

Renal Re-Transplantasyona Hazırlanan Hastaların Anti-HLA Antikor Durumları İle İlgili Yaklaşımlar

Approaches To Anti-HLA Antibody Profiles In Patients Waiting For Renal Re-Transplantation

Arş.Gör.Dr. Gonca Emel KARAHAN
Doç.Dr. Fatma Savran OĞUZ
Prof.Dr. Mahmut N. ÇARİN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Gaziantep Tıp Dergisi 2009;15(3):36-41.

Özet

Bu derleme, renal re-transplantasyona hazırlanan hastalarda anti-HLA antikor gelişim mekanizmalarına odaklanmaktadır. Bu antikorların nakil öncesi dönemde var olması veya nakil sonrası de novo üretimleri yıllar içerisinde graft yetmezliği ile sonuçlanır. Donöre özgü olan ya da olmayan bu anti-HLA antikorların graft sağkalımı üzerine olan hasarlayıcı etkilerine ek olarak, pek çok çalışmada HLA dışı antikorlar (örn; anti-MICA antikorları), oto-antikorlar, allo-nefrektomi ve karaciğer ve böbreğin birlikte naklinin rejeksiyon süreçlerine etkilerini incelenmiştir. Bunların yanı sıra, son yıllarda geliştirilen ve 'HLAMatchmaker' olarak adlandırılan bir bilgisayar algoritması, bekleme listelerinde uzun yıllar bekleyen ve nakil olma ihtimalleri çok düşük olan yüksek oranda sensitize bireyler için umut ışığı olma özelliğindedir.

Anahtar kelimeler: Renal re-transplantasyon, Anti-HLA antikorları, Anti-MICA antibodies, HLAMatchmaker, Nefrektomi

Abstract

This review focuses on the mechanisms of anti-HLA antibody development in patients waiting for a renal re-transplantation. Pre-existence or post transplant de novo production of these antibodies have been found to contribute to renal allograft failure in years. In addition to the detrimental effect of donor specific and non-donor specific anti-HLA antibodies on graft survival, many researchers emphasized the effect of non-HLA antibodies (e.g.; anti-MICA antibodies), auto-antibodies (e.g.; anti-vimentin antibodies), allo-nephrectomy and combined liver-kidney transplantations on rejection processes. Beyond all these, a newly developed computer algorithm, 'HLAMatchmaker' has changed the concept of transplantation possibility in highly sensitized patients.

Keywords: Renal re-transplantation, Anti-HLA antibodies, Anti-MICA antibodies, HLAMatchmaker, Nephrectomy

Giriş

Rejekte graft hikayesi olan ve bir sonraki nakile hazırlanan hastalarda anti-HLA antikor gelişimi ve bunları saptamaya yönelik yaklaşımlar üzerinde durmayı ve bu bilgiler ışığında Türkiye'deki renal re-transplant hastaların anti-HLA antikor durumları ile ilgili bilgileri sunmayı hedefledik. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na anti-HLA antikor tespiti için başvuran rejekte graft hikayesi olan hasta örneklerinin bazısının antikor negatif bazısının ise antikor pozitif olması bizi bu hedefe yönlendirdi. HLA antikorlu geliştiren hasta grubunda, bu antikorların bazen donör spesifik (donor specific antibody-DSA), bazen donöre spesifik olmayan (non-donor specific antibody-NDSA) kimi zaman ise hem DSA hem de NDSA olduğunu bulduk. Bu sonuçların altında yatan nedenleri incelediğimizde, rejekte graft nefrektomisi, anti-idiotipik antikor oluşumu, HLA dışı antikorlar (anti-MICA), oto-antikor gelişimi (anti-vimentin antikorları), alıcı ve verici arasındaki amino asit tripletlerindeki uyum/uyumsuzluk, 'HLAMatchmaker' programı ve kabul edilebilir uyumsuzluklar (mismatch) ve ortak epitop paylaşımı gibi pek çok alanın anti-HLA antikor oluşumu ve tespiti ile ilişkisini inceleme fırsatına sahip olduk.

Anti-HLA antikorlarının böbrek transplantasyonundaki önemi

Renal transplantasyon, bir kısmı geri dönüşümsüz graft fonksiyon kaybına neden olan çok sayıda komplikasyonla ilişkilidir. Nakil öncesi dönemde rutin olarak yapılan panel reaktif antikor (PRA) tarama ve tanımlama testleri ve immünespresif tedavilerdeki gelişmelere rağmen böbrek allograftlarının önemli bir kısmı hücresele ve/veya humoral aracılı rejeksiyonlarla kaybedilmektedir. Nakil öncesi anti-HLA antikorlarının varlığının genelde kötü allograft sonlanım için bir risk faktörü olduğu çok eskiden beri bilinmektedir (1,2).

