

Renal Graft Kayıplı Hastaların Yönetimi

Management of Patients with a Failed Kidney Transplant

ÖZ

Graft kaybı sonrası diyalize dönen hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bu hastaların morbidite ve mortalitesi, hiç transplantasyon olmamış hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarla ilgili pek çok konunun belirsiz olması nedeniyle, yönetimleri oldukça zordur. Bu derlemede bu hastaların mortalitesi, diyalize başlama zamanı ve renal replasman tedavisi tercihi, immünosupresiflerin yönetimi, graft nefrektomi gerekliliği ve retransplantasyon hakkında güncel önerilere yer verilmiş ve bir sonuca varılmaya çalışılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Graft kaybı, Diyalize yeniden başlama, Mortalite, İmmünosupresyon kesilmesi, Graft nefrektomi, Retransplantasyon

ABSTRACT

The number of patients with a failed allograft returning to dialysis increases over time. These patients have increased morbidity and mortality compared with their transplant-naive, incident dialysis patients. The management of these patients is more difficult as many issues are unclear. This review includes the current suggestions on mortality, dialysis reinitiation time, renal replacement therapy, and retransplantation. We aimed to reach a conclusion regarding these issues.

KEY WORDS: Allograft failure, Dialysis reinitiation, Mortality, Immunosuppression weaning, Graft nephrectomy, Retransplantation

GİRİŞ

Son birkaç dekattan beri renal allograftların uzun dönem sağkalımı belirgin derecede artmıştır. bu başarıya rağmen, allograft yetersizliği nedeniyle yeniden renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan renal allograft alıcılarının sayısı giderek artmaktadır. United States Renal Data System (USRDS) veri tabanı kayıtlarına göre diyalize geri dönen ya da retransplantasyon olan hastaların oranı kadavra nakillerinde %4,7 canlıdan nakillerde %1,8 olarak görülmektedir (1).

Hasta, graftını, graft damarlarında tromboz, ilaçlar, enfeksiyonlar, donör böbreğine ait problemler, hasta uyumsuzluğu, rekürren hastalıklar, akut ve kronik rejeksiyonlar gibi nedenlerden dolayı kaybedebilir. Son zamanlarda kronik rejeksiyonlar graft kaybı nedenleri arasında ilk sıraya yerleşmiştir.

Graftını kaybetmiş hastalar gerek kullanmış oldukları immünosupresif ilaçlar nedeniyle, gerek inflamasyon kaynağı olabilecek graftı taşımaları, gerekse diyalize geri dönmeyen getirdiği psikolojik problemler nedeniyle rutin diyaliz hastalarına kıyasla pek çok tıbbi komplikasyona daha açıktırlar ve bu nedenle özel bakım gerektirmektedirler. Ancak ne yazık ki bu hastaların yönetimi konusunda yeterli kılavuz bulunmamaktadır.

Morbidite-Mortalite

Graftını kaybedip diyalize dönen hastaların hem morbiditesi hem de mortalitesi belirgin şekilde artmıştır. Gill ve ark.nın 1995-2003 yılları arasında toplam 89.000 hastayı içeren çalışmalarında, graftını kaybederek diyalize dönen hastaların, fonksiyone graftlı transplant hastalarının ve nakil için bekleme listesindeki diyaliz

Berna YELKEN¹
Tülin AKAGÜN²
Aydın TÜRKMEN³

- 1 Şişli Memorial Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
- 2 Giresun Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Giresun, Türkiye
- 3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye



Geliş Tarihi : 22.02.2016

Kabul Tarihi : 14.03.2016

Yazışma Adresi:

Berna YELKEN

Şişli Memorial Hastanesi,
Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Tel : +90 356 212 95 00

