



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**BÖBREK NAKLİNDE AKUT REJEKSİYON (RED) VE AKUT
REJEKSİYONUN TEDAVİ EDİLEBİLME DÜZEYİNİN ALLOGREFT
SAĞKALIMI VE FONKSİYONUNA ETKİSİ**

Dr. Mehmet Haluk YÜCEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADI KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**BÖBREK NAKLİNDE AKUT REJEKSİYON (RED) VE AKUT
REJEKSİYONUN TEDAVİ EDİLEBİLME DÜZEYİNİN ALLOGREFT
SAĞKALIMI VE FONKSİYONUNA ETKİSİ**

Dr. Mehmet Haluk YÜCEL

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Süheyla APAYDIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mehmet Haluk YÜCEL



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimimde bilgi ve becerilerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Doç. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Doç. Dr. Yıldız OKUTURLAR, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN'e ve tüm öğretim görevlilerimize,

Asistanlık eğitimim boyunca hekimlik anlayışını kendime örnek gördüğüm, gerek sosyal gerek mesleki rehberliğinden faydalandığım ve nihayetinde tez danışmanım olan Prof. Dr. Süheyla APAYDIN 'a,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren samimi sohbetini esirgemeyen ve birçok tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Fatih Gökhan AKBAY, Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Betül ERİŞMİŞ, Doç. Dr. Hakan KOÇOĞLU'na,

Birlikte başlayarak aynı yola baş koyduğumuz arkadaşlarım Uzm. Dr. Dila Deliveli'ye ve Uzm. Dr. Buğrahan Erdoğan'ya,

Emeklerine ve fedakarlıklarına bizzat şahit olduğum insanı merkeze alan meslek anlayışını benimseyen tüm asistan arkadaşlarıma,

İnsana faydalı olma düsturuyla ve tecrübeleriyle beni bu mesleğe yönlendiren, her zaman sevgi, saygı, sabır ve hoşgörülerini sunan ailem Op. Dr. Turgay YÜCEL, Ecz. Aynur YÜCEL, Dt. F. Betül YÜCEL ve Uzm. Dr. Ahmet Faruk YÜCEL'e,

İhtisas eğitimimin bana verdiği en güzel hediye olan biricik eşime,

Teşekkürlerimle

Dr.Mehmet Haluk YÜCEL

İstanbul/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
GRAFİKLER.....	v
TABLolar.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Nakil öncesi immünoloji ve yapılan tetkikler	4
2.2 Gecikmiş greft disfonksiyonu	5
2.3 Akut rejeksiyon	6
2.3.1 T hücre aracılı rejeksiyon	6
2.3.2 Antikor aracılı rejeksiyon	6
2.4. Kronik allogreft nefropatisi(CAN).....	7
2.5. Tanı.....	7
2.6. Posttransplant problemler.....	8
2.6.1. BK Nefropati.....	9
2.6.2. Malignite gelişimi.....	9
2.6.3. New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT)	10
2.7. Ayırıcı Tanı.....	10
2.8. Tedavi.....	11
3. OLGULAR VE YÖNTEM.....	13
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR	36
8. ÖZGEÇMİŞ	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

- DSA: Donör spesifik antikor
- HLA: Human leukocyte antigen
- ATG: Antithymocyte globulin
- KNİ: Kalsinörin inhibitörleri
- PRA: Panel Reactive Antibody
- CCI: Charlson Comorbidity Index
- SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
- CDC: Complement Dependent Cytotoxicity
- FCXM: Flow Cytometry Crossmatching
- ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- SPA: Solid phase assay
- AMR/ABMR: Antibody mediated rejection
- AT1R: Angiotensin II Type 1 receptor
- MICA: MHC class I polypeptide-related antibody
- ECA: Endothelial cell antibody
- ADNR: Acute kidney dysfunction with no rejection
- TCMR: T cell mediated rejection
- CMV: Sitomegalovirus
- VZV: Varicella Zoster virus
- HSV: Herpes Simplex virus
- HHV-8: Human Herpes virus 8
- BKN: BK polyomavirus Nephropaty
- KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

SİMGELER VE KISALTMALAR

MMF: Mikofenolat mofetil

ATN: Akut tubuler nekroz

AKI: Acute Kidney Injury

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz

TAC: Takrolimus

TMA: Trombotik mikroanjiyopati

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

IVIG: İntravenöz immünglobulin

MFI: Mean fluorescence intensity

MM: Mismatch

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

DGF: Delayed Graft Dysfunction

GFR: Glomerular filtration rate

CAN: Chronic allograft nephropaty

ACR: Acute cellular rejection

GRAFİKLER

Grafik 1, 2, 3. Tüm Alıcılarda Doku Uyumu	18
Grafik 4,5. Rejeksiyon Geçirenler ve Geçirmeyenler Arasında 3. Ay Allogreft Fonksiyonu	21
Grafik 6,7,8. Rejeksiyon Durumuna Göre Allogreft Fonksiyonu ve Proteinüri	22
Grafik 9. Rejeksiyon Olan ve Olmayanlarda Allogreft Sağkalımı	25
Grafik 10. Rejeksiyon Tedavisine Cevabın Allogreft Sağkalımına Etkisi	26



TABLULAR

Tablo 1. Alıcıların Genel Özellikleri	17
Tablo 2. Akut Rejeksiyon Geçiren ve Geçirmeyen Alıcıların Demografik Karşılaştırılmaları	19
Tablo 3. Rejeksiyon Geçiren ve Geçirmeyenlerin Erken Dönem Klinik Görünümleri	20
Tablo 4. Rejeksiyon tedavisine cevaplı olgularla cevapsızların karşılaştırılması....	23
Tablo 5. Rejeksiyon tedavisine cevaplı ve cevapsız alıcılarda klinik görünüm	24
Tablo 6. Rejeksiyona Etkili Faktörlerin Multivaryans analiz sonuçları	24

ÖZET

Amaç: Böbrek naklinden sonra görülen akut rejeksiyon sıklığı önceki yıllara göre azalmakla beraber halen önemini koruyan bir konudur. Bazı nakil öncesi ve sonrası risk faktörleri sıklığını arttırabilir. Hücresel ve/veya humoral sisteme veya aynı anda her ikisine birden bağlı olabilir; hafiften ağıra kadar değişik derecelerde ortaya çıkabilir. Kanıta dayalı ve/veya kanıta dayalı olmasa da standart tedavi yaklaşımları mevcuttur. Tedavinin sonucunda geri kazanılan böbrek fonksiyon derecesi ile allogreft sağkalımının ilişkisi olması beklenir. Bu çalışmada böbrek naklinden sonra görülen akut rejeksiyon ataklarının sıklığını, nedenlerini ve tedavi edilebilirliğini ve tedavi edilmesinin greft sağkalımına ve fonksiyonuna etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 30.06.2015-30.06.2019 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM 'da canlı vericili böbrek nakli yapılan, nakil sonrası en az 1 yıl izlenen 184 vaka incelendi. Bunlardan çalışma kriterlerine uymayanlar çıkartılarak 179'u çalışmaya dahil edildi. 2 ana ve 2 alt gruplu retrospektif kohort olarak planlandı.

Rejeksiyon geçiren ve geçirmeyen olarak 2 ana gruba ve rejeksiyon geçirenlerde tedavi cevaplı ve cevapsız olarak 2 alt gruba ayrıldı. İncelemede 37 alıcının (% 20,7) birinci yılda akut rejeksiyon geçirmiş olduğu saptandı.

Çalışmanın birincil sonuç değişkenleri akut rejeksiyonun gerçekleşmesi ve akut rejeksiyonun son tedavisinden sonra kreatinin düzeyinin bazal düzeye göre yeterli gerileme yüzdesi olanlar cevaplı olarak kabul edildi. İkincil sonuç değişkenleri 3.ay ve 12.ay allogreft fonksiyonu ve varsa hasar bulguları ile 1.yıl ve 3.yıl allogreft sağkalımı olarak alındı.

Bulgular: Akut rejeksiyona etkili faktörlere multivaryans analiz ile bakıldığında verici yaşı (p=0.018), DSA varlığı (p=0.015), toplam HLA (p=0.027) ve HLA DR (p=0.002) mismatch sayısı, erken dönemde enfeksiyon geçirmek (P=0.00), taburculuk sırasındaki takrolimus dozunun (p=0.016) etkili olduğu görüldü.

Rejeksiyon geçirenlerde nakil öncesinde Sınıf II DSA saptanma oranı anlamlı olarak daha fazla bulundu (% 27'ye % 10,4).

Rejeksiyon geçiren alıcılara geçirmeyenlere göre daha fazla ATG indüksiyonu yapıldığı, böbrek naklinden hemen sonraki erken dönemde daha fazla enfeksiyon (allogreft piyelonefriti veya ürosepsis) görüldüğü; daha yüksek kreatinin ve üre değeri ile taburcu edildiği; hastaneden çıkışta hemoglobin değeri ile ortalama takrolimus ve prednizolon dozlarının daha düşük olduğu görülmüştür.

Rejeksiyonun sağ kalıma etkisine bakıldığında ise 3 yıllık allogreft sağkalımını azalttığı (% 92 karşılık % 94,9) ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p: 0.852). Rejeksiyon tedavisine cevap vermeyenlerde ise 3 yıllık allogreft sağkalımı anlamlı olarak düşüktü (% 100'e karşılık %59,3 (p:0.008)).

Sonuç: Akut rejeksiyon gelişiminin nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte bazı immünolojik ve klinik risk faktörleri vardır. Her ne kadar uzun dönem sonuçları elde edilmediyse de akut rejeksiyon eğer takibi uygun yapılıp zamanında teşhis ve tedaviye gidilebilirse önlenebilir ve geri döndürülebilir.

Anahtar kelimeler: böbrek, nakil, rejeksiyon, sağkalım

ABSTRACT

(Acute Rejection on Renal Transplantation and The Impact of Treatability Level of Acute Rejection on Allograft Function and Survival)

Introduction and aim: Acute rejection in renal transplantation is still has importance even its frequency decreases. Many risk factors pretransplant and posttransplant has influence on rejection frequency. Graft rejection has varied forms mild to severe and affiliated with humoral or cellular system or both of them at once. Even if its evidence based or not has standard therapeutic approaches. Expected a correlation between graft survival and recovered renal functions after therapy. The aim of our study to clarify the reasons of frequency, causes, treatability of acute rejection episodes and its correlation with graft survival and clinical outcome after renal transplantation.

Patients and method: We studied a retrospective cohort-2 main and 2 subgrouped-of 184 patients (five excluded after with their results matching exclusion criteria) with end stage renal disease 18 years or older with living donor kidney transplantation from July 2015 to July 2019. Patients were followed up for at least 12 months after kidney transplantation.

Primary outcome of our study was to undergo acute rejection(AR) and sufficient recovery of serum creatinine levels toward baseline after last treatment of acute rejection. Those were accepted as responded to treatment.

Third and twelfth month allograft function and if any evidence of damage, first and third year allograft survivals are the secondary outcomes of our study.

Results: Multivariate analysis provided the risk factors for acute rejection. Donor age ($p=0.018$), Anti HLA-DSA antibodies ($p=0.015$), total number of HLA mismatches ($p=0.027$) and HLA-DR mismatches ($p=0.002$), early infection after transplantation ($p=0.00$) and dose of tacrolimus at discharge from hospital ($p=0.016$) are significantly different on acute rejection group.

On AR group, pretransplant levels of Class II DSA is significantly higher than non AR group (%27 against %10,4).

AR group patients had received more ATG induction therapy, had more early infections after transplantation (pyelonephritis or urosepsis); higher serum creatinin and urea levels; lower hemoglobin, mean tacrolimus levels and prednisolone doses at discharge from hospital than non AR patients.

Also acute rejections had a minor impact for 3 year allograft survival(%92 against %94,9) than non AR group on our study group but this is not statistically significant (p:0.852). 3 year allograft survival is significantly lower on refractory patients (%100 against %59,3 (p:0.008)).

Conclusion: Although its mechanism is not understood totally yet acute rejection has immunologic and clinically risk factors. Even though we have not studied later results acute rejection is preventable and reversible if followed well and timely detected and treated.

Keywords: kidney, rejection, survival, transplant

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı son dönem böbrek yetersizliğine ilerlediğinde renal replasman tedavilerinin yapılması gereklidir. Günümüzde bu tedaviler ev veya merkez hemodiyalizi, sürekli ayaktan periton diyalizi ve böbrek transplantasyonudur. Diğer replasman tedavilerine kıyasla böbrek transplantasyonunda yaşam hayat kalitesi daha iyi, sağkalım görece daha uzun ve sağlık ekonomisi açısından da daha düşük maliyetlidir[1]

Bununla birlikte, böbrek transplantasyonuna tüm problemler çözülmüş değildir. İmmün sistemin rejeksiyon mekanizmaları ve bunlara karşı yapılan immünosüpresyon modelleri, rejeksiyon tipleri, altta yatan hastalığın tekrarlaması, enfeksiyon hastalıkların sıklığının yanısıra böbrek dışı diğer sistemik ve metabolik komplikasyonlar transplant nefrologu tarafından tanınması ve üstesinden gelinmesi gereken durumlardır. [2]

Yaklaşık yarım asırdır yapılan transplant çalışmalarıyla akut rejeksiyon nedeni erken greft kayıpları anlamlı derecede azalmıştır. Fakat uzun dönem greft sağkalımında bu azalışla orantılı ilerleme gerçekleşmemiştir.

Allogreft sağkalımını azaltan en önemli faktör kronik greft rejeksiyonu olarak bilinmektedir. Tekrarlayan ve başarılı tedavi edilemeyen akut rejeksiyonların bu durumda önemli pay sahibi olduğu ortaya konulmuştur. [3] Dolayısıyla akut rejeksiyonun risk faktörlerinin iyi anlaşılması, önleme ve tedavisinin yapılması hasta ve greft sağkalımını artırması beklenmektedir.

1 yıllık takipteki kreatinin değeri ve artan kreatinin oranı uzun dönem greft sağkalımını tahmin eder. Greft yarı ömrü hakkında en son kaydedilen gelişmeler posttransplant ilk yılda böbrek fonksiyonunun korunmasını önemli olduğunu ortaya koymuştur. [4]

Kalsinörin inhibitörlerinin (KNI) kullanımı, HLA moleküler tiplemesindeki gelişmeler, T ve B hücreye yönelik immünosüpresyon, yeni indüksiyon tedavileri ve desensitizasyon protokolleri greft ve hasta sağkalımını büyük ölçüde artırmıştır. [5]

Rejeksiyona hazırlık aşaması kadar rejeksiyonun iyi tanınması, sınıflandırmasının yapılması, risk faktörlerinin belirlenmesi tanı ve tedavi aşamasını güçlendirerek erken dönemde alınan gittikçe artan başarılı sonuçların uzun dönemde de alınmasını sağlayacaktır.

