

Renal Transplant Alıcılarında Post-transplant anti-HLA Antikorların Sıklığı ve Risk Etkenleri

De-Novo anti-HLA Antibodies After Renal Transplantation: Prevalance and Risk Factors

ÖZ

AMAÇ: Renal transplantasyon sonrasında kronik allograft nefropati (KAN) gelişiminde immünolojik ve immünolojik olmayan etkenler rol oynar. İmmünolojik etkenlerin başında de-novo oluşan anti-HLA antikorları ve buna bağlı kronik immün hasar gelmektedir. Bu çalışmada, renal transplantasyon sonrasında hastalarda de-novo anti-HLA antikor gelişimi ve bunu etkileyen etkenleri ortaya çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Transplantasyon polikliniği izlenmesinde olan ve 6-120 ay nakil sonrası süreye sahip hastalar çalışmaya alındı. Transplantasyon öncesi anti-HLA antikorları olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Anti-HLA antikorları Luminex yöntem ile değerlendirildi.

BULGULAR: Toplam 91 hasta (64 E, 27 K) analize alındı. Hastaların post-transplant izleme süreleri 38±31 ay ve ortalama yaşları 38±10 idi. Ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 68±19 ml/dk idi. Biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon %15,2 olarak saptandı. Yapılan incelemede toplam 12 hastada anti-HLA antikor varlığı ortaya kondu (%13,1). Anti-HLA antikorları olan ile olmayan grup karşılaştırıldığında sırasıyla; tahmini GFH 58±26 ile 69±18 ml/dk (p=0,05), canlı/kadavra 5/7 ve 66/13, (p=0,004), akut rejeksiyon 6/12 (%50) ve 8/79 (%10,1), (p=0,002) anlamlı risk etkenleri olarak saptandı. Yapılan çok değişkenli analizde her iki etkenin de HLA antikor gelişimi için bağımsız risk etkenleri (kadavradan transplantasyon [p=0,008], akut rejeksiyon [p= 0,004]) olduğu ortaya kondu.

SONUÇ: Sonuç olarak renal transplantasyon sonrası anti-HLA antikorları gelişimi nadir değildir. Kadavradan transplantasyon ve akut rejeksiyon anti-HLA antikorların gözlenmesinde en önemli risk etkenleridir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut rejeksiyon, Anti-HLA antikorları, Renal transplantasyon

ABSTRACT

AIM: Development of de-novo anti-HLA antibodies in the post-transplant period might be the earliest finding of later chronic antibody mediated rejection. In this study, we aimed to investigate the incidence and risk factors of de-novo anti-HLA antibodies in our kidney allograft recipients.

MATERIAL and METHODS: After exclusion, 91 (64M/27F) patients having functional graft and negative HLA antibody before the transplantation were taken into the analysis. Anti-HLA antibodies were evaluated by the Luminex method.

RESULTS: Duration of posttransplantation time was 38±31 months and the mean age was 38±10. Mean estimated glomerular filtration rate (GFR) was 68±19 ml/min, and the biopsy proven acute rejection rate was 15.2 %. Anti- HLA antibody was observed in 12 patients (13.1%). When the anti-HLA antibody positive group was compared with the negative group, estimated GFR (58±26 ml/min vs. 69±18 ml/min, (p=0.05)), living donor/cadaveric donor (5/7 vs. 66/13 (p=0.004)), and acute rejection (6/12 (%50) vs. 8/79 (%10.1) (p=0.002)) were significantly different between the groups. Deceased donor and acute rejection were independent risk factors for development of anti-HLA antibody (p=0.008 and p= 0.004, respectively) on multivariate analysis.

CONCLUSION: In conclusion, anti-HLA antibody can be seen after renal transplantation even in stable patients. Acute rejection and deceased donor transplantation are the major risk factors for development of anti-HLA antibodies.

