

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**BÖBREK NAKLİ SONRASI AKUT HUMORAL
REJEKSİYON TANISI ALAN HASTALARIN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayşenur YALÇINTAŞ

Ankara / 2015

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**BÖBREK NAKLİ SONRASI AKUT HUMORAL
REJEKSİYON TANISI ALAN HASTALARIN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayşenur YALÇINTAŞ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Turan ÇOLAK

Ankara / 2015

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal' a ve Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Ali Haberal' a,

İç Hastalıkları asistanlık eğitimim süresince, bilimselliğin hakim olduğu bir ortamda, saygı ve sevgi çerçevesinde çalıştığımız başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. A. Eftal Yücel ve tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında esirgemediği değerli bilgileri, yol göstericiliği, desteği, anlayışı, güleryüzü ve üzerimdeki bütün emeklerinin yanı sıra birlikte çalışmaktan onur duyduğum, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan, tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Turan Çolak' a

Bilgi ve deneyimini, sevgi ve sabırla bizlere aktaran, tükenmeyen enerjisi ile bizlere örnek olan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. C. Burak Sayın'a

Değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Dilek Göküstün, Uzm. Dr. Efe Hasdemir, Uzm. Dr. Müzeyyen Temel' e

Bu zahmetli yolda dayanışma ve sevgi içinde omuz omuza çalıştığımız sevgili arkadaşlarım Dr. Gaye Kalacı Katayıfçı, Dr. R. Sevgi Cenan, Dr. Gökhan Atay, Dr. Caner Candar, Dr. Meltem Erdoğan Kaynar' a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Tuğba İzci, Dr. Çağdaş Şahap Oygür, Dr. Saliha Yıldırım, Dr. Begüm Erdemir, Dr. Zeynep Melekoğlu Ellik, Dr. Sinem Ören, Dr. Arzu Or, Dr. Mehmet Şahin Gülel, Dr. Cansu Atbaş, Dr. Bahruz Hasanov, Dr. Nurjihan Musayeva' ya

Hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgili dostlarım Canay Erdoğan ve Guyem Kolbaşı Özgen'e

Her zaman yanımda olan, sonsuz destekleri ve üzerimdeki emekleri için sevgili ailem İhsan Yalçıntaş, Birsen Yalçıntaş ve Büşra Yalçıntaş' a

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ayşenur Yalçıntaş

Ankara 2015

ÖZET

Böbrek nakli sonrası akut humoral rejeksiyon (AHR) greft yaşam süresini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Serum kreatinin düzeyine göre böbrek biyopsisi kararı verilmesi tanıda geç kalınmasına ve tedavinin başarı oranının düşmesine neden olmaktadır. Yoğun konvansiyonel immunsupresif tedavilere rağmen AHR oranı yüksektir ve tanı alındığında 1 yıllık greft yaşam süresi %15-50 arasında değişmektedir. Bu çalışmada AHR için riskli hastaların tespit edilmesi ve bu hastalara erken tanı konularak greft yaşam sürelerinin artırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılmış olan ve 2006-2015 yılları arasında greft böbrek biyopsisi ile AHR tanısı almış 124 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak yine Başkent Üniversitesi'nde böbrek nakli olmuş ancak AHR tanısı almamış 75 hastanın verileri incelendi. Hastaların AHR açısından riskleri incelendiğinde, donör yaşı, diyalizde kan transfüzyonu yapılmış olması ve en önemlisi böbrek nakli öncesi PRA pozitifliği, AHR gelişimi için risk faktörleri olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 7'sinde, böbrek nakli öncesi PRA pozitifliği vardı ve bu hastaların hepsinde böbrek nakli sonrası AHR gelişmiştir.

Takrolimusun kullanıma girmesiyle AHR oranlarında düşme gözlenmiştir. AHR oranı en fazla mTOR inhibitörü alan hastalarda görülmektedir. Bu nedenle AHR riski yüksek olan sensitize hastalara kontrendikasyon olmadığı sürece takrolimus içeren immunsupresif tedavi uygulanmalıdır.

Greft böbrek biyopsisi ile AHR tanısı alan hastaların patolojik incelemesinde, C4d nin diffüz boyanması ve fibrozis indeksi (>%50) yüksek olan vakalarda greft kaybı daha yüksek görülmektedir. Fibrozis indeksi yüksek hastaların tanı aldıkları dönemde serum kreatinin değerleri yüksek saptanmıştır (2,2±0,9 mg/dL - 3,7±1,7 mg/dL). Greft kaybı oranı da fibrozis indeksi düşük gruba göre daha yüksek saptanmıştır.

AHR riski yüksek hastalarda erken tanı ve tedavi ve prognozun daha iyi olması için AHR'nun erken göstergesi olan DSA'nın periyodik olarak çalışılması, bunun mümkün olmadığı durumlarda kreatinin yükselmesi beklenmeden protokol biyopsileri ile erken tanı konulması greft yaşam süresini uzatmak için gereklidir.

Anahtar Kelime: Akut humoral rejeksiyon, Böbrek fonksiyonu, Greft yaşam süresi

ABSTRACT

Acute humoral rejection (AHR) has recently been recognized as an important cause of early renal allograft loss because it is frequently unresponsive to conventional antirejection therapy. After diagnosis, first year allograft survival is approximately 15-50%. Graft biopsy decision generally depends on the elevation of serum creatinine level; it leads late diagnosis and less treatment success. In this study we aimed to clarify the patients who have risk for AHR and improve their allograft survival by early diagnosis.

124 patients, who underwent kidney transplantation at Başkent University and diagnosed as AHR between 2006-2105, were included in the study. Another 75 patients without AHR diagnosis were added as control group. All subjects' data were investigated retrospectively according to AHR risk factors.

Results revealed that donor age and previous blood transfusion were risk factors for AHR. The most important factor was presence of anti-HLA antibodies. There were 7 patients having positive anti-HLA antibody and all of them developed AHR during follow up period.

After use of tacrolimus, AHR rate began to fall down. Higher AHR rate is seen in patients who were under mTOR inhibitor treatment. So tacromilus must be used in patients under AHR risk unless contraindication.

Diffuse C4d staining and higher fibrosis index (>50%) in the pathology specimen, had worst graft survival compared to others. We determined higher serum creatinine level in patients with higher fibrosis index (2.2 ± 0.9 mg/dL – 3.7 ± 1.7 mg/dL). Their allograft loss was higher than low fibrosis index patients.

In order to early diagnosis and better graft survival, PRA or if possible DSA must be performed periodically. Whenever this isn't possible protocol biopsy could be performed before early elevation of serum creatinine levels.

Key words: Acute humoral rejection, Renal function, Graft survival

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Humoral Rejeksiyon	3
2.2. Kompleman Sistemi	4
2.2.1. Böbrek Naklinde Komplemanın Rolü	7
2.2.1.1. İskemi/Reperfüzyon Hasarı	7
2.3. Akut Humoral Rejeksiyon ve AHR Tanısı Konulması	8
2.3.1. C4d boyanması	10
2.3.2. Pozitif C4d Boyanmasının Tanımı	11
2.3.3. AHR Tanısı	11
2.4. Akut Humoral Rejeksiyonda Risk Faktörleri	13
2.4.1. Böbrek Nakli Öncesi Sensitizasyon	13
2.4.2. Eritrosit Transfüzyonu	15
2.5. AHR' da Ayırıcı Tanı	15
2.6. AHR Tedavisi	16
2.6.1. AHR dan Korunmak İçin Desensitizasyon	18
2.6.1.1. Yüksek Doz IVIG	19
2.6.1.2. PF + IVIG	20
2.6.1.3. Tedavide Anti-Lenfosit Antikor Azaltıcı İlaçların Rolü ...	21
2.6.2. Plazmaferez/Plazma Değişimi veya İmmünadsorbsiyon	21
2.6.3. İntravenöz Poliklonal İmmünglobulin	22
2.6.4. Anti-B Hücre Tedavi Stratejileri	24

2.6.5.	Anti Donör Antikorlarını Kontrol Etmede İmmünesupresif İlaçların Rolü	25
2.6.6.	Proteozom İnhibisyonu – Bortezomib	26
2.6.7	Kompleman İnhibitörleri: Eculizumab (anti-C5 ve C1 İnhibitörü).	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4.	BULGULAR.....	31
4.1.	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	31
4.2.	AHR Gelişen Hastalarda Patolojik Değişkenler.....	34
4.3.	AHR Gelişen Hastalarda Greft Kaybı Varlığıyla İlişkili Değişkenler.....	35
5.	TARTIŞMA.....	38
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7.	KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

DSA	Donör Spesifik Antijen
HLA	Major Histokompatibilite Kompleks
AHR	Akut Humoral Rejeksiyon
CDC	Kompleman Bağımlı Sitotoksiste
MFI	Mean Fluorescence İntensity
ATG	Anti Timosit Globulin
IVIG	İntravenöz İmmunglobulin
PTC	Peritübüler Kapiller Membran
IF	İmmunfloresan
NK	Naturel Killer
IHC	İmmünhistokimyasal
MAC	Membran Atak Kompleksi
PF	Plazmaferez
IA	Immunoadsorbsiyon
CMV	Sitomegalovirüs
MMF	Mikofenolat mofetil
PNH	Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
I/R	İskemi/reperfüzyon
CYA	Siklosporin
PRA	Panel Reaktif Antikor
MICA	MHC Class 1 related Chain A
AZA	Azatioprin
DGF	Gecikmiş Greft Kaybı
RRT	Renal Replasman Tedavisi
HD	Hemodiyaliz
PD	Periton Diyalizi
UKM	Ulusal Koordinasyon Merkezi
TAC	Takrolimus
CNI	Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi

AMI Akut Miyokard İnfarktüsü

TABLÖLAR

Tablo 1: Akut antikor aracılı rejeksiyon için tanısal kriterler	13
Tablo 2: PF veya IA ile AHR için Tedavi Stratejileri	23
Tablo 3: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	32
Tablo 4: AHR gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda Tx süresi, Tx öncesi kan transfüzyonu, Greft kaybı açısından karşılaştırılması	33
Tablo 5: AHR gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının re-trans, kullanılan immunsupresif ilaçlar ve Tx öncesi PRA değerleri açısından karşılaştırılması	34
Tablo 6: AHR gelişen hastalarda patolojik değişkenler sonuç tablosu	34
Tablo 7: AHR gelişen hastalarda greft kaybı varlığı ile değişkenlerin karşılaştırılması sonuç tablosu	36

ŞEKİLLER

Şekil 1: AHR Evreleri	4
Şekil 2: Kompleman sisteminin 3 tip aktivasyonu	5
Şekil 3: Kompleman sisteminin ana parçaları ve etki yerleri	6
Şekil 4: AHR tedavi seçenekleri	17
Şekil 5: Bortezomib etki mekanizması	26
Şekil 6: AHR tedavisi özeti	28
Şekil 7: AHR gelişen hastalarda patolojik değişkenler sonuç grafisi	35
Şekil 8: Fibrozis İndeksi	35
Şekil 9: AHR tanısı aldığı dönemdeki kreatinin değeri	37

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli sonrası rejeksiyon sınıflaması için Banff kriterleri kullanılmaktaydı. Rejeksiyonun sadece hücresel olduğu ve greft böbrek biyopsilerinde nötrofillerin varlığının bunun bir işareti olduğuna inanılmaktaydı. İlk defa Paul Terasaki "Organ naklinin geç dönemlerinde rejeksiyonlarda antikorların da rolü olmalıdır" tezini ortaya attı. Ancak herhangi bir doku belirteci olmadığı için bu tez doğrulanamadı. Daha sonra P. Halloran "de novo" DSA oluşumu ile rejeksiyon arasında kötü prognozu ortaya koymuştur. Son olarak H. Feucht, peritübüler kapillerlerde C4d depozitlerinin depolandığını ve bunun greft disfonksiyonuna yol açtığını göstermesi ile Akut Humoral Rejeksiyon tanımı ortaya çıkmıştır.

Greft böbrek biyopsilerinde C4d pozitifliği ve DSA ile korelasyon yapıldığında böbrek nakli sonrası AHR oranı %2-10 arasında olduğu görülmektedir. (1) Tüm rejeksiyonlar göz önüne alındığında AHR'nun %20 ila 30'unu oluşturduğu görülmektedir. (2) AHR'nun hücresel rejeksiyondan daha az görülmesiyle birlikte greft kayıp oranı çok daha fazladır (sırasıyla %10 - %27). (3) Bu nedenle AHR'un risk faktörlerinin bilinmesi, erken tanı ve uygun tedavi greft yaşam süresinin uzatılması açısından hayati önem taşımaktadır.

AHR için risk faktörleri olarak; Böbrek nakli öncesi sensitizasyon, re-trans, PRA ve DSA pozitifliği, cross match pozitifliği, böbrek nakli öncesi kan transfüzyonu, multipar kadın, re-trans hastalarında greft nefrektomi yapılmaması gibi faktörler öne sürülmektedir. (4)

AHR'nun tedavisinde plazmaferez, IVIG, Rituximab, Bortezomib gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Günümüzde AHR tanısı alan hastalarda başlangıç tedavisi olarak PF + IVIG, etkisiz olduğu durumlarda ardından Rituximab, bunun da etkisiz olduğu durumlarda Bortezomib uygulaması yapılmaktadır. (5) AHR atağı geçiren hastalarda greft yaşam süresi yaklaşık olarak %80 olarak verilmesine rağmen bu rakam 1 yıllık süreyi kapsamaktadır ve uzun vadede çok daha düşük seviyededir. Ayrıca AHR

tedavisinde kullanılan ilaçların maliyeti çok yüksektir. Günümüzde sadece bir seans IVIG + Rituximab tedavisinin maliyeti yaklaşık olarak 28 000 TL dir.

Bu çalışmadaki amacımız, AHR için risk faktörlerini belirlemek, bu risk faktörlerinden önemli olanları tespit etmek ve bu özellikleri taşıyan böbrek nakli hazırlığındaki hastaların erken tanı ve tedavisini sağlamak, AHR tanı ve tedavisini almış hastaların prognostik parametrelerini belirlemektir.

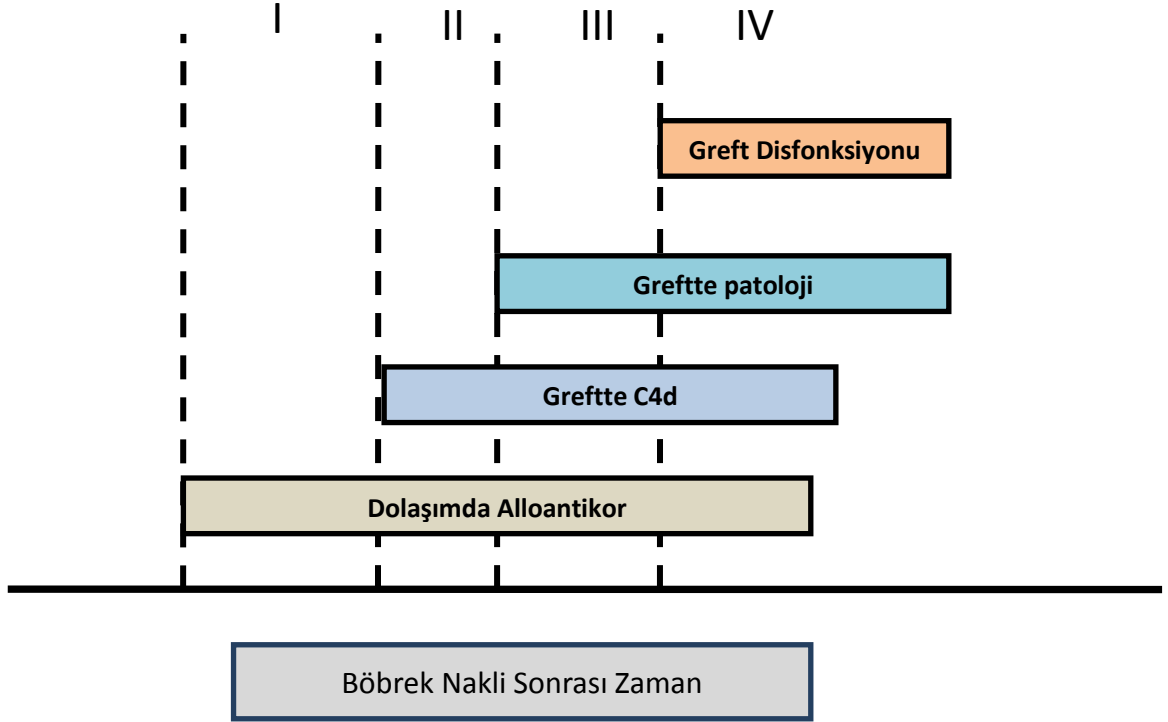
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Humoral Rejeksiyon

Böbrek naklinde DSA varlığı 1960'lardan beri bilinmektedir. DSA'nın primer olarak HLA antijenlerine karşı olduğu, bunun ciddi ve irreversible böbrek hasarına yol açtığı bilinmektedir. Antikor bağımlı rejeksiyonun greft rejeksiyonunda rol oynadığı ABO uyumsuz böbrek nakillerinde ve xenotransplantasyonda ortaya çıkmıştır. Ancak son 20 yılda hücrel rejeksiyon için tedavi seçenekleri sunulsa da AHR tedavisi için daha az çalışma yapılmıştır. (6, 7) Humoral immün mekanizmanın sadece hiperakut rejeksiyona yol açmadığı, diğer tip akut ve kronik rejeksiyonda rol oynadığı gösterilmiştir. (8- 10) AHR tanımı ortaya atıldığında ilk olarak post-transplant seroloji ve/veya greft böbrek histopatolojisinde DSA pozitif rejeksiyonu düşündüren patognomonik morfolojik bulgulara dayanılarak yapıyordu. (8,11,12) Daha yakın dönemde Feucht, C4d' yi yeni AHR rejeksiyon markeri olarak ortaya koymuştur. (8,13,14) Bu kompleman ürünü kapiller duvara stabil olarak bağlanmakta ve immünohistokimyasal olarak rahatlıkla tespit edilebilmektedir. "Banff 97 Classification of Renal Allograft Rejection" kriterlerine eklenmiş ve günümüzde AHR'nun tanısında önemli bir marker haline gelmiştir.

