

PAPER DETAILS

TITLE: IMMÜNOLOJİK YÜKSEK RISKLI HASTAYA YAKLASIM

AUTHORS: Sevgi Mir,Ebru Yilmaz

PAGES: 121-130

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/270659>



İmmünolojik Yüksek Riskli Hastaya Yaklaşım

Management of Immunological High Risk Patients

Sevgi Mir¹, Ebru Yılmaz², Özgür Şenol³, Şükriye Hacıkara¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı.

² Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök hücre Bilim Dalı, Doku Tipi Laboratuvarı.

ÖZ

İmmünolojik yüksek riskli hasta, abartılı duyarlılanma gösteren hastadır. Abartılı duyarlılanma çok sayıda gebelik geçirme, kan transfüzyonları, retransplantasyon, geçirilen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, SLE, vaskülit gibi primer hastalıklar neden olur. Yüksek sensitize hastalara böbrek transplantasyonunda rejeksiyon riski yüksektir. Bu hastalara transplantasyon yapılabilmesi için; transplantasyon öncesinde hastanın sensitizasyon derecesi belirlenmeli ve hasta desensitize hale getirilmelidir. Desensitizasyon için, donör spesifik antikorların (DSA) dolaşımdan uzaklaştırılması, miktarının azaltılması, DSA üretiminden sorumlu B lenfosit ve plazma hücrelerinin aktivitesinin kontrol edilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, transplantasyon, immünoloji

ABSTRACT

Immunologically high-risk patients are those who show high sensitization. High sensitization is caused by multiple pregnancy, blood transfusion, retransplantation, bacterial or viral infection and primary diseases such as SLE, vasculitis. High sensitive patients have high risk of renal transplantation rejection. In order to perform transplantation on such patients, the sensitization level should be determined and the patient should be desensitized before transplantation. For desensitization, the elimination of DSAs from peripheral blood, the controlled activation of B lymphocytes and plasma cells that are responsible for production of DSAs, are required.

Keywords: Kidney, transplantation, immunology

Corresponding Author: Ebru Yılmaz

Address: Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Turkey

E-mail: ebruylmz@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received: 14-07-2015

Kabul Tarihi/Accepted: 16-11-2015





İMMÜNOLOJİK YÜKSEK RİSKLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Transplantasyonda en önemli sorun alıcı ve verici arasındaki immünolojik uyumsuzluktan dolayı greftin fonksiyon görememesi ve rejeksiyonla sonlanmasıdır. Bunun önlenmesi için alıcının allogreftte karşı immün yanıtının (sensitizasyon-duyarlılığının) belirlenmesi gerekir (1). Transplant öncesi ve sonrasında alloantikorları olan alıcılar sensitize (duyarlı) hastalar olarak tanımlanır. Sensitize alıcının immün sistemi, yabancı antijenlere (HLA antijenleri) karşı uyarılmıştır ve alıcıda antijenlere karşı antikor gelişmiştir (2). Sensitizasyona;

- a. Çok sayıda gebelik geçirme,
- b. Kan transfüzyonları,
- c. Retransplantasyon,
- d. Geçirilen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar,
- e. Primer hastalıklar (SLE, vaskulit) neden olur.

Sensitizasyon derecesini spesifik anti-verici antikor düzeyi belirler ve PRA (panel reaktif antikor) yüzdesi sensitizasyon derecesiyle doğru orantılıdır. Yüksek sensitize hasta %30-50 PRA düzeyine sahiptir. Sensitize olmayan hasta ise %0-10 PRA düzeyine sahiptir (3) PRA pozitif olan tüm hastalar greft rejeksiyonu ve greft kaybı yönünden risk altında değildirler. Verici-HLA antijenleriyle reaksiyona girmeyen antikorlar grefte zarar vermezler. Ayrıca PRA düzeyi, anti-HLA düzeyini tam olarak gösteremez. Başlıca anti-verici antikorları (anti-DSA) anti-HLA antikorlarıdır. Bu antikorlar PRA testi veya komplemana bağlı lenfosit çapraz uyum (crossmatch) testi ile saptanır.

İmmünolojik yüksek riskli hasta, abartılı duyarlılanma gösteren hastadır, bu hastaların serumları yüksek seviyede alloantikor taşır (anti HLA-anti donör antikor). Sensitizasyon, humoral sensitizasyon, donör reaktif T hücre sensitizasyonu (hücreyel sensitizasyon), gecikmiş tip hipersensitivite testleri ile tanınır (4). Anti-HLA antikorları diğer laboratuvar yöntemleriyle saptanabilir. Çapraz uyum, anti-HLA antikor varlığının saptanması için temel yöntemdir. Çapraz uyum testinin negatif olması transplant sonrası hiperakut rejeksiyon riskini ortadan kaldırır. Çapraz uyum testinin duyarlılığı anti-human globülin (AHG) ile artırılmıştır (5). Akım sitometrik çapraz uyum

düşük düzeyde olan ve sitotoksik olmayan antikorları da saptayabilen daha duyarlı bir testtir. Bu yöntem duyarlıdır ama özgül değildir. Tek antijen bağlama (single-antijen bead) metodu hem duyarlı hem de özgüldür. (6,7).

Genetik olarak özdeş olmayan solid organ naklinde rejeksiyon riski vardır. Bu riskin nedeni alıcıda vericiye karşı ABO grup antijenleri, HLA-sınıf 1, HLA-sınıf 2 antijenleri, endotel monosit antijenlerine karşı gelişen alloantikorlardır (anti-DSA antikorlar) (8,9). Alıcıda gelişen bu alloantikorlar greftte erken dönemde hiperakut rejeksiyon (sıvısal rejeksiyon) ve gecikmiş humoral immün yanıtı neden olur. Transplant sonrası kötü gidişte, (erken-geç dönemde) antikor aracılı rejeksiyona yol açar (9,10).