Arş.Gör.Dr. Gonca Emel KARAHAN, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Adres: : Ataköy 5. kısım E2/6 Blok B Giriş Kat:4 Daire:29 34750 Bakırköy / İSTANBUL
Tel: 0532 227 12 81 E-mail: gonca.karahan@gmail.com



Geliş Tarihi: 14.12.2008 Kabul Tarihi: 18.06.2009

Nakil sonrası gelişen anti-HLA antikorları ve rejeksiyonlar arasındaki ilişkinin bildirilmesini takiben, de novo anti-HLA antikor üretiminin graft sonlanımı üzerine olan etkisini dair de pek çok kanıt bulunmaktadır (3,4). Pek çok çalışmada anti-HLA antikorları ve akut rejeksiyon, rejeksiyon atak sayısı, kronik rejeksiyon ve graft sağkalımında azalma arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (5-7). Nakilden sonra üretilen donör spesifik antikorların da immünojenetik komplikasyon ve graft yetmezliği ile korele olduğu gösterilirken (8-10), ek olarak donör-spesifik olmayan antikorlar ve rejeksiyon arasındaki kuvvetli ilişkiye de dikkat çeken çalışmalar vardır (11, 12).

Anti-HLA antikorları nasıl oluşur?

Doğal yollarla oluşan ABO antikorlarının aksine HLA antikorları yalnızca, kan transfüzyonları, gebelik ve rejekte olmuş greftler vasıtasıyla yabancı HLA'ya maruz kalınmasıyla oluşur. İmmünize olmayan bireylerde HLA spesifik antikorlar bulmak pek yaygın olmamakla birlikte bazı olgular bildirilmiştir. Bu antikorların spesifiteleri anti-A2 ve anti-B8 olarak bildirilmiş olup, immünojenlerinin çapraz reaktif mikrobiyal determinantlar olup olmadığı tartışmalıdır (13).

Sensitize edici olaylara maruz kalan her bireyin sensitize olma ihtimali eşit midir?

Gebelik, transfüzyon veya graft rejeksiyonu aracılığıyla yabancı HLA allo-antijenlerine maruz kalan her bireyin sensitize olma ihtimali aynı değildir (14). Bunun sebebi karşılaşılan antijenlerin immünojenitesi olabileceği gibi hastada yabancı HLA antijenlerine karşı antikor oluşturmaya yatkın olan immün yanıt genleri de olabilir. Transfüzyon amaçlı kullanılan kanın immünojenitesi, transfüzyon başına verilen kan miktarı ya da transfüzyon sayısı ile ilişkili olabilir. En önemli etken ise transfüze edilen kan ürünündeki canlı lökosit miktarıdır. İnsan ve farelerde trombositlerin immünojenitesi üzerine yapılan çalışmalar MHC antijenlerine karşı alloantikorların tetiklenmesi için trombosit süspansiyonunda canlı lökosit varlığının şart olduğunu göstermiştir (14). Yabancı MHC sınıf II antijenlerinin varlığı alıcıdaki yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu için gereklidir çünkü daha sonra bu hücreler B hücrelerini alloantikor oluşturan plazma hücrelerine dönüştüreceklerdir. Alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzlukları da bir hastanın kan transfüzyonu veya transplantasyon gibi sensitize edici olaylardan sonra HLA antikoru geliştirip geliştirmeyeceğini etkiler. Ancak, çeşitli yollarla pek çok immünojen ile karşılaşılmasına rağmen hastaların yalnızca bir kısmı yüksek oranda sensitize hale gelmektedirler (14).

Yüksek oranda sensitize (PRA>%85) hastalar ve HLA Matchmaker programı

Yüksek oranda sensitize hastalar (PRA>85) organ bekleme listelerinde uzun yıllar kalırlar ve bu hastaların cross-match testleri negatif olan bir donör bulma ve dolayısıyla nakil olma ihtimalleri oldukça düşüktür.

