



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



# **BÖBREK NAKLİ ÖNCESİ ANTİ-HLA ANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN GREFT FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Mert KARAOĞLAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Şule ŞENGÜL**

**ANKARA  
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BÖBREK NAKLİ ÖNCESİ ANTİ-HLA ANTİKOR  
POZİTİFLİĞİNİN GREFT FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Mert KARAOĞLAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Şule ŞENGÜL**

**ANKARA  
2021**

## **ETİK BEYAN**

**Ankara Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Böbrek Nakli Öncesi Anti-HLA Antikor Pozitifliğinin Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 09.07.2020 tarihinde, İ7-465-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Mert KARAOĞLAN**

**Tarih:**

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

|                    |                                                          |
|--------------------|----------------------------------------------------------|
| Gönderen:          | Mert Karaoğlu                                            |
| Ödev başlığı:      | BÖBREK NAKLİ ÖNCESİ ANTİ-HLA ANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN G... |
| Gönderi Başlığı:   | BÖBREK NAKLİ ÖNCESİ ANTİ-HLA ANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN G... |
| Dosya adı:         | MERT_TEZ_1.docx                                          |
| Dosya boyutu:      | 255.24K                                                  |
| Sayfa sayısı:      | 76                                                       |
| Kelime sayısı:     | 19,618                                                   |
| Karakter sayısı:   | 122,416                                                  |
| Gönderim Tarihi:   | 20-Ara-2021 04:55ÖS (UTC+0300)                           |
| Gönderim Numarası: | 1734240010                                               |

#### ORJİNALLİK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN |                         |                                |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Adı, Soyadı              | : Dr. Mert KARAOĞLAN    | Sınav tarihi:<br>20 /12 / 2021 |
| Anabilim/Bilim Dalı      | : İç Hastalıkları A.B.D |                                |
| Tez Danışmanı            | : Prof.Dr.ŞuleŞENGÜL    |                                |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                               |                                                |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Tezin Başlığı:</b> Böbrek Nakli Öncesi Anti-HLA Antikor Pozitifliğinin Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi |                                                |                            |
| <b>Tezin Niteliği:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi                          | <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |                            |
| <b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b> <input checked="" type="checkbox"/> 1                                   | <input type="checkbox"/> 2                     | <input type="checkbox"/> 3 |

| III. KARAR                                                                          |                                     |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak |                                     |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                        |                                     |                        |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                    |                                     |                        |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine   |                                     |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği                                      | <input type="checkbox"/> Oy çokluğu | ile karar verilmiştir. |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i> |

**Prof. Dr. Sim KUTLAY**

Jüri Başkanı

Nefroloji Bilim Dalı

**Prof.Dr.Şule ŞENGÜL**

Jüri Üyesi

Tez Danışmanı

Nefroloji Bilim Dalı

**Prof.Dr.Kadriye ALTOK**

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitim ve öğretim süreci boyunca hekimliği, bilim insanı özelliği ve kişiliği ile örnek aldığım, tez sürecimin her aşamasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Şule ŞENGÜL'e,

Tez çalışmamda büyük emekleri olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Saba Kiremitçi'ye,

İstatistik sürecindeki katkıları ve emeği nedeniyle Uzm. Dr. Serdar Sezer'e,

Hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem Aylin KARAOĞLAN ve sevgili babam Kadri KARAOĞLAN'a,

Ve bu yolda beni yalnız bırakmayan, sevgisi ve anlayışıyla her zaman desteğini arkamda hissettiğim, çok sevdiğim eşim Beliz Bahar KARAOĞLAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mert KARAOĞLAN

# İÇİNDEKİLER

|                                                                               |          |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Etik Beyan .....                                                              | i        |
| Özgünlük Raporu.....                                                          | ii       |
| Kabul Onay Sayfası.....                                                       | iii      |
| Önsöz.....                                                                    | iv       |
| İçindekiler.....                                                              | v        |
| Simgeler ve Kısaltmalar .....                                                 | vii      |
| Tablolar Dizini.....                                                          | ix       |
| <b>1. TÜRKÇE ÖZET .....</b>                                                   | <b>1</b> |
| <b>2. ABSTRACT .....</b>                                                      | <b>2</b> |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                                                 | <b>3</b> |
| <b>4. GENEL BİLGİLER .....</b>                                                | <b>5</b> |
| 4.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....                                             | 5        |
| 4.1.1. Tanım Ve Epidemiyoloji .....                                           | 5        |
| 4.1.2. Renal Replasman Tedavileri .....                                       | 6        |
| 4.2. Böbrek Nakli.....                                                        | 7        |
| 4.2.1. Tarihçe Ve Epidemiyoloji .....                                         | 7        |
| 4.2.2. Böbrek Nakline Hazırlık .....                                          | 8        |
| 4.3. Nakil İmmünolojisi Ve Böbrek Nakli Öncesi İmmünolojik Değerlendirme..... | 9        |
| 4.3.1. Major Histocompatibility Complex (MHC) Ve Fonksiyonu .....             | 9        |
| 4.3.2. Alloantijen Tanıma Mekanizmaları Ve T Hücre Aktivasyonu .....          | 11       |
| 4.3.3. Böbrek Nakli Öncesi İmmünolojik Değerlendirme .....                    | 12       |
| 4.3.3.1. Kan Grubu Antijenleri .....                                          | 13       |
| 4.3.3.2. Doku Grubu Antijenleri.....                                          | 14       |
| 4.3.3.3. <i>Crossmatch</i> (XM) Testleri.....                                 | 15       |
| 4.3.3.5. Donör Spesifik Antikor (DSA) Ve DSA Dışı Anti-HLA Antikorlar .....   | 18       |
| 4.3.4. HLA Desensitizasyonu .....                                             | 19       |
| 4.4. Böbrek Naklinde İmmünolojik Komplikasyonlar .....                        | 21       |
| 4.4.1. Akut Allograft Rejeksiyonu .....                                       | 21       |
| 4.4.1.1. Akut T Hücre Aracılı (Hücrel-Sellüler) Rejeksiyon .....              | 22       |
| 4.4.1.2. Aktif Antikor Aracılı (Hümmoral) Rejeksiyon .....                    | 24       |
| 4.4.1.3. Miks Akut Rejeksiyon .....                                           | 26       |
| 4.4.2. Kronik Aktif Antikor Aracılı (Hümmoral) Rejeksiyon .....               | 26       |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.4.3. Kronik Aktif T Hücre Aracılı (Hücreyel) Rejeksiyon        | 28        |
| 4.5. Böbrek Naklinde Greft Ve Hasta Sağkalımı.....               | 28        |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                  | <b>32</b> |
| 5.1. Çalışma Protokolü.....                                      | 32        |
| 5.2. Çalışmaya Alınma Ve Dışlanma Kriterleri.....                | 33        |
| 5.3. Merkezimizde Uygulanmakta Olan İmmünsüpresif Tedavi.....    | 33        |
| 5.4. Hastalar Ile İlgili Tanımlar .....                          | 34        |
| 5.5. İstatistiksel Yöntem .....                                  | 34        |
| <b>6. BULGULAR .....</b>                                         | <b>36</b> |
| 6.1. Hastaların Genel Özellikleri .....                          | 36        |
| 6.1.1. Alıcı-Verici Özellikleri                                  | 36        |
| 6.1.2. Nakil Ile İlgili Özellikler                               | 38        |
| 6.1.3. Nakil Sonrası Dönem Ile İlgili Özellikler                 | 40        |
| 6.2. Gruplar Arası Genel Özelliklerin Karşılaştırılması .....    | 41        |
| 6.3. Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi .....            | 49        |
| 6.3.1. Gruplar Arası Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması  | 51        |
| 6.4. Genel Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi ..... | 53        |
| 6.5. Genel Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi ..... | 59        |
| <b>7. TARTIŞMA.....</b>                                          | <b>65</b> |
| <b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                | <b>74</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR.....</b>                                         | <b>75</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |                                                            |
|----------------|------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>     | : Amerika Birleşik Devletleri                              |
| <b>ATG</b>     | : Antitimosit Globulin                                     |
| <b>AZA</b>     | : Azatioprin                                               |
| <b>CDC</b>     | : <i>Complement Dependent Cytotoxicity</i>                 |
| <b>CKD-EPI</b> | : <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| <b>CMV</b>     | : Sitomegalovirüs                                          |
| <b>CTLA-4</b>  | : <i>Cytotoxic T Lymphocyte Associated-Antigen-4</i>       |
| <b>DM</b>      | : Diyabetes Mellitus                                       |
| <b>DSA</b>     | : Donör Spesifik Antikor                                   |
| <b>DTT</b>     | : Dithiothreitol                                           |
| <b>EM</b>      | : Elektron Mikroskopi                                      |
| <b>FC</b>      | : <i>Flow Cytometry</i>                                    |
| <b>GFH</b>     | : Glomerüler Filtrasyon Hızı                               |
| <b>GGF</b>     | : Gecikmiş Greft Fonksiyonu                                |
| <b>HD</b>      | : Hemodiyaliz                                              |
| <b>HLA</b>     | : <i>Human Leukocyte Antigen</i>                           |
| <b>HR</b>      | : <i>Hazard Ratio</i>                                      |
| <b>HSV</b>     | : Herpes Simpleks Virüs                                    |
| <b>HT</b>      | : Hipertansiyon                                            |
| <b>IL-2</b>    | : İnterlökin-2                                             |
| <b>IM</b>      | : Işık Mikroskopi                                          |
| <b>İViG</b>    | : İntravenöz İmmünglobulin                                 |
| <b>KBH</b>     | : Kronik Böbrek Hastalığı                                  |
| <b>KC</b>      | : Karaciğer                                                |
| <b>KS</b>      | : Kortikosteroid                                           |

|             |                                                        |
|-------------|--------------------------------------------------------|
| <b>LT</b>   | : Lenfotoksin                                          |
| <b>MCS</b>  | : <i>Median Channel Shift</i>                          |
| <b>MDRD</b> | : <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>         |
| <b>MFI</b>  | : <i>Mean Fluorescence Intensity</i>                   |
| <b>MHC</b>  | : <i>Major Histocompatibility Complex</i>              |
| <b>MMF</b>  | : Mikofenolat Mofetil                                  |
| <b>MPA</b>  | : Mikofenolik Asit                                     |
| <b>ON</b>   | : Obstruktif Nefropati                                 |
| <b>OPTN</b> | : <i>Organ Procurement and Transplantation Network</i> |
| <b>PCP</b>  | : Pneumocystis Carinii Pnömoni                         |
| <b>PD</b>   | : Periton Diyalizi                                     |
| <b>PN</b>   | : Pyelonefrit                                          |
| <b>PRA</b>  | : Panel Reaktif Antikor                                |
| <b>RRT</b>  | : Renal Replasman Tedavisi                             |
| <b>SAB</b>  | : <i>Single Antigen Bead</i>                           |
| <b>SDBY</b> | : Son Dönem Böbrek Yetmezliği                          |
| <b>SS</b>   | : Standart Sapma                                       |
| <b>TAK</b>  | : Takrolimus                                           |
| <b>TBC</b>  | : Tüberküloz                                           |
| <b>TCR</b>  | : <i>T Cell</i> Reseptör                               |
| <b>TIN</b>  | : Tübülointerstisyel Nefrit                            |
| <b>TMA</b>  | : Trombotik Mikroanjiopati                             |
| <b>TNF</b>  | : Tümör Nekrozis Faktör                                |
| <b>VUR</b>  | : Vezikoüreteral Reflü                                 |
| <b>VZV</b>  | : Varisella Zoster Virüs                               |
| <b>XM</b>   | : <i>Crossmatch</i>                                    |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> KBH Evreleri .....                                                              | 6  |
| <b>Tablo 4.2.</b> Albüminüri Evrelemesi .....                                                     | 6  |
| <b>Tablo 4.3.</b> Böbrek Nakli Kontrendikasyonları.....                                           | 9  |
| <b>Tablo 4.4.</b> Anti-HLA Antikor Saptama Yöntemleri .....                                       | 18 |
| <b>Tablo 4.5.</b> İmmünolojik Risk Değerlendirme .....                                            | 20 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Avrupa’da Greft ve Hasta Sağkalımı.....                                         | 30 |
| <b>Tablo 4.7.</b> ABD’de Greft ve Hasta Sağkalımı .....                                           | 30 |
| <b>Tablo 6.1.</b> Alıcı-Verici Genel Özellikleri .....                                            | 37 |
| <b>Tablo 6.2.</b> Nakil ile İlgili Özellikler .....                                               | 39 |
| <b>Tablo 6.3.</b> Nakil Sonrası Dönem ile İlgili Özellikler.....                                  | 40 |
| <b>Tablo 6.4.</b> Grupların Genel Özellikleri .....                                               | 44 |
| <b>Tablo 6.5.</b> Rejeksiyon Türlerine Göre Histopatolojik Veriler .....                          | 50 |
| <b>Tablo 6.6.</b> Gruplar Arası Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması .....                  | 52 |
| <b>Tablo 6.7.</b> Greft Kaybı Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması.....                   | 56 |
| <b>Tablo 6.8.</b> Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörler Tekli ve Çoklu Değişken Analizleri .....  | 59 |
| <b>Tablo 6.9.</b> Ölen ve Ölmeyen Hastaların Karşılaştırılması .....                              | 61 |
| <b>Tablo 6.10.</b> Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörler Tekli ve Çoklu Değişken Analizleri ..... | 64 |