Günümüzde protokol biyopsilerini birçok merkez uygulamamaktadır. Böbrek nakilli hastanın takibinde greft böbrek fonksiyonlarında bozulma görülürse biyopsi yapılmaktadır. AHR'nun greft böbreğe hasar verebilmesi için bazı aşamalardan geçmesi gerekmektedir. (şekil 1) Klinik olarak greft disfonksiyonu oluşmadan çok önce dolaşımda alloantikorlar ve greft böbrekte C4d depolanması oluşmaktadır. Bu nedenle AHR için risk faktörlerini belirlemenin greft yaşam süresini uzatmak açısından hayati önemi vardır

AHR EVRELERİ



Şekil 1: AHR Evreleri

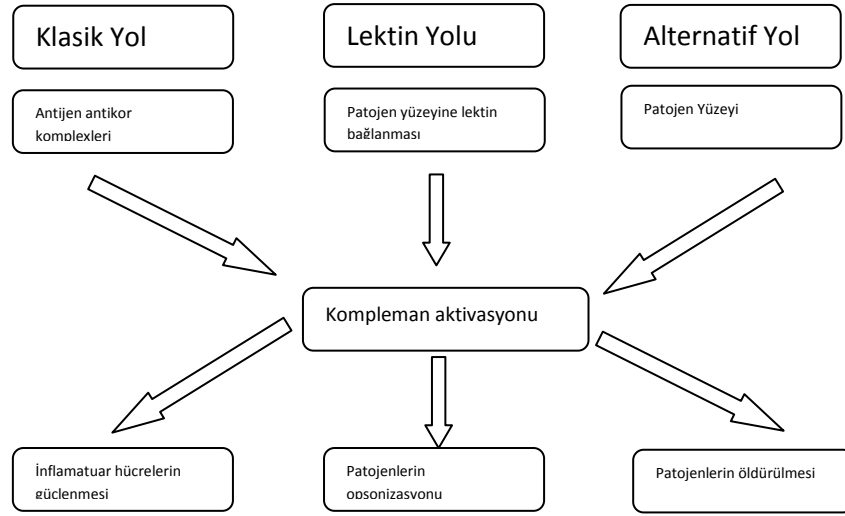
AHR tanı ve tedavisini anlamak için ilk olarak kompleman sistemini bilmek gerekir.

2.2. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, birbirleri ile etkileşime giren çeşitli proteinlerden oluşan bir proteolitik sistemdir. Enfeksiyonlar ile savaşta opsonizasyon ve çeşitli inflamatuvar cevapların indüklenmesini sağlarlar. Bu enzim sistemi tüm vücutta bulunur ve "zimojen" olarak adlandırılır. Normalde inaktif olan bu proteolitik enzimler inflamatuvar bölgede aktif hale gelirler ve potent inflamatuvar olayları tetiklerler. Bu enzim sisteminde bir zimojen kendi substratını parçalayarak aktive eder. Başlangıçta küçük bir miktar enzim, amplifiye olarak büyük miktarlardaki enzimi aktive eder. Bu kontrolsüz

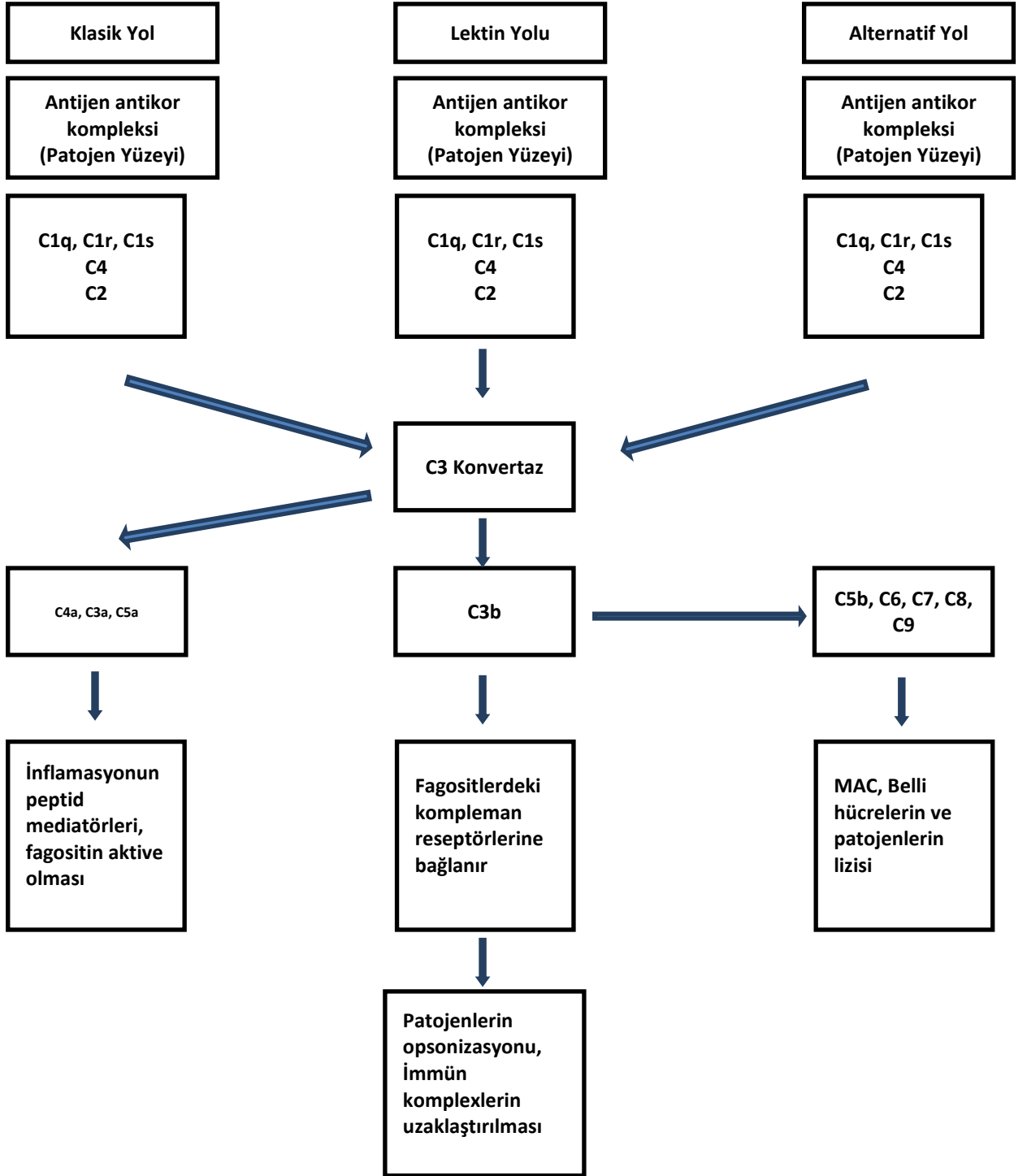
kaskadı inhibe eden birçok regülatuar mekanizma vardır. Bu tip tetiklenen enzim kaskadına diğer bir örnek koagülasyon kaskadıdır. Burada da damarlardaki küçük bir hasar büyük bir trombus oluşmasına yol açar.

Kompleman sisteminin aktivasyonu için 3 ana yol vardır. Bu 3 ayrı sistem için başlangıç molekülü değişik olsa bile aynı efektör moleküller oluşur. (şekil 2)



Şekil 2: Kompleman sisteminin 3 tip aktivasyonu

İnfeksiyonun başlangıç aşamasında kompleman sistemi patojenin herhangi bir yüzey antijeni ile aktive olabilir. Patojenin özelliğine göre 3 ana yoldan birisi ile aktive olur.(şekil 3)



Şekil 3: Kompleman sisteminin ana parçaları ve etki yerleri

Klasik yol, kaskadın ilk proteini olan C1q'nun patojen yüzeyine direkt bağlanması ile başlar. C1q ayrıca doğal ve kazanılmış immünitinin anahtar bağlantısı olan antijen-antikor kompleksine bağlanarak da aktive olabilir. Mannan-binding lektin yolu (MB-lektin yolu) ise, virus ve bakterilerin yüzeyinde bulunan mannoz-içeren

karbonhidratlar ile aktive edilir. Son olarak alternatif yol ise, spontan olarak aktive olan kompleman komponentlerinin patojenin yüzeyine bağlanması ile başlar. Her üç yolun aktivasyonu sonucu C3 konvertaz denilen proteaz oluşur. Bu olay kompleman sisteminin erken olayı olarak bilinmektedir ve C3 konvertaz, inaktif zimojenleri büyük ve küçük parça olarak ikiye böler. Büyük parça, aktif serin proteazdır. Büyük parça patojenin yüzeyinde kalır ve diğer zimojenin parçalanarak aktive olması patojenin yüzeyinde gerçekleşir. Küçük parça ise reaksiyon sahasından uzaklaşır ve soluble mediator olarak rol oynar.

Klasik Yol C1 kompleksinin aktivasyonu ile başlar: C1q, antijen ile birleşmiş antikorlara bağlanarak humoral immün sistem ile kompleman sistemi arasında köprü kurar. C1q ayrıca direkt olarak antijenlere bağlanarak kompleman sistemini aktive edebilir. Klasik yolda C1q, C4 ve C2' yi iki ana parçaya ayırır. C4b ve C2b birlikte C3 konvertazı oluştururlar. C3a' nın patojenin yüzeyini kapsamaları için büyük miktarlarda olması gereklidir. Aynı zamanda C3b ise inflamatuvar sistemi aktive eder. AHR' da HLA' ya bağlı antikorlar önemli olduğundan ve HLA kompleman sistemini sadece klasik yoldan aktive ettiğinden bu yol önemlidir.

2.2.1. Böbrek Naklinde Komplemanın Rolü

2.2.1.1. İskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı

I/R hasarı solid organ naklinin beklenen bir sonucu olup; iskemik verici organın alıcının damar sistemine tekrar bağlanması ile gelişir. Bu, endotel hücre hasarına yol açarak bazı inflamatuvar aracılardan salınmasına ve aktifleşmesine neden olur. Hayvan modellerinde daha önce yapılan çalışmalarda komplemanın kalp, akciğerler, barsak ve kastaki I/R hasarında kilit rol oynadığı gösterilmiştir. Bu organların bazılarında, I/R ile endotelde hasar gelişmesi ile neo-antijen açığa çıkmakta; bu da bir seri doğal antikorla bağlanarak klasik yolu aktifleştirmektedir. (15) Buna karşın, renal I/R hasarında kompleman aracılığıyla gelişen hasar, alternatif yolun etkinleşmesiyle gerçekleşmekte olup; C4 veya Ig'lerden bağımsız olarak meydana gelmektedir. (16,17,18)

Aktifleşmenin farklı yollarla gelişmesinin nedeni proksimal tübüler hücreler olabilir. Bu hücrelerin kortikomedüller birleşim yerinde bulunması iskemi periyodları sırasında bunları hasara yatkın hale getirmektedir. Dahası, aynı hücreler C3 de dahil olmak üzere bazı kompleman bileşenlerini oluşturma yetisine sahiptirler.(19) Dolayısıyla I/R, lokal olarak üretilmiş komplemanın, tübüler hücre yüzeyinde alternatif yol aracılığıyla spontan aktivasyonuna yol açabilir (20) ve kompleman, kendisini üreten hücrelere zarar verebilir. Dahası, renal tübüler hücreler kompleman düzenleyici proteinlerden göreceli olarak yoksundurlar ve bu da onları hücre saldırısına ve dolayısıyla hasarlanmaya açık hale getirmektedir.

Bu yolların her ikisiyle de komplemanın aktifleşmesi, anaflatoksin olan C3a ve C5a ile membran atak kompleksi olan C5b-9 da dahil, bazı efektör moleküllerin üretimine yol açar. Renal I/R ile ilgili bir çalışmada, C3 ve C6'dan yoksun farelerde hasara direnç açısından bir fark görülmemiştir; bu bulgu, C5b-9'un temel bir rol üstlendiğine işaretler. (16) Ancak bir sıçan modelinde, C5a'nın engellenmesi renal I/R ile ilgili birçok görüntüyü engellemiş olup; bu bulgu C5a'nın da kilit rol üstlendiğini düşündürmektedir. (21) İlginç olarak bu rol, C5a'nın nötrofil çekici özelliğine bağlı olmayıp; C5a reseptörlerini içerdikleri bilinen tübüler hücreler üzerine direkt etkiyle gerçekleşiyor olabilir. (22)

Doğrudan hasara yol açmanın yanı sıra; I/R sonucu komplemanın aktifleşmesi, allojenisiteyi arttırarak dolaylı olarak greftin sonucunu etkiliyor olabilir. Bu, majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) ve ko-stimülatör moleküllerin up-regülasyonu ile, Matzinger'in (23) artmış immünolojik farkındalık modelinde olduğu gibi 'tehlike' sinyaline yol açıyor olabilir; ya da immün yanıt üzerindeki komplemana özgün etkilerle gelişiyor olabilir.

2.3. AHR ve AHR TANISI KONULMASI

Komplemanın xenogreftlerde görülen hiperakut ret olayındaki kilit rolü tam belirlendikten sonra, allojenik transplantasyondaki rolü ile ilgili düşünceler daha da

artmıştır. Son çalışmalar, yabancı bir organa immün yanıtla ilgili daha önceden ihmal edilmiş süreçlerin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Kompleman ile kazanılmış immün yanıt arasındaki bağ; komplemandan yoksunlaştırılmış hayvanlarda antijenik uyarıya normal altı antikor yanıtı alındığının gösterilmesiyle birlikte, uzun zamandan beri bilinmektedir. Komplemanın split ürünü C3d ile antijenin opsonizasyonu sonucunda antijenin B-hücrelerine sunumunun etkinliğinin belirgin olarak arttığı ve bu etkinin belli B hücrelerindeki kompleman reseptörü tip 2 aracılığıyla geliştiği gösterilmiştir. (24) Bu çalışma, daha da genişletilmiş ve cilt yaması modeli oluşturulan farelerle ilgili bir çalışmada C3 ve C4'ten yoksun farelerde allo-antikor üretiminin belirgin derecede kusurlu olduğu, bunun da yüksek afiniteli IgG kilitinin açılmasındaki yetersizlikten kaynaklandığı gösterilmiştir. (25) Antidonör antikorlar ve humoral reddin öneminin anlaşılmasıyla, bu mekanizmaların böbrek naklindeki önemi artmıştır.

Son yıllarda T hücre yanıtlarının düzenlenmesinde komplemanın rolüne ait bulgular artmaktadır. (26,27) Hem antijen sunan hücreler, hem de T hücreleri kompleman reseptörlerini ve düzenleyici proteinleri ifade etmektedirler ve bunların kompleman bileşenleriyle aktive olması T hücre uyarımını kolaylaştırabilir.

Önceki çalışmalarda, allojenik greft reddinde proksimal tübüler hücrelerde C3 sentezinin up-regülasyonu gösterilmiştir. Lokal olarak sentezlenen bu komplemanın etkisi şimdilerde fare böbrek nakli modelinde çalışılmaktadır. İlginç olarak, C3-negatif vericilerden alınan greftler C3'ün yeterli alıcılara nakledildiğinde yaşam süresi kontrol greftlere göre uzamış olup (>100 gün); C3-pozitif vericilerden alınan kontrol greftlerin ise 14 gün içinde reddedildiği gösterilmiştir. (28) Dahası, C3-negatif greftlerin nakledildiği alıcılardaki anti-donör T hücre proliferatif yanıtı kontrollere göre belirgin derecede azalmıştır; bu bulgular, lokal olarak sentezlenen C3'ün T hücrelerini ateşlemede etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Bu gözlemlere göre, donör antijenlerinin T hücrelerine maruz kalması muhtemelen ilk kez greftte gerçekleşmekte ve lokal olarak sentezlenen kompleman ya

donör antijeninin opsonizasyonu ya da hem antijen sunan hücrelere, hem de T hücrelerine ek sinyaller sağlayarak, antijen sunumunu güçlendirmektedir. (şekil 2) Kompleman üreten tübüler hücrelerin aynı zamanda yüzeylerinde kompleman birikiminin olması, bu hücrelerin antijen sunumunun doğrudan kompleman tarafından güçlendirilip güçlendirilmediği sorusunu akla getirmektedir.

2.3.1. C4d boyanması

Antidonör antikorlarının varlığının ve öneminin değerlendirilmesi önceleri zordu. İlk kez Feucht tarafından 10 yıldan daha fazla bir zaman önce tanımlanmasına rağmen, humoral doku reddi markeri olarak allojenik greftlerin C4d boyanmasına olan ilgi son yıllarda artmıştır. Bu kısmen; parafin kesitlerde kullanılabilir olan, C4d'ye karşı bir poliklonal antikorun son yıllardaki elde edilebilirliğine bağlıdır. (29) C4, antidonör antikorların damar endoteline bağlanmasıyla komplemanın klasik yolla aktifleşmesi sırasında açığa çıkar. Bağlı C4, hızlı bir şekilde proteolitik parçalanmayla yıkılır ve geride, antikor-aracılı atağın in situ bir belirteci olarak C4d, sıkıca yapışmış olarak kalır. Son birkaç çalışmada, C4d boyanması varlığı ile antidonör antikorların varlığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. (10,30,31) Bu çalışmalar aynı zamanda, C4d boyanmasının dirençli ret atakları ve kötü greft sonuçları ile birlikteliğini de göstermiştir. Dahası, peritübüler kapiller C4d boyanmasının varlığı, kronik allojenik greft disfonksiyonunun gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. (32,33) Bu son bulgunun nedeni çok faktörlü olmakla birlikte, bazı hastalarda kronik bir antikor-aracılı reddin sonucu olarak greft disfonksiyonunun gelişebileceğini düşündürmektedir.

Nakil sırasındaki bazı süreçlerle kompleman serisi aktivasyonu görülmektedir. Mevcut tedavi, hücrel reddi sınırlamada etkili olmakla beraber; I/R hasarı, humoral ret ve kronik allojenik greft nefropatisi de dahil birçok sorunda etkisizdir. Her ne kadar nakledilen bir organa olan yanıt, alıcı ile ilgili efektör mekanizmaların bir sonucu olsa da; bunların bir kısmında kompleman kilit role sahip olabilir. Proksimal tübüler hücrelerdeki lokal sentezi, renal nakiller açısından özellikle önemli olabilir. Özgün kompleman inhibitörlerinin kullanılabilirliği, böbrek nakilleri sonrasındaki klinik

sonuçların iyileştirilmesine bir fırsat sağlayabilir. Kompleman atağının gerçekleştiği kısma verilecek olan işaretli inhibitörler, etkinlik açısından daha umut verici olduklarından ve zaten immün açısından yetersiz ve kırılabilir olan bir alıcıda sistemik kompleman tükenmesini engelleyebildiklerinden dolayı özellikle yarar sağlayabilirler.

2.3.2. Pozitif C4d Boyanmasının Tanımı

Banff sınıflaması IF ile pozitif C4d'yi "skar veya nekrotik alanları içine almayan korteks veya medulladaki PTC' de geniş lineer boyanma " olarak tanımlar. (34) Bu patern dolaşan allo-antikörler ile ilişkilidir. Eşik olarak kapillerlerin %50'inden daha fazla olarak boyanması pozitif olarak kabul edilmektedir. Ancak PTC' lerde %50' den daha az ve fokal olan boyanmalarda ikilem yaşanmaktadır. Meehan ve ark. (35) C4d'nin diffüz, fokal veya C4d olmayan vakalarda (her iki vakada %33 greft kaybı) 1 yıldan (%65) sonra yüksek bir greft kaybına sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun aksine Magil ve Tinckam (36) diffüz veya fokal C4d pozitif vakalarda sonucun ayırıcı olmadığını ve C4d negatif olan vakalardan daha kötü prognozu olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde IHC ile %25, PTC'de C4d ile %25 boyanma olmasını 1 yıllık greft sağkalımının azalması ile ilişkilendirmişlerdir. (37) Akut hücreli rejeksiyon C4d birikimini engelleyebilir.

