

# DONÖR SPESİFİK TRANSFÜZYONLARIN (DST) ERKEN ve GEÇ DÖNEM RENAL ALLOGREFT FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF DONOR-SPECIFIC TRANSFUSIONS (DST) ON SHORT  
AND LONG-TERM RENAL ALLOGRAFT FUNCTION

Dr. Kenan Ateş\*, Dr. Bülent Erbay\*, Dr. Erdal Anadol\*\*, Dr. Neval Duman\*, Dr. Yaşar Bedük\*\*\*,  
Dr. Cihan Bumin\*\*, Dr. Semih Aydınтуğ\*\*, Dr. Nihat Arıkan\*\*\*, Dr. Deniz Aylı\*,  
Dr. Şehsuvar Ertürk\*, Dr. Sadık Ersöz\*\*, Dr. Hüseyin Tutkak\*\*\*\*,  
Dr. Oktay Karatan\*, Dr. Ergün Ertuğ\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, \*\* Genel Cerrahi, \*\*\* Üroloji Anabilim Dalı,  
\*\*\*\* immünoloji Bilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Donör spesifik transfüzyonların (DST) erken ve geç dönem renal allogreft fonksiyonu üzerine etkisini değerlendirmek için; DST uygulanan 20 hastalık grup (1. Grup); iki haplotip geçişil 35 hastadan oluşan (2. Grup) ve tek haplotip geçişil 225 hastadan oluşan (3. Grup) gruplarla karşılaştırıldı.

Transplantasyon sonrası serum kreatininin normal sınırlara inme süresi DST grubunda ( $4.1 \pm 2.3$  gün) ve HLA idantik grupta ( $4.3 \pm 2.6$  gün), tek haplotip gruba göre ( $6.2 \pm 3.2$  gün) anlamlı olarak kısa bulundu ( $p < 0.05$ ). DST grubundan bir (% 5.0) ve HLA idantik gruptan üç (% 8.6) hastada serum kreatinin düzeyi  $1.5$  mg/dl'nin altına inmezken, bu sayı tek haplotip grubunda altı (% 24.0) idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber 1. Grupta (% 25) ve 2. Grupta (% 20) akut rejeksiyon sıklığı, 3. Gruptan (% 44) düşüktü. DST grubunda üç yıllık greft sürvl oranı (% 85.7) HLA idantik gruba (% 85.2) eş değer, tek haplotip grubundan (% 78.9) daha iyi bulundu.

Sonuç olarak, alıcı ile verici arasında yeterli bir doku uyumu olmayan olgularda DST uygulaması ile HLA idantik transplantasyonlara eş değer sonuçların elde edilebileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler :** Allogreft fonksiyonu, Donör spesifik transfüzyon, Renal transplantasyon

## GİRİŞ

Verici ile alıcının doku antijenlerinin uygunluk derecesi böbrek transplantasyonunun başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Bu nedenle, özellikle

## SUMMARY

In order to evaluate the effect of donor-specific blood transfusions (DST) on short- and long-term renal allograft function, a group consisted of 20 patients who underwent DST was compared to 35 patients who received HLA-identical living related donor graft and 25 patients who received one-haplotype donor graft.

After transplantation, the time in which serum creatinine levels returned to the normal range in DST ( $4.1 \pm 2.3$  days) and HLA-identical groups ( $4.3 \pm 2.6$  days) was significantly shorter than those in the one-haplotype group ( $6.2 \pm 3.2$  days) ( $p < 0.05$ ). While in one patient of the DST group (5.0 %) and three patients of the HLA-identical group (8.6 %) the serum creatinine level was not decreased below to  $1.5$  mg/dl, this number was six (24.0 %) in the one-haplotype group. In the first and second groups acute rejection incidence (respectively 25 % and 20 %) was lower than in the one-haplotype group (44 %), but these differences were not statistically significant. In the DST group three-year graft survival (85.7%) was similar to HLA-identical group (85.2 %), and better than the one-haplotype group (78.9 %). We conclude that results similar to HLA-identical transplantation may be obtained using the DST procedure in poorly matched donor and recipient combinations.