E-posta : bernayelken@gmail.com

hastalarının mortalite oranlarını incelemişlerdir. Mortalite oranları graft fonksiyonları iyi olan hastalarda en düşük, bekleme listesindeki yüksek (8,2/100 hasta yılı) ve graft yetmezliği gelişmesi sonucunda diyalize dönen hastalarda ise en yüksek bulunmuştur (17,9/100 hasta yılı) (2). Rao ve ark.nın (3) 1995-2004 yılları arasında 174,436 hastayı içeren çalışmalarında graftını kaybedip diyalize dönen hastaların mortalitesi, bekleme listesindeki hastalardan yaklaşık %80 daha yüksek bulunmuştur. Ölümün graft yetmezliği geliştikten sonraki ilk üç ayda göreceli olarak artmış olduğu ve bu artışın beş ya da daha fazla yıl devam ettiği gösterilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar (%36) ve enfeksiyon (%17), graftını kaybedip diyalize dönmüş hastalarda ana ölüm sebepleridir (4). Graftını kaybetmiş hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite immünolojik nedenlere bağlı olabileceği gibi ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabet, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, düşük albümin ve anemi gibi değişik nedenlere de bağlı olabilmektedir (4). Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak son yazılarda endotel disfonksiyonunun da kardiyovasküler morbidite ve mortalitede önemli rol aldığı ortaya konmuştur. Bu konuyu araştırmak amacı ile polikliniğimizde izlediğimiz nakledilmiş böbreğini kaybetmiş hastalar ile hiç nakil olmamış hemodiyaliz hastaları koroner akım rezervi (Coronary Flow Reserve=CFR) tayini ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta nakledilmiş böbreğini kaybetmiş olan hastalarda CFR daha düşük olarak saptanmıştır (1,60±0,20 ve 1,75±0,30, p=0,028) (5). Söz konusu bulgu graftını kaybetmiş olan hastalarda endotelial ve koroner mikrovasküler disfonksiyonla uyumludur. Ayrıca graftını kaybetmiş olan hastalarda artmış inflamasyonla ilişkili olarak serum albümin düzeyinin daha düşük ve CRP'nin (C-reaktif protein) daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir (5). Bu bulgu da graftını kaybetmiş hastalarda inflamasyonun artmış olmasıyla ilişkilidir. Yine kliniğimizde gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada, graftını kaybetmiş periton diyalizi hastaları ile hiç nakil olmamış periton diyalizi hastaları karşılaştırılmış ve hemodiyaliz hastalarına benzer şekilde graftını kaybetmiş hastalarda CFR daha düşük (1,52±0,20 ve 1,91±0,53, p=0,022) ve CRP daha yüksek bulunmuştur (6). Mevcut bulgular rejekte graftın neden olduğu inflamasyona bağlanmıştır. Ayrıca rejekte hemodiyaliz hastalarında, hiç nakil olmamış hastalarla karşılaştırıldığında, antropometrik ölçümlerle ortaya konmuş ve bu hastalarda artmış mortaliteye neden olabilecek malnutrasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir (7).

Anemi, graftını kaybetmiş hastalarda artmış mortalite riskiyle ilişkilidir. Graftını kaybetmiş ve diyalize dönmüş hastaların, diyalizdeki hastalara göre eritropoetin direncinden dolayı daha anemik oldukları gösterilmiştir (8,9). Ayrıca graftını kaybetmiş evre 5 kronik böbrek yetmezliği hastalarının daha kötü yönetilmesi de, bu hasta grubundaki daha fazla anemi görülmesini açıklayabilir.

Graftını kaybetmiş hastalar düşük dozda da olsa immüno-supresiflere belli bir süre devam etmeleri de enfeksiyona bağlı

ölüm riskini artırmaktadır. Yapılmış bir çalışmada sepsise bağlı ölümlerin graft yetmezliği geliştikten sonraki ilk 3 ayda göreceli olarak artmış olduğu saptanmıştır (10).

Ayrıca graftını kaybetmiş hastalarda kansere bağlı mortalitenin bekleme listesindeki ve fonksiyone graftlı hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2).

Diyaliz Tedavisine Geri Dönüş

Son dönem böbrek yetersizlikli (SDBY) hastalarda diyalize başlama zamanı ile ilgili Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) rehberinin önerileri olmasına rağmen renal allograft yetmezlikli hastalarda diyalize başlamak için optimal bir zaman hakkında kesin veri yoktur (11-13). Birçok rapor renal allograft yetmezlikli hastaların, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlerinin önerilmiş eşik değer altına düştüğünde diyalize başlamaları gerektiğini aksi takdirde diyalize başlamakta gecikildiğinde morbidite ve mortalitenin arttığını göstermiştir (14-16). Ancak iki büyük veri tabanının raporu bunun aksini iddia etmektedir (17,18). Bu iki çalışmada graftını kaybetmiş hastaların diyalize yeniden başladığı zamandaki eGFR değerindeki her 1ml/dk/m²'lik yüksekliğin mortaliteyi %4-6 arasında artırdığını göstermişlerdir. Renal allograft yetmezlikli hastalarda GFR değerini doğru hesaplamak oldukça zordur. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi kas kitlesini ve dolaylı şekilde kreatinin üretimini azaltabilmekte, böylece kreatinin düzeyi ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi sırasında yanlışlıklara yol açabilmektedir (16). Mariat ve ark. (19) Böbrek nakilli hastalarda formül ile GFR hesaplandığında hastaların 2/3'ünden azında K/DOQI rehberine göre doğru evreleme yapılabildiğini belirtmişlerdir.

