

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NAKİL POLİKLİNİKTE TAKİPTE OLUP DONÖR SPESİFİK ANTİKORU
POZİTİFLEŞEN RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTALARDA KLİNİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TALAT AYKUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NAKİL POLİKLİNİKTE TAKİPTE OLUP DONÖR SPESİFİK ANTİKORU
POZİTİFLEŞEN RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTALARDA KLİNİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TALAT AYKUT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. KÜLTİGİN TÜRKMEN

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; bilgi ve deneyimiyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Kültigin TÜRKMEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve tez sürecinde hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen tüm değerli uzmanlarımıza, asistan , hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan, üzerimde büyük emekleri olan sevgili anneme, ablalarım ve henüz bir ay önce kaybettiğim canım babama sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Nakil Poliklinikte Takipte Olup Donör Spesifik Antikoru Pozitifleşen Renal Transplantasyonlu Hastalarda Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Dr. Talat AYKUT, Uzmanlık Tezi, Konya, 2020

Amaç: Bu çalışmada nakil polikliniğimizde takip ettiğimiz hastaların nakil öncesinde ve nakil sonrası takiplerinde bakılan DSA (Donör Spesifik Antikor) değerlerindeki değişimin, hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleriyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Nakil polikliniğinde takipli olan renal nakilli 45 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik ve klinik özellikleri, nakil öncesi DSA değerleri, nakil sonrası DSA değerleri, transplantasyon öncesi rutin bakılan biyokimyasal parametreler ve dosyalara not alınmış anamnez bilgileri ile transplantasyon sonrası transplantasyon süreci ile ilgili dosyaya kaydedilmiş bilgiler ve biyokimyasal parametre değerleri kaydedildi. Nakil öncesi bakılan değerler preop, nakil sonrasında kreatinin değerinin stabilleştiği dönemdeki değerler postop ve ileri dönem poliklinik kontrollerinde nakil sonrası DSA bakılan dönemdeki biyokimyasal değerler takip değerleri olarak kaydedildi. İstatistik hesaplamalarında SPSS 25.0 versiyonu kullanıldı. *p* değeri 0.05'ten küçük ise; istatistik anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Nakil öncesi 21 hastanın donör spesifik antikoru negatif iken, 24 hastanınki pozitif. Nakil sonrası 27±18. ayda değerlendirilen hastalardan 23'ünün donör spesifik antikoru negatif, 22'sinin ki pozitif. Çalışmamızdaki 45 hastadan 7'sinde (%15.6) rejeksiyon gelişmiştir. Çalışmamızdaki hastalardan 9'unun nakil öncesi DSA değeri pozitifken nakil sonrası DSA değeri negatifleşmiştir. Bu gruptaki hastaların %22 sinde rejeksiyon gelişmiştir. 7'sinin ise nakil öncesi DSA değeri negatif iken nakil sonrası DSA pozitifleşmiştir. Bu hastaların %28 inde rejeksiyon gelişmiştir. 2 grubun karşılaştırmasında gruplar arasında anlamlı ilişki bulunamadı (*p*=0,608) DSA değişimine göre GFR, kreatinin , sodyum, platelet ve proteinürideki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı. (*p*<0.05) Biyokimyasal parametrelerin postop ve takipteki değişim durumları rejeksiyon olan ve olmayan grupta karşılaştırıldı. GFR değişimi ve kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (*p*<0.05) Rejeksiyon ile ilişkili bulunan faktörlerin değerlendirilmesi için

binominal lojistik regresyon analizi yapıldı. Takipteki GFR ve nötrofil değerleri bağımsız olarak rejeksiyon ile ilişkili saptandı.

Sonuç: Çalışmamıza göre nakil öncesinde DSA pozitifliği veya nakilden sonra DSA pozitifleşen grupta rejeksiyon oranı daha yüksek olsa da istatısel olarak anlamlı bulunmadı. Tüm çalışmalara rağmen böbrek nakilli hastalarda immünolojik monitorizasyonun HLA antikor gelişimi takibi ile yapılıp yapılamayacağı konusu hala net değildir. HLA antikor gelişimi rejeksiyon için risk olsa da hastaların bir kısmında antikor gelişmesine rağmen greft fonksiyonu normal seyretmektedir. Bu sebeple antikorların titresi, tipi, pozitifleşme zamanı ve uygulanan tedaviler ile olan ilişkileri için daha detaylı çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Donör spesifik antikor (DSA), Renal transplantasyon, Rejeksiyon, HLA (Human Leucocyte Antigen)

ABSTRACT

Patient With Evaluation Of Clinical and Biochemical Parameters In Renal Transplantation Patients Followed In Transplant Polyclinic With Donor Specific Antibody Positive

Dr. Talat AYKUT, Specialty Thesis, Konya, 2020

Objective: In this study, we aimed to evaluate the relationship between the changes in the DSA (Donor Specific Antibody) values measured in the pre-transplant and post-transplant follow-ups of the patients and the clinical and biochemical parameters of the patients.

Methods: The files of 45 renal transplant patients who were followed up in the transplant outpatient clinic were retrospectively reviewed and their demographic and clinical characteristics, pre-transplant DSA values, post-transplant DSA values, biochemical parameters routinely checked before transplantation and anamnesis recorded in the files. Pre-transplantation values were recorded as preoperative, post-transplant creatinine values in the period when creatinine stabilized were recorded as postop and during the prospective outpatient clinic controls post-transplant DSA values were recorded as follow-up values. SPSS version 25.0 was used for statistical calculations. If the p value is less than 0.05; statistics were considered significant.

Results: Before transplantation, 21 patients had negative donor specific antibody, whereas 24 patients were positive. During post transplant process 23 of the patients evaluated during 27 ± 18 months were negative and 22 of them were positive. Rejections developed in 7 (15.6%) of the 45 patients in our study. While the DSA value of 9 of the patients in our study was positive before transplantation, the DSA value after transplantation became negative. Rejection developed in 22% of patients in this group. While 7 of them had negative DSA values before transplantation, they became positive after transplantation. Rejection developed in 28% of these patients. In the comparison of the 2 groups, no significant relationship was found between the groups ($p = 0.608$). According to the DSA change, the change in GFR, creatinine, sodium, platelet and proteinuria was statistically significant. ($p < 0.05$) The changes of biochemical parameters during postop and follow-up were compared in the groups with and without rejection. GFR change and creatinine change were found to be statistically significant. Binominal logistic regression analysis

was performed to evaluate the factors associated with rejection ($p < 0.05$). Follow-up GFR and neutrophil values were found to be associated with rejection independently.

Conclusion: According to our study, although the rejection rate was higher in the group with DSA positivity before transplantation or DSA positive after transplantation, it was not statistically significant. Despite all the studies, it is still unclear whether immunological monitoring can be performed with HLA antibody development in kidney transplant patients. Although the development of HLA antibodies is a risk for rejection, graft function is normal despite the development of antibodies in some patients. For this reason, more detailed studies are required for the titer, type, positivity time of antibodies and their relationship with the treatments applied.

Keywords: Donor Specific Antibody (DSA), Renal transplantation, Rejection, HLA (Human Leucocyte Antigen)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	2
2.1.1. Tanım ve Sınıflama.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	3
2.1.3. Renal Replasman Tedavileri.....	4
2.2. Transplantasyon Öncesi Değerlendirme.....	5
2.2.1. Alıcı.....	5
2.2.2. Verici.....	6
2.3. Transplantasyon İmmünolojisi.....	6
2.3.1. Major Doku Uyumu Kompleksi (MHC).....	6
2.3.2. Antijen Sunucu Hücreler.....	8
2.3.3. T hücre aktivasyonu.....	8
2.3.4. Natural ve Adaptif İmmün Sistem.....	10
2.3.5. Parametreler.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. İstatiksel Analiz.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32

TABLULAR

Tablo 1: 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri	2
Tablo 2: 2012 KDIGO kılavuzuna göre GFR ve albüminüri kategorileri	3
Tablo 3: 2018 yılı sonu itibarıyla Türkiye'deki HD hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımı.....	4
Tablo 4: TND 2018 verilerine göre ülkemizde RRT uygulanan hasta yüzdeleri	4
Tablo 5: Nakil öncesi DSA ve nakil sonrası DSA karşılaştırması.....	16
Tablo 6: DSA değişim durumuna göre laboratuvar değişiminin karşılaştırılması.....	17
Tablo 7: DSA gruplarının rejeksiyon durumu ile karşılaştırılması	19
Tablo 8: DSA değeri negatif iken pozitifleşen ve pozitif iken negatifleşen grupların biyokimyasal parametrelerdeki değişiminin karşılaştırılması	19
Tablo 9: Preop dönemdeki laboratuvar parametrelerinin rejeksiyon durumu ile ilişkisi	20
Tablo 10: Postop dönemdeki laboratuvar parametrelerinin rejeksiyon durumu ile ilişkisi	21
Tablo 11: Takip dönemindeki laboratuvar parametrelerinin rejeksiyon durumu ile ilişkisi	21
Tablo 12: Biyokimyasal parametrelerdeki değişimin rejeksiyon durumuna göre karşılaştırılması	22
Tablo 13: Rejeksiyon durumuna göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması	23
Tablo 14: Rejeksiyon ile DSA değişimi arasındaki ilişki	24
Tablo 15: Dsa değişimi ile kreatinin normal aralığa gelmesi arasındaki ilişki.....	24
Tablo 16: Nakil öncesi dsa ile kreatinin normal değere düşmesi arasındaki ilişki	24
Tablo 17: Rejeksiyonu bağımsız olarak tahmin ettiren parametreler	25

ŞEKİLLER

Şekil 1. Bir antijene immünolojik yanıtın başlatılmasının şematik gösterimi	7
Şekil 2. Antijen sunucu hücrelerin T hücreleri ile oluşturduğu immünolojik sinaps	9
Şekil 3. HLA gen yapısı	11
Şekil 4. HLA isimlendirilmesi	12
Şekil 5. Çalışmamızdaki hastalarda rejeksiyon sıklığı	18

KISALTMALAR

ASH	Antijen Sunucu Hücreler
BCR	B Hücre Reseptörü
CDCXM	Komplemana bağımlı sitotoksik çaprazlama testi
DSA	Donör Spesifik Antikor
FCXM	Flow sitometrik çaprazlama testi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HLA	Human Leucocyte Antigen
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MHC	Major Doku Uyum Kompleksi
MICA	MHC class I polypeptide-related sequence A
MICB	MHC class I polypeptide-related sequence B
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NK	Doğal Öldürücü Hücre
PRA	Panel Reaktif Antikor
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
Tc	Sitotoksik T Hücreleri
TCR	T Hücre Reseptörü
Th	Yardımcı T Hücreleri
TND	Türk Nefroloji Derneği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarıyla karakterize çeşitli etyolojik sebeplere bağlı gelişen son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. KBH tedavisi, böbrek fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü nedenlerinin tedavisini ve böbrek hastalığının ilerlemesini önlemeyi veya yavaşlatmayı içerir. Konservatif tedavi yöntemlerine rağmen, böbrek yetmezliği ilerlerse hastalar renal replasman tedavisi için hazırlanır. Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde diyalize göre hastaya daha iyi yaşam kalitesi ve daha fazla survi sağlaması nedeniyle en etkin tedavi seçeneğidir.

Tüm organ transplantasyonlarında olduğu gibi böbrek naklinde de immünolojik sorunlar tamamen çözülememiştir. Nakil öncesi ve sonrasında ortaya çıkan immün duyarlaşma ve bunun neden olduğu akut ve subklinik rejeksiyonlar rejeksiyon gelişiminde en önemli immünolojik mekanizmalardır. Bilindiği gibi immünolojik sensitizasyon için öne sürülen en önemli risk faktörleri HLA antijenlerinde uyumsuzluk ve bu antijenlere karşı gelişen antikorlardır. Sensitizasyon nakil öncesi olabileceği gibi nakil sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Transplantasyonda, alıcının yaşam kalitesinin artırılması ve greftin alıcıda uzun süre işlev görmesi için transplantasyon öncesi ve sonrası için immünolojik değerlendirme yapılmalıdır. Nakil öncesi immünolojik duyarlaşma daha önce transplantasyon öyküsü, gebelik, kan transfüzyonları gibi nedenlerden dolayı gelişebilirken, nakil sonrasında ise daha çok geçirilen akut rejeksiyonlar, yetersiz immünsupresyon ve doku antijenlerinde gözlenen uyumsuzluklar temel faktörlerdir.