Sensitizasyon, allogreftte rejeksiyona yol açar. Oluşan reaksiyonunun ağırlığına göre;

1. Hiperakut Rejeksiyon
2. Akut rejeksiyon

a. Akut sıvısal rejeksiyon – vasküler rejeksiyon

b. Akut hücreyel rejeksiyon

3. Antikor Aracılı Rejeksiyon

a. Hiperakut antikor aracılı rejeksiyon

b. Akut antikor aracılı rejeksiyon

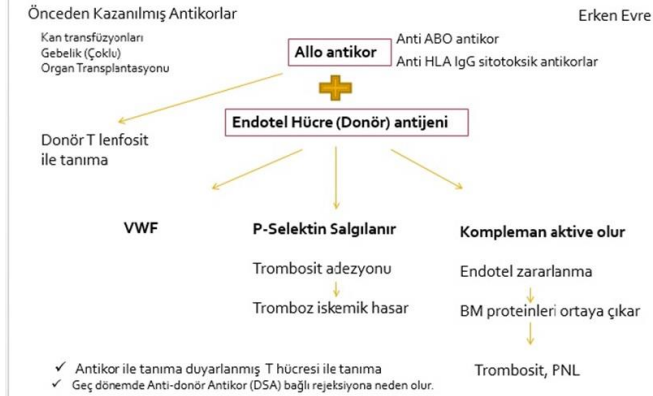
c. Kronik antikor aracılı rejeksiyon

olarak sınıflandırılabilir.

1. Hiperakut Rejeksiyon (HAR)

Hiperakut rejeksiyon (HAR), alıcıda verici MHC (*Major Histocompatibility Complex-Büyük Doku Uygunluk Kompleksi*) antijenlerine ve verici ABO antijenlerine karşı transplant öncesinde var olan antikorlar aracılığı ile olur (11,12). HAR'ın daha önce bir veya daha fazla nakil olmuş hastalarda görülme olasılığı daha fazladır. (13). HAR'ın tipik klinik göstergesi vasküler anastomoz tamamlandıktan dakikalar veya birkaç saat sonra siyanoz gelişmesi ve ilerlemiş kortikal nekrozdur (14). Histolojik olarak HAR'ın temel göstergesi glomerül ve peritübüler kapilere nötrofil ve trombosit migrasyonudur; fibrin depozitleri, büyük damarlarda vaskülitik tutulum ile tromboz, akut tübüler hasar ve kortikal nekrozdur. İmmüno Floresan çalışmalar, glomerül ve peritübüler kapilerde IgG bulunduğunu göstermiştir. Kincaid-Smith ve ark. transplanttan 20-30 dk sonraki alınan

biyopsi incelemesinde glomerülde dört ya da daha fazla nötrofilin bulunmasının HAR gelişiminin ve önceden var olan anti-verici antikorlarının yüksek olasılıkla tahmini için kullanılabileceğini bildirmişlerdir (14,15) (Şekil 1).



Şekil 1. Hiperakut Rejeksiyon

2. Akut rejeksiyon

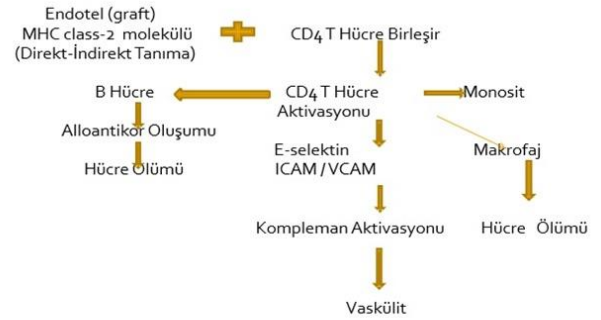
a. Akut sıvısal rejeksiyon- vasküler rejeksiyon (AVR)

AVR, alıcıda allogreft alloantijenlerin tanınıp, sitokin salınımı üzerinden lenfosit aktivasyona hızla oluşan immun yanıtla greft hasarına yol açar (16). Greftte infiltre olan hücreler, verici tübül hücreleri üzerindeki MHC sınıf 1 alloantijenlerini tanır. Vasküler endotel üzerinde MHC sınıf 1 ve 2 ve minör histokompatibilite antijenleri (örneğin, endotel monosit polimorfik sistem ve diğer polimorfik alloantijen sistem) bulunur (17). CD4 ve CD8 T hücreleri ve makrofajlar interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) veya kemokin gradienti aracılığıyla endotelde aktif olan vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) aracılığıyla musküler arterin intimasını ve subendotelini tutar (18, 19). Deneysel çalışmalarda, anti MHC antikorlarının, minör MHC antijenlere karşı olan T hücre aracılı immünitenin, NK hücreleri ve interferon γ 'nın damar invazyonunda tüm rolü üstlendiği gösterilmiştir (20). Hücrel ve humoral immünite, vasküler rejeksiyonun bir kısmından sorumludur; MHC antijenlerine ve minör anti MHC antijenlerine karşı oluşur. Bu HLA dışı antijenleri, endotel hücrelerin polimorfik antijenlerini (AECA), MHC sınıf 1'in A ve B zincirini (MICA, MICB) içerir. MICA antijenleri endotel hücre yüzey antijenleridir. AECA'nın hedefi MICA ve MICB'dir ve hiperakut

rejeksiyona; sonuç olarak erken greft kaybına sebep olur (21).

b. Akut hücrel rejeksiyon (AHR)

AHR, epitel hücrelerde dejeneratif değişikliklerle bağlantılı renal tübüllerin lümen ve duvarına monosit ve lenfositlerin infiltrasyonu ile meydana gelen tübülitle karakterizedir (22) (Şekil 2).