Dolayısıyla renal allograft yetmezliği gelişmiş hastalarda diyaliz zamanına karar verirken GFR değerinin yanısıra, hastanın kliniğine göre de karar vermek doğru olacaktır. Semptomatik üremi, tedaviye dirençli hipervolemi ve hiperkalemi, eşlik eden hastalıklar ve mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili uzun süreli diyabet gibi komorbid durumlarda diyalize erken gereksinim olabilmektedir.

Graftını kaybetmiş hastalarda hangi diyaliz modalitesinin tercih edilmesi gerektiği konusunda net bir bilgi yoktur ancak yapılmış birçok çalışmada periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır (20-22). 1995-2007 yılları arasındaUSRDS veri tabanında kayıtlı 16113 diyalize dönen renal allograft yetmezlikli hastalarda yapılmış bir çalışmada, PD'ne başlayan hastaların HD hastalarına göre ilk yıl içinde sağkalımlarının daha iyi olduğunu, ancak 2 yıldan sonra daha kötü sağkalıma sahip olduklarını, tüm sağkalım oranlarına bakıldığında ise benzer olduğu gösterilmiştir (23). PD'ne dönen renal allograft yetmezlikli hastalar, daha önce nakil olmamış PD hastalarıyla sağkalım açısından karşılaştırıldığında teknik sağkalım ve mortalite açısından fark saptanmazken, baskılanmış immün sistem nedeniyle peritonit daha yüksek oranda görülmüştür (24).

İmmüno-supresyonun Yönetimi

Renal allograft yetmezlikli hastalarda immüno-supresyonun düşük dozda devamı ya da kesilmesi konusunda avantaj ve dezavantajların bulunması nedeniyle literatürde fikir birliği yoktur (25,26). İmmüno-supresif tedaviye devam edilmesi durumunda artmış enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, malignite ve steroidle ilişkili yan etkiler ve metabolik komplikasyonlar (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) gibi riskler söz konusu iken (27), artakalan böbrek fonksiyonlarının korunması, akut rejeksiyon riskini, graft intolerans sendromu ve graft nefrektomi gereksinimi, duyarlılaşma riskini azaltması (28,29), steroid kesilme sendromunu (adrenal yetmezlik) ve sistemik hastalıkların reaktivasyonunun önlenmesi (30,31) gibi de potansiyel yararları mevcuttur.

Dezavantajlar

Yapılmış retrospektif bir çalışmada, immüno-supresif tedaviye düşük dozda devam edilen ve bu tür ilaçları kesilen hastalar incelendiğinde immüno-supresif tedaviye devam edilen grupta enfeksiyonlara ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin artmış, akut rejeksiyon oranları benzer olduğu tespit edilmiştir (10). Ancak bu çalışmada immüno-supresif tedavisi kesilen grubun klinik olarak daha stabil olan hastalardan oluştuğu, immüno-supresif tedaviye devam eden gruptaki hastalarında, graft kaybindan sonraki erken fazdaki hastalardan oluştuğu ve bu durumun artmış morbidite ve mortaliteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (23,30) Yapılmış diğer bir çalışmada (31), immüno-supresif tedavinin kesilme periyodu uzun olan grupta, daha kısa olan gruba göre enfeksiyon ile ilişkili mortalitenin arttığı, buna karşın graft nefrektomi ihtiyacının azalmadığı gösterilmiştir.