2.3.3. AHR Tanısı

Akut humoral rejeksiyon için tanısal kriterler tablo 1'de verilmektedir. AHR'li hastalar transplantasyondan sonra ilk birkaç haftada sıkça ortaya çıkan akut greft fonksiyon kaybı ile ortaya çıkabilmekte ve klinik olarak akut hücreli rejeksiyondan ayırt edilememektedir. (38-40) AHR ayrıca transplantasyondan yıllar sonra gelişebilmekte ve sıkça immünyüpresyonda (iatrojenik, non-komplians veya malabsorpsiyon) azalmayla tetiklenebilmektedir. Presensitizasyon major risk faktörüdür fakat AHR'li çoğu hastada negatif cross match mevcuttur. (37)

Akut rejeksiyonun dolaşımdaki anti HLA sınıf I antikorundan kaynaklandığına dair ilk ipucu Edemontun'daki Halloran'ın çalışmalarından gelmektedir. (40)Bu araştırmacı PTC ve glomeruler kapillerdeki nötrofillerin büyük oranda dolaşımdaki anti-donor HLA antikorları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Arter ve mikrotrombinin fibrinoid nekrozu gibi diğer özellikleri de daha yaygındır fakat bu özelliklerin hiçbiri spesifik değildir.

AHR'nin patolojisi geniş bir spektruma sahiptir. Bu nedenle yalnız histolojik kriterlerle gözden kaçırılabilir. Renal biyopsilerde akut tübüler hasar veya kapillerdeki nötrofiller karakteristiktir fakat her zaman tespit edilememektedir.

AHR'de makrofajlar böbrek (41) ve kalp (42) allogreftindeki ortak intrakapiller hücreler olarak görülmektedir. Tipik olarak PTC dilatedir. Fibrinoid nekroz vakaların çok azında bulunmuştur. (yaklaşık olarak %10-20) Akut hücrel rejeksiyonun bir bileşeni prominent mononükleer hücreler ile infiltrasyon, tübülit veya endarterit mevcut olabilir. Ancak bu lezyonlar yalnızca antikora dayandırılmaz. Treg hücreleri (FOX3⁺) muhtemelen AHR'daki daha kötü prognoza katkı sağlayan hücrelerdir ve nadir olarak görülmektedir. (43) Mikrotrombin ve interstisyel hemoraji meydana gelebilir. PTC ve glomeruler endotelyum membran tabanı, lizis ve apoptozisten kaynaklanan fenestrasyon gibi çeşitli yapısal olmayan değişiklikleri içerir: kapillerlerin tamamen tahribatı membran tabanlarının kalınlaşmasına yol açabilir.

İmmunfloresans(IF) damarlardaki C3 depozisyonu veya antikorunu göstermez. Fakat IF parlak yüzük paterni şeklinde PTC'nin çoğunluğunda C4d'yi gösterir. (10,32,38) İmmunelektron mikroskopu ile intrasitoplazmik veziküllerdeki ve endotelyal hücrelerin yüzeylerinde C4d tespit edilebilmektedir. (33) HLA uyumlu hastalarda Non-HLA, non-AB0 antijenleri (>hastaların %20'si) C4 + akut rejeksiyon vakalarında antikorların hedefidir. (44) Donör Spesifik Antikor varlığında, protokol biyopsilerinde C4d birikimi olmayan vakalarda AHR tespit edilmiştir. (45,46) Bu durum muhtemelen kompleman sisteminin düşük aktivitesinden kaynaklanmaktadır. NK hücreleri (FcRIIa) üzerindeki Fc reseptörleri de akut humoral rejeksiyonda rol oynar ve bu mekanizmadan kaynaklı AHR' da C4d ile boyanma olmaması olasıdır. Donor HLA sınıf I veya II

antijenlerine karşı olan antikorlar, C4d negatif AHR' da %10'dan daha az olmasına karşın C4d pozitif ve akut greft disfonksiyonuna sahip olan hastaların %88-95'inde mevcuttur (10,45,46). Donor AB0 antijenlerine karşı olan antikorlar da benzer bir ilişki gösterir.

Tablo .1 Akut antikor aracılı rejeksiyon için tanısal kriterler(AHR)(34,47)^a

<ul style="list-style-type: none">. Akut tübüler hasarın morfolojik kanıtı olarak PTC'deki nötrofiller ve/veya mononükleer hücreler ve/veya glomeruli ve/veya kapiller tromboz fibrinoid nekroz, arterlerdeki intramural veya transmural inflamasyon. PTC'de antikor, C4d ve/veya immunoglobulin bulunduğu kanıtı olarak immunopatolojik kanıt. Arteriyel fibrinoid dokularda Ig ve kompleman varlığı.Antikorları HLA donorü veya diğer anti-donor endotelial antijen ve antikorların serolojik olarak kanıtlanması
--

- a. Sadece dörde ayrılan kriterlerden iki tanesi AHR için şüpheli olarak düşünülmektedir. Akut hücreli rejeksiyonda var olabilir

2.4. AHR' de Risk Faktörleri

2.4.1. Böbrek Nakli Öncesi Sensitizasyon

Böbrek nakli öncesi DSA varlığı durumunda, özellikle kompleman bağımlı sitotoksikite pozitif ve desensitizasyon ile azaltılmamış veya uzaklaştırılmamış ise transplantasyon kontrendikedir. Eğer DSA, sensitif tekniklerle tespit edilmiş ise bu durum daha az belirgindir. Daha sensitif olan Flow Sitometri cross match pozitifliği relatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. Bazı merkezler desensitizasyon prosedürleri gerektirir Diğer merkezler ise bunu göz ardı edip transplantasyon yapabilmektedir.

Kimbal ve ark(48) yaptıkları çalışmada 308 böbrek nakil alıcısını takip etmişler ve böbrek nakli öncesi 69'unda flow sitometri cross match pozitif, fakat kompleman

bağımlı sitotoksosite (CDC) cross match negatif saptanmış. Bu vakaların 2/3' si spontan olarak 1 yıl içinde DSA negatif hale gelmiştir. Bu hastalara yapılan böbrek nakli sonrası 3 yıllık greft yaşam süresi %95 olarak saptanmıştır. Hastaların 1/3' ünde ise greft fonksiyon kaybı görülmüş ve 3 yıllık greft yaşam süresi %67 olarak saptanmıştır.

Marfo ve ark. (49) 373 böbrek nakli alıcılarında yaptıkları çalışmada, 66 sında Luminex ile DSA pozitifliği saptamışlar. MFI değeri >10000 üzerinde olan vakalarda böbrek nakli yapılmamış. CDC cross match negatif olan vakalara böbrek nakli yapılmış. Böbrek nakli öncesi ATG ve IVIG ile desensitizasyon yapılmış. Bu hastaların hasta yaşam süresi, greft yaşam süresi, AHR ve greft fonksiyonları açısından fark bulunmadığını yayınlamışlardır. Tüm hastaların %50'sinden fazlasında DSA pozitifliği spontan olarak gerilemiştir.

Sensitize olmayan hastalarda single-antijen-bead ile yapılan testlerde cross match pozitifliği nadir değildir ve kord kanında HLA antikor varlığı daha önce saptanmıştır. Bu durumu açıklayan olaylar arasında mikrobiyal ajanlar ile çapraz reaksiyonlar, allerjenler, sindirilmiş proteinler ve HLA E antijen epitopları vardır.

Flow sitometri ile cross match pozitifliği saptanan, ancak CDC ile cross match negatif saptanan ve nakil sonrası greft fonksiyon kaybının olmadığı ve AHR oranının düşük olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. (50,51)

Özetle, DSA'ya bağlı otoantikorlar ile olmayan pozitif cross match varlığı, CDC ile saptanmışsa ve desensitizasyon uygulanmamışsa, böbrek nakli için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Eğer antikorlar ancak daha sensitif yöntemlerle saptanabiliyorsa, AHR riski yüksek ve greft yaşam süresinde azalma riski olmasına rağmen böbrek nakli yapılabilir.

2.4.2. Eritrosit Transfüzyonu

Bir ünite ES transfüzyonu bile HLA sensitizasyonuna neden olabilir. Erkeklerde kadınlar ile eşit AHR riski olmasına rağmen, sensitizasyonda en yüksek risk, multipar kadınlar, çoklu transfüzyon yapılanlar ve rejekte transplantasyon olanlarda görülmektedir. (52) Böbrek transplantasyonunda lökoredüksiyon, eritrosit yıkama, donör spesifik transfüzyon ve DR uyumu sensitizasyonu azaltmaz.(53) Bu konuda yapılan çalışmalarda, transfüzyon yapılan hastalarda sensitizasyon yaklaşık olarak %20, transfüzyon yapılmamış olanlarda ise bu oran yaklaşık olarak %4 bulunmuştur. (54) Presensitize hastalarda risk en yüksektir. Özellikle re-trans yapılacak olan hastalar, doğum yapmış kadınlar ve Afro-Amerikalılarda bu oran yüksektir. Bu nedenle mümkün olduğu sürece tüm böbrek nakli adaylarında kan transfüzyonundan kaçınılmalıdır.

2.5. AHR' de Ayırıcı Tanı

PTC'deki C4d deposizyonu natif böbreklerdeki birkaç renal hastalık örneğinde de tespit edilebilmektedir. Lupus nefritinde, PTC ile immun kompleks depositleri ile benzer, parlak granüler depositlere sahip olabilirler. (55) Bir endokardit vakasında da PTC depositleri gösterilmiştir. Akut tübüler nekroz vakalarında ve non-heart beating donörlerden alınan böbreklerde bile PTC' de C4d boyanması görülmektedir. (55) Trombotik mikroanjiopati yanında nüks hemolitik üremik sendromlu vakada C4d negatif saptanmıştır. (34) Bu, özellikle önemlidir çünkü AHR'un her zaman trombotik mikroanjiopatiden ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Büyük renal damarların trombozu da AHR'ye benzeyen greft patolojisine yol açabilir fakat kapillerlerde hiçbir C4d birikimi veya arterlerin fibrinoid nekrozu oluşmamaktadır. Glomeruler C4d boyanması çoğunlukla glomeruler immun kompleks hastalıklarında mevcuttur ve spesifik değildir. Diğer kompleman komponentlerin tanısal olarak faydalı olduğu henüz ispatlanmamıştır.C3, C4'ten sonra klasik yol ile aktivasyonda aktive olan proteindir. (şekil 1) C3b ve C3d olarak ikiye parçalanarak aktive olur. C3d (veya C3c) boyanması PTC' de C4d ile diffüz boyanma olan greftlerin %39-60'ında tespit edilmiştir. (46,56-58) Bir yayında C3d boyanması olan vakaların %19'unda C4d boyanması tespit

edilememiştir. (57) Bu bulgu C4'ten bağımsız alternatif yol ile C3 aktivasyonu ile ilgili olabilir. Sensitize hastalarda yapılan çok kapsamlı bir çalışmada, C3d, C4d ile beraber tespit edilmiştir. (46) Yine başka bir çalışmada, PTC'deki nötrofiller veya trombotik mikroanjiyopati, C3d depozisyonu ile ilişkilendirilmiştir. (46) Fakat bu bulgu başka çalışmalarda gösterilememiştir. (46,58) Hem C3d, hem de C4d pozitif biyopsilerin patolojik özellikleri AB0 uyumlu, C3d negatif, C4d pozitif greftlere benzerdir. C3d + vakalar, C3d - vakalar ile karşılaştırıldığında, C3d + vakalarda yüksek greft kaybı gözlenmiştir. Ancak C3d pozitif vakalar, C4d + vakalara ilave bir risk faktörü oluşturmamaktadır. Tubuler bazal membranda doğal olarak bulunan C3d karışıklık yaratmaktadır ve Haas ve ark., AHR tanısı almış hastalarda C3d' nin, C4d' ye çok küçük bir pozitif katkısı olduğunu göstermişlerdir. (58) Benzer şekilde Herman ve ark. (57) C4d'nin tersine C3d'nin nötrofillerle ilişkili olmadığını tespit etmiştir. Bundan dolayı AB0 ile uyumlu greftler için C3d gibi markerların araştırılması gereksizdir.

C1q ve C5b-9 gibi kompleman sisteminin diğer bileşenleri AHR' da PTC' de görülmektedir. Bunun nedeni MAC inhibitörü olan CD59'un PTC'de bulunmasıdır. Bunun yanında Lectin ve mannoz yolu ile kompleman aktivasyonunun göstergeleri olan H-ficolin, MASP-1, MASP-2 gibi maddelerin önemi kesin değildir. CRP' de C4' ü aktive edebilir ancak tam kompleman aktivasyonuna yol açmaktadır. (55)

2.6. AKUT HUMORAL REJEKSİYON TEDAVİSİ

Bu rejeksiyon tipinin, spesifik tedavinin yokluğunda yüksek greft kaybı oranlarını gösteren inisiyal çalışmalar yayınlanmıştır. (40,59) Çeşitli stratejilerin AHR tedavisinde etkili olduğu ispatlanırken kronik AHR hala major terapötik zorluk oluşturmaktadır. İrreversibl yapısal yaralanmada en yüksek noktaya varabilen kronik AHR'nin gelişimi tespit edilebilir. Kapiller C4d depositleri ile veya olmaksızın DSA seviyeleri azalıp artarak ya da sabit kalması ile ilişkilendirilen devamlı bir süreç olabilir. (33,60) Kronik AHR'nin spesifik bir ilişkisi veya uzun dönemde major bir böbrek allogreft kaybı nedeni olarak antikör aracılı yaralanmanın primer rolünü gösteren çalışmalarda vurgulanmıştır. (61,62)

Anti-hümmoral tedavi için iki tane iyi yapılandırılmış endikasyon vardır

(i) transplantasyon hızını artıran ve AHR'yi önleyen sensitize transplantasyon adaylarının desensitize edilmesi

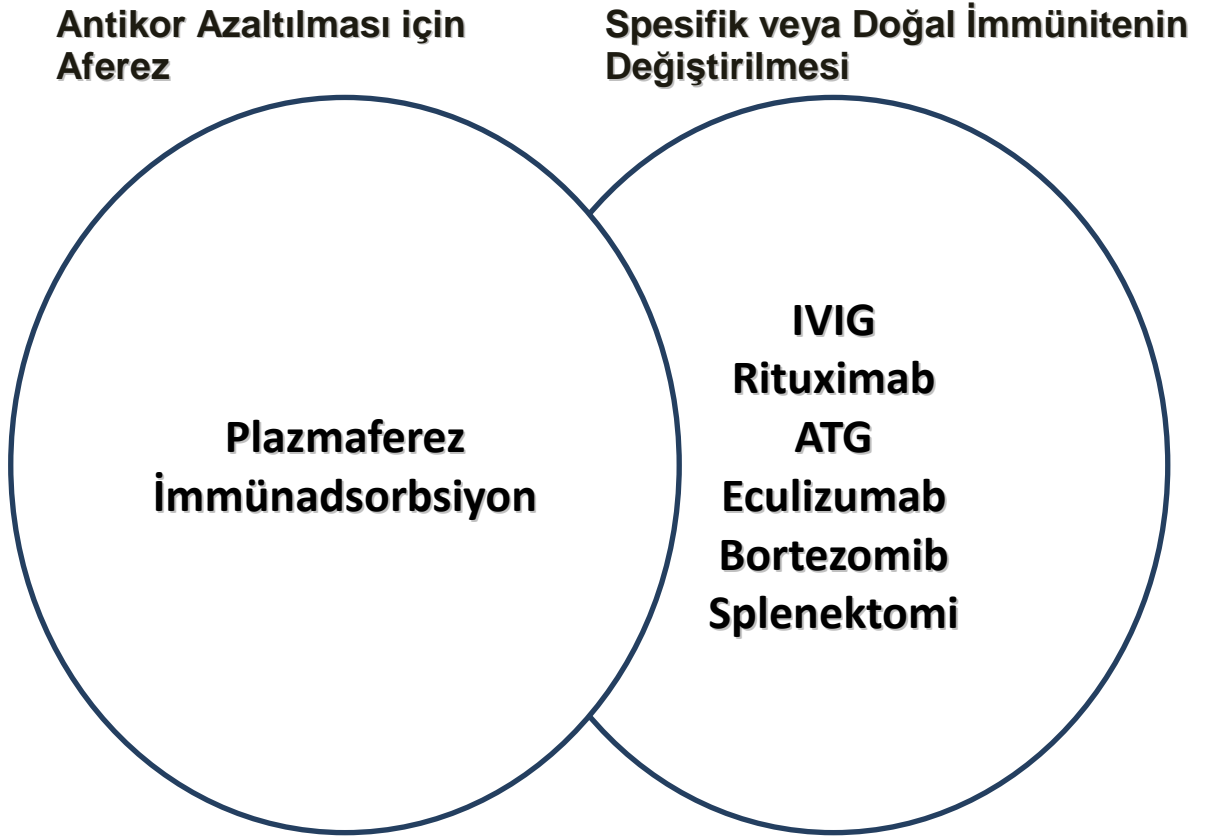
(ii) akut AHR'nin tedavisi

Diğer daha az iyi yapılandırılmış endikasyonları ise

(iii) AHR'nin subklinik AHR özellikleri taşıyan transplantasyon alıcılarındaki greft hasarının önlenmesi

(iv) Kronik AHR'nin tedavisidir.

Şekil 4'de gösterildiği gibi yayınlanan protokoller iki tane tamamlayıcı terapötik konsepte dayanmaktadır.



Şekil 4: AHR tedavi seçenekleri

(i) Aferez [plazmaferez (PF) veya immunoadsorbsiyon ile (IA) dolaşımdan antikorların uzaklaştırılması]

(ii) İntervenöz immunglobulin (IVIG), CD20 antikoru rituximab, protezom inhibitörü bortezomib, anti-C5 antikoru eculizumab ve/veya splenektomi kullanılarak B hücresi immunitésinin modülasyonu.

Yayınlanmış çoğu protokol iki veya daha farklı tedavi şeklinin kombine bir şekilde uygulanmasını içermektedir. Buna göre tedavi başarısına spesifik bir modalitenin bireysel katkısını incelemek genelde zordur. Temsili bir örnek plazma hücreleri üreten alloantikoru direk olarak etkileyen protezom inhibitörü bortezomib kullanımıdır. Pek çok vaka serisinde bu ajan, şiddetli AHR episodlarını tersine çevirmekte ve DSA seviyelerini azaltmak için PF, IVIG, rituximab ile beraber ve/veya yüksek doz steroidlerle uygulanmıştır. (63-68) İki gözlemsel çalışma tek tedavi olarak bortezomibin alloantikor seviyelerini azaltamayabileceğini göstermektedir. (69,70)

Güncel bilgimiz çok sayıda kesitsel ve kontrolsüz çalışmalara dayanmaktadır. Fakat sadece birkaç tane randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Rejeksiyon tedavisi ile ilgili erken kontrollü çalışmalar PF temelli tedavinin etkinliğini değerlendirmiştir. Fakat hepsi AHR'un tam olarak tanımlanmadığı 1980'lerde tasarlanmıştır. (71-74)

2.6.1. AHR' dan Korunmak İçin Desensitizasyon;

Üç major strateji mevcuttur:

(i) yüksek doz IVIG veya

(ii) canlı ve kadavra donör transplantasyonundan önce cross match konversiyonu için desensitizasyon amacıyla PF + IVIG

(iii) kadavra donör transplantasyonundan önce hızlı ve ani bir şekilde gelişen cross match konversiyonu için IA.

