

HEMODİYALİZ HASTALARINDA PANEL REAKTİF ANTİKOR DÜZEYİNİ ETKİLEYEN PARAMETRELER

FACTORS INFLUENCING PANEL REACTIVE ANTIBODY TITERS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

F.Nurhan Özdemir, Siren Sezer, Münire Turan*, Galip Güz, Zübeyde Arat, Şale Gülmüş*, Mehmet Haberal**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,

* Biyokimya Ana Bilim Dalı, ** Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Kan transfüzyon sayısı, transplantasyon ve hamilelik hikayesi hemodiyaliz (HD) hastalarında panel reaktif antikor (PRA) düzeyini etkileyen en önemli üç faktör olarak bilinmektedir. Bu faktörlerin dışında da, PRA duyarlılığının nedeni bilinmeyen bir hasta grubunun da varlığı, diğer olası faktörlerin araştırılmasına yol açmıştır. Çalışmamızda merkezimizde HD programında olan hastaların PRA pozitifliğini etkileyen klinik ve laboratuvar parametreleri araştırmayı planladık.

Çalışma grubu 94 kadın, 99 erkek hastadan (yaş ortalaması 44.6±15.8 yıl ve hemodiyaliz süresi 42.2±15.3 ay, 100 HCV(-), 93 HCV(+)) oluşuyordu. Otuz hastada renal transplantasyon hikayesi vardı. PRA düzeyi tayini One Lambda Cell Tray kullanılarak gerçekleştirildi. PRA değeri %30'dan yüksek olan hastaların sonucu pozitif kabul edildi. Hastaların yaş, HD süresi, kan grubu, transplantasyon hikayesi, HCV pozitifliği ve aldığı ortalama haftalık r-HuEPO dozu ile PRA pozitifliği arasındaki korelasyon araştırıldı.

Çalışmamızda, HD süresi ve transplantasyon hikayesi ile PRA pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttu (PRA (+) ve (-) hastaların sırasıyla HD süresi 50.8±40.5 ay, 37.1±38.9 ay, p=0.028, ve transplantasyon hikayesi olan hastaların PRA (+) olma oranı: %90 iken diğer hastalarda %17.2, p=0.0002 olarak bulundu). Hastaların yaş, cinsiyet, kan grubu, kan transfüzyonu sayısı, HCV enfeksiyonu, r-HuEPO dozu ve PRA pozitifliği arasında bir ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak, HD süresi ve renal transplantasyon PRA sensitizasyonu etkileyen önemli bir faktörlerdir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, panel reaktif antikor

SUMMARY

Blood transfusion, previous transplantation and pregnancy are the most important factors that influence the panel reactive antibody (PRA) sensitization in hemodialysis (HD) patients. The presence of PRA positive patients who has not been exposed to common triggering factors have led the investigators to search for other causes of PRA sensitivity. We planned this study to search for the clinical and laboratory parameters and PRA positivity.

Our study group was consisted of 94 female and 99 male patients (mean age: 44.6±15.8, mean HD duration: 42.2±15.3 months, hepatitis markers: 100 HCV (-) and 93 HCV (+)). Thirty of the patients had renal transplantation history. PRA measurement was performed with One Lambda Cell Tray. The patients whose PRA levels were more than 30% were accepted to be PRA positive.

There was significant relation between transplantation history, HD duration and PRA levels of the patients (HD duration was 50.8±40.5 and 37.1±38.9 months, p =0.028 in PRA (+) and (-) patients respectively and PRA positivity ratio of patients with previous transplantation and those without were 90% and 17.2%, respectively, p=0.0002). We did not find any significant relationship between age, gender, HD duration, blood group, number of blood transfusions, r-HuEPO dose, presence of HCV infection and PRA positivity.

In conclusion, HD duration and previous transplantation are important factors influencing PRA positivity.