Graft kaybı sonrası diyalize dönen hastalarda kanser riskini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Avustralya ve Yeni Zelanda diyaliz ve transplantasyon veri tabanı analizleri kullanılarak yapılmış bir çalışmada fonksiyone transplantlı alıcılar ile graft kaybı olan hastalar kanser insidansı açısından karşılaştırılmışlardır. Enfeksiyon ile ilişkili Non-Hodgkin lenfoma, Kaposi sarkomu, dudak kanseri ve melanom insidansı fonksiyone graftlı hastalarda daha yüksek bulunurken, lösemi ve akciğer kanserleri ve SDBY ile ilişkili kanserlerin (böbrek, üriner traktüs ve tiroid kanserleri) insidansı graft kaybı sonrası diyalize başlayan hastalarda yüksek bulunmuştur (32) İmmüno-supresyonun kesilmesi immüno-supresyonla ilişkili olmayan kanserlerde etkili olmamasına rağmen, kanser hikayesi olan hastalarda hızla kesilmesi tavsiye edilmektedir.

Avantajlar

Tranplantasyon yapılmamış diyaliz hastalarında artakalan böbrek fonksiyonlarının korunmasının yaşam kalitesi ve sağkalım açısından önemi bilinmektedir (33,34). Graft kaybı sonrası PD'ne yeniden başlayan hastalarda, immüno-supresif tedaviye devam edilen grupta artan enfeksiyon ve maligniteye rağmen sağkalımın tedavisi, bu ilaçları kesilen hastalardan daha

iyi olduğu gösterilmiştir (30). USRDS veri tabanının kullanılarak yapılmış çalışmada, graft kaybı sonrası yeniden diyalize başlayan PD hastalarında, HD hastaları ile kıyaslandığında ilk yıl içinde sağkalımın daha iyi olmasının nedeni olarak da artakalan böbrek fonksiyonlarının korunması gösterilmiştir (23). Yine de graft kaybı sonrası PD'ne dönen hastalarda immüno-supresyonun rutin olarak devamının önerilmesi için yeterli kanıt yoktur. Diğer taraftan, graft kaybı sonrası HD'e dönen hastalarda ise immüno-supresyonun devamının sağkalım üzerine potansiyel yarar sağladığını gösteren veri bulunmamaktadır.

İmmüno-supresiflerin kesildiğinde gelişebilecek akut rejeksiyon acil graft nefrektomi gerektirecek kadar hayatı tehdit eden spontan graft rüptürü ve hemorajiye neden olabilmektedir.

Renal allograft kaybindan sonra immüno-supresyonun kesilmesi, graft nefrektomi yapılsın ya da yapılsın allosensitizasyon için bağımsız bir prediktördür (35,36). Yapılmış bir çalışmada, graftını kaybeden hastalarda, graft kaybı sırasında bakılmış alloantikörleri negatif hastaların yarısından fazlasının aylar-yıllar içerisinde sensitize oldukları gösterilmiştir. İmmüno-supresif tedavisi kesilen hastalarda graft nefrektomi ya da kan transfüzyonu olsun ya da olmasın de novo sınıf I ve sınıf II anti HLA antikörlerin geliştiği, immüno-supresif tedavinin devam ettiği hastalarda ise antikörlerin gelişmediği gösterilmiştir (37). Yapılmış başka bir çalışma grafta kısa bir süre mağruziyetin bile immün sistemi tetikleyip antikör üretimine neden olabildiğini göstermiştir (38). Erken graft kaybı sonrası ortalama 2.5 gün kadar bir sürede graft nefrektomi yapılan ve immüno-supresifleri kesilen hastaların %50'sinden fazlasında histopatolojik incelemelerinde selüler ya da humoral rejeksiyonun herhangi bir bulgusuna rastlanılmamasına rağmen donör spesifik antikör (DSA) ve non-DSA anti-HLA antikörlerin oluştuğu gösterilmiştir. Dolayısıyla özellikle canlı donör adayı olup retransplantasyon planlanan hastalarda immüno-supresyonun devam edilmesi önerilmektedir (38).

