda ya da idrarda PCR ile gösterilmesi ile tanı konulur. İdrarda decoy hücreleri görülebilir. Allograft biyopsisinin immünohistokimyasal boyanması ile tanı konulabilir. Akut rejeksiyonla ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. BK virüs nefropatisinin akut rejeksiyon olarak yanlış tanı alması ve buna yönelik tedavi alması durumunda prognoz kötüleşmektedir.

D.1.f CMV Enfeksiyonu: Sitomegalovirus (CMV) seropozitifliği hem akut dönemde hem de kronik dönemde graft kaybı için predispozandır. CMV seronegatif graftı olan hastalarda graft sağ kalımı, CMV seropozitif graftı olan hastalardan daha iyidir. Bu duruma, enfeksiyonun neden olduğu sitokin aktivasyonunun yol açtığı düşünülmektedir (77).

D.1.g Diğer: Böbrek nakil hastasına ARB (anjiotensin reseptör blokeri) ya da ACEi (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) eklendiğinde GFH'de geri dönüşümlü bir düşme olabilir. Bu durum renal arter stenozu tanısı koymasa da renal arter stenozunu destekler. Klinikte kontrolsüz hipertansiyon, akut pulmoner ödem ve kan basıncında ani yükseklik ile karşımıza çıkabilir. Görüntüleme yöntemleri ile tanı konulabilir. Üreter obstrüksiyonuna bağlı kreatinin yüksekliği olabilir. Tanı görüntüleme yöntemleri ile konulur. Graft böbreğin innervasyonu olmaması nedeni

ile ağrı hissedilmeyebilir. İdrar yolu infeksiyonu sonrası kreatinin yükselebilir. Glukokortikoid kullanımı hastada ateş yanıtını baskılayabileceği için dikkatli olunmalıdır.

D.2 İmmünolojik Nedenler

Kronik allograft fonksiyon bozukluğu olan hastalarda immünolojik nedenli graft hasarı gelişiminde 3 önemli faktör mevcuttur. Hücresel rejeksiyon, humoral rejeksiyon ve herhangi spesifik neden olmadan gelişen tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis bulunabilir (32). Humoral rejeksiyon, kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon; hücresel rejeksiyon, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon olarak ortaya çıkar. Hücresel rejeksiyon ve humoral rejeksiyon aynı anda da bulunabilir. Peritübüler kapillerlerde C4d pozitifliği humoral rejeksiyon varlığını göstermektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 1994-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (HÜTF) Nefroloji Bölümü'nde takipli, böbrek nakli sonrası graft fonksiyon bozukluğu gelişen ve graft biyopsisi yapılan 80 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan 80 hastanın 52'si erkek, 28'i kadındı. Ortalama yaşı 38 ± 10 olan hastaların, nakil sırasındaki ortalama yaşları 31 ± 10 'du.

Her bir hasta ve verici için nakil öncesi ve sonrasına ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak kaydedildi. Kaydedilen parametreler arasında hastanın cinsiyeti, yaşı, nakil yaşı, primer hastalığı, eşlik eden hastalıkları, nakilden sonra geçen süre, naklin kimden yapıldığı, kaçınıcı nakil olduğu, nakil öncesi diyaliz tipi ve süreleri, preemptif nakil olması, gecikmiş graft fonksiyonu varlığı, öncesinde oluşan rejeksiyon varlığı ve rejeksiyon varsa sayısı, nakil öncesi CMV IgM ve IgG değeri, sıcak ve soğuk iskemi süreleri, böbrek biyopsisi sonuçları, nakil öncesi bakılan HLA sonuçları, nakil öncesi ve sonrası bakılan PRA ve DSA sonuçları; vericinin cinsiyeti, nakil sırasındaki yaşı, kadavra ise ölüm nedeni, eşlik eden hastalıkları, nakil öncesi bakılan HLA sonuçları bulunmaktaydı. Hastaların verilerine HÜTF veri sisteminden ve Nefroloji Bölümü böbrek nakli dosyasından ulaşıldı. Graft fonksiyon bozukluğuna sebep olan faktörler immünolojik ve nonimmünolojik nedenler olarak iki şekilde gruplandırıldı ve bu nedenlere yönelik risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 20.0 (SPSS 20.0 Inc, Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Grup oranları farklılıkları ki kare testleri ile değerlendirildi. Fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek etkenler multivariete analiz ile test edilerek bağımsız değişkenler belirlenmeye çalışıldı. Gruplar Mann Whitney U testi ve ki kare testleri ile karşılaştırıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 80 hasta alındı. 52'si erkek, 28'i kadın olan hastaların, ortalama yaşı 38 ± 10 , ortalama takip süresi 71 ± 68 ay olarak saptandı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olan primer hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 20 hasta ile en sık etkenin ürolojik nedenler (vezikoüreteral reflü, hidroüreteronefroz, nörojenik mesane, nefrolitiyazis vb.) olduğu görüldü. Diğer etyolojik faktörler; glomerülonefritler (FSGS, IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), sistemik lupus eritematozus (SLE), postinfeksiyöz glomerülonefrit, Goodpasture Sendromu, Henoch Schonlein Purpura (HSP), membranöz glomerülonefrit), hipertansiyon, ailevi akdeniz ateşine (FMF) ikincil gelişen amiloidozis, Alport Sendromu, polikistik böbrek hastalığı ve diyabetik nefropati olarak sıralandılar. Hastaların 21'inde böbrek yetmezliği nedeni saptanamadı. Hipertansiyon hastalarda en sık görülen komorbid hastalık olarak saptandı (%49). Hipertansiyonu HBV, HCV, tüberküloz gibi infeksiyöz nedenler, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), SLE, malignite (seminom) ve serebrovasküler olay takip etti (Tablo 1).