Donör spesifik antikorlar (DSA) alıcıdaki donör antijenlerine karşı spesifik antikorları tanımlamaktadır. De novo donöre özgü anti-HLA antikorunun (DSA) geliştirilmesi, renal allogreft kaybının en önemli nedenidir. Böbrek nakli yapılan hastalarda greft fonksiyonu normal dahi olsa de-novo anti-HLA antikorların gelişebildiği ve bunun uzun dönem izlemde greft disfonksiyonunu öngörebildiği gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda nakil polikliniğimizde takip ettiğimiz hastaların nakil öncesinde ve nakil sonrası takiplerinde bakılan DSA değerlerindeki değişimin, hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleriyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Kronik böbrek hastalığı (KBH) azalmış böbrek fonksiyonunun (glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <60 mL/dak / $1,73$ m²) veya böbrek hasarının (genellikle ≥ 30 mg / gün veya eşdeğeri üriner albümin atılımı olarak tespit edilir) üç ay veya daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanır. [1] KBH evrelendirmesi böbrek fonksiyonunun derecesine göre National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre yapılmaktadır. Bu kılavuzdaki sınıflandırma KBH'yı 5 evreye böler ve böbrek fonksiyon indeksi, GFR ve böbrek hasar belirteçlerinin kombinasyonunu kullanarak aşamaları tanımlar. [2, 3]

Tablo 1: 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri

Kriterlerin en az biri 3 aydan uzun süredir olmalı	
Böbrek hasarı belirtiler	Albüminüri (*AAH ≥ 30 mg/24 saat; **AKO ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFR azalması	***GFR <60 ml/dk/1.73 m ² (GFR categories G3a–G5)

*AAH: Albümin Atılım Hızı, ** AKO: Albümin Kreatinin Oranı, *** GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı

Daha önceden sadece GFR'ye göre evrelenen KBH evrelemesine albüminüri de eklenmiştir. 2008 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFR 59-45 ml/dk/1,73 m²) ve evre 3b (GFR 44-30 ml/dk/1,73 m²) olmak üzere iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna “p” eklenmesi öngörülmüştür. (Tablo 2) [2]

Tablo 2: 2012 KDIGO kılavuzuna göre GFR ve albüminüri kategorileri		
GFR Evresi	GFR (ml/dk/1,73 m²)	Tanım
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	< 15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evresi	AAH (mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

AAH: Albümin Atılım Hızı, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. ABD’de ulusal bir sağlık sigortası programına kayıtlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hasta sayısı 1973’te yaklaşık 10.000 iken 2015 itibariyle 703.243’e yükselmiştir .[4]

Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre renal replasman tedavisi uygulanan hasta sayısı 2012’de yaklaşık 62.000 iken 2018 verilerine göre renal replasman tedavisi uygulanan 81.000 hasta bulunmaktadır. Türk Nefroloji Derneği tarafından 23 ilde 10.748 erişkin ile yapılan KBH Prevelans Çalışmasına göre (CREDIT; Chronic Renal Disease in Turkey), Türkiye’de KBH prevalansı kadınlarda %18,4 ve erkeklerde %12,8’dir. [5] Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de KBH prevalans ve insidansı artmaktadır. Erken tanı ve doğru tedavi yaklaşımı hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltacağı için son derece önemlidir. [6]

KBH etyolojisi olarak diyabetik nefropati, hipertansif nefropati , glomerulonefrit, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, diğer kistik hastalıklar, tübülointertisyel nefropati ve ürolojik hastalıklar sayılabilir. Ülkemizde de KBH’nın önde gelen nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon yer almaktadır. (Tablo 3) [7]

Hastalık	Oran (%)
Diabetes mellitus	% 35.8
Hipertansiyon	% 27.3
Glomerulonefrit	% 6.2
Polikistik Böbrek Hastalığı	% 4.2
Obstruktif Nefropati	% 1.9
Amiloidoz	% 1.7
Tübülointertisyel Nefrit	% 1.3
Renal Vasküler Hastalık	% 0.7
Diğer	% 6.9
Etyolojisi Bilinmeyenler	% 13.7

2.1.3. Renal Replasman Tedavileri

KBH tedavisi, böbrek fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü nedenlerinin tedavisini ve böbrek hastalığının ilerlemesini önlemeyi veya yavaşlatmayı içerir. Konservatif tedavi yöntemlerine rağmen, böbrek yetmezliği ilerlerse hastalar renal replasman tedavisi için hazırlanır. Renal replasman tedavi endikasyonu belirlendikten sonra, hasta için hemodiyaliz , periton diyalizi ve böbrek nakli seçenekleri avantajları ve dezavantajlarıyla tartışılmalıdır.

İlerleyici KBH olan bireylerin multidisipliner ekibe (diyet danışmanlığı, eğitim hizmetleri, farklı tedavi modaliteleri bilgilendirme, transplant seçenekleri, sosyal bakım ve psikolojik destek gibi) sahip bakım ortamında yönetilmeleri önerilmektedir. [8]

2018 yılı verilerine göre Türkiye' de 81055 renal replasman tedavisi alan hasta vardır. Bunların, % 74.82'si hemodiyaliz tedavisi almaktadır, % 21.24'ü transplantasyon, % 3.94' ü ise, periton diyalizi almaktadır. (Tablo 4) [7]

Tedavi Yöntemi	Oran (%)
Hemodiyaliz	% 74.82
Periton diyalizi	% 3.94
Transplantasyon	% 21.24

Ülkemizde renal replasman tedavisi uygulanan hastalardaki renal transplantasyon oranı TND verilerine göre 2012’de %12, 2015’de %17, 2016’da %19 ve 2018’de %21’dir. Son yıllarda oranın giderek arttığı görülmektedir.

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezliği için en geçerli tedavi yaklaşımıdır. Başarılı bir böbrek nakli, yaşam kalitesini artırır ve çoğu hastada diyaliz tedavisine kıyasla mortalite riskini azaltır. Erken nakli kolaylaştırmak için, NKF-KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), erken eğitim ve canlı donörlerin belirlenmesi için hastaların bir nakil merkezine sevk edilmesini önermiştir. [9] Bu nedenle tüm son dönem kronik böbrek yetmezlikli hastalar böbrek transplantasyonu için değerlendirilmelidir.

Böbrek nakli öncesi değerlendirmenin amacı, çeşitli ek hastalıkları saptamak ve mümkünse çözümlenektir. Bu şekilde ameliyatın cerrahi tekniği belirlenebilir, perioperatif dönemdeki komplikasyonlar azaltılabilir ve nakil sonrası erken dönemde hasta ve greft kayıplarının önüne geçilebilir.

2.2. Transplantasyon Öncesi Değerlendirme

2.2.1. Alıcı

Potansiyel alıcının ilk değerlendirmesi bir öykü ve fizik muayene, fonksiyonel ve psikososyal değerlendirme ile laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmalarından oluşur. Bu değerlendirmenin amacı, nakilden sonra adayın hayatta kalmasını etkileyebilecek komorbiditeleri tanımlamaktır. Değerlendirme ayrıca naklin teknik olarak uygun olup olmadığını belirler ve nakil sonrası immünosupresyona rehberlik edebilir. Komorbiditeler, transplantasyonun sağladığı mutlak sağkalım yararındaki azalma nedeniyle , hastayı nakil için uygun hale getirmeyebilir. [10]

Nakil için mutlak kontrendikasyonlar arasında aktif enfeksiyon, aktif malignite, alkol veya uyuşturucu madde kötüye kullanımı, akut geriye dönebilir böbrek yetmezliği, tedaviye uyumsuzluk, yaşam beklentisinin kısa olması ve kontrolsüz psikiyatrik hastalık varlığı sayılabilir. [11]

2.2.2. Verici

Canlı vericiden yapılacak nakillerde kan grubu, tıbbi değerlendirme, psikososyal değerlendirme ve etik prensipler göz önüne alınmalıdır. Değerlendirmenin genel amacı, verici adayın sağlıklı olmasını, böbrek fonksiyon ve yapısının normal olmasını, nakil sonrası enfeksiyon ve malignite açısından alıcı için bilinen ve kabul edilemez bir risk ile karşı karşıya kalmamasını sağlamaktır. [12]

Canlı bir böbrek donörü adayının değerlendirilmesi, verici- alıcı kan gruplarının ve crossmatch uyumluluğunun değerlendirilmesi ile başlar. [13]

2.3. Transplantasyon İmmünolojisi

2.3.1. Major Doku Uyumu Kompleksi (MHC)

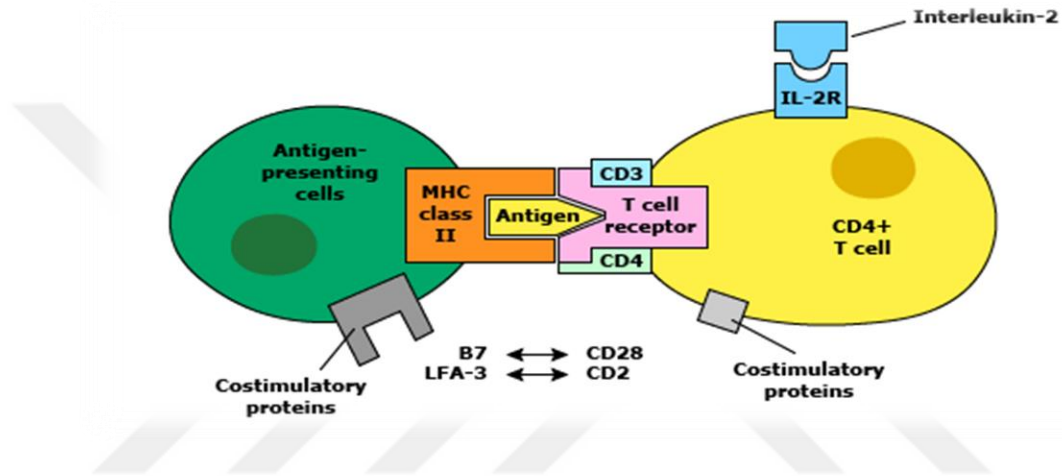
Major Doku Uyumu Kompleksi (MHC) olarak adlandırılan transplant antijenlerinin genleri 6. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. İnsanda, MHC molekülleri İnsan Lökosit Antijeni (HLA) olarak adlandırılmıştır. Fare ve sıçanlarda sırasıyla H-2 ve RT1 olarak adlandırılır. Bu antijenlerin tam kan transfüzyonu sonrası ve gebelik esnasında, alloantikörlerin ortaya çıkmasına neden olduğu anlaşılmıştır. Uzun yıllar antijen ve antikora dayalı doku uyum testleri de alıcı ile verici arasındaki organ greflerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Gref reddi ise bu antijenleri kodlayan genlerin çok yapılı olmalarından kaynaklanmaktadır. [14]

MHC üç ana lokustan meydana gelir. Bunlar sentromerden telomere doğru MHC Class II, MHC Class III ve MHC Class I lokuslarıdır. MHC Class II'de HLA DP, DM, DQ, DR ve TAP moleküllerini kodlayan genler yer alır. MHC Class I'de ise başta HLA A, B ve C olmak üzere HLA E, F, G, H ve X molekülleri kodlanır. Bu bölgedeki genler tarafından kodlanan HLA A, B ve C antijenleri antijen sunumundan sorumludur. MHC Class III bölgesinde ise HLA molekülleri kodlanmaz, ancak inflamasyonda son derece önemli olan Tumor necrosis factor (TNF), kompleman 2 ve 4 (C2, 4), ısı şok proteini-70 (HSP-70) ve lenfotoksin (LT) kodlanır. [15-17]

Sınıf I moleküller, değişen yoğunluklarda hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilirken genelde endojen kaynaklı küçük antijenlere karşı CD8+ sitotoksik T hücrelerine (Tc) sunulur. Sınıf II molekülleri, başta B lenfositler ve

monositler olmak üzere bağışıklık sistemi hücreleri ile sınırlıdır. CD4+ T hücrelerine, ekstraselüler kaynaklı 12-16 aa'lık proteinleri sunarlar. [18] (Şekil 1)

HLA molekülleri, T lenfositleri üzerindeki antijen reseptörlerinin yabancı antijenleri tanıdığı önemli yüzeyi sağlar. HLA molekülleri tarafından sunulan peptidleri tanımak üzere her bireyde CD4+ T ve CD8+ T hücreleri farklılaşmıştır. Farklı peptidlere özgül öz HLA ile sınırlanmış birçok T hücresi, herhangi bir allojenik HLA molekülünü tanıyabilir. Bu allojenik HLA moleküllerinin tanınması güçlü bir T hücre reaksiyonunun ortaya çıkmasına sebep olur.



Şekil 1: Bir antijene immünolojik yanıtın başlatılmasının şematik gösterimi [19]

Bu hücre yüzeyi proteinleri, greft reddinin ana antijenik belirleyicileridir. MHC ile özdeş bireyler arasında nakledilen organlar kolayca kabul edilirken MHC antijeni ile eşleşmeyen bireyler arasında nakledilen organlar, immünosüpresif ajanların yokluğunda reddedilir.