Bu çalışmada canlı vericili böbrek transplantasyonundan sonra görülen akut rejeksiyon ataklarının sıklığını, nedenlerini ve tedavi edilebilirliğini ve tedavi edilmesinin greft sağkalımına ve fonksiyonuna etkisini araştırmak amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hemodiyaliz ve periton diyalizi bazı hastalar için halen en uygun renal replasman terapisi olsa da böbrek nakli bu tedavi seçenekleri içinde, görece tek küratif özelliği olandır [6]. Böbrek nakli canlı ve beyin ölümü gerçekleşmiş kadavra vericilerinden yapılır

Örneğin *Diabetes Mellitus* dünyada böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir ve transplant adaylarının yaklaşık 40%'ını oluşturduğu halde artış eğilimindedir.[7] Bu nedenle gerçekleştirilen her bir böbrek naklinin başarısı yüksek önem arz etmektedir.

Ülkemizde organ bağışının düşük seviyede olması sonucu kadavradan nakiller azınlığı oluşturmaktadır. Esasında canlı vericili nakiller kadavradan nakillere göre iskemi süresi ve donör uyumu için nakil öncesi yapılabilecek testler açısından avantajlı olup daha başarılıdır. Canlıdan nakil oranları diğer dünya ülkelerine göre yüksek olup Asya ülkelerinde de benzer durumlar görülmektedir. Kore, Japonya, Meksika gibi ülkelerde de ülkemize benzer şekilde canlı vericili nakil oranı çok yüksektir.[8, 9]

Ülkemizde böbrek naklinin son durumunu incelendiğinde 2018 de tüm hastalarda %77,8 canlı vericiden nakil, preemtif hastalarda %98,3 canlı vericiden nakil yapılmıştır. 2018 yılı içinde böbrek nakli yapılan hastalarda ilk 6 ayda akut rejeksiyon görülme oranı 598 hastada %13 civarındadır. Yılsonu fonksiyonel greftle izlenen canlı böbrek alıcısı oranı ise %96,5'tir. Preemtif nakil oranları yıldan yıla artarken kadavradan nakil oranlarındaki artış anlamlı görülmemektedir. [10]

Böbrek nakline hazırlık aşamasında rejeksiyona neden olabilecek immünolojik faktörlerin taranması, aktif ve kronik enfeksiyon bulgularının araştırılması, riskli gruplara özel taramalar yapılması transplant başarısını artırmak açısından gereklidir.

Nitekim yarım asırı bulan böbrek nakli tarihinde gerek yenilenen tedavi seçenekleri akut rejeksiyon ve tedavisi ile ilgili birçok aşama kaydedilmiş fakat bu gelişmeler geç dönem greft sağkalımına yansımamıştır. [11] Bu bağlamda rejeksiyon

etyolojisini daha iyi anlamak amacıyla doğru risk sınıflamasını sağlayacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

2.1 NAKİL ÖNCESİ İMMÜNOLOJİ VE YAPILAN TETKİKLER

Nakil öncesi alıcı ve verici arasında kan grubu uyumu, çapraz uyum, PRA antikor tarama testleri, HLA doku grubu testi yapılır. [12] CCI'nın SDBY tanımlı hastalarda komorbidite ve sağkalımı tahmin edebilen bir araç olduğu değerlendirilmiştir. [13]

Transplant nedeniyle oluşacak immün yanıtın mümkün olduğunca kaçınmak amacıyla nakil hazırlığında kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC), akım sitometri(FCXM), ELISA ve Lumineks gibi antikor tarama testleri uygulanmaktadır. Fakat tüm antikorların greft için zararlı olmadığı düşünülmektedir. Hedef nakil riskini azaltmaktır fakat fazla hassas metodların kullanılması, yanlış pozitif ve negatifliklerin olması dolayısıyla SPA ve FCXM metodları kimi zaman greftten fayda görebilecek hastaları sensitize göstererek yapılacak nakilleri kısıtlamaktadır. Buna rağmen bu yöntemler klinisyenlere antikor aracılı rejeksiyon riskini ölçmeleri ve immünoşüpresyon tedavisini planlamaları açısından çok değerli bulunmaktadır. [5]

6. kromozoma yerleşmiş insan HLA genleri 3 büyük sınıf I allel olan A,B,C ve 3 büyük sınıf II allel grubu olan DR, DQ ve DP için kodlama yapar. Özellikle HLA A,B,DR lokuslarında bulunan HLA polimorfizmi naklin başarısına karşı biyolojik bariyerdir. [14]

HLA sınıf II antijenleri, greftin vasküler yapısında yer alan endotelial hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından sitokinlere maruz kalınmadığı müddetçe çok düşük yoğunlukta eksprese edilir. Böylece travma veya rejeksiyon sonrası endotelial hücrelerde upregüle olurlar.

HLA antikor gelişimi greft sağkalımı için risk oluşturmakla beraber bazı hastalarda antikor tespit edilmesine rağmen greft fonksiyonu uzun yıllar korunmaktadır. Antikor tiplmesi ve miktarının bu noktada etkili olduğu düşünülmektedir. [15] Düşük düzeyde saptanan anti HLA antikorlarının grefte zararı bulunmamasının yanında faydalı olabileceği belirtilmektedir. [16]

SPA Lumineks HLA antikorlarını saptamada iyi olsa da non-HLA antikorları saptayamamaktadır. Bu durumda hücre bazlı metodlar öne çıkmaktadır. Böbrek allogreftinde genellikle anti-HLA antikorları nedeniyle oluşan AMR, kötü transplant sağkalımıyla ilişkilidir. Bununla beraber AMR nin anti-HLA antikorları oluşmadan görülmesi glomerüler endotelial hücreler üzerindeki antijenlere yanıt olduğu varsayılan non-HLA antikorlarının varlığını düşündürür. Bu non-HLA antikorlarından olan AT1R, anti-MICA, anti-ECA gibi IgG antikorlarının nakil öncesi ölçümlerinin yapılmasının erken AMR riskini ortaya koyacağı belirtilmiştir[17] [18, 19] Antikor aracılı endotelial aktivasyonunu hedefleyen tedavi stratejileri AMR'nin bulguları olan vasküler enflamasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonunu iyileştirebilir. [20]

Böbrek nakli için az sayıda kontrendikasyon vardır. Tedavi edilmemiş aktif enfeksiyon, yaşam beklentisi kısa olan aktif malignite, aktif madde bağımlılığı ve reversibl böbrek yetmezliği kesin kontrendikasyonlardır. Ayrıca nakil öncesi DSA ve crossmatch testlerinin pozitifliği desensitizasyonla düzeltilmediği takdirde hiperakut rejeksiyona neden olabileceğinden kontrendikedir. [21]

2.2 GECİKMİŞ GREFT DİSFONKSİYONU

Greft disfonksiyonu allogreft böbreğin bir nedenle işlevselliğini yitirmesinin genel adıdır. Akut tübüler nekroz ön planda olmak üzere akut hücresel, akut antikor aracılı ve kronik rejeksiyon kaynaklı olabileceği gibi enfeksiyon, trombotik mikroanjiyopati, ilaç etkisi ve pek çok prerenal, renal, postrenal nedenlerle oluşabilir.

Kompleman kaskadı patojenik olarak iskemi reperfüzyon hasarına yol açarak böbrek nakil alıcılarında gecikmiş greft fonksiyonuna neden olmaktadır. Bunun asıl kaynağının da donör ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Akut böbrek hasarı geçiren veya geçirmeyen kadavradan nakillerde donör idrarında kompleman C3a ve C5a seviyeleri test edilerek yapılan prospektif çalışmada yüksek C5a seviyeleri verici akut böbrek hasarıyla, hasar oluşmayan vericiden yapılan nakillerde alıcıda gecikmiş greft disfonksiyonuyla korele bulunmuş ve riski artırdığı öngörülmüştür. [7]

2.3 AKUT REJEKSİYON

Hiperakut rejeksiyon anti-HLA antikorlar ve ABO izoaglutininleri sebebiyle nakil sonrası en erken dönemde ortaya çıkar. Crossmatch ve ABO uyumlu nakillerde görülmesi nadirdir. Gelişim zamanı bakımından cerrahi erken komplikasyonlarla ayrımı yapılmalıdır.

Akut rejeksiyon hakkında ise yaygın olarak nakil sonrası 1.günden 3 aya kadar erken dönem, 3. aydan 1 yıla kadar geç dönem kabul edilir. Ayrıca humoral-hücrel, erken-geç, subklinik-klinik olarak sınıflanabilir.

Akut rejeksiyon patogeneğinde humoral ve hücrel teoriler yer almaktadır. Dokuya immün T hücre yanıtı ile hücrel hasar, peritübüler kapillerlerde C4d depoziti birikimi ve de novo DSA oluşumu ile antikor aracılı humoral hasar olduğu belirtilmiştir. [22]

2.3.1 T hücre aracılı rejeksiyon

Alıcı T-hücre veya verici alloantijenlerine karşı gelişen reaktivite nedeni ile günler içinde gelişen greft fonksiyon bozukluğudur. Daha çok posttransplant ilk haftalarda gelişir. Histopatolojisinde intertisyel infiltrasyon, tubulit ve intimal arterit görülür.

2.3.2 Antikor aracılı rejeksiyon

Antikor aracılı rejeksiyon (ABMR) histopatolojisinde; glomerülit/kapillerit, peritübüler kapillerit, arteryel fibrinoid nekroz, trombotik mikroangiopati, interstisyel hemoraji, ağır veya nekrotizan vaskülit görülebilir. Ayrıca diffüz, lineer C4d birikimi ve DSA pozitifliği saptanır. Fakat ikisi de negatif de olsa ABMR olabilir.[23] DSA pozitifliği AMR ilişkili olabilir fakat DSA negatif ise humoral rejeksiyon ile ilişkili değildir.[15] DSA pozitifliği gösteren hastalarda greft sağkalımında azalma saptanmıştır. [24] [25]

Miks rejeksiyonda ise hücrel ve humoral rejeksiyonun özellikleri histopatolojide bir arada görülür. T ve B hücre antikorcu aracılıdır. Geç dönemde gelişen akut rejeksiyonlar % 40 miks rejeksiyondur. [26]

Subklinik rejeksiyon ve greft dokusunda enflamasyon bazen klinik ve laboratuvar bulgular yokluğunda gerçekleşebilir. Geniş zaman aralığına yayılan prevalansı nedeniyle erken sürveyans biyopsi örneklerinde interstisyel enflamasyon ve lenfositik tubulit görülmesiyle bunun uzun dönem allogreft fonksiyonu ve sağkalımına etkisi yakın zamanda fark edilebilmiştir. Biyopside nonspesifik borderline bulgular görülmesinin uzun dönem etkileri tahmin edilememektedir.

2.4. KRONİK ALLOGREFT NEFROPATİSİ(CAN)

Nakil sonrası farklı histolojik yapıları etkileyen 2 ayrı hasar fazını içeren bir nefropatidir. Ağır akut rejeksiyon ve iskemi reperfüzyon hasarıyla giden dirençli subklinik rejeksiyonun neden olduğu immün faktörlerle ilişkili erken tubulointerstisyel hasar ve ilerleyici arteryoller hyalinoz, iskemik glomeruloskleroz ve uzun dönem KNI ilişkili interstisyel fibrozisin oluşturduğu geç hasar fazıyla açıklanır. CAN nefronlarda oluşan birikmiş hasarı simgelemesi nedeniyle interstisyel fibrozis –tubuler atrofi (IF-TA) şeklinde de isimlendirilmiştir [3]

2.5. TANI

Asemptomatik kreatinin yüksekliğinden oligoanürik böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösteren akut hücrel ve antikör aracılı rejeksiyonun tanısında altın standart allograft histopatolojisidir. Renal kortekste lenfositik infiltrasyonun görülmesi ile doğrulanır. Bu değerlendirmeyi yaparken dikkate alınacak sınıflama sistemi olarak öne sürülen Banff kriterleri 1991 yılından beri geliştirilerek kullanılmaktadır. Yeni Banff 2013 kriterleri ve özellikle gsptc skoru ile klinik sonuçları da iyileşmiştir. Optimal bir biyopsi izlemi için en az 15 adet glomerül ve 2 arter görülmesi önerilmiştir. [27] [28]

Mevcut klinik pratikte, klinik ve subklinik rejeksiyon tanısı biyopsiyi gerektirmektedir. Bu da maliyet ve riski beraberinde getirmektedir. Bu nedenle yapılan birçok çalışma noninvaziv idrar proteinleri ve kanda genetik analiz yapılarak noninvaziv tanı yöntemi aramaktadır. İlerleme sağlansa da sonuçlar halen istikrarsızdır. [29]

Ayrıca önemli sayıda böbrek nakil alıcısında serum kreatininde aniden artış olması sonucu akut rejeksiyon tanısıyla yapılan biyopside normal renal histoloji saptanmış olup rejeksiyon olmadan gelişen böbrek disfonksiyonu için ADNR kavramı ortaya atılmıştır. [30] [31]

Geç greft rejeksiyonu özellikle Akut ABMR ve TCMR de yaygındır. Akut ABMR ve uyumsuzluk ise genç yaş hasta, fonksiyonlarda hızlı kötüleşme ve biyopside daha az miktarda hyalinoz saptanması ile ayrılır. Kronik ve kronik aktif ABMR de sınıf II DSA ile yakın ilişkilidir. [32] Geç AMR'de yüksek oranda greft kaybı olması optimal tedavinin halen bulunamadığını göstermektedir. [33]

Kronik böbrek hastalığı konulu klinik çalışmalarda proteinüri derecelendirmesine önem verilmektedir. Çünkü proteinüri glomerül hastalıkları ile direkt ilişkilidir. Ayrıca böbrek parankim hastalıklarının SDBY'ye ilerlemesi için kuvvetli bir risk faktörüdür.