## 1. TÜRKÇE ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için hem yaşam kalitesini arttıran hem de sağkalım avantajı sağlayan en başarılı renal replasman tedavisidir. Nakil öncesi Luminex Single Antigen Bead (SAB) testi ile saptanan antikorlar ile klinik sonuç arasındaki ilişki hala belirsizdir ve araştırma konusudur. Bu çalışma ile canlı ve kadavradan böbrek nakli olan hastalarda nakil öncesi donör spesifik (DS) veya donör spesifik olmayan HLA antikor pozitifliği dahil detaylı immunolojik risk değerlendirilmesinin greft fonksiyonları, nakil sonrası immunolojik ve immunolojik olmayan komplikasyonlar, greft ve hasta sağkalımı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde Ocak 2015-Temmuz 2020 yılları arasında böbrek nakli yapılmış olan 211 hasta çalışmaya alındı. Hastane veri tabanı ve dosya bilgilerinden retrospektif olarak CDC-XM, FCXM, SAB yöntemleri ile bakılan immünolojik tetkikler, alıcı-verici özellikleri, nakil sonrası immünolojik ve immünolojik olmayan komplikasyonlar, greft kaybı ve ölüm incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 33 hasta (%15,6) DSA pozitif, 58 hasta (%27,5) DSA dışı HLA antikor pozitif, 120 hasta (%56,9) HLA antikor negatifti. Bu gruplar arasında akut rejeksiyon sayısı ve türü, fırsatçı infeksiyonlar, idrar yolu infeksiyon atakları, malignite gelişimi, greft ve hasta sağkalımı açısından anlamlı fark saptanmadı. DSA pozitiflerde, HLA antikor negatiflere göre 24. ay GFH değerleri anlamlı derecede düşük görüldü ( $p=0,045$ ). Alıcı ve verici yaşının artması ile BK virüs infeksiyonunun hem greft hem hasta sağkalımını çoklu değişken analizlerinde anlamlı derecede azalttığı saptandı.

**Sonuç:** Günümüzde nakil öncesi dönemde gelişmiş immünolojik risk değerlendirme testleri ve artan immünsüpresif tedavi seçenekleri ile yüksek immunolojik riskli hastalara başarı ile böbrek nakil yapılabilir. Böbrek nakli öncesi sensitizasyonda rol oynayan kadın cinsiyet, önceki organ nakilleri ve nakil öncesi uzun diyaliz süresi gibi faktörler gözetilerek nakil öncesi immünolojik riskin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve immünsüpresif uygulamaların bireyselleştirilmesi greft ve hasta sağkalım başarısında etkili olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek nakli, donör spesifik antikor, anti-HLA antikor, akut rejeksiyon, greft ve hasta sağkalımı

## 2. ABSTRACT

**Background & aims:** Kidney transplantation is the most successful renal replacement therapy for patients with end stage renal disease (ESRD), which offers improving quality of life and survival advantage. The relationship between the antibodies detected by the pre-transplant Luminex Single Antigen Bead (SAB) test and the clinical outcome is still unclear and a subject of investigation. The aim of this study is to examine the effects of detailed immunological risk assessment, including donor specific (DS) or non-donor specific HLA antibody positivity before transplantation, on graft functions, immunological and non-immunological complications after transplantation, graft and patient survival in living and cadaveric kidney transplant patients.

**Methods:** A total of 211 patients who underwent kidney transplantation in our center between January 2015 and July 2020 were included in the study. Immunological tests using CDC-XM, FCXM, SAB methods, patient-donor characteristics, post-transplant immunological and non-immunological complications, graft loss and death were analyzed retrospectively from the hospital database and file information.

**Results:** In our study, 33 patients (15.6%) were DSA positive, 58 patients (27.5%) were non-DSA HLA antibodies positive, 120 patients (56.9%) were HLA antibody negative. There was no significant difference between groups in terms of number and type of acute rejection, opportunistic infections, urinary tract infection attacks, malignancy development, graft and patient survival. In DSA positive group, 24th month GFR values were found to be significantly lower than in HLA antibody negative group ( $p=0.045$ ). It was determined that increasing patient and donor age and BK virus infection significantly decreased both graft and patient survival in multivariate analyzes.

**Conclusion:** Today, kidney transplantation can be performed successfully in patients with high immunological risk, with advanced immunological risk assessment tests and increasing immunosuppressive treatment options in the pre-transplant period. Considering factors such as female gender, previous organ transplants, and long pre-transplant dialysis time, which play a role in sensitization before kidney transplantation, a detailed evaluation of the immunological risk and individualization of immunosuppressive applications will be effective in the success of graft and patient survival.

**Keywords:** Kidney transplant, donor specific antibody, HLA antibody, acute rejection, graft and patient survival

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda hem morbidite hem mortalite açısından en başarılı renal replasman (RRT) tedavisidir. Potansiyel alıcıların kanlarında *Human Leukocyte Antigen* (HLA) antikorlarının varlığına HLA sensitizasyonu denilmektedir. Verici HLA'larına karşı alıcının sensitizasyonu başarılı organ nakli önündeki en büyük engeldir. Sensitize hastalar kadavra bekleme listesinde uzun süre bekleme, *crossmatch* (XM) pozitifliği nedeniyle uygun verici bulamama, akut ve kronik antikor aracılı (hümorale) rejeksiyon nedenli düşük greft sağkalımı gibi problemlerle karşı karşıyadır.<sup>1</sup> Bu nedenle nakil öncesi immünolojik riskin belirlenmesi ve uygun indüksiyon ve desensitizasyon tedavisinin planlanması çok önemlidir.

Böbrek nakli öncesi immünolojik risk değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlere tarihsel gelişimlerine göre bakıldığında; ilk olarak 1969'da Patel ve Terasaki *complement dependent cytotoxicity crossmatch* (CDC-XM) testini böbrek naklinde kullanmışlardır.<sup>2</sup> Günümüzde de standart olarak kullanılan bu yöntem hiperakut rejeksiyonu tahmin etmede oldukça etkili olan hücre bazlı yöntemlerdendir. 1983 yılında anti-HLA antikor saptanmasında CDC-XM'den 25-250 kat daha duyarlı, hücre bazlı bir yöntem olan *flow cytometry crossmatch* (FCXM) testi kullanılmaya başlanmıştır. 1990'lı yılların ortalarında ELISA ve boncuk temelli immün yöntem (Luminex) gibi solid fazlı yöntemler geliştirilmiştir.<sup>3</sup> *Luminex single antigen bead* (SAB) gibi anti-HLA antikorların saptanması için duyarlı ve özgüllüğü yüksek tekniklerin bulunması sensitize hastaları ve nakil öncesi immünolojik riski belirleme olanağını arttırmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde nakil öncesi immünolojik risk değerlendirmesinde 1970'den beri CDC-XM testi ve 2002'den beri standart panel reaktif antikor tarama testi (PRA Sınıf I ve II tarama) yapılmaktadır. Ek olarak 2015'ten beri duyarlılığı daha fazla olan FCXM ve anti-HLA antikorların ayrıntılı tanımlamaları ile antikor *mean fluorescence intensity* (MFI) titrelerinin ölçümü yapılmaktadır.

Pozitif bir CDC-XM'ye neden olmayan SAB tekniğiyle saptanan antikorların varlığı nakil için bir kontrendikasyon değildir; ancak rejeksiyon ve greft kaybı riskini arttırdığı düşünülmektedir. SAB testi ile saptanan antikorlar ile klinik sonuç arasındaki ilişki hala belirsizdir ve araştırma konusudur.

Bu alışma ile canlı ve kadavradan böbrek nakli olan hastalarda nakil öncesi donör spesifik (DS) veya donör spesifik olmayan HLA antikor pozitifliği dahil detaylı immunolojik risk değerlendirilmesinin greft fonksiyonları, nakil sonrası immunolojik ve immunolojik olmayan komplikasyonlar, greft ve hasta sağkalımı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 4.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrekte üç aydan uzun süre ile yapısal veya fonksiyonel bozukluklarla giden hasar (albuminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler hastalığa bağlı elektrolit bozuklukları, histoloji ile saptanan anormallikler, görüntüleme ile saptanan anormallikler, böbrek nakli öyküsü) ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den düşük olması durumudur.<sup>4</sup>

Nüfusun yaşlanması ile birlikte KBH tüm dünyada en yaygın kronik hastalıklardan ve önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)'in verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), KBH prevalansı 1988-1994'te %12,3 iken 2010-2016'da %14,8'e yükselmiştir.<sup>5</sup>

Ülkemizde 23 ilde küme örneklem yöntemi ile seçilen 18 yaş üzerindeki 10.748 kişide yapılan CREDIT çalışmasının sonuçlarına göre evre 1-5 KBH prevalansı %15,7 , evre 3-5 KBH prevalansı %5,1 saptanmıştır.<sup>6</sup> Bu oranlara göre, KBH'nin ülkemizde yaklaşık 9 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 3 milyon kişinin evre 3-5 KBH olduğu tahmin edilmektedir.

Dünyada KBH sıklığına ilişkin yaklaşık 7 milyon kişiyi kapsayan 100 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizine göre erişkin toplulukta KBH prevalansı %13,4 saptanmıştır.<sup>7</sup>

KBH'de olası komplikasyonları ve prognozu öngörmek ve buna yönelik uygun tedaviyi ve izlem şemasını planlamak için GFH ile albüminüri düzeyine göre evrelendirme yapılmaktadır (**Tablo 4.1,4.2**)<sup>4</sup>

**Tablo 4.1. KBH Evreleri**

| Evre | Tanım                                    | GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> ) |
|------|------------------------------------------|---------------------------------|
| 1    | Artmış veya normal GFH ile böbrek hasarı | ≥90                             |
| 2    | Hafif derecede azalmış GFH               | 60-89                           |
| 3a   | Hafif-orta derecede azalmış GFH          | 45-59                           |
| 3b   | Orta-ağır derecede azalmış GFH           | 30-44                           |
| 4    | Ağır derecede azalmış GFH                | 15-29                           |
| 5    | Son dönem böbrek yetmezliği              | <15                             |

**Tablo 4.2. Albüminüri Evrelemesi**

| Evre | Tanım                                                                    | Albümin atılım hızı<br>(mg/gün) |
|------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| A1   | Normal-hafif artmış                                                      | <30                             |
| A2   | Orta derecede artmış                                                     | 30-300                          |
| A3   | Ciddi derecede artmış (nefritik-nefrotik olarak klinik tanımı yapılmalı) | ≥300                            |

#### 4.1.2. Renal Replasman Tedavileri

Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD), böbrek nakli arasında mortalite ve morbidite oranlarına bakıldığında en etkili RRT böbrek naklidir.<sup>8</sup> Böbrek nakli yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90'lara ulaşmaktadır.<sup>9</sup>

Türkiye 2018 Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'na göre Türkiye'de RRT gerektiren SDBY prevalansı milyon nüfus başına 988,4 iken insidansı milyon nüfus başına 149,2 olarak saptanmıştır. Yine Türkiye'de 2018 yılı içerisinde ilk kez RRT başlanan hastaların %78,85'ne HD, %7,24'ne PD, %13,91'ne preemptif böbrek nakli uygulanmıştır. Bu sonuçlarla Türkiye'de 2018 yılı sonu itibari ile 60.643 HD (%74,82) , 3.192

PD (%3,94) ve 17.220 böbrek nakli (%21,24) olmak üzere RRT uygulanan 81.055 SDBY'li hasta bulunmaktadır.<sup>10</sup>

Uluslararası karşılaştırmada, 2016 verilerine bakıldığında Tayvan, Japonya-Meksika ve ABD SDBY insidansının en yüksek olduğu ülkelerdir. Türkiye bu sıralamada 32.'dir. Prevalansa bakıldığında Tayvan, Japonya, ABD ve Singapur en üst sıralarda yer almaktadır.<sup>5</sup> Türkiye'de olduğu gibi diğer ülkelerde de en sık uygulanan renal replasman tedavisi HD'dir. ABD'de 2016 yılı içerisinde ilk kez RRT başlanan hastaların %86,9'na HD, %10,1'ne PD, %2,9'na preemtif böbrek nakli uygulanmıştır.<sup>11</sup>

## **4.2. Böbrek Nakli**

### **4.2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji**

İnsanda allogreft böbrek nakli ilk defa 1933 yılında yapılmıştır. 1950'li yılların başında nakil immünolojisi ile ilgili bilgi birikimi arttıkça deneysel ve klinik böbrek nakil çalışmaları artmıştır. Artan çalışmalarla birlikte ilk başarılı insan allogreft böbrek nakli 23 Aralık 1954'te tek yumurta ikizleri arasında Boston'da gerçekleştirilmiştir.<sup>12</sup> Bu başarılı naklin ardından immünsupresyon çalışmaları başlamış olup ilk olarak total vücut ışınlaması yapılmış fakat kemik iliği aplazisine bağlı ciddi infeksiyonlar ve mortalite nedeniyle 1960'ların başında bu yöntem bırakılmıştır. Sonrasında 6-merkaptopürin ve azatioprin başarı ile kullanılmış, izleyen yıllarda düşük doz steroid ile 1 yıllık hasta sağkalımında artış sağlanmıştır. Türkiye'de canlı vericiden ilk başarılı böbrek nakli Dr. Mehmet Haberal tarafından 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmıştır.<sup>13</sup> 1980'li yıllarda ilk defa kullanılan siklosporin ile greft sağkalımı %80'lere ulaşmıştır. 1990'lı yıllarda immünsupresif tedavi seçeneklerinin artışı ile farklı etkinlik ve güvenlik profillerinin sağlanması birinci yıl greft sağkalımını %90'lara ulaştırmıştır.<sup>14</sup>

2018 yılında Türkiye'de toplam 3.871 böbrek nakli yapılmıştır. Toplam nakil sayısı bir önceki yıla (3.342) göre yaklaşık %16 artmıştır. Kadavra vericiden nakil oranı %22,2'dir. Bu oran bir önceki yıl %20,7 idi.<sup>10</sup> Türkiye Ulusal Böbrek Nakli Bekleme Listesi'nde 22.531 hasta olduğu düşünüldüğünde bu hastaların kadavra vericiden böbrek nakline ulaşma şansı %3,8'dir.