Bu tip hastaların potansiyel donöre spesifik HLA allo-antikorlarının ortadan kaldırılması ya da azaltılmasını hedefleyen desensitizasyon protokolleri immünoadsorpsiyon (15-17) ve intravenöz immunoglobulin (IVIg) preparasyonlarının kullanımını kapsar ve bu tedavilerin maliyetleri oldukça yüksektir (18-20). Böbrek transplantasyonunda yıkıcı etkiye sahip donör spesifik HLA allo-antikorlarının karaciğer transplantasyonunda hiçbir negatif etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Karaciğer ya da karaciğerden kaynaklanan solubl HLA antijenleri bu antikorları adsorbe ediyor ve böylece antikor aracılı efektör mekanizmaları önüyor gibi durmaktadır (21). Sonuç olarak, karaciğer ve böbreğin birlikte nakil edildiği olgularda, yüksek oranda sensitize hastanın donörü ile yapılan cross-match testinin pozitif olmasına rağmen HLA antikorlarının in vivo absorpsiyonunu sağlayarak bu hastalar için alternatif bir çözüm oluşturduğu gözlenmiştir (22).

HLA antijenleri arasında epitop paylaşımı kavramı ilk olarak 1980'lerde araştırmacıların farklı HLA antijenlerine karşı polimorfik reaksiyonlar veren bir dizi monoklonal HLA antikorunu bulması ile ortaya atılmıştır (23). Rodey ve arkadaşları anti-HLA antikoru saptadıkları 103 serum örneğinin 93'ünün birden fazla epitopa karşı olan antikorlar (anti-public) içerirken sadece 10 tanesinin tek bir epitopa karşı antikorları (anti-private) içerdiğini bildirmiştir (24). Antikor reaksiyonları sonucu ortaya çıkan çapraz reaktif grupların (CREGs-cross reactive groups) temelinde ortak epitoplara karşı reaksiyon yatmaktadır (25) (Tablo 1).

Tablo 1. CREG listesi

CREG (GENEL Epitoplar)	İlişkili antijenler (ÖZEL Epitoplar)
1C	A1, 3, 26, 23, 24, 25, 26, 11, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34
2C	A2, 28, 23, 24, B57, B58
5C	B51, 52, 62, 63, 57, 58, 18, 35, 53, 71, 72
7C	B7, 13, 27, 54, 55, 56, 60, 61, 41, 42, 47, 48
8C	B8, 63, 64, 18, 39, 39
12C	B44, 45, 49, 50, 13, 60, 61, 41
4C (Bw4)	A23, 24, 25, 32, B13, 27, 37, 38, 44, 47, 49, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 63, 77
6C (Bw6)	B7, B8, B18, B35, B39, 41, 42, 45, 46, 48, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 64, 65, 71, 72, 73, Cw1, w3, w7

Genel olarak, bir hasta ve vericisi arasındaki bir HLA uyumsuzluğunun immünizasyona neden olan bir olay olduğu ve uyumsuz donör antijenine spesifik antikorların daha sonra hastada ortaya çıkabileceği düşünülür. Bu mantıkla, eğer bir HLA fenotipi popülasyonda nadirse, bu fenotipe spesifik antikorların da nadir olması beklenir. Ancak bu geleneksel inanın tersine, Terasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar nadir frekanslara karşı immünizasyonun da oldukça sık meydana geldiğini göstermiştir (26).

Böbrek transplantlarında, uyumsuz HLA'sı olan bir böbreğin rejeksiyonu donöre özgü sınıf I ve II antikörlara ek olarak pek çok diğer spesifitelere de karşıdır (27,28). Diğer bir deyişle, bir hasta uyumsuz HLA'lı bir böbreği rejekte ettiğinde, uyumsuz olan orijinal HLA antijeninden daha uzun bir antijen listesine karşı immünize hale gelir. NDSA olan bu antikörların graft sağkalımı üzerine olan hasarlayıcı etkileri DSA'larınkine eşittir (12).

Son yıllarda geliştirilen bir bilgisayar algoritması olan 'HLAMatchmaker' programı kabul edilebilir HLA uyumsuzluklarını belirlemek için moleküler bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır (29). Bu bilgisayar programı iki kavramı uygular:

(1) Her bir HLA antijeni, hümmoral immün yanıtı oluşturabilecek potansiyele sahip çok sayıda triplet tanımlı epitop (eplet) dizilerine sahiptir.

(2) Allosensitize hastalar uyumsuz HLA antijenleri üzerindeki tripletlere karşı, eğer bu tripletler hastanın kendisine ait herhangi bir HLA molekülü ile aynı konumdalarsa, antikör üretmezler.