KEY WORDS: Acute rejection, Anti-HLA antibody, Renal transplantation

Burak SUVAK¹

Kenan KEVEN¹

Şule ŞENGÜL¹

İlhan KURULTAK¹

Acar TÜZÜNER²

Selçuk HAZİNEDAROĞLU²

Hüseyin TUTKAK³

- 1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 24.11.2010

Kabul Tarihi : 20.12.2010

Yazışma Adresi:

Burak SUVAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Nefroloji Bilim Dalı,

Ankara, Türkiye

Tel: 0 312 310 33 33 / 2483

GİRİŞ

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde diyaliz yöntemlerine göre hastaya daha iyi yaşam kalitesi ve daha fazla yaşam süresi sağlaması nedeniyle en seçkin tedavi seçeneğidir (1). Ancak renal transplantasyon sonrasında akut rejeksiyon, kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilen enfeksiyonlar, kardiyovasküler komplikasyonlar, ilaç yan etkileri önemli sorunlar olarak dikkati çekerken, geç dönemde en sık karşılaşılan sorun greft kaybı ile sonuçlanan kronik allograft nefropatidir (KAN) (2). İmmünsüpresyonda sağlanan gelişmeler ve transplant bôbreğin erken dönem sağ kalımındaki iyileşme ne yazık ki uzun dönem greft işlevine yansımamakta ve halen KAN, nakil böbrek yetmezliklerinin başlıca nedeni olarak kalmaktadır. KAN, hipertansiyon (HT) ve proteinüri ile birlikte nakil böbrek işlevlerinin ilerleyici şekilde kaybı ile karakterize bir klinik tablodur. Patogenezinde sorumlu tutulan mekanizmalar immünolojik ve immünolojik olmayanlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Kalsinörin inhibitörü (KNİ) ilaçların kullanımı immünolojik olmayan nedenlerin başında yer alırken, nakil öncesi ve sonrasında ortaya çıkan immün duyarlaşma ve bunun neden olduğu akut ve subklinik rejeksiyonlar KAN gelişiminde en önemli immünolojik mekanizmalardır (3). Bilindiği gibi immünolojik duyarlaşma için öne sürülen en önemli risk etkenleri HLA antijenlerinde uyumsuzluk ve bu antijenlere karşı gelişen antikorlardır. Bu duyarlaşma nakil öncesi olabileceği gibi nakil sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Nakil öncesi immünolojik duyarlaşma daha önce transplantasyon yapılan hastalarda, gebelik, kan transfüzyonları gibi nedenlerden dolayı gelişebilirken, nakil sonrasında ise daha çok geçirilen akut rejeksiyonlar, yetersiz immünsüpresyon ve doku antijenlerinde gözlenen uyumsuzluklar temel etkindir. Son yıllarda böbrek nakli yapılan hastalarda greft işlevi normal dahi olsa de-novo anti-HLA antikorların geliştiği ve bunun uzun dönem izlemde greft disfonksiyonunu öngörebildiği gösterilmiştir (4-6). Anti-HLA antikorları donör özgül olabildiği gibi non-donör özgül antikorlar da olabilmektedir. Donör özgül antikorlar alıcıda donör antijenlerine karşı özgül antikorları tanımlarken non-donör özgül antikorlar donör antijenlerine özgül olmayan diğer HLA antijenlerine karşı gelişen antikorları tanımlamaktadır. Yapılan çalışmalarda hem donör özgül antikorlar hem de non-donör özgül anti-HLA antikorların gelişimi ile uzun dönem greft işlevlerinin olumsuz etkilendiği ortaya konmuştur (4-6).

Böbrek nakli öncesinde hastaların böbrek vericisinin HLA antijenlerine karşı duyarlaşmaya sahip olup olmadığını ortaya koymak için lenfosit cross match (LCM) testi yapılmakta (klas I ve II antijenlere karşı) ve pozitif sonuç varlığında transplantasyon gerçekleştirilmemektedir. LCM testi kompleman bağımlı sitotoksite (complement dependent cytotoxicity CDC-cross match) ile yapılırken bugün birçok merkez daha hassas ve non-kompleman antikorları da ortaya koyabilen flow cytometric cross match testi ile yapmaktadır. Bu test ile daha düşük düzeyde

mevcut antikorlar ortaya konulabilmektedir. Ek olarak yine nakil öncesi HLA antijenlerine duyarlılık durumunu yansıtmak üzere, panel reaktif antikor (PRA) denilen ve değişik HLA klas I ve II antijen havuzuna karşı alıcı serumunda mevcut antikorların saptanmasını sağlayan testler de yapılmaktadır. PRA klas I ve II pozitifliği alıcıda HLA antijenlerine karşı antikor varlığını gösterirken, LCM bu antijenlerin donör özgül olup olmadığını ortaya koyan en önemli testtir (7). Böbrek nakli sonrasında bir kısım hastada akut rejeksiyonun hemen öncesinde bu antikorların geliştiği ortaya konmuştur. Ayrıca akut rejeksiyon esnasında ve sonrasında bu antikorlar gözlenebilmekte ve akut rejeksiyonu tedavi edilen olgularda bu antikorların titresinde belirgin düşme ile uzun dönemde greft kaybının daha sık gözlendiği ortaya konulmuştur (8-12).