Proteinüri artışının görüldüğü durumlar ise tekrarlı transplantasyon, ortalama arteriyel basınç, transplant glomerulopatisi, mikrosirkulasyon inflamasyonu ve de novo/rekürren glomeruler hastalıktır. Transplant sonrası proteinüri derecesinin 1 gramın üstünde olması anlamlı şekilde böbrek greft kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Fakat rejeksiyon vakalarının yaklaşık yarısında anlamlı proteinüri yoktur. [34]

2.6. POSTTRANSPLANT PROBLEMLER

Solid organ nakillerinde hasta ve greft sağkalımı günden güne iyileşmesine rağmen malignite ve enfeksiyöz süreçlerin gelişimi halen morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Enfeksiyon gelişimi, kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. en sık ölüm nedenidir. İmmünosupresyon, foley ve vasküler kateterler, cerrahi drenler, ilaç ilişkili lökopeni ve metabolik bozuluklar kaynaklı oluşmaktadır. En spesifik enfeksiyonlar, lenfosel kaynaklı perinefrik sıvı birikimi, yara yeri hematomu, idrar kaçağı, üriner kateterler, striktür, vezikoureteral reflü, nörojen mesane gibi üriner yol anomalilerine sekonder üriner sistem enfeksiyonlarıdır.

Trimetoprim-sulfametoksazol veya siprofloksasin profilaksinin ilk 3 ila 6 ay boyunca kullanımı riski 3 kat düşürür. Flukonazol 200 mg/gün 2 ay, valgansiklovir

900mg/gün 3 ila 6 ay kullanımı önerilmektedir. Perioperatif 1.kuşak sefalosporin kullanımı, aseptik cerrahi teknikler yarayeri enfeksiyonunu azaltmaya yardımcı olur.

Tüm böbrek transplant adayları hepatit B, pnömokok ve yaşına uygun diğer standart bağışıklamalar kullanılarak bağışıklanmalıdır Aşılar yeterli immün yanıt alınması ve posttransplant canlı aşı kaynaklı enfeksiyonların ihtimalini azaltmak için pretransplant en az 4 - 6 hafta önce uygulanmalıdır. [35]

Kriptokok, CMV retinit ve koliti, VZV, parvovirus B-19, BK polyomavirus, listeria, tuberculosis, papillomavirus, HSV, HHV-8 6.aydan sonra beklenir. [36] [37]

2.6.1. BK Nefropati

Akut rejeksiyon greft kaybında major risk faktörlerinden olmasına karşın BKN de ilk 6-12 aylık dönemde görülürse uzun dönemde rejeksiyon kadar greft kaybına yol açabilmektedir. Tanıda altın standart böbrek biyopsisinde SV-40 T antijen boyanmasıdır. Biyopside saptanmayan BK vireminin ilk yıl greft üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca muhtemeldir ki BKN ve akut rejeksiyon subklinik dönemi nedeniyle geç tanınmakta ve birçok vaka atlanmaktadır. Patolojik sürecin başlangıcından greft disfonksiyonu nedeniyle biyopsi yapılana kadar oluşan gecikmeler önlenememektedir. [38]

2.6.2. Malignite gelişimi

Böbrek nakli sonrası kanser riski aynı yaş ve cinsiyet uyumlu populasyona kıyasla en az 1,5 kat artmıştır. KDOQI rehberinde her böbrek alıcısı için özelleştirilmiş tarama önerileri bulunmaktadır. Diğer bağışıklık yetersizliği sebeplerinden olmaksızın immunosupresyon, özellikle Posttransplant Lenfoma hastalığı, Kaposi sarkomu ve servikal kanserler gibi virüs ilişkili neoplazmlar olmak üzere kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır [39]

Böbrek nakli sonrası en yaygın de novo post-transplant maligniteler cilt kanserleri iken lenfoproliferatif hastalıklar ise en yaygın cilt dışı maligniteler olarak görülmektedir. Ayrıca ulusal çok merkezli bir kohort çalışmasında böbrek nakil alıcılarında Kaposi sarkom, nonmelanom cilt kanseri, non-Hodgkin lenfoma, serviks

ve tiroid kanseri riskinin yaş ve cinsiyet uyumlu genel popülasyona kıyasla artmış olduğu gösterilmiştir. [40, 41]

Multiple myeloma ve nonmelanoma deri kanserleri en sık tekrarlayan türlerdir. Malignite saptandığında immünsupresyon devamı konusunda konsensusa varılmamış ve klinisyene bırakılmış olup bu durumda MMF azatiyopurine göre üstündür.

2.6.3. New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT)

Greft sağkalımını azaltan hatta mortaliteyi artıran problemlerden biri olan nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabet oluşumunda yaş, cinsiyet, ırk, ailede diyabet öyküsü, prediyabet etyolojide önemli rol oynamaktadır. Bununla beraber GLUT-4 reseptörleri ve pankreas beta hücrelerine etki edebilen takrolimus kullanımı - siklosporine göre anlamlı-, obezite, kortikosteroidler, hipomagnezemi ve Hepatit C virusu ve CMV gibi viral enfeksiyonlar belirgin NODAT risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. [42, 43]

2.7. AYIRICI TANI

Serum kreatinin yükselmesi, akut renal hasarı ve prerenal, renal, postrenal nedenleri akla getirirken transplant böbrekte ilaç toksisitesi, enfeksiyon, rekürren hastalık, BK polyoma virüs enfeksiyonu, akut interstisyel nefrit, transplant piyelonefrit akla gelmelidir.

Greft böbrekte akut böbrek hasarı çeşitli etyolojilere sahiptir. Erken dönemde ATN gecikmiş veya yavaş greft disfonksiyonuyla, akut rejeksiyonla ve ilaç toksisitesiyle prezente olabilir. Akut rejeksiyon, ATN ve AKI greft disfonksiyonunun başlıca sebeplerindendir. BK and CMV virusleri ve pyelonefrit gibi enfeksiyon hastalıkları, obstrüksiyon ve FSGS, IgA nefropatisi, Membranöz nefropati gibi primer böbrek hastalıklarının tekrarlaması ayırıcı tanılar arasındadır. [44]

Membranöz Nefropati'nin transplant sonrası %40-50 vakada tekrarlayabileceği ve 10 yıl içerisinde %10-15 greft kaybına yol açtığı görülmüştür. [2] Rekürren glomerüler nefropati görülen hastalarda görülmeyenlere göre ölümden bağımsız greft kaybının 2 kat riskli olduğu belirtilmiştir.

Kronik KNI nefrotoksisitesinde görülen; IF/TA (typically striped), medial arterde hyalinoz, glomeruler kapsuler fibroz, global glomeruloskleroz, fokal segmental glomeruloskleroz, jukstaglomeruler aparat hiperplazisi ve tubuler mikrokalsifikasyonlar nonspesifiktir ve toksisiteyi tanımayı zorlaştırır.[45] [46]

2.8. TEDAVİ

2018 verilerine göre transplant sonrası takipte alıcılara %60 oranında Takrolimus+ MMF+ kortikosteroid üçlü rejimi uygulanmaktadır. Geriye kalan %30 Tac +MMF iken bunun dışındaki rejimlerin kullanımı ise gittikçe azalmaktadır. [7]

Akut T hücre aracılı rejeksiyon genelde steroid tedavisine iyi yanıt vermeye beraber bir kısmı da ilerleyici fibroza ve greft disfonksiyonuna ve nihayetinde greft kaybına yol açmaktadır. [47] [48]

Kalsinörin inhibitörleri uzun dönemde kronik interstisyel fibroza neden olabilirler. Ayrıca TMA oluşumunu artırır. Bunlara rağmen takrolimus kullanımıyla rejeksiyon sayısında anlamlı gerileme görülmüştür. mTOR inhibitörlerinde bu oran daha fazladır. Yüksek sensitize hastalara takrolimus içerikli tedavi verilmelidir. [2] KNI nefrotoksisiteye yol açabildiğinden akut rejeksiyonun erken ataklarda azalma olması uzun dönem sonlanımda orantılı değildir. [3]

T ve B lenfositler üzerine antiproliferatif etki gösteren ve bir enzim inhibitörü olan mikofenolat türevleriyle gastrointestinal problemler görülebilir. Doz azaltımı, geçici ilaç bırakma ve bölünmüş dozlarda kullanım, mikofenolat sodyum ile ilaç değişimi de daha az yan etki beklentisi nedeniyle yapılmaktadır. [35, 49]

Renal transplant sonrası, immunsupresif tedavi dozu zamanla azaldıkça, immün hasar, enfeksiyon, yaşlanma, kalsinörin inhibitörlerine kronik maruziyet nedeniyle greft fonksiyonunu aşamalı kaybedilmektedir. [50]

Plazmaferez böbrek nakli hastalarında ABO uyumsuzluğu durumunda, PRA düzeyi yüksek sensitize hastalarda transplant öncesi dönemde, akut humoral rejeksiyonlarda, rekürren FSGS ve TMA olgularında diğer tedavilere ek olarak başarılı bir şekilde uygulanabilir. IVIG içeren birçok rejimde kesin etki durumu bilinmemektedir. Dolaşımdaki antikorlara bağlanarak yeni antikor sentezini önler.[51, 52]

Pretransplant desensitizasyon protokolleri rituksimab, IVIG, plazmaferez, bortezomib, eculizumab içerikli olup ABO uyumsuz hastalarda, PRA düzeyi yüksek immün riskli hastalarda rejeksiyon önleyici protokoller olarak kullanılmakta.

Rituksimab, lenfoma ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan B lenfosit tüketici ajandır. Hücre döngüsü düzenlemesinden sorumlu olan ve plazma hücresine dönüşmeden önce B lenfositlerin hücre membranında yer alan CD20 proteinine karşı çalışır. Rituksimab ile akut ABMR insidansı anlamlı şekilde azalmıştır. İlk 6 ayda T hücre aracılı rejeksiyonda ve 6 aydan sonra görülen kronik AMR de azalma görülmüştür. [51]

DSA pozitif ve yüksek PRA (>80) hastalarında faydası mutlak fakat doz ayarı belirsizdir. Kompleman inhibisyonu ve antikor düşürmek için yüksek doz IVIG ve rituksimabın yanı sıra plazmaferez ve düşük doz IVIG de uygulanabilir.[53] Yüksek doz IVIG ise C3 convertaz inhibisyonu ve diğer kompleman aktivasyonu elemanlarını absorbe ederek etki eder. [54]

İlaça uyumsuzluk tedavi kolunda greft kaybının en önemli nedenlerinden biridir. [55] Özellikle ilaçların akşam dozu daha çok unutulmaktadır. Gençlerde ve böbrek nakil hastalarında uyumsuzluk prevalansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İlacın düzenli kullanılmaması da retransplant söz konusu olduğunda DSA oluşumunu artırarak komplike hale getirdiği belirtilmektedir. [56]

İndüksiyon tedavisinde preoperatif başlanarak naklin ilk gününden etki elde etmek üzere T lenfosit düşürücü ajan olan ATG veya IL-2 inhibitörü olan basiliksimab indüksiyonu uygulanmaktadır. [2]

ATG, rejeksiyon ve gecikmiş greft fonksiyonu gelişme riski yüksek olan kadavradan böbrek nakillerinde basiliksimaba göre daha güvenli ve ilk yılda gelişen akut rejeksiyona karşı daha etkilidir. [57] Akut rejeksiyonun 5 yıllık insidansı ve antikor tedavisi gerektiren akut rejeksiyon, tavşan ATG ile tedavi edilen hastalarda basiliksimab tedavisi yapılanlara göre daha düşüktür. [57]

Bir diğer T hücre tüketici ajan olan CD-52 inhibitörü alemtuzumab da indüksiyon tedavisinde immüniteye daha etkili bulunmuş olup kullanılmaktadır fakat enfeksiyon ve malignite riskinin artışı nedeniyle geri planda kalmaktadır. [58]

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, 30.06.2015-30.06.2019 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM 'da canlı vericili böbrek nakli yapılan, nakil sonrası en az 1 yıl izlenen 184 vakada 2 ana ve 2 alt gruplu retrospektif kohort olarak planlandı.

Çalışmanın birincil sonuç değişkenleri akut rejeksiyonun gerçekleşmesi ve gerçekleşen akut rejeksiyonun tedavi edilmesi olarak alındı.

Rejeksiyon tanısı için hasta kayıtlarında başka bir nedenle izah edilemeyen bazal düzeye göre serum kreatinin düzeyinde % 30 ve üzerinde artış ve/veya nakil böbrek biyopsisinde rejeksiyona özgü bulguların gösterilmesi ve/veya akut rejeksiyon ön tanısıyla 3 gün, günde 500 mg veya 1 gram metil prednizolon yapılması kabul edildi. Eğer hastaya pulse steroid yapılmış hemen akabinde kreatinin artışı başka nedene bağlanmışsa rejeksiyon tanısından dışlandı.

Tedavi edilebilirlik ise şöyle tanımlandı: Akut rejeksiyonun son tedavisinden sonra kreatinin düzeyi bazal düzeyine dönenler ile en çok % 30 u kadar yüksek kalanlar, tedaviye cevaplı olarak kabul edildi.

İkincil sonuç değişkenleri 3.ay ve 12.ay allogreft fonksiyonu ve varsa hasar bulguları ile 1.yıl ve 3.yıl allogreft sağkalımı olarak alındı.

Alıcı ve vericilerin demografik özellikleri, alıcının nakil sırasında yandaş hastalık derecesi (Charlson Co-morbidite skoru [13]), doku uyumları, alıcının immünolojik riski (CDC ve Flow Cross-match ile PRA – DSA düzeyleri) , desensitizasyon protokolü uygulanıp uygulanmadığı, indüksiyon tedavisi alıp almadığı, başlangıç immünosüpresif tedavisi, ilk 3 ayda ortalama kalsinörin inhibitör düzeyi, immünosüpresif tedavi değişikliği yapıp yapılmadığı, ilk 3 ayda enfeksiyon atağı geçirip geçirmediği, herhangi nedenle akut böbrek hasarı geçirip geçirmediği ve tüm bu süreçlerin ilk yılda geçirilen akut rejeksiyon atağına etkisi ile akut rejeksiyon atağının tedavi şekli ve bu tedavi sonundaki kreatinin düzeyi, 1.yılda greftin fonksiyon görüp görmediği, 1.yıl serum kreatinin düzeyi ile proteinüri varlığı düzeyi ve 3 yıllık allogreft sağkalımı ve gelişen enfeksiyon ve metabolik komplikasyonlar hastane işletim sisteminden ve hasta dosyalarından alınarak bilgisayara kaydedildi.

Yüksek immünolojik riskli hastalar nakil öncesi Lumineks yöntemi ile donör HLA'sına karşı gelişen antikor (DSA) 4000 MFI ve daha yüksek veya DSA olmasa bile 2'den fazla HLA lokusuna 4000 MFI den yüksek Anti HLA antikorları olanlar şeklinde tanımlanmıştı. Bu yüksek riskli alıcılara rituksimab, nakil öncesi (medyan 7 -sınırlar 3-12) ve sonrası (medyan 3) plazmaferez ile yapımını baskılamak ve mevcut antikorları uzaklaştırmak için desensitizasyon işlemi uygulanmıştı.