Özetle bir triplet, antikör oluşturan kişinin herhangi bir antijeninde de mevcutsa, spesifik allo-antikörları tetikleyemez. Bir başka deyişle, hasta ve verici arasında antijen uyumsuzluğuna rağmen, amino asit triplet uyumu varsa, alıcı bu donöre karşı anti-HLA antikör yanıtı geliştirmmez.

Tek bir HLA antijen uyumsuzluğu nedeniyle yüksek oranda sensitize hale gelmiş bir olguda 'HLAMatchmaker' programının kullanımını açıklamak için şu örnek verilebilir: Rejekte olmuş tx böbreği çıkarıldıktan 7 ay sonra bir hastada %90 sınıf I antikör pozitifliği gözlenmiştir. Transplante böbrek yalnızca HLA-B13 uyumsuz olduğu halde hastanın serumu yalnızca HLA-B13 ile değil diğer çok sayıda HLA-A ve HLA-B antijenleri ile de reaksiyon vermiştir. 'HLAMatchmaker' tabanlı analiz HLA-B13'e özgü '144tQ1' tripletine ve HLA-A9, HLA-B17, HLA-B27 gibi daha pek çok antijen arasında ortak olan '76En, 80rTa ve 82aLr' tripletlerine karşı antikör spesifitesi belirlemiştir. '76En, 80rTa ve 82aLr' tripletlerini taşıyan antijenler, alıcı daha önce hiçbir zaman bu antijenlere maruz kalmamış olsa da, kabul edilemeyen uyumsuzluklar olarak değerlendirilmelidir. Bunun sebebi ise immünize edici HLA-B13 ile ortak epitoplara sahip olmalarıdır (30).

HLA dışı antikörlar ve rejeksiyon

Transplante organın HLA antikör varlığına rağmen iyi işlev görebileceği fikri hastaların yaklaşık %30'unun nakil sonrası dönemde antikörlara sahip olduğunu gösteren çalışmalardan elde edilebilir (4). 1968'den bu yana pek çok çalışma bir böbrek graftını rejekte eden hastaların neredeyse tümünde HLA antikörları olduğunu öne sürmüştür (31,32). Graftı rejekte olmuş 825 böbrek hastası ile yapılan bir çalışmada 792 (%92) hastanın HLA antikörü olduğu bulunmuştur (33). Böbreği rejekte olan çoğu transplant hastasında HLA antikörları olmasına rağmen, bazı hastalarda HLA antikörları bulunmamıştır.

Po-chang Lee ve arkadaşları hiçbir zaman anti-HLA antikörü geliştirmemiş olan 80 hastanın 16'sında (%20) graftın rejekte olduğunu bildirmişlerdir (32). Worthington ve arkadaşları da anti-HLA antikörü negatif olarak kalan 64 hastanın %11'nin graftlarının rejekte olduğunu bildirmiştir (34).

Bu hastaların kronik rejeksiyona neden olan anti-HLA antikörları dışında başka antikörları olup olmadığı sorusu araştırmacıları, transplant-ilişkili yeni antikörlar olan MICA ve MICB antikörları ile ilgili çalışmalara yönlendirmiştir. İnsan MHC'sinde HLA-B lokusuna sentromerik bir bölgeye haritalandırılan MHC sınıf-I ilişkili antijen A (MICA) endotelial hücrelerin hücre yüzeyinde eksprese olur. HLA ilişkili antijenlerin polimorfik bir yapıya sahip olmaları transplante olmuş hastaların serumundaki MICA spesifik antikörların allografttaki hücreler tarafından eksprese edilen MICA'ya karşı yanıt oluşturabileceğini düşündürmektedir (34-38).

Böbreği rejekte olan çoğu transplant alıcısında HLA antikörlarının varlığı gösterilmiş olsa da bazı hastalarda HLA antikörlarının tespit edilemediği bildirilmiştir. Bu da rejeksiyonların her zaman HLA antikörlarını içermediği fikrini düşündürmektedir. Böbrekleri rejekte olmuş hastaların serumlarındaki MICA ve MICB antikörları özel ilgi alanına girmektedir çünkü bu antijenler lenfositlerin üzerinde değil endotelial hücrelerin üzerinde bulunan HLA dışı antijenlerdir ve anti MICA antikörları graftı rejekte olan hastalarda bulunmuştur (35).