Graft intolerans sendromu, graftını kaybedip diyalize dönen hastalarda, üzerlerinde taşıdıkları grafta karşı immüno-lojik intolerans olarak tanımlanır ve yaygın olarak ilk yıl içinde görülebilmektedir. Çeşitli immüno-supresif kesilme protokollerine rağmen %30-50 hastada gelişebilmektedir. Klinik olarak graftta büyüme, hassasiyet, makroskobik hematüri ve ateş görülebilmektedir. Yüksek doz steroid tedavisi ile semptomlar gerileyebileceği gibi, graft nefrektomi de gerektirebilmektedir. Yapılmış bir çalışma, graft kaybı sonrası immüno-supresif ilaçların kesilmesini takiben gelişen graft nefrektomi gereksiniminin, daha önceden geçirilen akut rejeksiyonların sayısı ile korole olduğunu göstermiştir (39).

Literatürde immüno-supresif tedavinin kesilme şekli ile ilgili standart bir protokol yoktur. Graft rejeksiyonu geliştikten sonra öncelikle azatiopürin, mikofenolat mofetil ve mTOR inhibitörü gibi anti-proliferatif ajanların, daha sonra ise 4-6 hafta içinde kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesi ve son olarak kortikosteroidin 2-4 hafta aynı dozda devam ettikten sonra

1mg/ay olacak şekilde aylar içinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca hasta sadece mTOR inhibitörü ve steroid kullanıyorsa, mTOR inhibitörü 4-6 hafta boyunca azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (37-39).

Graft Nefrektomi

Çoğu merkez transplantasyondan sonraki 1-2 yıl içinde graftını kaybeden hastalarda graft nefrektomi önerirken, 2 yıldan daha uzun dönemdeki graft kayıplarında graft nefrektomi ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Retrospektif bir çalışma 6 aydan önce graftını kaybeden hastalarda graft nefrektominin alloimmünizasyonu minimize ettiğini, geç graft kayıplarında ise nefrektominin panel reaktif antikor (PRA) değerlerinde artışa neden olduğunu göstermiştir (40). Graft nefrektomiye karar verirken potansiyel fayda ve zararlarının dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Graft nefrektominin faydalarına bakılacak olursa; antijenik bir uyarı olan graftın yerinde bırakılmasının, sürekli uyarıya yol açarak zaman içinde antikor titrasyonunda azalmayı engelleyebildiği, bu nedenle graft nefrektominin faydalı olacağı düşünülmüştür (28). İnflamasyon kaynağını ve immüno-supresyonun getirdiği riskleri ortadan kaldırması da graft nefrektominin diğer faydaları arasında sayılabilir. Lopez-Gomez ve ark. (41) yaptığı bir çalışmada rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda eritropoetin direnci ile birlikte daha derin anemi, daha düşük serum albümin ve prealbumin düzeyleri ve daha yüksek CRP düzeyleri kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Graft nefrektomi yapılmış hastalar, yapılmamış hastalarla karşılaştırıldığında 6.ayda hemoglobin (Hb ve albümin düzeylerinin daha yüksek, CRP ve eritropoetin direncinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca USRDS veri tabanı kullanılarak yapılmış retrospektif bir çalışmada graft nefrektominin tüm nedenli mortalitede %32'lik bir risk azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (42). Başka bir çalışmada ilk yıl içinde allograft yetmezliği gelişen hastaların %56'sında graft nefrektomi uygulanmış ve bu hasta grubunda mortalite yüksek bulunmuştur (43). Bir yıldan sonra allograft yetmezliği gelişen hastaların %27'sine graft nefrektomi yapılmış ve bu hasta grubunda mortalite düşük bulunmuştur. Graft nefrektomilerin %89'unun graft yetmezliği geliştikten sonra ilk bir ay içinde yapıldığı saptanmıştır. Graftını erken dönemde kaybeden hastalarda daha sık ve hızlı graft nefrektomi gerektiği saptanmıştır. Bu nedenle, erken graft kaybı nedeniyle nefrektomi uygulanan hastalarda mortalitenin artmış olmasının nedeninin nefrektomi operasyonuna bağlı değil, graft ile ilişkili semptomlara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Graft nefrektominin olumsuz yönleri ise: nefrektomi operasyonuna bağlı riskler, artakalan böbrek fonksiyonlarının sonlandırılması ve duyarlılaşma riskidir (26,28). Graft nefrektomili hastalarda sensitizasyonun nasıl oluştuğu tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı olgularda graftın çıkarılması anti-HLA antikorların serum düzeylerinin artışına ve hastaların immünolojik açıdan daha duyarlı hale gelmesine neden olabilmektedir; bu durumun temel nedeni graftın antikorları