Doğal yollarla oluşan ABO antikorlarının aksine HLA antikorları yalnızca, kan transfüzyonları, gebelik ve rejekte olmuş graftlar vasıtasıyla yabancı HLA'ya maruz kalınmasıyla oluşur. İmmünize olmayan bireylerde HLA spesifik antikorlar bulmak pek yaygın olmamakla birlikte bazı olgular bildirilmiştir. [20] Gebelik, transfüzyon veya graft rejeksiyonu aracılığıyla yabancı HLA allo-antijenlerine maruz kalan her bireyin sensitize olma ihtimali aynı değildir. Bunun sebebi karşılaşılan antijenlerin immünojenitesi olabileceği gibi hastada yabancı HLA antijenlerine karşı antikor oluşturmaya yatkın olan immün yanıt genleri de olabilir. [21]

Nakillerde alıcı-verici arasındaki HLA uyumsuzluğu kronik rejeksiyon ve greft kaybının başlıca sebebidir. Özellikle böbrek naklinde HLA-A, B, DR (6 antijen) lokuslarının tiplendirmesi yapılır. Son zamanlarda birçok Doku Tiplendirme Laboratuvarlarında HLA-Cw, DP ve DQ lokusları da nakil öncesi tiplendirilmektedir. Böbrek nakillerinde, uzun dönem greft sağ kalımı için HLA uyumu çok önemlidir. Böbrek nakli için HLA uyumunu sıralamaya koymak gerekirse en önemli dokunun HLA-DR daha sonra HLA-B ve son olarak HLA-A şeklinde olduğu gösterilmiştir. Bu parametrelerdeki gelişmeler günümüzde böbrek allogreft sağ kalımını arttırsa da, allogreft rejeksiyonu nakil sonrası immün yanıtların bir sonucu olarak oluşur. [14]

2.3.2. Antijen Sunucu Hücreler

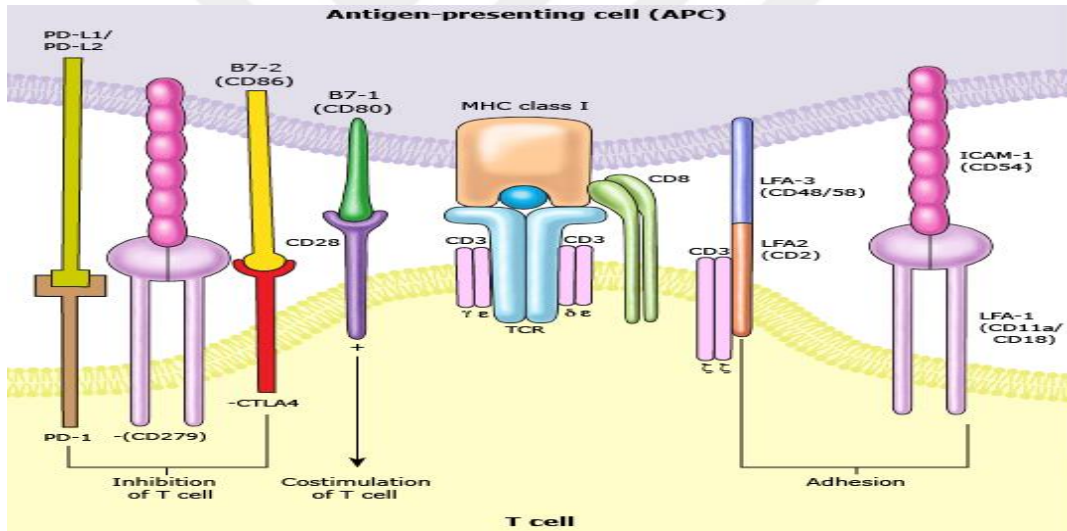
İmmün yanıt oluşması için rol alan major antijen sunucu hücreler: dendritik hücreler, makrofajlar ve B lenfositlerdir. Antijen sunucu hücreler çevredeki antijeni endositoz ile hücre içine alır, yüzeylerindeki MHC molekülleri üzerine ekleyerek T hücrelerine sunar. Dendritik hücreler en etkili antijen sunan hücrelerdir ve antijenleri naif (virjin) T hücrelerine sunarlar. İkinci antijen sunan hücre tipi ise makrofajlardır. Bu hücreler antijenleri fagositoz veya pinositozla sindirirler. Makrofajlar naif T hücrelerine antijen sunumunda çok etkili değildirler ancak hafıza T hücrelerini aktive etmede çok iyidirler. B hücreleri antijenin hafıza T hücrelerine sunumunda çok etkilidirler, özellikle antijen konsantrasyonu çok düşük olduğunda etkililerdir. Çünkü B hücrelerinin yüzeyindeki immüoglobulinler antijene yüksek afiniteyle bağlanır. [22]

2.3.3. T hücre aktivasyonu

T hücreler yalnızca protein yapısında antijenleri tanır. Aktivasyonları lenf düğümlerinde oluşur. T hücre reseptörü antijen ile karşılaştığında 3 sinyal oluşur.

İlk sinyal HLA molekül antijeninin bağlanması ile T hücre reseptörünün etkileşmesi ile oluşur. HLA sınıf II molekülleri ile birlikte sunulan antijenleri, CD4+ T hücreler tanırken, sınıf I molekülü ile birlikte sunulan antijenler ise CD8+ T lenfositlerince tanınır.

İkinci sinyal kostimulatuar mekanizmadır. Naif T hücrelerinin aktive olabilmesi için gereklidir. Bu sinyallerin kaynağı antijen sunucu hücreler ve çevre dokulardır. T hücresi ve antijen sunucu hücre yüzeyi üzerinde bir kostimulatör reseptör -ligand etkileşimi ile sağlanır. [23] (Şekil 2) T hücre yüzeylerinde bulunan kostimulatör moleküllerin (CD28), antijen sunan hücre (ASH) görevi yapan makrofaj, dendritik hücre ve B lenfosit yüzeyindeki ligandları ile (B7-1 veya B7-2) birleşmeleri ikinci sinyaldir. Bu sinyal olmaz ise TCR aracılı sinyal ile T hücre aktive olamaz ve immün yanıt gerçekleşmez. Diğer bir yardımcı uyarıcı molekül ile etkileşim CD40 ligandının CD40 reseptörü ile bağlanmasıdır. T hücre yüzeyinde daima bulunan CD28 molekülü B7 ile etkileştiğinde T hücre aktivasyonu arttığında CTLA-4 ekspresyonu artar, CD28 ile yarışarak aktivasyonu sınırlı tutar ve IL-2 yapımı azalır. Böylece CTLA-4, immün yanıtta inhibitör rol oynar. [14]



Şekil 2: Antijen sunucu hücrelerin T hücreleri ile oluşturduğu immünolojik sinaps [24]

Üçüncü sinyal; aktive olan T hücreleri IL-2 reseptörü alfa subüni (cd25) üretirler ve IL-2 CD25 bağlanması mTOR yolağını aktive eder. Th4 hücre kaynaklı sitokinlerin T hücre reseptörlerine (IL-2/IL-2R) bağlanması ile T lenfositlerde proliferasyon başlar. ASH tarafından üretilen IL-1 ve TNF- α , Th4 hücre aktivasyonunu artırır. [14]

2.3.4. Natural ve Adaptif İmmün Sistem

Doğal veya natural immün sistem, makrofajları, nötrofilleri, NK hücrelerini, sitokinleri, bazı hücrel reseptörleri ve kompleman bileşenlerini içeren nonspesifik bağışıklık sistemini ifade eder. [25] Antijene maruz kalma öncesinde mevcuttur, antijenler arasında ayırım yoktur.

Adaptif immün sistemini oluşturan hücreler B ve T lenfositleri içerir. Antijene maruz kaldıktan sonra, B hücreleri major görevleri antikor üretmek olan plazma hücrelerine farklılaşırlar. T hücreleri ise T sitotoksik (Tc) ya da T yardımcı (Th) hücrelerinden herhangi birine diferansiye olabilirler. T hücreleri antijeni, majör histouyumluluk kompleksi (MHC) proteinlerine bağlı peptit formunda tanır. [26] B hücrelerinde intakt moleküllerin antijenik kısımlarını tanıyabilen immüoglobulin reseptörleri bulunur. Edinilmiş bağışıklık sisteminin özgüllüğü T ve B hücresi üzerinde bulunan antijen reseptörlerine bağlıdır. T hücresinde Tcell reseptör (TCR) monovalan, B hücresinde B cell reseptör (BCR) divalandır ve her biri ayrı antijen determinantına özgüdür.

Doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri birbiriyle yakından ilişkilidir. Antijene özgü T hücresi aktivasyonu, doğal bağışıklık sisteminin bileşenlerinin aktivasyonuna, alloantikor üretiminin artmasına ve hücre aracılı sitotoksitenin spesifik mekanizmalarını içeren sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesine ve salgılanmasına yol açar. Ek olarak, kompleman bileşenlerinin lokal doku üretimi, tam T hücresi aktivasyonu için gerekli görünmektedir. [27]

2.3.5. Parametreler

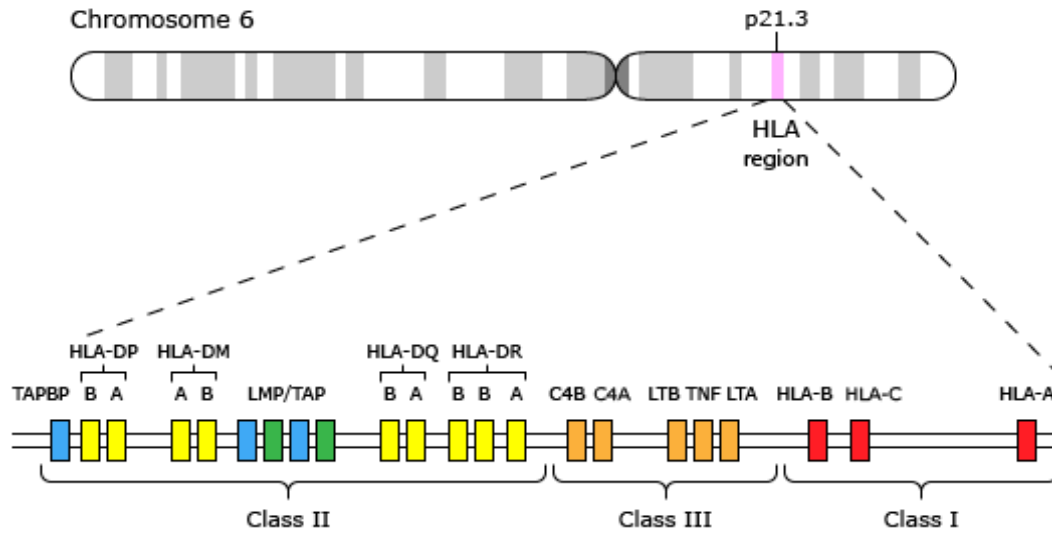
a. Kan Grubu Antijenleri

Kan grubu antijenleri; eritrositlere ek olarak lenfositler ,trombositler , epitelyal ve endotelyal hücreler üzerinde de eksprese edilir. Kan grubu antikorlarının oluşumu, konakçıya özgü olmayan antijenlere karşı meydana gelir. Bu nedenle, hem A hem de B'ye karşı antikorlar kan grubu O olan bir kişide bulunurken, AB kan gruplu bir kişide A veya B antijenlerine karşı antikor yoktur. ABO uyumsuz nakillerde, A ve/veya B antikorlarının varlığı hemaglutinasyona neden olarak hiperakut rejeksiyon gerçekleşmesine sebep olur.

Organ nakillerinde alıcı-verici arasındaki ABO uyumu kan transfuzyonlarındaki kadar önemlidir. Rh faktörü ve diğer eritrosit antijenleri ise endotelyumda eksprese olmadığından ABO uyumu kadar önemli değildir. [14]

b. Doku Grubu Antijenleri (HLA)

İnsan lökosit antijeni (HLA) kompleksi, insan majör histouyumluluk kompleksi (MHC) ile eş anlamlıdır. HLA kompleksi, 6p21.3 bölgesi içinde 6.ncı insan kromozomu kısa kolunda bulunur ve 220'den fazla çeşitli fonksiyonu olan genleri içerir. Genlerin çoğu bağışıklık sisteminin proteinlerini kodlar. [28] Klasik MHC 3.6 megabaz (Mb) 'ı kapsar MHC ile ilgili genlerin bu sınırlar dışında tanımlanması ve uzamış bağlantı bulguları, 7.6 Mb'ı kapsayan ve 400'den fazla lokus içeren genişletilmiş bir MHC (xMHC) tanımlanmasına yol açmıştır. [29]



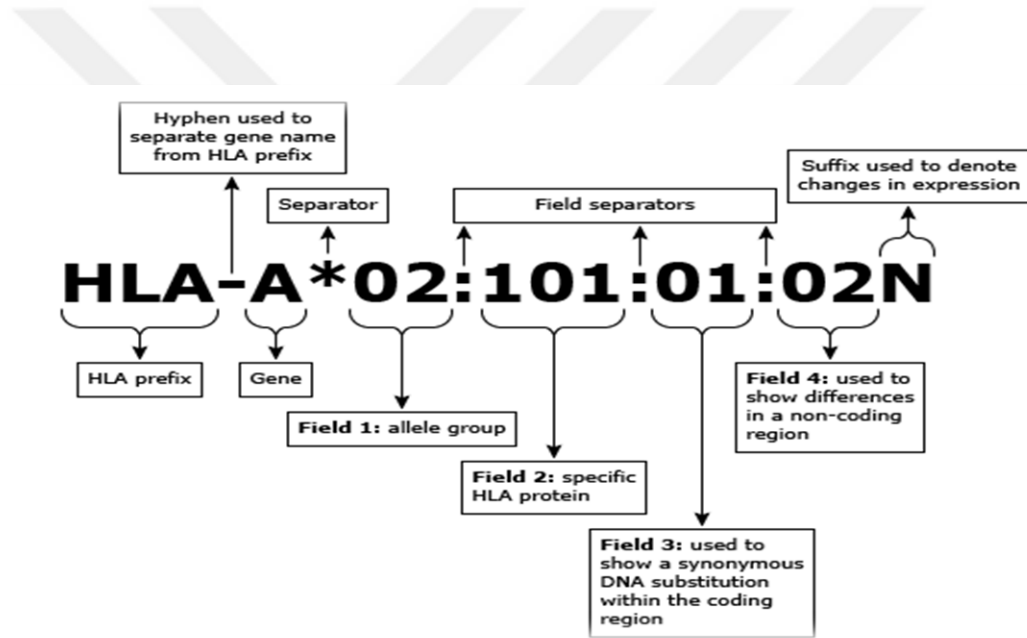
Şekil 3: HLA gen yapısı [30, 31]

İnsan lökosit antijeni (HLA) bölgesi üç bölgeye ayrılmıştır: sınıf I, sınıf II ve sınıf III. Her bölge, eksprese edilmiş genler ve psödogenler dahil olmak üzere çok sayıda gen lokusu içerir. Bazı HLA lokusları oldukça polimorfiktir; örneğin, HLA-B için 6500'den fazla alel ve HLA-DRB1 için 2500'den fazla alel bilinmektedir.[32]

Sınıf I bölgesi, HLA A, B ve C'yi antijenlerini kodlayan genleri içerir. Sınıf I antijenleri, eritrositler ve trofoblastlar hariç vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde

değişen yoğunlukta eksprese edilir. [33] Sınıf II molekülleri, HLA-DP, DQ ve DR'yi kodlayan genleri içerir. Sınıf II molekülleri yapısal olarak antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar veya B hücreleri) üzerinde eksprese edilir ve normalde çok az ekspresyonu olan veya hiç ekspresyonu olmayan birçok hücre tipinde enflamasyon sırasında indüklenebilir. Sınıf I ve sınıf II arasındaki bölge, sınıf III bölgesi olarak bilinir. Bu bölge HLA genlerinden hiçbirini içermemesine rağmen, bağışıklık tepkisinde önemli örnekleri olan birçok gen içerir.