Şekil 2. Akut hücrel rejeksiyon

3. Antikor aracılı rejeksiyon (AAR)

AAR, akut ve kronik allogreft disfonksiyonu ve greft kaybının en önemli nedenlerindendir. Verici antijenlerine karşı olan antikor aracılı rejeksiyon çeşitli akut tiplerde ve şiddette meydana gelebilir.

a. Hiperakut Antikor Aracılı Rejeksiyon (HAAR)

HAAR, transplantasyondan dakikalar sonra alıcıda önceden var olan verici spesifik antikorlar (DSA) aracılığıyla oluşur (23). Pretransplantasyon çapraz uyumun evrensel olarak kullanılmasından dolayı bu tipteki rejeksiyon riskinin görülme sıklığı azalmıştır. HAAR histopatolojik olarak arterit olarak tanımlanan arteriyal ve endotel hasar, interstiyal edema ve şiddetli kortikal nekroz ile karakterize edilir. HAAR'nin görüldüğü tüm vakalar allogreft nefrektomilidir. Vakaların çoğu çok sayıda gebelik geçirmiş bireyler ve retransplant hastalarıdır. Bu hastalar sensitizedir ve önceden var olan antikorlar HAAR oluşumunda etkilidir (24).

b. Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon (AAAR)

AAAR'de nakil öncesi bulunan DSA ve de novo DSA oluşumuyla greft disfonksiyonu günler sonra görülür (25). AAAR, tüm böbrek transplantlarının yaklaşık %5-7 sinde olur ve presensitize pozitif XM

hastalar arasında akut rejeksiyonun %20-48'inden sorumludur (26,27). Kreatinin artışı tüm AAAR'li olgularda görülmeyebilir. Histopatolojik olarak bu hastalarda antikor aracılı endotel hasarı görülür fakat hiperakut rejeksiyondan daha az şiddetlidir. Biyopsilerde sıklıkla endotel hücre şişliği, glomerül ve peritübüler kapillerde nötrofil infiltrasyonu, fibrin trombus, intersitiyal ödem ve kanama görülür. AAAR tanısı biyopside C4d boyanması ve gelişmiş antikor tespitiyle daha kolaydır (28).

c. Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon (Kronik AAR)

KAAR, böbrek biyopsisinde antikorların transplant glomerülopati (TG) ile karakterize edilen kronik allograft hasarına aracılık etmesiyle tanımlanır (29). TG'de glomerül mezengiyal genişleme ve kapiler bazal membran dublikasyonu görülür. Benzer olarak peritübüler kapiler bazal membran da değişikliğe uğrar. Klinik olarak hastalar erken dönemde asemptomatik olup geç evrede nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon ve allograft disfonksiyonu gösterirler. Özellikle akut AAR ile birlikte hızlı olarak ilerleyebilir ve haftalar sonra greft hasarıyla sonuçlanır (30).

Antikor Aracılı Rejeksiyon (AMR) Mekanizması

AAR'de antikorlar HLA sınıf 1 ve 2 antijenlerine bağlanma eğilimindedirler. HLA sınıf-1 tüm çekirdekli hücrelerde eksprese olurken HLA sınıf 2 antijen sunan hücreler ve endotel hücreleriyle sınırlanmıştır. Fakat MICA, MICB, platelet-spesifik antijenler, renin angiotensin yolağı molekülü, kemokin ve reseptörlerini içeren polimorfizmler diğer verici spesifik antijenlere bağlanırlar. MICA antijenleri, endotel hücre, dentritik hücre, fibroblast, epitel hücresi ve bazı tümör hücrelerinde eksprese olurlar fakat periferik lenfositlerde eksprese olmazlar (31, 32).

Temel mekanizma, antijen antikor kompleksi tarafından klasik kompleman yolağının aktivasyonunu, membran atak kompleksinin oluşmasını içerir ve bu olaylar da hücre hasara yol açar.

AAR'de hedef antijenler akut ve kronik vasküler hasarın histolojik sonuçlarının görüldüğü endoteli uyarırlar. Endotel hasarı aynı zamanda trombosit aktivasyonu ve mikrotrombus oluşumuyla sonuçlanır (33). Kompleman aktivasyon ürünleri (C3a, C5a gibi) kemokin gibi rol oynar ve yangısal

hücre infiltrasyonu ve yangısal sürecin artışıyla sonuçlanır. Yangının uzun süre devam etmesi hücre proliferasyonu, bazal membran dublikasyonu ve mezengiyal interpozisyona neden olur. IgG, kompleman bağlama özelliğindedir. IgG1 ve IgG3, IgG2 ve IgG4 ile karşılaştırıldığında daha yüksek kompleman bağlama aktivitesine sahiptir (34). Antikorlar aynı zamanda antikor hücre bağımlı sitotoksosite gibi komplemandan bağımsız mekanizmalar ile greft hasarına aracılık eder. Bu olay antikorun Fc reseptör bölgesine bağlanmasıyla aktif olan doğal immünite hücreleri (NK, makrofaj gibi) üzerinden gerçekleşir (35). Endotel hücreler üzerinde antijen antikor etkileşimiyle Von Willibrand Factor (VWF) artışı, P-selektin eksternalizasyonu ve trombosit aktivasyonu olur sonuç olarak bu da lökosit göçü ile sonuçlanır (36).

Antikor Aracılı Rejeksiyon Tanı

Akut AAR peritübüler kapillerde nötrofil bulunması ve de novo HLA sınıf 1 antikor oluşumu ile tanınır. Endotele kovalent olarak bağlanan C4d molekülü antiverici humoral aktivitenin göstergesidir. Mikrokapiler hasar bulgusu olan DSA ile peritübüler kapiler C4d arasında korelasyon vardır.