Kadavradan nakil yapılması, önceden nakil hikayesi, preemptif nakil, nakil öncesi diyaliz ile tedavi, gecikmiş graft fonksiyon bozukluğu, rejeksiyon hikayesi, rejeksiyon sayısı, sıcak ve soğuk iskemi süresi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, CMV enfeksiyonu, vasküler tutulum, PRA ve DSA pozitifliği, HLA mismatch sayısı risk faktörü olarak araştırıldı (Tablo 2 ve Tablo 7). Gecikmiş graft fonksiyonunun bulunması ($p=0,007$), akut rejeksiyon hikayesinin olması ($p<0,001$), akut rejeksiyon sayısının artışı ($p<0,001$), HLA mismatch sayısının artışı ($p=0,05$) soğuk iskemi süresinin artışı ($p=0,001$), PRA pozitifliği ($p=0,033$) (Sınıf I ($P=0,013$), Sınıf II ($p=0,006$)), DSA pozitifliği ($p=0,001$) kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda risk faktörü olarak saptandı (Tablo 3).

Graft fonksiyon bozukluğu yapan nedenler, immünolojik ve nonimmünolojik nedenler olarak iki grupta değerlendirildi. İmmünolojik nedenlerle ilişkili graft fonksiyon bozukluğu gelişen 23 hastada (%26) hücresel rejeksiyon, 15 hastada (%19) humoral rejeksiyon olduğu saptandı. Nonimmünolojik nedenlere bağlı gelişen graft

fonksiyon bozukluğunda ise 18 hastada (%22,5) kalsinörin inhibitör toksisitesi, 10 hastada (%12,5) primer hastalığın nüksü, 9 hastada (%11) ön planda hipertansiyona bağlı değişiklikler, 7 hastada (%9) tübülointerstisyel nefrit, 6 hastada (%7,5) de novo glomerülonefrit ve 2 hastada (%2,5) da BK virüs nefropatisi geliştiği görüldü. 4 hastada (%5) neden ortaya konulamamakla birlikte, 2 (%2,5) hastanın böbrek biyopsisi preparatı yetersiz olduğu için optimal değerlendirilemedi. Toplam 35 hastada (%44) rejeksiyon geliştiği saptandı. 15 hastada hücresel rejeksiyon, 23 hastada humoral rejeksiyon, 3 hastada ise hem hücresel hem de humoral rejeksiyon geliştiği görüldü. Geriye kalan 45 (%56) hastada ise rejeksiyon lehine bulgu saptanmadı (Tablo 4 ve Tablo 5).

Tablo 1. Demografik Bilgiler

	Ort	%
Hasta Yaşı	38±10	-
Nakil sonrası geçen süre ay	71±68	-
Vericinin nakil sırasındaki yaşı	45±15	-
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)	34±53	-
Alıcı Cinsiyet	Erkek	65
	Kadın	35
Nakil öncesi hastaya uygulanan diyaliz tipi	Hemodiyaliz	82
	Periton diyalizi	7,5
	Periton Diyalizi + Hemodiyaliz	10,5
Primer Hastalık	Bilinmiyor	26,3
	Ürolojik nedenler	25
	Glomerülonefritler	25
	-FSGS	8,8
	-IgA nefropatisi	3,8
	-MPGN	3,8
	-SLE	2,5
	-Post enfeksiyöz	2,5
	GN	
	-Goodpasture sendromu	1,3
	-Membranöz glomeruonefrit	1,3
	-HSP	1,3
	Hipertansiyon	10
	Amiloidoz	6,3
	Hereditör nedenler	6,3
	-Alport sendromu	3,8
	-Polikistik böbrek hastalığı	2,5
Eşlik eden hastalıklar	Diyabetik nefropati	1,3
	Hipertansiyon	48,8
	Kronik Enfeksiyon	13,8
	-HCV	7,5
	-HBV	3,8
	-Tüberküloz	2,5
	Koroner Arter Hastalığı	6,2
	SVO	1,3
	Diyabet	2,5
	KOAH	2,5
	SLE	1,3
	Malignite	1,3

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz, IgA: İmmünglobulin A, MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, GN: Glomerülonefrit, HSP: Henoch Schonlein Purpura, HCV: Hepatit C Virüs Enfeksiyonu, HBV: Hepatit B Enfeksiyonu, SVO: Serebrovasküler olay, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo 2. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu Risk Faktörleri

		Ort±SS	%
Sıcak İskemi Süresi		2,7±1	-
Soğuk İskemi Süresi		355±492	-
HLA Mismatch Sayısı		2,3±1,3	-
Preemptif Nakil	Hayır	-	89
	Evet	-	11
Vericinin canlı veya kadavra olması	Canlı	-	71
	Kadavra	-	29
Gecikmiş Graft Fonksiyonu	Hayır	-	74
	Evet	-	26
Diyabet ve/veya hipertansiyon varlığı	Diyabet	-	8,7
	Hipertansiyon	-	37,5
Birden fazla böbrek nakli sayısı	2 (iki)	-	5

Tablo 3. İmmünolojik ve Nonimmünolojik Nedenli Kronik Allogreft Fonksiyon Bozukluğunda Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

	İmmünolojik Nedenler(%)	Nonimmünolojik Nedenler (%)	P
Kadavradan nakil yapılması	37	22	0,14
Önceden nakil yapılması	9	2	0,2
Preemptif nakil	9	12,5	0,61
Nakil öncesi diyalize	91	87,5	0,6
Gecikmiş greft fonksiyonu	43	12	0,007
Rejeksiyon hikayesi	86	20	<0,001
Rejeksiyon sayısı	1,3±1,1	0,2±0,5	<0,001
Soğuk iskemi süresi	587±571	157±303	0,001
Sıcak iskemi süresi	3±1,8	2,5±0,8	0,14
Diyabet	9	10	0,96
Hipertansiyon	57	67	0,38
CMV enfeksiyonu	6	5	0,8
Vasküler tutulum	54	7	<0,001
PRA I pozitifliği	37	13	0,013
PRA II pozitifliği	54	24	0,006
PRA pozitifliği	57	33	0,033
DSA pozitifliği	40	9	0,001
HLA mismatch sayısı	2,7±1,2	2±1,3	0,05

CMV: Sitomegalovirüs, PRA: Panel Reaktif Antikor, DSA: Donör Spesifik Antikor, HLA: Human Lökosit Antijeni