HLA alelleri için 2010 adlandırma kuralına göre (Dünya Sağlık Örgütü [WHO] HLA Sisteminin Faktörleri için İsimlendirme Komitesi) her HLA aleline benzersiz bir tanımlayıcı atar.



Şekil 4: HLA isimlendirilmesi [34]

c. Panel Reaktif Antikor ve Testleri

Kan transfüzyonları, rejekte olmuş greftler ve multipar gebeliklerden sonra oluşabilecek vericiye karşı anti-HLA antikorlarının varlığını saptayan testlerdir. Nakil bekleyen hastalarda risk oluşturabilecek bu antikorların tespiti düzenli periyotlarla yapılır. Nakilden önce yapılan PRA testleri greftin sağ kalımı ve çaprazlama testinin pozitifliği

arasında fikir vermektedir. PRA testlerinin yapıldığı Luminex PRA, Flow Sitometrik PRA gibi çeşitli yöntemler uygulamada farklılık gösterse de prensipte hepsi aynıdır .[35]

PRA tarama testi, nakil öncesi ve sonrasında anti-HLA antikor taraması için kullanılan bir yöntemdir. PRA tarama boncukları, HLA sınıf I ve II glikoproteinlerine karşı üretilmiş IgG antikorlarını tespit etmek için tasarlanmıştır. [36]

Farklı bireylerden elde edilmiş HLA sınıf I ve II glikoproteinleri konjuge edilerek saflaştırılmış ve mikro boncuklara tutturulmuşlardır. Bu boncuklardan oluşan bir havuz ile serumdaki antikor yüzdesi belirlenmektedir. PRA tarama testi sonucu pozitif çıkan hastalara antikor tipini belirlemek için PRA tanımlama testi uygulanır. PRA tanımlama testi sonucu yüksek oranda sensitize (PRA>%85) ise bu hastaların sensitize olmadıkları antijenleri saptamak için daha spesifik özelliğe sahip Tek Antijen Boncuk (SAB) testi yapılır. [37]

d. Donör Spesifik Antikor ve Testleri

Donörden elde edilen HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II proteinlerine (Antijen) bağlanan çözünmüş IgG antikorlarını tespit eden Luminex tabanlı solid faz immünassay yöntemidir . [38] Lum-DSA testinde kullanılan, yakalama boncukları her biri donörün HLA proteinlerini yakalayan HLA Sınıf I veya HLA Sınıf II'ye spesifik monoklonal antikorlar ile kovalent bağlı solid faz yüzeyi oluşturur. Yüzeyi kaplanan boncuklardan donör lizatındaki bağlanmayan proteinler yıkamayla uzaklaştırılır. Böylece bu boncuklar hasta serumunda, donörün hücrelerine karşı oluşmuş spesifik antikorların olup olmadığını tespit için prob olarak kullanılabilir hale gelir. HLA Sınıf I proteinleri ile kaplı boncuklar HLA Sınıf II proteinleri ile kaplı boncuklardan, boncukların kendi sahip olduğu farklı floresan emisyonundan dolayı ayırt edilir.

CDC (Komplemana bağımlı sitotoksite) yöntemi ile, oluşan anti-HLA antikorunun hedef hücresi (T ve B lenfositler) belirlenirken; DSA yönteminde, oluşan antikorun sınıfı saptanmaktadır. [39] Canlı hücreye gereksinim duymayışı, az serum ile çalışıyor olması da bu testin avantajlarından. Luminex çaprazlama (DSA) testinin dezavantajı, birçok serum faktöründen etkilenebilmesi, epitop yapısı değişimi olabilmesi ve non-HLA antikorlarını tayin edememesidir. [40]

e. Diğer Crossmatch Testleri (CDC ve FCXM)

CDC (Komplemana bağımlı sitotoksiste) ve FCXM (Flow Cytometry Crossmatch) olarak iki farklı yöntemle yapılmakta olan cross match testleri hasta ve donör (verici) arasındaki antikorları saptamak için kullanılan bir immünolojik testtir.

CDCXM testinin en önemli avantajı herhangi bir hücre antijenine karşı oluşmuş kompleman fikse eden antikor (Ig1,Ig3,IgM) aracılığı ile meydana gelen hücre ölümünü saptamasıdır ve hiperakut rejeksiyon öngörüsünde önemli bir yöntemdir. Duyarlılığının düşük olması, komplemanı aktive etmeyen antikorları tayin edememesi, HLA için spesifik olmayışı ve canlı hücre gerektirmesi dezavantajlarıdır.

FCXM testi ise tüm IgG alt sınıflarını saptamakta (Ig1, Ig2, Ig3, Ig4) ve bütün antikorları tayin edebilmektedir. FCXM testinin dezavantajı, yanlış +/- sonuç verebilmesi ve reaktif ve donanımlarının pahalı olmasıdır. FCXM tarafından saptanan antikorların klinik önemi ile ilgili tartışmalar vardır. Hücre yüzeyi antikorları spesifik olmayan şekilde bağlanmayla yanlış pozitifliğe neden olabilir. CDCXM ve FCXM testleri ile oluşan anti-HLA antikorunun hedef hücresi (T ve B lenfositler) belirlenirken, Luminex çaprazlama (DSA) testi ise sadece HLA ya karşı oluşmuş antikorların (komplemanı fikse eden ya da etmeyen) varlığını saptar ve oluşan antikorun hangi sınıf HLA'ya karşı oluştuğunu vermesi ile yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sağlar. [41]

Luminex çaprazlama (DSA) testi; çok düşük miktardaki antikor titresini saptayabilirken, FCXM; orta düzeyde antikor titresini, CDCXM; donöre spesifik antikorları saptayabilmesi için serumda yüksek miktarda antikor olması gerekmektedir. Nakil öncesi çaprazlama testlerinin karşılaştırılması ile ilgili yapılan çalışmalarda, testleri içerisinde sensitivitesi en yüksek olan solid faz yöntemine dayalı luminex çaprazlama (DSA) verilirken, CDCXM'in sensitivesi en düşük olduğu sonucu belirtilir. [40]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Nakil Polikliniğinde takipli olan renal nakilli 45 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Nakil öncesi DSA değerleri, nakil sonrası DSA değerleri, transplantasyon öncesi rutin bakılan biyokimyasal parametreler ve dosyalara not alınmış anamnez bilgileri ile transplantasyon sonrası transplantasyon süreci ile ilgili dosyaya kaydedilmiş bilgiler ve biyokimyasal parametre değerleri kaydedildi. Nakil öncesi ve nakil sonrası DSA değerleri Luminex yöntemi ile çalışıldı. Nakil öncesi bakılan değerler preop, nakil sonrasında kreatinin değerinin stabilleştiği dönemdeki değerler postop ve ileri dönem poliklinik kontrollerinde nakil sonrası DSA bakılan dönemdeki biyokimyasal değerler takip değerleri olarak kaydedildi.

Çalışma için 27 Aralık 2019 tarihinde NEÜ Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/2223 karar numaralı onay alınmıştır.

3.1. İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılım açısından değerlendirilmesinde analitik ve grafiksel yöntemler kullanıldı. Analitik yöntemlerden basıklık-çarpıklık (skewness-kurtosis) değerleri, Shapiro-Wilk testi ve varyans katsayısı; grafiksel yöntemlerden de histogram, detrended Q-Q plot grafikleri değerlendirilerek normal dağılıma karar verildi. Normal dağılmayan numerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılması için non-parametrik test olarak Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygunluğuna göre Fisher exact testi veya Ki kare testi kullanıldı. Rejeksiyon öncesindeki (nakil öncesi, nakil sonrası, nakil sonrasında rejeksiyon anına kadar olan değişim) tek değişkenli analizlerde rejeksiyon ile ilişkili ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0,1$) faktörlerden bağımsız olarak rejeksiyon durumunu gösterenlerin değerlendirilmesi için Binominal Lojistik Regresyon, Backward Stepwise metodu ile kullanıldı. (Bulgulara neden $p < 0,1$ olduğu halde bazı değişkenlerin klinik olarak birbirleri ile ilişkili olduğu için alınmadığı yazılacak) p değeri 0.05'ten küçük ise; istatistik anlamlı kabul edildi. İstatistik hesaplamalarında SPSS 25.0 versiyonu kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 17 kadın (% 37,8) ve 28 erkek (% 62,2) olmak üzere 45 renal nakilli hasta dahil edildi. Hastaların tamamı canlı vericiden nakil olmuştu. Hastaların ortalama yaşı $43,36 \pm 13,92$ idi. Nakil öncesi 21 hastanın donör spesifik antikorları negatif iken 24 hastanınki pozitif idi. Nakil sonrası 27 ± 18 . ayda değerlendirilen hastalardan 23'ünün donör spesifik antikorları negatif, 22'sininiki pozitif idi. Nakil öncesi donör spesifik antikorları negatif olan 7 hastanın takiplerinde donör spesifik antikorları pozitifleşmişti. Nakil öncesi donör spesifik antikorları pozitif olan 9 hastanın ise donör spesifik antikorları negatifleşmişti. (Tablo 5) Gruplar arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,098$)

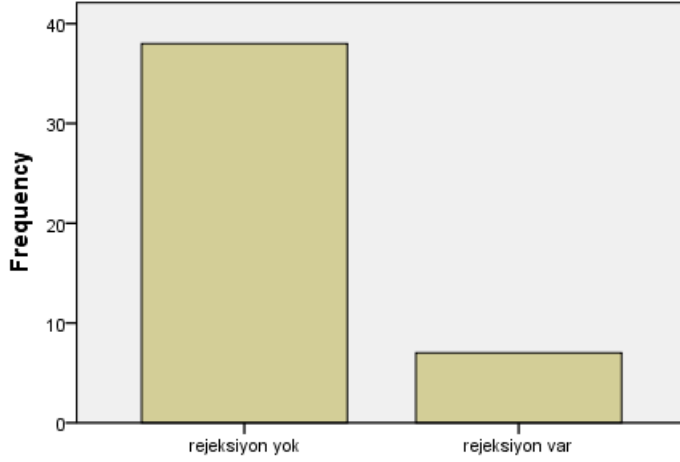
		Nakil sonrası DSA			X ²	p
		negatif	pozitif	toplam		
Nakil öncesi DSA	negatif	14	7	21	2,735	0,098
	pozitif	9	15	24		
	toplam	23	22	45		

Hastaların donör spesifik antikorları, nakil öncesi ve nakil sonrası değerleri göz önüne alınarak azalan, sabit ve artan olarak gruplandırıldı. Hastaların postop ve takip dönemlerindeki biyokimyasal parametreleri birbiriyle karşılaştırılarak biyokimyasal parametrelerdeki değişim bulundu. Biyokimyasal parametrelerdeki değişimler DSA azalan, sabit ve artan olarak üç grup için istatistiksel olarak ele alındı. GFR, kreatinin , sodyum, platelet ve proteinürideki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) DSA azalan gruptaki median değere göre GFR 5.5 birim artarken , DSA sabit grupta GFR 6 birim azalmakta, DSA artan grupta 20 birim azalmaktaydı. ($p = 0,018$) Kreatinin de DSA azalan grupta median değere göre 0,1 birim azalırken , DSA sabit grupta 0,1 birim artmakta, DSA artan grupta 0,4 birim artmaktadır. ($p = 0,009$) Sodyumda ise DSA azalan grupta 4.5 birim artmakta, DSA sabit grupta 1 birim artmakta, DSA artan grupta ise değişiklik yoktu. ($p=0,008$) Platelet değerinde DSA azalan grupta 11 birim azalma, DSA sabit grupta 60 birim artma, DSA artan grupta 14 birim azalma görülmektedir. ($p = 0,027$) Proteinüri değerinde de DSA azalan grupta 0.03 birim artış, sabit grupta 0.24 birim artış, artan grupta ise 0,1 birim proteinüride azalma mevcuttu. ($p = 0,018$) (Tablo 6)