C4d ve DSA aynı zamanda kronik AMR'nin de histopatolojik bulgularıdır (37). Banff kriterlerine göre kronik AMR tanısı için ;

-C4d, DSA ve en azından glomerül çift kontür,

-C4d1 minimal boyanma %1<10

-C4d2 fokal boyanma / pozitif

%10-50

-C4d3 diffüz boyanma / pozitif

>%50

-Peritübüler kapiler membran tabakalanması,

-İnterstiyal fibröz,

-Tübüler atrofi gibi kronik doku hasarının morfolojik bulgularından en azından birinin bulunması gereklidir (38).

Transplantasyonda

İmmünolojik

Değerlendirme

Transplantasyonda, alıcının yaşam kalitesinin artırılması ve greftin alıcıda uzun süre işlev görmesi için transplantasyon öncesi ve sonrası için immünolojik değerlendirme yapılmalıdır. Transplantasyon öncesi genetik benzerlik belirlenmelidir (39). En az alloimmün reaksiyon yapacak verici seçilmelidir.

Transplant Hastalarında İmmünolojik Değerlendirme Kriterleri

1. Doku tipleme testleri
2. Kan grubu uyumu
3. Çapraz Uyum (Cross-match) Testi
4. Anti HLA antikorların saptanması
5. PRA belirlenmesi

Ayrıca solubl CD30 düzeyi (erken rejeksiyon belirtisi), C1q bağlayan antikor tayini, kompleman bağlanmayan antikorlar belirlenir. C4d birikiminin saptanması, antikor aracılı akut kronik rejeksiyonu gösterir.

1. Doku Tipleme Testleri

Verici ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluk derecesi (mismatch: MM) akut ve kronik rejeksiyon, sensitizasyon ve allograft sağkalımını etkiler. Geleneksel olarak HLA A, HLA B, HLA DR (3 bölge ve 6 antijen) doku tiplemesi transplant öncesi uyumsuzluk derecesinin belirlenmesinde kullanılır. HLA sınıf 1 ve 2 sekanslanmasında restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP), oligonükleotid hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve sekans spesifik primer (SSP)'de kullanılan polimorfizm spesifik amplifikasyonu içeren histokompatibilite testi kullanılır (40,41). Rejeksiyon riski ve HLA cw, HLA DP ve HLA DQ uyumsuzluğu ile bağlantılı sensitizasyon daha iyi tanınmaya ve tanımlanmaya başlandığından bunlarında transplant öncesi doku tiplemesi yapılmalıdır. HLA uyumunun önem sırası DR>B>A yönündedir. Transplant sonrası uzun dönem greft sağkalımı için genetik olarak özdeş HLA antijenlerine sahip canlı verici seçilmelidir (42,43).

2. ABO kan grubu antijenleri

ABO kan grubu uyumu transplant öncesinde önemlidir. ABO uyumsuz transplantta, önceden var olan hemaglutin A ve B antikorlarının varlığından dolayı hiperakut rejeksiyon meydana gelir (44).

3. Çapraz Uyum (Çapraz uyum) Testi

Verici ve alıcı HLA uyumu değerlendirildikten sonra hiperakut rejeksiyon risklerinden alıcıyı korumak için alıcının serumu ile verici lenfositleriyle çapraz uyum testi uygulanır. Transplant öncesi son XM testi negatif olmalıdır. CDCXM (kompleman bağımlı sitotoksite çapraz

uyum) ve FCXM (akım sitometri çapraz uyum) kullanılan iki yöntemdir (45, 46). B hücreleri HLA sınıf 1 ve 2 antijenlerini eksprese ederken T hücreleri yalnız MHC sınıf 1 antijeninin eksprese eder. B hücreleri T hücreleri ile karşılaştırıldığında B hücrelerinin T hücrelerine göre daha fazla Sınıf 1 antijeni eksprese ettiği görülür. T hücre pozitif bir XM HLA sınıf 1 antijenlerine karşı yüksek ve gerçek bir sensitizasyon varlığını gösterir. Negatif T hücre ve pozitif B hücre XM ya HLA sınıf 2 antikor varlığını ya da düşük titrede sınıf 1 antikor varlığını gösterir. Pozitif T hücre ve negatif B hücre XM ise HLA dışı antikorlarından dolayı olduğu düşünülür (47,48). HLA dışı antijenlerine karşı olan antikorların aynı zamanda transplant sonrası antikor aracılı rejeksiyon ile de bağlantılı olduğunu ortaya çıkarmıştır. HLA dışı antikorları ile greftin immünolojik hasarı arasındaki bağlantı, genetik olarak özdeş HLA antijenlerine sahip olmalarına rağmen transplant sonrası immünolojik hasarın görülmesiyle daha iyi açıklanabilir.

4. Anti-HLA Antikor Tespiti

Anti HLA antikor tespit teknikleri, antikor sensitivitesi çok yüksek bir metot olan tek boncuk (single bead) antijen testinin gelişmesiyle önemli ölçüde ilerlemiştir. Kompleman bağımlı sitotoksite testi, transplant öncesi var olan antikor tespiti için hala altın standarttır. Son yıllarda saflaştırılmış tek HLA antijenleri, anti HLA antikorları ELISA veya akım sitometrisi ile de tespit edilmektedir. Bu testler FCXM negatif sonuç olsa bile anti HLA antikorlarını tespit edebilen yüksek derecede duyarlı testlerdir. Antikor gücü Luminex ile tespit edilir ve MFI (ortalama floresan yoğunluğu) değeri ile belirlenir. Fakat bu testin standardizasyonunda hala eksikler vardır ve her merkez farklı referans değerleri kullanmaktadır. En yeni olan antikor tespit yöntemini Yabu ve arkadaşları geliştirmiştir. Antikorların C1q komplemanını bağlama kapasitesine göre tespit edilebileceğini ve transplant glomerülopatiye neden olan antikorların C1q tekniği ile daha yüksek duyarlılıkla belirlenebileceğini bildirmişlerdir.