Uluslararası verilere bakıldığında, ABD'de 2018 yılı içerisinde 21.167 böbrek nakli yapılmıştır. Kadavra vericiden nakil oranı ise %70'e ulaşmaktadır.<sup>15</sup> 1996-1999 yılları arasında 29.823 kadavra vericiden böbrek nakli yapılmış iken 2016-2019 yılları arasında bu sayı

53.823'e ulaşmıştır.<sup>16</sup> Belarus, Litvanya, Polonya, Belçika gibi Avrupa ülkelerinde kadavra vericiden nakil oranları %90'ların üzerine çıkmaktadır. Bu durum kültürel ve dini farklılıkların donör tipi dağılımında etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

#### 4.2.2. Böbrek Nakline Hazırlık

Çalışmalar, preemtif böbrek nakillerinde öncesinde uzun dönem diyaliz ihtiyacı olan böbrek nakillerine göre hasta ve greft sağkalımının arttığını göstermektedir.<sup>17</sup> Böbrek nakli için uygun zamanlama konusu kesinlik kazanmamıştır. RRT'ye erken başlamak ek sağkalım avantajı getirmemekle birlikte üremi semptom ve bulguları gelişmeden böbrek nakli yapılması önerilmektedir.<sup>18</sup>

Hastaların canlı vericisi varsa ya da kadavra bekleme listesine kayıtları için böbrek nakline uygun olup olmadıkları değerlendirilmelidir. Başlangıç olarak detaylı bir anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı, fonksiyonel ve psikososyal durum kontrol edilmelidir. Böbrek nakli için kontrendike bir durum olup olmadığı araştırılmalıdır. Böbrek naklinin kesin ve rölatif kontraendikasyonları **Tablo 4.3**'te verilmiştir. Daha önce malignite öyküsü olan hastalar malignite türüne göre tedavi sonrası tümörsüz geçen uygun süre sonunda yeniden nakil için aday olabilirler. Komorbid durumlar değerlendirilerek nakil öncesi mümkünse tedavi edilmeli ya da kontrol altına alınmalıdır.

Tüm potansiyel böbrek nakil alıcıları ve aileleri ile böbrek naklinin faydaları, tıbbi ve cerrahi riskleri, nakil sonrası izlem, immüsupresif tedavi ve komplikasyonları, tedavi uyumunun önemi konusunda görüşme yapılmalıdır.

HLA antijenlerine karşı antikor oluşumu uzun dönem böbrek nakil başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir.<sup>19</sup> Hastanın sensitizasyon açısından önceki nakil öyküsü, gebelikleri, kan transfüzyonları sorgulanmalı; ABO kan grubu uyumu, HLA uyumu, XM testleri, anti-HLA antikor testleri tetkik edilerek immünolojik riski belirlenmelidir.

**Tablo 4.3.** Böbrek Nakli Kontrendikasyonları<sup>20</sup>

| Kesin Kontraendikasyonları                           | Rölatif Kontraendikasyonları             |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Aktif malignite                                      | Aktif peptik ülser <sup>b</sup>          |
| Aktif infeksiyon (HIV dahil)                         | Tedavi uyumsuzluğu                       |
| Ağır, geri dönüşümsüz böbrek dışı hastalık           | Aktif hepatit B infeksiyonu <sup>c</sup> |
| Beklenen yaşam süresinin 2 yıldan az olması          | Morbid obezite                           |
| KC sirozu <sup>a</sup>                               | Kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon      |
| Primer oksalozis <sup>a</sup>                        | Ciddi koroner arter hastalığı            |
| Kontrolsüz psikiyatrik hastalık                      | Alt üriner sistem hastalığı              |
| Aktif madde bağımlılığı                              | Tekrarlayan, inatçı üriner infeksiyonlar |
| Nakil sonrası takibi güçleştirecek ekonomik sorunlar | Sistemik primer amiloidozis              |

<sup>a</sup>Kombine karaciğer ve böbrek nakli yapılmadığı takdirde

<sup>b</sup>Nakil öncesi tedavi edilmelidir

<sup>c</sup>Hepatoloji konsültasyonu ile karaciğer biyopsisi ve nakil öncesi antiviral tedavi önerilmektedir

### 4.3. Nakil İmmünolojisi ve Böbrek Nakli Öncesi İmmünolojik Değerlendirme

#### 4.3.1. Major Histocompatibility Complex (MHC) ve Fonksiyonu

Kazanılmış immün sistemin en önemli hücrelerinden birisi olan T hücrelerinin protein yapıdaki antijene karşı özgün yanıt oluşturabilmesi için bu antijenin antijen sunan hücreler tarafından alınması, işlenmesi ve yüzeylerinde bulunan bazı moleküllere bağlanarak T hücrelerine sunulması gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan yüzey molekülleri MHC molekülleridir. İnsan genomunda MHC moleküllerinin kodlanmasını sağlayan genlerin bulunduğu bölgeye “Major Doku Uygunluk Kompleksi” denilmektedir. MHC molekülleri, insanda ilk kez lökositlerin yüzeyinde gösterildiği için “*Human Leukocyte Antigen (HLA)*” olarak adlandırılmıştır.

6. kromozomun kısa kolunda lokalize MHC genleri sentromerden telomere doğru MHC Sınıf II, MHC Sınıf III ve MHC Sınıf I olmak üzere üç ana lokustan meydana gelir;<sup>21</sup>

- MHC Sınıf I bölgesinde başta HLA-A,B,C olmak üzere HLA-E,F,G,H ve X molekülleri kodlanır. Bu bölgedeki genler tarafından kodlanan HLA-A,B,C antijenleri antijen sunumundan sorumludur. MHC Sınıf I moleküller hemen tüm çekirdekli hücre membranlarında eksprese

edilmektedir. Bu moleküllerin görevi *self* antijenler, hücre içi patojenler, tümör antijenleri, allogreft antijenleri gibi intrasitoplazmik yerleşim gösteren antijenleri CD8+ sitotoksik T hücrelerine sunmaktır.

- MHC Sınıf II bölgesinde HLA-DP,DM,DQ,DR ve TAP molekülleri kodlanır. Bu bölgedeki HLA-DP,DQ,DR antijenleri antijen sunumundan sorumludur. MHC Sınıf II moleküller antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar, B lenfositler) membranlarında eksprese edilmektedir. Bu moleküllerin en önemli görevi ekzojen 12-16 aminoasitlik peptitleri CD4+ yardımcı T hücrelerine sunmaktır.

- MHC Sınıf III bölgesinde HLA molekülleri kodlanmaz. Bu bölgede inflamasyonda görevli proteinlerden Tümör Nekrozis Faktör (TNF), Isı Şok Proteini-70 (HSP-70), Lenfotoksin (LT) ve kompleman sisteminin bileşenleri (C2,4) kodlanmaktadır.

MHC, insanın en polimorfik genlerinin bulunduğu bölgedir. 2010 yılı itibarıyla insanda 4400 farklı HLA aleli olduğu bildirilmiştir. Bu sayı yeni HLA alellerinin keşfedilmesi ile her geçen gün artmaya devam etmektedir.<sup>22</sup> MHC genlerinin bir diğer önemli özelliği ise kodominant olarak eksprese edilmeleridir. Yani normalde bir bireye anne ve babadan aktarılan genlerden yalnızca bir tanesi aktif olarak molekül kodlar, diğeri ise susturulur. MHC’de ise hem anneden hem de babadan aktarılan genlerin tamamı kodlama yapar. Böylece fenotipik olarak iki ebeveynden aktarılan genlere ait moleküller aynı kişide üretilir ve eksprese olur.<sup>23</sup> MHC genlerinde çok sayıda farklı alel olmasının ve bunların yüksek polimorfizm ve kodominant ekspresyon özellikleri göstermelerinin ana nedeni ürettikleri MHC moleküllerindeki çeşitliliği arttırmaktır.

T hücreleri antijen özgünlüğü çok yüksek olan hücrelerdir ve teorik olarak doğada bulunan protein yapısındaki antijenlerin her bir peptidine özgün bir T hücre klonu olduğu kabul edilir. T hücrelerine antijen sunumunu sağlayan MHC molekülleri ise T hücre reseptörleri kadar özgün değildir. Yapıca birbirine benzeyen farklı peptitler aynı MHC molekülüne bağlanıp sunulabilirler ve bu sunumda özgünlüğü oluşturan T hücre reseptörünün kendisidir. Bununla birlikte MHC molekülleri kişinin *self* antijenleri ile yabancı antijenlerini birbirinden ayıramaz. Antijen bağlanma bölgesine yapıca uygun olduğu sürece her antijen MHC moleküllerine bağlanıp sunulabilir. Buna rağmen organizma *self* antijenlere reaksiyon oluşturmaz. Çünkü *self* antijenlere reaksiyon oluşturabilecek T hücrelerinin neredeyse tamamı santral tolerans aşamasında yok edilmiştir. Kalanlar ise reaksiyon oluşturmaması için periferde sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur.<sup>24</sup>

Bir antijenin T hücre yanıtı oluşturabilmesi için gerekli olan bir diğer şart ise antijenin sunulduğu MHC molekülünün organizmanın kendi MHC molekülü olmasıdır. Buna “*self* kısıtlılık” özelliği denir. Buna göre bir T hücresinin antijeni tanıyıp reaksiyon oluşturabilmesi için anahtar kilit modelinde olduğu gibi T hücre reseptörünün hem antijenin hem de MHC molekülünün yapısına uyumlu olması gerekmektedir. Bu da ancak özgün antijen ve *self* MHC molekülünün varlığında sağlanabilmektedir.<sup>25</sup>

T hücreleri tarafından yabancı MHC moleküllerinin direkt tanınması alloimmünite dışında gösterilememiştir. Organ naklinde grefte karşı immün yanıtta esas hedef verici hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleridir ve bu kazanılmış immün sistemin bir parçasıdır.

#### 4.3.2. Alloantijen Tanıma Mekanizmaları ve T hücre Aktivasyonu

T hücrelerin alloantijeni tanınması nakil olan organın reddi ile sonuçlanan bir takım olaylar zincirinin primer ve merkezi olayıdır.

Alloantijen tanıma direkt ya da indirekt yollarla gerçekleşebilir.

**Direkt yolak:** Bu yolakta alıcı T hücreleri verici hücre yüzeyindeki yabancı MHC moleküllerini tanır. Peptit bağlanmamış MHC molekülleri T hücre tarafından tanınmadıkları için bu tanımda verici MHC’ye bağlanan endojen peptitler rol oynar.

Daha önce bahsedildiği üzere T hücreleri tarafından yabancı MHC moleküllerinin direkt tanınması alloimmünite dışında gösterilememiştir. Bu yolağın erken alloimmün yanıtta baskın yol olduğu düşünülmektedir. Çünkü allojenik veya verici hücrelerle temas sonrası proliferen olan T hücre sayısı, antijen sunan hücre ile hedef antijen sunularak oluşan T hücre klon sayısından oldukça fazladır.

**İndirekt yolak:** Bu yolakta T hücreleri alıcı antijen sunan hücreler tarafından sunulan alloantijen peptit yapıları tanınırlar. İndirekt olarak tanımlanmasına rağmen bu yolak alıcı immün sistemi tarafından yabancı veya ekzojen kaynaklı peptitlerin tanınması ile gerçekleşen normal edinilmiş immün sistem yanıtıdır.

T hücre reseptörü antijen ile karşılaştığında 3 sinyal oluşur.