Tablo 6: DSA değişim durumuna göre laboratuvar değişiminin karşılaştırılması

	Total (N=45)	Azalan DSA (N=12)	Sabit DSA (N=15)	Artan DSA (N=18)	p değeri
GFR deki değişim	-9(-96-75)	5,5(-57-75)	-6(-42-27)	-20(-96-12)	0.018
üredeki değişim	-13(-56-61)	-24(-56-7)	-14(-53-6)	-4,5(-43-61)	0.056
kreatindeki değişim	0,1(-0,4-3)	-0,1(-0,4-1,5)	0,1(-0,4-0,9)	0,4(-0,2-3)	0.009
sodyumdaki değişim	2(-6-8)	4,5(-3-8)	1(-6-5)	0(-5-4)	0.008
potasyumdaki değişim	-0,5(-1,4-1,6)	-0,6(-1,4--0,1)	-0,5(-1,4--0,6)	-0,2(-1,1-1,6)	0.103
Düzeltilmiş kalsiyumdaki değişim	0,2(-1,1-1,9)	0,17(-0,2-0,86)	0,2(-0,4-1,4)	0,2(-1,1-1,9)	0.737
fosfordaki değişim	0,5(-1,9-1,7)	0,5(-0,7-1,7)	0,2(-1,9-1,4)	0,6(-1,3-1,6)	0.324
albumindeki değişim	4(-9-15)	4(-2-12)	3(-3-15)	4(-9-11)	0.986
alt deki değişim	-5(-58-59)	-5(-17-29)	-5(-17-29)	-7,5(-58-59)	0.999
crp deki değişim	0,1(-51,4-33)	2,25(-10-14,3)	0(-51,4-33)	-0,3(-3-29)	0.403
wbc deki değişim	-1,2(-12,5-4,5)	-3,6(-2,1-9,1)	-0,2(-8,1-4,5)	-1,5(-12,5-2,7)	0.139
nötrofildeki değişim	-1,8(-11-3,1)	-5(-8,7-1)	-1,2(-8,8-2,8)	-2,9(-11-3,1)	0.228
lenfositteki değişim	0,5(-6,7-4,3)	0,5(-0,6-2)	0,8(-0,4-3)	0,5(-6,7-3)	0.246
hemoglobindeki değişim	1,8(-1,6-5,7)	1,8(-1,2-5,3)	1,8(-0,4-4,8)	2(-1,6-5,7)	0.979
plateletteki değişim	1(-202-380)	-11(-53-139)	60(-42-380)	-14(-202-128)	0.027
proteinürideki değişim	-0,1(-1-3,6)	0,03(-0,6-1)	0,24(-1-0,1)	-0,1(-0,5-3,6)	0.018
parathormondaki değişim	0(-831-278)	-15(-460-67)	0(-203-128)	-0,5(-831-278)	0.819
NLO daki değişim	-3,7(-48,6-7,3)	-4,59(-48,6-0,7)	-2,5(-18,2-1,3)	-3(-13,1-7,3)	0.255
PLO daki değişim	-37,7(-766-227)	-64,7(-766-167,5)	-35(-504-68,8)	-43(-459-227)	0.909

Çalışmamızdaki 45 hastadan 7'sinde (% 15.6) rejeksiyon gelişmiştir. (Şekil 5) Rejeksiyonların tamamı biyopsi kanıtlı ve ortalama gelişme süresi 25 ± 22 aydır.



Şekil 5: Çalışmamızdaki hastalarda rejeksiyon sıklığı

Çalışmamızdaki hastalardan 9'unun nakil öncesi DSA değeri pozitifken nakil sonrası DSA değeri negatifleşmiştir. Bu gruptaki hastaların %22 sinde rejeksiyon gelişmiştir. 7'sinin ise nakil öncesi DSA değeri negatif iken nakil sonrası DSA değeri pozitifleşmiştir. Bu hastaların %28 inde rejeksiyon gelişmiştir. 2 grubun karşılaştırmasında gruplar arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,608$) (Tablo 7) Yine aynı grupların biyokimyasal parametrelerdeki değişimi karşılaştırıldı; GFR, üre, kreatinin ve sodyum değişimleri anlamlıydı . ($p<0,05$) (Tablo 8) DSA pozitif iken negatifleşen 9 kişilik grupta GFRnin 27 ± 18 . ayda bakılan değeri ile postop değeri karşılaştırıldığında (GFR değişimi), GFR median değere göre 6 birim artarken DSA negatifken pozitifleşen grupta GFR 21 birim azalmaktaydı. ($p = 0,013$) Üredeki değişim karşılaştırıldığında DSA pozitifken negatifleşen grupta üre 25 birim azalmakta , negatifken pozitifleşen grupta 5 birim azalmaktadır. ($p = 0,044$) Kreatinin değeri DSA pozitifken negatifleşen grupta 0,1 birim azalırken , negatifken pozitifleşen grupta 0,5 birim azalmaktadır. ($p = 0,009$) Sodyum değeri DSA pozitifken negatifleşen grupta 4 birim artarken, negatifken pozitifleşen grupta 1 birim azalmıştır. ($p = 0,011$)

		DSA			
		Pozitiften negatifleşen	Negatiften pozitifleşen	toplam	p
Rejeksiyon durumu	Yok	7	5	12	0,608
	Var	2	2	4	
	toplam	9	7	16	

Tablo 8: DSA değeri negatif iken pozitifleşen ve pozitif iken negatifleşen grupların biyokimyasal parametrelerdeki değişiminin karşılaştırılması

	Total (N=45)	DSA Pozitif iken negatifleşenler (N=9)	DSA Negatif iken pozitifleşenler(N=7)	p değeri
GFR deki değişim	-9(-96-75)	6(-57-75)	-21(-96-2)	0.013
üredeki değişim	-13(-56-61)	-25(-56-7)	-5(-33-26)	0.044
kreatindeki değişim	0,1(-0,4-3)	-0,1(-0,3-1,5)	-0,5(-0,08-3)	0.009
sodyumdaki değişim	2(-6-8)	4(-3-8)	-1(-5-2)	0.011
potasyumdaki değişim	-0,5(-1,4-1,6)	-0,6(-1,4--0,1)	-0,2(-0,7-0,9)	0.135
Düzeltilmiş kalsiyumdaki değişim	0,2(-1,1-1,9)	0,24(-0,2-0,86)	0,1(-1,1-0,8)	0.395
fosfordaki değişim	0,5(-1,9-1,7)	0,5(-0,7-1,4)	0,3(0-1,5)	0.958
albumindeki değişim	4(-9-15)	2(-2-9)	4(-9-9)	0.831
alt deki değişim	-5(-58-59)	-5(-17-6)	-8(-16-59)	0.671
crp deki değişim	0,1(-51,4-33)	1(0,3-20)	-0,7(-3-2)	0.182
wbc deki değişim	-1,2(-12,5-4,5)	-3,4(-9,1-2,1)	-1,7(-6,9-2,7)	0.832
nötrofildeki değişim	-1,8(-11-3,1)	-5,6(-8,7-1)	-3,7(-8,7-3,1)	0.791
lenfositteki değişim	0,5(-6,7-4,3)	0,4(-0,6-1,7)	-0,1(-1,3-3)	0.457
hemoglobindeki değişim	1,8(-1,6-5,7)	2,1(-1,2-5,3)	0,9(-1,2-5,7)	0.751
plateletteki değişim	1(-202-380)	-12(-53-56)	-28(-49-39)	0.368
proteinürideki değişim	-0,1(-1-3,6)	-0,05(-0,65-1)	-0,05(-0,15-3,6)	0.958
parathormondaki değişim	0(-831-278)	-7,5(-42-67)	-1(-87-6)	0.814
NLO daki değişim	-3,7(-48,6-7,3)	-3,8(-48,6-0,7)	-3,6(-9-7,2)	0.223
PLO daki değişim	-37,7(-765,6-226,7)	-55(-765,6-167)	-10,65(-181,5-226,7)	0.711

Hastaların operasyon öncesi (preop) biyokimyasal değerleri rejeksiyon olan grup ve rejeksiyon olmayan grupta karşılaştırıldı. İstatiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 9) Operasyon sonrası kreatinin değerinin stabilleştiği (postop) dönemdeki biyokimyasal parametreleri rejeksiyon olan ve olmayan grupta karşılaştırıldı. İstatiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 10) Hastaların nakil olduktan sonraki poliklinik takiplerindeki biyokimyasal parametreleri rejeksiyon olan ve olmayan grupta karşılaştırıldı. Gfr, üre, kreatinin, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, wbc, nötrofil ve nlo değerleri istatiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$) (Tablo 11) Nakil sonrası 27 ± 18 . ayda değerlendirilen hastalardan rejeksiyon olan 7 hastada median GFR değeri 36 ml/dk iken , rejeksiyon olmayan 38 hastanın yer aldığı gruptaki GFR değeri 64 ml/dk idi. ($p = 0,001$) Üre rejeksiyon olmayan grupta 36 mg/dl , rejeksiyon olan grupta 59 mg/dl ($p = 0,016$) , kreatinin rejeksiyon olmayan grupta 1,2 mg/dl , rejeke grupta 1,8 mg/dl ($p = 0,002$), NLO rejeksiyon olmayan grupta 2,4, rejeksiyon olan grupta 4,1 ($p = 0,022$) bulunmuştur.

Tablo 9: Preop dönemdeki laboratuvar parametrelerinin rejeksiyon durumu ile ilişkisi

	Total	Rejeksiyon olmayanlar (N=38)	Rejeksiyon olanlar (N=7)	p değeri
Preop WBC	6,7(4-12,4)	6,9(4,2-12,4)	5,9(4-9,3)	0.424
Preop Nötrofil	4,5(1,9-10)	4,5(2,1-10)	3,3(1,9-6,2)	0.511
Preop lenfosit	1,7(0,4-3,5)	1,7(0,4-3,5)	2(1,3-2,3)	0.730
Preop hemogloblin	11,8(8,1-16,1)	11,6(8,1-14,6)	12(10,9-16,1)	0.079
Preop platelet	200(104-395)	201(104-395)	191(150-325)	0.766
Preop proteinüri	1,5(0,3-18)	1,7(0,3-18)	1(0,3-3)	0.062
Preop üre	99(61-196)	99(61-196)	82(62-144)	0.234
Preop GFR	8,4(4,1-14,7)	8,2(4,1-14)	9,5(7,1-14,7)	0.133
Preop kreatinin	6,8(4,6-11,9)	6,9(4,8-11,9)	6(4,6-8,1)	0.154
Preop sodyum	138(130-143)	138(130-143)	139(137-143)	0.142
Preop potasyum	4,8(3,5-6,6)	4,9(3,7-6,6)	4,7(3,5-6,2)	0.695
Preop düzeltilmiş kalsiyum	9,3(6,5-12)	9,3(6,5-12)	9,3(8,9-9,9)	0.718
Preop fosfor	4(2,1-7,8)	4(2,1-7,8)	4(3,5-5,1)	0.814
Preop albumin	41(32-48)	41(32-48)	42(37-47)	0.180
Preop ALT	13(4-86)	13,5(4-86)	10(7-23)	0.626
Preop CRP	2(0-18)	2(0-18)	2(2-17)	0.279
Preop pth	186,5(27-937)	192(28-937)	162(27-444)	0.344
Preop NLO	2,4(0,8-25)	2,5(0,8-25)	2,4(1,5-3,7)	0.347
Preop PLO	120,8(56,6-380)	120,1(56,6-380)	120,8(80,5-178,7)	0.876

Tablo 10: Postop dönemdeki laboratuvar parametrelerinin rejeksiyon durumu ile ilişkisi

	Total	Rejeksiyon olmayanlar (N=38)	Rejeksiyon olanlar (N=7)	p değeri
Postop GFR	73(36-130)	71(36-130)	83(41-123)	0.754
Postop üre	52(29-109)	52,5(29-109)	52(31-82)	0.938
Postop kreatinin	1,1(0,5-2)	1,1(0,5-2)	1,1(0,7-1,8)	0.987
Postop sodyum	138(133-143)	138(133-143)	139(134-143)	0.527
Postop potasyum	4,7(3,4-5,6)	4,7(3,4-5,6)	4,5(4-5,5)	0.442
Postop düzeltilmiş kalsiyum	9,2(8-10,2)	9,3(8-10,2)	9,2(8,4-9,5)	0.433
Postop fosfor	2,6(1,2-4,3)	2,6(1,2-4,3)	3,3(1,7-4,2)	0.778
Postop albumin	40(31-51)	40,5(33-51)	38(31-42)	0.208
Postop ALT	21(6-64)	21(6-64)	20(7-38)	0.707
Postop CRP	2(0,2-56)	2(0,2-56)	2(1-4)	0.291
Postop WBC	9,1(3,9-21)	9,4(4,7-21)	8,8(3,9-16,5)	0.531
Postop Nötrofil	7,1(2,2-17)	7,3(2,5-17)	6,5(2,2-14)	0.719
Postop Lenfosit	1,1(0,2-9)	1,1(0,2-9)	1,1(0,5-2,3)	0.863
Postop hemoglobin	11,4(8,2-14,3)	11,1(8,2-14,3)	11,5(8,9-13,3)	0.778
Postop platelet	212(106-434)	212(106-434)	213(128-250)	0.790
Postop proteinüri	0,3(0,1-1,5)	0,3(0,1-1,5)	0,3(0,1-1,4)	0.887
Postop PTH	111(23-937)	110(23-937)	152(27-444)	0.773
Postop NLO	6,8(1-51)	7,2(1-51)	6,4(2-9,4)	0.531
Postop PLO	202(23,6-915)	208,9(23,6-915)	202(92,6-256)	0.573