2.6.1.1. Yüksek Doz IVIG

Çeşitli çalışmalar yüksek doz IVIG'in allosensitizasyon seviyelerini azaltmada ve hastaya cross match negatifliği sağlayarak böbrek nakli şansı vermekte uygun bir tedavi olduğunu kanıtlamışlardır. (75-79) IVIG değişik mekanizmalarla etkisini göstermektedir. (80) IVIG adaptif ve doğal bağışıklığın çeşitli unsurlarını etkileyebilir ve bu durum, alloantikör yanıtları içeren B hücreli aracılı immunitenin modülasyonunda en yüksek noktaya çıkabilir. (80) Bazı yazarlar tedavi etkisini artırmak için IVIG ile CD20 antikoru rituximabı kombine etmiştir. (78,79) Ayrıca IVIG temelli desensitizasyon genellikle ATG ve Alemtuzumab gibi lenfosit deplese edici ajanlarla veya IL-2 reseptör antikoru gibi non-deplese edici ajanlarla birlikte kullanılmaktadır.

Glantz ve ark. (76) 15 sensitize böbrek transplant adayında (>%50 panel reaktif antikör seviyeleri kompleman bağımlı sitotoksikite pozitifliği veya potansiyel canlı donörlü cross match pozitif hastalar) IVIG tabanlı desensitizasyonun etkisini değerlendirmiştir. Kadavra donör bekleyen alıcılara 3 aylık IVIG tedavisi uygulanmıştır. Canlı donör transplantasyon adayları ise cross match konversiyonu için tekli IVIG almışlardır. On bir kadavra donör (CDC-PRA'nın ortalama %80'ni kadar azalması) ve iki canlı transplantasyon alıcısı (cross match konversiyonu) ATG indüksiyonu ve çoklu IVIG tedavisi altında başarılı bir şekilde desensitize edilip transplante edilmişlerdir. Yazarlar iki erken greft kaybını rapor etmişlerdir (bir tanesi rejeksiyondan dolayı), diğer 11 hastanın ilk yıllarında greft böbrekte fonksiyon kaybı gözlememişlerdir. (76)

Jordan ve ark. (77) 45 yüksek oranda sensitize olan ve donörleri ile pozitif cross match saptanan canlı veya kadavra, böbrek ve kalp alıcısında IVIG tabanlı desensitizasyon uygulamışlardır. Yirmi altı canlı böbrek donörü alıcısı tekli bir IVIG infüzyonuna (2g/kg) tabi tutulmuştur. Bu hastaların 24'ünde cross match negatif hale getirilmiş ve transplantasyon uygulanmıştır. Kadavra donör transplantasyonu bekleyen hastalar (n:17) aylık aralıklarla 2g/kg IVIG'ye tabi tutulmuşlardır. Kontrolde bu alıcıların 16'sına böbrek nakli yapılmıştır. Kohort analizinde 24 aylık greft sağ kalım oranları rapor edilmiştir (sırasıyla %97.6 ve %89.1) Fakat yazarlar yüksek rejeksiyon oranına

(%31) dikkat çekmişlerdir. (77) Daha yeni bir çalışmada, Vove ark. (78) IVIG'yi CD20 antikoru rituksimab ile kombine eden bir protokol rapor etmişlerdir. Çalışmaya yüksek oranda sensitize yirmi transplant adayı dahil edilmiş, 2 g/kg dozunda IVIG 0. Ve 30. günlerde verilmiştir. Rituksimab (1 g) 7. ve 22. günlerde uygulanmıştır. Protokol anlamlı bir PRA azalmasına yol açmıştır ve 16 hastaya kısa bir zaman periyodunda (5-6 ay) böbrek nakli yapılmıştır. Birinci yılın sonunda greft sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %94' tür. Fakat yoğun immunsupresif tedaviye (alemtuzumab indüksiyonu dahil) rağmen %50' lik bir rejeksiyon oranı (%31'i C4d pozitif AHR) rapor etmişlerdir. (78) Sonuç olarak IVIG tabanlı desensitizasyon dikkate değer cross match konversiyon oranı ve tatmin edici kısa dönem sağkalım şansı verebilir. Fakat bazı vakalarda antikor seviyeleri etkilenmemiş veya çok az etkilenmiştir. Diğer bir sorun ise rituksimab ve alemtuzumab içeren yoğun tedaviye rağmen önemli bir oranda rejeksiyon görülmesidir.

2.6.1.2. PF + IVIG

Son yıllarda birkaç grup araştırmacı pre ve/veya post-transplant PF + düşük doz IVIG kullanılarak canlı böbrek transplantasyonunda cross match konversiyonu ile deneyimlerini yayınlamışlardır. (81-88) Bir çalışmada cross match konversiyonunu takiben böbrek nakli yapılmış vakalarda protokol biyopsisi yapılmış ve dikkate değer bir oranda subklinik rejeksiyon ortaya konmuştur. (81,82,89) Örneğin Johns Hopkins grubu 50 cross match pozitif böbrek transplantasyon alıcısında yaptıkları çalışmada %39.7 subklinik rejeksiyon oranı rapor etmişlerdir. Bu çalışmada kapiller C4d depositleri, alıcıların %20-30'unda tespit edilmiştir. (82) Fakat bu çalışmada uzun dönem klinik veriler eksiktir ve rapor edilen yüksek klinik ve subklinik rejeksiyon oranları daha yüksek prematür greft kaybına yol açsa da netlik kazanmamaktadır.

Şimdiye kadar farklı desensitizasyon stratejilerini direk karşılaştırmak için tasarlanan uygun hiçbir protokol yoktur ve hangi protokolün en iyi risk ve yarar dengesini öngördüğü hala net değildir. Fakat bazı kanıtlar aferez ile antikor depleksiyonunu içeren protokollerin üstünlüğünü belirtmişlerdir. Gözlemsel bir çalışmada Stegalletal ((%) rituximab ve/veya ATG indüksiyonuna tabi olan alıcılar için iyi

sonuçlar rapor ederken hastalarda crossmatch konversiyonunun düşük olduğunu ve rejeksiyon oranının yüksek olduğunu yayınlamışlardır.

2.6.1.3. Tedavide Anti-Lenfosit Antikor Azaltıcı İlaçların Rolü

AHR tedavisinde anti-lenfosit antikor azaltıcı tedavilerin etkinliği tartışmalıdır. ATG' nin ara sıra AHR episodlarını tetikleyebildiğini gösteren veriler vardır. Küçük bir gözlemsel çalışmada Colovai ve ark. (90) ATG indüksiyonunu takiben hiperakut veya akut C4d pozitif üç AHR vakası rapor etmiştir. Detaylı bir serolojik incelemeye göre yazarlar pasif bir şekilde transfer edilen anti-lenfosit ve anti-endotelyal xenoantikorların rolünü ortaya koymuşlardır. (90) Diğer alışmalar, ATG tedavisinin, post-transplant dönemde DSA oluşumunu artırabileceği yönündedir. Bu durum ATG' nin regülatuar T hücreleri üzerine etkisiyle oluşmaktadır. Bu etki desensitizasyon prokollerinde ATG ile IL-2 reseptör blokerlerinin arasındaki farkı açıklamaktadır. (91,92) Ayrıca ATG konvansiyonel yöntem ve hatta flowsitometri ile yalancı pozitif cross matche yol açabilmektedir. (93)

2.6.2. Plazmaferez/Plazma Değişimi veya İmmünadsorbsiyon

DSA, hücresel (nötrofil, makrofaj/monosit) hasarın yanında, kompleman aktivasyonu ile direkt olarak inflamasyonu ve doku hasarını başlatabilir. PF/Plazma değişimi veya IA gibi ekstrakorporyal tekniklerin, antikorlar ve inflamatuvar mediatörlerin fiziksel olarak ortamdan uzaklaştırılması ile klinik olarak etkili oldukları gösterilmiştir.

PF, kompleman aktivasyon ürünlerinin ve sitokinlerin dilüe edilmesi ve antikorların vücuttan uzaklaştırılması için sıklıkla önerilmektedir. Son yıllarda PF ile IVIG uygulamasını içeren bir çok çalışma yayınlanmıştır. (1,94-96) PF ile birlikte IVIG veya sadece PF ile çok iyi sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar vardır. (tablo 2) Bu çalışmalarda ortalama hasta yaşam süresi %94 ila %100 arasındadır. PF değişik

yayınlarında ya günlük yada alterne olarak, hastanın klinik durumuna göre 5 ila 10 seans uygulanmıştır. Viyana grubu ise AHR tedavisi için PF yerine IA kullanmış ve sonuçlarının PF ile benzer olduğunu yayınlamışlardır. Bu çalışmada IA için stafilokokal protein A kolonu kullanılmıştır. IA da plazma ayrıldıktan sonra kolondan geçirilerek adsorbsiyona uğratılır ve tekrar hastaya geri verilir.

Çalışmaların çoğunda AHR tedavisi için PF ile birlikte IVIG kullanılmaktadır. IVIG, ya her PF seansının ardından 0,4 g/kg dozunda yada PF seanslarının bitiminde 2 g/kg dozunda verilmektedir. (97-100) Bir çok vakada diğer immünsupresif tedaviler (kalsinörin inhibitörleri, steroidler ve mikofenolat mofetil) PF sürecinde devam edilmektedir. Ancak bir çok çalışmada siklosporin veya sirolimus yerine kurtarma tedavisi olarak takrolimus başlanmaktadır. ATG, kullanımı yaygın değildir. AHR ile birlikte hücrel komponenti olan vakalarda kullanılabilir. Son olarak PF, CMV enfeksiyonu veya pnömoni gibi komplikasyonlar olmadan güvenle kullanılabilir.

2.6.3. İntravenöz Poliklonal İmmünglobulin

Son yıllarda AHR için yoğun tedavi alan hastalarda şiddetli enfeksiyonlardan korunmak için IVIG kullanılmaya başlanmıştır. IVIG' in ayrıca retiküloendotelial sistemi bloke etmek, kompleman sistemini inhibe etmek, antikor üretimini azaltmak gibi önemli immünmodulator etkisi olduğu bilinmektedir. IVIG; HLA-spesifik alloantikorları inhibe eden anti-idiomatik antikorlar içermektedir. (98,101,102) Bu nedenle düşük dozlarda bile olsa IVIG, AHR tedavisinde etkin bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Bir çok çalışmada AHR tedavisinde sadece yüksek doz IVIG kullanılmıştır. (98,101,102) Jordan ve ark. (98) 10 hastada konvansiyonel tedavilere dirençli akut rejeksiyon saptamışlar ve bu vakaların 4'ünde yüksek DSA seviyesi tespit etmişlerdir. Bu 10 hastayı da yüksek tek doz (2 gr/kg) IVIG ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. DSA pozitif tüm hastalarda böbrek nakli öncesi cross match negatif iken pozitifleşmiş, IVIG tedavisi sonrası hepsinde cross match negatif hale gelmiştir. Bu çalışmada 3 hasta bu tedavilerin yanısıra siklofosfamid tedavisi almıştır. IVIG nin etkisi uzun sürelidir. Sadece 2 vakada akut rejeksiyon nüks etmiştir. Casadei ve ark. (101) 22

böbrek nakilli hastada steroid rezistan akut rejeksiyon tespit etmiş ve IVIG ile tedavi yapmışlar. Bu çalışmada 7 gün boyunca 0,5 g/kg/gün IVIG uygulamışlar. IVIG tedavisinden sonra yapılan re-biyopsilerin %84'ünde akut rejeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır.

AHR tedavisi için alloantijenlerin humoral cevabını değiştirmede CMV IVIG'nin kullanıldığı bazı çalışmalar vardır. (97,103)

Tablo 2: PF veya IA ile AHR için Tedavi Stratejileri

Hasta Sayısı	PF (IA) seansı	IVIG Uygulanış Uygulanış	Doz	Ort. takip	Greft yaşam süresi (%)	Hasta yaşam süresi (%)
10	4-7	Günlük	0,4 g/kg	PF sonunda	29	100
14	2-31	Günaşırı	0,1 g/kg	Her seansta	22	100
16	3-6	Günlük	2 g/kg	PF sonunda	15	94
9	4-6	Gün aşırı	0,5-2 g/kg	Her seansta	Yok	100
10	3-17 (IA)	Günlük	IVIG siz		14	100
7	4-7	Günlük	2 g/kg	PF sonunda	12	100
23	3-6	Günlük	2 g/kg	PF sonunda	24	95
20	3-19	Gün aşırı	IVIG siz		12	100
Toplam 109	2-31				18	99

IVIG' nin tek başına AHR tedavisi için kullanıldığına dair yayınlar olsa da, son zamanlarda Stegall ve ark. (104) PF ile birlikte kombine düşük doz IVIG ve anti-CD20 monoklonal antikorlar veya yüksek tek doz IVIG kullanımının daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Literatürdeki tüm veriler incelendiğinde AHR tedavisi için optimal tedavi protokolü tam olarak bilinmemektedir.

İster kalp yetmezliği olsun, isterse böbrek fonksiyon bozukluğu olsun, yüksek doz IVIG güvenle uygulanabilmektedir. Jordan ve ark. (98) volüm yükünden korunmak

için 2 g/kg IVIG uygulamasını 2 güne bölmüşlerdir. Ancak 5 gün boyunca çok yüksek doz (6 g/kg) IVIG tedavisi alan bir hastada IVIG infüzyonundan sonra meningeal semptomlar gelişmiş ancak daha sonra spontan olarak düzelmiştir. IVIG sonrası akut böbrek yetmezliği bildirilmemiştir. IVIG uygulamasında yan etkiler ozmolaritesinin yüksek olmasına veya içindeki sukroz konsantrasyonuna bağlıdır. Baş ağrısı IVIG verilen hastalarda görülen en sık yan etkidir ve vakaların %52' sinde görülmektedir. IVIG uygulanan hastaların %4' ünde şiddetli sayılabilecek infüzyon reaksiyonları görülmekle birlikte, bu vakalara diğer IVIG dozları güvenle verilebilmektedir.

2.6.4. Anti-B Hücre Tedavi Stratejileri

AHR tedavisinde, direkt olarak B hücrelerini ve antikor sentezini azaltmak rekürrensi önlemek için önemlidir. Geçmişte bunun için siklofosfamid kullanılmaktaydı. 1990' lı yıllarda takrolimus ve mikofenolat mofetilin kullanıma başlanmasıyla birlikte böbrek nakli sonrası antikor üretimini azaltmak daha etkili olmaya başlamıştır. (2,94,96) Böbrek nakli sonrası mikofenolat mofetil kullanılması ile antikor üretimlerinin azatiopurine kıyasla daha etkin olduğu gösterilmiştir. (105) Bu nedenle AHR den korunma veya tedavisi için MMF rutin kullanıma girmiştir. Yüksek doz steroidler ise aktif plazma hücresi üzerine etki eden tedavi olarak hala kullanılmaktadır.

Kimerik monoklonal anti-CD20+ antikor olan Rituximab ilk olarak B-hücreli lenfoma tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra, organ nakli sonrası ek immüsupresyon sağlamak için de kullanılmıştır. Rituximab ilk olarak ABO uyumsuz böbrek nakillerinde veya pozitif cross match vakalarda splenektomiden sonra kullanılmaya başlanmıştır. (106-107) Rituximab, hem pre hem de post-transplant antikor seviyelerini azaltmaktadır.

Rituximab tedavisi ile hastalarda 24-48 saat sonra dolaşan CD19 + ve CD20 + plazma hücre sayılarında azalma olmakta ve bununla birlikte hafif hipogamaglobulinemi görülmektedir. (108) Yüzeyinde CD20 + olmayan B hücrelerin

de antikor üretimi olmasına rağmen, rituximabın antikor seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. (109)

Rituximab'ın şu 4 mekanizma üzerinden etkisi olmaktadır;

- a- Kompleman bağımlı sitotoksitenin azaltılması,
- b- Antikor bağımlı sitotoksitenin azaltılması
- c- Apoptoz indüksiyonu
- d- CD19 + ve CD20 + B hücrelerinin sayısının azalması (kimyasal splenektomi)

Ancak plazma hücrelerine karşı etkisizdir.

Rituximabın en sık görülen yan etkileri; Uygulandıktan aylar sonra romatoid artrit, lökositoklastik artrit, psöriatik deri döküntüleri olabildiği gibi 1-13 gün sonra serum hastalığı görülebilmektedir.