Bu 184 canlı vericili böbrek nakil alıcısının 5'i (erken greft kaybı 2, ölüm 2, erken izlemede çıkma 1) çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan 179 alıcının 43'üne böbrek naklinin 1. yılında akut rejeksiyon tanısı ile pulse steroid yapılmıştı. Bu 43 hastanın klinik takipleri, laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi sonuçları tekrar incelendiğinde 3'ünde kalsinörin toksisitesi, 1'inde polyoma virus (BK) nefropatisi, 1'inde piyelonefrit, 1'inde nüks nefrit saptanarak akut rejeksiyon grubundan çıkartıldı. Otuz yedi alıcının (% 20,7) birinci yılda akut rejeksiyon geçirmiş olduğu saptandı. Biyopsi yapılan vakalarda rejeksiyon T hücre aracılı (hücresel), antikor aracılı (humoral) veya birlikte (mikst) olarak histopatolojik bulgulara (Banff 2013-[27]) göre sınıflandırıldı. Biyopsi yapılmayan vakalarda ise alıcı ve verici arasında rejeksiyon sırasında DSA saptanmamış ve pulse steroid tedavisine iyi cevap alınmışsa rejeksiyon TCMR kabul edildi. İlk pulse tedavisine cevap alınmayan ve/veya DSA saptanan vakalara biyopsi yapılmış olduğundan klinik temele dayanarak ABMR rejeksiyon tanısı konulmadı.

Ayrıca, çalışmanın amacına uygun olarak, akut rejeksiyon geçiren alıcılar rejeksiyon tedavisinin tamamlanmasından sonra bazal kreatinin değerine dönmelerine göre cevaplı (25 alıcı) ve cevapsız (12 alıcı) olarak iki gruba ayrıldı.

İyi allogreft fonksiyonunun tanımı, serum kreatinin değerinin 1,4 mg/dl ve altında olması kabul edildi. Yirmi dört saatlik idrar biriktirilerek (>350 mg/gün) veya spot idrarda protein/kreatinin oranıyla bakıldığında günlük 350 mg/g üzerinde olması anlamlı proteinüri kabul edildi.

İkili karşılaştırmalar için değişkenlerin özelliklerine göre ki-kare testi ile sayısal veriler normal dağılıma sahipse t-testi, değilse parametrik olmayan Mann-Whitney U kullanıldı.

Tüm vakalarda akut rejeksiyon ve risk faktörleri için multivaryans analiz yapıldı. Allogreft sağkalımı için Kaplan-Meier testi kullanıldı ve gruplar arasındaki sağkalım farkları log.rank ile hesaplandı. $p<0.05$ olduğunda sonuçlar anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

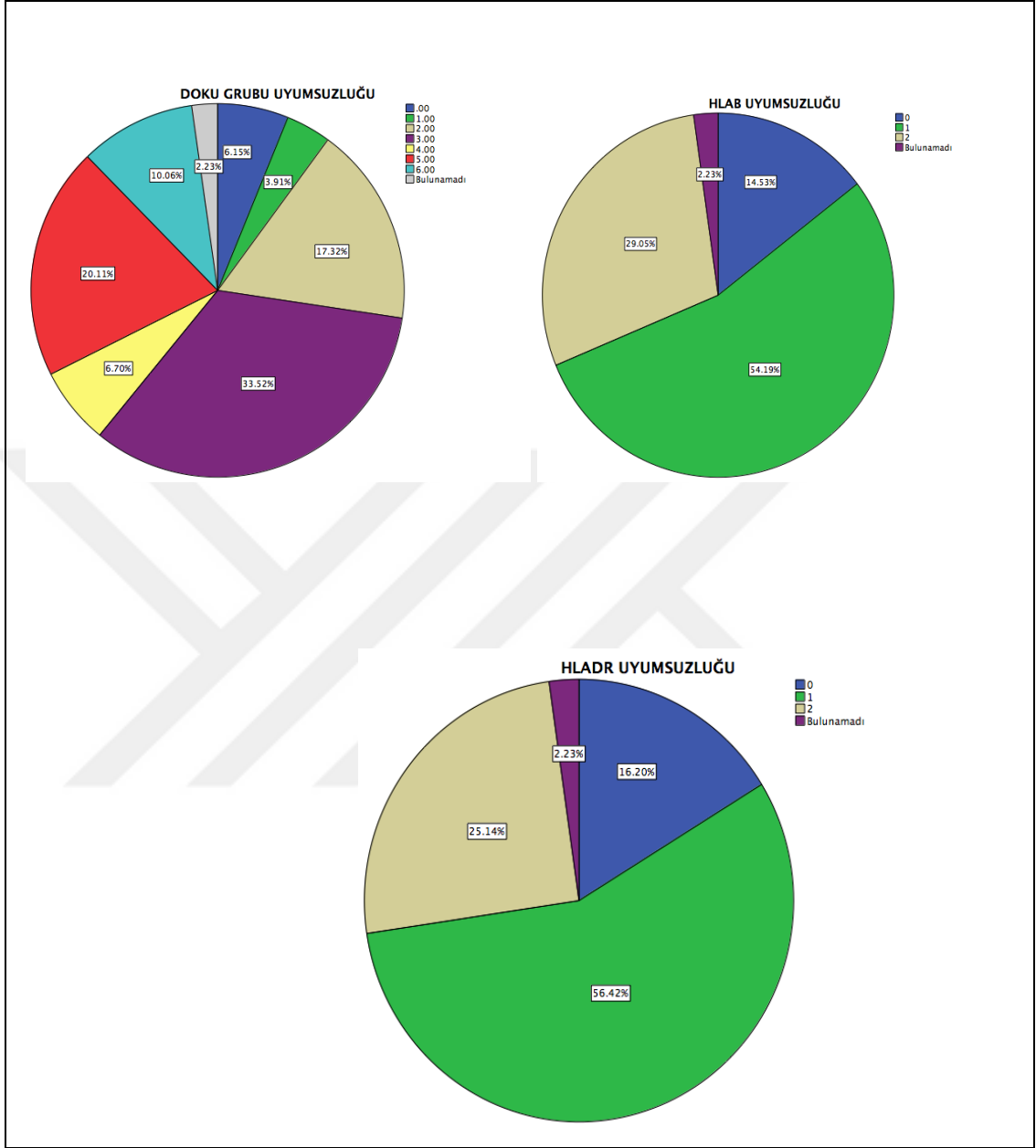
Bu çalışmaya, 30.06.2015-30.06.2019 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM 'da canlı vericili böbrek nakli yapılan ve çalışma yöntemine uygun 179 alıcı alındı. Bu 179 alıcıların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tüm alıcıların % 45,3'ü indüksiyon tedavisi olarak anti-timositik globülin (ATG) almıştı. Başlangıç immünosüpresyonu önce parenteral metil prednizolon, sonra oral prednizolon, takrolimus ve mikofenolat (mofetil veya sodyum) olarak verilmişti. Takrolimusun kan düzeyi ilk 3 ay için 8-10 ng/L, 4- 12 arası için 5-8 ng/L arasında tutulması hedef alınmıştı. Ayrıca tüm alıcılar enfeksiyon profilaksisi için ilk 3 ay valgansiklovir, nistatin ve 9 ay trimetoprim-sulfametaksazol tedavisi almıştı. Hastalarda rejeksiyon şüphesi olduğunda dopplerli allogreft ultrasonografisi ve/veya nükleer perfüzyon sintigrafisi yapılmıştı. Rejeksiyon atağı için önce günde 500 mg ardışık 3 gün toplam 1,5 gram metil prednizolon yapılmış; klinik cevap tam olmadığında hastalara biyopsi yapılarak histopatolojik tanı konulmuştu. Ayrıca alıcı ve verici arasında immünolojik çapraz karşılaştırma testi yapılmıştı.

Bu alıcıların 37 tanesinde birinci yıl içinde (% 20,7) akut rejeksiyon atağı meydana geldi.

Tablo 1. Alıcıların Genel Özellikleri

Parametre	N: 179	%
Ortalama alıcı yaşı (yıl)	40,6±12,7	
Erkek Alıcı	116	64,8
Primer hastalık		
Bilinmiyor	58	32,4
Glomerül hastalığı	44	26,4
Diabetes mellitus	26	14,5
Reflü nefropatisi	14	7,8
Nefroürolitiazis	9	5
Kronik tübülointerstisyel nefrit	5	2,8
FMF-amiloidoz	5	2,8
Hipertansiyon	5	2,8
Polikistik böbrek hastalığı	5	2,8
Diğer	8	3,9
Pre-emptif böbrek nakli	84	46,9
Diyaliz süresi (ay)	19,7±32(sınırlar:1-187)	
Charlson co-morbidite skoru		
0	111	62,4
1	31	17,4
2	17	9,6
3	16	9,0
4	3	1,7
Ortalama verici yaşı yıl	48,7±11,7	
Verici kadın	100	55,9
DSA Pozitifliği (>2000 MFI)	75	41,9
Desensitizasyon	28	15,6

Alıcı ve verici doku uyumu açısından bakıldığında en sık 3 adet doku grubu lokus uyumsuzluğu olduğu görüldü (% 33,5) . Sınıf I HLA B lokusunun alıcı verici arasında 2 lokus uyumsuzluğu % 29,05 iken sınıf II DR lokusunda bu durum biraz daha düşük bulundu (% 25,14). (Grafik 1,2,3)



Grafik 1, 2, 3. Tüm Alıcılarda Doku Uyumu

Otuz yedi alıcının % 56,7'sinde (21 alıcı) rejeksiyon böbrek naklinin ilk ayında % 18,9'unda (7 alıcı) 2. ay meydana gelmişti. Üçüncü ayda 3, dördüncü ayda 2, beşinci ayda 1, altıncı ayda 2 ve nihayet yedinci ayda 1 alıcı rejeksiyon atağı geçirmişti. 7. aydan 12.aya kadar olan takiplerinde rejeksiyon atağı geçirmiş vaka saptanmadı.

Yirmi sekiz alıcıda (% 75,6) , 10'u biyopsi kanıtlı olmak üzere hücresel, 7 alıcıda (% 18,9) humoral ve 2 alıcıda (% 5,5) ise mikst tip rejeksiyon saptandı. Rejeksiyon atağı geçirenlerin organ vericileri geçirmeyenlere göre daha yaşlı idi. (ortalama yaş 52'ye karşılık 47) . Rejeksiyon geçirenlerde nakil öncesinde Sınıf II DSA saptanma oranı anlamlı olarak daha fazla bulundu (% 27'ye karşılık % 10,4). Ayrıca toplam HLA ve Sınıf II (HLA DR) uyumsuzluğu daha fazlaydı. Rejeksiyon geçiren ve geçirmeyen vakalar arası demografik farklılıklar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Akut Rejeksiyon Geçiren ve Geçirmeyen Alıcıların Demografik Karşılaştırılmaları

Parametre	Rejeksiyon geçirenler n: 37	Rejeksiyon geçirmeyenler n:142	p
Ortalama alıcı yaşı (yıl)	42,7±11,6	40±13	AD
Erkek Alıcı (%)	56,8	66,9	AD
Pre-emptif böbrek nakli (%)	48,6	46,5	AD
Diyaliz süresi (ay)	16±19,8	20,6±34,4	AD
Charlson co-morbidite skoru(%)			AD
0	59,5	62,7	
1	16,2	17,5	
2	10,4	9,4	
3	13,55	7,7	
4	0	2,7	
Ortalama verici yaşı (yıl)	52±11,7	47±11,8	0.028
Verici kadın (%)	56,8	55,6	AD
DSA Pozitifliği (>2000 MFI)			
Sınıf I (%)	27	28,2	AD
Sınıf II (%)	27	10,6	0.032
Desensitizasyon (%)	18,9	14,8	AD
Medyan HLA mismatch sayısı	4	3	0.028
Medyan HLAB mismatch sayısı	1	1	AD
Medyan HLADR mismatch sayısı	2	1	0.002

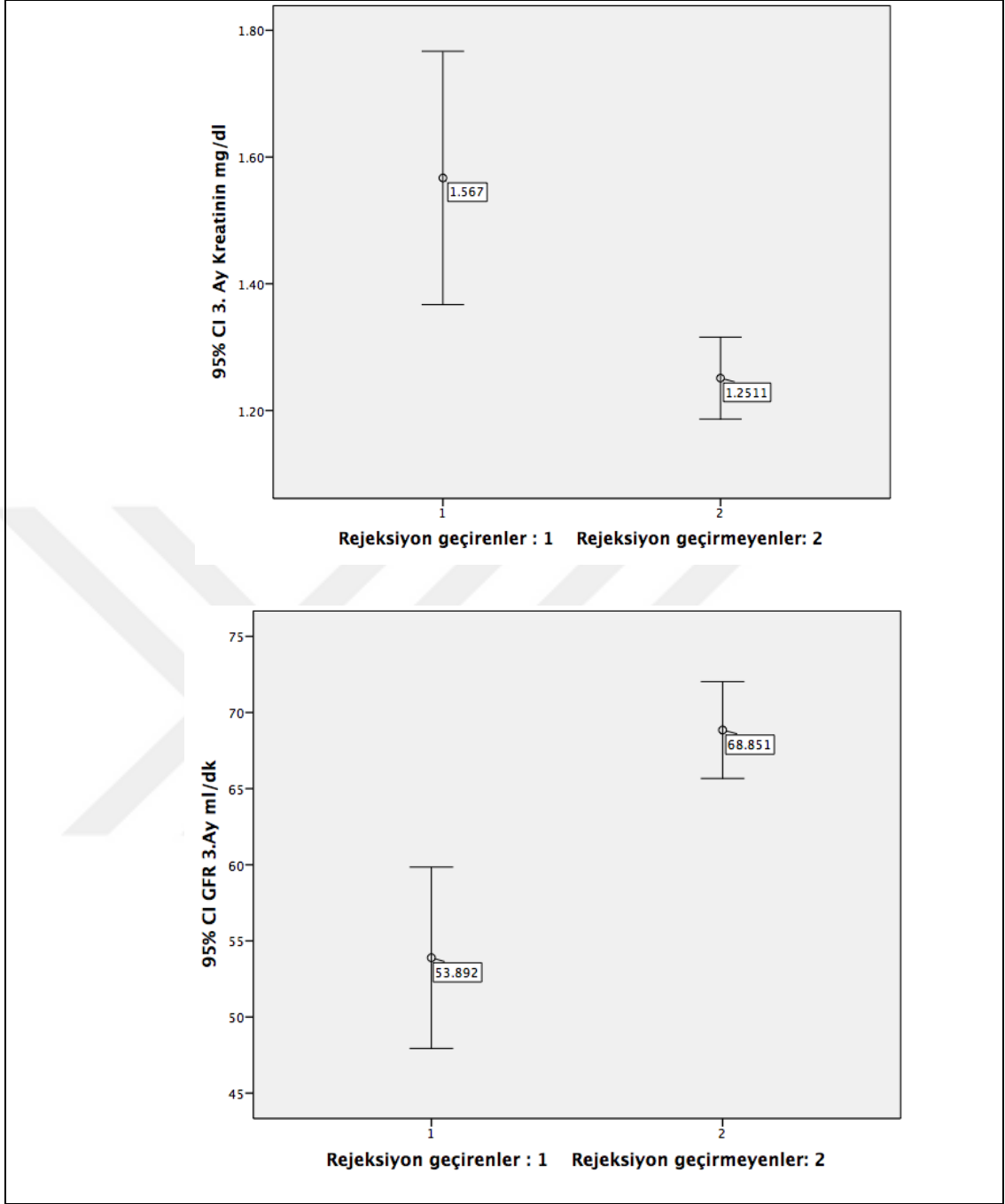
Rejeksiyon geçiren alıcılara daha fazla ATG indüksiyonu yapıldığı; böbrek naklinden hemen sonraki erken dönemde daha fazla enfeksiyon (allogreft piyelonefriti veya ürospepsis) görüldüğü; daha yüksek kreatinin ve üre değeri ile taburcu edildiği; hastaneden çıkışta hemoglobin değeri ile ortalama takrolimus ve prednizolon dozlarının daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Rejeksiyon Geçiren ve Geçirmeyenlerin Erken Dönem Klinik Görünümleri