1. Sinyal: Verici ve alıcı arasındaki vasküler bağlantının kurulmasından sonra aktive edilmiş dendritik hücreler, greften alıcı lenf düğümlerinin T-hücre açısından zengin bölgelerine göç eder ve burada naif alıcı T hücreleriyle karşılaşırlar. Verici dendritik hücreler ve alıcı T hücreleri hücre yüzeyi reseptörlerini, dendritik hücre üzerindeki MHC moleküllerini

ve T hücre reseptörünü (TCR) kullanarak birbirine bağlanır. Bu bağlantı "immünolojik sinaps" olarak adlandırılır, böylece antijene özgü hücre içi sinyal üretilir.<sup>26</sup>

2. Sinyal: Bir veya daha fazla T hücre reseptörünün antijen sunan hücre yüzeyinde bulunan özgül ligandlarla etkileşimi ile sağlanır (Ko-stimülatör yolağı). Sinyal 2'nin olmaması ya anergi ya da apoptoza yol açar.<sup>27</sup>

Ko-stimülatör yolak: CD28 ve CD154 T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve bunların ligandları B7-1, B7-2 ve CD40 antijen sunan hücrelerde eksprese edilir. T hücreleri ayrıca CD28'e homolog olan ancak B7'yi bağlamak için CD28'den daha yüksek bir afiniteye sahip olan sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4'ü (CTLA-4) eksprese eder. CTLA-4'ün B7'ye bağlanması T hücre yanıtını sonlandırmak için inhibitör sinyalin üretilmesine yol açar.<sup>28</sup>

İmmünolojik sinapsların bir araya gelmesinin ardından, sinyal 1 ve 2'nin kombinasyonu T hücre sitoplazmasındaki üç sinyal transdüksiyon yolunu aktive eder: Kalsiyum-Kalsinörin yolu, RASmitojen ile aktive olan protein kinaz yolu ve IKK-nükleer faktör  $\kappa$ B (NF-  $\kappa$ B) yolu.<sup>29,30</sup> Sinyaller çekirdeğe ulaşır ve çeşitli gen transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Gen transkripsiyonunun bir sonucu olarak CD25, CD154, interlökin-2 (IL2), interferon- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) gibi birçok yeni molekül ve sitokin salgılanır.

3. Sinyal: IL-2 otokrin olarak T hücresi yüzeyindeki kendi reseptörüne bağlanır ve bu bağlanma mTOR, fosfoinositol-3-kinaz (PI3K) ve JAK/STAT yolağını aktive eder.

Bu aktivasyon, aktive edilmiş T hücrelerinin hücre bölünme döngüsü boyunca ilerlemesine ve donör HLA/peptit spesifik CD8+ sitotoksik T hücrelerinin klonal genişlemesine izin verir.<sup>31</sup> Bu hücreler CD8+ T-hücre aracılı sitotoksikite üretir, makrofaj kaynaklı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna (CD4+Th1) ve antikör üretimi için B hücrelerine (CD4+Th2) yardımcı olur. Aktive edilmiş T hücrelerinin (CD4+ veya CD8+) "bellek T hücreleri" adı verilen bir alt kümesi inaktif olarak uzun bir süre yaşamını sürdürür fakat aynı alloantijene yeniden maruz kalındığında hızla genişler ve agresif bir immün yanıt geliştirir.<sup>32</sup>

#### **4.3.3. Böbrek Nakli Öncesi İmmünolojik Değerlendirme**

Böbrek nakli öncesi alıcı ve verici arasındaki immünolojik farklılığı değerlendirmek amacıyla yapılması gereken tetkikler şunlardır;

1. Kan grubu antijenleri
2. Doku grubu antijenleri

3. Panel reaktif antikorlar (PRA)
4. Donör spesifik antikorlar (DSA)
5. *Crossmatch* (XM) testleri

#### 4.3.3.1. Kan Grubu Antijenleri

ABO kan grupları 4 gruba ayrılır: A, B, AB, O.

ABO kan grubu antijenleri sadece eritrositlerde değil aynı zamanda lenfositlerde, trombositlerde, epitel ve endotel hücrelerinde de bulunur; dolayısıyla böbrek naklinde HLA antijen sisteminden daha etkin rol oynarlar. Rh faktörü ve diğer eritrosit antijenleri endotelde bulunmadığından ABO uyumluluğu kadar önemli değildir.

Kan grubu antikorlarının oluşumu alıcıya özgü olmayan antijenlere karşı oluşur. Bu nedenle kan grubu 0 olan bireyde hem A hem de B'ye karşı antikorlar bulunurken; kan grubu AB olan bir bireyde A veya B antijenlerine karşı hiçbir antikor yoktur.

A kan grubunun A1 ve A2 olmak üzere iki alt tipi vardır. A2'nin antijenik özelliği A1'e göre daha azdır ve tek başına antijenik özelliğe dayanan genel immünolojik risk  $A1 > B > A2$  şeklindedir.<sup>33</sup>

Geleneksel olarak, uyumsuz kan grupları arasındaki nakilden önceden oluşturulmuş anti-A veya anti-B antikorlarının aracılık ettiği hiperakut rejeksiyon riski nedeniyle kaçınılır. Son yıllarda özellikle 0 ve B kan grubuna sahip bireylerin nakil bekleme süresi açısından dezavantajlı olması, A2 antijenin immünolojik riskinin düşük olduğu göz önüne alınarak A2 kan grubuna sahip vericilerden böbrek nakli fikrini gündeme getirmiştir. Başta Japonya'daki olmak üzere Avrupa ve ABD'deki merkezler tarafından açıklanan mükemmel sonuçlara dayanarak desensitizasyon yöntemleri ile ABO-uyumsuz böbrek nakli günümüzde daha yaygın hale gelmiştir.<sup>34,35</sup>

ABO-uyumlu böbrek nakilli alıcılar ile karşılaştırıldığında, ABO-uyumsuz böbrek nakilli alıcılar pnömoni, yara yeri ve üriner sistem infeksiyonları, viral ( CMV, HSV, VZV, PCP, BK virüs ) infeksiyonlar açısından artmış risk altındadırlar.<sup>36-38</sup> Ek olarak, uygulanan plazmaferez işlemine bağlı olarak pıhtılaşma faktörlerinin kaybı perioperatif artmış kanama riskine neden olmaktadır.

Ülkemizde 2010 tarihli SGK tebliğiyle ABO-uyumsuz nakil geri ödeme kapsamından çıkarıldığı için yapılamamaktadır. A2'den 0 ve B kan grubuna sahip hastalara nakil yapılmasına da izin verilmemektedir.<sup>39</sup>

#### 4.3.3.2. Doku Grubu Antijenleri

İnsanlarda MHC molekülleri HLA olarak adlandırılır. Bu antijenlerin sentezinden sorumlu genler 6. kromozomun kısa kolunda bir kompleks içinde yer alır ve sınıf I, II ve III olarak üç kısımda işlev görür.

HLA sınıf I antijenleri arasında HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F ve HLA-G bulunur. HLA sınıf II antijenleri arasında ise HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP bulunur. HLA allel sıklık ve dağılımları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemizde sağlıklı vericilerle yapılan çalışmalarda en sık görülen doku gruplarının HLA-A lokusu için A2, A24 ve A3; HLA-B lokusu için B35, B51, B44 ve HLA-DRB1 lokusu için DR4, DR11, DR13 olduğu gösterilmiştir.<sup>40</sup>

HLA uyumsuzluğu, verici allogreft hücrelerinde bulunan ancak alıcıda bulunmayan bir HLA antijenini belirtir. Geleneksel olarak, alıcı ve potansiyel verici arasındaki HLA uyumluluğu HLA-A, HLA-B ve DR lokusları üzerinde değerlendirilir. Bu nedenle sıfır uyumsuzluk (veya 6 antijen eşleşmesi) bu bölgelerdeki uyumu ifade etmektedir.

HLA tiplendirilmesinde eskiden serolojik yöntemler kullanılmakta iken günümüzde moleküler yöntemler ağırlıklı olarak kullanılmaktadır. Halihazırda PCR teknolojisinin gelişmesi ve HLA genlerinin detaylandırılmasıyla birlikte birçok merkezde otomatik veya yarı otomatik diziye özgü oligonükleotid problemleri kullanılarak HLA tiplendirmesi yapılmaktadır. Son yıllarda teknik gelişmeler ile birlikte HLA antijenleri üzerindeki epletler tespit edilmekte ve eplet bazlı uyumsuzluk analizlerinin antijen bazlı uyumsuzluk analizlerinden daha üstün olduğu vurgulanmaktadır.<sup>41,42</sup> 2004-2013 yılları arasında 926 böbrek nakli yapılmış hasta ile yapılan bir çalışma HLA-DQ molekülündeki eplet uyumsuzluğunun nakil sonrası artmış DSA oluşumu, rejeksiyon ve greft yetmezlik riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>43</sup>

Yapılan büyük çaplı çalışmalardan elde edilen veriler HLA uyumsuzluk derecesinin artışı ile kötü nakil sonuçlarını ilişkilendirmiştir. 1 Ocak 1987 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında 189.141 böbrek nakli yapılmış hastaların veri analizinde 1 HLA uyumsuzluğu ile greft kaybı riskinin %13 arttığı, 6 HLA uyumsuzluğu ile greft kaybı riskinin %64 daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>44</sup> 289.987 yetişkin böbrek nakil alıcısını içeren 11 kohort çalışmasının meta-analizi

HLA uyumsuzluğundaki her bir artışın greft kaybı riskini artırdığını göstermiştir ( HR uyumsuzluk başına 1,06 %95 CI 1,05-1,07) <sup>45</sup>

HLA antijenleri için her bir uyumsuzluğun eşit ağırlığa sahip olmadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda HLA-A antijenlerinin HLA-DR ve HLA-B antijenlerine göre daha az immünolojik yük getirdiği gösterilmiştir.<sup>46</sup> Avrupa ve Birleşik Krallık verilerine göre HLA-DR uyumunun HLA-A veya HLA-B uyumuna göre daha iyi greft sağkalımı sağladığı gösterilmiştir.<sup>47</sup>

#### 4.3.3.3. *Crossmatch* (XM) Testleri

*Complement Dependent Cytotoxicity Crossmatch* (CDC-XM) ve *Flow Cytometry Crossmatch* (FCXM) olmak üzere iki farklı hücre bazlı yöntemle yapılmakta olan XM testleri alıcı ile verici arasındaki immünolojik uyumluluğu değerlendirmek için kullanılan temel testlerdir. Bu testlerde alıcı serumu verici lenfositleri ile karıştırılır ve reaksiyon oluşup oluşmadığı test edilir.

CDC-XM, anti-*human* globulin (AHG) eklenmeden kullanılan bir yöntemdir ve komplemeni aktive eden antikorları (IgG1,IgG3,IgM) tespit eder. CDC-XM pozitif ise dithiothreitol (DTT) eklenerek test tekrarlanır ve IgM tipi antikorlardan kaynaklanan reaksiyon ortadan kaldırılır. CDC-pozitif/DTT-negatif test nakile engel değildir. CDC-pozitif/DTT-pozitif testin varlığı IgG tipi antikorun göstergesidir ve özellikle bir DSA tanımlanmışsa desensitizasyon protokolü uygulanmadıkça nakil için kontrendike bir durumdur.

CDC-XM testinin en önemli avantajı herhangi bir hücre antijenine karşı oluşan komplemen fikse eden antikor aracılığı ile gelişen hücre ölümünü saptaması ve böylece hiperakut rejeksiyon tahmininde önemli bir yöntem olmasıdır. Düşük duyarlılık, komplemen aktive etmeyen antikorları tespit edememesi, HLA için spesifik olmayışı ve canlı lenfosit hücre gerektirmesi bu yöntemin dezavantajlarıdır.

FCXM, florokrom konjuge AHG hücrelerine bağlı antikorları tespit etmek için kullanılan CDC'ye göre daha hassas bir yöntemdir. FCXM testi ile tüm IgG alt sınıfları (IgG1,IgG2,IgG3,IgG4) saptanabilir ve bütün antikorlar tayin edilebilmektedir. Yanlış pozitif/negatif sonuç verebilmesi bu yöntemin en önemli dezavantajıdır. Günümüzde çoğu merkezde CDC-XM ile eş zamanlı olarak yapılmaktadır.