**Key Words :** Allograft function, Donor-specific transfusions, Renal transplantation.

HLA idantik olmayan vericiden böbrek bekleyen alıcılarda, greft sürvini arttırabilecek yöntemlerin geliştirilmesi çabasına yönelinmiştir. İlk kez 1973 yılında Opelz ve arkadaşları, transplantasyon öncesi akraba

olmayan kişilerden randomize kan transfüzyonları yapılan hastalarda renal allograft süvünün, transfüzyon yapılmayanlara göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (1). Bu gözlemden sonra, transplantasyon merkezlerinin çoğunda kadavradan veya HLA idantik olmayan canlı akrabadan renal allograft bekleyen alıcılara, randomize veya donör spesifik transfüzyonlar (DST) uygulanmaya başlanmış ve genelde greft süvünün arttığı şeklinde uyumlu sonuçlar bildirilmiştir (2-8). Özellikle yeterli doku uyumu göstermeyen canlı akrabadan yapılan transplantasyonlarda, DST rutin bir hazırlama protokolü olarak uygulamaya girmiştir. Bu işlemin en önemli riski, alıcıda vericinin HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikorların gelişmesi ve böylece hastanın o vericiden transplantasyon şansını kaybedebilmesidir.

İmmüsupresif tedavi şemalarına siklosporin A'nın girmesinden sonra, bu tür preoperatif kan transfüzyonlarının yararlı etkisi tartışmalı hale gelmiştir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (9,10). Bu nedenle, transplantasyon merkezimizde yapılan DST uygulamalarının erken ve geç dönem greft fonksiyonu üzerine etkisini, bir veya iki haplotip geçiş gösteren ve DST yapılmayan gruplarla karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi planladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Transplantasyon Merkezinde gerçekleştirilen toplam 237 canlı vericiden böbrek transplantasyonu olgusundan üç hasta grubu seçildi: 1. Grup, sadece altısında tek haplotip geçişi olan ve transplantasyon öncesi DST uygulanan 20 hastadan; 2. Grup, HLA idantik vericiden transplantasyon yapılan 35 hastadan; 3. Grup, tek haplotip geçiş gösteren ve DST uygulanmayan olgular arasından randomize olarak seçilen 25 hastadan oluşmakta idi. Hasta gruplarının özellikleri **tablo I**'de özetlenmiştir.

Tablo I. Hasta gruplarının özellikleri

	1. Grup	2. Grup	3. Grup
Cins (E/K)	11/9	29/6	17/8
Alıcı yaşı (yıl)	31.9±10.6	30.9±7.9	28.7±9.6
Verici yaşı (yıl)	41.6±10.3	38.3±11.6	42.1±12.7
Sıcak iskemi (sn)	75.7±37.8	79.3±39.7	80.2±42.5
Soğuk iskemi (dk)	49.4±16.0	47.4±13.7	50.0±15.6

Ortalama alıcı ve verici yaşı, sıcak ve soğuk iske mi süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark-

lılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Her üç gruba da transplantasyon sonrası prednizolon, azathioprine ve/veya siklosporin A'dan oluşan benzer immüsupresif tedavi şeması uygulandı.

## DST Protokolü

iki haftalık aralıklarla toplam üç kez vericiden alınan 200 ml taze kan alıcıya transfüze edildi ve son transfüzyondan 1 hafta sonra transplantasyon gerçekleştirildi. Her transfüzyondan ve transplantasyondan önce alıcının serumunda vericinin HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikorların varlığı Lenfosit Cross-Match (LCM) ile test edildi. LCM'de % 10 veya üstünde pozitiflik saptanması halinde uygulama sonlandırıldı. Bu tip sitotoksik antikor gelişimini en aza indirmek için ilk transfüzyondan 1 hafta önce alıcıya 2 mg/kg/gün dozunda azathioprine başlandı ve uygulama boyunca devam edildi.

## Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Erken dönem greft fonksiyonu olarak,

- Serum kreatininin normal sınırlara (<1.5 mg/dl) inme süresi ve bu düzeyin üstünde kaldığı hasta yüzdesi,
  - İzlemede gözlenen akut rejeksiyon sıklığı,
  - Akut rejeksiyona bağlı greft kaybı parametreleri
- Geç dönem greft fonksiyonu olarak,
- Altı aylık, 1, 2 ve 3 yıllık greft süvü oranları değerlendirildi.

## İstatistiksel Analizler

Serum kreatinin normal sınırlara inme süresi Student t testi; kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl üzerinde seyreden hasta oranı, akut rejeksiyon sıklığı ve rejeksiyona bağlı greft kaybı Fisher exact testi; greft süvü oranları ise Kaplan-Meier survival analizi ile değerlendirildi.