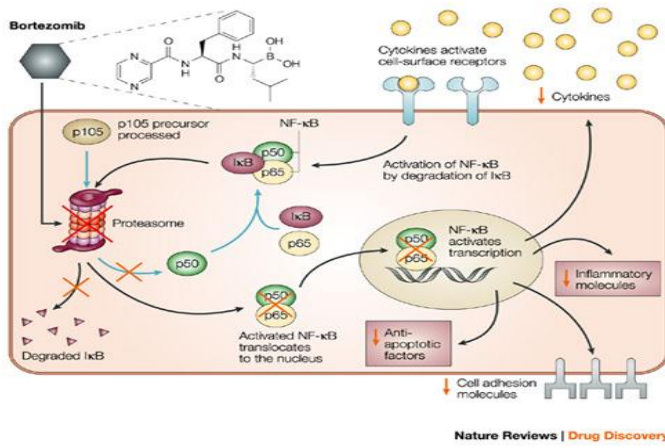
2.6.5. Anti Donör Antikorlarını Kontrol Etmede İmmüsupresif İlaçların Rolü

Son yıllarda akut hücrel rejeksiyon ve ciddi rejeksiyon ataklarının tedavisinde takrolimusun siklosporinden daha etkin olduğu gösterilmiştir. (110) Loss ve ark. AHR ataklarını PF ile birlikte toksik sayılabilecek dozda (>20 ng/ml) takrolimus ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini yayınlamışlardır. (111) Sadece böbrek nakillerinde değil, aynı zamanda kalp nakillerinde de antiendotel antikor üretimini azalttığı gösterilmiştir. (112) MMF'in de azatiopurinden daha etkili olduğu ve böbrek nakli sonrası antidonör humoral cevabın tedavisinde üçlü immüsupresif tedavide tercih edilen ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak sirolimus ve everolimusun antidonör humoral cevabı baskılaması açısından takrolimus kadar etkili değildir. Günümüzde takrolimus + MMF + steroid tedavisi AHR' dan korunma ve tedavisi için kullanılmasına rağmen, diğer tedavi seçeneklerinin etkinliği (takrolimus-sirolimus, siklosporin-MMF, sirolimus-MMF vb.) için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. (113) B hücrelerinin plazma hücrelerine dönmesinden önce ve T hücre B hücre etkileşimini azaltabilecek yeni immüsupresif ilaçlara gereksinim vardır. Bu amaçla anti-T-hücre aktivasyon ajanı olan

belatacept ve yeni IL-2 reseptör blokerleri kullanılmaktadır. Alemtuzumab gibi potent hücre sayısını azaltan ilaçlar ise kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanılmadığı durumlarda humoral rejeksiyondan korunmada etkisizdirler. (114-116)

2.6.6. Proteozom İnhibisyonu - Bortezomib

Bortezomib aslında plazma hücre diskrazilerinde kullanılmaktadır. Antikorlar üzerinden etkili olamazlar ancak kemik iliğindeki plazma hücrelerinin apoptozunu indüklerler (şekil 5)



Şekil 5: Bortezomib etki mekanizması

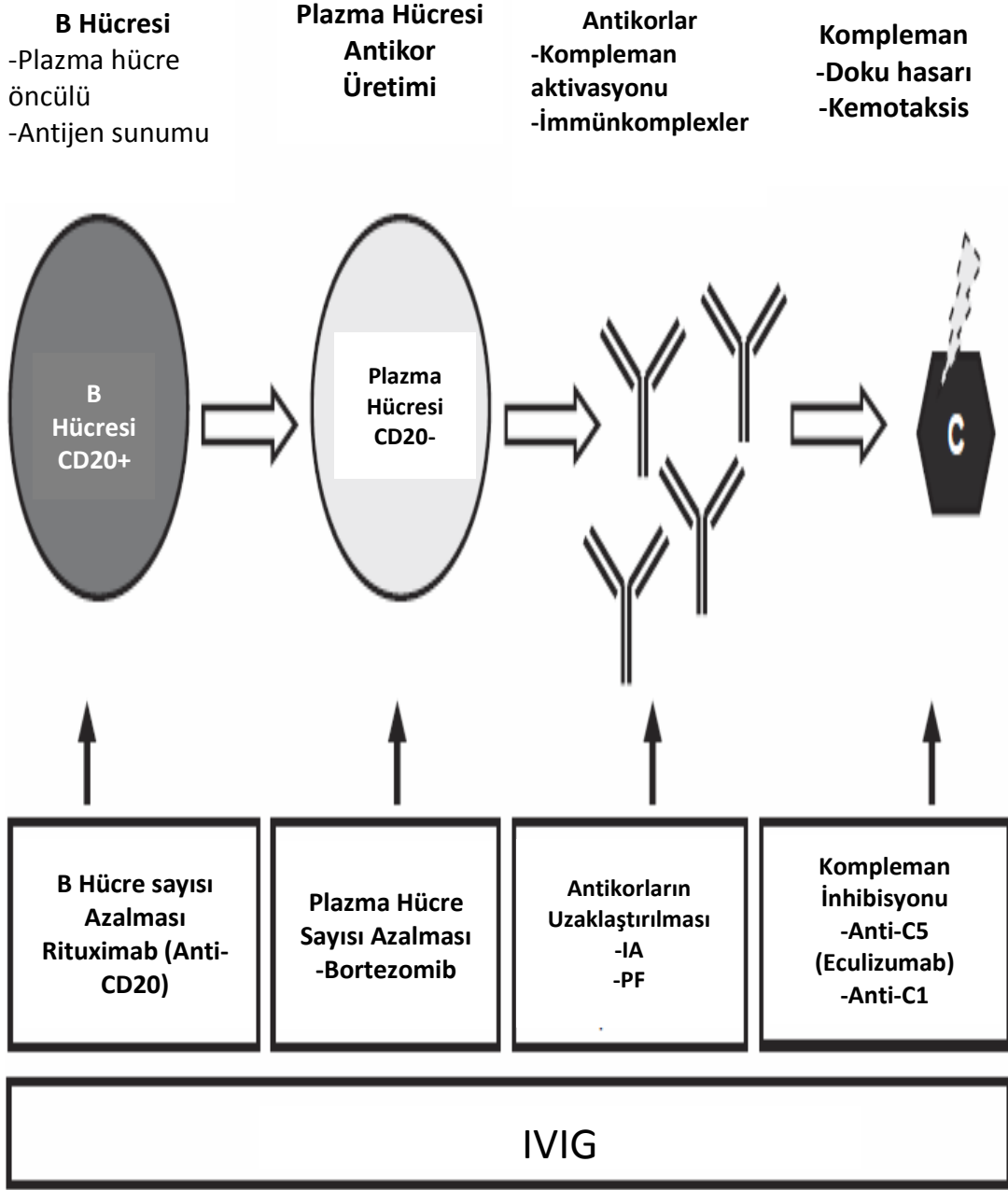
Bortezomib AHR tedavisinde ilk olarak 2008 yılında Everly ve ark tarafından kullanılmıştır. 6 hastalık bu seride tüm hastalarda DSA seviyesinin düşmesinin yanında hem AHR hem de akut hücresel rejeksiyonda iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın önemli bir yanı; Hastaların hepsinin klasik PF, IVIG, ATG ve Rituximab'a dirençli vakalardan oluşmasıdır. (66) Daha büyük bir çalışma Flechner ve ark. tarafından yapılmış ve 20 böbrek nakilli ve AHR atağı saptanan hastaya myelom protokolü uygunlamıştır (1,4,7,11. günler 1,3 mg/m²). Bu tedavi ile 10 aylık greft yaşam süresini %85 olarak yayınlamışlardır. Bortezomib ile ortalama MFI düşüşü %50 olarak hesaplanmıştır. Ancak tedaviye başlanmadan önce kreatinini 3 mg/dL'nin üstünde olan vakalarda %50 greft kaybı saptamışlardır. Yan etki olarak %30-35

oranında diyare, dehidratasyon, kusma ve enfeksiyöz komplikasyonlar görülmektedir.
(117)

2.6.7. Kompleman İnhibitörleri: Eculizumab (anti-C5 ve C1 İnhibitörü)

Çok yeni bir ilaçtır ve etkinliğinin kanıtlanması için kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. İn-situ olarak anti-donör antikorları tarafından tetiklenen kompleman aktivasyonunu bloke eder. İlk olarak PNH ve atipik HUS' de kullanılmıştır. Kompleman sistemi üzerine inhibitör etkisi zaman sınırlıdır (7-14 gün) ancak AHR'na bağlı olarak gelişen ciddi allograft disfonksiyonunu durdurmak için PF gibi ekstrakorporal tekniklerle birlikte kullanılması fayda sağlamaktadır. 600 mg IV enjeksiyon olarak haftada 2-3 kez uygulanır. Bu tedavi uygulanacak hastalarda Neisseria menenjitisi riski olduğundan hastaların daha önce immünizasyonu gerekmektedir.

AHR tedavisini özetleyecek olursak: (şekil 6)



Şekil 6: AHR tedavisi özeti

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılmış olan ve 2006-2015 yılları arasında greft böbrek biyopsisi ile AHR tanısı almış 124 hasta dahil edildi. AHR için risk faktörlerini karşılaştırmak amacı ile yine aynı yıllar arasında Başkent Üniversitesi'nde böbrek nakli yapılmış ve AHR atağı geçirmemiş 75 hasta random olarak seçildi ve kontrol grubu oluşturuldu.

AHR atağı geçiren hastalarda risk faktörlerini belirlemek amacı ile, AHR tanısı alan ve kontrol grubu hastaları için; alıcı yaş ve cinsiyeti, donör yaş ve cinsiyeti, alıcının hepatit B ve C pozitifliği, diyaliz tipi ve diyaliz süresi, böbrek naklinden önce kan transfüzyonu, böbrek nakli süresi, donör kaynağı (canlı veya kadavra), daha önce böbrek nakli olup olmadığı, böbrek nakli öncesi PRA pozitifliği, kullandığı immüsupresif ilaçlar retrospektif olarak kaydedildi.

Her iki gruptaki hastalar üçlü immüsupresif tedavi protokolü ile tedavi edildi. Bu ilaçlar prednizolon, siklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus ve sirolimustan oluşmaktaydı. Siklosporin 8-10 mg/kg dozunda p.o. ikiye bölünmüş doz ile başlandı ve C₀ kan düzeyi 100-200 ng/ml olacak şekilde idame dozu ayarlandı. (kan düzeyi ISE 900 kullanılarak homojen enzim immunoassay sistemi ile ölçüldü) Takrolimus, 0,1 mg/kg dozunda p.o. ikiye bölünmüş doz olarak başlandı ve kan düzeyi yaklaşık 10 ng/ml olacak şekilde idame dozu ayarlandı. MMF ise 2x1000 mg p.o. olarak ayarlandı. Prednizolon 1 mg/kg dozunda başlanıp idame dozu 5 ila 10 mg olacak şekilde ayarlandı. PRA taraması Limunex microassay kullanılarak yapıldı. Böbrek nakli için yüksek riskli tüm hastalara ATG ile indüksiyon tedavisi uygulandı. (2 mg/kg dozunda 3 gün süreyle). Yine aynı şekilde, düşük riskli hastalara ise IL-2 reseptör blokeri ile indüksiyon tedavisi uygulandı. (0. ve 4. günlerde)

AHR geçiren hastalarda tedavinin etkinliğini ve prognozu belirlemek amacı ile bu verilere ilave olarak; patolojik incelemelerde C4d boyanmasının fokal, diffüz veya sirküler boyanma paterni, C4d boyanma yüzdesi, fibrozis indeksi, AHR tanısı aldığı

dönemdeki greft böbrek fonksiyonları ve greft kaybı olup olmadığı retrospektif olarak kaydedildi.

AHR tanısı için greft böbrek patolojik incelemesinde peritübüler kapillerlerde C4d boyanması esas alındı. C4d negatif olan preparatlarda ise PTC de nötrofil infiltrasyonu, arterlerde fibrinoid nekroz ve fibrin trombusu, endarteritis, tübüllerde mononükleer hücre infiltrasyonu, ATN benzeri bulgular gibi patolojik bulgular ile AHR tanısı konulmuştur.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılmış olan ve 2006-2015 yılları arasında greft böbrek biyopsisi ile AHR tanısı almış 124 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak yine Başkent Üniversitesi'nde böbrek nakli olmuş ancak AHR tanısı almamış 75 hastanın verileri incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik özellikler ve klinik özellikleri tablo 3'de özetlenmiştir.

AHR gelişen 124 hastanın 87'si erkek (%70), 37'si kadındı (%30), AHR gelişmeyen hastaların ise 51'i (%68) erkek, 24'ü (%32) kadındı. Her iki gruptaki hastalarda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

AHR gelişen hastaların yaş ortalaması $38,2 \pm 13,6$ iken, AHR gelişmeyen hastaların yaş ortalaması $34,4 \pm 13,0$ olarak bulunmuştur. Her iki grupta alıcı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

AHR gelişen hastaların donör yaş ortalaması $48,0 \pm 13,2$ iken, AHR gelişmeyen hasta grubunda $41,7 \pm 11,4$ olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında donör yaşı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0,05$)

HBV ve HCV pozitifliği açısından değerlendirdiğimizde; Hem AHR geçiren hem de AHR geçirmeyen gruptaki hasta sayısı çok az olduğu için (HBV için AHR gelişen grupta 1 AHR gelişmeyen grupta 3 hasta, HCV için AHR gelişen grupta 2 AHR gelişmeyen grupta 3 hasta) bu konuda istatistiksel değerlendirme yapmak uygun değildir.

Gruplar arasında diyaliz tipinin (hemodiyaliz veya periton diyalizi) etkisi incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 3: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		<i>AHR Gelişmeyen</i> (Grup I) (N=75)	<i>AHR Gelişen</i> (Grup II) (N=124)	<i>p değeri</i>
Alıcı Cinsiyeti	Erkek	51 (%37)	87 (%63)	p>0,05
	Kadın	24 (%39,3)	37 (%60,7)	
Alıcı Yaşı		34,4 ± 13,0	38,2 ± 13,6	p>0,05
Donör cinsiyeti (N=161)	Erkek	28 (%43,8)	36 (%56,2)	p>0,05
	Kadın	40 (%41,2)	57 (%58,8)	
Donör Yaşı		41,7 ± 11,4 (N=75)	48,0 ± 13,2 (N=68)	p< 0,05
HBV	Yok	72 (%36,9)	123 (%63,1)	
	Var	3 (%75)	1 (%25)	
HCV	Yok	72 (%37,1)	122 (%62,9)	
	Var	3 (%60)	2 (%40)	
Diyaliz tipi (N=179)	Hemodializ	47 (%29)	115 (%71)	p>0,05
	Periton Dializi	8 (%47,1)	9 (%52,9)	
Diyaliz Süresi (ay) (N=179)		36 (2-216)	24 (0-240)	p>0,05
TX Tipi	Canlı	63 (%39,6)	96 (%60,4)	p>0,05
	Kadavra	12 (%30)	28 (%70)	

Böbrek nakli süresi açısından karşılaştırıldığında, AHR gelişmeyen hasta grubunda ortalama 65 ay iken, AHR gelişen grupta böbrek nakli süresi 47 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p<0,05)

Böbrek nakli öncesi kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı incelendiğinde, AHR gelişen grupta kan transfüzyonu oranının belirgin derecede yüksek olduğu görülmektedir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05)

Yıldan bağımsız olarak her iki grup greft yaşam süresi açısından karşılaştırıldığında AHR gelişmeyen hastaların hiçbirinde greft kaybı yok iken, AHR gelişen hastaların %15,3'ünde greft kaybı bulunmaktadır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05)

Tablo 4:AHR gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda Tx süresi, Tx öncesi kan transfüzyonu, Greft kaybı açısından karşılaştırılması

		<i>AHR Gelişmeyen</i> (N=75)	<i>AHR Gelişen</i> (N=124)	p değeri
TX Süresi (ay)		65 (1-175)	47 (0,5-288)	P<0,05
TX Öncesi Kan Transfüzyonu	Yok	42 (%39,6)	64 (%60,4)	P<0,05
	Var	29 (%32,6)	60 (%67,4)	
Greft Kaybı	Yok	75 (%100)	105 (%84,7)	0
	Var	0 (%0)	19 (%15,3)	

Hastaların daha önce böbrek nakli olup olmadığı açısından her iki grup incelendiğinde: AHR gelişmeyen grupta daha önce böbrek nakli olmuş hasta sayısı toplamda 6 iken (%8), AHR gelişen grupta bu sayı 9 (%7.3) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

AHR geçiren hastalar, böbrek nakli sonrası kullandığı ilaçlara göre kıyaslandığında, en düşük AHR gelişimi %53,5 ile takrolimus kullanan hastalarda görülmekte olup, AHR gelişimi en yüksek görülen grup%74 ile mTOR kullanan hastalardır. CYA kullanan hastaların ise %67,2'sinde AHR gelişimi görülmüştür.

TX öncesi PRA negatif olan 192 hastanın %60,9'unda AHR gelişirken, PRA görülen 7 hastanın hepsinde AHR gelişimi görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05)

Tablo 5: AHR gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının re-trans, kullanılan immunsupresif ilaçlar ve Tx öncesi PRA değerleri açısından karşılaştırılması

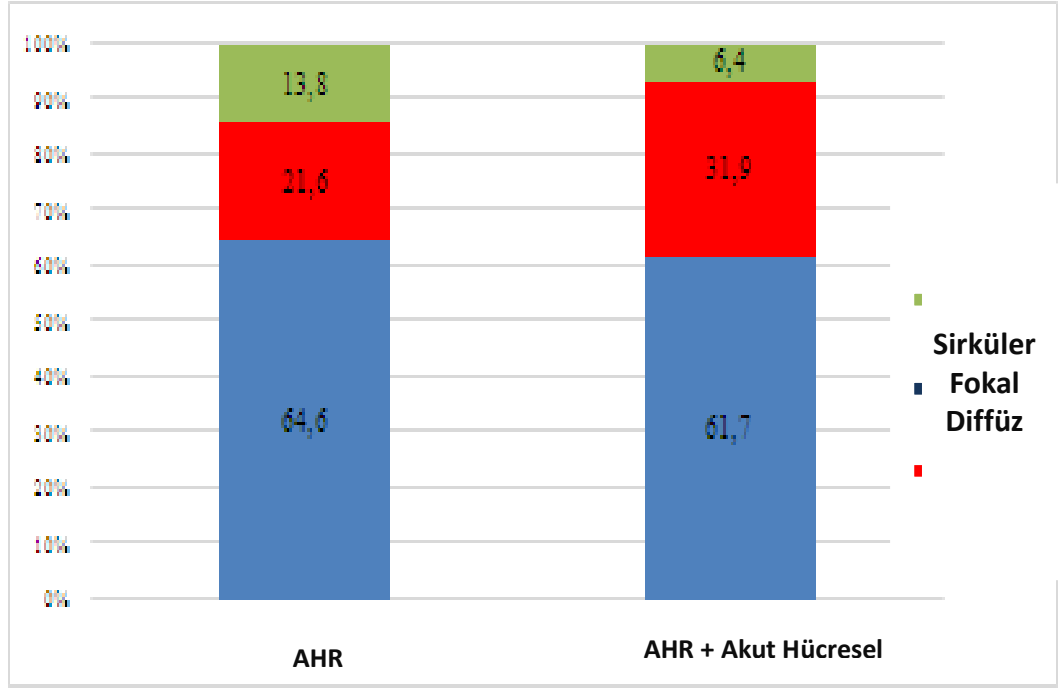
		<i>AHR Gelişmeyen (N=75)</i>	<i>AHR Gelişen (N=124)</i>	p değeri
Re-trans	Hayır	69 (%92)	115 (%92,7)	p>0,05
	Evet	6 (%8)	9 (%7,3)	
Kullanılan İlaçlar (N=194)	CYA	19 (%32,8)	39 (%67,2)	
	mTOR	13 (%26)	37 (%74)	
	TAC	40 (%46,5)	46 (%53,5)	P<0,05
TX Öncesi PRA	Pozitif	0 (%0)	7 (%100)	P<0,05
	Negatif	75 (%39,1)	117(%60,9)	

4.2. AHR Gelişen Hastalarda Patolojik Değişkenler

Sadece AHR gelişen hastalar ile AHR + Akut hücrel rejeksiyon tanısı alan hastaların greft biyopsi sonuçları incelendiğinde; Her iki grup arasında C4d'nin fokal, diffüz veya sirküler boyanması (p>0,05) ve C4d boyanma yüzdesi (p>0,05) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ancak bu iki hasta grubu arasında fibrozis indeksi (p<0,05) bakımından anlamlı fark saptanmıştır. AHR tanısı alanların fibrozis indeksinin %50'den yüksek olma oranı %15,4 iken, AHR + Akut hücrel rejeksiyon tanısı alan hastalarda bu oran %39,2'ye yükselmiştir.