Biz bu çalışmamızda, merkezimizde transplantasyon polikliniğinde izlenen böbrek nakli hastalarında de-novo anti-HLA antikor gelişimi ve bunu etkileyen etkenleri ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, merkezimizde Kasım 1999 ile Ağustos 2009 arasında canlı/kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan 161 hasta alındı.

- Graft disfonksiyonu gelişen ve diyalize dönen hastalar (14),
- Başka merkezde izlenen veya polikliniğe gelmeyen hastalar (42),
- Ölen hastalar (5),
- Nakil öncesi PRA pozitifliği olan hastalar (9) çalışmadan çıkarıldı. Çalışmada ortalama yaşı 38±10 olan 27'si kadın 64'ü erkek toplam 91 hasta değerlendirmeye alındı. Değerlendirme ve izlem sırasında alıcı yaşı, alıcı cinsiyeti, verici yaşı, verici cinsiyeti, alıcı-verici akrabalık derecesi, canlıdan / kadavradan nakil, diyaliz tipi, diyaliz süresi, post-transplant geçen süre, pre-transplant alıcı-verici CMV enfeksiyon durumu, klas I/klas II panel reaktif antikor, mismatch sayısı, akut rejeksiyon, akut rejeksiyonun derecesi, post-transplant üriner sistem enfeksiyonu gelişip gelişmediği, post-transplant CMV enfeksiyonu gelişip gelişmediği, gecikmiş greft işlevi olup olmadığı, post-transplant diabetes mellitus gelişip gelişmediği, uygulanan immünsüpresif protokol, proteinüri durumu, indüksiyon tedavisi alıp almadıkları hasta dosyalarından kaydedildi (interlökin 2 reseptör bloke edici ajanlar veya antitimosit globülin uygulananlar). Tüm hastaların en son kontroldeki biyokimyasal parametreleri dosyalarından alınarak işlendi. Hastaların rutin kontroller esnasındaki son değerleri baz alınarak MDRD (modification of diet in renal disease) formülüne göre glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı. Akut rejeksiyon tanısı olan tüm hastaların biyopsi tanısı vardı. Alıcı ve vericilerin doku testleri bakılarak mismatch sayıları saptandı. Post-transplant PRA tarama değerleri Luminex

yöntemiyle değerlendirildi. %10'dan daha fazla pozitiflik olanlarda tanımlama testi yine Luminex yöntemiyle üretici firmanın kullanma önerileri doğrultusunda yapıldı.

Anti-HLA Çalışılması

Rutin kontrollerde hastalardan 6 cc kan alınarak +4 derecede 3000 rpm değerinde 15 dakika santrifüj edildikten sonra -80 derecede muhafaza edildi. Daha sonra Luminex yöntemiyle önce PRA klas I ve klas II için tarama testleri yapıldı. HLA klas I veya klas II antijeni ile kaplı Luminex mikrobocuklar 96 kuyucuklu milipor tarama plaklarında (LMX LIFECODES Life Screen Deluxe LOT: 061509-LMX) hasta serumu ile inkübe edildi. Örnekler üç kez yıkandı. Phycoerythrin (PE) – konjuge anti human immüoglobulin IgG eklenerek 30 dakika inkübe edildi. Bağlanmamış antikorun fazlası kuyucuklardaki mikrobocuklar yıkanarak uzaklaştırıldı. Plaklar karanlıkta inkübe edildikten sonra, sonuçlar lifematch fluoroanalizör cihazında analiz edildi.