Tablo 11: Takip dönemindeki laboratuvar parametrelerinin rejeksiyon durumu ile ilişkisi

	Total	Rejeksiyon olmayanlar (N=38)	Rejeksiyon olanlar (N=7)	p değeri
Takip GFR	63(13-205)	64(13-205)	36(27-62)	0.001
Takip üre	41(20-111)	36(20-111)	59(36-92)	0.016
Takip kreatinin	1,2(0,5-4)	1,2(0,5-4)	1,8(1,3-2,6)	0.002
Takip sodyum	140(132-147)	140(132-147)	140(136-141)	0.239
Takip potasyum	4,2(3-6,3)	4,2(3-5,1)	4,2(3,5-6,3)	1.000
Takip düzeltilmiş kalsiyum	9,5(8,4-10,7)	9,5(8,4-10,7)	8,9(8,4-9,7)	0.007
Takip fosfor	3,2(1,3-4,4)	3,2(1,3-4,4)	3,8(2,9-4,1)	0.037
Takip albumin	44(29-51)	44(29-51)	45(42-47)	0.975
Takip ALT	14(5-75)	15,5(5-63)	8(6,8-75)	0.316
Takip CRP	2(0,3-35)	2(0,3-35)	4,5(0,4-31)	0.825
Takip WBC	7,1(3,1-16)	6,9(3,1-16)	10(6,6-10)	0.042
Takip Nötrofil	4,5(1,6-9,3)	4,2(1,6-9,3)	7(5-8,4)	0.003
Takip lenfosit	1,7(0,4-6,3)	1,7(0,4-6,3)	1,5(0,6-3,4)	0.293
Takip hemoglobin	13,4(9,9-16,8)	13,6(9,9-16,8)	12,3(10,3-15,1)	0.259
Takip platelet	232(124-658)	235,5(124-658)	224(128-323)	0.398
Takip proteinüri	0,2(0,1-4,9)	0,2(0,1-4,9)	0,3(0,1-3,7)	0.307
Takip pth	101(24-505)	95(25-375)	123(24-505)	0.118
Takip NLO	2,7(0,8-13,7)	2,4(0,8-7,8)	4,1(1,5-13,7)	0.022
Takip PLO	136,5(43,4-562,5)	131,1(43,4-562,5)	142,2(65,9-358,9)	0.521

Biyokimyasal parametrelerin postop ve takipteki değişim durumları rejeksiyon olan ve olmayan grupta karşılaştırıldı. GFR değişimi ve kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 12) Rejeksiyon olmayan grupta GFR değişimi median değere göre 7 birim azalma , rejeksiyon olan grupta ise 38 birim azalma şeklinde bulunmuştur. ($p=0,032$) Kreatinin değişimini incelediğimizde rejeksiyon olan grupta 0,9 birim artma, rejeksiyon olmayan grupta 0.1 birim artma saptanmıştır. ($p=0.045$)

Tablo 12: Biyokimyasal parametrelerdeki değişimin rejeksiyon durumuna göre karşılaştırılması

	Total	Rejeksiyon olmayanlar (N=38)	Rejeksiyon olanlar (N=7)	p değeri
GFR deki değişim	-9(-96-75)	-7(-52-75)	-38(-96-9)	0.032
üredeki değişim	-13(-56-61)	-14,5(-56-20)	5(-42-61)	0.091
kreatindeki değişim	0,1(-0,4-3)	0,1(-0,4-3)	0,9(-0,2-1,5)	0.045
sodyumdaki değişim	2(-6-8)	2(-6-8)	-2(-5-6)	0.220
potasyumdaki değişim	-0,5(-1,4-1,6)	-0,5(-1,4-0,6)	-0,5(-1,3-1,6)	0.616
Düzeltilmiş kalsiyumdaki değişim	0,2(-1,1-1,9)	0,3(-0,4-1,9)	0,1(-1,1-0,3)	0.114
fosfordaki değişim	0,5(-1,9-1,7)	0,4(-1,9-1,7)	0,6(-0,2-1,6)	0.279
albumindeki değişim	4(-9-15)	3,5(-9-12)	6(0-15)	0.127
alt deki değişim	-5(-58-59)	-4(-58-29)	-9(-24-59)	0.480
crp deki değişim	0,1(-51,4-33)	0,1(-51,4-33)	0,7(-3-29)	0.777
wbc deki değişim	-1,2(-12,5-4,5)	-1,2(-12,5-4,5)	1(-6,5-3,4)	0.150
nötrofildeki değişim	-1,8(-11-3,1)	-2,1(-11-2,5)	0,3(-7-3,1)	0.067
lenfositteki değişim	0,5(-6,7-4,3)	0,6(-6,7-4,3)	0,4(-0,9-1,1)	0.204
hemoglobindeki değişim	1,8(-1,6-5,7)	2(-1,6-5,7)	1,7(-1,2-3,7)	0.259
plateletteki değişim	1(-202-380)	3(-202-380)	0(-45-78)	0.778
proteinürdeki değişim	-0,1(-1-3,6)	-0,1(-1-3,5)	-0,1(-0,7-3,6)	0.605
parathormondaki değişim	0(-831-278)	-5,5(-831-278)	0(-42-94)	0.112
NLO daki değişim	-3,7(-48,6-7,3)	-4,5(-48,6-3,1)	-3,5(-3,8-7,3)	0.069
PLO daki değişim	-37,7(-765,6-226,7)	-37,9(-765,6-226,7)	-26,7(-113,8-222,8)	0.573

Rejeksiyon olan ve olmayan grupta yaş, cinsiyet, nakil öncesi dsa, nakil sonrası dsa, dsa değişimi, postop dönemde takrolimus düzeyi, takipte takrolimus düzeyi, nakil sonrası kreatininin laboratuvar normal sınırına gelme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. (Tablo 13)

Tablo 13: Rejeksiyon durumuna göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Total (N=45)	Rejeksiyon olmayan grup (N=38)	Rejeksiyon olan grup (N=7)	p değeri
Yaş		46(19-68)	46(19-68)	46(20-56)	0.549
Cinsiyet	Kadın	17(%37,8)	14(%36,8)	3(%42,9)	1.000
	Erkek	28(%62,2)	24(%63,2)	4(%57,1)	
İlk DSA durumu	negatif	21(%46,7)	18(%47,4)	3(%42,9)	1.000
	pozitif	24(%53,3)	20(%52,6)	4(%57,1)	
Son DSA durumu	negatif	23(%51,1)	20(%52,6)	3(%42,9)	0.699
	pozitif	22(%48,9)	18(%47,4)	4(%57,1)	
DSA değişimi 2 grup	Değişmeyen veya azalan	27(%60)	24(%63,2)	3(%42,9)	0.412
	Artan DSA	18(%40)	14(%36,8)	4(%57,1)	
İlk Takrolimus düzeyi	hedefte	17(%37,8)	14(%36,8)	3(%42,9)	1.000
	hedefte değil	28(%62,2)	24(%63,2)	4(%57,1)	
Son Takrolimus düzeyi	hedefte	29(%64,4)	24(%63,2)	5(%71,4)	1.000
	hedefte değil	16(%35,6)	14(%36,8)	2(%28,6)	
Nakil sonrası kreatinin normalleşme süresi	ilk haftada	33(%73,3)	29(%76,3)	4(%57,1)	0.362
	1. haftadan sonra	12(%26,7)	9(%23,7)	3(%42,9)	

Nakil öncesi donör spesifik antikor ve nakil sonrası donör spesifik antikorlar göz önüne alınarak hastaların takiplerindeki donör spesifik antikoru sabit, artan ve azalan olarak gruplandırıldı. Donör spesifik antikor değişimi ile rejeksiyon arasındaki ilişki incelendiğinde rejeksiyon gelişen grubun %57'sini (4 hasta) donör spesifik antikoru artan grubun oluşturduğu görüldü. Rejeksiyon olmayan grubun ise 14'ü (% 36.8) donör spesifik

antikoru sabit, 14'ü (% 36.8) donör spesifik antikoru artan, 10'u (%26.3) donör spesifik antikoru azalan gruptandı. İstatiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,434) (Tablo 14)

Tablo 14: Rejeksiyon ile DSA değişimi arasındaki ilişki

		Rejeksiyon			X ²	p
		yok	var	toplam		
Değişim DSA	sabit	14	1	15	1,67	0,434
	artan	14	4	18		
	azalan	10	2	12		
	toplam	38	7	45		

Hastaların nakilden sonraki kreatinin değerleri incelendiğinde 33 hastanın (%73.3) ilk hafta içinde kreatinin değerleri hastanemiz laboratuvarında belirtilen normal aralığa gelmiştir. İlk hafta içinde kreatinin değerlerinde düzelme görülen ve görülmeyen grubun donör spesifik antikor değişimi ile ilişkisi tablo 15'te verilmiştir. Aralarındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı saptanmadı. (p=0.124) Tablo 16'da ise nakil öncesi donör spesifik antikor ile ilk hafta içinde kreatinin değerlerinde düzelme görülen ve görülmeyen grubun ilişkisi verilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0.946)

Tablo 15: Dsa değişimi ile kreatinin normal aralığa gelmesi arasındaki ilişki

		Kreatininin normal aralığa gelmesi			X ²	p
		ilk haftada	ilk haftadan sonra	toplam		
Değişim DSA	sabit	9	6	15	4,168	0,124
	artan	16	2	18		
	azalan	8	4	12		
	toplam	33	12	45		

Tablo 16: Nakil öncesi dsa ile kreatinin normal değere düşmesi arasındaki ilişki

		Kreatininin normal aralığa gelmesi			X ²	p
		ilk haftada	ilk haftadan sonra	toplam		
Nakil öncesi DSA	negatif	16	5	21	0,005	0,946
	pozitif	17	7	24		
	toplam	33	12	45		

Rejeksiyon ile ilişkili bulunan faktörlerin ($p < 0,05$) değerlendirilmesi için binominal lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıydı, $\chi^2(2) = 18.698$, $p < .001$. Model rejeksiyondaki değişimin %58,7'sini (Nagelkerke R^2) açıkladı ve vakaların %91,1'ini doğru bir şekilde sınıflandırdı. Takipteki GFR ve nötrofil değerleri bağımsız olarak rejeksiyon ile ilişkili saptandı. (Tablo 17) Sonuçta takip nötrofil değerindeki her bir birim artış rejeksiyon ile 2,13 kat ilişkili bulunurken; takip GFRdeki her bir birim düşüş 1,11 kat artmış rejeksiyon olasılığı ile ilişkili bulundu.

Tablo 17: Rejeksiyonu bağımsız olarak tahmin ettiren parametreler

	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
	OR	%95 GA	<i>p</i> -değeri	OR	%95 GA	<i>p</i> -değeri
Takip NLO	1,555	1,065-2,271	0,022			
Takip kalsiyum	0,085	0,012-0,627	0,016			
Takip Nötrofil	1,773	1,113-2,825	0,016	2,131	1,092-4,156	0,026
Takip kreatinin	4,333	1,015-18,49	0,048			
Takip üre	1,044	1,002-1,088	0,041			
Takip GFR	0,912	0,851-0,977	0,009	0,908	0,847-0,974	0,007
GFR deki değişim	0,955	0,921-0,99	0,012			
Kreatindeki değişim	3,887	1,01-14,959	0,048			
NLO daki değişim	1,296	1,021-1,645	0,033			

Univariate analizde rejeksiyon ile ilişkili anlamlı bulunan parametrelerden $p < 0,05$ olanlar multivariate analize alındı. Lojistik regresyon analizinde Backward Stepwise metodu kullanıldı ($\chi^2(2) = 18.698$, $p < 0.001$ Nagelkerke $R^2 = 0.587$ ve son model (step 7) tabloda gösterildi. Kısaltmalar: OR=odds ratio GA=güven aralığı

5. TARTIŞMA

Nakil öncesi anti-HLA antikorlarının varlığının genelde kötü allograft sonlanım için bir risk faktörü olduğu çok eskiden beri bilinmektedir. [42, 43] Nakil sonrası gelişen anti-HLA antikorları ve rejeksiyonlar arasındaki ilişkinin bildirilmesini takiben, de novo anti-HLA antikor üretiminin graft sonlanımı üzerine olan etkisini dair de pek çok kanıt bulunmaktadır. [44, 45] Pek çok çalışmada anti-HLA antikorları ve akut rejeksiyon, rejeksiyon atak sayısı, kronik rejeksiyon ve graft sağkalımında azalma arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. [46, 47] Nakilden sonra üretilen donör spesifik antikorların immünolojik komplikasyon ve greft yetmezliği ile korele olduğu gösterilirken [48, 49], ek olarak donör spesifik olmayan antikorlar ve rejeksiyon arasındaki kuvvetli ilişkiye de dikkat çeken çalışmalar vardır. [50, 51]