Tablo 4. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğuna Yol Açan Nonimmünolojik Nedenler

	%
Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi	22,5
Rekürren Glomerülonefrit	12,5
Hipertansiyona Bağlı Değişiklik	11,3
Tübülointerstisyel Nefrit	8,8
De-novo Glomerülonefrit	7,5
CMV Enfeksiyonu	5
Polyoma Virüs Nefropatisi	2,5

Tablo 5. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğuna Yol Açan İmmunolojik Nedenler

	%
Hücrel Rejeksiyon	26,3
-Ia*	5
-Ib*	1,3
-IIa*	12,5
-IIb*	0
-III*	0
-Borderline*	10
Hümorale Rejeksiyon	18,8
-C4d (+)	18
-C4d (-)	82
Vasküler Tutulum (+)	24
Vasküler Tutulum (-)	76

(*) Böbrek allograft biyopsileri için Banff 97 tanı kategorileri (2007’de güncellenmiş hali)

Hücrel rejeksiyonu olan hastalarda; nakil öncesi diyaliz ile tedavi süresi ($p<0,001$), sıcak ve soğuk iskemi süresi ($p=0,02$ ve $p<0,001$), nakil sonrası rejeksiyon sayısı ($p=0,007$) hücrel rejeksiyon dışı kronik allograft fonksiyon bozukluğuna olan hastalara göre anlamlı olarak fazla saptandı. Nakil sonrası rejeksiyon olan ($p<0,001$), kadavradan nakil yapılan ($p=0,03$), gecikmiş graft fonksiyonunu gelişen ($p<0,001$) hastalarda hücrel rejeksiyon daha fazla gelişmiştir. Nakil öncesi değerlendirilen HLA mismatch sayısının; hücrel rejeksiyonu olan hastalarda, hücrel rejeksiyonu olmayan hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı olmadığı ancak anlamlı olabilecek değerlere yakın olduğu görüldü ($p=0,085$). Buna rağmen PRA pozitifliği ($p=0,64$), hipertansiyon ($p=0,85$) veya diyabet varlığı ($p=1$), önceden nakil yapılması ($p=0,33$), preemtif nakil ($p=0,23$), nakil sonrası CMV enfeksiyonu ($p=0,18$), DSA pozitifliği ($p=0,28$) açısından hücrel rejeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında fark görülmedi (Tablo 6).

Hümorale rejeksiyonu olan hastalarda DSA pozitifliği ($p<0,001$) ve PRA pozitifliği (Sınıf I ($P=0,003$), Sınıf II ($p=0,001$)) hümorale rejeksiyonu olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,02$). Aynı zamanda hümorale rejeksiyonlu hastalarda; önceden rejeksiyon olması ($p=0,007$), rejeksiyon sayısı ($p=0,001$) da rejeksiyonu olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Nakil sonrası gelişen CMV enfeksiyonunun da istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlı değere yakın şekilde hümorale rejeksiyonlu hastalarda daha fazla olduğu

görüldü ($p=0,083$). Buna rağmen hipertansiyon ($p=0,8$), diyabet varlığı ($p=0,75$), naklin kadavradan ya da canlıdan olması ($p=0,4$), önceden nakil yapılmış olması ($p=0,1$), gecikmiş graft fonksiyonunun gelişmesi ($p=0,2$), preemptif nakil ($p=0,6$) açısından hümorale rejeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 6).

Hücresele rejeksiyon, hümorale rejeksiyon veya herhangi bir rejeksiyonu olan hastalarda; tek değişkenli analizlerde görülen anlamlı değişikliklerin, hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olarak çok değişkenli analizlerde tek başına anlamlılık arz etmediği görüldü.

Tablo 6. Hücresele ve Hümorale Rejeksiyonlu Hastaların Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması

	Hücresele Rejeksiyon			Hümorale rejeksiyon		
	Pozitif (%)	Negatif (%)	p	Pozitif (%)	Negatif (%)	p
Kadavradan nakil yapılması	19	81	0,003	21	79	0,4
Önceden nakil yapılması	50	50	0,33	50	50	0,1
Preemptif nakil	12,5	87,5	0,23	25	75	0,64
Nakil öncesi diyalize	33	67	0,23	18	82	0,64
Gecikmiş graft fonksiyonu	75	25	<0,001	6	94	0,2
Rejeksiyon hikayesi	54	46	<0,001	31	69	0,007
Rejeksiyon sayısı	1,1±1	0,5±1	0,007	1,4±1,35	0,5±0,8	0,001
Soğuk iskemi süresi	700±566	143±284	<0,001	392±534	350±492	0,8
Sıcak iskemi süresi	3,4±1,2	2,5±0,8	0,021	2,4±0,6	2,7±1	0,5
Diyabet	29	71	1	14	86	0,75
Hipertansiyon	28	72	0,85	18	82	0,82
CMV enfeksiyonu	0	100	0,18	50	50	0,083
Vasküler tutulum	68	32	<0,001	32	68	0,11
PRA I pozitifliği	37	63	0,37	42	58	0,003
PRA II pozitifliği	37	63	0,23	37	63	0,001
PRA pozitifliği	31	69	0,64	34	66	0,002
DSA pozitifliği	30	70	0,28	67	33	<0,001
HLA mismatch sayısı	2,8±1,2	2,2±1,3	0,085	2,5±1,2	2,3±1,3	0,6

CMV: Sitomegalovirus, PRA: Panel Reaktif Antikor, DSA: Donör Spesifik Antikor, HLA: Human Lökosit Antijen