Cihaz, iki lazer içeren minidijital akım analiz sistemidir. Sıvı lazerden geçtiğinde ilk geçişte boncuklar HLA tipine göre sınıflandı. İkinci geçişte PE işaretli anti human IgG bağlı HLA moleküllerine göre boncuklar tarandı. PRA pozitifliğini saptamak için boncuğun median fluorescent intensity (MFI) değeri üç negatif kontrol boncuğunun MFI değerine bölündü ve elde edilen değerden arka plandaki ayarlama etkeni çıkarılarak üç farklı ayarlanmış oran elde edildi. Tarama testlerinde %10 ve üzeri pozitif saptanan örneklerde tanımlama testi yapıldı. Tanımlamada klas I için LMI LIFE CODES KLAS I ID LOT: 073109-LMI kitleri, klas II için LM2Q LIFE CODES KLAS II LOT: 090909J2M2Q kitleri kullanıldı.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 16.0 (SPSS 16.0 Inc, Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Grup ortalamaları arası farklılıklar Student t testi, grup oranları farklılıkları ise ki-kare testleri ile değerlendirildi. HLA antikorları gelişimini etkileyebilecek etkenler lojistik regresyon analizi ile test edilerek bağımsız değişkenler belirlenmeye çalışıldı. P <0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Tıp Fakültemizin Etik Kurulu'na sunulmuş olup 153-4842 numarası ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların 27'si kadın, 64'ü erkek, ortalama yaşları 38 \pm 10 olup, nakil öncesi 13 hasta sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), 61 hasta hemodiyaliz (HD), 2 hastaya önce SAPD sonra HD tedavisi uygulanmakta idi. Olguların 15'ine preemtif transplantasyon yapıldı. Primer hastalıklara bakıldığında; 3 hastada Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), 8 hastada diyabetes mellitus (DM), 16 hastada hipertansif nefropati, 2 hastada vaskülit, 4

Tablo I: Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri.

Yaş (yıl)	38 \pm 10
Hasta Cinsiyeti (K/E)	27 (%29,3)/64 (%69,6)
Donör Cinsiyeti (K/E)	38 (%41,3)/53 (%57,6)
Canlı/Kadavra	71 (%78) / 20 (%22)
HLA-Antikor	12 (%13)
Akut Rejeksiyon	14 (%15)
Azatioprin	37 (%41)
MMF-MPA	54 (%59)
Takrolimus	67 (%74)
Sirolimus-Everolimus	5 (%5,5)
Nakil Sonrası Süre (ay)	39 \pm 31
Donör Yaşı (yıl)	46 \pm 14
MDRD-GFR(ml/dk)	68 \pm 19,6
Toplam Mismatch Sayısı	2,8 \pm 1,4

hastada IgA nefropatisi, 25 hastada kronik glomerülonefrit, 1 hastada SLE, 2 hastada veziköüretal reflü, 1 hastada polikistik böbrek hastalığı, 20 hastada kronik tubulointerstisyel nefrit varken 9 hastada etioloji ortaya konulamadı. Donör cinsi 38 erkek, 53 kadın şeklindeydi. Nakillerin 71'i canlıdan ve 20'si kadavradan gerçekleştirildi. Alıcı ve vericilerde CMV IgG tamamında pozitif saptandı. Ortalama kreatinin düzeyi olgularda 1,2 \pm 0,4 mg/dl olarak tespit edildi. Akut rejeksiyon olguların 14'ünde saptandı (%15). Total 26 hastada (%28) CMV enfeksiyonu gözlemlendi. Gecikmiş greft işlevi 13 hastada gözlemlendi. Hastalardan 32'si (30 interlökin-2 reseptör blokleri ve 2'si ATG) indüksiyon tedavisi alırken 59'u indüksiyon tedavisi almamıştı. Tablo I'de hastaların genel özellikleri görülmektedir.

Toplam 12 hastada anti-HLA antikorları saptanırken, 79 hastada saptanmadı. Hastalar anti-HLA antikor gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldıklarında istatistiksel karşılaştırma Tablo II'de sunulmaktadır. Tablo II'de görüldüğü gibi akut rejeksiyon, kadavra nakil uygulamaları anti-HLA antikorları gelişimi için anlamlı risk etkenleri olarak dikkati çekmektedir.