emici etkisinin (sünger etkisi fenomeni) ortadan kalkmasıdır (44). Bir çalışmada graft nefrektomiden 5 gün kadar erken bir sürede de novo DSA oluştuğu gösterilmiştir (37). Graft nefrektominin proinflamatuvar sitokinlerin ve HLA antikorlarının üretimini stimüle edebildiği ileri sürülmüştür (34). Ayrıca rezidü donör doku ve damarlarının ya da antijen sunan hücrelerin sebat etmesi nedeniyle sensitizasyonun oluşabileceği düşünülmüştür (38). Graft nefrektomiden sonraki dönemde immüno-supresiflerin kesilme süresinin uzatılmasının, de novo DSA gelişim riskini azaltıp azaltmayacağı henüz bilinmemektedir.

Retransplantasyon

Böbrek nakli, yaşam kalitesini ve süresini uzatan bir tedavi olduğu için rejeksiyon gelişmiş olan böbrek nakilli hastalarda retransplantasyon yapılması gündeme gelmektedir. Diyalizde kalan hastalarla kıyaslandığında retransplantasyon yapılan grupta mortalitenin %50 azaldığı gösterilmiştir (45). USRDS veri tabanı verilerine göre graft kaybı sonrası diyalize dönen hastalarda retransplantasyon oranı %15-20'nin altındadır (46).

Preemptif retransplantasyonun, preemptif ilk transplantasyonla aynı graft ve hasta sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir (47). Goldfarb-Rumyantzev ve ark. (48) hasta ve graft sağkalımlarının, preemptif retransplantasyon olmuş hastalarda, graft kaybını takiben diyalize başladıktan sonra retransplantasyon olmuş hastalardan daha kötü olduklarını göstermişlerdir.

Retransplantasyon için listede bekleyen hastalar, ilk kez nakil olacak hastalar ile kıyaslandığında daha yüksek PRA titresine sahiptir (49). Retrospektif bir çalışmada, retransplantasyon öncesi graft nefrektomi yapılmış olması ve PRA seviyelerinin %70'den fazla olmasının retransplantasyon sonrası graft yetersizliği için bağımsız risk faktörleri oldukları gösterilmiştir (50). USRDS veri tabanının kullanıldığı başka bir retrospektif çalışma (43), retransplant yetersizlik riskininin, graftını ilk yıl içinde kaybetmiş ve graft nefrektomi yapılmış hastalarda, ilk yıldan sonra graft kaybı gelişip graft nefrektomi yapılan hastalardan daha düşük olduğunu göstermiştir.

Retransplantasyon ile ilgili araştırmalar BK virüs nefropatisi (BKVN) nedeniyle graftını kaybetmiş olan hastalarda da yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda önceki graftını BKVN nedeniyle kaybeden hastalarda retransplantasyonun güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir; bu hastalarda graft nefrektomi yapılması konusunda rutin bir indikasyon yoktur (51,52).

ÖZET

Graft kaybı sonrası diyalize dönen hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bu hastaların mortalitesi, hiç transplantasyon olmamış hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarla ilgili pek çok konunun belirsiz olması nedeniyle, yönetimleri oldukça zordur. Bu derlemede mortalite, diyalize başlama, immüno-supresiflerin yönetimi, graft nefrektomi ve retransplantasyon ile ilgili konularla ilgili güncel önerilere yer verilmiş ve bir sonuca varılmaya çalışılmıştır.