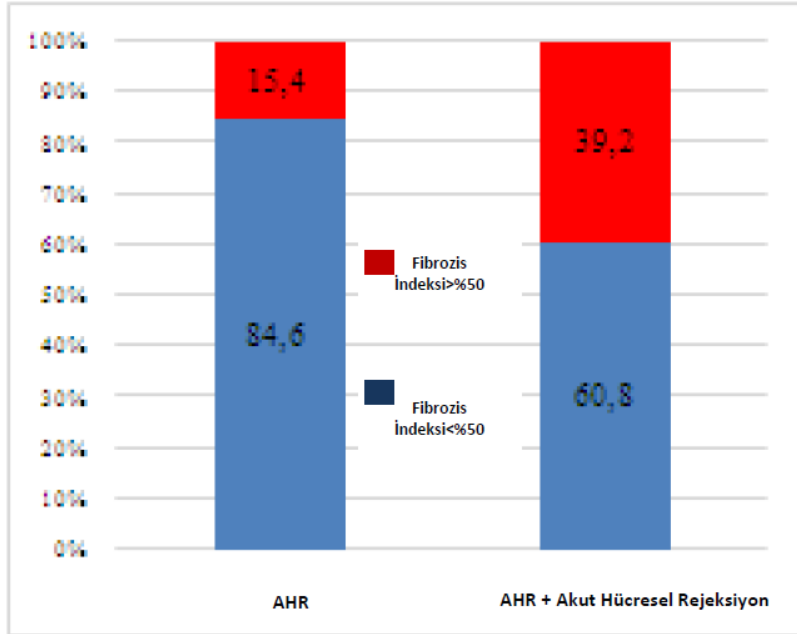
Tablo 6: AHR Gelişen Hastalarda Patolojik Değişkenler Sonuç Tablosu

		<i>AHR Tanısı Alanlar (N=39)</i>	<i>AHR + Akut Hücrel Rejeksiyon (N=51)</i>	
Fibrozis İndeksi	<%50	33 (%84,6)	31 (%60,8)	<i>P<0.05</i>
	>%50	6 (%15,4)	20 (%39,2)	



Şekil 7: AHR gelişen hastalarda patolojik değişkenler sonuç tablosu

4.3. AHR Gelişen Hastalarda Greft Kaybı Varlığıyla İlişkili Değişkenler



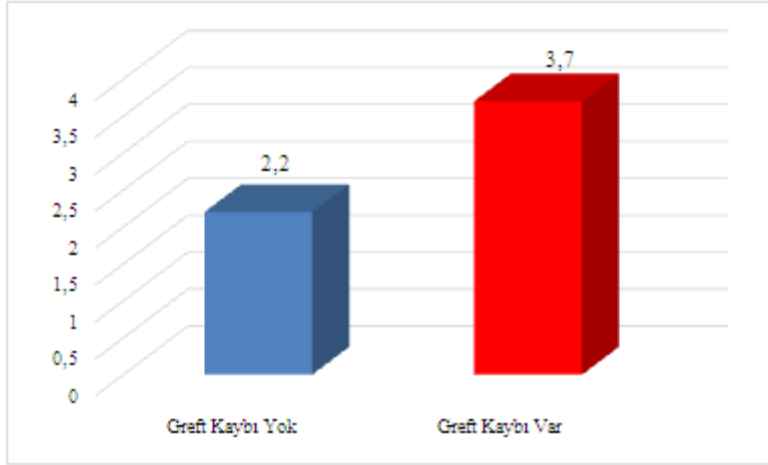
Şekil 8: Fibrozis İndeksi

AHR tanısı alan hastalar arasında, fibrozis indeksi ($p>0,05$) ve C4d yüzdesine ($p>0,05$) göre greft kaybı varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalar C4d'nin fokal veya diffüz boyanmasına göre sınıflandığında ise greft kaybı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. ($p<0,05$) Diffüz olan hastalarda greft kaybı %47,4 ile en yüksek iken, fokal olan hastalarda greft kaybı %21,1 ile en düşüktür. Sirküler olan hastalarda greft kaybı oranı ise %31,6'dır.

Bağımsız Gruplar için yapılan istatistiksel değerlendirmede greft kaybı olan ve olmayan hastaların AHR tanısı aldığı dönemdeki kreatinin değerleri ($p<0,05$) arasında anlamlı fark saptanmıştır. Greft kaybı olan hastaların AHR tanısı aldığı dönemdeki kreatinin değerleri, greft kaybı olmayan hastalara göre daha yüksektir. (Sırasıyla $3,7\pm 1,7$; $2,2\pm 0,9$ mg/dL)

Tablo 7: AHR Gelişen Hastalarda Greft Kaybı Varlığı İle Değişkenlerin Karşılaştırılması Sonuç Tablosu

		<i>Greft Kaybı Yok (N=93)</i>	<i>Greft Kaybı Var (N=19)</i>	p değeri
C4D Fokal veya Diffüz Boyanması (N=112)	Diffüz	62 (%66,7)	9 (%47,4)	P<0,05
	Fokal	25 (%26,9)	4 (%21,1)	
	Sirküler	6 (%6,5)	6 (%31,6)	
C4D Yüzdesi (N=112)	<%50	25 (%26,9)	3 (%15,8)	P>0,05
	>%50	68 (%73,1)	16 (%84,2)	
AHR Tanısı Aldığı Dönemdeki Kreatinin Değeri		$2,2 \pm 0,9$	$3,7 \pm 1,7$	0,001*



Şekil 9:AHR Tanısı Aldığı Dönemdeki Kreatinin Değeri

Ayrıca AHR tanısı aldığındaki ve tedavi sonrası kreatinin değerlerine greft kaybı ($p<0,05$) ve tanı şeklinin ($p<0,05$) anlamlı etkisi saptanmıştır. Graft kaybı olanlarda hem AHR tanısı aldığındaki hem de tedavi sonrası kreatinin değerleri greft kaybı olmayanlara göre daha yüksektir.

5. TARTIŞMA

AHR, greft böbrek hasarına yol açan major faktörlerden bir tanesidir. Bir prototip olan hiperakut rejeksiyon, kompleman aktive eden DSA ile tetiklenmektedir. De-novo DSA aynı zamanda AHR ve kronik HR gibi diğer rejeksiyon formlarına da neden olabilmektedir. (8) Yoğun konvansiyonel immunsupresif tedavilere rağmen AHR oranı yüksektir ve tanı aldığında 1 yıllık greft yaşam süresi %15-50 arasında değişmektedir. (9) Banff sınıflamasına göre AHR tanısı hem morfolojik, hemde immunhistokimyasal ve/veya serolojik kriterlere dayanmaktadır. Bu bulgular antikor ile tetiklenen inflamasyonu veya hasarı göstermektedir. Bunlardan en çok bilineni ve kullanılanı DSA ve greft böbrek biyopsilerinde PTC'de C4d boyanmasıdır. (3)

AHR gelişmesi için öncelikle B hücrelerinin aktivasyonu gerekmektedir. Daha sonra sırasıyla antikorların üretimi, bu antikorların dolaşıma katılması, greft böbreğin hasara uğraması ve enson olarak greft fonksiyonlarının bozulması oluşmaktadır. Antikorlar dolaşımında DSA pozitifliği ile tanınabilmektedir ve Anti-HLA DSA ile AHR arasında kuvvetli korelasyon vardır. (119) Ancak MICA ve anjiotensin II tip I reseptörleri gibi non-HLA antijenlerine karşı antikorlar üretilebilmekte ve bu da AHR'a yol açabilmektedir. (120) Bu durum AHR'un erken tanısını güçleştirmekte ve AHR da geç tanıya yol açmaktadır.

Bu çalışmamızda Başkent Üniversitesi'nde böbrek nakli yapılmış olan ve greft biyopsisi ile AHR tanısı alan hastaların risk faktörlerini tayin etmeyi, tedaviye cevabı ve prognozunu belirlemeyi amaçladık.

Julio P ve ark.'nın yaptıkları 136 hastalık çalışmada AHR' un risk faktörlerini belirlemeye çalışmışlar ve bu çalışmada alıcının kadın cinsiyeti olmasının bağımsız risk faktörü olduğunu yayınlamışlardır. (121) Aynı konuda Salvalaggio PR ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları 8850 hastayı kapsayan "Organ Procurement and Transplant Network Registry" çalışmasında (122) alıcının kadın cinsiyeti olmasının AHR açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda AHR tanısı alan grupta erkek/kadın sayısı 87/37, AHR gelişmeyen grupta ise erkek/kadın sayısı 51/24 olarak saptandı. AHR

gelişmesi açısından heriki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunun nedeninin gruplarımızda erkek ve kadın hasta sayılarındaki dağılımın eşit olmamasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Pediyatrik yaş grubunda AHR oranının daha fazla olduğu bilinmektedir. Abanti ve ark'nın 2013 yılında 130 pediyatrik hastada yaptıkları çalışmada (123) pediyatrik yaş grubunda posttransplant 1 yılda AHR gelişme oranını %24 olarak yayınlamışlardır. Gulleroglu K ve ark'nın 2013 yılında 86 pediyatrik yaş grubunda yaptıkları çalışmada AHR oranını %7,7 olarak yayınlamışlardır. Ancak bu çalışmada DSA çalışılmamış ve AHR tanısı greft böbrek biyopsisinde C4d boyanmasına dayanılarak yapılmıştır. (124) Günümüzde yetişkinlerde AHR oranı tüm böbrek nakilli hastaların %9 ila 12' sinde görülmekle birlikte, CYA, AZA, steroid kullanıldığı dönemlerde AHR oranı %30-51 arasında bildirilmekteydi. (125) Çalışmamızda AHR gelişmeyen gruptaki yaş ortalaması $34,4 \pm 13,0$, AHR gelişen grupta ise $38,2 \pm 13,6$ olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Pediyatrik yaş grubunda AHR oranı yetişkinlerden daha fazla olsa da (124,125), AHR gelişmesi açısından yetişkin yaş grupları arasında fark bulunmamaktadır.

Böbrek naklinde donör cinsiyetinin prognoza etkisi olduğuna dair çeşitli yayınlar vardır. (126) Mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen genel olarak greft yaşam süresi açısından erkek donörlerin, kadın donörlerden daha üstün olduğu ileri sürülmektedir. Bu konuda, HLA yoğunluğu farklılığı, nefrotoksik ajanlara maruziyet, akut ve kronik rejeksiyon sıklığında farklılık, fonksiyonel ve metabolik ihtiyaca erkek böbreklerinin daha iyi yanıt vermesi gibi teoriler öne sürülmektedir. (127,128) Hiperfiltrasyon, böbrek hastalıklarının progresyonunda önemli bir faktör olduğu için donör cinsiyetine bağlı greft böbrek yaşam süresindeki farklılıkları açıklamak için bu mekanizma üzerinde yoğunlaşmıştır. (129) Bu durum pediyatrik yaş grubu donörlerin böbrekleri, yetişkin için kullanıldığında geçerli olabilmektedir: Neumayer ve ark, 74 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yaşı <10 olan donörlerden yetişkinlere yapılan böbrek nakli sonuçlarını değerlendirmiş ve bu alıcılarda renal arter trombozu, hipertansiyon, hiperfiltrasyonun göstergesi olan glomerüloskleroz ve kresent oluşumunun çok daha fazla olduğunu yayınlamışlardır. (130) Yetişkinlerde ise donör

cinsiyetinin greft böbrek yaşam süresi üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır. C-K Oh ve ark 2004 yılında 25 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada donör cinsiyetinin greft böbrek üzerine etkisi olmadığını yayınlamışlardır. Yine Jing-Yi Ahou ve ark'nın 2013 yılında 14 araştırmanın dahil edildiği 445279 vakanın değerlendirildiği meta-analiz sonucunda donör cinsiyetinin greft böbrek yaşam süresi üzerine etkisi olmadığını yayınlamışlardır. (131)Çalışmamızda AHR gelişmeyen grupta donör cinsiyeti erkek-kadın sayısı sırasıyla 28 ve 40, AHR gelişen grupta ise 36 ve 57 olarak saptanmıştır. Bu iki grupta AHR açısından donör cinsiyetinin anlamlı fark oluşturmadığını saptadık.

Hepatit B ve C'nin greft böbrek yaşam süresine etkisi tartışmalıdır. Hepatit, greft böbreğe birçok mekanizma ile zarar verebilmektedir. Enfeksiyon tek başına greft böbrek yaşam süresini kısaltabildiği gibi diğer taraftan karaciğer hastalığının progresyonu ile hasta yaşam süresini olumsuz etkileyebilmektedir. John PF ve ark 2004 yılında 354 vaka üzerinde yaptığı çalışmada, HCV pozitifliğinin greft yaşam süresi ve AHR gelişimine etkisi açısından incelemişler ve HCV pozitif hastalarda AHR ve DGF yüzdesinin diğer hastalardan çok daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ancak yine bu çalışmada HCV pozitif hastaların diyaliz sürelerinin ve PRA pozitifliğinin diğer gruptan çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu iki faktör elimine edildiğinde HCV pozitifliğinin greft böbrek yaşam süresini ve AHR gelişimini olumsuz etkilemediğini yayınlamışlardır. (132) Lee WC ve ark'nın 2001 yılında 477 böbrek nakilli, HBV veya HCV pozitif hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, greft böbrek yaşam süresi ile AHR üzerine etkisi olmadığını ancak hepatoma, sepsis ve siroz nedeniyle özellikle HBV pozitif hastalarda "hasta yaşam süresi" nin kısa olduğunu yayınlamışlardır. (133) Çalışmamızda HBV pozitif hasta sayısı AHR gelişmeyen grupta 3, AHR gelişen grupta ise 1 idi. HCV pozitif hasta sayısı ile AHR gelişmeyen grupta 3, AHR gelişen grupta 2 idi. Hasta sayısının azlığı istatistiksel analiz yapmak için yeterli değildi.

Son yıllarda böbrek nakli öncesi diyaliz tipinin (PD veya HD) greft böbrek yaşam süresine ve rejeksiyon üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar PD'nin erken greft yetmezliği için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir: John JS ve ark'nın 2002 yılında "US regirty data" kullanarak 252402 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, DGF nin PD hastalarında daha az olduğunu ancak erken greft kaybının PD hastalarında daha

fazla olduğunu yayınlamışlardır. Ancak bu yayın incelendiğinde PD hastalarının hiperakut rejeksiyon ve akut rejeksiyon açısından HD hastaları ile aynı oranda olduğu, greft kayıp sebeplerinin PD hastalarında enfeksiyon ve greft trombozundan kaynaklandığı görülmektedir. (134) Wai H Lim ve ark'nın "Australia and New Zea and Dialysis and Transplant Registry" verilerini kullanarak 6701 hasta üzerinde yaptıkları incelemede HD hastalarında DGF'nin daha fazla olduğunu ancak bunun uzun dönem greft fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi olmadığını yayınlamışlardır. (135) Çalışmamızda da benzer şekilde böbrek nakli öncesi PD veya HD tedavisi gören hastaların AHR geçirme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (AHR geçiren grupta HD-PD sayısı sırasıyla 47 ve 8, AHR gelişmeyen grupta 115 ve 9). Literatürdeki çalışmalarda böbrek nakli yapılan hastalarda PD ve HD sayısı birbirine eşit veya PD hasta sayısı daha fazla bulunurken, bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak böbrek nakli öncesi RRT olarak HD uygulanan hasta sayısı oldukça fazla bulunmuştur. Bunun nedeni Türkiye'de HD hasta sayısının PD hasta sayısından (sırasıyla 46650, 5418) fazla olmasından kaynaklanmaktadır. (136)

Bazı retrospektif çalışmalar preemtif böbrek naklinin, uzun dönem diyaliz ile kıyaslandığında, greft böbrek yaşam süresi ve AHR üzerine küçük bir etkisi olduğunu yayınlasa da (137, 138), diğer çalışmalarda preemtif böbrek naklinin greft yaşam süresine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir: Kevin C. ve ark'nın 2001 yılında "U.S. Renal Data System" verilerini kullanarak 9130 hasta üzerinde yaptıkları incelemede preemtif böbrek nakli yapılan hastalarda AHR oranı %5,5 iken uzun dönem diyaliz tedavisi uygulananlarda bu oran %14,6 olarak saptanmıştır. (139) Yine aynı şekilde Yoo SW ve ark'nın 466 böbrek nakilli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preemtif grupta AHR oranını %4,9 olarak verirken, uzun süreli diyaliz uygulanan hastalarda bu oran HD için %9,6, PD için %8 olarak saptanmıştır. (140) Çalışmamızda ise ortalama diyaliz süresi AHR gelişmeyen grupta 36 ay iken, AHR gelişen grupta 24 ay olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup arasında diyaliz süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu durum literatür ile çelişkili gibi görünse de, literatürdeki çalışmaların çoğu preemtif hastalar ile uzun dönem diyaliz tedavisi gören hastaları kıyaslamışlardır. Benzer bir çalışmada Alex GR. ve ark. 6 aydan daha uzun süre diyaliz tedavisi gördükten sonra böbrek nakli yapılan hastalardaki greft böbrek yaşam süresinin

daha kısa olduğunu yayınlamışlardır. (141) Ayrıca literatürdeki verilerin %75'i kadavra böbrek nakline aittir. Bizim çalışmamızda ise kadavra böbrek nakli yüzdesi her iki grup toplamında % 20,9 idi.

Canlı donörden böbrek nakli, kadavradan daha iyi greft yaşam süresine sahiptir. Bu durum canlı donörlerin genellikle birinci derece akrabalarından olması ve HLA uyumunun kadavradan çok daha iyi olmasına bağlanmaktadır. (142) Kadavra donörden yapılan böbrek nakillerinde hem immünolojik hemde non-immünolojik faktörler rol oynarken, canlı donörden böbrek nakli olan hastalarda sadece immünolojik faktörler rol oynamaktadır. (143) Richard JK. ve ark'nın 2001 yılında yaptıkları 296 vakalık çalışmada böbrek nakli sonrası ilk 3 ayda AHR oranının hem canlı donör hemde kadavra donörde benzer olduğunu ancak 5 yıllık greft yaşam süresinin canlı donörlerde daha iyi olduğunu yayınlamışlardır. (144) Çalışmamızda donör tipine göre sınıfladığımızda, AHR gelişmeyen grupta canlı/kadavra sayısı 63/12, AHR gelişen grupta ise 96/28 hasta olarak saptadık. İstatistiksel olarak AHR gelişimi açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgularımız ilk bakışta literatür ile uyumsuz gibi gözükse de bizim çalışmamızda:

- a- Greft yaşam süresi değil AHR oranı değerlendirilmiştir.
- b- Başkent Üniversitesi'nde özellikle kadavra nakillerde PRA pozitifliği gibi riskli vakalar seçilmemektedir.
- c- Literatürde yapılan yayınların çoğu eski tarihlidir. Yayımlanan yıllarda ATG veya IL-2 reseptör blokerleri gibi immünsupresif ilaçlarla indüksiyon uygulanmıyordu.
- d- Türkiye'de UKM'nin kadavra dağıtımını üstlenmesi ile birlikte, kadavra donörlerde HLA uyum sayısı canlı donörlere yaklaşmıştır. Bunun tam zıttı olarak, canlı donörlerde akraba dışı bağışa izin verilmesiyle birlikte HLA uyum sayısı azalmıştır.