Ek olarak yapılan çoklu regresyon analizinde ise aynı değişkenler Tablo III'te görüldüğü gibi bağımsız risk etkenleri olarak gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Böbrek nakli sonrasında en önemli greft kaybı nedeni KAN gelişimidir (2-3). Bunun immünolojik ve immünolojik olmayan nedenleri vardır. İmmünolojik olmayan nedenlerin başında kullanılan KNİ gelirken, immünolojik etkenlerin başında kronik antikor aracılı rejeksiyon sonucu gelişen KAN dikkati çekmektedir. Bu çalışmada ortalama 39 \pm 31 ay izlem süresine

Tablo II: HLA Antikoru olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	HLA-Ab (+) (n:12)	HLA Ab (-) (n:79)	P
Yaş	42 ± 12	37 ± 10	0,12
Cinsiyet (K/E)	6/6	21/58	0,17
Diyaliz Süresi (ay)	42 ± 34	26 ± 33	0,12
Nakil Sonrası Süre (ay)	49 ± 37	37 ± 30	0,23
Donör Yaşı (yıl)	46 ± 17	46 ± 13	0,96
GFR-MDRD	58 ± 26	69 ± 18	0,05
Mismatch sayısı	3.0 ± 1.2	2.8 ± 1,5	0,72
Canlı/Kadavra	5/7	66/13	0,004
Akut Rejeksiyon	6 (%50)	8 (%7,8)	0,002
CMV Enfeksiyonu	5 (%41)	21(%26)	0,31
Üriner Enfeksiyon	6 (%50)	19 (%24)	0,08
İndüksiyon	7 (%58)	25 (%32)	0,10
Gecikmiş Greft İşlevi	4 (%33)	9 (%11,4)	0,06
Takrolimus	10 (%83)	57 (%72)	0,5
CsA	1 (%8.3)	16 (%20)	0,45
MMF/MPA	6 (%50)	48 (%61)	0,53
Everolimus/Sirolimus	1 (%8.3)	4 (%5.0)	0,51
Azathioprin	6 (%50)	31 (%39)	0,52

sahip olan ve nakil öncesi anti- HLA antikorları bulunmayan ve halen işlevsel greft ile izlenen transplant alıcılarında de-novo HLA-antikor gelişim sıklığını %13 olarak saptanmıştır. Bu olgular antikor olmayan olgularla karşılaştırıldığında; akut rejeksiyon ve kadavradan böbrek nakli de-novo HLA antikor gelişimi için bağımsız risk etkenleri olarak ortaya konmuştur.

Yapılan bir çalışmada böbrek nakli sonrasında 3. ay protokol biyopsilerde subklinik rejeksiyon %45 saptanırken, 1. yılda bu durum %25 oranında dikkati çekmiş ve her iki durumun artan HLA mismatch sayısı ile korele olduğu ortaya konmuştur (13). Yine Nankivel ve ark.(2,3) tarafından yapılan protokol biyopsi çalışmalarında 3. ayda borderline değişiklikleri ve subklinik rejeksiyonu olan olgular 1. yılda protokol biyopsi ile değerlendirildiğinde daha yüksek kronik hasar bulgularına sahip oldukları ortaya konmuştur. Bu araştırmalara ek olarak Rush ve ark.(13)

Tablo III: HLA Antikor gelişimi için bağımsız risk etkenleri.

Değişkenler	P	Exp (B)	CI
Akut Rejeksiyon	0.004	8,498	1,945-37,135
Canlı/Kadavra	0.008	0,147	0,036-0,603

tarafından yapılan bir çalışmada ilk 1-2-3-6-12. aylarda protokol biyopsi ile saptanan subklinik rejeksiyonların steroid ile tedavisi sonucunda 24. ayda tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha iyi greft işlevini sağlandığı gözlenmiştir. Bu bulgular süregelen ve subklinik düzeyde immünolojik tepkileri uzun dönemde greft işlevini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmalarda her ne kadar protokol biyopsiler ön plana çıksa da, işlemin invaziv ve bazen komplikasyonlara neden olması birçok merkezi rutin protokol biyopsi uygulamalarından uzaklaştırmaktadır. Serum kreatinin düzeyi yazık ki renal transplant izleminde hasarın erken saptanmasında duyarlı bir yöntem değildir. Kronik hasar bulguları ciddi düzeye ulaştığında serum kreatinin düzeyi artmakta ve bu nedenle klinik izlemede süregelen hasara yönelik yeterli bilgi verememektedir. Bu nedenle immünolojik hasarın ve duyarlaşmanın daha iyi bir belirleyici ile öngörülmesi son dönemde birçok merkezde araştırılmakta ve anti-HLA antikorların nakil sonrasında monitorizasyonunun, greft rejeksiyonu gelişimi ve uzun dönemde kronik immün hasarın ortaya konmasında iyi bir yöntem olacağı düşünülmektedir. Gupta ve ark.nın (14) yaptıkları çalışmada nakil öncesinde anti-HLA antikorlarının varlığının nakil sonrasında daha kötü greft işlevi ile birlikte olduğunu göstermiştir. Özellikle donör