Hastaların 35'inde (%44) PRA pozitifliği olduğu görüldü. 18 hastada (%22,5) Sınıf I antijenlere karşı, 31 hastada (%39) Sınıf II antijenlere karşı, 14 hastada (%17,5) ise hem Sınıf I hem de Sınıf II antijenlere karşı PRA pozitifliği görüldü. PRA pozitifliği saptanan hastaların 18'inde (%22,5) DSA pozitifliği saptandı (Tablo 7). DSA pozitifliği olan hastaların, PRA pozitif hastaların %51'ini oluşturduğu görüldü. Hümorale rejeksiyonların %80'inde (12 hasta) C4d pozitifliği saptandı. 2 hastada ise hümorale rejeksiyonun lehine bulgular mevcutken C4d pozitifliğinin gösterilemediği görüldü. Hümorale rejeksiyonu olan hastaların %80'inde PRA pozitifliği mevcuttu. PRA pozitifliği olan hümorale rejeksiyonlu hastaların %83'ünün aynı zamanda DSA pozitif olduğu saptandı. DSA pozitif olan hastalar hümorale rejeksiyonlu hastaların %67'sini oluşturuyordu. Bu oran hücresele rejeksiyonu olan hasta grubunda %17, nonimmünolojik nedenli kronik allograft fonksiyon bozukluğu olan grupta ise %9 bulundu (Tablo 8). İstatistiksel olarak DSA pozitifliğinin hümorale rejeksiyonu olan hastalarda, hümorale rejeksiyon dışı kronik allograft fonksiyon bozukluğu olan hastalara göre fazla görüldüğü gösterildi ($p<0,001$). Hücresele rejeksiyonun neden olduğu graft fonksiyon bozukluğunda benzer ilişki gösterilemedi ($p=0,28$). İmmünolojik olmayan nedenler incelendiğinde, bu grupta DSA pozitifliğin anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p=0,001$).

Tablo 7. Kronik Allograft Fonksiyon Bozukluğu Laboratuvar Sonuçları

	%
PRA	44
PRA Sınıf I	22,5
PRA Sınıf II	39
DSA	22,5

Tablo 8. Hümorale Rejeksiyonu Olan Hastalarda PRA, DSA ve C4d Dağılımı

	PRA	PRA I	PRA II	DSA	C4d
Hümorale Rejeksiyon (n:15)	12 (%80)	8 (%53)	11 (%73)	10 (%67)	12 (%80)
Hücresele Rejeksiyon (n:23)	8 (%35)	7 (%30)	8 (%35)	4 (%17)	--
Nonimmünolojik nedenler(n:45)	15 (%33)	6 (%13)	11 (%24)	4 (%9)	2 (%4)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gecikmiş graft fonksiyonunu, akut rejeksiyon hikayesi ve akut rejeksiyon sayısı, soğuk iskemi süresi, vasküler tutulum bulunması, PRA pozitifliği (Sınıf I ve Sınıf II), DSA pozitifliği, HLA mismatch sayısının artışı kronik allograft fonksiyon bozukluğu için risk faktörü saptandı. Kronik allograft fonksiyon bozukluğunun nedenleri olarak hücrel rejeksiyon, humoral rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, rekürren ve de novo glomerülonefrit, tübülointerstisyel nefrit, hipertansiyon, BK virüs nefropatisi gösterildi.

Bu çalışmada, mevcut çalışmalarla uyumlu şekilde, gecikmiş graft fonksiyonun bulunması ve soğuk iskemi süresinin artışı kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişimi için risk faktörü saptandı. Hasta grupları ayrı incelendiğinde; hücrel rejeksiyonu olan hasta grubunda, hücrel rejeksiyon dışı allograft fonksiyon bozukluğu gelişen gruba göre soğuk iskemi süresinin artışı ve gecikmiş graft fonksiyonu gelişiminin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Aynı ilişki humoral rejeksiyon nedeniyle kronik allograft fonksiyon bozukluğu olan grupta gösterilemedi. Literatüre bakıldığında gecikmiş graft fonksiyonunun, erken dönem ve kronik dönemde graft fonksiyonunu olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Quiroga ve arkadaşlarının 518 böbrek nakil hastasıyla yaptıkları çalışmada, gecikmiş graft fonksiyonu gelişiminin ve soğuk iskemi süresinin artışının, erken dönem ve kronik dönemde graft fonksiyonlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (78). Woo ve arkadaşları, 32.557 böbrek nakil hastasında, gecikmiş graft fonksiyonu gelişiminin ve soğuk iskemi süresinin artışının özellikle 55 yaş üzerindeki vericilerden yapılan nakillerde graft fonksiyonunu olumsuz etkilediğini saptamışlardır (79).

Akut rejeksiyon gelişimi ve sayısı, geniş kapsamlı yapılan diğer çalışmalar gibi, kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişimi için risk faktörü saptanmıştır. Almond ve arkadaşları, böbrek nakli yapılan 566 hastada kronik rejeksiyon gelişimi için risk faktörlerini araştırmışlardır. 5 yıl takip süreli çalışmalarında; önceden böbrek nakli varlığı, yaş, cinsiyet, HLA mismatch sayısı, PRA pozitifliği, akut rejeksiyon varlığı, enfeksiyon, verici yaşı ve siklosporin ilaç dozunun kronik rejeksiyon üzerindeki ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmanın

sonucunda akut rejeksiyon, enfeksiyon ve siklosporin ilaç dozunun <5 mg/kg/gün olmasını majör risk faktörü olarak belirlemişlerdir (40). Meier ve arkadaşları, Almond ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olarak 63045 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada akut rejeksiyonun kronik allograft fonksiyon bozukluğu üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (42). Bu çalışmada, hücresel rejeksiyon nedeniyle greft fonksiyon bozukluğu gelişmiş olan hasta grubu ayrı olarak ele alındığında, bu grupta vasküler tutulum anlamlı olarak fazla bulunmuştur. McDonald ve arkadaşları, 4325 böbrek nakil hastası üzerinde yaptığı benzer çalışmada, özellikle nakilden 3 ay sonrasında gelişen akut rejeksiyonun ve vasküler tutulumun kronik allograft fonksiyon bozukluğunda önemli olduğunu göstermişlerdir (80).