Parametreler	Rejeksiyon geçiren n:37	Rejeksiyon geçirmeyen n: 142	
ATG indüksiyonu (%)	75,7	37,3	0.000
Erken dönem enfeksiyon (%)	51,4	16,9	0.000
Erken dönem üriner enfeksiyon (%)	43,2	14,8	0.000
Hastaneden çıkış kreatinin (mg/dl)	1,6±0,4	1,3±0,4	0.000
Hastaneden çıkış üre (mg/dl)	82±39	55±22	0.000
Hastaneden çıkış Hb (gr/dl)	8,6±1,4	9,3±1,6	0.039
Hastaneden çıkış Lökosit (µL)	9892±4366	11538±4367	AD
Hastaneden çıkış takrolimus dozu (mg/gün)	6,6±2	5,8±1,7	0.021
Hastaneden çıkış prednizolon dozu (mg/gün)	30±8	36±12	0.003

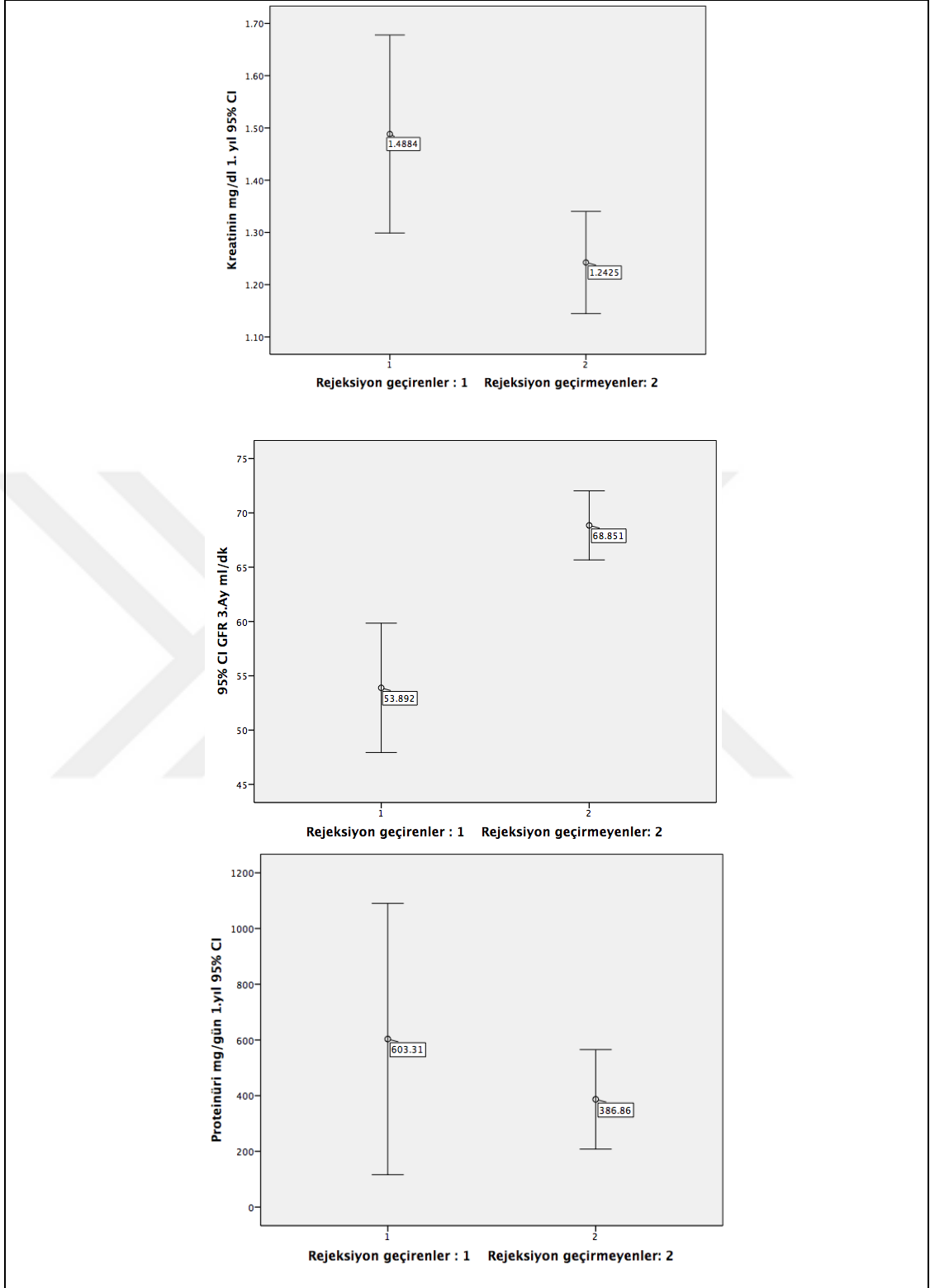
Rejeksiyon geçiren alıcıların hastaneden çıkış takrolimus dozları düşük olmakla beraber ilk 3 aylık dönemde ortalama takrolimus plazma ilaç düzeyi rejeksiyon geçirenlerde $9 \pm 2,9$ iken geçirmeyenlerde 9 ± 3 (p:AD) olarak farksızdı.

Rejeksiyon geçirenlerde taburcu kreatinini (1.6 mg/dl karşılık 1.3 mg/dl, p=0.000) daha yüksek bulundu. Keza 3. ay (p =0.004) ve 12. ay (p= 0.024) kreatinini düzeyleri daha yüksek bulundu (Grafikler 4-7). Anlamli proteinüri rejeksiyon geçirenlerin % 48,6'sında, geçirmeyenlerin % 32,1'inde vardı ve aralarındaki fark anlamsızdı (p:0.136). Ortalama proteinüri miktarı da iki grup arasında benzerdi (Grafik 8).



Grafik 4,5. Rejeksiyon Geçirenler ve Geçirmeyenler Arasında 3. Ay Allogreft Fonksiyonu

On ikinci ay (1.yıl) ve 3.ay proteinüri sıklığı farklı olmamakla beraber (% 43,8 karşılık 25,4, p:0.113) böbrek fonksiyonu ve proteinüri miktarı rejeksiyon olan ve olmayanlar arasında anlamlı derecede farklıydı (Grafik 6,7,8).



Grafik 6,7,8. Rejeksiyon Durumuna Göre Allogreft Fonksiyonu ve Proteinüri

Tablo 4. Rejeksiyon tedavisine cevaplı olgularla cevapsızların karşılaştırılması

Parametre	Cevaplı n: 24	Cevapsız n:13	p
Ortalama alıcı yaşı (yıl)	43,3±12	40±13	AD
Erkek Alıcı (%)	45	75	AD
Pre-emptif böbrek nakli (%)	45	62.5	AD
Diyaliz süresi (ay)	19±22	8±6.7	AD
Charlson co-morbidite skoru(%)			
0	56,5	66,7	AD
1	13,0	25	
2	17,4	0	
3	13,0	8,3	
Ortalama verici yaşı (yıl)	51,9±13,6	52,4±4,5	AD
Verici kadın (%)	43,5	83,3	0.026
DSA Pozitifliği (>2000 MFI)			AD
Sınıf I (%)	25	25	
Sınıf II (%)	35	-	
Desensitizasyon (%)	30	-	AD
Medyan HLA MM sayısı	4	3	AD
Medyan HLAB MM sayısı	1	1	AD
Medyan HLADR MM sayısı	2	1	AD

Rejeksiyon tedavisine etkili faktörlere bakıldığında sadece cevapsız vakalarda kadın vericilerin daha sık (% 43,5 karşılık % 83,3 p=0.026) olduğu görülmüştür.(Tablo 4)

Rejeksiyon atağı geçirenler metil prednizolon pulse tedavisine cevap vermediklerinde biyopsi yapılarak hücrel rejeksiyon için önce anti-timositik globulin verilmiş olup, humoral veya anti-timositik globulin tedavisine yeterli cevap olmayan hücrel rejeksiyonda ise plazmaferez ve ardından tek veya çift doz 375 mg/m² rituksimab tedavisi verilmişti. (Tablo 5)

Tablo 5.Rejeksiyon tedavisine cevaplı ve cevapsız alıcılarda klinik görünüm

Parametreler	Cevaplı n:24	Cevapsız n:13	P
ATG indüksiyonu (%)	73.9	75	AD
Erken dönemde enfeksiyon (%)	65.2	33.3	AD
Hümmoral rejeksiyon (%)	13.6	33.3	AD
Rejeksiyon için ATG (%)	18.2	25	AD
Rejeksiyon için Plazmaferez(%)	36.4	33.3	AD
Rejeksiyon için Rituksimab (%)	9.1	9.1	AD
Rejeksiyon için İVİG (%)	19	33.3	AD

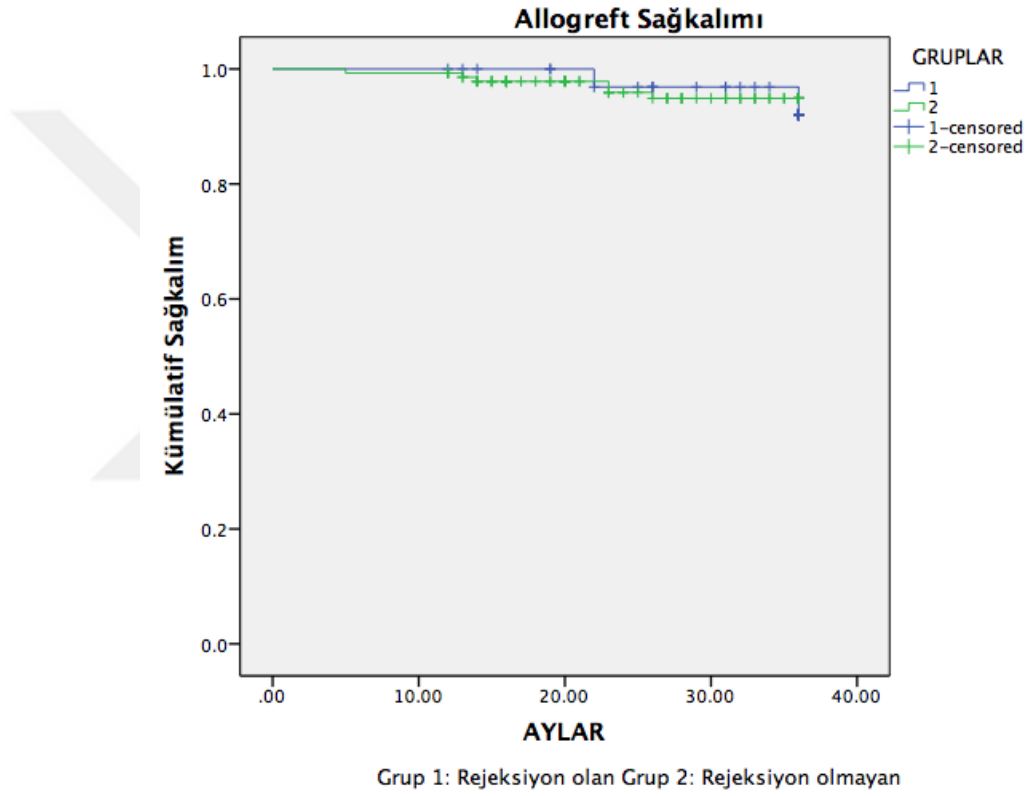
Akut rejeksiyona etkili faktörlere multivaryans analiz ile bakıldığında verici yaşı, DSA varlığı, toplam HLA ve HLA DR MM sayısı, erken dönemde enfeksiyon geçirmek, taburculuk sırasındaki takrolimus dozunun etkili olduğu görüldü.(Tablo 6)

Tablo 6. Rejeksiyona Etkili Faktörlerin Multivaryans analiz sonuçları

	Değişkenler	Type III Sum of Squares	Mean Square	F	p	Noncent. Parameter	Observed Power ^m
REJEKSİYON	Yaş	228.691	228.691	1.402	.238	1.402	.218
	Cins	.287	.287	1.247	.266	1.247	.199
	Verici Yaşı	768.979	768.979	5.658	.018	5.658	.657
	Verici Cinsi	.003	.003	.011	.917	.011	.051
	DSA varlığı	3.088	3.088	6.060	.015	6.060	.687
	HLADR MM	3.863	3.863	9.733	.002	9.733	.873
	HLA B MM	.695	.695	1.637	.202	1.637	.246
	Desensitizasyon	.040	.040	.295	.588	.295	.084
	Toplam MM	12.785	12.785	4.997	.027	4.997	.604
	Erken İnfeksiyon	3.365	3.365	20.026	.000	20.026	.994
	Tab Tac Dozu	18.558	18.558	5.923	.016	5.923	.677
İlk 3 Ay Tac Düzeyi	.047	.047	.005	.941	.005	.051	