Anti-HLA antikorları saptamak için tek yöntem yeterli değildir. Farklı yöntemlerin değişik avantajları olduğundan laboratuvarında en az iki farklı yöntem kullanılmalıdır. Anti-HLA antikor tarama test sonuçları Tablo1'de, çapraz uyum test



sonuçlarının yorumlanması da Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sentizasyon riskini saptamada (anti HLA antikor tarama testi)-PRA

CDC	AHG-CDC	ELISA	FC	Y
Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Al
Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Al (Y
Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Al (K b: ar
Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Ig
Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Ig

5. Panel Reaktif Antikor (PRA)

PRA, vericiye karşı pozitif XM olasılığının tahmininde kullanılan bir testtir. PRA, sensitizasyonda, önceki transplantta HLA antijenlerine maruz kalındığında, çok sayıda gebelik geçirenlerde ve kan transfüzyonları sonrasında oluşur. PRA yüzdesi, bir kişide antikor titresinin zamanla değişmesiyle değişir. PRA testi ELISA ve Luminex yöntemleri kullanılarak yapılır (49).

Tablo 2. Çapraz uyum test sonuçlarının değerlendirilmesi

CDC	AHG-CDC	ELISA SINIF-I	ELISA SINIF-II	FC-T	FC-B	YORUM
Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	TX Yapılabilir
Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	TX Yapılamaz
Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	TX Yapılamaz
Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	TX Yapılabilir
Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	DSA Bakılmalı

CDC XM (+) → Rejeksiyon Riski → %75
CDC XM (-) → Rejeksiyon Riski → %4

Yüksek İmmünolojik Riskli Hastada Tedavi (Desensitizasyon)

Risk taşıyan hasta (alıcı), donöre karşı negatif çapraz uyum gösterir hale gelmelidir. Sensitize hasta, sensitize olmama (*desensitize*) durumuna getirilmelidir. Transplant öncesi bulunan ve sonrasında ortaya çıkan allo-antikorlar ortadan kaldırmalı, gelişimi önlenmelidir. İmmünolojik yüksek riskli hastalarda tedavide amaç;

- DSA’ları dolaşımdan uzaklaştırmak,
- DSA Miktarını azaltmak,
- DSA üretiminden sorumlu B lenfosit ve plazma hücrelerinin aktivitesini kontrol etmek
- Sensitize hastalarda desensitizasyon yapmaktır.

Desensitizasyonda temel yaklaşım; antikorların plazmadan temizlenmesi, kompleman aktivasyonu ve antikor kalıntılarının inhibisyonu, antikor yapan hücrelerin azaltılması, T hücre yanıtının baskılanmasıdır.

Yüksek immünolojik riskli hasta, başarılı bir transplantasyon için hazırlanmalıdır. Transplantasyon öncesinde immünolojik risk tanımı *tablo 3’* te verilmiştir.

Desensitizasyonda kullanılan yöntemler:

1. Antikorlar plazmaferes veya immünadsorbsiyon ile ortadan kaldırılmalıdır.
2. Antikor üretimi inhibe edilmelidir.
 - a. anti-B hücre ajanları kullanılarak inhibisyon: rituximab (anti-CD20)
 - b. plazma hücre inhibitörleri kullanımıyla inhibisyon: bortezomib (protozom inhibitörü)
3. Kompleman kaskadı inhibe edilmelidir, bunun için eculizumab (anti-C5a) kullanılır.
4. IVIG kullanımı ile
 - a. Dolaşımdaki anti-HLA antikorları nötralize edilmeli,
 - b. C3b ve C4b bağlanmasıyla aktive olan komplemanın inhibisyonu ve C3a ve C5a’nın nötralizasyonu sağlanmalı,
 - c. immün aktivasyonu bloke edilmeli,
 - d. aktif B hücrelerinin eksprese ettiği CD19 inhibisyonu ve B hücre apoptozisi sağlanır,
 - e. immün hücrelerdeki negatif regülatör reseptör olan FcγRs ekspresyonunun indüklenir,
 - f. hücrel immün yanıt üzerinde inhibe edilir,
5. Splenektomi kullanılan tedavi yöntemleridir.



Tablo 3. Transplantasyon öncesinde immünolojik risk tanımı.

PreTX	Ölçüm Yöntemi	İmmünolojik
Çapraz Uyum	CDC T hücre CMX +	Kontrendike
	CDC B hücre CMX +	DSA + ise Yüksek
	FC T ve/veya B CMX +	DSA + ise Yüksek
	CMX (-)	DSA + ise Yüksek
DSA anti-HLA antikorlar	CDC	Yüksek Risk
	Luminex	Yüksek Risk
	ELISA	Yüksek Risk
Kantitatif Antikor Ölçümü	Antikor titresi CDC veya Flow	Her + Yüksek Ris
	FCXM-Semikantitatif	Her + Yüksek Ris
	Luminex-Semikantitatif MFI	Her + Yüksek Ris