Daha önceki yapılan çalışmalarda DSA pozitif hastalarda DSA negatif hastalara göre rejeksiyon riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Raymond ve arkadaşları nakil öncesi PRA negatif olan 245 böbrek nakli olan hastada yapılan çalışmada transplantasyon sonrası 1, 4 ve 12. aylarda oluşan de novo DSA'ları incelemiştir. 1. ay sonunda %8.2, 4. Ayda %8.5 ve 1.yılın sonunda %8.2 de novo DSA oluşumu gözlemlenmiş ve bunların %2,4'ü HLA Sınıf-I, %6,5 ise HLA Sınıf II olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda de novo DSA oluşan hastalarda rejeksiyon riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. [52]

Terasaki ve arkadaşlarının yürüttükleri prospektif çok merkezli bir araştırmada renal transplant hastalarının yaklaşık %20'sinde DSA pozitif saptanmıştır ve 1 yıllık greft sağkalımını azalttığını göstermişlerdir. Bazen greftin antikorları absorbe etmesine bağlı olarak DSA saptanmayabilir ve dolayısıyla yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. [53] Piazza ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 120 hastada donör spesifik anti-HLA antikor sıklığını %24 olarak saptarken izlemde DSA pozitif olguların %62'sinde akut rejeksiyon gözlemlenmiş ve antikor negatif grupta ise bu oran %13 olmuştur. [54] Yapılan diğer bir çalışmada böbrek nakli sonrasında 3.ay protokol biyopsilerde subklinik rejeksiyon %45 saptanırken 1. yılda bu oran %25 oranında dikkati çekmiş ve her iki durumun artan HLA mismatch ile korele olduğu ortaya konmuştur. [55]

Biz de çalışmamızda hastaların nakil öncesi ve nakilden sonraki takipteki dönemlerde donör spesifik antikor düzeylerine baktık. Donör spesifik antikor ile biyokimyasal parametreleri ve rejeksiyon durumunu karşılaştırdık. Çalışmamızdaki 21 hastanın (%46.7) nakil öncesi donör spesifik antikoru negatif iken 24 hastanın (%53.3)

donör spesifik antikor pozitif. Nakil sonrası takiplerde 21 negatif DSA'lı hastanın 7 tanesi (%33.3) pozitifleşmişti. Pozitif olan 24 hastadan 9'unun (%37) ise donör spesifik antikor negatifleşmişti. Ayrıca nakil öncesi donör spesifik antikor pozitif olan 24 hastadan 11'inin (%45) nakil sonrası takiplerde pozitiflik oranı artmıştı. Donör spesifik antikor değişimini rejeksiyon ile kıyasladığımızda donör spesifik antikor artan grupta rejeksiyon %57.1 ile oran olarak fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. (p=0.434)

Son yıllarda anti-HLA antikorların immunolojik kapasitesini değerlendirmek amacıyla transplantasyon laboratuvarlarında C1q test uygulanmaya başlamıştır. C1q + DSA'ların C1q - DSA'ya kıyasla daha yüksek red ve greft kaybı riskine sahip olduğunu gösteren bir çalışmada C1q + DSA'lar, rejeksiyondan bağımsız şekilde, C1q - DSA'lardan önemli ölçüde daha yüksek MFI değerlerine sahiptir. Çalışmanın sonuçlarına göre rejeksiyonlu hastalarda DSA'nın ağırlıklı olarak C1q + olduğunu, rejeksiyon olmayan hastalardan alınan DSA'nın ise ağırlıklı olarak C1q - olduğunu göstermektedir. [56] Sutherland ve arkadaşları denovo C1q pozitif DSA'lı hastalarda C4d birikmesi ve greft kaybı görülmesinin C1q negatif hastalara nazaran daha yüksek olasılık olduğunu göstermiştir. [57] Bizim çalışmamızdaki DSA değerlerinin C1q durumları bilinmemektedir. DSA değişimi ile rejeksiyon arasında anlamlı ilişki bulunamamasının sebebi C1q - DSA lar olabilir.

Xiaobei Li ve arkadaşları canlıdan nakil sonrası yeni gelişen anti- HLA antikorlarla greft fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları çalışmada 87 hastayı değerlendirmeye almışlar. Transplantasyon öncesi ve 6 ay sonra tüm hastalarda panel reaktif antikor ve renal biyopsi yapılmış. Antikor ilişkin rejeksiyon, donör spesifitesi ve de novo antikor gelişim zamanları retrospektif olarak incelenmiş. Pre/posttransplant değerlerde 47 hastada (%54) negatif/negatif (N/N), 15 hasta (%17) pozitif/pozitif (P/P), 12 hastada (%14) pozitif/negatif (P/N) , 13 hastada (%15) negatif/pozitif (N/P) oranında de novo antikor gözlenmiş. De novo antikor gelişen 13 hastanın 5'inde (%38) donör spesifik antikor tespit edilirken geri kalan 8 hastada (%62) non donör spesifik antikor bulunmuş. DSA pozitif hastaların %80'inin böbrek biyopsisi antikor aracılı rejeksiyon ile uyumlu bulunmuş. Olgularda 5 yıllık greft fonksiyonu N/P olanlarda %69, N/N olanlarda %96, P/N olanlarda %88, P/P olanlarda %93 olarak bulunmuş.[58]

Bizim çalışmamızda da Pre/posttransplant değerlerde donör spesifik antikor değerlerine göre P/N 9 hasta (%20) , N/P 7 hasta (%15) , P/P 15 hasta (%33) , N/N 14 hasta (%31) saptandı. N/P olan 7 hastanın 2 sinde (%28) rejeksiyon gelişirken diğer gruplarla istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. P/N 9 hastadan 2 sinde (%22), P/P olan 15 hastanın 2 sinde (%13) ve N/N olan 14 hastadan 1 inde (%7) rejeksiyon gelişmişti.

DSA düzeyi artan hastaların tamamında rejeksiyon gelişmemesini Keven K ve arkadaşları yaptıkları çalışmada uyum (“accomodation”) ile açıklamıştır. Özellikle ABO uyumsuz nakillerde görüldüğü gibi anti A veya anti B titresinde nakil sonrasında artış gözlenmesine karşın greft işlev bozukluğunun olmaması ile benzer bir durum oluşturmaktadır. Burada antijen var özgül antikor var ancak antijen-antikor reaksiyonu ile hasar oluşmaması dikkat çekici bir araştırma konusudur. [59] Bizim çalışmamızda takipte DSA değeri artan 18 hastanın 4’ünde (%22’sinde) rejeksiyon geliştiği görülmektedir.

İmmünolojik duyarlaşma için öne sürülen en önemli risk etkenleri HLA antijenlerinde uyumsuzluk ve bu antijenlere karşı gelişen antikorlardır. Bu duyarlaşma nakil öncesi olabileceği gibi nakil sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Nakil öncesi immünolojik duyarlaşma daha önce transplantasyon yapılan hastalarda, gebelik, kan transfüzyonları gibi nedenlerden dolayı gelişebilirken, nakil sonrasında ise daha çok geçirilen akut rejeksiyonlar, yetersiz immünsupresyon ve doku antijenlerinde gözlenen uyumsuzluklar temel etkindir. Son yıllarda böbrek nakli yapılan hastalarda greft işlevi normal dahi olsa de novo anti-HLA antikorların gelişebildiği ve bunun uzun dönem izlemde greft disfonksiyonunu öngörebildiği gösterilmiştir. Anti-HLA antikorları donör özgül olabildiği gibi non-donör özgül antikorlar da olabilmektedir. Donör özgül antikorlar alıcıda donör antijenlerine karşı özgül antikorları tanımlarken non-donör özgül antikorlar donör antijenlerine özgül olmayan diğer HLA antijenlerine karşı gelişen antikorları tanımlamaktadır. [60-62]

Böbrek transplantlarında, uyumsuz HLA'sı olan bir böbreğin rejeksiyonu donöre özgü sınıf I ve II antikorlara ek olarak pek çok diğer spesifitelere de karşıdır. [63, 64] Diğer bir deyişle, bir hasta uyumsuz HLA'lı bir böbreği rejekte ettiğinde, uyumsuz olan orijinal HLA antijeninden daha uzun bir antijen listesine karşı immünize hale gelir. Non DSA olan bu antikorların greft sağkalımı üzerine olan hasarlayıcı etkileri DSA'larınkine eşittir. [51] Bizim çalışmamızda yalnızca donör spesifik antikor düzeyleri göz önüne alınmış olup donöre spesifik olmayan antikorlar dikkate alınmamıştır. Fakat donöre

spesifik olmayan antikorların da aynı düzeyde hasarlayıcı etkisi düşünülecek olursa kümülatif etki DSA düzeyiyle orantılı olacaktır.

Grefti rejekte olmuş 825 böbrek hastası ile yapılan bir çalışmada 792 (%92) hastanın HLA antikorları olduğu bulunmuştur. [65] Böbreği rejekte olan çoğu transplant hastasında HLA antikorları olmasına rağmen, bazı hastalarda HLA antikorları bulunmamıştır. Po-chang Lee ve arkadaşları hiçbir zaman anti-HLA antikorları geliştirmemiş olan 80 hastanın 16'sında (%20) greftin rejekte olduğunu bildirmişlerdir. [66] Worthington ve arkadaşları da anti-HLA antikorları negatif olarak kalan 64 hastanın %11'inin greftlerinin rejekte olduğunu bildirmiştir. [67] Bizim çalışmamızda rejekte olan hastaların %42.9'unun takiplerindeki bakılan donör spesifik antikorları negatif, %57.1'inin donör spesifik antikorları pozitif. DSAsı negatif olan grupta da rejeksiyon oranı yüksekliği dikkat çekiciydi. Bu hastaların kronik rejeksiyona neden olan anti-HLA antikorları dışında başka antikorları olup olmadığı sorusu araştırmacıları, transplant-ilişkili yeni antikorlar olan MICA (MHC class I polypeptide-related sequence A) ve MICB (MHC class I polypeptide-related sequence B) antikorları ile ilgili çalışmalara yönlendirmiştir. Böbrekleri rejekte olmuş hastaların serumlarındaki MICA ve MICB antikorları özel ilgi alanına girmektedir çünkü bu antijenler lenfositlerin üzerinde değil endotel hücrelerin üzerinde bulunan HLA dışı antijenlerdir ve anti MICA antikorları grefti rejekte olan hastalarda bulunmuştur.[68] Çalışmamızdaki veriler de rejeksiyon sebebi olarak donör spesifik antikor dışında diğer antikorların olabileceğini desteklemektedir.

Serum kreatinin düzeyi kronik hasar bulguları ciddi düzeye ulaştığında artmakta ve bu nedenle gelişmekte olan hasara yönelik klinik izlemde geç bilgi vereceği düşünülmektedir. Bu sebeple immünolojik hasarın ve duyarlaşmanın daha iyi bir belirleyici ile öngörülmesi son dönemde birçok merkezde araştırılmakta ve anti-HLA antikorlarının nakil sonrasında monitorizasyonunun, uzun dönemde kronik immün hasarın saptanmasında ve greft rejeksiyonu gelişiminde iyi bir yöntem olacağı düşünülmektedir. Bunun yanında çalışmamızda rejeksiyon ile biyokimyasal parametrelerin değişimi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde GFR ve kreatinin değişimi anlamlı bulunmuştur. GFR ve kreatinindeki değişime göre rejeksiyon öngörülüp biyopsi planlandığı düşünülürse bu da göstermektedir ki günümüzde rejeksiyon açısından klinisyeni uyaran en önemli göstergeler hala GFR ve kreatinin değerindeki değişimlerdir.

Totur tarafından yapılan bir çalışmada da 25 renal nakilli hastanın nakil öncesi ve sonrası PRA ve DSA değerleri incelenmiş olup, 1 hastada (%4) de novo DSA oluşumu gözlenmiş olup bu hasta nakil sonrası 1 yıl içinde rejeksiyonla böbreğini kaybetmiştir. Ayrıca aynı çalışmada PRA pozitif ve negatif hastaların, son kreatinin değerleri esas alınarak GFR sonuçları hesaplandığında, istatistiksel olarak anlamsız sonuç elde edilmiştir. [69] Mamadovun yaptığı çalışmada DSA pozitif ve negatif hastalarda eş zamanlı kreatinin değerleri karşılaştırılmış ve DSA pozitif hastaların ortalama kreatinini daha yüksek bulunmuştur. DSA pozitif grupta ortalama kreatinin değeri 1.405 iken DSA negatif grupta 1.140 idi. [70] Bizim çalışmamızda ise ileri dönem takiplerde DSA pozitif olan hastaların ortalama kreatinini $1.45 \pm 0,75$, DSA negatif olan hastaların ortalama kreatinini $1.31 \pm 0,46$ mg/dl idi.

Biyokimyasal parametrelerdeki değişimin rejeksiyonla ilişkisine baktığımızda GFR ve kreatinin değişimi anlamlı çıkarken, DSA değişimi ile ilişkisinde ise GFR, kreatinin, sodyum, platelet ve proteinürideki değişim anlamlı bulunmuştur. Nakil öncesi DSA durumu ve DSAnın nakilden sonra pozitifleşmesi rejeksiyon açısından riskli olarak bilinse de bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Rejeksiyon oranı olarak nakil öncesi DSA pozitif veya nakilden sonra DSA pozitifleşen grup daha yüksekti.