özgül antikorların nakil öncesinde negatif LCM olsa dahi daha kötü prognoza işaret edeceğini çalışmalarında göstermişlerdir. Nakil öncesinde anti-HLA antikorlarının varlığı daha olumsuz sonuçlarla beraber gittiğine göre nakil öncesi anti-HLA antikorunun bulunmayan alıcılarda nakil sonrasında anti-HLA antikorunun gelişiminin söz konusu olup olamayacağı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda nakil sonrasında da anti-HLA antikorlarının gelişebildiği ortaya konulmuştur (4,5). Renal transplantasyon sonrasında donör özgül veya non-donor özgül antikor ortaya çıkışı oldukça değişkendir ve bu oranın 1 yılı geçen böbrek nakli alıcılarında (1229 hasta) donör özgül anti-HLA antikorları için %5.5, non-donor özgül anti-HLA antikorları için %11.3 olarak gözlemlendiği bildirilmiştir (4). Wortington ve ark.(15) yaptıkları çalışmada 112 greft kaybı olan ve diyalize dönen hastada anti-HLA antikor sıklığını %50 bulurken, 123 stabil greft işlevli hastada bu oranı %1.6 oranında ortaya koymuştur. Piazza ve ark. yaptıkları (16) bir çalışmada 120 hastada donör özgül anti-HLA antikor sıklığını %24 olarak saptarken izlemde anti-HLA antikor pozitif olguların %62'sinde akut rejeksiyon gözlemlenmiş ve antikor negatif grupta ise bu oran %13 olmuştur. Zhang ve ark. (17) ise DSA ve NDSA sıklığını sırası ile %22 ve %38 olarak bulmuşlar, her iki antikor gelişimi ile yüksek humoral rejeksiyon ortaya koymuşlardır. Crespo ve ark.(18) ise 83 akut rejeksiyon saptanan olguda özellikle steroid rezistan olgularda %37 oranında DSA saptarken steroid cevaplı olguların hiçbirinde DSA gözlemlenmiştir. Çalışmalarda immünesupresyon uygulamaları ile anti-HLA antikor gelişimi arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Bizim çalışmamızda da CsA, takrolimus, azathioprin ve MMF kullanımı ile HLA antikor gelişimi açısından herhangi bir farklılık ortaya konulamamıştır. Kadavradan böbrek nakillerinde hem HLA doku uyumsuzluğu artmakta hem de iskemi reperfüzyon hasarı ve gecikmiş greft işlevi nedeni ile immün duyarlaşma artmaktadır. Bizim çalışmamızda da kadavradan böbrek nakli de-novo anti-HLA antikor gelişimini artıran önemli bir risk olarak gözükmektedir. Akut rejeksiyon de-novo anti-HLA antikor gelişiminde önemli bir risk etkeni olarak gözlenirken bu antikorların rejeksiyondan önce ortaya çıkması muhtemeldir. Uygulanan anti-rejeksiyon tedavisi sonrasında antikorların kaybolmaması uzun dönemde greft işlevine olumsuz yansımaktadır. Bu nedenle yapılan bir çalışmada rejeksiyon sonrasında rejeksiyonun yeterince etkin tedavi edilmediğinin değerlendirmesinde anti-HLA antikor titrelerinin monitorizasyonunun önemli bilgiler verebileceği ileri sürülmektedir (8,9). Son yıllarda de-novo anti-HLA antikor gelişimi ile ilişkili çalışmalar yapılmaktadır. Terasaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (9) böbrek nakli hastalarında post-transplant dönemde %30 oranında anti-HLA ve/veya MICA Ab geliştiği ve antikor gelişiminin 1-10 yıl sürede genelde sabit olduğu ve HLA Ab ve MICA Ab gelişiminin 4 yıllık izlemde daha kötü greft işlevi ile birlikte olduğu ortaya konmuştur. Post-transplant anti-HLA gelişiminin daha kötü greft işlevi ile birlikte olduğu yine aynı çalışmada ortaya konmuştur. Aynı çalışmada Luminex yöntemi ile anti-HLA antikor saptama oranının en yüksek olduğu

da ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda da Luminex yöntemi kullanılmış olup anti-HLA antikor varlığı %13 olarak saptanmıştır. Bu hastaların %50'sinde (6 hasta) akut rejeksiyon varken diğer 6 hastada akut rejeksiyon yoktu. 4 hastada ise serum kreatinin düzeyi tamamen normaldi. Bu hastaların uzun dönem izlemleri mevcut anti-HLA antikorlarının grefte nasıl bir etki yapacağını daha net ortaya koyacaktır. Lachmann ve ark. (19) yaptığı ve anti-HLA antikor ve donör özgül antikorların kronik renal rejeksiyon üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada 5,5 yıllık izlemede anti-HLA antikorlarının greft yetmezliği riskini üç kattan fazla oranda olacak şekilde artırdığı bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmamızda da akut rejeksiyonla anti-HLA antikor gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunması bu tezi destekler niteliktedir.

Bütün bu çalışmalar ışığında böbrek nakli sonrasında immünolojik monitorizasyonun HLA antikor gelişiminin izlenmesi ile yapılabileceği halen net olarak ortaya konulamamıştır. Her ne kadar HLA antikor gelişimi greft kaybı için bir risk olsa da bir kısım hasta antikor gelişimine rağmen yıllarca normal greft işlevine sahip olmaktadır. Bu nedenle antikorların tipi, titresi ve uygulanan tedaviler ile olan ilişkileri daha birçok çalışma ile ortaya konulmalıdır. Halen HLA antikorunu olan ve greft işlevi normal olan hastalara ne yapılması konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612
2. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-2323
3. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, Chapman JR: Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 2001; 71(4): 515-523
4. Terasaki PI, Cai J: Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: From association to causation. *Transplantation* 2008; 86(3): 377-383
5. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, Pratschke J, Rudolph B, Schmidt D, Salama A, Schönemann C: Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009; 87(10): 1505-1513
6. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, Pham PT, Danovitch GM, Gritsch HA, Reed EF: Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. *Transplantation*; 2005; 79(5): 591-598

7. Karuppan S, Olhman S, Moller E: Occurrence of cytotoxic and noncomplement fixing antibodies in the crossmatch serum of patients with early acute rejection episodes. *Transplantation* 1992; 54: 839-844
8. Eng HS, Bennett G, Bardy P, Coghlan P, Russ GR, Toby H: Coates clinical significance of anti-HLA antibodies detected by Luminex: Enhancing the interpretation of CDC-BXM and important post-transplantation monitoring tools. *Human Immunology* 2009; 70: 595-599
9. Terasaki PI, Ozawa M, Castro R: Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant* 2007; 7(2): 408-415
10. Simon PM, Bouke, Stephan JL, Blakker: Anti-human leukocyte antigen antibodies and development of graft failure after renal transplantation. *Transplantation* 2009 (88); 12: 432-440
11. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, Pratschke J, Rudolph B, Schmidt D, Salama A, Schönemann C: Anti-human leukocyte antigen and donor specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009; 87: 1505-1513
12. Cardarelli F, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Delmonico FL, Wong W, Schoenfeld DA, Zhang H, Cosimi AB, Saidman SL: Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation. *Transplant International* 2005; 18: 532-540
13. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, Trpkov K, Solez K, Jeffery J: Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study. Department of Medicine, Health Sciences Centre and University of Manitoba. *J Am Soc Nephrol* 1998; 11: 2129-2134
14. Gupta A, Iveson V, Varaganam M, Bodger S, Sinnott P: Pretransplant donor-specific antibodies in cytotoxic negative crossmatch kidney transplants: Are they relevant? *Transplantation* 2008; 8: 1200-1204
15. 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* 2003; 7: 1034-1040
16. Piazza A, Poggi E, Borrelli L, Servetti S, Monaco PI, Buonomo O, Valeri M, Torlone N, Adorno D, Casciani CU: Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: Posttransplant analysis using flow cytometric techniques. *Transplantation* 2001; 8: 1106-1112
17. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, Pham PT, Danovitch GM, Gritsch HA, Reed EF: Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. *Transplantation* 2005; 5: 591-598
18. Crespo M, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001; 71(5): 652-658
19. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, Pratschke J, Rudolph B, Schmidt D, Salama A, Schönemann C: Anti-human leukocyte antigen and donor specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009; 87: 1505-1513