1. Antikorların Plazmaferez (PF) veya İmmünoadsorbsiyon (IA) ile Ortadan Kaldırılması

PF ve IA alloantikorları ortadan kaldırmak için kullanılan primer ya da tamamlayıcı tedavi yöntemidir. PF, Ig'nin yok edilebilmesi için spesifik değildir ve pıhtılaşma faktörlerini de içeren tüm plazma proteinlerini de azaltır. IA, IgG ye bağlanmak için yüksek afinitede sefaroze bağlı staphylococcal protein A içerir ve IgG antikorlarının ortadan kalkmasını indükler. IA'nın PF'den avantajlı yanı, spesifitesi, daha yüksek miktarda antikoru ortadan kaldırması ve plazmayı daha yüksek oranda koruyabilmesidir. Doz 1-1,5 total plazma volümü/seans (%60-70 temizlenme) sağlanır. 3-6 seans takiben idame PF IA 3-4 saat uygulaması, IgG seviyesinde %15-20 arası bir azalmaya ve bunun da 3-6 kez tekrarlanması yaklaşık plazma IgG düzeyinde %90 azalma sağlar. Fakat anti HLA titresi haftalar sonra tekrar eski düzeyine gelebilir. DSA temizlemede hızlı ve etkin yöntemdir. Yan etkileri proteinlerin uzaklaştırılması, kanama diatazi, replasman sıvı ihtiyacı(albumin), allerjik reaksiyonlar, kan yolu ile patojen bulaşması, vasküler erişim yolu gereksinimi (SVK) duyulur. PF, DSA düzeyinin azalması, graftin iyi fonksiyon görmesi, graft yetmezliği sonlandırılır. PF'nin iki tipi vardır. Konvansiyonel PF seçici bir temizlik yapmaz. Selektif PF immünoadsorbsiyon, LDL aferezis olmak üzere iki tiptir. Aferezis kullanım kılavuzuna göre (ASFA) ,HLA-antikor ile sensitize (DSA+) AMR kanıtlanmış, immünsupresyon yanıtsız hastalarda kategori 1, ABO uyumsuz hastalarda kategori 2'dir.

2. Antikor üretiminin inhibisyonu

a. Rituximab (Anti-CD20)

Rituximab, pre-B veya mature-B lenfositlerdeki CD20 molekülüne bağlanan bir monoklonal antikordur. Non-hodgkin lenfoma ve RA da indüksiyon tedavisinde FDA onaylı olarak kullanılır. AAR, endikasyon dışı olarak kullanılır. B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanır. B hafıza hücrelerini baskılar, B lenfositleri etkin ve uzun süreli baskılar. Dolaşımdaki B lenfositleri elimine eder (kimyasal splenektomi). Antikor bağımlı hücresel sitotoksiste, kompleman bağımlı sitotoksiste yapar. B Lenfositleri ortadan kaldırır. Hücre aracılı apoptoza neden olur.

Desensitizasyon programlarında uyumsuz böbrek transplantlarında (ABO uyumsuzluğu veya pozitif XM) veya AAR'de 4 haftada bir 375 mg/m² dozda kullanılması önerilir. Plazma hücrelerine etkisizdir. Plazma hücreleri ve pro-B hücreleri rituximab ile etkisinin azaltıldığı CD20 antijeni eksprese etmez. Rituximab, 1-3 gün arasında B lenfositleri elemine eder ve B hücreleri 6-12 ay arada tekrar yenilenir. Yan etkisi hipersensitivite reaksiyonları, ateş yüksekliği, sitopeni ve enfeksiyon riskinde artmadır. Uygulama dozu 375 mg/m² 4-6 saat ile B lenfositler 1-3 günde elemine olur (4 haftada bir). Etki süresi 6 ay ile 1 yıl arasındadır. Tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir.

b. Bortezomib (Proteozomal İnhibitör)

Bortezomib, sensitize hastalarda alloantikor üretimini düşüren tripeptid ve proteozomal inhibitördür. Selektif ve geri dönüşümlü hücre içi proteozoma bağlanır, inhibe eder, hücre içi sinyal yollarını etkiler, apoptoz yapar (B hücre yaşam süresini bozar). Hücre aracılı rejeksiyon ve AAR'de etkindir (IgM, IK, HLA antikor çapraz reaksiyon verir). Hücre döngüsü NFkB aktivasyonunu azaltır. Apoptozu artırır, humoral yanıtı baskılar. Multiple Myeloma da kullanım endikasyonu vardır, AAR de endikasyon dışı kullanılır. Bortezomib 4. 8. 11. günlerde 1,3 mg/m² dozda intravenöz olarak alınması önerilir. Hastalara bortezomib tedavisinden önce metil-prednisolone ile ön ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Bortezomib, antikorları çok hızlı bir şekilde temizler.

3. Kompleman İnhibitörleri

Monoklonal IgG antikorudur. Kompleman sisteminde C5'in aktivasyonunu ve C5a, C5b-9 MAC



oluşumunu önler. Eculizumab, C5 proteinine yüksek afinitede bağlanan ve böylece C5'in C5a ve C5b'ye parçalanmasını engelleyen ve C5b-9 terminal kompleman kompleksinin oluşmasını inhibe eden monoklonal antikordur ve transplantasyon sonrası hastaları atipik hemolitik üremik sendromdan koruması için uygulanır. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ve atipik hemolitik üremik sendromda kullanım endikasyonu vardır. TX sonrası DSA'lar, C aktivasyonu ile AAR yapar. DSA'ların C aktive edememesi akomodasyona neden olur. Eculizumab C5, MAC inhibisyonu akomodasyonu başlatır. DSA varlığında plazma hücrelerini inhibe eder, graft hasarını önler. Neisseria meningitidis riski nedeniyle tedavi öncesi olgular aşılanmalıdır. İzlemde DSA, B ve T Flow C. XM, protokol biyopsi gereklidir.

600 mg IV/haftada dozunda uygulanır. Tedavi sürecine hastanın izlemine göre karar verilir.