Deneyisel çalışmalar, allotransplantasyondan sonra meydana gelen otoimmün yanıtların olaya seyirci kalmadıklarını ve doku yıkım süreçlerine katıldıklarını göstermiştir. Donör endotelial hücrelerine bağlanan HLA dışı antikörlar kompleman aracılı lize değil de apoptoza neden olmaktadır. Vimentin lökositler, endotelial hücreler ve proliferen olan düz kas hücrelerine özgü bir ara çaptaki filamandır.

Kardiyak ve renal transplantasyondan sonra, hastaların vimentine karşı bir otoimmün yanıt oluşturduğu ve bu yanıtın oto-antikörlarla ve öz-sınırlı vimentin spesifik CD8+T hücrelerle gösterildiği bildirilmiştir. Anti-vimentin antikörlarının romatoid artrit ve sistemik lupus eritamatozus gibi otoimmün hastalıklarla olan ilişkisine ek olarak, kalp ve renal transplantasyondan sonra da gözlendiği ve bu antikörların allo-immün yanıtla birlikte allograft rejeksiyonda patojenik bir rollerinin olduğu gösterilmiştir (39,40).

Rejekte graft nefrektomisinin anti-HLA antikör tespitine etkisi

HLA antijenlerine karşı hümmoral sensitizasyon rejeksiyona bağlı böbrek transplant kaybının en önemli nedenidir (4). HLA spesifik antikörlar komplemana bağlı enflamatuar mekanizmalar vasıtasıyla graft hasarına neden olabilir; C4d için yapılan "graft içi immün boyama" (41) ve rejekte olmuş böbreklerden lenfositotoksik antikörların ayıklanması buna en iyi kanıttır (42).

Rejekte böbrek transplantlı pek çok hastanın serumunda HLA antikorları vardır ama bu antikorlar çoğunlukla donörde bulunmayan antijenlere spesifiktir. Bunun en olası açıklaması, graft tarafından eksprese edilen HLA antijenlerinin donör spesifik antikorları adsorbe etmesi sonucu bu DSA'ların rutin serum tarama testleri ile tespit edilememesidir. Bu antijen kaynağı ortadan kaldırıldığı takdirde donör-spesifik antikorların hasta serumunda daha saptanabilir hale gelmesi beklenir. Bu kavram allograft nefrektomiden sonra artmış serum HLA antikor reaktivitesini (43,44) ve rejekte olmuş böbreklerde HLA antikorlarının bulunduğunu (45) gösteren çalışmalarla uyumludur. Çalışmalarda, nefrektomi sonrası serum ve rejekte transplanteden elde edilen örneklerdeki HLA antikor spesifitesi arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur (46). Nefrektomi yapılmadığı takdirde, hasta serumunda tespit edilen anti-HLA antikor reaksiyonları gerçek antikor düzeyini ve spesifitelerini gösteremeyebilir. Böyle sonuçlar, olası bir donör aday için kabul edilebilir HLA uyumsuzluğu ve cross-match sonuçlarını etkileyebilir. Re-transplantlarda başarı oranlarının daha düşük olmasının bir nedeni de bu olabilir. Örneğin, Birleşmiş Milletler Organ Paylaşımı (United Nations Organ Sharing- UNOS) Bilimsel Kayıtlarına göre ilk nakile hazırlanan beyazlarda, HLA-A uyumsuzlukları için 5 yıllık graft sağkalım oranı %82 iken, re-transplantlarda bu oran %69'dur (47).

Adeyi ve arkadaşlarının 2005 yılında yürüttükleri bir çalışmada, nefrektomi öncesi ve sonrası HLA-A ve B lokusları tarafından kodlanan antijenlere karşı gelişen lenfositotoksik antikorların tespiti hedeflenmiştir. Rejekte greftleri olan 27 hasta ile yapılan çalışmada nefrektomi öncesinde 3 (%11) olguda dolaşımda DSA gözlenirken, nefrektomi sonrası 26 (%97) olguda DSA gözlenmiştir (30).