Key Words: Hemodialysis, panel reactive antibody

GİRİŞ

Yüksek panel reaktif antikor (PRA) düzeyi olan hastalar, transplantasyon bekleme listelerinde giderek artan bir gruba oluşturduğu için PRA sensitizasyonunu etkileyen faktörler üzerinde durulmaktadır. Kan transfüzyon sayısı, transplantasyon ve hamilelik hikayesi PRA düzeyini etkileyen en önemli üç faktör olarak bilinmektedir (1,2). On üniteden fazla kan transfüzyonu almış olmasına rağmen PRA titresinin düşük ve tam tersi olarak hiç transfüzyon, hamilelik veya transplantasyon hikayesi olmadan PRA titresinin yüksek olduğu bir hasta grubunun saptanması, PRA duyarlılığını etkileyecek diğer etkenlerin de araştırılmasına neden olmuştur (3). İnsan lökosit antijen (HLA) gen dağılımı ve PRA duyarlılığı arasındaki ilişki halen araştırılan bir konudur. Rekombinan human eritropoetin (r-HuEPO) tedavisinin, kan transfüzyon ihtiyacını azaltarak PRA pozitiflik oranını düşürebileceği öne sürülmüştür. Hepatitis C virus (HCV) enfeksiyonuna sekonder olarak gelişen pek çok immünolojik bozukluk bildirilmiştir (4). Bu nedenle, HCV enfeksiyonu ve PRA pozitifliği arasında bir ilişki olabileceği öne sürülebilir. Merkezimizde hemodiyaliz (HD) programında olan hastaların PRA pozitifliğini etkileyen klinik ve laboratuvar parametreleri araştırmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Başkent Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalına bağlı, Ankara Hemodiyaliz merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmaya son dönem böbrek yetmezliği teşhisiyle haftada/3 seans hemodiyaliz programında olan 193 hasta dahil edildi. Hasta grubu 94 kadın ve 99 erkekten oluşuyordu. Hastaların yaş ortalaması 44.6±15.8 yıl ve ortalama hemodiyaliz süresi 42.2±15.3 aydı. Hasta grubu hepatit markerları negatif olan 100 ve HCV pozitif 93 hastadan oluşuyordu. Hamilelik öyküsü ve interferon kullanım hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların kan grubu, toplam aldığı kan transfüzyonu sayısı, daha önce renal transplantasyon yapılma öyküsü kaydedildi. Kan transfüzyon sayısı hastalara sorularak, hemodiyaliz ve hastane kan bankası kayıtlarına bakılarak tespit edildi. Hastaların son altı aydır kullandığı r-HuEPO dozu hemodiyaliz kayıtlarından alınarak not edildi. Hastaların klinik özellikleri **Tablo 1**'de özetlendi.

PRA düzeyi tayini One Lambda Cell Tray (Lambda Cell Tray™, 21001 Kiltridge street, Canoga Park, CA 91303-280) kullanılarak gerçekleştirildi. PRA değeri %30'dan yüksek olan hastaların sonucu pozitif kabul edildi. Hastaların yaş, HD süresi, kan grubu, transplantasyon hikayesi, HCV pozitifliği ve aldığı

ortalama haftalık r-HuEPO dozu ile PRA pozitifliği arasındaki korelasyon araştırıldı.

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

Yaş (yıl)	44.6±15.8
Cinsiyet	94/99
HD süresi (ay)	42.2±15.3
HCV(-) / HCV (+) hasta sayısı	100/93
PRA (+) olma yüzdesi	33.7%
Ortalama kan transfüzyonu sayısı (ü)	7.2±5.2

HD: Hemodiyaliz, HCV: Hepatit C virus, PRA: Panel reaktif antikor

İstatistiksel değerlendirilme

Çalışmamızda tüm veriler meanstandart deviasyon olarak verilmiş ve istatistik testleri için Windows için üretilmiş SPSS programı kullanıldı. İstatistik yöntem olarak Student's t test kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi

SONUÇLAR

Çalışma grubu 94 kadın, 99 erkek hastadan (yaş ortalaması 44.6±15.8 yıl ve hemodiyaliz süresi 42.2±15.3 ay) oluşuyordu. Hastaların kan grupları şu şekilde dağılmıştır: A Rh (+)%35, A Rh (-) %6, B Rh (+)%15, B Rh (-)%2, ORh (+)%30, O Rh (-)%4, AB Rh (+)%7, AB Rh (-)%1. Çalışma yapılan döneme kadar ortalama aldıkları kan transfüzyonu sayısı 7.2±5.2 ünite olarak saptandı. Otuz hasta daha önce renal transplantasyon geçirmişti. PRA titreleri çalışıldığında 128 (%66.3) hastanın PRA negatif, 65 (%33.7) hastanın PRA pozitif olduğu bulundu. HD süresi ve transplantasyon hikayesi ile PRA pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttu. Yaş, cinsiyet, kan grubu, kan transfüzyonu sayısı, HCV enfeksiyonu, r-HuEPO dozu PRA pozitifliği arasında ise bir ilişki bulunmadı. Sonuçlar, **Tablo 2** ve 3' de sunuldu.