4. İntravenöz IG

IVIG'in farklı mekanizma yolları vardır ve birçok mekanizma IVIG'in çoklu yollarla immün yanıtı inhibe ettiğini gösterir. Temel mekanizma IVIG'in idiyopatik olmayan antikorlar üzerinden dolaşımdaki anti HLA antikorlarını nötralize ettiği mekanizmadır. IVIG, C3b ve C4b'ye bağlanarak hücre membranı üzerinde birikmelerini önler, C3a ve C5a'yı nötralize eder ve böylece C5b-C9 membran atak kompleksin oluşmasını engeller. IVIG, immünglobülin agregatlarından, monomerlerinden ve FcγRs aktivasyonu için dimerlerden elde edilmiştir böylece, immün aktivasyonu bloke eder ve anti-HLA antikorlarının ortadan kaldırılmasını uyarır. IVIG, immün hücreler üzerindeki negatif düzenleyici reseptör olan FcγIIb ekspresyonunu inhibe eder, aktif B hücre üzerindeki CD19 antijenini bağlar ve B hücre apoptozunu indükler. IVIG aynı zamanda hücresel immün yanıtta inhibitör etkiye sahiptir. Makrofaj, nötrofil, platelet, mast hücreleri ve NK hücreleri Fcγ reseptörlerine bağlanarak immün sistemde nonspesifik inhibitör etki eder ve sitokin, kemokin, adezyon molekülü ve endotel hücre aktivitesini inhibe eder. Yan etkileri artralji, miyalji, HT, hipotansiyon, myokart enfarktüsü, hiperkoagulabilite, allerjik reaksiyon, volüm yüklemeleri, akut böbrek hasarı oluşturmalarıdır. Yarılanma ömrü 3 haftadır. Doz aralığı 100 mg/kg –

2 gr/kg olarak değişir. TX öncesi Anti-HLA antikorları azaltır. Tedaviye dirençli rejeksiyonlarda etkilidir. IVIG, yüksek PRA düzeyli hastalarda, ABO uyumsuz ve XM pozitif hastalarda ve AAR tedavisinde kullanılmaktadır.

5. Splenektomi

Splenektomi, ABO uyumsuz transplant hastalarının desensitizasyon protokolünde kullanılır. Splenektomi, lenfositlerin, antikor sekrete eden B hücrelerin, preB hücrelerin ve plazma hücrelerin temel kaynağını yeniler. Tedavisi güç olan AAR'de kullanılır.

Desensitizasyon Gereken Hastalıklar (Özel Hastalıklar)

PRA düzeyi yüksek olan veya çapraz uyum pozitif olan hastalardır (preTX desensitizasyon). PRA düzeyi yüksek hastalar olup AMR riski taşırlar. Tedavide amaç kadavra bekleme süresini azaltmak, PRA düzeyi azaltarak potansiyel canlı donör bulmaktır.

ABO uyumsuz canlı donör kullanımı için desensitizasyon gereklidir. Transplant öncesi immünsupresyonda B hücre temelli desensitizasyon için anti CD20 antikor kullanılır. T hücre aracılı immünsupresyon için indüksiyon tedavisi verilir. Ekstrakorporel immün modülasyon için plazmaferez kullanılır (ABO antikorları azaltır). Transplant sonrası enfeksiyondan korunma ve antikoagulan tedavi kullanımı çok önemlidir. Ayrıca akut antikor aracılı rejeksiyon tedavisi ve transplantasyon sonrası rekurent fokal segmental glomerüloskleroz ve atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde desensitizasyon gereklidir.

Başarılı bir transplantasyon için immünolojik yüksek riskli hastalar iyi tanınmalı immünsupresyonun minimalizasyonundan kaçınılmalıdır. İzlemde DSA bakılmalı böbrek biyopsileri yapılmalı organ fonksiyonu iyi izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Russell Jd, Beecroft MI, Ludwin D, Churchill Dn. The quality of life in renal transplantation—a prospective study. Transplantation 1992; 54: 656.