Graft kaybı sonrası diyalize başlama süresinin uzatılmasında olduğu gibi, diyalize erken başlamakta mortaliteyi artırabilmektedir. Bu nedenle graft kaybı sonrası diyalize başlama zamanı GFR yanı sıra hastanın kliniği de gözeticilerle bireyselleştirilmelidir. Renal replasman tedavi seçeneği olarak hem hemodiyaliz hem de periton diyalizinin ilk 2 yıllık mortalitesi benzer bulunmuş olduğundan herhangi biri başlanabilir. Ancak periton diyaliz hastalarının ilk yılki mortalitesi, muhtemelen artakalan böbrek fonksiyonları korunduğundan dolayı, daha düşük olduğundan ilk seçenek olarak tercih edilebilir. Bu hastalarda mortaliteyi azaltmak açısından enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar ve malignite açısından dikkatli olunmalıdır. İmmünosupresiflerin en kısa sürede kesilmesi konusunda hemfikir olunmasına rağmen ne zaman ve nasıl kesileceği konusunda böyle bir fikir birliği yoktur ve her hasta için ayrı ayrı karar verilmelidir. Anti-proliferatif ilaçlar ilk önce, kalsinörin inhibitörleri 4-6 hafta içinde, steroidler ise en son ve aylar içinde kesilmesi önerilmektedir. Graftta inflamasyon geliştiğinde graft nefrektominin gerekliliği konusunda bir fikir birliği mevcuttur. Ancak her hasta için graft nefrektomi gerekliliği ve yapılacaksa ne zaman yapılması konusunda fikir birliği yoktur. Graft nefrektominin avantajları ve dezavantajları düşünülüp her hasta için ayrı ayrı karar verilmelidir. Retransplantasyon yapılmış hastaların mortalitesi, diyalizde kalan hastalardan daha düşük olduğundan hasta bu konuda cesaretlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. United States Renal Data System 2014 annual data report [Atf 2015 jun 9]. Erişim: http://www.usrds.org/2014/view/v2_06.aspx
2. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M: The importance of transition between dialysis and transplantation in the case of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007;71:442-447
3. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R: Survival on dialysis post-kidney transplant failure: Results from the scientific registry of transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2007;49:294-300
4. Kaplan B, Meier-Kriesche HU: Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:970-974
5. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, Elitok A, Cimen AO, Yazici H, Ofilaz H, Golcuk E, Ekmekci A, Turkmen A, Yildiz A, Sever MS: Endothelial dysfunction in hemodialysis patients with failed renal transplants. *Clin Transplant* 2010;24:678-684
6. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, Elitok A, Cimen O, Yazici H, Ofilaz H, Turkmen A, Bozfakioglu S, Sever MS: Endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients with and without failed renal transplants. *Transplant Proc* 2009;41:3647-3650
7. Yelken BM, Gorgulu N, Caliskan Y, Yazici H, Turkmen A, Yildiz A, Sever MS: Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts. *Clin Transplant* 2010;24:481-487
8. Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CR: Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007;7:1167-1176
9. Solid CA, Foley RN, Gill JS, Gilbertson DT, Collins AJ: Epoetin use and kidney disease outcomes quality initiative hemoglobin targets in patients returning to dialysis with failed renal transplants. *Kidney Int* 2007;71:425-430
10. Smak Gregoor PJ, Zietse R, van Saase JL, op de Hoek CT, IJzermans JN, Lavrijssen AT, de Jong GM, Kramer P, Weimar W: Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 2001;15:397-401
11. Hakim RM, Lazarus JM: Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1319-1328
12. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA; IDEAL Study: A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *NEJM* 2010;363:609-619
13. NKF/KDOQI hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy guidelines, 2006. [www.kdoqi.org]
14. Arias M, Escallada R, de Francisco AL, Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Setién MA, Piñera C, Ruiz JC, Herráez I, Cotruello J: Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way? *Kidney Int* 2002;61:85-88
15. Sasal J, Naimark D, Klassen J, Shea J, Bargman JM: Late renal transplant failure: An adverse prognostic factor at initiation of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001;21:405-410
16. Sleiman J, Garrigue V, Vetroville F, Mourad G: Return to dialysis after renal allograft loss: Is dialysis treatment initiated too late? *Transplant Proc* 2007;39:2597-2598
17. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJ: Mortality after kidney transplant failure: The impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002;62:1875-1883
18. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Hoshino J, Hatamizadeh P, Glasscock RJ, Ojo AO, Kalantar-Zadeh K: Estimated glomerular filtration rate at reinitiation of dialysis and mortality in failed kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2913-2921
19. Mariat C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P, De Filippis JP, Thibaudin D, Mayor B, Eleassawy AB, Berthoux F: Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: Are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant* 2005;5:2698-2703
20. Davies SJ: Peritoneal dialysis in the patient with a failing renal allograft. *Perit Dial Int* 2001;21:280-284
21. de Jonge H, Bammens B, Lemahieu W, Maes BD, Vanrenterghem Y: Comparison of peritoneal dialysis and haemodialysis after renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1669-1674
22. Kang GW, Jang MH, Hwang EA, Park SB, Han SY: Comparison of peritoneal dialysis and hemodialysis after kidney transplant failure. *Transplant Proc* 2013;45:2946-2948