Son yıllarda daha potent immünsupresif ilaçların kullanılmaya başlanmasına rağmen hala akut rejeksiyon greft böbrek yaşam süresini etkileyen en önemli faktördür. Akut hücrel rejeksiyon greft yaşam süresini 1,5 kat kısaltmaktadır. Bu oran AHR de 2 katına çıkmaktadır. (145) Rachel AC ve ark. 274 böbrek nakilli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada AHR ile birlikte akut hücrel rejeksiyonun beraber görüldüğü vakalarda ortalama greft kaybı süresinin 3 ay olduğunu yayınlamışlardır.

(146)Çalışmamızda AHR gelişmeyen grupta ortalama nakil süresi 65 ay, AHR gelişen grupta ise 47 ay olarak bulunmuştur. AHR gelişmeyen grupta greft böbrek yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

KBY hastalarında, üremik kemik iliği baskılanması, eritrositlerin yaşam süresinin kısılması, trombosit fonksiyonlarının bozulması ile kanama komplikasyonları, HD sırasında kan kaybı gibi sebepler ile anemi sık görülen bir durumdur. Anemi, hastanın hayatını kısıtlayacak kadar fazla olduğunda kan transfüzyonu yapılmaktadır. 1950'lerin sonlarında kan transfüzyonlarının alloantikör oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Bu antikörler febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonundan sorumlu olabildiği gibi, hiperakut rejeksiyona da yol açabilmektedir. (147) Son yıllarda sensitizasyondan korunmak için lökosit filtresi kullanılmaya başlanmıştır. Fakat Fischer ve ark. 1 ünite kan transfüzyonunda 2-3 mL lökosit bulunmasının sensitizasyon için yeterli olduğunu göstermişlerdir. (148) Yabu ve ark. 205 hasta üzerinde yaptığı çalışmada böbrek nakli öncesi kan transfüzyonu yapılan hastalarda %20 oranında anti-HLA antikörleri saptarken, kan transfüzyonu almamış hastalarda bu oranın %4 olduğunu yayınlamışlardır.(54) Çalışmamızda AHR gelişmeyen grupta kan transfüzyonu yapılan hasta sayısı 29 (%32,6) iken AHR gelişen grupta 60 (%67,4) olarak saptanmıştır. AHR gelişen grupta kan transfüzyonu alan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Son yıllarda AHR tedavisinde PF, Rituximab, Eculizumab, Bortezomib gibi yeni ve etkili tedaviler kullanılmaya başlanmasına rağmen, AHR, akut hücrel rejeksiyondan çok daha kötü prognoza sahiptir. Volker N ve ark. 2002 yılında 265 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, greft böbrek biyopsisinde C4d boyanması olan vakalarda ilk 1 yıllık greft yaşam süresinin çok kısa olduğunu yayınlamışlardır. (149) Stephan RL ve ark.'nın 2001 yılında 218 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada özellikle ilk 6 ayda AHR atağı geçiren böbrek nakilli hastalarda 8 yıllık greft yaşam süresinin %50 olduğunu yayınlamışlardır. (150) Çalışmamızda AHR gelişmeyen hasta grubunda hiç greft kaybı görülmemiştir. AHR gelişen grupta ise 19 hastada (%15,3) greft kaybı saptadık.

Böbrek nakli için bekleme listesindeki hastaların yaklaşık %20'si rejekte grefti olan hastalardan oluşmaktadır. Rejekte böbrek nakilli hastaların ise yaklaşık %70'i sensitizedir. Böbrek nakli öncesi sensitizasyon AHR oranının yüksek olmasına yol açmaktadır. Ancak bu hastaların çoğu rejeksiyon olduğu dönemde sensitize olmamaktadır. Scornik JC. ve ark'nın 85 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada greft kaybı olduğu dönemde hastaların sadece %19'unun sensitize olduğu saptanmıştır. (151) Rejekte olduktan sonra geçen sürede sensitizasyon artmasının sebepleri arasında, immüsupresif tedavinin kesilmesi, kan transfüzyonu, greft nefrektomi sayılmakta ve tüm bu sebepler ile sensitizasyon %70'e yükselmektedir. Arnold DB. ve ark.'nın 69 hastada yaptıkları çalışmada greft rejeksiyonundan hemen sonra sensitizasyonu %15, immüsupresif tedavi kesildikten sonra %35, greft nefrektomi yaptıktan sonra %66 olarak saptamışlardır. (152) Greft nefrektominin sensitizasyonu nasıl artırdığı tam olarak bilinmemektedir. Tüm bu yayınların toplamında re-trans düşünülen vakalarda sensitizasyon ve dolayısı ile AHR oranının artmaması için; Greft böbrek rejekte olduğunda, hastanın re-trans isteği ve canlı donörü varsa immüsupresif tedavinin kesilmemesi, hastada ateş, greft böbrek üzerinde kızarıklık ve hassasiyet veya hematüri gibi semptomlar bulunmadığı sürece greft nefrektomi yapılmaması önerilmektedir. Çalışmamızda AHR gelişen ve gelişmeyen grupta toplam 15 hasta daha önce böbrek nakli olmuştu. Bu hastaların 6' sı AHR gelişmeyen grupta, 9' u ise AHR gelişen gruptaydı. Bu iki grup arasında re-trans açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Re-trans olan vakalarda daha fazla sensitizasyon ve dolayısı ile AHR oranının yüksek olması beklenmesine rağmen bulgularımızda AHR gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark olmamasının bazı sebepleri vardır. İlk olarak merkezimizde greft nefrektomi, zorunlu olmadıkça uygulanmamaktadır. Rejekte böbrek nakilli hastalarda semptomatik olsa bile öncelikle steroid tedavisi ile semptomların yatıştırılması sağlanmaktadır. Buna rağmen sonuç alınamazsa greft nefrektomi yapılmaktadır. İkinci olarak rejekte böbrek nakilli hastalarda rezidü böbrek fonksiyonunun korunması için immüsupresif tedavi kesilmemektedir. Üçüncü olarak, yurt dışı yayınlarda re-trans vakalarının çoğu kadavradan yapılmaktadır. Ancak Türkiye'de ister re-trans isterse ilk böbrek nakli olsun kadavra böbrek oranı %10-15 arasındadır. Canlı donörü olan ve re-trans isteği olan hastalar rejeksiyondan sonra uzun zaman geçmeden re-trans olmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı re-trans

vakalarımızda sensitizasyon ve dolayısı ile AHR oranı, re-trans olmayanlar ile benzerdir.

AHR tedavisinde PF, IVIG, Rituximab gibi tedaviler ile başarılı sonuçlar alınmakla birlikte AHR gelişmemesi için optimum immunsupresif tedavinin belirlenmesi gereklidir. CYA, 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmış bir immunsupresif ilaçtır. Ancak major yan etkisi nefrotoksisite olduğundan yine bir CNI olan ancak renal toksisitesi CYA'dan daha az görülen TAC kullanılmaya başlanmıştır. TAC'ın, sadece akut hücresel rejeksiyonda faydalı olmadığı, aynı zamanda PF ile birlikte kullanıldığında AHR tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Theruvath ve ark. 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada TAC ve MMF kombinasyonunun antidonör antikorlarını tedavi başladıktan 2 ay sonra azalttığını ve bu azalmanın 12 ay sürdüğünü göstermişlerdir. Yine aynı yayında 2 vakada DSA tespit edilemez düzeye inmiştir. (153) MMF invivo antikor üretimini, invitro olarak humoral cevabı azaltmaktadır. (154) CYA' dan farklı olarak TAC, MMF metabolizması ile etkileşerek alloantikor üretim azalmasını potansiyelize etmektedir. Bu nedenle TAC ile MMF kombinasyonu hem B hemde T hücre cevabını sınırlamaktadır. (155) Çalışmamızda endüşük AHR gelişme yüzdesi TAC kullanan hastalarda (%53,5) görülmüştür. Bunu sırasıyla CYA (%67,2) ve mTOR (%74) izlemiştir. Bulgularımız literatür ile uyumlu saptanmıştır.

PRA, HLA'ya karşı sensitizasyon tayini için uzun süredir kullanılmaktadır. Kadavra donörlerde cross-match pozitif saptanan vakalarda PRA'nın pozitif olduğu görülmektedir. (151) PRA yüzdesi önemli olmakla birlikte %30 üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir. PRA pozitif hastalarda desensitizasyon yapılmayan vakalarda ilk 1 yılda AHR oranı %48-52 arasında görülmektedir. (152) Böbrek nakli öncesi PRA negatif olsa bile nakil sonrası pozitifleşebilmekte ve AHR etyolojisinde rol oynayabilmektedir. AHR gelişiminde öncelikle dolaşımda antikorlar görülmekte, greft fonksiyonların bozulması enson aşamada gerçekleşmektedir. Bu nedenle riskli vakalarda hasta takibinde anti-HLA antikorlarının varlığının zaman zaman test edilmesi gerekmektedir. Merkezimizde PRA değeri %80'nin üzerinde olan vakalara böbrek nakli yapılmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda toplamda sadece 7 hastada böbrek nakli

öncesi PRA pozitifliği olduğunu saptadık. Bu hastaların hepsinde böbrek nakli sonrası AHR gelişmiştir.

Herhangi bir dokuda B hücrelerinin varlığı hasarı artırmaktadır. Bu sadece böbrekte değil diğer organlarda da oluşmaktadır. Örneğin AMI sonrası B hücrelerinin sayısının düşürülmesi makrofajların ortama gelmesini ve sonuçta kronisiteyi belirleyen fibrozis oluşumunu azaltmaktadır. (153) Modern teknikler ve ilaçlar ile greft böbrekte geri dönüşümsüz fonksiyon kaybı olduğunu gösteren en önemli gösterge biyopside fibrozis ve tübüler atrofi varlığı ve yüzdesidir. Bu konuda yapılmış en büyük çalışma, 120 hasta üzerinde 10 yıllık takipte yaklaşık 1000 greft böbrek biyopsisinde yapılmıştır. Bu çalışmada erken inflamasyonun hemen ilk aylarda greft böbrekte fibrozise yol açtığı gösterilmiştir. Takip eden ilk yılda ise greft fonksiyon kaybı sık olmaktadır. Bu erken inflamasyon DGF, CNI toksisitesinde oluşabildiği gibi, AHR sonrasında da görülebilmektedir. (154) AHR tedavi edilse bile kronik rejeksiyon ve bunun sonucunda kronik greft disfonksiyonu uzun dönem takipte sorun oluşturmaya devam etmektedir. Sebepi ne olursa olsun greft böbreğin lezyona uğraması uzun dönemde interstisyel fibrozis ve tübüler atrofiye ve sonuç olarak greft kaybına yol açmaktadır. (155) Rachel ZC ve ark. 924 böbrek nakilli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada AHR + Akut hücrel rejeksiyon olan vakalarda greft kaybı oranının AHR' ye oranla 3 kat daha fazla olduğunu yayınlamışlardır. (146) Çalışmamızda hastaları, sadece AHR ve inflamasyonun çok daha fazla olduğu AHR + Akut hücrel rejeksiyon atağı geçiren hastalar olarak ayırdık, AHR + Akut hücrel rejeksiyon grubunda 20 hastada fibrozis indeksi >%50' nin üstünde iken bu sayıyı, sadece AHR grubunda 6 olarak saptadık. Fibrozis indeksi AHR + Akut hücrel rejeksiyon olan grupta çok daha fazla saptanmıştır.

Feutch ve ark. 2004 yılında PTC' de C4d boyanmasını ve bu boyanmanın AHR anlamına geldiğini gösterdikten sonra C4d' nin boyanma stili (diffüz, fokal, sirküler) ve yüzdesinin (<%50, >%50) AHR şiddeti ve greft kaybı üzerine etkisi konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda C4d ile boyanmanın fokal veya diffüz olması arasında greft yaşam süresi açısından fark olmadığını yayınlamışlardır. (156) Aynı şekilde Kulkarni ve ark.'nın 2011 yılında 67 greft böbrek biyopsilerini incelediklerinde

diffüz veya fokal boyanma stiline greft yaşam süresi üzerine etkisi olmadığını yayınlamışlardır. (157) Çalışmamızda diffüz veya fokal C4d boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Sadece C4d ile sirküler boyanma olan vakalarda greft yaşam süresini diğer boyanma tiplerine göre daha kısa bulmamıza rağmen bunun nedeni hasta sayıları arasındaki dağılım farklılığından kaynaklanmaktaydı (diffüz; 71, fokal; 29, sirküler: 12). Banff sınıflamasında C4d pozitifliği için PTC'de >%50'nin üzerinde boyanma olması gerektiği yayınlansa da, son düzeltme ile C4d boyanma yüzdesi sınıflamadan çıkarılmış, hatta C4d negatif AHR tanısı sınıflamaya dahil edilmiştir.

AHR atağı geçiren hastaların 1 yıllık greft kayıp oranı yaklaşık %15-20'dir. Bu greft kaybını etkileyen en önemli faktörlerden birisi tanı anında kronisitedir. Biyopside interstisyel fibrozis ile ortaya çıkan kronisite, kan biyokimyasında serum kreatinin değerinin yükselmesi ile tayin edilmektedir. Serum kreatininini böbrek fonksiyonları %50'ye düşene kadar yükselmekte ve sonuçta tanı ve tedavide geç kalınmaktadır. Flechner ve ark. 2010 yılında 20 dirençli AHR atağı geçiren ve bortezomib kullanılan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum kreatinin değeri tedavi öncesi 3 mg/dL olan vakaların hiç birinde greft yaşam süresini artırmadığı, ancak serum kreatinin düzeyi 3 mg/dL altında olan hastalarda GFR'nin ortalama 41 ml/dk'ya yükseldiğini yayınlamışlardır. Çalışmamızda da, greft kaybı olan 19 hastanın AHR tanısı aldığı dönemde ortalama serum kreatinin değeri $3,7 \pm 1,7$ mg/dL, greft kaybı olmayanlarda ise $2,2 \pm 0,9$ mg/dL olarak saptadık. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Böbrek nakli öncesi sensitize olan hastalarda AHR oranı çok yüksektir. Böbrek nakli öncesi desensitizasyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece takrolimus + MMF'den oluşan immunsupresif tedavi başlanmalıdır.

2- AHR açısından yüksek riskli hastalar ya protokol biyopsileri ile takip edilmeli yada DSA veya PRA kontrolleri ile serum kreatinin değeri yüksekliği olmadan erken tanı ve tedavisi sağlanmalıdır.

3- Böbrek nakli öncesi sensitize olan hastalarda mümkünse HLA uyumu yüksek olan donörler kullanılmalıdır.

4- HD veya PD tedavisi uygulanan hastalarda anemi gelişmemesi için uygun EPO yada demir preparatları ile desteklenmelidir.

5- Yeni tanı alan KBY hastaları, diyalizde çok zaman geçirmeden böbrek nakli konusunda bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

6- Rejekte böbrek nakilli hastalar, re-trans isteği veya imkanı olanlarda immunsupresif tedavileri hemen kesilmemeli ve semptomatik olmadığı sürece greft nefrektomi yapılmamalıdır

7. KAYNAKLAR

- 1- Montgomery RA, Hardy Majordan SC et al.: Antibody Working Group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* (2004) 78: 181-185.
- 2- Moll S, Pascual M: Humoral rejection of organ allografts. *Am. J. Transplant.* (2005) 5: 2611-2618.
- 3- Teo RZ, Wong G, Russ GR, Lim WH. *Nephrology (Carlton)*. Cell-Mediated and Humoral Acute Vascular Rejection and Graft Loss - A Registry Study. 2015 Aug 3. doi: 10.1111/nep.12577.
- 4- Edward J. Filippone MD, John L. Humoral immune response and Allograft function in kidney transplantation. *AM J Kidney Dis*. 2015 march Article in press
- 5- Jean-Pierre Venetz & Manuel Pascual. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2007) 16 (5) : 625-633
- 6- Colvin RB, Smith RN: Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 5: 807-817, 2005
- 7- Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW: Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 75 : 1034-1040, 2003).
- 8-Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet*1966; 2 : 662.
- 9- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*2008; 8: 753.
- 10- Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*2002; 13: 779.)

- 11- Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet*2005; 365: 1570.
- 12- Zhang Q, Cecka JM, Gjertson DW, et al. HLA and MICA: targets of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Transplantation*2011; 91: 1153.
- 13- Regele H, Böhmig GA, Habicht A, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*2002; 13: 2371
- 14- Smith RN, Kawai T, Boskovic S, et al. Chronic antibody mediated rejection of renal allografts: pathological, serological and immunologic features in nonhuman primates. *Am J Transplant*2006; 6: 1790
- 15- Fleming SD, Shea-Donohue T, Guthridge JM, Kulik L, Waldschmidt TJ, Gibson MG, Tsokos GC, Holers VM: Mice deficient in complement receptors 1 and 2 lack a tissue injury-inducing subset of the natural antibody repertoire. *J Immunol* 2002; 169: 2126-2133
- 16- Zhou W, Farrar CA, Abe K, Pratt JR, Marsh JE, Wang Y, Stahl GL, Sacks SH: Predominant role for C5b-9 in renal ischaemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2000; 105: 1363-1371
- 17- Park P, Haas M, Cunningham PN, Bao L, Alexander JJ, Quigg RJ: Injury in renal ischaemia-reperfusion is independent from immunoglobulins and T lymphocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282 : F352-F357.
- 18- Thurman JM, Ljubanovic D, Edelstein CL, Gilkeson GS, Holers VM: Lack of a functional alternative complement pathway ameliorates ischemic acute renal failure in mice. *J Immunol* 2003; 170 : 1517-1523.
- 19- Brooimans RA, Stegmann AP, van Dorp WT, van der Ark AA, van der Woude FJ, van Es LA, Daha MR: Interleukin 2 mediates stimulation of complement C3 biosynthesis in human proximal tubular epithelial cells. *J Clin Invest* 1991; 88 : 379-384

- 20- Biancone L, David S, Della Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G: Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994; 45 : 451-460
- 21- Arumugam TV, Shiels IA, Strachan AJ, Abbenante G, Fairlie DP, Taylor SM: A small molecule C5a receptor antagonist protects kidneys from ischaemia-reperfusion injury independent from neutrophils. *J Immunol* 2003; 170 : 3883-3889
- 22- De Vries B, Kohl J, Leclercq WK, Wolfs TG, van Bijnen AA, Heeringa P, Buurman WA: Complement factor C5a mediates renal ischaemia-reperfusion injury independent neutrophils. *J Immunol* 2003; 170: 3883-3889
- 23- Matzinger P: The danger model: A renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-305
- 24- Carroll MC: The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 545-568
- 25- Marsh JE, Farmer CK, Jurcevic S, Wang Y, Carroll MC, Sacks SH: The allogeneic T and B cell response is strongly dependent on complement components C3 and C4. *Transplantation* 2001; 72: 1310-1318
- 26- Kopf M, Abel B, Gallimore A, Carroll M, Bachmann MF: Complement component C3 promotes T-cell priming and lung migration to control acute influenza virus infection. *Nat Med* 2002; 8: 373-378
- 27- Kemper C, Chan AC, Green JM, Brett KA, Murphy KM, Atkinson JP: Activation of human CD4 + cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype. *Nature* 2003; 421: 388-392
- 28- Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH: Lokal synthesis of complement component C3 regulates acute transplant rejection. *Nat Med* 2002; 8: 582-587