#### 4.3.3.4. Panel Reaktif Antikorlar (PRA)

Gebelik, kan transfüzyonu, geçirilmiş organ nakli, uzamış HD süresi sonucu HLA antijenlerine karşı alıcıda oluşan antikorlara genel olarak PRA denilmektedir. Sensitizasyon, HLA antijenlerine karşı serumda antikor bulunmasıdır. Böbrek nakil alıcı adayında sensitizasyonun ölçüsü PRA'dır. Çok merkezli, 5315 böbrek nakil alıcısı ile yapılan bir çalışmada nakil öncesi sensitizasyonun kadavra vericisi ve daha önce böbrek nakil öyküsü olanlarda greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>48</sup>

Yüksek sensitizasyon; Eurotransplanta göre PRA  $\geq$ %85, ABD'ye göre PRA  $\geq$ %80 olması olarak tanımlanmaktadır. Sensitizasyon sınıf I ve II HLA antijenlerine karşı oluşabildiği gibi MHC sınıf I ile ilişkili zincir A, anjiyotensin II tip 1 reseptör antikor ve anti-perlekan/LG3 antikorları gibi HLA dışı antijenlere karşı da gelişebilir fakat HLA dışı antikorlara bağlı antikor aracılı rejeksiyon daha az oranlarda bildirilmektedir.<sup>49,50</sup>

2021 yılı verilerine bakıldığında ABD'de kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinin %8'i, canlı vericiden yapılan böbrek nakillerinin %2'si yüksek sensitize hastalara yapılmaktadır.<sup>15</sup>

Temmuz 2018 itibarı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Transplantasyon Merkezi'nde böbrek nakil bekleme listesinde bulunan 528 hastanın Luminex yöntemi ile bakılan PRA tarama sonuçlarına göre<sup>51</sup>;

- PRA sınıf I+II %31,6
- PRA sınıf I %6,8
- PRA sınıf II %10
- PRA negatif %51,6 oranındadır.

Anti HLA antikorlarının varlığı;

- Kadavra böbrek verici listelerinde daha uzun bekleme sürelerine
- Pozitif XM nedeniyle canlı vericiden nakile engele
- Nakil sonrası erken veya geç dönem hiperakut, akut, subklinik antikor aracılı rejeksiyon ve greft kaybına neden olur.<sup>52-54</sup>

Bu nedenle nakil bekleyen hastalarda düzenli aralıklarla PRA takibi yapılmalıdır.

HLA antijenlerine karşı antikor saptama yöntemleri<sup>55</sup>:

- CDC-XM
- FCXM
- Solid faz yöntemleri
  - ELISA
  - *Flow* Sitometri (FlowPRA, One Lambda)
  - Luminex (PRA, *Single Antigen Bead*)

Anti HLA antikor saptama yöntemleri tek boncuk antijen analizine dayalı *Single Antigen Bead* (SAB) testinin gelişmesiyle önemli ölçüde ilerlemiştir. CDC-XM nakil öncesi var olan antikor tespiti için hala altın standarttır. Nakil öncesi bu yöntemlerin karşılaştırılması ile yapılan bir çalışmada sensitivitesi en yüksek olan test solid faz yöntemine dayalı Luminex, sensitivitesi en düşük olan test CDC-XM saptanmıştır.<sup>56</sup>

Anti HLA antikor gücü Luminex yöntemi ile tespit edilir ve *Mean Fluorescence Intensity* (MFI) olarak adlandırılır. Yüksek MFI değerleri genellikle yüksek titreli antikor varlığı olarak yorumlanır fakat dilüsyon çalışmaları ile serumun gerçek değerini nadiren gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>57</sup> Ayrıca MFI standardizasyonunda hala eksiklikler mevcuttur ve Luminex yöntemi MFI kantitatif değerlendirilmesi için FDA tarafından lisans alamamıştır.

Mevcut yöntemlerden ELISA, Flow-PRA veya Luminex ile saptanan antikorlar nakilde risk faktörü olarak kabul edilmeli ve CDC-XM ile saptanan antikorlar kontrendikasyon olarak görülmelidir.<sup>58</sup> Günümüz koşullarında nakil öncesi yapılan testler sayesinde hiperakut rejeksiyon görülme oranı ciddi şekilde azalmış olsa da akut ve kronik rejeksiyon allograft nakil başarısında aşılması gereken önemli bir engel olarak durmaktadır.

**Tablo 4.4. Anti-HLA Antikor Saptama Yöntemleri**

|                                    | CDC                                              | ELISA                                                                | FCXM                                                                   | SAB (Luminex)                                                          |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Duyarlılık                         | +                                                | ++                                                                   | +++                                                                    | ++++                                                                   |
| Özgüllük                           | +++                                              | +                                                                    | ++                                                                     | +++                                                                    |
| Kompleman fikse eden antikorlar    | +                                                | +                                                                    | +                                                                      | +                                                                      |
| Kompleman fikse etmeyen antikorlar | -                                                | +                                                                    | +                                                                      | +                                                                      |
| Alt sınıf                          | IgG1,G3,IgM                                      | IgG1,G2,G3,G4                                                        | IgG1,G2,G3,G4,IgA,IgM                                                  | IgG1,G2,G3,G4                                                          |
| Avantajı                           | Fonksiyonel test                                 | Kompleman fikse eden/etmeyen antikorların ikisi de tayin edilebilir. | Bütün antikorları tayin eder, sensitize/retransplant hastalarda önemli | DSA'ları tanımlar                                                      |
| Dezavantajı                        | Kompleman fikse etmeyen antikorları tayin edemez | Non-HLA antikorları tayin edemez                                     | Yanlış +/- sonuçlar                                                    | Yanlış +/- sonuçlar, Optimal MFI değerleri konusunda görüş birliği yok |

#### 4.3.3.5. Donör Spesifik Antikor (DSA) ve DSA Dışı Anti-HLA Antikorlar

Alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı daha önceden oluşmuş anti-HLA antikorların varlığını gösterir. Nakil öncesinde daha önceden oluşmuş DSA'nın saptanması antikor aracılı hiperakut rejeksiyonu öngörmek için gereklidir.

Geçmişte DSA pozitif hastalarda böbrek nakli kontraendike iken, son yıllarda DSA saptamak için daha iyi yöntemlerin geliştirilmiş olması ve antikor aracılı immün cevabı baskılamak için efektif rejimlerin ortaya çıkması nedeniyle sensitize hastalara da nakil imkanı sunulmuştur.

DSA'ların belirli özellikleri greft kaybı ve akut hümorale rejeksiyon ile ilişkilendirilmiştir;

- DSA ile yapılan 7 çalışmanın karşılaştırıldığı bir metaanalizde, nakil öncesi SAB ile saptanan DSA varlığının (CDC-XM ve FCXM negatif) antikor ilişkili rejeksiyon ve greft kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>59</sup>

- DSA gücü: 4233 böbrek nakilli (1324 canlı verici, 2808 kadavra) hasta ile yapılan bir çalışmada MFI değerlerinden bağımsız DSA pozitifliğinin azalmış greft sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte sadece MFI  $\geq 3000$  olanlarda akut antikor aracılı rejeksiyon riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>60</sup> Bununla birlikte biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon ve akut inflamasyon yokluğunda, DSA'nın greft kaybı ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>61</sup>

- Antikörün komplemen bağlama gücü: Anti-HLA antikörlerinin klasik komplemen yolu aktivasyonunun ilk adımı olan komplemen fraksiyonu C1q'yi bağlama kapasitesi bu antikörlerin sitotoksik potansiyelini belirler. DSA'ların C1q testleri kullanılarak komplemen bağlama kapasitelerinin değerlendirilmesi, greft kaybı açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabilir.<sup>62</sup>

- DSA tipi (önceden oluşmuş veya *de novo*): Çoğunlukla immüsupresif ilaca uyumsuzluk veya yetersiz immüsupresyon ile ilişkili olduğu düşünülen *de novo* DSA'lı hastalarda akut hümmoral rejeksiyon, önceden DSA'sı olan hastalarda (nakil öncesi sensitize) gelişen akut hümmoral rejeksiyona kıyasla daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.<sup>63</sup>

- DSA alttipi: Nakil sonrası ilk yılda DSA saptanan hastaları içeren bir çalışmada; IgG4 baskın DSA varlığı geç dönem greft hasarı, greft glomerülopatisi, interstisyel fibrozis/tubuler atrofi ile ilişkili bulunmakla birlikte IgG3 baskın DSA varlığı erken dönem greft hasarı, mikrovasküler hasar, kapiller C4d depolanması ile ilişkili bulunmuştur.<sup>64</sup>

DSA dışı anti-HLA antikor pozitif hastalarda yapılan çalışmalar sınırlı olsa da erken ve geç dönem greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir. Almanya'daki bir merkezde 197 hasta ile yapılan bir çalışmada DSA dışı anti-HLA antikor pozitifliğinin 5 yıllık dönemde greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>65</sup> ABD'de çok merkezli yapılan bir çalışmada DSA dışı anti-HLA antikor pozitifliğinin akut hümmoral rejeksiyon riskini arttırdığı fakat aktif hümmoral rejeksiyon ve greft kaybı riskini arttırmadığı gösterilmiştir.<sup>66</sup> İsviçre'deki bir merkezde 238 hasta ile yapılan bir çalışmada ise böbrek nakli sonrası 1 ve 3 yıl sonunda GFH değerlerinin DSA ve DSA dışı anti-HLA antikor pozitif hastalarda anti-HLA antikor negatif hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup>

#### 4.3.4. HLA Desensitizasyonu

HLA antijenlerine karşı antikor varlığında yapılan nakillerde artan aktif antikor aracılı rejeksiyon ve greft kaybı nedeniyle bu yaklaşımdan genel olarak kaçınılır. Nakil öncesi XM testlerinin kullanımı ile hiperakut rejeksiyon neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır. Çeşitli desensitizasyon yöntemleri ile mevcut antikörleri azaltarak yapılan başarılı nakiller immünolojik olarak uyumsuz greftlerin kullanımına olan ilgiyi arttırmıştır.<sup>68</sup>

ABD'de *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) 2019 yılı verilerine göre böbrek nakil bekleme listesindeki hastaların %12'si yüksek sensitize (PRA >%80)

hastalardır.<sup>15</sup> Bu hastalar immünolojik olarak uyumlu verici bulmakta zorluk çekerler ve uzun süre bekleme listesinde kalmak, diyaliz tedavisine devam etmek zorunda kalırlar.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada HLA uyumsuz vericiden desensitizasyon yöntemleri ile yapılan böbrek nakli alıcılarında (Luminex,FCXM veya CDC-XM testlerinden biri pozitif) bekleme listesindeki hastalara göre 1,3,5 ve 8 yıllık hasta sağkalımları daha iyi saptanmıştır.<sup>69</sup>

Desensitizasyon gerekliliğinin belirlenmesi için immünolojik risk değerlendirmesi yapılmalıdır (**Tablo 4.5**) Canlı vericisi olan ve olmayan hastalarda desensitizasyon yaklaşımı değişmektedir.

**Tablo 4.5.** İmmünolojik Risk Değerlendirme<sup>40,70</sup>

| Yüksek Risk                                                                                                        | Orta Düzeyde Risk                                                                                                                                                                                     | Düşük Risk                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>T hücre CDC-XM: +</li><li>PRA &gt;%80</li><li>DSA+ (MFI 2000-5000)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>T hücre FCXM IgG: +</li><li>B hücre CDC-XM: +</li><li>T hücre CDC-XM: -</li><li>ELISA anti HLA antikor</li><li>PRA %20-80</li><li>DSA+ (MFI &lt;2000)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>T hücre FCXM: -</li><li>PRA %0-20</li><li>DSA-</li></ul> |

Canlı vericisi olan hastalarda CDC-XM ve FC-XM sonuçlarına göre yaklaşımlar;

- Pozitif CDC-XM: Pozitif CDC-XM sonucu çoğu merkez tarafından nakil için kontrendikasyon kabul edilmektedir. Geniş, çok merkezli bir çalışmada CDC-XM pozitif HLA uyumsuz nakil yapılan hastalarda tüm nedenlere bağlı iki ve beş yıllık greft kaybı insidansı sırasıyla 19 ve 40 olarak saptanmıştır.<sup>71</sup> Graft kaybı riskinin yüksekliği nedeniyle bu hastalara desensitizasyon ile nakil yapılabilen fakat çoğu merkezce başka bir verici ya da çapraz nakil önerilmektedir.

- Negatif CDC-XM ve pozitif FCXM: Bu hastalar artmış riskli kabul edilseler de yüksek riskli olarak kabul edilmezler. Bu hastalarda FCXM testinin kuvvetli pozitiflik göstermesine bağlı olarak yaklaşım değişebilmektedir. Eğer *Median Channel Shift* (MCS) 250'nin altındaysa desensitizasyon açısından değerlendirilebilir. Fakat MCS  $\geq 250$  ise desensitizasyon önerilmemekte ve başka potansiyel verici veya çapraz nakil önerilmektedir.

- Negatif CDC-XM ve negatif FCXM: Bu hastalarda da akut veya kronik rejeksiyon riski mevcuttur.<sup>72</sup> Bu nedenle DSA pozitifse MFI sonucuna göre XM negatif olsa da desensitizasyon açısından değerlendirilmelidir.

Canlı vericisi olmayan kadavra bekleme listesinde kayıtlı PRA  $\geq$ %80 olan hastalara nakil öncesi desensitizasyon önerilmektedir.