23. Perl J, Dong J, Rose C, Jassal SV, Gill JS: Is dialysis modality a factor in the survival of patients initiating dialysis after kidney transplant failure? *Perit Dial Int* 2013;33:618-628
24. Mujais S, Story K: Patient and technique survival on peritoneal dialysis in patients with failed renal allograft: A case-control study. *Kidney Int* 2006;70:133-137
25. Danovitch GM: How should the immunosuppressive regimen be managed in patients with established chronic allograft failure? *Kidney Int Suppl* 2002;80:68-72
26. Marcen R, Teruel JL: Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplant Rev* 2008;22:62-72
27. Pham PT, Everly M, Faravarddeh A, Pham PC: Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World J Nephrol* 2015;4:148-159
28. Vanrenterghem Y, Khamis S: The management of the failed renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:955-957
29. Sever MS, Türkmen A, Yildiz A, Ecdet T, Orhan Y: Fever in dialysis patients with recently rejected renal allografts. *Int J Artif Organs* 1998;21:403-407
30. Elmahi N, Csongrádi E, Kokko K, Lewin JR, Davison J, Fülöp T: Residual renal function in peritoneal dialysis with failed allograft and minimum immunosuppression. *World J Transplant* 2013;3:26-29
31. Kiberd BA, Belitsky P: The fate of the failed renal transplant. *Transplantation* 1995;59:645-647
32. Vajdic CM, van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, Chapman JR, Amin J, McDonald SP, Grulich AE: Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2297-303
33. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill D: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2158-2162
34. Shenim D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD: Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:85-90
35. Scornik JC, Kriesche HU: Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: Timing of antibody detection and implications for prevention. *Hum Immunol* 2011;72:398-401
36. Augustine JJ, Woodside KJ, Padiyar A, Sanchez EQ, Hricik DE, Schulak JA: Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure. *Transplantation* 2012;94:738-743
37. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Sallusto F, Guilbeau-Frugier C, Cardeau-Desangles I, Fort M, Esposito L, Guitard J, Cointault O, Lavayssière L, Nogier MB, Blancher A, Rostaing L, Kamar N: Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1310-1319
38. Del Bello A, Congy N, Sallusto F, Cardeau-Desangles I, Fort M, Esposito L, Guitard J, Cointault O, Lavayssière L, Nogier MB, Game X, Blancher A, Rostaing L, Kamar N: Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. *Transplantation* 2012;93:936-941
39. Madore F, Hébert MJ, Leblanc M, Girard R, Bastien E, Morin M, Beaudry C, Boucher A, Dandavino R: Determinants of late allograft nephrectomy. *Clin Nephrol* 1995;44:284-289
40. Sener A, Khakhar AK, Nguan CY, House AA, Jevnikar AM, Luke PP: Early but not late allograft nephrectomy reduces allosensitization after transplant failure. *Can Urol Assoc J* 2011;5:142-147
41. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, Pérez-García R, Nassar GM, Niembro E, Ayus JC: Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2494-2501
42. Ayus JC, Achinger SG, Lee S, Sayegh MH, Go AS: Transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:374-380
43. Johnston O, Rose C, Landsberg D, Gourlay WA, Gill JS: Nephrectomy after transplant failure: Current practise and outcomes. *Am J Transplant* 2007;7:1961-1967
44. Bennett WM: The failed renal transplant: In or out? *Semin Dial* 2005;18:188-189
45. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS: Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006;82:669-674
46. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B: Long-term renal allograft survival: Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-1295
47. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI: Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344:726-731
48. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Baird BC, Stoddard G, Wang Z, Scandling JD, Barenbaum LL, Cheung AK: The role of preemptive re-transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1355-1364
49. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, Schaubel DE, Leichtman AB: Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1424-1433
50. Schleicher C, Wolters H, Keschull L, Anthoni C, Suwelack B, Senninger N, Palmes D, Mersfeld B: Impact of failed allograft nephrectomy on initial function and graft survival after kidney retransplantation. *Transpl Int* 2011;24:284-291
51. Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, Josephson M, Shapiro R, Dadhania D, Hariharan S: Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation* 2011;92:781-786
52. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC: Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: An OPTN Database Analysis. *Am J Transplant* 2010;10:1312-1315