## SONUÇLAR

### Alıcının Duyarlaşması

Merkezimizde DST uygulanan toplam 22 hastanın ikisinde LCM ile sitotoksik antikor gelişimi saptandı (% 9). Her iki hastada da önceden akrabadan kan transfüzyonu anamnezi mevcuttu. İzlemede, hastaların birinde 6 ay sonra LCM negatifleşti.

### Serum Kreatinin Düzeyinin

#### Normalleşme Zamanı

DST grubundan bir (% 5.0), HLA idantik gruptan üç (% 8.6), tek haplotip grubundan ise altı (% 24.0)

hastada serum kreatinin düzeyi hiçbir zaman 1.5 mg/dl'nin altına düşmedi. Geri kalan hastalarda serum kreatininin normal sınırlara inme süresi 1. Grupta 4.1 ± 2.3 gün, 2. Grupta 4.3 ± 2.6 gün, 3. Grupta 6.2 ± 3.2 gün bulundu. Buna göre, 1. ve 2. gruplarda greft fonksiyonu 3. gruba göre anlamlı olarak daha erken başlamaktadır (p<0.05).

#### Akut Rejeksiyon Sıklığı

tzlem süresince, DST grubu hastaların % 25'inde (5/20), HLA idantik hastaların % 20'sinde (7/35), tek haplotip geçişli hastaların ise % 44'ünde (11/25) akut rejeksiyon atağı gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, tek haplotip grubunda akut rejeksiyon sıklığı daha yüksek görünmektedir.

1. ve 2. gruptaki hastalarda akut rejeksiyona bağlı greft kaybı olmadı. 3. gruptan bir hastaya ise irreversible akut rejeksiyon nedeniyle postoperatif 45. günde greft nefrektomi yapıldı. DST grubunda gözlenen beş akut rejeksiyon atağı postoperatif 14-41. günler arasında ortaya çıktı ve hepsi yüksek doz metilprednizolon tedavisine iyi yanıt verdi.

#### Greft Sürvi Oranları

Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan greft sürvi oranları **Tablo H**'de verilmiştir. Görüldüğü gibi, DST uygulanan grupta 3 yıllık greft sürvi, HLA idantik gruba eş değer, tek haplotip geçişli gruptan ise daha iyidir. Ancak, farklar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır.

Tablo H.Hasta gruplarında renal greft sürvi oranları (%)

	6 Aylık	1 Yıllık	2 Yıllık	3 Yıllık
DST Grubu	95.0	94.2	88.9	85.7
HLA idantik Grup	97.1	93.9	89.7	85.2
Tek Haplotip Grubu	96.0	92.0	87.5	78.9

#### TARTIŞMA

Çalışmamızda gözlemlendiği gibi, DST uygulaması sadece altısında tek haplotip geçişi saptanan ve ortalama mismatch sayısı 3.6 olan olgularda hem erken dönem greft fonksiyonunun anlamlı derecede iyi olmasını sağlamakta, hem de 3 yıllık greft sürvini HLA idantik transplantasyonlar düzeyine çıkarmaktadır. DST'nin yararlı etkisi araştırmacıların çoğu tarafından kabul edilmekle beraber, bu etkinin kesin mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. En geçerli görüş,

kan transfüzyonlarının antiidiotipik antikor oluşumuna neden olması ve bu antikorların duyarlaşmış T lenfositlerinin ve IgG moleküllerinin alloantijenlerle reaksiyona girmesini engellemesidir (11). Bu yöntemle, aynı zamanda alloantijenlere maruz kaldığında yüksek titrede sitotoksik antikor oluşturacak hastalar da önceden belirlenmiş olur. Nitekim, DST ile sitotoksik antikor oluşumu saptanmayan ve transplantasyon yapılan olgularımızın hiçbirinde akselere rejeksiyon gözlenmemiş ve akut rejeksiyon sıklığı da tek haplotip geçişli gruptan düşük bulunmuştur.