Bu çalışmada, 35 hastada anti-HLA antikor pozitifliği geliştiği görüldü. Anti HLA antikor gelişen hastaların 18'inde de DSA pozitifliği bulundu. Kronik allograft fonksiyon bozukluğu ile takipli hastaların %44'ünde anti HLA antikor gelişimi, anti HLA antikor gelişen hastaların da 1/2'sinde DSA pozitifliği görülmektedir. Bu oranlar geniş kapsamlı yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Anti HLA antikor gelişen hastalarda, HLA'ya karşı antikor gelişimi olmayan hastalara göre hümmoral rejeksiyon gelişmesi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Nonimmünolojik nedenli kronik allograft fonksiyon bozukluğu olan hastalar da ise anlamlı olarak anti HLA antikor pozitifliği daha düşük saptandı. Geniş kapsamlı yapılan çalışmalar da anti-HLA antikorların kronik allograft fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Mao ve arkadaşlarının 54 böbrek nakilli hasta üzerinde yaptığı 5 yıllık takip çalışmasında, anti-HLA antikor negatif 22 hastanın 3'ünde graft rejeksiyonu, anti-HLA antikor pozitif olan 32 hastanın ise 17'sinde graft rejeksiyonu geliştiği görülmüştür. Hastaların graft kaybı için kreatinin sonlanım değerinin 4 mg/dl alınması halinde, DSA pozitif 15 hastanın 13'ünde graft kaybı gelişmiştir. Bu değer anti-HLA antikor negatif 22 hasta için ise 4'tür (81). Bu çalışmada önemli bir nokta, anti-HLA antikor pozitifliğinin serum kreatinin yükselmesi ve buna bağlı olarak graft kaybından önce saptanmış olmasıdır. Piazza ve arkadaşlarının önceden sensitize olmamış 120 böbrek nakilli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, DSA pozitif hastalarda akut rejeksiyonun ve graft kaybının daha fazla olduğunu gösterilmiştir (82). Anti

HLA antikorlar nakil öncesinde bulunabilir veya nakil sonrasında ortaya çıkabilir. Böbrek nakli öncesinde gelişen anti-HLA antikorlar graft sağ kalımını olumsuz etkilediği gibi, sonradan ortaya çıkan anti HLA antikorlar da graft sağ kalımını olumsuz etkilemektedir. Lachmann ve arkadaşlarının, kadavradan nakil yapılan 1014 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %30'unda anti HLA antikor pozitifliği saptanmışlardır. Bu hastaların üçte birinde ise DSA pozitifliği gözlemlenmiştir. Grupları karşılaştırdıklarında DSA pozitifliği olan grupta graft sağ kalımı, non-donor anti-HLA antikor pozitif ve anti-HLA antikor negatif gruba göre, anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Anti HLA antikor pozitif olan hastalarda graft sağ kalımı, anti HLA antikor negatif olanlara göre daha düşük saptanmıştır. 195 hasta prospektif olarak incelendiğinde ise anti-HLA antikor negatif hasta grubunda antikor pozitifliği ortaya çıkması halinde, antikor pozitifliği gelişen grupta graft sağ kalımının azaldığı görülmüştür (83). Genel olarak çalışmalardan çıkan sonuç anti-HLA antikor gelişimi graft sağ kalımını olumsuz olarak etkilemektedir. Hastalarda anti HLA antikorların ne zaman ve hangi sıklıkta bakılacağı konusunda net bir bilgi yoktur. Anti-HLA antikor pozitifliği geliştiği halde normal graft işlevine sahip ve takiplerde böbrek hasarı gelişmeyen hastalar da bulunmaktadır. Lee ve arkadaşları, 139 böbrek nakilli hastada 3., 6., 12. ayda ve sonrasında yıllık olarak anti HLA antikor tayini yapmışlardır. Hastaların 29'unda kronik rejeksiyon gelişmiş ve hepsinde rejeksiyon öncesi anti-HLA antikor pozitifliği saptanmıştır. 110 hastanın %27'sinde normal graft fonksiyonuna rağmen anti HLA antikor geliştiği görülmüştür. Çok değişkenli analizlerde, mevcut çalışmalara göre daha az sayıda hasta olmasından dolayı, anti HLA antikor gelişiminin rejeksiyon açısından tek başına bir risk faktörü olduğu gösterilemedi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı olarak, PRA pozitifliğinin immünolojik nedenlerle graft fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha fazla bulunması, anti HLA antikor takibinin hasta takibinde fayda sağlayabileceğini gösterebilir.

Kadavradan nakil yapılması, önceden nakil hikayesinin varlığı, preemptif nakil, nakil öncesi diyaliz tedavisinin uygulanması, diyabet, hipertansiyon ve CMV enfeksiyonlarının varlığı bu çalışmada risk faktörü olarak gösterilemedi. Hasta sayısının yetersizliğine bağlı olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

Literatüre bakıldığında, geniş kapsamlı yapılan diğer çalışmalarda, kadavradan nakil yapılması, önceden nakil hikayesinin bulunması, böbrek nakli öncesi diyaliz tedavisi alıyor olmak da kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişimi için risk faktörü saptanmıştır. Yeterli hasta sayısına ulaşılması halinde bu çalışmalarla uyumlu sonuç elde edeceğimizi düşünmekteyiz.

Bu çalışma, kronik allograft fonksiyon bozukluğuna neden olan nonimmunolojik nedenlerin başında CNI toksisitesinin (% 22,5) olduğunu göstermiştir. Kronik allograft fonksiyon bozukluğunun en sık nonimmunolojik nedeni bu çalışmayla uyumlu olarak, birçok çalışmada da CNI toksisitesi tespit edilmiştir (71, 72). Nankivell ve arkadaşlarının; 961 hasta üzerinde yaptığı, prospektif bir çalışmada; böbrek naklinden sonraki 1. yılda siklosporin toksisitesi %15 olmakla birlikte, 5. yılda %65, 10. yılda ise % 100'lerde olmaktadır. İmmüsupresif dozu ise toksisitenin gelişmesinde önemli etkindir (84). Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımında ilaç dozu yetersiz olması halinde akut rejeksiyon gelişme riski artmakta, ilaç dozunun fazla olmasına bağlı olarak da toksisite ve graft hasarı oluşmaktadır. Her iki durumda da kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişmektedir.