Bu DSA'lara triplet seviyesinde bakıldığında, bazı tripletlerin antikor oluşturmada immünojenik açıdan daha baskınken, daha az immünojenik olan bazı tripletlerin hümmoral bağışıklık seviyesinde immünolojik yanıtsızlığı tetiklediği gösterilmiştir (30). Antijenik yarışmanın HLA antijenlerine karşı gelişen hümmoral immün yanıt esnasında da meydana gelmesi olasıdır. Bu sınırlı antikor reaksiyon şekillerinin, diğer bir deyişle bazı tripletlere karşı antikor gelişimin daha sık olmasının bir diğer nedeni de hümmoral allo-immünizasyonun anti-idiotipik antikorlarla azaltılması olabilir (48). Yapılan bir çalışmada, anti-idiotipik yanıtların, bir antijen için spesifik olan antikorlara karşı oluşurken, aynı immünize edici üzerindeki başka bir antijene karşı gelişen antikorlara karşı oluşmadığı gösterilmiştir. Spesifik antikor yanıtlarını tetiklemeyen uyumsuz donör tripletlerinin tanımlanması bir sonraki transplantasyona hazırlanan sensitize hasta için kabul edilebilir uyumsuzlukların belirlenmesinde klinik bir anlam taşıyacaktır (49).

Kinetik analizler nefrektomiden sonraki birkaç ay içerisinde serum anti-HLA antikor yanıtının en yükseklerde olduğunu göstermiştir. Birkaç hasta kalıcı PRA ve antikor spesifitesi gösterirken çoğu hastada serum reaktivitesinde ilerleyen azalmalar ve hatta tam negatiflik gözlenmiştir. Nefrektomi sonrası donör spesifik antikor aktivitesindeki azalmalar için iki açıklama mevcuttur.

Birincisi antijen kaynağının ortadan kaldırılması antikor üretiminin durmasına ve bir sonraki antijene maruz kalmayı takiben antikor oluşturmak üzere yeniden aktive olacak olan bellek B hücrelerine dönüşüme neden olur. Bir diğer açıklama ise HLA spesifik allo-antikorları bloke eden anti-idiotipik antikorların gelişimi ile bağlantılıdır. Anti-idiotipik antikor yanıtlarının graft sağkalımı üzerine iyileştirici etkisi göz önünde bulundurulduğunda spesifik antikorları uyaran donör antijen ve epitoplarının eğer bu antikorlar sonraki anti-idiotipik yanıtları da tetikleyecekse kabul edilebilir uyumsuzluklar olarak algılanması öne sürülebilir (30).

Türkiye'de renal re-transplantasyon bekleyen hastaların anti-HLA antikor durumu

İstanbul Tıp Fakültesi kadaverik böbrek bekleme listesinde anti-HLA antikor geliştiren hasta sayısı %18'lik bir dilimi kapsamaktadır. Daha önceden nakil olup da grefti rejekte olmuş hastalar bu grubun %5'lik bir kısmını oluşturmaktadır. İkinci bir transplantasyon bekleyen hastalar dışarıda bırakıldığında ilk transplantasyonunu bekleyen hastalarda panel reaktif antikor (PRA) pozitifliği %13'lere düşmektedir. Renal-re transplantasyona hazırlanan 85 hasta ile yaptığımız bir başka çalışmada, hastaların %79'unun anti-HLA antikor geliştiren, %21'nin anti-HLA antikor geliştirmediklerini bulduk. Bu veriler, rejekte graft hikayesi olan ve bir sonraki nakile hazırlanan hasta grubunda pre-transplant anti-HLA antikor pozitif hasta sayısının ilk nakile hazırlanan hastalardan daha fazla olduğu bulgusu ile uyumludur. Ek olarak, nakil sayısı arttıkça PRA seviyeleri de artmaktadır. İstanbul Tıp Fakültesi kadaverik böbrek bekleme listesinde sınıf I PRA>%85 olan hastaların %53'ü ve sınıf II PRA >%85 olan hastaların %65'inde bir rejekte graft hikayesi mevcuttur. Bu hastalar multi-spesik olarak adlandırılırlar ve çok geniş bir HLA antijen grubuna karşı antikor geliştirirler.

Yüksek oranda sensitize hastaların transplantasyonu çok zordur, bekleme listelerinde birikmeleri evrensel bir sorundur ve en iyi çözüm hastaların sensitizasyonunun engellenmesidir. Son yıllarda gelişen sentetik eritropoietin kullanımı tam kan transfüzyonlarının neden olduğu immünizasyonu bir miktar azaltmıştır. Ancak, doğum yapan kadınların %25'inin doğum sonrası sensitize olduğu düşünüldüğünde sensitizasyonun önlenmesi kadınlar için başarılması kolay bir iş değildir. İstanbul Tıp Fakültesi böbrek bekleme listesindeki (n:674), PRA pozitif (n:110) ve PRA (n:574) negatif hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada, PRA pozitif hastaların %78'si, PRA negatif hastaların ise yalnızca %42'sinin kadın olduğunu saptadık (p:0.000). Ek olarak, gebe kadın sayısına baktığımızda yine PRA negatif grupta bu oranın %54'lerdeyken, pozitif grupta %70 olduğunu bulduk (p:0.012).