Yaptığımız lojistik regresyon analizi sonucunda takip dönemindeki nötrofil değerlerindeki her bir birim artış rejeksiyon ile 2,13 kat ilişkili bulunurken; takip GFR değerlerindeki her bir birim düşüş 1,11 kat artmış rejeksiyon olasılığı ile ilişkili bulundu. Nötrofil artışı inflamasyonun habercisi olarak düşünülürse nötrofil artışı ile rejeksiyondaki risk artışı beklenen bir bulguydu.

GFR ise günümüzde bozulmuş böbrek fonksiyonunun iyi bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Nakil polikliniklerindeki takiplerde de azalmış GFR değeri klinisyeni rejeksiyon açısından uyarmaktadır . Çalışmamıza göre takip dönemindeki GFR deki bir birim düşüş 1,11 kat artmış rejeksiyon ile ilişkili bulunurken GFR değerlerinin 40, 60, 80 ml/dk gibi değerlerle önümüze gelmesi rejeksiyon açısından ciddi bir belirteç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

- Pek çok çalışmada DSA antikorları; akut rejeksiyon, rejeksiyon atak sayısı, kronik rejeksiyon ve greft sağkalımında azalma arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da DSA'nın nakil öncesi pozitifliğinin rejeksiyon riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Rejeksiyon sonrası pozitifleşen DSA değeri için de rejeksiyon oranı artmış olarak bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamsızdır.

- C1q + DSA'ların C1q - DSA'ya kıyasla daha yüksek red ve greft kaybı riskine sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamızda DSA pozitifliğiyle rejeksiyon ilişkisinin anlamlandırılmamasının sebebi C1q negatifliği olabilir. DSA düzeyi artan hastaların tamamında rejeksiyon gelişmemesinin bir sebebi de uyum ("accomodation") ile açıklanmıştır.

- Çalışmamızda rejeke olan hastaların %42.9'unun takiplerindeki bakılan donör spesifik antikoru negatif, %57.1'inin donör spesifik antikoru pozitif. DSAsı negatif olan grupta da rejeksiyon oranı yüksekliği dikkat çekiciydi. Bu hastalar için kronik rejeksiyona neden olan anti-HLA antikorları dışında başka antikorların olup olmadığı ile alakalı ek araştırmalar gerekmektedir.

-Rejeksiyonu bağımsız olarak tahmin ettiren parametrelerden takip dönemindeki nötrofil değerlerindeki her bir birim artış rejeksiyon ile 2,13 kat ilişkili bulunurken; takip GFR değerlerindeki her bir birim düşüş 1,11 kat artmış rejeksiyon olasılığı ile ilişkili bulundu.

-Tüm çalışmalara rağmen böbrek nakilli hastalarda immünolojik monitorizasyonun HLA antikor gelişimi takibi ile yapıp yapılamayacağı konusu hala net değildir. HLA antikor gelişimi rejeksiyon için risk olsa da hastaların bir kısmında antikor gelişmesine rağmen greft fonksiyonu normal seyretmektedir. Bu sebeple antikorların titresini, tipi, pozitifleşme zamanı ve uygulanan tedaviler ile olan ilişkileri daha detaylı araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Stevens, P.E. and A. Levin, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Annals of internal medicine, 2013. **158**(11): p. 825-830.
2. Süleymanlar, G., et al., *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2013: p. 743-800.
3. Kdigo, A., *Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. Kidney Int Suppl, 2012. **2**(1): p. 1-138.
4. Collins, A.J., et al., *United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease*. Kidney international supplements, 2015. **5**(1): p. 2-7.
5. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **26**(6): p. 1862-1871.
6. Qureshi, A.R., et al., *Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(suppl 1): p. S28-S36.
7. Süleymanlar G, A.K., Seyahi N, *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2018*. 2019.
8. Eknoyan, G., et al., *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney Int, 2013. **3**(1): p. 5-14.
9. Abecassis, M., et al., *Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **3**(2): p. 471-480.
10. Harrison, E.M., G.C. Oniscu, and J.L. Forsythe, *Equity of access to kidney transplantation: to what extent should international guidelines differ?* Transplantation, 2012. **94**(7): p. 669-670.
11. Yılmaz, M. and A. Karakoç, *Böbrek Naklinde Alıcı ve Donörlerin Değerlendirilmesi*. Nefroloji Hemşireliği Dergisi. **10**(2): p. 31-38.
12. Health, U.D.o. and H. Services, *OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network*. Rep. Liver Transpl. Tex. Transpl. Cent. Available at <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/regional-data> (accessed on 4 May 2016), 2014.
13. Davis, C.L., *Evaluation of the living kidney donor: current perspectives*. American Journal of Kidney Diseases, 2004. **43**(3): p. 508-530.
14. OĞUZ, F.S., *TRANSPLANTASYON IMMÜNOLOJİSİ*. TRANSPLANTASYON Nefrolojisi: p. 27.
15. Schulze, M.-S.E. and K.W. Wucherpfennig, *The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway*. Current opinion in immunology, 2012. **24**(1): p. 105-111.
16. Pross, S., *Major Histocompatibility Complex*. 2007.
17. Trowsdale, J., *The MHC, disease and selection*. Immunology letters, 2011. **137**(1-2): p. 1-8.
18. Halloran, P., A. Wadgymar, and P. Autenried, *The regulation of expression of major histocompatibility complex products*. Transplantation, 1986. **41**(4): p. 413-420.
19. https://www.uptodate.com/contents/major-histocompatibility-complex-mhc-structure-and-function?search=mhc&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. 2020.
20. Sumitran-Holgersson, S., *HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2001. **16**(5): p. 897-904.
21. Claas, F.H. and J.J. van Rood, *The hyperimmunized patient: from sensitization toward transplantation*. Transplant International, 1988. **1**(2): p. 53-57.

22. Mayer, G., *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine. Available [online] < <http://pathmicro.med.sc.edu/ghaffar/innate.htm> >, retrieved on 10th May, 2010.
23. Sayegh, M.H. and L.A. Turka, *The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(25): p. 1813-1821.
24. https://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-cellular-immune-response-t-cells-and-cytokines?search=ANTIGEN%20PRESENTING%20CELLS§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H2&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display_rank=2#H2. 2020.
25. Wyburn, K.R., et al., *The role of macrophages in allograft rejection*. Transplantation, 2005. **80**(12): p. 1641-1647.
26. Lakkis, F.G. and M.H. Sayegh, *Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance*. Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(9): p. 2402-2410.
27. Pratt, J.R., S.A. Basheer, and S.H. Sacks, *Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection*. Nature medicine, 2002. **8**(6): p. 582-587.
28. <http://www.hla.alleles.org> .
29. Horton, R., et al., *Gene map of the extended human MHC*. Nature Reviews Genetics, 2004. **5**(12): p. 889-899.
30. Travers, P., K. Murphy, and M. Walport, *Janeway's Immunobiology*. Garland Science. 2007.
31. https://www.uptodate.com/contents/human-leukocyte-antigens-hla-a-roadmap?search=mhc&topicRef=3969&source=related_link. 2020.
32. Robinson, J., et al., *The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases*. Nucleic acids research, 2015. **43**(D1): p. D423-D431.
33. Milford, E. and C. Carpenter, *Adaptive immunity: Histocompatibility antigens and immune response genes*. ACP Medicine, 2004.
34. <http://www.hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>.
35. Pirim, I., et al., *De novo produced anti-human leukocyte antigen antibodies relation to alloimmunity in patients with chronic renal failure*. Genetic testing and molecular biomarkers, 2015. **19**(6): p. 335-338.
36. Fuggle, S.V. and S. Martin, *Tools for human leukocyte antigen antibody detection and their application to transplanting sensitized patients*. Transplantation, 2008. **86**(3): p. 384-390.
37. Tait, B.D., et al., *Luminex technology for HLA antibody detection in organ transplantation*. Nephrology, 2009. **14**(2): p. 247-254.
38. Pretl, K., et al., *Accurate, rapid characterization of HLA-specific antibody using luminex technology*. Human Immunology, 2003. **10**(64): p. S108.
39. Hennessy P, A.P., Orosz C, *Crossmatches using solubilized alloantigens*, in *ASHI Procedure Manual*. p. pgs 1-4.
40. Güngör, T.H., *Kadavra vericili böbrek nakli için çağrılan hastalara yapılan farklı cross-match testlerinin karşılaştırılması*. 2017.
41. Boldt, B., et al., *Donor-Specific Antibody Detection by Luminex: P-248*. Tissue Antigens, 2006. **67**(6): p. 554-555.
42. Morris, P., et al., *Serotyping for homotransplantation. XXII, Specificity of cytotoxic antibodies developing after renal transplantation*. Br Med J, 1969. **1**(5646): p. 758-759.
43. Jeannet, M., et al., *Humoral antibodies in renal allotransplantation in man*. New England Journal of Medicine, 1970. **282**(3): p. 111-117.
44. McKenna, R.M., S.K. Takemoto, and P.I. Terasaki, *ANTI-HLA ANTIBODIES AFTER SOLID ORGAN TRANSPLANTATION1*. Transplantation, 2000. **69**(3): p. 319-326.
45. Terasaki, P.I., *Humoral theory of transplantation*. American Journal of Transplantation, 2003. **3**(6): p. 665-673.

46. Kaufman, A., et al., *Analysis of AHG-PRA and ELISA-PRA in kidney transplant patients with acute rejection episodes*. *Transplant immunology*, 2003. **11**(2): p. 175-178.
47. Fernández-Fresnedo, G., et al., *Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. **18**(5): p. 990-995.
48. Pelletier, R.P., et al., *Clinical significance of MHC-reactive alloantibodies that develop after kidney or kidney–pancreas transplantation*. *American journal of transplantation*, 2002. **2**(2): p. 134-141.
49. Panigrahi, A., et al. *Immunological monitoring of posttransplant allograft sensitization following living related donor renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2004. Elsevier.
50. Varnavidou-Nicolaidou, A., et al. *HLA class I donor-specific triplet antibodies detected after renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2004. Elsevier.
51. Hourmant, M., et al., *Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non–donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. **16**(9): p. 2804-2812.
52. Heilman, R.L., et al., *De novo donor-specific human leukocyte antigen antibodies early after kidney transplantation*. *Transplantation*, 2014. **98**(12): p. 1310-1315.
53. Sureshkumar, K.K., et al., *Antibody-mediated rejection following renal transplantation*. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2007. **8**(7): p. 913-921.
54. Piazza, A., et al., *Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques1*. *Transplantation*, 2001. **71**(8): p. 1106-1112.
55. Crespo, M., et al., *ACUTE HUMORAL REJECTION IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS: I. INCIDENCE, SEROLOGY AND CLINICAL CHARACTERISTICS1*. *Transplantation*, 2001. **71**(5): p. 652-658.
56. Yell, M., et al., *C1q binding activity of de novo donor-specific HLA antibodies in renal transplant recipients with and without antibody-mediated rejection*. *Transplantation*, 2015. **99**(6): p. 1151-1155.
57. Sutherland, S.M., et al., *Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss*. *Pediatric transplantation*, 2012. **16**(1): p. 12-17.
58. Li, X., et al., *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.
59. KEVEN, K., et al., *Vericiye Özgü Antikor Pozitif Olgularda Böbrek Nakli: Tek Merkez Deneyimi Renal Transplantation in Donor Specific Antibody Positive Sensitized Patients: Single Center Experience*.
60. Terasaki, P.I. and J. Cai, *Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation*. *Transplantation*, 2008. **86**(3): p. 377-383.
61. Lachmann, N., 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.
62. Zhang, Q., et al., *Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction*. *Transplantation*, 2005. **79**(5): p. 591-598.
63. Mao, Q., et al., *Analysis of HLA class I specific antibodies in patients with failed allografts*. *Transplantation*, 2007. **83**(1): p. 54-61.
64. Cai, J., et al., *DEVELOPMENT OF NON-DONOR SPECIFIC HLA CLASS II ANTIBODIES IN ALLOGRAFT RECIPIENTS IS ASSOCIATED WITH SHARED EPITOPES WITH MISMATCHED DONOR ANTIGENS*. *Transplantation*, 2006. **82**(1): p. 244-245.

65. El-Awar, N., et al. *Almost all patients who are waiting for a regraft of a kidney transplant have anti-HLA antibodies.* in *Transplantation proceedings.* 2002.
66. Lee, P.-C., et al., *All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies.* *Transplantation,* 2002. **74**(8): p. 1192-1194.
67. Worthington, J., et al. *An association between posttransplant antibody production and renal transplant rejection.* in *Transplantation proceedings.* 2001.
68. Zou, Y., et al., *MICA is a target for complement-dependent cytotoxicity with mouse monoclonal antibodies and human alloantibodies.* *Human immunology,* 2002. **63**(1): p. 30-39.
69. Totur, İ., *Kadavradan yapılan böbrek nakillerinde, hasta-verici çiftlerinin HLA-DQ uyumunun saptanması ve nakil sonrası dönemde de novo ANTI-HLA antikorlarının araştırılması.* 2017.
70. MAMATOV, E.Y. and A.T.D. TÜZÜNER, *Donör spesifik antikor pozitif ve negatif renal transplant alıcılarında neutrophile gelatinase associated lipokalinin rejeksiyon açısından öneminin araştırılması.* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı.