2. Taube Dh, Williams Dg, Cameron JS et al. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. Lancet 1984; 1: 824



3. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 74:362–366.
4. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: The problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 421–432.
5. Schweitzer Ej, Wilson Js, Fernandez-Vina M et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for crossmatch-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000; 70: 1531.
6. Singh N, Djamali A, Lorentzen D, et al. Pretransplant donorspecific antibodies detected by single-antigen bead flow cytometry are associated with inferior kidney transplant outcomes. *Transplantation* 2010; 90: 1079–1084.
7. Montgomery Ra, Lonze Be, King Ke et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011; 365: 318.
8. Opelz G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007; 83:247–253.
9. Taube Dh, Williams Dg, Cameron JS et al. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet* 1984; 1: 824.
10. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:922.
11. W. D. Park, J. P. Grande, D. Ninova et al., "Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury," *American Journal of Transplantation*, vol. 3, no. 8, pp. 952–960, 2003.
12. Porter KA: Morphological aspects of renal homograft rejection. *Br Med Bull* 21: 171–175, 1965
13. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1: 662–665, 1966
14. Williams GM, Hume DM, Hudson RP Jr, Morris PJ, Kano K, Milgrom F: "Hyperacute" renal-homograft rejection in man. *N Engl J Med* 279: 611–618, 1968
15. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS: The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation* 49: 85–91, 1990
16. Koopmans-Couthinho Mf, Hermans J, Schrama E et al. Interstitial rejection, vascular rejection, and diffuse thrombosis of renal allografts: predisposing factors, histology, immunohistochemistry, and relation to outcome. *Transplantation* 1996; 61: 1338.
17. Yard Ba, Koopmans-Couthinho Mf, Reterink T et al. Analysis of T cell lines from rejecting renal allografts. *Kidney Int* 1993; 43(Suppl. 39): S133.
18. Nankivell Md, Alexander Si. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2010; 363: 1451.
19. Middleton J, Patterson Am, Gardner L et al. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood* 2002; 100: 3853.
20. Sun Q, Liu Zh, Ji S et al. Late and early C4d-positive acute rejection: different clinico-histopathological subentities in renal transplantation. *Kidney Int* 2006; 70: 377.
21. Sumitran-Holgersson S, Wilczek He, Holgersson Jet al. Identification of the nonclassical HLA molecules, MICA, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation* 2002; 74: 268.
22. Segerer S, Cui Y, Eitner F, et al. Expression of chemokines and chemokine receptors during human renal transplant rejection. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:518-31.
23. Grandtnerova B, Mackova N, Hovorikova B, Jahnova E. Hyperacute rejection of living related kidney grafts caused by endothelial cell-specific antibodies: case reports. *Transplant Proc* 2008; 40(7): 2422-2424. PMID: 18790254.
24. R. Patel and P. I. Terasaki, "Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation," *New England Journal of Medicine*, vol. 280, no. 14, pp. 735–739, 1969.
25. P. Terasaki and K. Mizutani, "Antibody mediated rejection: update 2006," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 1, no. 3, pp. 400–403, 2006.
26. S. Mauiyyedi and R. B. Colvin, "Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment," *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 11, no. 6, pp. 609–618, 2002.
27. R. B. Colvin and R. N. Smith, "Antibody-mediated organ allograft rejection," *Nature Reviews Immunology*, vol. 5, no. 10, pp. 807–817, 2005
28. K. Trpkov, P. Campbell, F. Pazderka, S. Cockfield, K. Solez, and P. F. Halloran, "Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody: analysis using the Banff grading schema," *Transplantation*, vol. 61, no. 11, pp. 1586–1592, 1996.
29. H. Regele, G. A. Böhmg, A. Habicht 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," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 13, no. 9, pp. 2371–2380, 2002.
30. J. Fotheringham, C. A. Angel, and W. McKane, "Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism," *Nephron—Clinical Practice*, vol. 113, no. 1, pp. c1–c7, 2009
31. Y. Zou, P. Stastny, C. Süssal, B. Döhler, and G. Opelz, "Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection," *New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 13, pp. 1293–1300, 2007.
32. D. Dragun, D. N. Müller, J. H. Bräsen et al., "Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection," *New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 6, pp. 558–569, 2005.
33. R. Abdi, T. T. BichHuong, A. Sahagun-Ruiz et al., "Chemokine receptor polymorphism and risk of acute rejection in human renal transplantation," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 13, no. 3, pp. 754–758, 2002.
34. G. Hönger, H. Hopfer, M. -L. Arnold, B. M. Spriewald, S. Schaub, and P. Amico, "Pretransplant IgG subclasses of donorspecific human leukocyte antigen antibodies and development of antibody-mediated rejection," *Transplantation*, vol. 92, no. 1, pp. 41–47, 2011.
35. C. Y. Lee, S. Lotfi-Emran, M. Erdinc et al., "The involvement of mechanisms in antibody-mediated rejection," *Transplantation*, vol. 84, no. 10, pp. 1324–1334, 2007.



36. C. N.Morrell, K.Murata, A.M. Swaim et al., "In vivo plateletendothelial cell interactions in response to major histocompatibility complex alloantibody," *Circulation Research*, vol.102, no. 7, pp. 777–785, 2008.
37. S. Mauiyyedi, P. Della Pelle, S. Saidman et al., "Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.12, no. 3, pp. 574–582, 2001.
38. M. Crespo, M. Pascual, N. Tolkoff-Rubin et al., "Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics," *Transplantation*, vol. 71, no. 5, pp. 652–658, 2001.
39. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR (1984) Landmark article Jan 28, 1956: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. By John P. Merrill, Joseph E. Murray, J. Hartwell Harrison, and Warren R. Guild. *JAMA* 251: 2566-2571.
40. Bidwell J (1988) DNA-RFLP analysis and genotyping of HLA-DR and DQ antigens. *Immunol Today* 9: 18-23
41. Olerup O, Zetterquist H (1992) HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 39: 225-235
42. Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD (1999) Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet* 354: 1147-1152
43. Solheim BG, Flatmark A, Enger E, Jervell J, Thorsby E (1977) Influence of HLA-A, -B, -C, and -D matching on the outcome of clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 9: 475-478.
44. Yoshida A (1981) Genetic mechanism of blood group (ABO)-expression. *Acta Biol Med Ger* 40: 927-941.
45. Cook DJ, Terasaki PI, Iwaki Y, Terashita G, Takeda A, et al. (1987) The flow cytometry crossmatch in kidney transplantation. *Clin Transpl*
46. Orchimont RC, Dupont E, Vereerstraeten P, Kinnaert P, Richnard C (1978) Crossmatch test in kidney transplantation. *Nephron* 20: 178-179.
47. Evans PR, Trickett LP, Gosney AR, Hodges E, Shires S, et al. (1988) Detection of kidney reactive antibodies at crossmatch in renal transplant recipients. *Transplantation* 46: 844-852.
48. Ogura K, Terasaki PI, Johnson C, Mendez R, Rosenthal JT, et al. (1993) The significance of a positive flow cytometry crossmatch test in primary kidney transplantation. *Transplantation* 56: 294-298
49. Rebibou JM, Chabod J, Bittencourt MC, Thevenin C, Chalopin JM, et al. (2000) Flow-PRA evaluation for antibody screening in patients awaiting kidney transplantation. *Transpl Immunol* 8: 125-128.