Donör spesifik transfüzyonların bu yararlı etkisinin yanısıra iki önemli riski vardır : 1) Kanla taşınan bazı infeksiyon ajanlarının geçişi, 2) Alıcıda vericinin HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikorların gelişmesi ve böylece hastanın transplantasyon şansını kaybedebilmesidir. Özellikle doğum yapmış kadınlarda, önceden transfüzyon veya transplantasyon yapılmış hastalarda sitotoksik antikor gelişme olasılığı yüksektir. DST uygulaması sırasında sitotoksik antikor gelişen iki olgumuzda da önceden akrabadan kan transfüzyonu anamnezi olması, bu bakımdan dikkat çekicidir. Duyarlaşma riskini azaltmak için; 1) Donmuş veya depolanmış kan transfüzyonu (2, 6), 2) Trombosit transfüzyonu (12), 3) Lökositten fakir kan transfüzyonu (13), 4) HLA idantik donörlerden transfüzyon (14), 5) Transfüzyonlarla beraber immünespresif ajanların kullanımı gibi yöntemler denenmiştir. Bu yöntemlerin etkili olması immünespresif ajanlarla beraber transfüzyon uygulamasıdır. Azathioprine kullanılarak yapılan çalışmalarda hem etkinliğin devam ettiği, hem de duyarlaşma oranının % 5-10 düzeyine indiği gösterilmiştir (5, 7, 8). Çalışmamızda duyarlaşma oranı % 9 olarak saptandı. Son zamanlarda azathioprine yerine siklosporin A kullanımı ile daha düşük duyarlaşma riski sağlandığı bildirilmektedir (15, 16, 17). Bu gözlemleri dikkate alarak, biz de DST uygulamalarında immünespresif olarak siklosporin A kullanmaya başladık.

Sonuç olarak, kadavra böbreği temininin kısıtlı olduğu ülkemizde son dönem böbrek yetmezlikli hastaların transplantasyon şansı, büyük oranda canlı vericilerinin varlığına bağlıdır. DST uygulaması ile iyi bir doku uyumu saptanmayan akrabaları canlı verici olarak değerlendirmek mümkün olabilir, immünespresif olarak azathioprine kullanımıyla birlikte yapılan DST, düşük duyarlaşma riski ile erken ve geç dönem greft fonksiyonunu HLA idantik transplantasyonlar düzeyine çıkarmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5: 253-259.
2. Fuller TC, Demonico FL, Cosimi AB, Huggins GE, King M, Russell PS. Impact of blood transfusion on renal transplantation. *Ann Surg* 1978; 187: 211-218.
3. Salvatierra O, Vincenti F, Amend W, et al. Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantation: A new approach. *Ann Surg* 1980; 192: 543-552.
4. Opelz G, Terasaki PI. Dominant effect of transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* 1980; 29: 153-158.
5. Anderson CB, Sicard GA, Etheredge EE. Pretreatment of renal allograft recipients with azathioprine and donor-specific blood products. *Surgery* 1982; 92: 315.
6. Sanfilippo F, Vaughn WK, Bollinger RR, Spees EK. The influence of pre-transplant transfusions, using different blood products, on patient sensitisation and renal allograft survival. *Transplantation* 1984; 37: 350-356.
7. Glass NR, Miller DT, Sollinger HW, Belzer FO. A four-year experience with donor blood transfusion protocols for living-donor renal transplantation. *Transplantation* 1985; 39: 615-619.
8. Burlingham WJ, Grailer A, Sondel PM, Sollinger HW. Improved renal allograft survival following donor-specific transfusions. *Transplantation* 1988; 45: 127-132.
9. Opelz G (for the Collaborative Transplant Study): Improved kidney graft survival in nontransfused recipients. *Transplant Proc* 1987; 19: 149-152.
10. Terasaki PI, Mickey MR, Cecka M, Iwaki Y, Ciccarelli J. Clinical kidney transplants 1988. *Immunol Lett* 1989; 21: 33-38.
11. Singal DP, Fagnilli L, Joseph S. Blood transfusion induce antiidiotypic antibodies in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1983; 15: 1005-1008.
12. Chapman JR, Ting A, Fisher M, Carter NP, Morris PL. Failure of platelet transfusion to improve human renal allograft survival. *Transplantation* 1986; 41: 468-473.
13. Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ, et al. Role of regular and leukocyte-free blood transfusions in the generation of broad sensitisation. *Transplantation* 1984; 38: 594-598.
14. Scornik JC, Salomon DR, Howard RJ, Pfaff WW. Prevention of transfusion-induced broad sensitisation in renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 47: 617-620.
15. Hillis AN, Sells RA, Bone JM, et al. A prospective clinical trial of cyclosporine and donor-specific transfusion versus donor-specific transfusion alone in living related allograft recipients. *Transplant Proc* 1985; 17: 1242-1243.
16. Raftery M J, Lang CJ, O'Shea JM et al. Controlled trial of azathioprine and cyclosporin to prevent anti-HLA antibodies due to third-party transfusion. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 671-675.
17. Jones MC, Stewart KN, Propper DJ, Catto GRD, Power DA. The effect of cyclosporin administered during a third-party blood transfusion protocol on humoral immune responses. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 125-130.