TARTIŞMA

Kadavra renal transplantasyonu için bekleme süresinin kısalığı bir transplantasyon merkezinin başarısını göstermektedir. PRA pozitifliğinin ise kadavra için bekleme süresinin ana belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (5). Bir yıl graft surveyini etkileyen faktörler başlıca, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumsuzluğu, donör ve alıcı yaşlan, alıcının medikal durumu, donörün ölüm nedeni, PRA pozitifliği, ve transplantasyon yapılan merkezin olanakları örneğin organ korunması amaçlı pompa kullanımı, sıcak iskem

Tablo 2: PRA (+) ve (-) hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	PRA (+)	PRA (-)	P
Yaş (yıl)	42.5±14.2	46.4±17.9	>0.05
Cinsiyet (% kadın/erkek)	34/30	70/69	>0.05
HD süresi (ay)	50.8±40.5	37.1±38.9	0.028
Transplantasyon hikayesi (%-/++)	%17.2/%90	%82.8/%10	0.0002
Kan grubu (% A,B,O,AB)	40/35/33/30	60/65/67/70	>0.05
(% Rh -/+)	26/37	74/63	>0.05
Kan transfüzyonu sayısı	7.8±5.8	6.6±5.0	>0.05
Eritropoetin dozu (unite/hafta)	6300±3200	6800±2900	>0.05

PRA: Panel reaktif antikor, HD: Hemodiyaliz

Tablo 3: HCV enfeksiyonu ve Panel reaktif antikor pozitifliği arasındaki ilişki

	HCV (+)	HCV (-)	P
PRA (+) (%)	38 (%38.0)	27 (%27.9)	>0.05
Kan transfüzyonu sayısı	7.8±5.7	6.0±5.2	>0.05

PRA:Panel reaktif antikor

zamanının kısa olması olarak kabul edilmektedir Bu faktörlerin içinde, PRA düzeyinin akut rejeksiyon atağı riskinin ve transplantasyon sonrası HD ihtiyacının belirlenmesinde, graft sürveyi uzunluğu ile ilgili prediktif değeri vardır (6,7). Bu nedenle hastalar kadavra böbrek transplant açısından değerlendirildiğinde, PRA pozitiflik oranları mutlaka bakılmalıdır. Günümüzde bir çok merkezde PRA titresinin değerlendirilmesi rutin laboratuvar testi olarak oturtulmuştur ve diyaliz programında olan hastaların aralıklı olarak PRA pozitifliği açısından takip edilmektedir.