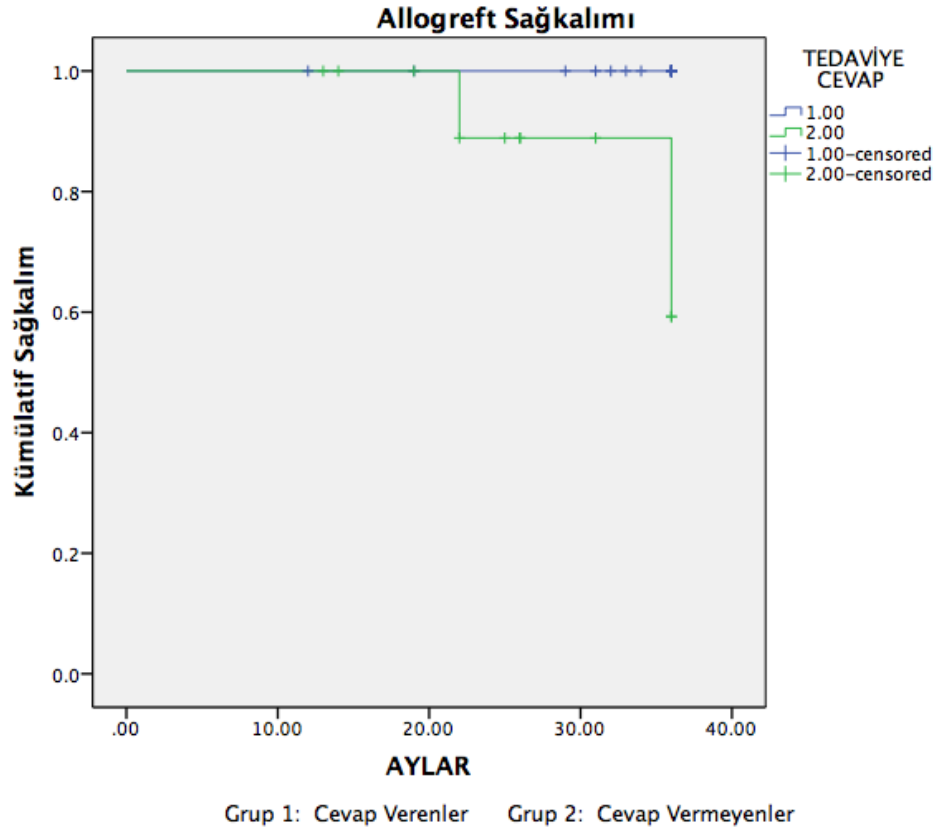
Tedaviye etkili faktörlere ise ikili karşılaştırmalarda sadece verici cinsi etkili görüldüğü için multivaryans analiz yapılmadı.

Rejeksiyonun sağ kalıma etkisine bakıldığında ise 3 yıllık allogreft sağkalımını azalttığı (% 92 karşılık % 94,9) ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p: 0.852).(Grafik 9)



Grafik 9. Rejeksiyon Olan ve Olmayanlarda Allogreft Sağkalımı

Rejeksiyon tedavisine cevap vermeyenlerde 3 yıllık allogreft sağkalımı anlamlı olarak düşüktü (% 100'e karşılık %59,3(p:0.008)). (Grafik 10)



Grafik 10. Rejeksiyon Tedavisine Cevabın Allogreft Sağkalımına Etkisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda canlı vericiden böbrek nakli yapılmış alıcılarda birinci yıl içinde akut rejeksiyon atağı sıklığını % 20,7 olarak bulduk. Alıcılarımızdaki akut rejeksiyon ataklarının yaklaşık %80'i ilk 2 ayda meydana gelmiştir. Bunların da önemli bir kısmı nakil sonrası ilk hafta içerisinde taburcu olmadan gerçekleşmiştir. 6. aydan sonra ise yalnızca 1 kez akut rejeksiyon saptanmıştır. Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre [10] Türkiye'de nakil merkezlerinde ortalama akut rejeksiyon %13'tür. Serimizin akut rejeksiyon oranının daha yüksek görünmesi birden fazla nedene bağlı olabilir. Pulse steroid yapılarak cevap elde edilmesi rejeksiyon dışı (örneğin akut interstisyel nefrit) nedenlerde de mümkündür. Her vakaya indüksiyon tedavisi uygulanmamış olması da bir diğer etken olabilir. Ayrıca kayıt sistemlerindeki veriler birebir merkezden elde edilen verilerden daha güvenli olmayabilir.

Ayrıca 37 rejeksiyon tanısının yalnızca 19'unun biyopsi ile kanıtı olduğunu belirtmek gerekir. Kalan 18 hastada oluşan akut böbrek yetmezliği sonucu hastalara uygulanan pulse steroid tedavisi ile serum kreatinin seviyesinin anlamlı gerilemesi sonucu hücresel rejeksiyon ön tanısı oluştu. Alıcı ve verici arasında immünolojik çapraz karşılaştırma testleri de yapıldı fakat hastalarda tedaviye cevap alındığı için biyopsi ile tanı yöntemine gidilmedi.

Böbrek naklinde akut rejeksiyon kısa ve uzun dönemde allogreft sağkalımı açısından önemli bir risk faktörüdür. Kullanılan immünsupresif tedaviye bağlı olarak akut rejeksiyon gelişimi ve gelişim zamanı değişmektedir. Akut rejeksiyonda pulse steroid tedavisiyle renal fonksiyonlarda geri dönüşüm oranı %60-%100 arasında değişmektedir. Bir haftalık sürede yanıt alınamazsa steroid dirençli rejeksiyon kabul edilmektedir. Tedaviye/steroid dirençli rejeksiyonların greft ve hasta sağkalımına etkisi araştırılmıştır. [59]

KNI kullanımı, HLA moleküler tiplemesindeki gelişmeler, T ve B hücreye yönelik immünosupresyon, yeni indüksiyon tedavileri ve desensitizasyon protokolleri greft ve hasta sağkalımını büyük ölçüde artırmıştır. [5]

Çalışmamızda rejeksiyon için risk faktörleri arasında verici yaşı, DSA varlığı, toplam HLA ve HLA DR MM sayısı, erken dönemde enfeksiyon geçirmek, taburculuk sırasındaki takrolimus dozunun düşüklüğü görülmektedir.

Akut sellüler ve antikor aracılı rejeksiyon HLA eşleşmeli böbrek nakli alıcılarında nadirdir. Rejeksiyon geçirenler arasında uyumsuzluk görece yaygın görülmektedir. Akut rejeksiyon yüksek greft kaybı ve ölüm ile ilişkili görünmemektedir. HLA eşleşmeli alıcılarda akut rejeksiyon patogenezi halen belirsizdir. [60]

HLA eşleşmesi kadavradan böbrek grefti sağkalımında anlamlı bir etkisi olduğunu belirten Zhou ve ark. tarafından en iyi ve en kötü eşleşmiş alıcılar arasında kadavradan yapılan 30139 nakilde greft sağkalım oranlarındaki fark 1.yılda %11, 3.yılda %19, 10.yılda %32'dir.(p < 001). Alıcıyla arasında HLA antijen mismatch olmayan greftlerde diğer herhangi bir eşleşmeye göre daha üstün verimli bir sonuç elde edilmiş olup 1 ve 3 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla 89% ve 83% bulunmuştur. Bir tane de olsa HLA antijen mismatch varlığında görece kötü sağkalım oranları (1. Yıl ve 3.yılda sırasıyla 84% ve 72%) ile karşılaştığı, HLA antijen mismatch arttıkça greft sağkalımında azalma gözlemlendiği belirtilmiştir. HLA-A geç dönem sonlanıma daha çok etki ederken, HLA-DR'nin 3.ay greft sonlanımında etkinliği gösterilmiştir. [61]

Shi ve arkadaşları birçok merkezde daha önce yapılan çalışmalardaki verileri derleyerek yaptığı bir çalışmada, HLA-DR üzerinde donör ve alıcı arasında görülen her eksik eşleşmede ortalama greft kaybı riski %12 ile anlamlı artmıştır. HLA-A için aynı durumda düşük miktarda bir risk artışı saptandığı fakat anlamlı bulunmadığı belirtilirken, HLA-B üzerindeki eşleşmelerde herhangi bir fark gözlenmediği belirtilmiştir. Gruplardan bağımsız olarak HLA eşleşmelerindeki her bir farklılık ise tüm nedenli ölümler açısından yüksek riskli bulunmuştur. [14]

Merkezimizde böbrek nakli yapılan alıcı verici arasında HLA uyumunun düşük olması da rejeksiyonun beklenenden fazla olmasını açıklayabilir. Yeterli HLA haplotip uyumu saptanmayan hastalara indüksiyon tedavisi önerilmiştir. Klinik pratiğimizde indüksiyon tedavisinin tam haplotip uyumu saptanmayan herkese

uygulanmaması etken olabilir. Ayrıca hasta popülasyonumuzun primer tanıların bilinmemesi de bu konuda dezavantaj oluşturmuştur. Glomerüler hastalıklar ve diyabetik nefropati %26 'şar oranla ikinci sıradayken ağırlığı oluşturan %32 alıcının son dönem böbrek hastalığı etyolojisi bilinmemektedir

Böbrek naklinde HLA uyumsuzluğunun artan sayılarının daha kötü greft ve hasta sağkalımıyla ilişkili bulunduğu gösterilmiştir.[62] Fakat bu ilişkinin öneminin devam edip etmediği etkili immunosupresyon uygulanan bu dönemde ve donör seçiminde yaşanan gelişmeler ışığında belirsiz görünmektedir. Bizim çalışmamızda ise toplam HLA (p= 0.028) ve Sınıf II (HLA DR) (p= 0.002) uyumsuzluğunun rejeksiyona etkili hem ikili karşılaştırmalarda hem de çoklu varyans analizinde etkili bulundu.

HLA uyumsuzluğunun böbrek nakline etkisi konusunda yeni verilere göre daha önce böbrek nakli olan veya sensitize olan veya greft nefrektomi öyküsü olan böbrek nakil hastalarında sınıf 2'de tekrarlayan uyumsuzluklar daha kötü bir greft sağkalımıyla ilişkilidir. [63]

Bulgularımızda rejeksiyon geçirenlerde sınıf II DSA pozitiflik oranı (%27) geçirmeyenlere göre (%10,4) yüksek saptanmıştı. Li ve ark. [64] 87 canlı donörde yaptıkları de novo DSA gelişimini araştıran çalışmalarında hastalar nakil öncesi ve 6.ayda PRA ve biyopsi ile değerlendirilmiş. Bu yöntemle 13 hastada de novo antikor saptanmış. Bunların 5'i donör spesifik imiş. 4'ünde biyopsi AMR uyumlu imiş. De novo antikor tespit edilen hastaların 5 yıllık greft sağkalımı diğer gruplara göre belirgin düşük bulunmuş. T lenfosit düşürücü tedavilerin etkinliği konusundaki diğer bir çalışmada ise nakil sonrası oluşan de novo antikorların özellikle ilk aylarda rejeksiyona neden olduğuna dikkat çekilmiştir. T hücre düşürücü ajanların daha yüksek doz kullanılmasıyla kalsinörin inhibitörlerinin düşük dozlarda verilebildiği ve sonuçta DSA'nın azaldığı, akut rejeksiyon ve sağkalımda iyi sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir.[65]Ayrıca ATG ile beraber immünsupresif etkisi için ihtiyaç duyulan kortikosteroid ve takrolimus dozlarının azalacağı bilinmektedir.[66]Crespo ve ark. çalışmasında ise özellikle genç ve T hücre yüksek kötü sınıf I HLA eşleşmeli hastalarda erken akut rejeksiyonun ilk 2 ay anlamlı arttığı görülmüştür. [67]

Hastalarımızda nakil öncesi DSA pozitifliği saptandığında rituksimab, immunglobulin, plazmaferez uygulanarak desensitizasyon uygulanmış ve kontrol DSA larında yeterli düşüş görülmeden nakil uygulanmamıştı. Bu nedenle nakil sonrası testlerde DSA pozitifliği görülmesi hastalarda yanlış veya yetersiz immunsupresyon kullanımına bağlı AMR ve TCMR kaynaklı olabilecek de novo DSA oluşumunu düşündürmektedir. Antikor ilişkili hasarı anlatan Wiebe ve ark.'nın çalışmalarında da antikorsuz dönem sonrası de novo DSA oluşumu görülmektedir. DSA'nın belirli aralıklarla rutin monitorizasyonu hastalara erken dönemde müdahaleyi kolaylaştırarak uzun dönem başarıyı artıracığı düşünülmektedir. [24]

Buna göre nakil öncesi DSA pozitifliği olmasa dahi nakil sonrası de novo oluşarak akut rejeksiyona neden olmakta kötü prognozla seyretmektedir. Öyleyse belirli risk sınıflamasındaki hastalara nakil sonrası aralıklı periyodik DSA kontrolü yapılması ve immunsupresif ilaç yetkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir

Çalışmamızda taburculuk sırasında renal fonksiyonları iyi olanlarda daha az rejeksiyon geliştiği görülmektedir. Kreatinin seviyesi yeterli düşürüldüğü varsayılarak taburcu edilen ve takiplerinde de renal fonksiyonlarında belirgin kötüleşme olmayan diğer hastalarda subklinik rejeksiyon olma ihtimalini düşündürmektedir.

Örneğin bir çalışmada Yamamoto ve ark. 899 hastaya HLA antikoru taraması yapmış ve 95 hastada de novo DSA saptanmış. Bunlardan greft disfonksiyonu görülmeyen 43 hastaya biyopsi uygulanmıştır. Bunlardan 18'inde subklinik AMR saptanmış, plazmaferez ve rituksimab tedavisi verilmiş. 25'inde ise herhangi bir bulgu yokmuş ve daha sonra da disfonksiyon oluşmadığı görülmüş. Bunlardan 8'inde DSA'da yeterli gerileme görülmüş ve tedaviye cevap vermiş olanlarda 2 yıllık takipte AMR gözlenmemiştir. Risk faktörleri olarak genç alıcı, akut TCMR öyküsü ve özellikle MFI yüksek DR ilişkili DSA sınıf 2 alınmıştır.[68]

Bu çalışma olası subklinik rejeksiyonlar nedeniyle özellikle erken dönemde DSA düzeylerinin takibinin önemini göstermektedir. Bu nedenle taburculukta renal fonksiyonların beklenen düzeyde iyileşmemesi rejeksiyonu akla getirmeli ve poliklinik takiplerinde DSA düzeyleri taranmalıdır. Buna ek olarak subklinik

rejeksiyonları daha kolay saptamak amacıyla önümüzdeki dönemde yenilikler beklenmektedir.