Geleceğe dair beklentiler

Alloantikor oluşumunu azaltabilecek olan yeni HLA-eşleştirme stratejileri bir yana, hasta serumunda anti-HLA antikor varlığının ve spesifitesinin ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmesi gelecekteki organ greftlerinde

kaçınılması gereken antijenlerin tanımlanması transplant başarısı nispeten düşük olan re-transplant ve yüksek oranda sensitize hastalar için nakil ihtimallerini artırıcı özellik taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Morris PJ, Mickey MR, Singal DP, Terasaki PI. Serotyping for homotransplantations. XXII. Specificity of cytotoxic antibodies developing after renal transplantation. *Br Med J.* 1969;1:758-759.
2. Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, Russell PS. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med.* 1970;282:111-117.
3. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2000;69:319-326.
4. Terasaki P. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:665-673.
5. Kaufman A, de Souza Pontes LF, Queiroz Marques MT. Analysis of AHG-PRA and ELISA-PRA in kidney transplant patients with acute rejection episodes. *Transplant Immunol.* 2003;11:175-178.
6. Crespo M, Lozano M, Sole M. Diagnosis and treatment of acute humoral rejection after kidney transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc.* 2003;35:1677-1678.
7. Fernandez-Fresnedo G, Pastor JM, Lopez-Hoyos M. Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:990-995.
8. Pelletier RP, Hennessy PK, Adams PW, VanBuskirk AM, Ferguson RM, Orosz CG. Clinical significance of MHC-reactive alloantibodies that develop after kidney or kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2002;2:134-141.
9. Panigrahi A, Deka R, Bhowmik D, Tiwari SC, Mehra NK. Immunological monitoring of posttransplant allograft sensitization following living related donor renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:1336-1339.
10. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin Nal. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation.* 2001;71:652-658.
11. Varnavidou-Nicolaidou A, Doxiadis II, Iniotaki-Theodoraki A, Patargias T, Stavropoulos-Giokas C, Kyriakides GK. HLA class I donor-specific triplet antibodies detected after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:1732-1734.
12. Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki P. Frequency and clinical implication of development of donor-specific and non-donor specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2804-2812.
13. Sumitran-Holgersson S. HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:897-904.
14. Class FHJ and van Rood JJ. The hyperimmunized patient: from sensitization toward transplantation. *Transplant International.* 1988; 1:53-57.
15. Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjorstrup P, Thick M. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet.* 1989;1:10-12.
16. Hakim RM, Milford E, Himmelfarb J, Wingard R, Lazarus JM, Watt RM. Extracorporeal removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. *Am J Kidney Dis.* 1990;16:423-431.
17. Lorenz M, Regele H, Schillinger M. Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation.* 2005;79:696-701.
18. Akalin E, Ames S, Sehgal V, Murphy B, Bromberg JS, Fotino M, Friedlander R. Intravenous immunoglobulin and thymoglobulin induction treatment in immunologically high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79:742.
19. Akalin E, Sehgal V, Murphy B. Intravenous assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation.* 2004;78:181-185.
20. Glotz D, Antoine C, Duboust A. Antidonor antibodies and transplantation: how to deal with them before and after transplantation. *Transplantation.* 2005;79:30-32.
21. Olausson M, Mjornstedt L, Norden G. Auxiliary liver and combined kidney transplantation prevents hyperacute kidney rejection in highly sensitized patients. *Transplant Proc.* 2002;34:3106-3107.
22. Gutierrez A, Crespo M, Mila J, Torregrosa JV, Martorell J, Oppenheimer F. Outcome of simultaneous liver-kidney transplantation in highly sensitized, crossmatch-positive patients. *Transplant Proc.* 2003;35:1861-1862.
23. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennet WS, Strominger JL and Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature.* 1987;329:506-512.
24. Rodey GE, Revels K, Fuller TC. Epitope specificity of HLA class I alloantibodies: II. Stability of cross-reactive group antibody patterns over extended time periods. *Transplantation.* 1997;63:885-893.
25. Rodey GE, Neylan JF, Whelchel JD, Revels KW, Bray