Merkezler tarafından kabul edilmiş tek bir desensitizasyon yöntemi olmamakla birlikte en sık kullanılan protokoller; IVIG (intravenöz immünglobulin) ile alıcı immün sisteminin immünmodülasyonu, anti-CD20 (sıklıkla rituksimab ile anti-HLA antikor üretiminden sorumlu B hücrelerin baskılanması) ve plazmaferez (ekstrakorporeal yöntemler ile anti-HLA antikorların dolaşımdan uzaklaştırılması) yöntemlerinin kombinasyon şeklinde kullanılmasıdır. Bu yöntemleri kıyaslayacak randomize kontrollü çalışmalar yok denecek kadar azdır.

#### **4.4. Böbrek Naklinde İmmünolojik Komplikasyonlar**

##### **4.4.1. Akut Allogreft Rejeksiyonu**

Akut allogreft rejeksiyonu, greft fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenidir. Son 30 yıl içerisinde güçlü immünsupresif ilaçların kullanıma girmesi ile akut rejeksiyon insidansında önemli bir azalma olsa da verilebilecek en şiddetli immünsupresif tedaviye rağmen böbrek eski fonksiyonunu kazanamayabilir.

Akut rejeksiyon atağı tedavi edilse bile uzun süreli greft sağkalımı üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Akut rejeksiyon, daha önce kronik allogreft nefropatisi olarak bilinen ve nakil sonrası ilk yıldan sonra greft kaybının çoğundan sorumlu olan interstisyel fibrozis/tübüler atrofinin en önemli nedenlerindendir.<sup>73</sup> Rejeksiyonun süresi, şiddeti, sayısı ve tedavi sonrası iyileşme derecesi uzun dönem greft sağkalımını etkilemektedir. Opelz ve arkadaşlarının 28.867 böbrek nakil hastası ile yaptıkları çalışmada, akut rejeksiyon gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre greft sağkalımının azaldığı görülmüştür. Bu risk rejeksiyon zamanı ilerledikçe artmakta ve ilk üç ayda 1,35 kat iken 3.yılda rejeksiyon görülen hastalarda 3,17 kata ulaşmaktadır.<sup>74</sup>

Akut rejeksiyon için risk faktörleri;<sup>70</sup>

- Presensitizasyon (DSA pozitifliği veya yüksek PRA)

- HLA uyumsuzluk sayısının artması
- Kan grubu uyumsuzluğu
- Pediatrik böbrek nakil alıcısı
- Yaşlı böbrek nakil vericisi
- Afrikan-Amerikan etnik köken
- Soğuk iskemi zamanının 24 saatten uzun olması
- Gecikmiş greft fonksiyonu
- Daha önce rejeksiyon atağı geçirmiş olmak
- İlaç uyumunun az olması gibi faktörlerdir.

Çoğu akut rejeksiyon nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde olmaktadır. Bir yıl sonrası gelişen rejeksiyonlar genellikle ilaç uyumsuzluğu veya immünsupresif tedavinin hızlı azaltılması sonucudur. Türkiye’de 2018 yılı içerisinde yapılan böbrek nakillerinde ilk 6 ayda rejeksiyon gelişme sıklığı %13,38’dir.<sup>10</sup>

Tanıda altın standart yöntem greft biyopsisidir. Biyopside rejeksiyonun türü ve şiddeti anlaşılma ile birlikte greft hasarının olası diğer nedenlerinden BK nefropatisi, ilaç toksisitesi, CMV hastalığı, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık gibi nedenler de dışlanmaktadır.

Rejeksiyonun objektif tanı kriterlerini oluşturmak, histolojik tipini ve prognozunu belirlemek, tedaviye rehberlik etmek veya farklı tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak, patoloji raporlarının standardizasyonu amacıyla 1997 yılında *Banff* sınıflama kriteri geliştirilmiştir. *Banff* sınıflama kriteri en son 2019 yılında revize edilmiştir.<sup>75</sup>

#### **4.4.1.1. Akut T Hücre Aracılı (Hücresel-Sellüler) Rejeksiyon**

Akut hücresel rejeksiyon allogreftin tübül, interstisyum ve glomerüllerinde bulunan verici MHC’leri ile T hücrelerinin reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Genellikle nakil sonrası 5-7. günde görülür ve %85-90’ı kortikosteroid tedavisine yanıt vermektedir. Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamaması ya da tedavi sonrası tekrarlama halinde anti T hücre antikor (ATG) kullanımı greft sağkalımını arttırmaktadır.

Böbrek patolojisinde mononükleer hücreler ve nadiren eozinofiller ile interstisyel infiltrasyon ve tübüler bazal membranın infiltrasyon hücreleri ile hasarı (tübülit) primer

lezyonlardır. Tübülit olmadan düzensiz mononükleer infiltrasyon nadir olmamakla beraber görülebilir fakat tek başına akut hücresel rejeksiyon tanısı için yeterli değildir. İntimal arterit hem akut hücresel hem de akut antikor aracılı rejeksiyonda görülebilir. Nötrofiller nadir görülür ve daha çok enfeksiyon ile akut antikor aracılı rejeksiyon varlığını düşündürür.

Akut hücresel rejeksiyon son *Banff* sınıflaması;<sup>75</sup>

**1. Borderline:** Hafif interstisyel inflamasyon (<%25 nonsklerotik kortikal parankim; i0 veya i1) ve herhangi bir derecede tübülitis (t1, t2, t3) veya belirgin interstisyel inflamasyon (>%25 nonsklerotik kortikal parankim; i2 veya i3) ve hafif tübülitis (t1)

**2. Grade IA:** Belirgin interstisyel inflamasyon (>%25 nonsklerotik kortikal parankim; i2 veya i3) ve orta derecede tübülitis (t2)

**3. Grade IB:** Belirgin interstisyel inflamasyon (>%25 nonsklerotik kortikal parankim; i2 veya i3) ve ileri derecede tübülitis (t3)

**4. Grade IIA:** Hafif- orta intimal arteritis (v1) ve/veya interstisyel inflamasyon ve tübülitis

**5. Grade IIB:** Şiddetli intimal arterit (luminal alanın %25'inden fazlasını kaplayan; v2) ve/veya interstisyel inflamasyon ve tübülitis

**6. Grade III:** Transmural arterit ve/veya arteriyel fibrinoid değişimi ve beraberinde lenfositik inflamasyonla birlikte medial düz kas hücrelerinin nekrozu (v3)

(t) tübülitis (hücre/tübüler kesit)

•(t0) : 0

•(t1) : 1-4 hücre/tübüler kesit

•(t2) : 5-10 hücre/tübüler kesit

•(t3) : >10 hücre/tübüler kesit

(i) interstisyel inflamasyon (etkilenen parankim alanı)

•(i0) : <%10

•(i1) : %10-25

•(i2) : %26-50

•(i3) : >%50

(v) intimal arterit (etkilenen lümenal alan)

•(v0) : 0

•(v1) : Lümenin <%25 (bir subendotelyal lenfosit v1 için yeterli)

•(v2) : Lümenin >%25

•(v3) : Transmural inflamasyon ve/veya lenfositik inflamasyonun eşlik ettiği medial düz kas hücrelerinin fibrinoid nekrozu

Akut hücresele rejeksiyon tanısı için histolojik olarak en az t2 ve i2 gerekir. Bu skorun altı (t2+i1 veya t1+i2) borderline rejeksiyon olarak kabul edilir. Tek başına intimal arterit varlığının (v1) önemi tartışmalıdır fakat hala hücresele rejeksiyon tanısı koydurmaktadır.

#### 4.4.1.2. Aktif Antikor Aracılı (Hümmoral) Rejeksiyon

Aktif hümmoral rejeksiyon dolaşımdaki antikorların greft endotel hücreleri üzerindeki verici alloantijenlerine bağlanması sonucu oluşmakta ve bu durum inflamasyon, hücre hasarı ve nihayetinde greft fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır. Bu antijenler sıklıkla HLA sınıf I ve II antijenlerini, ABO-uymusuz nakillerde ABO kan grubu antijenlerini ve non-MHC alloantijenlerini (Anjiotensin II tip I reseptör aktive edici antikor, anti-vimentin antikor, anti-perlecan antikor) içermektedir.<sup>50,76,77</sup>

Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyebilir. Tedavide plazmaferez, intravenöz immünoglobulin, rituksimab, eculizumab, bortezomib kullanılmaktadır. Ancak bu tedavileri birbiri ile kıyaslayan randomize kontrollü çalışma yoktur.<sup>78</sup>

Aktif hümmoral rejeksiyon tanısı için gereken üç koşul aşağıda belirtilmiştir:<sup>75</sup>

##### 1. Akut doku hasarının histolojik kanıtı

•Mikrovasküler inflamasyon (g>0 ve/veya ptk>0); rekürren veya de novo glomerülo nefrit olmamalı, ptk≥1 olması glomerülit olmadan tanı için yeterli değil

•İntimal ya da transmural arterit (v>0)

•Akut trombotik mikroangiopati (diğer nedenleri dışlanmış olmalıdır)

•Akut tübüler hasar (ortaya konabilen başka bir nedeni olmamalıdır)

##### 2. Antikor ile vasküler endotel etkileşiminin kanıtı

- Peritübüler kapillerlerdeki lineer C4d boyanması
- En az orta şiddette mikrovasküler inflamasyon ( $[g + ptk] \geq 2$ )
- Biyopside endotel zedelenmesini gösteren gen transkriptlerindeki artmış ekspresyon (doğru ve uygun validasyonu yapılmış ise)

### 3. Dolaşımda donör spesifik antikorların serolojik kanıtı

(ptk) Peritübüler kapillaritis :

- ptk0 : Belirgin kortikal ptk yok ya da  $<10$  ptk'de inflamasyon
- ptk1 :  $\geq 10$  ptk'de kapillaritis , luminal inflamatuvar hücre sayısı maksimum 3-4
- ptk2 :  $\geq 10$  ptk'de kapillaritis , luminal inflamatuvar hücre sayısı maksimum 5-10
- ptk3 :  $\geq 10$  ptk'de kapillaritis , luminal inflamatuvar hücre sayısı  $>10$

(g) Glomerülit

- g0 : Glomerülit yok
- g1 :  $< 25$  glomerülde glomerülit
- g2 :  $25-75$  glomerülde segmental yada global glomerülit
- g3 :  $>75$  glomerülde (çoğunlukla global) glomerülit

**Histolojik bulgular:** Aktif humoral rejeksiyonda histolojik bulgu olarak; endotelial ödem, arterioller fibrinoid nekroz, glomerüler kapillerde fibrin trombusu ve şiddetli vakalarda kortikal nekroz görülebilir. Bazı vakalarda sadece akut tübüler nekroz olarak görülebilir.<sup>79</sup> Ağır vaskülit, glomerüler kapiller ve peritübüler kapillerlerde nötrofilik infiltrasyon, fibrinoid nekroz, fibrin trombusu ve interstisyel hemoraji akut humoral rejeksiyonda akut hücrel rejeksiyona göre daha sık görülmektedir.

**C4d boyanma:** C4d klasik komplemen yolunun yıkım ürünlerinden biridir. Greft endotel hücreleri üzerinde antijen-antikor kompleksi oluştuğunda komplemen klasik yolunun aktifleşmesi ile C4 açığa çıkar. Bağlı C4 proteolitik parçalanma ile C4a ve C4b olmak üzere ikiye ayrılır. C4b daha sonra C4d'ye dönüşür. C4d, endotel ve kollajen bazal membranlarına kovalent olarak sıkıca bağlı kalarak komplemen aktivasyonu ile antikor aracılı hasarın immünolojik göstergesi olarak kullanılabilir.

Normal böbreklerde glomerül, mezangium ve vasküler bölgede C4d tespit edilebilir fakat peritübüler kapillerlerde C4d birikimi sadece renal allogreftte tanımlanmıştır ve verici antijenine karşı gelişen komplemen aktivasyonunu gösterir. *Banff* sınıflaması immünfloresan

ile pozitif C4d'yi "skar veya nekrotik alanları içine almayan korteks veya medulladaki peritübüler kapillerlerde geniş lineer boyanma" olarak tanımlar.<sup>80</sup>

Yapılan çalışmalar DSA varlığı ile C4d boyanması arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. C4d'nin DSA varlığı için duyarlılık ve özgüllüğünü araştıran bir çalışmada; C4d boyanmasının DSA varlığı için %95 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.<sup>79,81</sup> Bununla birlikte DSA pozitif hastalarda C4d pozitifliğinin daha kötü greft fonksiyonu ve sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>82,83</sup>

C4d boyanma 2003 yılında *Banff* sınıflamasına dahil edildi.<sup>84</sup> Fakat aktif hümmoral rejeksiyon tanısında C4d kullanımının eksiklikleri vardır;

- ABO uyumsuz böbrek nakli alıcılarında histolojik hasar bulguları olmadan da diffüz peritübüler kapiller C4d boyanması görülebilir. Bu duruma greft akomodasyonu denir.