Hipertansiyon; çalışmanın sonuçlarına göre graft fonksiyon bozukluğuna neden olan nonimmunolojik nedenler arasında 3. sırada yer almaktadır. Hastaların %37,5'inde (30 hasta) hipertansiyon varlığı saptandı. 9 hastada (%11,3) hipertansiyona bağlı olarak graft hasarı geliştiği görüldü. Hastalarda hipertansiyon varlığı, kronik allograft fonksiyon bozukluğu için risk faktörü olarak gösterilemedi. Bu çalışmayla uyumlu olarak Kasiske ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı çalışmada kan basıncının artışıyla graft fonksiyonunun olumsuz etkilendiği görülmüş; ancak bu durum kronik allograft fonksiyon bozukluğu için bağımsız risk faktörü olarak gösterilememiştir (75).

Bu çalışmada nonimmunolojik nedenli graft hasarında 2. sıklıkta rekürren glomerülonefritler ve 5. sıklıkta de-novo glomerülonefritlerin geldiği görüldü. 10 hastada (%12,5) rekürren glomerülonefrit, 6 (%7,5) hastada denovo glomerülonefrit gelişmiştir. Literatüre bakıldığında bu oranların, yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülür. Briganti ve arkadaşları, 1988-1997 yılları arasında, biyopsi ile glomerülonefrit tanıları alan böbrek nakilli hastaları 10 yıl

boyunca takip etmiş ve rekürren glomerülonefritin %8,4 graft kaybına neden olduğunu göstermişlerdir (69). El-Zoghby ve arkadaşlarının, böbrek allograft kaybının nedenlerini göstermek için 1317 böbrek nakil hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %14,3'ünde rekürren glomerülonefrite bağlı, %6,6'sında ise de novo glomerülonefrite bağlı graft fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Geniş kapsamlı yapılan çalışmalarla bu çalışmada ortaya çıkan sonuçlar uyumludur.

Çalışma sonuçlarına göre 4 hastada CMV enfeksiyonu ve 2 hastada BK virüs enfeksiyonu geliştiği görülmüştür. CMV enfeksiyonunun graft fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilemedi; ancak BK virüs nefropatisinin 2 hastada da graft fonksiyon bozukluğuna neden olduğu saptandı. Polyoma virüs nefropatisi (BK virüs) graft fonksiyon bozukluğuna ve kaybına neden olmaktadır ve graft fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir(85).

Sonuç olarak, kronik allograft fonksiyon bozukluğu nedenleri incelendiğinde, nonimmünolojik ve immünolojik nedenlerin literatürdeki geniş kapsamlı çalışmalarla benzerlikler gösterdiği görüldü. Böbrek nakli yapılan hastalarda hücrel ve humoral rejeksiyonun, kalsinörin inhibitör toksisitesinin, glomerülonefritlerin, tübülointersitisyel nefritin, hipertansiyonun kronik allograft fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterildi. Hasta sayısının az olmasından dolayı; literatürde, graft fonksiyon bozukluğu oluşumuna yol açan bazı etkenler (önceden nakil yapılması, CMV enfeksiyonu, nakil öncesi diyaliz tedavisi, diyabetes mellitus), bu çalışmada risk faktörü olarak gösterilemedi. Gecikmiş graft fonksiyonunun bulunması, rejeksiyon hikayesi ve sayısı, soğuk iskemi süresi, PRA ve DSA pozitifliği, HLA mismatch sayısının artması, vasküler tutulumun bulunması kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişimi için risk faktörü olarak belirlendi. Hasta sayısının artması halinde; önceden nakil yapılması, CMV enfeksiyonu, nakil öncesi diyaliz tedavisi, diyabetes mellitus gibi etkenlerin de kronik allograft fonksiyon bozukluğuna yol açan risk faktörü olarak belirlenmesinin mümkün olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1) Gecikmiş graft fonksiyonu, akut rejeksiyon öyküsü ve sayısı, soğuk iskemi süresinin artışı, PRA pozitifliği, DSA pozitifliği, HLA mismatch sayısının artışı kronik allograft fonksiyon bozukluğu için risk faktörüdür.

2) Böbrek naklinin kadavradan yapılmış olması, gecikmiş graft fonksiyonu, akut rejeksiyon öyküsü, soğuk ve sıcak iskemi süresinin uzaması, vasküler tutulumun bulunması hücresel rejeksiyon nedeniyle oluşan kronik allograft fonksiyon bozukluğu için risk faktörüdür.

3) Akut rejeksiyon öyküsü ve sayısı, PRA pozitifliği (Sınıf I ve Sınıf II), DSA pozitifliği humoral rejeksiyon nedeniyle oluşan kronik allograft fonksiyon bozukluğunu için risk faktörüdür.

4) Kronik allograft fonksiyon bozukluğuna en sık nonimmünolojik nedenler yol açmaktadır.

5) Kalsinörin inhibitör toksisitesi, en sık nonimmunolojik kronik allograft fonksiyon bozukluğu nedenidir.

6) Kalsinörin inhibitör toksisitesi, de novo ve rekürren glomerülonefritler, hipertansiyon, tübülointerstisyel nefrit, BK virüs nefropatisi, hücresel ve humoral rejeksiyon kronik allograft fonksiyon bozukluğuna yol açan nedenlerdir.

7) Böbrek nakli sonrası anti HLA antikor pozitifliği humoral rejeksiyon nedenli kronik allograft fonksiyon bozukluğu gelişiminde önemlidir.

7. ÖNERİLER

1) Kalsinörin inhibitörlerinin yüksek dozda kullanılması CNI toksisitesine bağlı, düşük dozda kullanılması akut rejeksiyon oluşturma riskine bağlı olarak kronik allograft fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. CNI ilaç düzeyi yakın takip edilmeli, toksisite gelişmesi halinde farklı bir immunsupresif ajanla değiştirilmelidir.

2) Böbrek nakli yapılan hastalarda graft hasarı oluşturan nedenlerin bilinmesi, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması graft sağ kalımı açısından önemlidir.

3) Kronik allograft fonksiyon bozukluğu oluşmasına risk faktörleri bilinmeli, önlenebilir risk faktörleri engellenmeye çalışılmalıdır.