Son yıllarda PRA pozitifliği ile alıcının etnik yapısı ve ırk faktörü üzerinde durulmaktadır. Hastanın HLA antijen dağılımındaki farklılık oranında karşılaştığı eksternal doku antijenlerine karşı duyarlılık gelişeceği ve HLA antijen yapısının immün cevabı etkileyerek farklı yanıt oluşturabileceği düşünülmektedir (8,9). Merkezimizde yapılan bir ön çalışmada, HLA Klas I A1, A2, A3, A24, B 35, ve Klas II DR11, DR15, DQ 6, DQ 7 antijenlerinin variliğinin PRA sensitizasyonunda koruyucu etkisi olduğunu gösterdik (10,11). Bu konuda büyük hasta grupları içeren, HLA antijen dağılımının transplantasyon sonrası graft sağkalımına etkisini de içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, renal transplantasyon hikayesine ek olarak HD süresinin PRA sensitizasyonunda etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, HD süresi uzadıkça, hastanın PRA sensitizasyonuna yol açacak kan, kan ürünleri, ilaçlar, biouyumsuz membranlar gibi eksternal antijenlerle karşılaşmış olma riskinin artmasıyla açıklanabilir. r-HuEPO tedavisi altında kan tranfüzyon ihtiyacının azalması ve buna bağlı olarak PRA titrelerinin düşmesi beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda r-HuEPO dozu ile PRA arasında ilişki bulunamaması, hastaların çoğunun merkezimize başvurmadan önce yoğun kan transfüzyonu almış olması, bu nedenle merkezimizdeki takip sırasında az sayıda kan transfüzyonu almış olmasına rağmen önceki tansfüzyonlara bağlı gelişen duyarlılığın devam etmesi ile açıklanabilir. Çalışmamızda, kan transfüzyonu ve PRA duyarlılığı ile ilgili yapılmış olan diğer çalışmaların aksine kan transfüzyonu sayısı ile PRA pozitifliği arasında bir korelasyon bulunmadı (1,2,5). PRA pozitif olan hastaların ortalama kan transfüzyon sayısı, PRA negatiflerden daha fazla olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HCV pozitif hastalarda da PRA pozitifliğinin, kan tranfüzyonu sayısı ve HCV enfeksiyonundan bağımsız olarak HD süresi ile ilişkili olduğunu bulduk. Bu sonuçlar bilinenlerin dışında başka faktörlerinde, PRA pozitifliğini

etkileyebileceği düşüncesini desteklemektedir.

Sonuç

Hemodiyaliz süresi ve renal transplantasyon hikayesi PRA sensitizasyonu etkileyen önemli bir faktördür. Kan transfüzyon sayısı, r-HuEPO dozu ve birlikte olan HCV enfeksiyonunun PRA sensitizasyonu üzerinde anlamlı etkisi bulunamamıştır. PRA sensitizasyonunu etkileyebilecek diğer faktörler ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lazda VA, Gaddis PJ, Stormoen BM, Fabrega AJ, Pollak R. Presensitization and frequency of positive crossmatches in black and nonblack renal transplant candidates. *Transplant Proc* 1993;25:2411
2. Kerman RH, Kimball PM, Van Buren CT, et al. Influence of race on crossmatch outcome and recipient eligibility for transplantation. *Transplantation* 1992,53:64
3. Rodrigues L, Caldumbide I, Martinez L, Scagliotti P, Quiroga T. HLA antigen expression and panel reactive antibodies. *Transplantation* 1995;27:1811
4. Rostaind L, Oksman F, Izopet J, et al. Serological markers of autoimmunity in renal transplant patients before and after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Nephrol* 1996;16:478-483
5. Ellison MD, Breen TJ, Guo TG, Cunningham PRG, Daily OP. Blacks and whites on the UNOS renal waiting list: Waiting times and patient demographics compared. *Transplant Proc* 1993; 25: 2462
6. Monteiro F, Buelow R, Mineiro C, Rodrigues H, Kalil J. Identification of patients at high risk of graft loss by pre- and posttransplant monitoring of anti-HLA class I IgG antibodies by enzyme-linked immunoabsorbent assay. *Transplantation* 1997; 63: 542
7. Kerman RH, Susskind B, Buelow R, et al. Correlation of ELISA-detected IgG and IgA anti-HLA antibodies in pretransplant sera with renal allograft rejection. *Transplantation* 1996;62:201
8. Cooper TY, Jordan CL, Willimon CM, Land GA. Comparison of panel reactive antibody levels in Caucasian and African American renal transplant candidates. *Transplantation* 1995; 60:327
9. Kerman RH, Kimball PM, Van Buren CT, et al. Influence of race on crossmatch outcome and recipient eligibility for transplantation. *Transplantation* 1992,53:64
10. Sezer S, Ozdemir FN, Turan M, Guz G, Haberal A, Kaya S, Bilgin N. Comparison of panel reactive antibody levels with clinical and laboratory parameters in end-stage renal disease patients. *Transplant Proc* 1998;30 (3): 844-5
11. M Turan, F N Özdemir, S Sezer, A Haberal, M Haberal. HLA antigen expression and panel reactive antibodies. Türkiye Organ Nakli Derneği, IV. Bilimsel Kongresinde poster sunumu