- Bazı aktif hümmoral rejeksiyon vakalarında DSA ve histolojik hasar kanıtları olmasına rağmen C4d negatiftir. Nakilin zamanı, tipi veya C4d tespiti için kullanılan teknik C4d yorumlanması veya varlığını etkileyebilir. Bu durum C4d negatif akut hümmoral rejeksiyon olarak adlandırılır.<sup>85</sup>

#### 4.4.1.3. Miks Akut Rejeksiyon

Akut hümmoral ve hümmresel rejeksiyonun bir greftte aynı anda bulunmasıdır. Tahmini sıklığı zaman içerisinde çeşitli çalışmalarda değişmektedir.

#### 4.4.2. Kronik Aktif Antikor Aracılı (Hümmoral) Rejeksiyon

Aktif hümmoral ile kronik aktif hümmoral rejeksiyon tanısı arasındaki tek fark histolojik olarak kronik hasarın gösterilmesidir. Kronik aktif hümmoral rejeksiyon genellikle nakil sonrası geç dönemde (nakil sonrası >6 ay) gelişir ve akut hümmoral rejeksiyon öyküsünden bağımsızdır.<sup>86</sup>

2019 *Banff* sınıflamasına göre kronik aktif hümmoral rejeksiyon için aşağıdaki 3 koşulun olması gerekir.<sup>75</sup>

### 1. Kronik doku hasarının morfolojik kanıtı

• Transplant glomerülopati (cg>0); rekürren veya de novo glomerülonefrit ve kronik trombotik mikroanjyopati (TMA) olmamalı

• Ağır peritübüler kapiller bazal membran multilamellasyonu (ptcml=1)

• Yeni gelişimli arterial intimal fibrozis (cv>0)

2. Antikor ile vasküler endotel etkileşiminin kanıtı (peritübüler kapillerin C4d ile boyanması)

### 3. Dolaşımda donör spesifik antikorların serolojik kanıtı

(cg) Kronik transplant glomerülopati: En şiddetli lezyon içeren glomerülde bazal membran duplikasyonu gösteren kapiller %'si

• cg0 : IM ya da EM ile glomerüler bazal membran duplikasyonu yok

• cg1a : IM ile bazal membran duplikasyonu yok fakat EM ile en az 3 glomerüler kapillerde bazal membran duplikasyonu mevcut

• cg1b : IM ile %1-25 kapillerde bazal membran duplikasyonu

• cg2 : IM ile %26-50 kapillerde bazal membran duplikasyonu

• cg3 : IM ile >%50 kapillerde bazal membran duplikasyonu

(ptcml) Peritübüler kapiller bazal membran multilamellasyonu:

• ptcml1 : EM ile bir kapillerde  $\geq 7$  lamellasyon ve ek iki kapillerde  $\geq 5$

lamellasyon varlığı

(cv) Arterial intimal fibrozis: Arter lümeni alanında fibröz intimal kalınlaşma %'si

• cv0 : Arter lümenal alanında daralma yok

• cv1 : En çok etkilenen arterin lümenal alanında  $\leq 25\%$  daralma

• cv2 : En çok etkilenen arterin lümenal alanında %26-50 daralma

• cv3 : En çok etkilenen arterin lümenal alanında >%50 daralma

#### 4.4.3. Kronik Aktif T Hücre Aracılı (Hücreyel) Rejeksiyon

2019 *Banff* sınıflamasında önceki sınıflamalardan farklı olarak kronik aktif hücreyel rejeksiyon tanısı için akut hücreyel rejeksiyon veya borderline değişiklik bulguları eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir.

Kronik aktif hücreyel rejeksiyon *Banff* sınıflaması;<sup>75</sup>

**1. Grade IA:** Sklerotik kortikal parankimin >%25'inde (i-IFTA2 veya i-IFTA3) VE total kortikal parankimin >%25'inde (ti2 veya ti3) interstisyel inflamasyon + orta derecede tübülitis (t2 veya t-IFTA2)

**2. Grade IB:** Sklerotik kortikal parankimin >%25'inde (i-IFTA2 veya i-IFTA3) VE total kortikal parankimin >%25'inde (ti2 veya ti3) interstisyel inflamasyon + şiddetli derecede tübülitis (t3 veya t-IFTA3)

**3. Grade II:** Kronik allograft arteriopatisi (fibrotik alanda mononükleer hücre infiltrasyonu ile arterioller intimal fibrozis)

#### 4.5. Böbrek Naklinde Graft ve Hasta Sağkalımı

Son yıllarda gerek hasta seçiminde gerek immünsupresif tedavi yönetimindeki gelişmeler ile böbrek nakli sonrası hem graft hem de hasta sağkalımında belirgin ilerlemeler olmuştur. Böbrek nakli sonrasında 1. yıl graft sağkalım oranları önemli oranda artarak %90'ların üzerine çıkarken, 1. yıl sonrası graft kaybı oranları azalmakla birlikte önemini korumaktadır.

Gecikmiş graft fonksiyonu, anti HLA antikorlar, vericinin canlı /kadavra olması, vericinin hastalıkları, nakil öncesi diyalize girme süresi ve birçok faktör erken dönem graft sağkalımını etkilemektedir;

• Gecikmiş graft fonksiyonu, hem erken hem de geç dönem graft sağkalımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Tek merkezli 518 böbrek nakilli hasta ile yapılan bir çalışmanın çok değişkenli analizlerinde gecikmiş graft fonksiyonunun 1. yıl graft sağkalımı üzerine en önemli etkiye sahip faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>87</sup>

- Anti HLA antikorlar; 23 merkezin katıldığı 2278 böbrek nakilli hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, anti HLA antikoru pozitif 500 hastanın 1. yılda greft kaybı oranı %6,6 iken HLA antikoru negatif 1778 hastanın 1. yılda greft kaybı oranı %3,3 saptanmıştır.<sup>88</sup>

- Kadavra vericiden yapılan böbrek nakillerinde 1. yıl greft sağkalımı oranı canlı vericiden böbrek nakilli hastalara göre daha düşüktür. Özellikle kadavra nakillerde verici yaşının artması greft sağkalımını olumsuz etkilemektedir. İngiltere’de 6490 kadavra böbrek nakilli hasta ile yapılan kohort çalışmada, verici yaşı >60 olan hastalarda 1. yıl greft sağkalımı oranı verici yaşı <40 olan hastalara göre daha düşük saptanmıştır.<sup>89</sup>

- Kadavra nakillerde verici ölüm nedeni ve komorbiditeleri de erken dönem greft sağkalımını etkilemektedir. İskemik beyin hasarı olan kadavra nakillerde diğer kadavra nakillere göre 1 yıllık greft sağkalım oranı daha düşük saptanmıştır.<sup>90</sup>

- Preemptif böbrek nakillerinde erken ve geç dönem greft sağkalım oranlarının böbrek nakli önce diyalize giren hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>91</sup>

Uzun dönem greft sağkalımını etkileyen faktörler;

- Nakil sonrası 1. yıldaki greft fonksiyonu uzun dönem greft sağkalımını etkilemektedir.<sup>92,93</sup>

- Akut rejeksiyon öyküsü; 63.045 böbrek nakilli hasta ile yapılan 10 yıllık izlem çalışmasında ilk 6 ay içerisinde akut rejeksiyon öyküsü olan hastalarda akut rejeksiyon öyküsü olmayan hastalara göre kronik allogreft nefropati riskinin 5,2 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>94</sup>

- HLA uyumsuzluk derecesi arttıkça uzun dönem greft sağkalımının azaldığı gösterilmiştir.<sup>44</sup> Ayrıca sensitize hastalarda da uzun dönem greft sağkalımları daha düşük saptanmıştır. OPTN verileri kullanılarak 1997-2014 yılları arasında böbrek nakilli hastalar değerlendirildiğinde yüksek sensitize hastalarda (PRA>%80) 10 yıllık greft sağkalım oranı %43,9 saptanırken, sensitize olmayan hastalarda 10 yıllık greft sağkalım oranı %52,4 saptanmıştır.<sup>95</sup>

- Kadavra verici, vericinin yaşlı ve çok genç olması, alıcı yaşının büyük olması, soğuk iskemi süresinin uzun olması uzun dönem greft sağkalımını negatif yönde etkileyen faktörlerdendir.<sup>87,96,97</sup>

- İlaç uyumsuzluğu uzun dönem greft sağkalımına etki eden en önemli faktörlerden biridir. 36 çalışmanın değerlendirildiği metaanaliz çalışmasında ilaç uyumsuzluğunun greft kaybını riskini 7 kat artırdığı gösterilmiştir.<sup>98</sup>

• Nakil sonrası gelişen hipertansiyon uzun dönem greft ve hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir.<sup>99</sup> Nakil sonrası hipertansiyon geliştiğinde immünsupresif tedavi (takrolimus, kortikosteroidler, siklosporin), gecikmiş greft fonksiyonu, kronik greft disfonksiyonu, renal arter stenoza açısından hasta değerlendirilmelidir.

• CMV seropozitifliği de infeksiyon ilişkili sitokin aktivasyonu ve greft hasarına bağlı olarak erken ve geç dönem greft sağkalımını etkilemektedir.<sup>100</sup>

Türkiye’de 2018 yılı verilerine bakıldığında, 2018 yılı içerisinde böbrek nakil hastalarında ölüm oranı %4,31 iken ölüm dahil greft kaybı oranı %6,15’tir.

Avrupa ve ABD’de greft ve hasta sağkalım oranları **Tablo 4.6-7’de** verilmiştir. Graft sağkalım oranlarının 1. yılda %90’ların üstüne çıktığı ve canlı vericilerde greft sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Türkiye’de ölüm nedenlerinde en sık infeksiyon (%41,31), 2. sırada kardiyovasküler nedenler (%27,54), 3. sırada serebrovasküler nedenler (%6,59) yer almaktadır. Ölen hastaların %55,69’u kadavra vericiden, %44,31’i canlı vericiden böbrek nakilli hastalardır.<sup>10</sup> ABD’de ölüm nedenlerinde malignite (%17) ve artimi/kardiyak arrest (%17) en başta yer almakta iken bu iki nedeni infeksiyon (%11) izlemektedir.<sup>5</sup>

**Tablo 4.6.** Avrupa’da Graft ve Hasta Sağkalımı<sup>101</sup>

| Verici tipi | 1 yıl | 2 yıl | 5 yıl |
|-------------|-------|-------|-------|
| Kadavra     |       |       |       |
| Graft       | %92,6 | %90   | %81,6 |
| Hasta       | %98   | %96,7 | %92,3 |
| Canlı       |       |       |       |
| Graft       | %96,6 | %94,8 | %87,9 |
| Hasta       | %99,2 | %98,4 | %95,1 |

**Tablo 4.7.** ABD’de Graft ve Hasta Sağkalımı<sup>5</sup>

| Verici tipi | 1 yıl | 5 yıl | 10 yıl |
|-------------|-------|-------|--------|
| Kadavra     |       |       |        |
| Graft       | %93,1 | %76,6 | %49,7  |
| Hasta       | %96,8 | %86,5 | %64,4  |
| Canlı       |       |       |        |
| Graft       | %97,5 | %84,8 | %65,3  |
| Hasta       | %99,1 | %93,6 | %79,3  |

İmmüsupresif tedavi yönetimindeki gelişmelerin etkisi henüz uzun dönem sağkalıma yansımamıştır. Daha başarılı uzun dönem sonuçların elde edilebilmesi için; daha iyi kardiyovasküler hastalık yönetimine, malignite riskinin azaltılmasına, greft fonksiyonunu daha iyi koruyacak ve kronik rejeksiyonu azaltacak immüsupresif stratejilerin geliştirilmesine, böbrek nakil disfonksiyonunun daha iyi izlem ve erken tanısına ihtiyaç vardır.



## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Çalışma Protokolü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2015-Temmuz 2020 yılları arasında böbrek nakli yapılmış olan hastaların hastane kayıt sistemi ve izlem dosyalarından elde edilen klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.08.2020 tarihinde İ7-465-20 sayı numaralı karar ile alınmıştır.

Hastane veri tabanı ve dosya bilgileri ile hastaların nakil tarihi, alıcı yaşı, alıcı cinsiyeti, nakil tipi, SDBY'ne neden olan primer böbrek hastalığı, nakil öncesi uygulanan renal replasman tedavi türü ve süresi, nakil sayısı, kan transfüzyon öyküsü, gebelik öyküsü, nakil öncesi desensitizasyon gerekliliği, canlı vericilerin kan bağı durumu, verici yaşı ve cinsiyeti, vericinin nakil öncesi GFH değeri, ABO kan grubu uyumu, HLA doku uyumu, CDC-XM, FCXM, PRA düzeyi, nakil sonrası aldığı immünsupresif indüksiyon ve idame tedavisi, hastanede yatış süresi, nakil sonrası gelişen medikal komplikasyonlar ve infeksiyonlar, hastaneden çıkış kreatininini kayıt altına alınmıştır. Hastaların 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve sonrasında yıllık kreatinin, GFH, spot idrarda protein/kreatinin, FK düzeyleri taranmış; takiplerde BK viremi, fırsatçı infeksiyon, malignite gelişimi, idrar yolu infeksiyonu, immünolojik komplikasyon, greft kaybı ve ölüm incelenmiştir.