4) Böbrek nakli sonrasında da belirli aralıklarla PRA tayini yapılmalı. PRA pozitifliği gelişen hastalarda humoral rejeksiyon açısından takiplerde dikkatli olunmalıdır.

5) Böbrek nakli sonrasında da DSA tayini yapılmalı, pozitiflik saptanan hastaların takibinde humoral rejeksiyon gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt ve İstatistik Raporu 2011.
2. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(2):471-80. doi: 10.2215/CJN.05021107. PubMed PMID: 18256371; PubMed Central PMCID: PMC2390948.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2004;4(3):378-83. PubMed PMID: 14961990.
4. Kaplan B. Overcoming barriers to long-term graft survival. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2006;47(4 Suppl 2):S52-64. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.12.044. PubMed PMID: 16567241.
5. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. The New England journal of medicine. 2004;351(26):2761-6. doi: 10.1056/NEJMon043418. PubMed PMID: 15616214.
6. Merrill JP MJ, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. The New England journal of medicine. 1960;262:1251-60.
7. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Auvert J, Lalanne CM, Hopper J, Jr. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since 1959. The American journal of medicine. 1962;32:854-71. PubMed PMID: 13904073.
8. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy.

- The New England journal of medicine. 1963;268:1315-23. doi: 10.1056/NEJM196306132682401. PubMed PMID: 13936775.
9. Schwartz R, Eisner A, Dameshek W. The effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses. *The Journal of clinical investigation*. 1959;38(8):1394-403. doi: 10.1172/JCI103915. PubMed PMID: 13673096; PubMed Central PMCID: PMC442094.
 10. Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature*. 1959;183(4676):1682-3. PubMed PMID: 13666859.
 11. Kahan BD. Cyclosporine. *The New England journal of medicine*. 1989;321(25):1725-38. doi: 10.1056/NEJM198912213212507. PubMed PMID: 2687689.
 12. KDIGO. Definition and klassifikation of CKD. *Kidney Int suppl*. 2013;3(19).
 13. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x. PubMed PMID: 15882252.
 14. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international*. 2011;80(1):17-28. doi: 10.1038/ki.2010.483. PubMed PMID: 21150873.
 15. Gomez CG, Valido P, Celadilla O, Bernaldo de Quiros AG, Mojon M. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1999;19(5):471-7. PubMed PMID: 11379861.
 16. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(5):1358-64. PubMed PMID: 11961024.

17. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJ. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation*. 2004;78(6):873-9. PubMed PMID: 15385807.
18. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney international*. 2000;58(3):1311-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00287.x. PubMed PMID: 10972695.
19. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Seminars in dialysis*. 2005;18(6):499-504. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.00096.x. PubMed PMID: 16398713.
20. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002;74(10):1377-81. doi: 10.1097/01.TP.0000034632.77029.91. PubMed PMID: 12451234.
21. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;62(4):1423-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid563.x. PubMed PMID: 12234315.
22. Bolander JE, 2nd, Carter CB. Cholesterol embolization in renal allografts. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996;7(1):18-22. PubMed PMID: 8808105.
23. Ripple MG, Charney D, Nadasdy T. Cholesterol embolization in renal allografts. *Transplantation*. 2000;69(10):2221-5. PubMed PMID: 10852632.
24. Kujovich JL. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients. *Transplantation*. 2004;77(7):959-64. PubMed PMID: 15087754.
25. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Seminars in dialysis*. 2005;18(6):505-10. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.00097.x. PubMed PMID: 16398714.
26. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, van Son WJ, Tegzess AM. Primary renal graft thrombosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1996;11(1):140-7. PubMed PMID: 8649623.

27. Morrissey PE, Ramirez PJ, Gohh RY, Yango AY, Kestin A, Madras PN, et al. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(9):872-6. PubMed PMID: 12392294.
28. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney international*. 1994;46(1):266-79. PubMed PMID: 7933845.
29. Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants: adding insult to injury. *Kidney Int Suppl*. 1995;50:S40-4. PubMed PMID: 8544435.
30. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(10):3015-26. doi: 10.1681/ASN.2005050463. PubMed PMID: 16120819.
31. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(3):492-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02104.x. PubMed PMID: 18294145.
32. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(3):518-26. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01688.x. PubMed PMID: 17352710.
33. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney international*. 2004;65(6):2360-70. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00655.x. PubMed PMID: 15149349.

34. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(4):753-60. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x. PubMed PMID: 18294345.
35. Jain S, Furness PN, Nicholson ML. The role of transforming growth factor beta in chronic renal allograft nephropathy. *Transplantation*. 2000;69(9):1759-66. PubMed PMID: 10830203.
36. Mroz A, Durlík M, Cieciora T, Pazik J, Baczowska T, Chmura A, et al. C4d complement split product expression in chronic rejection of renal allograft. *Transplantation proceedings*. 2003;35(6):2190-2. PubMed PMID: 14529884.
37. Koh KP, Wang Y, Yi T, Shiao SL, Lorber MI, Sessa WC, et al. T cell-mediated vascular dysfunction of human allografts results from IFN-gamma dysregulation of NO synthase. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(6):846-56. doi: 10.1172/JCI21767. PubMed PMID: 15372109; PubMed Central PMCID: PMC516264.
38. Joosten SA, Sijpkens YW, van Ham V, Trouw LA, van der Vlag J, van den Heuvel B, et al. Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(2):383-93. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00690.x. PubMed PMID: 15643999.
39. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation*. 1993;55(5):993-5. PubMed PMID: 8497913.
40. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1993;55(4):752-6; discussion 6-7. PubMed PMID: 8475548.

41. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(3):438-43. PubMed PMID: 14961999.
42. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation*. 2000;70(7):1098-100. PubMed PMID: 11045649.
43. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(3):814-21. doi: 10.2215/CJN.04681107. PubMed PMID: 18322046; PubMed Central PMCID: PMC2386715.
44. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(7):1538-46. PubMed PMID: 11423584.
45. Cecka JM, Cho L. Sensitization. *Clinical transplants*. 1988:365-73. PubMed PMID: 3154486.
46. Opelz G, Collaborative Transplant S. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet*. 2005;365(9470):1570-6. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66458-6. PubMed PMID: 15866311.
47. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(2):324-31. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02072.x. PubMed PMID: 18162086.
48. Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T, Tominaga Y, Orihara A, Takagi H. Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1994;8(2 Pt 1):101-6. PubMed PMID: 8019017.