- RA. Epitope specificity of HLA class I alloantibodies. I. frequency analysis of private versus public specificities in potential transplant recipients. *Human Immunol.* 1994;39:272-280.
26. Idica A, Sasaki N, Hardy S and Terasaki PI. Unexpected frequencies of HLA antibody specificities present in sera of multitransfused patients. In TERASAKI PI, eds. *Clinical Transplants. California: Terasaki Foundation Laboratory.* 2006:139-160.
27. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, El-Awar N and Rebellato L. Analysis of HLA class I-specific antibodies in patients with failed allografts. *Transplantation.* 2007;83:54-61.
28. Cai J, Terasaki PI, Mao Q, Pham T. Development of non-donor specific HLA-Dr antibodies in allograft recipients is associated with shared epitopes with mismatched donor DR antigens. *Am J Transplant.* 2006;6:2947-2954.
29. Duquesnoy RJ. A structurally based approach to determine HLA compatibility at the humoral immune level. *Human Immunol.* 2006;67:847-862.
30. Adeyi OA, Girnita AL, Howe J. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol.* 2005;14:53-62.
31. Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. *Transplant Proc.* 1995;27:666-667.
32. Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation.* 2002;74:1192-1194.
33. El-Awar N, Terasaki PI, Lazda V, Nikaein A, Manning C, Arnold AN. Almost all patients who are waiting for a regraft of a kidney transplant have anti HLA antibodies. *Transplant Proc.* 2002;34:2531-2532.
34. Worthington JE, Martin S, Dyer PA, Jahson RWG. An association between posttransplant antibody production and renal transplant rejection. *Transplant Proc.* 2001;33:475-476.
35. Zou Y, Mirbaha F, Lazaro A, Zhang Y, Lavingia B, Stastny P. MICA is a target for complement-dependent cytotoxicity with mouse monoclonal antibodies and human alloantibodies. *Hum Immunol.* 2002;63:30-39.
36. Hankey KG, Drachenberg CB, Papadimitriou JC. MIC expression in renal and pancreatic allografts. *Transplantation.* 2002;73:304-306.
37. Zwirner NW, Marcos CY, Mirbaha F, Zou Y, Stastny P. Identification of MICA as a new polymorphic alloantigen recognized by antibodies in sera of organ transplant recipients. *Hum Immunol.* 2000;61:917-924.
38. Oguz F, Karahan G, Ozdilli K, Carin M. MHC and MIC genes in Autoimmunity. *Turk J Immunol.* 2005;10:1-7.
39. Smith JD, Rose M. Detection and clinical relevance of antibodies after. *Transplantation.* 2006;333:227-246.
40. Mahesh B, Leong HS, McCormack A, Sarathchandra P, Holder A, and Rose ML. Autoantibodies to Vimentin Cause Accelerated Rejection of Cardiac Allografts. *Am J Pathol.* 2007;170:1415-1427.
41. Feucht HE. Complement C4d in graft capillaries—the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant.* 2003;3:646-652.
42. Mohanakumar T, Waldrep JC, Phibbs M, Mendez-Picon G, Kaplan AM, Lee HM. Serological characterization of antibodies eluted from chronically rejected human renal allografts. *Transplantation.* 1981;32:61-66.
43. Morris PJ, Williams GM, Hume D, Mickey MR, Terasaki PI. Serotyping for homotransplantation: XII. Occurrence of cytotoxic antibodies following kidney transplantation in man. *Transplantation.* 1968;6:392-399.
44. Lepage V, Gluckman JC, Bedrossian J, Duboust A, Nebout T, Bracq C. Anti-B cell lymphocytotoxic antibodies in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1978;25:255-258.
45. Mohanakumar T, Rhodes C, Mendez-Picon G, Goldman M, Lee H. Renal allograft rejection associated with presensitization to HLA-DR antigens. *Transplantation.* 1981;31:93-95.
46. Martin L, Guignier F, Mousson C, Rageot D, Justrabo E, Rife G. Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2003;76:395-400.
47. Leichtman A, Bragg-Gresham J. Final Report for Data Request from the Histocompatibility Committee Meeting of May 2002. UNOS Policy Proposal 7/17/02 2002: Appendix H4.
48. Suci-Foca N, Rohowsky-Kochan C, Reed E. Idiotypic network regulations of immune responses to HLA. *Fed Proc.* 1985;44:2483-2487.
49. Claas FHJ, Witvliet M, Duquesnoy RJ, Persijn G, Doxiadis IIN. The acceptable mismatch program as a fast tool to transplant highly sensitized patients awaiting a post-mortal kidney: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation.* 2004;78:190-193.