Bir çalışmada periferik kanda 17 gen dizisi analiz edilmiş, borderline lezyonlar dahil histolojik bozulma ve allogreft kaybı için yüksek riskli hastaları sınıflamada yararlanabileceği ve bir immün izlem gereci olarak immunosupresif ilaç doz ayarlaması için rehber olabileceği düşünülmüştür. [29] Loupy-ve ark. ise iBox prognostik risk skorlama sistemi oluşturmuş ve buna göre hastanın uzun dönem greft fonksiyonu ve greft kaybı riskini hesaplayarak biyopsinin yerini tutabilecek noninvaziv yöntemler araştırmaktadırlar.[69] Sonuç olarak çok sayıda biyobelirteç çalışması devam etmekte ve rejeksiyonu noninvaziv saptamak adına umut vadetmektedir fakat bu testler henüz nefroloji pratiğine yerleşmemiştir. [70] [31]

Bulgularımıza baktığımızda rejeksiyon geçiren alıcılara daha fazla ATG indüksiyonu yapıldığı; böbrek naklinden hemen sonraki erken dönemde daha fazla enfeksiyon (allogreft piyelonefriti veya ürosepsis) görüldüğü; daha yüksek kreatinin ve üre değeri ile taburcu edildiği; hastaneden çıkışta hemoglobin değeri ile ortalama takrolimus ve prednizolon dozları daha düşük saptanmıştır.

ATG indüksiyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada Kho ve arkadaşları T, B ve NK hücrelerini alıcılarda karşılaştırmış, pretransplant hastalara 1,5mg/kg, 3mg/kg ve 6mg/kg ATG uygulanan gruplarda ATG indüksiyonu uygulanan alıcılarda posttransplant seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş. Fakat yalnızca 6 mg/kg dozunda tedavi uygulanan alıcılar 1 yıllık takipte T hücre sayısını düşük tutabilmiş. Rejeksiyon, enfeksiyon ve sağkalımda farklılık gözlenmemiş. [71]

Çalışmamızda tüm alıcıların % 45,3'üne ATG indüksiyonu uygulanmasına rağmen ATG uygulanan hastalarda rejeksiyon yüksek saptanmıştır. Ancak serimizde ATG doku uyumu iyi, böbrek nakli öncesi DSA saptanmamış olanlara verilmemişti. Riskli hastalara verildiği için böyle bir sonuç elde edilmiş olması mümkündür. Ayrıca bu çalışmada değerlendirilmemişse de ATG'nin yeterli süre ve dozda uygulanıp uygulanmaması sonuçlara etki etmiş olabilir. Öte yandan indüksiyon tedavilerinde bir T hücre düşürücü olarak kullanılan ATG yüksek dozlarda ağır enfeksiyon ve malignitelere yol açabileceği için optimal kullanımının sorgulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda rejeksiyona etki eden bir diğer durum 3 aylık ortalama takrolimus dozunun düşük olması hakkında Ekberg ve ark. [72] nin çalışması yol gösterebilir. Çalışmada standart kombinasyon tedavilerinin üstüne düşük doz takrolimus, düşük doz siklosporin, standart doz siklosporin ve düşük doz sirolimus tedavilerinin eklenmesi karşılaştırılmıştır. Takrolimus kolu 12.ay GFR yüksekliği, biyopsi kanıtlı akut rejeksiyonda azalma ve greft sağkalımında artış bakımından anlamlı farklılaşmış görülmüştür. İlaç etkinliği ve alternatif tedavi için değerlendirdiğimizde ise Rowshani ve ark. [73] çalışmasında gösterdiği üzere takrolimus kullanımı siklosporin kullanımına kıyasla rejeksiyon ve belki de subklinik rejeksiyonlardan korumada daha potenttir.

Buna göre kombinasyon tedavisi geçerliyse takrolimusun düşük dozları dahi rejeksiyondan korumada etkin görülmektedir. Ancak takrolimusun laboratuvar düzeylerinin aralıklı görülmesi bu konuda yanılmaya sebep olabilir. Hasta ilaç uyumsuzluğu, uygunsuz kullanım sonucu oluşacak etkisiz kan takrolimus seviyeleri DSA oluşumuna ve subklinik rejeksiyonlara sebebiyet vermiş olabilir. Bu nedenle ilacın önemi daha iyi anlatılmalı ve özellikle 3 aylık erken dönemde takrolimus düzeyi daha sıkı takip edilmelidir.

Çalışmamızda rejeksiyona etkisini saptadığımız bir diğer faktör erken dönemde enfeksiyon görülmesidir. Lee ve ark. yaptığı çalışmada renal transplant sonrası 1166 hastanın 247'sinde ilk 3 aylık takipte üriner sistem enfeksiyonu saptamıştır. Kadın cinsiyet, foley kateter, üreter stenti, yaşlılık ve gecikmiş greft fonksiyonu bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. TMP-SMX profilaksisinin riski düşürdüğü ve yeterli tedavi edilmeyen üriner sistem enfeksiyonlarının tekrarlayan bakteriyemi, sepsis ve akut hücrel rejeksiyona sebep olacağı belirtilmiştir. ACR'ye etkili faktörler incelendiğinde ise vankomisin profilaksisi kullanımı ve gecikmiş greft disfonksiyonu anlamlı farklı görülürken, kadın cinsiyet ve ATG indüksiyonunda ise enfeksiyon ihtimali artmış olsa da ACR riski düşük bulunmuştur. [74]

Bu bilgiler ışığında erken dönemde gelişen enfeksiyonlar için uygun profilaksi ve zamanında tespit ve tedavisinin yapılması rejeksiyon riskini artırmayacağı öngörülmüştür. Fakat zamanında ve yeterli tedavi edilmeyen enfeksiyonlar, özellikle greft pyelonefritleri greftin eksprese ettiği donör HLA'sını artırarak grefti

immünojen hale getirebilir.[75] Ayrıca enfeksiyon varlığında immünsupresif dozunun azaltılması DSA artışına neden olacaktır. Bu da AMR tetikleyebilir. Gecikmiş greft fonksiyonu açısından da dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak ilk 3 aydaki asemptomatik bakteriüri bile piyelonefrit gibi tedavi edilmelidir denebilir.

Oppenheimer ve ark. 'nın 60 yaş üstü vericili nakilleri yaşlı nakil olarak grupladığı çalışmada yaşlı nakillerde DGF ve CAN riskinin artmış, ortalama serum kreatinini ve 3. ve 12. Ay proteinüri anlamlı yüksek bulunmuş. Akut rejeksiyon oranlarında farklılık gözlenmemiş. [76] Bizim çalışmamızda da verici yaşının yüksek olmasının yalnızca rejeksiyon geçirmeye etkisinin olduğu, tedavi cevabına etki etmediği görülmüştür.

Donör cinsiyetinin rejeksiyona ve greft sağkalımına etkisini araştıran bir çalışmada 10 yıllık süre ile incelenmiş donör ve alıcılar cinsiyete göre eşleştirilerek 4 gruba ayrılmış. Bu gruplarda akut ve kronik rejeksiyon oluşumu, greft ve hasta sağkalımı açısından anlamlı fark görülmemiştir [56] fakat bir diğer çalışmada ise Baddiri AT ve ark. [55] 'nın 804 hastada renal transplantasyon sonrası 1 yıl boyunca hastaların renal fonksiyonlarını ve sağkalımını incelemiş ve kadın verici- erkek alıcı kombinasyonunda greft rejeksiyonu riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca yaşlı vericilerde, alıcıyla arasında 15'in üstünde yaş farkı olması greft kaybı oluşumu için istatistiki anlamlı saptanmıştır.

Buna karşın rejeksiyon cevabında ise alıcı ve verici yaşı, naklin preemtif oluşu, diyaliz ile geçirilen süresi, CCI morbidite skoru, DSA- MFI>2000 pozitifliği ve HLA MM sayılarının anlamlı farkı olmadığı görüldü. Yalnızca vericinin kadın olması risk faktörü olarak saptandı.

Bizim çalışmamızda 179 hastanın 100'ü kadın vericilerden oluşmakta olup rejeksiyon geçirmede verici cinsiyetinde anlamlı fark saptanmasa da tedavi cevapsız olan rejeksiyonlarda kadın vericilerden elde edilen greftlerde anlamlı bir fark görülmüştür. (0.026) Buna göre kadın vericilerin greftlerinde oluşan rejeksiyon hasarının mevcut tedavilere daha dirençli olduğu düşünülebilir.

Awadain ve ark. yaptığı çalışmada kronik rejeksiyon insidansı hiç akut rejeksiyon geçirmeyen hastalarda %1 den düşük bulunmuştur. Kronikleşme oranı canlıdan nakillerde posttransplant 60 gün içinde akut rejeksiyon atağı geçirildiğinde

%20 'ye 60 günden sonra atak geçirildiğinde ise %43 e ulaşmıştır. [59] [77] Görüldüğü gibi akut rejeksiyon greft kaybının en önemli nedeni olan kronik rejeksiyona sebep olabileceği için gelişimini önlemek ve risk faktörlerini belirlemek uzun vadede de önem arz etmektedir. Çünkü greft kaybı hastanın diyalize geri dönmesi veya yeniden preemtif nakil ihtiyacı olması demektir.

Sijpkens ve ark. böbrek naklinin en az 3 ay sonrasında oluşan akut rejeksiyonun ilk 3 ayda oluşan akut rejeksiyondan daha kötü greft sonlanımı ile ilişkili olduğunu bulmuştur [50, 78]. Organ nakli grubumuzda rejeksiyonların önemli bir bölümü erken dönemde ortaya çıktığı için sağkalım açısından kötü bir sonuçla karşılaşmamış olabiliriz.

Rejeksiyonu iyi tedavi ettiklerimizde 3 yıllık süre zarfında greft kaybının olmadığını ve sağkalımın azalmadığını gördük. Kreatinin bazale dönmemişse rejeksiyon tedavinin ne kadar sürdürüleceği hakkında sınırlama bulunmamaktadır. Rejeksiyon başarısını saptayabilmek için tedavi sonrası biyopsi tekrarlanması yol gösterebilir ya da risk saptayabilmek adına maliyet etkinliği sağlayacak daha başka bir belirteç kullanılabilir. Tahmin etmekteyiz ki daha uzun süreli takiplerde rejeksiyon prevalansı ve sağkalım oranları görüldükçe cevaplar ortaya çıkabilir.

Bazen rejeksiyon ve greft sağkalımını artırmak için uygulanacak agresif tedaviler morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden hasta yararını gözeterek kimi zaman rejeksiyon ve greft reddini de olumlu karşılamak gerekmektedir.

4 yıllık süreyi esas alan tek merkezde sınırlı katılımcılı retrospektif çalışma olması, örneklem grubunun görece küçük olması çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

Gözlemlerimiz ve çıkarımlarımızı doğrulamak, istatistikî değeri artırmak amacıyla bu çalışmaya ek olarak benzer bir tasarımla daha fazla katılımcıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ulusal veya uluslar arası, çok merkezli, sistematik alt yapıda, fazla sayıda hasta ve heterojen hasta grupları içeren daha uzun vadeli çalışmalar ile veriler desteklenmelidir.

6. SONUÇ

Böbrek naklinde akut rejeksiyon önlenebilir bir süreçtir. İyi planlanmış hazırlık dönemi, yeterli ve uygun doz immünosüpresif tedavi ile rejeksiyon sıklığı azaltılabilir.

Rejeksiyon geçirmek tek başına greft sağkalımında değişikliğe neden olmazken rejeksiyon tedavisinde yetersizlik greft sağkalımında azalmaya sebep olur.

Greft fonksiyonu ve sağkalımını artırmak için rejeksiyona etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi ve mümkün olduğunca nakil öncesi immün ve infeksiyonu kolaylaştıran risk faktörlerinin azaltılması, nakil sonrası indüksiyon tedavisi ile optimal takrolimus kullanımı, infeksiyon profilaksi ve küratif tedavisinin yapılmasının rejeksiyon gelişme ihtimalini azaltması beklenir.

Sonuçta tedavi başarısının artmasına bağlı daha iyi sonuçlar elde edilmesi beklenir. Tanı araçları ve tedavi modellerinin zamanla kendini yenilemesi buna katkı sağlayacaktır. Protokol biyopsilerinin yaygınlaşması ve/veya pratik kullanıma girmesi beklenen invazif olmayan, tanı gücü yüksek biyobelirteçlerle akut rejeksiyonun erken tespiti ve böylece etkili tedavi edilebilmesi mümkün olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Wolfe, R.A., V B Ashby, E L Milford, A O Ojo, R E Ettenger, L Y Agodoa et al., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 1999. 341(23): p. 1725-1730.
2. Voora, S. and D.B. Adey, Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 2019. 73(6): p. 866-879.
3. Nankivell, B. J., Borrows, R. J., Fung, C. L., O'Connell, P. J., Chapman, J. R., & Allen, R. D. The natural history of chronic allograft nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 2003. 349(24): p. 2326-2333.
4. Hariharan, S., McBride, M. A., Cherikh, W. S., Tolleris, C. B., Bresnahan, B. A., Johnson, C. P. ., Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney international*, 2002. 62(1): p. 311-318.
5. Vlad, G., Ho, E. K., Vasilescu, E. R., Colovai, A. I., Stokes, M. B., Markowitz, G. S. et al., Relevance of different antibody detection methods for the prediction of antibody-mediated rejection and deceased-donor kidney allograft survival. *Human immunology*, 2009. 70(8): p. 589-594.
6. Lowrie, E. G., Lazarus, J. M., Mocelin, A. J., Bailey, G. L., Hampers, C. L., Wilson, R. E. et al., Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 1973. 288(17): p. 863-867.
7. Hart, A., Smith, J. M., Skeans, M. A., Gustafson, S. K., Wilk, A. R., Robinson, A. et al., OPTN/SRTR 2018 annual data report: Kidney. *American Journal of Transplantation*, 2020. 20: p. 20-130.
8. Ahn, C., Koo, T. Y., Jeong, J. C., Kim, M., Yang, J., Lee, J. et al. Initial report of the Korean Organ Transplant Registry: the first report of national kidney transplantation data. in *Transplantation Proceedings*. 2014. Elsevier.
9. Arshad, A., B. Anderson, and A. Sharif, Comparison of organ donation and transplantation rates between opt-out and opt-in systems. *Kidney international*, 2019. 95(6): p. 1453-1460.
10. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2018.
11. Meier-Kriesche, H. U., Schold, J. D., Srinivas, T. R., & 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*, 2004. 4(3): p. 378-383.