- 29- Regele H, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Österreicher C, Saemann MD, Mersich N, Hörl WH, Zlabinger GJ, Bohmig GA: Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2058-2066
- 30- Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger h, Albert E, Land W, Feucht HE: Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int* 2001; 59: 334-341
- 31- Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB: C4d deposition in acute rejection: An independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 234-241
- 32- Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S Collins AB, Pascual MA, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Cosmini AB, Schneeberger EE, Colvin RB: Chronic humoral rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 574-582
- 33- Regele H, Bohmig GA, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, Watschinger B, Kerjaschki D, Exner M: Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membranc injury in peritubular and glomerular capillaries: A contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2371-2380
- 34- Colvin RB, Nickleit V: Renal transplant pathology. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th Ed., edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, Philadelphia, Lippincott-Raven, 2006, pp 1347-1490
- 35- Poduval Rd, Kadambi PV, Josephson MA, Cohn RA, Harland RC, Javaid B, Huo D, Manaligod JR, Thistlethwaite JR, Meehan SM: Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation* 79: 228-235, 2005
- 36- Magil AB, Tinckam KJ: Focal peritubular capillary C4d deposition in acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 21:1382-1388, 2006

- 37- Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Exner M, Rasoul-Rockenschaub S, Wahrmann M, Kleizmayr J, Silberhumer G, Horl WH, Bohmig GA: Risk factors for capillary C4d deposition in kidney allografts: Evaluation of a large study cohort. *Transplantation* 78:447-452,2004
- 38- Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Colvin RB: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: Diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 10: 2208-2214, 1999
- 39- Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, Kupiec-Weglinski J, Matas A, Montgomery RA, Nickerson P, Platt JL, Rabb H, Thistlethwaite R, Tyan D, Delmonico FL: National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J transplant* 4:1033-1041, 2004
- 40- Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS: The significance of the anti-class I antibody response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 53: 550-555, 1992
- 41- Tinckam KJ, Djurdjev O, Magil AB: Glomerular monocytes predict worse outcomes after acute renal allograft rejection independent of C4d status. *Kidney Int* 68:1866-1874,2005
- 42- Lepin EJ, Zhang Q, Zhang X, Jindra PT, Hong LS, Ayele P, Peralta MV, Gjertson DW, Kobashigawa JA, Wallace WD, Fischein MC, Reed EF: Phosphorylated S6 ribosomal protein: a novel biomarker of antibody-mediated rejection in heart allografts. *Am J Transplant* 6:1560-1571, 2006
- 43- Veronese FJ, Rotman S, Smith RN, Della Pelle P, Farell ML, Kawai T, Cosimi AB, Colvin RB: Pathological and clinical correlates of FOXP3 + cells in renal allografts during acute rejection. *Am J Transplant* 2007, in press
- 44- Collins AB, Chicano S, Cornell LD, Tolkoff-Rubin N, Goes NB, Farrell ML, Cosimi AB, Colvin RB: Putative antibody-mediated rejection with C4d deposition in HLA-identical, ABO-compatible renal allografts. *Transplant Proc* 38: 3427-3429, 2006

- 45- Bohmig GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayer J, Saemann MD, Horl WH, Watschinger B, Regele H: Capillary C4d deposition in kidney allografts: A specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 13:1091-1099, 2002
- 46- Haas M, Rahman MH, Racusen LC, Kraus ES, Bagnasco SM, Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, King KE, Zachary AA, Montgomery RA: C4d and C3d staining in biopsies of ABO- and HLA- incompatible renal allografts: Correlation with histologic findings. *Am J Transplant* 6:1829-1840, 2006
- 47- Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsicker L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nicheleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, Trpkov K: Antibody-mediated rejection criteria: An addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 3: 708-714, 2003
- 48- Kimball PM, Baker MA, Wagner MB, King A. Surveillance of alloantibodies after transplantation identifies the risk of chronic rejection. *Kidney Int.* 2011;79(10):1131-1137
- 49- Marfo K, Ajaimy M, Colovai A, et al. Pretransplant immunologic risk assessment of kidney transplant recipients with donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies. *Transplantation.* 2014;98(10):1082-1088
- 50- Cai J, Terasaki PI, Anderson N, Lachmann N, Schonemann C. Intact HLA not [beta]2m-free heavy chain-specific HLA class 1 antibodies are predictive of graft failure. *Transplantation.* 2009; 88(2): 226-230
- 51- Visentin J, Guidicelli G, Bachelet T, et al. Denatured class 1 human leukocyte antigen antibodies in sensitized kidney recipients: prevalence, relevance and impact on organ allocation. *Transplantation.* 2014;98(7): 738-744
- 52- Obrador GT, Macdougall IC. Effect of red cell transfusions on future kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(5): 852-860

- 53- Balasubramaniam GS, Morris M, Gupta A, Mesa IR, Thuraisingham R, Ashman N. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion. *Transplantation* 2012;93(4): 418-422
- 54- Yabu JM, Anderson MW, Kim D, et al. Sensitization from transfusion in patients awaiting primary kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11): 2908-2918
- 55- Rotman S, Collins AB, Colvin RB: C4d Deposition in allografts: Current concepts and interpretation. *Transplant rev* 19:65-77, 2005
- 56- Sund S, Hovig T, Reisaeter AV, Scott h, Bentdal O, Mollnes TE: Complement activation in early protocol kidney graft biopsies after living-donor transplantation. *Transplantation* 75: 1204-1213, 2003
- 57- Kuypers DR, Lerut E, Evenepoel P, Maes B, Van-renterghem Y, Van Damme B: C3d deposition in peritubular capillaries indicates a variant of acute renal allograft rejection characterized by a worse clinical outcome. *Transplantation* 76:102-108, 2003.
- 58- Herman J, Lerut E, Van Damme-Lombaerts R, Emonds MP, Van Damme B: Capillary deposition of complement C4d and C3d in pediatric renal allograft biopsies. *Transplantation* 79:1435-1440, 2005
- 59- Feuch HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993;43:1333
- 60- Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 2011;11:56
- 61- Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, et al. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 2002; 74: 1192
- 62- Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010; 90: 68

- 63- Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008; 86: 1754 -32
- 64- Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transplant* 2009; 9 : 201
- 65- Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009; 87: 1555. Epub 2009/05/23
- 66- Everly MJ. A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clin Transpl* 2009. Los Angeles, California, 2009: p. 323.
- 67- Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010;89: 277
- 68- Walsh RC, Brailey P, Girit A, et al. Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition. *Transplantation* 2011; 91:1218
- 69- Wahrmann M, Haidinger M, Körmöczi GF, et al. Effect of the proteasome inhibitor bortezomib on humoral immunity in two presensitized renal transplant candidates. *Transplantation* 2010; 89: 1385
- 70- Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post-renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transplant* 2010; 10: 681
- 71- Kirubakaran MG, Disney AP, Norman J, Pugsley DJ, Mathew TH. A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation* 1981; 32: 164.
- 72-Soulillou JP, Guyot C, Guimbretiere J, et al. Plasma exchange in early kidney graft rejection associated with anti-donor antibodies. *Nephron* 1983; 35: 158

- 73-Allen NH, Dyer P, Geoghegan T, Harris K, Lee HA, Slapak M. Plasma exchange in acute renal allograft rejection. A controlled trial. *Transplantation* 1983; 35: 425
- 74-Bonomini V, Vangelista A, Frasca GM, Di Felice A, Liviano D'Arcangelo G. Effects of plasmapheresis in renal transplant rejection. A controlled study. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31: 698
- 75- Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 3256. Epub 2004/12/08
- 76- Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIG). *Am J Transplant* 2002; 2: 758
- 77-Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76: 631
- 78- Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359: 242. Epub 2008/07/19
- 79- Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 1095
- 80- Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Regulation of immunity and inflammation by intravenous immunoglobulin: relevance to solid organ transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 341
- 81- Gloor JM, Cosio FG, Rea DJ, et al. Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1841

- 82- Kraus ES, Parekh RS, Oberai P, et al. Subclinical rejection in stable positive crossmatch kidney transplant patients: incidence and correlations. *Am J Transplant* 2009; 9: 1826
- 83- Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000; 70: 1531
- 84- Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000; 70: 887
- 85- Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, Degoe S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6: 346
- 86- Higgins R, Hathaway M, Lowe D, et al. Blood levels of donor-specific human leukocyte antigen antibodies after renal transplantation: resolution of rejection in the presence of circulating donor-specific antibody. *Transplantation* 2007; 84: 876
- 87- Magee CC, Felgueiras J, Tinckam K, Malek S, Mah H, Tullius S. Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches: one center's experience. *Transplantation* 2008; 86: 96
- 88- Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, et al. Living donor kidney transplantation across positive crossmatch: the University of Illinois at Chicago experience. *Transplantation* 2009; 87: 268
- 89- Haas M, Montgomery RA, Segev DL, et al. Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive crossmatch renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7: 576
- 90- Colovai AI, Vasilescu ER, Foca-Rodi A, et al. Acute and hyperacute humoral rejection in kidney allograft recipients treated with anti-human thymocyte antibodies. *Hum Immunol* 2005; 66: 501

- 91- Tinckam KJ, Wood IG, Ji F, Milford EL. ATG induction is associated with an increase in anti-HLA antibodies after kidney transplantation. *Hum Immunol* 2004; 65: 1281
- 92- Zachary AA, Montgomery RA, Leffell MS. Factors associated with and predictive of persistence of donor-specific antibody after treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Hum Immunol* 2005; 66: 364
- 93- Masson E, Devillard N, Chabod J, et al. Misleading de novo detection of serum anti-HLA-A3 antibodies in kidney recipients having received ATG before transplantation. *Hum Immunol* 2010; 71: 170
- 94- Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N et al.: Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* (1998) 66: 1460-1464
- 95- Collins AB, Schneeberger EE, Pascual M et al.: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J. Am. Soc.Nephrol.* (1999) 10: 2208-2214
- 96- Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N et al.: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* (2001) 71: 652-658
- 97- Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC et al.: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match positive recipients. *Transplantation* (2000) 70: 887-895
- 98- Jordan SC, Quartel AW, Czer LSC et al.: Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* (1988) 66: 800-805

- 99- Rocha PN, Butterfly DW, Greenberg A et al.: Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* (2003) 75: 1490-1495
- 100- White NB, Greenstein SM, Cantafio AW et al.: Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* (2004) 78: 772-774
- 101- Casadei DH, Rial MC, Raimondi E et al.: Complementary data about the inhibitory effects of intravenous immunoglobulins invitro and invivo. *Transplantation* (1997) 63: 1191-1192
- 102- Jordan SC, Tyan D, Stablein D et al.: Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J. Am. Soc.Nephrol.* (2004) 15: 3256-3262
- 103- Sivasai KS, Mohanakumar T, Phelan D et al.: Cytomegalovirus immune globulin intravenous (human) administration modulates immune response to alloantigens in sensitized renal transplant candidates. *Clin. Exp.Immunol.* (2000) 119: 559-565
- 104- Stegall MD, Gloor J, Winters JM et al.: A comparison of plasmapheresis versus high dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am. J. Transplant.* (2006) 6: 346-351
- 105- Terasaki PI, Ozawa M: Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am. J. Transplant.* (2004) 4: 438-443
- 106- Vieira CA, Agarwal A, Book BK et al.: Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* (2004) 77: 542-548
- 107- Gloor JM, Degoey SR, Pineda AA et al.: Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* (2003) 3: 1017-1023

- 108- Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Wennberg L, Tyden G: Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am. J. Transplant.* (2006) 6: 2418-2428
- 109- Bearden CM, Agarwal A, Book BK et al.: Rituximab inhibits the *in vivo* primary and secondary antibody response to a neoantigen, bacteriophage phiX174. *Am. J. Transplant.* (2005) 5: 50-57
- 110- Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R et al.: Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection – five-year experience. *Transplantation* (1997) 63:223-228
- 111- Loss GE Jr, Grewal HP, Siegel CT et al.: Reversal of delayed hyperacute renal allograft rejection with a tacrolimus-based therapeutic regimen. *Transplant.Proc.* (1998) 30: 1249-1250
- 112- Jurcevic S, Dunn MJ, Crisp S et al.: A new enzyme-linked immunosorbent assay to measure anti-endothelial antibodies after cardiac transplantation demonstrates greater inhibition of antibody formation by tacrolimus compared with cyclosporine. *Transplantation* (1998) 65: 1197-1202
- 113- Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S et al.: Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* (2001) 72: 77-83
- 114- Hill P, Gagliardini E, Ruggenti P et al.: Severe early acute humoral rejection resulting in allograft loss in a renal transplant recipient with campath-1H induction therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2005) 20: 1741-1744
- 115- Knechtle SJ, Pirsch JD, Fechner J Jr et al.: Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am. J. Transplant.* (2003) 3: 722-730
- 116- Sunders RN, Matcalfe MS, Nicholans ML: Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *KidneyInt.* (2001) 59: 3-16

- 117- Everly MJ. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation*. 2010 Dec 27;90(12): 1486-92
- 118- Crespo M, Delmonico FL, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation. *Graft* 2000; 3: 12.
- 119- Scornik JC, Guerra G, Schold JD. Value of posttransplant antibody tests in the evaluation of patients with renal graft dysfunction. *Am J Transplant* 2007; 7: 1808.
- 120- Reinsmoen NL, Lai CH, Heidecke H. ANti-angiotensin type I receptor antibodies associated with antibody mediated rejection in donor HLA antibody negative patients. *Transplantation* 2010; 90: 1473
- 121- Julio P, Milagros DS, Jose RT. Antibody-Mediated rejection of the kidney after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 19: 812-824, 2008.
- 122- Salvalaggio PR, SchnitzlerMA, Abbott KC. Patient and graft survival implications of simultaneous pancreas kidney transplantation from old donors. *Am J of Transplantation* 2007: 7: 1561-1571
- 123- Abanti C, Mikki O, Matthew JE. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013 Mar 29; 24(4) 655-664
- 124- Gulleroglu K, Baskin E. Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience. *Exp Clin Transplant*. 2013 Oct;11(5): 404-7.
- 125- Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidnet Int*. 59: 334
- 126- Neugarten J, Silbiger SR: The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 58: 1145, 1994

- 127- Cecka JM, Cicciarelli J, Terasaki PI: The effect of cyclosporine A in cadaver donor retransplants: a surprising effect of the sex of the donor. *Transplant Proc* 19: 1842, 1987
- 128- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leavey SF, et al: Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation* 71: 429, 2001
- 129- Brenner BM, Cohen RA, Milford EL: In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 3: 162, 1992
- 130- Neumayer HH, Huls S, Schreiber M, Riess R. Kidneys from pediatric donors: risk versus benefit. *Clin Nephrol.* 1994 Feb;41(2): 94-100
- 131- Jing-Yi Zhou, Jun Cheng, Hong-Feng Huang The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *ClinTransplant*2013: 27: 764–771
- 132- Forman JP, Tolkoﬀ-Rubin N, Pascual M. Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12): 3249-55
- 133- Lee WC, Shu K, Cheng CH, Long-Term Impact of Hepatitis B, C Virus Infection on Renal Transplantation. *Am J Nephrol* 2001; 21: 300–306
- 134- Jon J. Snyder, Bertram L. Kasiske, David T. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney International*, Vol. 62 (2002), pp. 1423–1430
- 135- Wai H. Lim, Philip Clayton, Germaine Wong. Association between initial and pretransplant dialysis modality and graft and patient outcomes in live and deceased-donor renal transplant recipients. *Transplant International* 25 (2012) 1032–1040
- 136- Gültekin Süleymanlar, Nurhan Seyahi, Mehmet Rıza Altıparmak. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Özet Raporu

- 137- Katz SM, Kermann RH, Golden D, et al: Preemptive transplantation-an analysis of benefits and hazards in 85 cases. *Transplantation* 51: 351, 1991
- 138- Roake JA, Cahill AP, Gray CM, et al: Preemptive cadaveric renal transplantation-clinical outcome. *Transplantation* 62: 1411, 1996
- 139- Kevin C. Mange, Marshall M. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 10 March 8, 2001
- 140- S.W. Yoo, O.J. Kwon and C.M. Kang. Preemptive Living-Donor Renal Transplantation: Outcome and Clinical Advantages. *Transplantation Proceedings*, 41, 117–120 (2009)
- 141- Alex Goldfarb-Rumyantzev, John F. Hurdle, John Scandling. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 167–175
- 142- Matas AJ, Humar A, Payne WD Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann Surg*. 1999 Oct;230(4): 493-8
- 143- Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation*. 2000 Jan 15;69(1): 54-8
- 144- Knight, Richard J, Burrows, Lewis, Bodian, Carol: The influence of acute rejection on long-term renal allograft survival: a comparison of living and cadaveric donor transplantation. *Transplantation* 72(1), 15 July 2001, pp 69-76
- 145- McDonaldas, G. Russa, S. Campbell Kidney Transplant Rejection in Australia and New Zealand: Relationships Between Rejection and Graft Outcome. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1201–1208

- 146- Rachel ZC Teo, Germaine Wong, Graeme R Russ. Cell-Mediated and Humoral Acute Vascular Rejection and Graft Loss– A Registry Study. *Nepgrology* 2015 August (In publication)
- 147- Eric Nisbet-Brown, Transfusion Support of the Transplant Patient. *can. fam. physician* vol. 34: November 1988
- 148- Fisher M, Chapman JR, Ting A et al. Alloimmunisation to HLA antigens following transfusion with leucocyte-poor and purified platelet suspensions. *Vox Sang* 1985; 49: 331-335
- 149- Volker Nickenleit, Matthias Zeiler, Fred Gudat. Detection of the Complement Degradation Product C4d in Renal Allografts: Diagnostic and Therapeutic Implications. *J Am Soc Nephrol* 13: 242–251, 2002
- 150- Stephan R. Lederer, Brigitte Kluth-Pepper, Helmut Schneeberger. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney International*, Vol. 59 (2001), pp. 334–341
- 151- Banasik M, Boratynska M, Nowakowska B, et al. C4D deposition and positive posttransplant crossmatch are not necessarily markers of antibody-mediated rejection in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2007; 39: 2718 –2720
- 152- Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, et al. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation.* 2003; 75: 1034–1040
- 153- Zougari Y, Ait-Oufella H, Bonnin P, et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. *Nature Med* 2013; 19: 1273–1280
- 154- Nankivell BJ, Borrows CL, Fung PJ. The natural history of chronic allograft nephropathy. *NEJM* 349; 24: 2013, 2326-2333
- 155- Brain JN, Carol AF, Dirk RJ. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 71; 4: 2001. 515-523

156- M. Mubarak. Renal allograft pathology with C4d immunostaining in patients with graft dysfunction. *Indian J Nephrol.* 2012 May-Jun; 22(3): 233–234

157- P. Kulkarni, M. S. Uppin, A. K. Prayaga. Renal allograft pathology with C4d immunostaining in patients with graft dysfunction. *Indian Journal of Nephrology* October 2011; 21; 4. 239-243