49. Saidi RF, Elias N, Kawai T, Hertl M, Farrell ML, Goes N, et al. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(12):2769-74. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01993.x. PubMed PMID: 17927805.
50. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Organ donation and transplantation trends in the USA, 2003. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4 Suppl 9:7-12. doi: 10.1111/j.1600-6135.2004.00394.x. PubMed PMID: 15113351.
51. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *The New England journal of medicine*. 1995;333(6):333-6. doi: 10.1056/NEJM199508103330601. PubMed PMID: 7609748.
52. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *The New England journal of medicine*. 2009;360(5):459-69. doi: 10.1056/NEJMoa0804883. PubMed PMID: 19179315; PubMed Central PMCID: PMC3559132.
53. Dols LF, Kok NF, Roodnat JJ, Tran TC, Terkivatan T, Zuidema WC, et al. Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(4):737-42. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03465.x. PubMed PMID: 21446976.
54. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2013;381(9868):727-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61685-7. PubMed PMID: 23261146.

55. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(4 Pt 2):843-9. doi: 10.1111/j.1600-6135.2005.00831.x. PubMed PMID: 15760412.
56. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, et al. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;36(1):153-9. doi: 10.1053/ajkd.2000.8288. PubMed PMID: 10873885.
57. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(9):1615-20. doi: 10.1681/ASN.2011010023. PubMed PMID: 21617118; PubMed Central PMCID: PMC3171933.
58. Lu CY, Penfield JG, Kielar ML, Vazquez MA, Jeyarajah DR. Hypothesis: is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process? *Kidney international*. 1999;55(6):2157-68. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00491.x. PubMed PMID: 10354265.
59. Novitzky D, Rose AG, Cooper DK. Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon. *Transplantation*. 1988;45(5):964-6. PubMed PMID: 3285543.
60. Stokes KY, Abdih HK, Kelly CJ, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ. Thermotolerance attenuates ischemia-reperfusion induced renal injury and increased expression of ICAM-1. *Transplantation*. 1996;62(8):1143-9. PubMed PMID: 8900316.
61. van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersema J, van Schilfgaarde R, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney international*. 2003;64(5):1874-82. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00272.x. PubMed PMID: 14531823.

62. Lim EC, Terasaki PI. Early graft function. *Clinical transplants*. 1991;401-7. PubMed PMID: 1820130.
63. Opelz G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation*. 2007;83(3):247-53. doi: 10.1097/01.tp.0000251781.36117.27. PubMed PMID: 17297393.
64. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1992;3(2):162-9. PubMed PMID: 1391717.
65. Giral M, Foucher Y, Karam G, Labrune Y, Kessler M, Hurault de Ligny B, et al. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(6):1022-9. doi: 10.1681/ASN.2009121296. PubMed PMID: 20488949; PubMed Central PMCID: PMC2900958.
66. Smith AY, Van Buren CT, Lewis RM, Kerman RH, Kahan BD. Factors determining renal transplant outcome at the University of Texas at Houston. *Clinical transplants*. 1987:155-66. PubMed PMID: 3154393.
67. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004;77(5):769-76. PubMed PMID: 15021846.
68. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(10):1675-83. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00558.x. PubMed PMID: 15367224.
69. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(2):103-9. doi: 10.1056/NEJMoa013036. PubMed PMID: 12110738.

70. Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nature clinical practice Nephrology*. 2008;4(8):446-57. doi: 10.1038/ncpneph0854. PubMed PMID: 18560395.
71. Dunn J, Golden D, Van Buren CT, Lewis RM, Lawen J, Kahan BD. Causes of graft loss beyond two years in the cyclosporine era. *Transplantation*. 1990;49(2):349-53. PubMed PMID: 2305464.
72. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(2):333-46. PubMed PMID: 10676738.
73. Sanders CE, Jr., Curtis JJ. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl*. 1995;52:S43-7. PubMed PMID: 8587282.
74. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney international*. 1998;53(1):217-22. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00744.x. PubMed PMID: 9453022.
75. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(6):1071-81. PubMed PMID: 15168388.
76. Mackenzie HS, Ziai F, Nagano H, Azuma H, Troy JL, Rennke HG, et al. Candesartan cilexetil reduces chronic renal allograft injury in Fisher-->Lewis rats. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1997;15(6):S21-5. PubMed PMID: 9493123.
77. Waldman WJ, Knight DA. Cytokine-mediated induction of endothelial adhesion molecule and histocompatibility leukocyte antigen expression by cytomegalovirus-activated T cells. *The American journal of pathology*. 1996;148(1):105-19. PubMed PMID: 8546198; PubMed Central PMCID: PMC1861599.

78. Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(6):1689-96. doi: 10.1093/ndt/gfl042. PubMed PMID: 16490743.
79. Woo YM, Gill JS, Johnson N, Pereira BJ, Hariharan S. The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities. *Kidney international*. 2005;67(6):2407-14. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00348.x. PubMed PMID: 15882286.
80. McDonald S, Russ G, Campbell S, Chadban S. Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(5):1201-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01759.x. PubMed PMID: 17359502.
81. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, Briley K, Catrou P, Haisch C, et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(4):864-71. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01711.x. PubMed PMID: 17391129.
82. Piazza A, Poggi E, Borrelli L, Servetti S, Monaco PI, Buonomo O, et al. Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques. *Transplantation*. 2001;71(8):1106-12. PubMed PMID: 11374411.
83. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, et al. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation*. 2009;87(10):1505-13. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a44206. PubMed PMID: 19461487.

84. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(2):242-9. PubMed PMID: 15280685.
85. Colvin RB, Mauiyyedi S. Differential diagnosis between infection and rejection in renal allografts. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):1778-9. PubMed PMID: 11267508.