12. Vaillant, A.A.J., Stang, C.M., Acute Transplantation Rejection, in StatPearls [Internet]. 2019, StatPearls Publishing.
13. Hemmelgarn, B. R., Manns, B. J., Quan, H., & Ghali, W. A., Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003. 42(1): p. 125-132.
14. Shi, X., Lv, J., Han, W., Zhong, X., Xie, X., Su, B., & Ding, J., What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC nephrology*, 2018. 19(1): p. 116.
15. Lefaucheur, C., Suberbielle-Boissel, C., Hill, G. S., Nochy, D., Andrade, J., Antoine, C., et al., Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2008. 8(2): p. 324-331.
16. Jindra, P. T., Zhang, X., Mulder, A., Claas, F., Veale, J., Jin, Y. P., et al., Anti-HLA antibodies can induce endothelial cell survival or proliferation depending on their concentration. *Transplantation*, 2006. 82: p. S33-S35.
17. Delville, M., Lamarthée, B., Pagie, S., See, S. B., Rabant, M., Burger, C., et al., Early acute microvascular kidney transplant rejection in the absence of anti-HLA antibodies is associated with preformed IgG antibodies against diverse glomerular endothelial cell antigens. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2019. 30(4): p. 692-709.
18. Mizutani, K., Terasaki, P., Rosen, A., Esquenazi, V., Miller, J., Shih, R. N., et al., Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. *American Journal of Transplantation*, 2005. 5(9): p. 2265-2272.
19. Stastny, P., Zou, Y., Fan, Y., Qin, Z., & Lavingia, B., The emerging issue of MICA antibodies: antibodies to MICA and other antigens of endothelial cells, in *Humoral Immunity in Kidney Transplantation*. 2009, Karger Publishers. p. 99-106.
20. Valenzuela, N.M., J.T. McNamara, and E.F. Reed, Antibody-mediated graft injury: complement-dependent and complement-independent mechanisms. *Current opinion in organ transplantation*, 2014. 19(1): p. 33.
21. Opelz, G., Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation*, 1997. 64(10): p. 1473-1475.
22. Watschinger, B. and M. Pascual, Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection. 2002, *Am Soc Nephrol*.
23. Djamali, A., Kaufman, D. B., Ellis, T. M., Zhong, W., Matas, A., & Samaniego, M., Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *American Journal of Transplantation*, 2014. 14(2): p. 255-271.

24. Banasik, M., Boratyńska, M., Kościelska-Kasprzak, K., Mazanowska, O., Krajewska, M., Zabińska, M., et al. The impact of de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies on 5-year renal transplant outcome. in *Transplantation proceedings*. 2013. Elsevier.
25. Lachmann, N., Terasaki, P. I., 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): p. 1505-1513.
26. Hoffman, W., Mehta, R., Jorgensen, D. R., Sood, P., Randhawa, P., Wu, C. M., et al., The Impact of Early Clinical and Subclinical T Cell-mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2019. 103(7): p. 1457-1467.
27. Hassler, J., Tanriover, B., Ariyamutu, V., Burguete, D., Hendricks, A. R., & Torrealba, J. R., 2013 Banff Criteria for Acute Antibody-Mediated Rejection Are Superior to 2007 Banff Criteria in the Diagnosis and Assessment of Renal Allograft Outcomes. in *Transplantation Proceedings*. 2019. Elsevier.
28. Haas, M., Sis, B., Racusen, L. C., Solez, K., Glotz, D., Colvin, R. B., et al., Banff meeting report writing committee: Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*, 2014. 14(2): p. 272-283.
29. Zhang, W., Yi, Z., Keung, K. L., Shang, H., Wei, C., Cravedi, P., et al., A peripheral blood gene expression signature to diagnose subclinical acute rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2019. 30(8): p. 1481-1494.
30. Paquot, F., Weekers, L., Bonvoisin, C., Pottel, H., & Jouret, F., “Acute kidney dysfunction with no rejection” is associated with poor renal outcomes at 2 years post kidney transplantation. *BMC nephrology*, 2019. 20(1): p. 249.
31. Kurian, S. M., Williams, A. N., Gelbart, T., Campbell, D., Mondala, T. S., Head, S. R., et al., Molecular classifiers for acute kidney transplant rejection in peripheral blood by whole genome gene expression profiling. *American Journal of Transplantation*, 2014. 14(5): p. 1164-1172.
32. Chand, S., Atkinson, D., Collins, C., Briggs, D., Ball, S., Sharif, A., et al., The spectrum of renal allograft failure. *PLoS One*, 2016. 11(9): p. e0162278.
33. Willicombe, M., Roufosse, C., Brookes, P., McLean, A. G., Galliford, J., Cairns, T., et al., Acute cellular rejection: impact of donor-specific antibodies and C4d. *Transplantation*, 2014. 97(4): p. 433-439.
34. Naesens, M., Lerut, E., Emonds, M. P., Herelixa, A., Evenepoel, P., Claes, K., et al., Proteinuria as a noninvasive marker for renal allograft histology and failure: an observational cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016. 27(1): p. 281-292.

35. Pham, P.-T.T., G.M. Danovitch, and P.-C.T. Pham, Medical management of the kidney transplant recipient: infections and malignant neoplasms. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2010: p. 1177.
36. Karuthu, S. and E.A. Blumberg, Common infections in kidney transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012. 7(12): p. 2058-2070.
37. Chou, S., Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transplant Infectious Disease*, 2001. 3: p. 20-24.
38. Parajuli, S., Astor, B. C., Kaufman, D., Muth, B., Mohamed, M., Garg, N., et al., Which is more nephrotoxic for kidney transplants: BK nephropathy or rejection? *Clinical transplantation*, 2018. 32(4): p. e13216.
39. Lim, W. H., Turner, R. M., Chapman, J. R., Ma, M. K., Webster, A. C., Craig, J. C., et al., Acute Rejection, T-Cell-Depleting Antibodies, and Cancer After Transplantation. *Transplantation*, 2014. 97(8): p. 817-825.
40. Sampaio, M. S., Cho, Y. W., Qazi, Y., Bunnapradist, S., Hutchinson, I. V., & Shah, T., Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the US National Transplant Database. *Transplantation*, 2012. 94(10): p. 990-998.
41. Tessari, G., Naldi, L., Boschiero, L., Minetti, E., Sandrini, S., Nacchia, F., et al., Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *American Journal of Transplantation*, 2013. 13(1): p. 214-221.
42. Peev, V., J. Reiser, and N. Alachkar, Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 141. Go to original source... Go to PubMed, 2014.
43. Ghisdal, L., Van Laecke, S., Abramowicz, M. J., Vanholder, R., & Abramowicz, D., New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes care*, 2012. 35(1): p. 181-188.
44. Alachkar, N., Hamid Rabb, and Bernard G. Jaar., Urinary biomarkers in acute kidney transplant dysfunction. *Nephron Clinical Practice*, (2011). 118.2(c173-c181).
45. Naesens, M., D.R. Kuypers, and M. Sarwal, Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 4(2): p. 481-508.
46. Gaston, R. S., Cecka, J. M., Kasiske, B. L., Fieberg, A. M., Leduc, R., Cosio, F. C., et al., Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*, 2010. 90(1): p. 68-74.
47. Loupy, A., Vernerey, D., Tinel, C., Aubert, O., van Huyen, J. P. D., Rabant, M., et al., Subclinical rejection phenotypes at 1 year post-transplant and outcome of kidney allografts. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015. 26(7): p. 1721-1731.

48. Bock, H.A., Steroid-resistant kidney transplant rejection: diagnosis and treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001. 12(suppl 1): p. S48-S52.
49. Allison, A. and E. Eugui, Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. *Clinical transplantation*, 1993. 7(1): p. 96-112.
50. Kim, M.-G., Does the timing of acute rejection matter with the graft outcome in kidney transplantation? *Kidney research and clinical practice*, 2015. 34(3): p. 123.
51. Macklin, P.S., P.J. Morris, and S.R. Knight, A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantation*, 2014. 98(8): p. 794-805.
52. Jordan, S. C., Vo, A. A., Tyan, D., Nast, C. C., & Toyoda, M., Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatric transplantation*, 2005. 9(3): p. 408-415.
53. Reinsmoen, N. L., Lai, C. H., Vo, A., Cao, K., Ong, G., Naim, M., et al., Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy. *Transplantation*, 2008. 86(6): p. 820-825.
54. Lai, C. H., Cao, K., Ong, G., Naim, M., Wang, Q., Mirocha, J., et al., Antibody testing strategies for deceased donor kidney transplantation after immunomodulatory therapy. *Transplantation*, 2011. 92(1): p. 48-53.
55. Henriksson, J., Tydén, G., Höijer, J., & Wadström, J., A prospective randomized trial on the effect of using an electronic monitoring drug dispensing device to improve adherence and compliance. *Transplantation*, 2016. 100(1): p. 203-209.
56. Chisholm-Burns, M., Pinsky, B., Parker, G., Johnson, P., Arcona, S., Buzinec, P., et al., Factors related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clinical transplantation*, 2012. 26(5): p. 706-713.
57. Brennan, D.C. and M.A. Schnitzler, Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(16): p. 1736-1738.
58. Gallon, L., D. Chhabra, and A.I. Skaro, T-Cell-Depleting Agents in Kidney Transplantation: Is There a Place for Alemtuzumab? *American journal of kidney diseases*, 2012. 59(1): p. 15-18.
59. Awadain, W., Gheith, O., Hassan, A., Hassan, N., El-Deeb, S., el-Agroudy, A., et al., Risk Factors for Steroid-Resistant T-Cell-Mediated Acute Cellular Rejection and Their Effect on Kidney Graft and Patient Outcome. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 2012. 10(5): p. 446-453.
60. Castellanos, F. E. R., Quintana, F. D., Abraham, V. S., & Urrea, E. M., Classification of Acute Rejection Episodes in Kidney Transplantation. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2018. 12(2): p. 123-130.

61. Zhou, Y.C. and J.M. Cecka, Effect of HLA matching on renal transplant survival. *Clinical transplants*, 1993; p. 499-510.
62. Susal, C. and G. Opelz, Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013. 18(4): p. 438-44.
63. Cote, J. M., Zhang, X., Dahhou, M., Sapir-Pichhadze, R., Foster, B., & Cardinal, H., The impact of repeated mismatches in kidney transplantations performed after nonrenal solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2018. 18(1): p. 238-244.
64. Li, X., Ishida, H., Yamaguchi, Y., & Tanabe, K., Poor graft outcome in recipients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies after living related kidney transplantation. *Transplant international*, 2008. 21(12): p. 1145-1152.
65. Page, E., Kwun, J., Oh, B., & Knechtle, S., Lymphodepletional strategies in transplantation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2013. 3(7): p. a015511.
66. Malvezzi, P., T. Jouve, and L. Rostaing, Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *Journal of nephropathology*, 2015. 4(4): p. 110.
67. Crespo, E., Lucia, M., Cruzado, J. M., Luque, S., Melilli, E., Manonelles, A., et al., Pre-transplant donor-specific T-cell alloreactivity is strongly associated with early acute cellular rejection in kidney transplant recipients not receiving T-cell depleting induction therapy. *PloS one*, 2015. 10(2): p. e0117618.
68. Yamamoto, T., Watarai, Y., Takeda, A., Tsujita, M., Hiramitsu, T., Goto, N., et al., De novo anti-HLA DSA characteristics and subclinical antibody-mediated kidney allograft injury. *Transplantation*, 2016. 100(10): p. 2194-2202.
69. Loupy, A., Aubert, O., Orandi, B. J., Naesens, M., Bouatou, Y., Raynaud, M., et al., Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *bmj*, 2019. 366: p. 14923.
70. Dharnidharka, V.R. and A. Malone, Biomarkers to detect rejection after kidney transplantation. *Pediatric Nephrology*, 2018. 33(7): p. 1113-1122.
71. Kho, M. M. L., Bouvy, A. P., Cadogan, M., Kraaijeveld, R., Baan, C. C., & Weimar, W., The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients. *Transplant immunology*, 2012. 26(4): p. 186-190.
72. Ekberg, H., Tedesco-Silva, H., Demirbas, A., Vitko, Š., Nashan, B., Gürkan, A., et al., Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(25): p. 2562-2575.
73. Rowshani, A. T., Scholten, E. M., Bemelman, F., Eikmans, M., Idu, M., van Groningen, M. C., et al., No difference in degree of interstitial Sirius red-stained area in serial

biopsies from area under concentration-over-time curves–guided cyclosporine versus tacrolimus-treated renal transplant recipients at one year. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 17(1): p. 305-312.

74. Lee, J. R., Bang, H., Dadhania, D., Hartono, C., Aull, M. J., Satlin, M., et al., Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: A single center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation*, 2013. 96(8).

75. Fiorentino, M., Pesce, F., Schena, A., Simone, S., Castellano, G., & Gesualdo, L., Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *Journal of Nephrology*, 2019: p. 1-11.

76. Oppenheimer, F., Aljama, P., Asensio Peinado, C., Bustamante Bustamante, J., Crespo Albiach, J. F., & Guirado Perich, L., The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. 19(suppl_3): p. iii11-iii15.

77. Humar, A., Kerr, S., Gillingham, K. J., & Matas, A. J., Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation*, 1999. 68(8): p. 1200-1203.

78. Sijpkens, Y. W., Doxiadis, I. I., Mallat, M. J., de Fijter, J. W., Bruijn, J. A., Claas, F. H., & Paul, L. C., Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *transplantation*, 2003. 75(2): p. 204-208.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel Bilgiler

Adı soyadı: Mehmet Haluk YÜCEL

Doğum tarihi:16/02/1992

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM

E-posta adresi: mhalukyucel@gmail.com

Telefon: 541251393

II-Eğitim Bilgileri

2005 - 2009: Kırklareli Fen Lisesi/ Kırklareli

2009 - 2015: :Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi/Edirne

Ağustos 2016–: Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM İç Hastalıkları Kliniği

III-Ünvanları

Hekim

IV- Çalıştığı Kurumlar

Eylül 2015 - Ağustos 2016: Lüleburgaz 1 Nolu 112 ASHİ(2015-2016)

(Pratisyen Hekim)

Ağustos 2016 - Halen: Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM - İç Hastalıkları Kliniği

(Asistan Hekim)