Hastaların eGFH bilgisayar ortamında MDRD ve CKD-EPI formülü ile hesaplandı.<sup>102</sup> Laboratuvar tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştı.

HLA tiplendirme, çapraz uyum testi (crossmatch, XM) ve PRA testi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Doku Tiplendirme Laboratuvarı'nda çalışılmıştı. HLA tiplendirme, DNA bazlı PCR yöntemi LIFECODES HLA-SSO Typing Kits ile çalışılmıştı. PRA tarama ve tanımlama Luminex ve single antijen bead tekniği boncuk temelli immunoassay ile çalışılmıştı. CDC-XM testi manuel olarak değerlendirilirken FCXM testi Beckman Navios cihazı ile değerlendirilmişti.

Nakil sonrası yapılan greft biyopsileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Banff 2019 sınıflamasına göre yeniden değerlendirilerek kayıt altına alındı.

## 5.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Ocak 2015-Temmuz 2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaş altı olmak
- Ölüm ya da greft kaybı dışındaki nedenlerden dolayı 6 aydan kısa sürede takipten çıkmış olmak
- Başka merkezde nakil olup anti HLA antikor durumu bilinmeyen hastalar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2015-Temmuz 2020 yılları arasında 255 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. 18 yaş altı nakil yapılan 28 hasta, 6 aydan kısa süreli merkezimizin takibinde kalmış olan 16 hasta çalışmaya alınmamıştır. Bu hastalar çıkarıldığında 211 hasta çalışmaya alınmıştır.

## 5.3. Merkezimizde Uygulanmakta Olan İmmünsüpresif Tedavi

Merkezimizde immünsüpresif tedavi uygulaması şu şekilde yapılmıştır:

- Nakil öncesi -1. günde metilprednizolon 0,5 mg/kg/gün, takrolimus 0,1 mg/kg/gün, mikofenolat mofetil 2000 mg/gün ya da mikofenolik asit 1440 mg/gün
- Nakil günü metilprednizolon 2x250 mg intravenöz, takrolimus 0,1 mg/kg/gün, mikofenolat mofetil 2000 mg/gün ya da mikofenolik asit 1440 mg/gün, varsa indüksiyon tedavisi olarak ATG 100 mg/gün ya da basiliximab 20 mg/gün
- Nakil sonrası +1. günde metilprednizolon 2x250 mg intravenöz (ATG varsa akşamki doz verilmez), takrolimus 0,1 mg/kg/gün, mikofenolat mofetil 2000 mg/gün ya da mikofenolik asit 1440 mg/gün, varsa indüksiyon tedavisi olarak ATG 100 mg/gün
- Nakil sonrası +2. günde metilprednizolon 2x250 mg intravenöz (ATG varsa sadece sabah 125 mg), takrolimus 0,1 mg/kg/gün, mikofenolat mofetil 2000 mg/gün ya da mikofenolik asit 1440 mg/gün, varsa indüksiyon tedavisi olarak ATG 100 mg/gün
- Nakil sonrası +3. günde metilprednizolon 1 mg/kg/gün, takrolimus 0,1 mg/kg/gün, mikofenolat mofetil 2000 mg/gün ya da mikofenolik asit 1440 mg/gün

- Nakil sonrası +4. günde metilprednizolon 1 mg/kg/gün, takrolimus 0,1 mg/kg/gün, mikofenolat mofetil 2000 mg/gün ya da mikofenolik asit 1440 mg/gün, varsa indüksiyon tedavisi olarak basiliximab 20 mg/gün

Kortikosteroid dozu indüksiyon sonrası 1 mg/kg/gün 3 gün aldıktan sonra 3 güne bir 8 mg azaltılarak 24 mg'a düşürülmektedir. 3. ayın sonunda 4 mg'a düşülecek şekilde azaltılmaktadır. Takrolimus kan düzeyi hedefleri ilk 1 ay 9-10 ng/ml, 1-3 ay 6-8 ng/ml, 6 ay ve sonrası 5-8 ng/ml olacak şekilde doz düzenlenmektedir.

#### 5.4. Hastalar ile İlgili Tanımlar

- **Preemptif böbrek nakli:** Nakil öncesi diyaliz süresinin 15 günden kısa olması veya diyalize girmeden nakil yapılması durumudur.

- **Gecikmiş greft fonksiyonu:** Nakil sonrası ilk hafta içerisinde hastalarda anüri veya oligüri ile birlikte diyaliz gereksinimi olması olarak kabul edilmiştir.

- **Akut rejeksiyon:** Nakil sonrası serum kreatinin yüksekliği saptanan hastalarda böbrek biyopsi sonucuna göre akut rejeksiyon olarak raporlanan veya biyopsi yapılamayan hastalarda akut rejeksiyon tedavisi verilen durumlardır.

- **Kronik allogreft hasarı:** Nakil sonrası geç dönemde serum kreatinin düzeyinin artması ve bunu açıklayacak herhangi başka bir nedenin saptanmaması durumudur.

- **Greft sağkalımı:** Nakil sonrasında SDBY gelişimi ile RRT ihtiyacı olmasına kadar veya fonksiyonel greft ile son takip süresine kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir.

- **Hasta sağkalımı:** Nakilden hasta ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

#### 5.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, uç değerler ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi veya One-Way ANOVA, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis Testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. İki'den fazla grupta, değişkenler arasında fark saptandığında, farkın kaynaklandığı grubun tespiti için Bonferroni düzeltmesi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı.

Greft sağkalımına etki eden bağımsız faktörlerin tespiti için tek değişkenli analizde  $p < 0,25$  olan değişkenler dikkate alındı. Bu değişkenlerden log rank p değeri  $> 0,25$  olanlar, log minus log eğrisi paralel olmayanlar analizden çıkarıldı. Korelasyon analizinde iki değişkenin arasındaki korelasyon katsayısı 0,6'nın üzerinde olduğunda log rank p değeri daha büyük olan veya klinik anlamlılığı daha düşük olan analizden çıkarıldı. Kalan değişkenler cox regresyon analizine dahil edildi ve bağımsız risk faktörleri için hazard oranları hesaplandı. Hesaplamalar sonucu oluşan rezidüeller değerlendirilerek dönemsel riskin oransallığı ve modelin doğruluğu test edildi.

$P < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Hastaların Genel Özellikleri

#### 6.1.1. Alıcı-Verici Özellikleri

Çalışmamıza alınan böbrek nakil alıcı ve vericilerinin genel özellikleri **Tablo 6.1**'de sunulmuştur.

Çalışmadaki hastaların 68'i kadın (%32,2), 143'ü erkekti (%67,8). Hastaların yaş ortalaması  $41,7 \pm 12,3$  olarak bulundu.

Nakil öncesi RRT alan hastaların %61,1'inin HD'ye, %9'unun PD'ye girdiği; 75 hastaya (%35,5) preemtif nakil uygulandığı görüldü. Nakil öncesi ortalama diyaliz süresi  $42,8 \pm 73,7$  aydı.

Hastaların 22'sinde (%10,4) daha önceden böbrek nakil öyküsü olduğu, 68 kadın hastanın 32'sinde (%46,4) gebelik öyküsü olduğu, tüm hastaların 48'inde (%22,7) nakil öncesi kan transfüzyon öyküsü olduğu saptandı.

SDBY'ye neden olan primer böbrek hastalığı hastaların %27'sinde bilinmiyordu. Bilinen nedenler arasında ilk sırada kronik glomerülonefrit (%23,2), ikinci sırada VUR, obstruktif üropati ve kronik piyelonefrite bağlı TIN (%12,3), üçüncü sırada diyabetik nefropati (%11,8) tespit edildi.

Vericilerin 125'i kadın (%59,2), 86'sı erkekti (%40,8). Yaş ortalaması  $48,7 \pm 12,2$  olarak bulundu. 46'sı kadavra (%21,8), 165'i (%78,2) canlı vericilerden oluşmaktaydı. Canlı vericilerin 113'ü (%53,6) akraba, 52'si (%24,6) akraba dışı (eş, çapraz) vericilerdi. Akraba vericileri en sık anne (%17,5), ikinci sıklıkta kız kardeş (%11,4), üçüncü sıklıkta baba (%9,5) oluşturmaktaydı (Tablo 4.1).

Vericilerin nakil öncesi MDRD formülü ile GFH değerleri ortalama  $95 \pm 23,8$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

**Tablo 6.1.** Alıcı-Verici Genel Özellikleri

| Parametreler                                           | Tüm Hastalar (n=211) |
|--------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Alıcı ile İlgili Bilgiler</b>                       |                      |
| <b>Cinsiyet</b>                                        |                      |
| Kadın, n (%)                                           | 68 (32,2)            |
| Erkek, n (%)                                           | 143 (67,8)           |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>                       |                      |
| Ortalama±SS                                            | 41,7±12,3            |
| Median                                                 | 42                   |
| Min-Maks                                               | 18-71                |
| <b>Nakil Öncesi Diyaliz Tipi</b>                       |                      |
| Preemptif, n (%)                                       | 75 (35,5)            |
| HD, n (%)                                              | 129 (61,1)           |
| PD, n (%)                                              | 19 (9)               |
| <b>Nakil Öncesi Diyaliz Süresi (ay)</b>                |                      |
| Ortalama±SS                                            | 42,8±73,7            |
| Median                                                 | 3                    |
| Min-Maks                                               | 0-300                |
| <b>Önceki Nakil Öyküsü, n (%)</b>                      | 22 (10,4)            |
| <b>Nakil Öncesi Gebelik, n (%), n=68</b>               | 32 (46,4)            |
| <b>Nakil Öncesi Kan Transfüzyonu, n (%)</b>            | 48 (22,7)            |
| <b>SDBY Etiyoloji</b>                                  |                      |
| Bilinmiyor, n (%)                                      | 57 (27)              |
| Glomerülonefrit, n (%)                                 | 49 (23,2)            |
| TIN+VUR+ON+PN, n (%)                                   | 26 (12,3)            |
| Diyabet, n (%)                                         | 25 (11,8)            |
| Konjenital, n (%)                                      | 19 (9)               |
| Diğer, n (%)                                           | 18 (8,6)             |
| Hipertansiyon, n (%)                                   | 17 (8,1)             |
| <b>Verici ile İlgili Bilgiler</b>                      |                      |
| <b>Cinsiyet</b>                                        |                      |
| Kadın, n (%)                                           | 125 (59,2)           |
| Erkek, n (%)                                           | 86 (40,8)            |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>                       |                      |
| Ortalama±SS                                            | 48,7±12,2            |
| Median                                                 | 49                   |
| Min-Maks                                               | 2-75                 |
| <b>Nakil Tipi</b>                                      |                      |
| <b>Canlı, n (%)</b>                                    |                      |
| <b>Akraba nakil</b>                                    | <b>113 (53,6)</b>    |
| Anne                                                   | 37 (17,5)            |
| Kız kardeş                                             | 24 (11,4)            |
| Baba                                                   | 20 (9,5)             |
| Erkek kardeş                                           | 16 (7,6)             |
| Diğer                                                  | 10 (4,8)             |
| Kızı-Oğlu                                              | 6 (2,8)              |
| <b>Akraba dışı nakil</b>                               | <b>52 (24,6)</b>     |
| Eş                                                     | 50 (23,7)            |
| Çapraz                                                 | 2 (0,9)              |
| <b>Kadavra, n (%)</b>                                  | <b>46 (21,8)</b>     |
| <b>Nakil Öncesi GFH (MDRD,ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b> |                      |
| Ortalama±SS                                            | 95±23,8              |
| Median                                                 | 96                   |
| Min-Maks                                               | 25-211               |

GFH:glomerüler filtrasyon hızı, HD:hemodiyaliz, MDRD: “Modification of Diet in Renal Disease”, ON:obstruktif nefropati, PD:periton diyalizi, PN:pyelonefrit, SDBY:son dönem böbrek yetmezliği, SS:standart sapma, TIN:tubulointerstisyel nefrit, VUR:veziköüretal reflü

### 6.1.2. Nakil ile İlgili Özellikler

Çalışmamıza alınan hastaların nakil ile ilgili özellikleri **Tablo 6.2**'de sunulmuştur.

Merkezimizde yapılan böbrek nakillerinin tamamı ABO uyumludur. HLA uyumu değerlendirildiğinde tam uyumlu nakil hastaların 18'inde (%8,5) yapılmıştı.

Kadavra vericisi olan böbrek nakillerinin 34'ünde soğuk iskemi süresi bilgilerine ulaşılmış olup soğuk iskemi süresi ortalama  $11,7 \pm 3,3$  olarak bulundu.

Nakil öncesi CDC-XM B lenfosit testi pozitif olan 4 hasta var iken, CDC-XM T lenfosit testi pozitif olan hasta yoktu. Hastaların 10'unda FCXM B lenfosit testi pozitif iken, 2'sinde (%0,9) FCXM T lenfosit testi pozitif saptandı. FCXM T lenfosit testi pozitif olan 2 hastanın birinde MCS değeri 9 iken, diğerinde MCS değeri 67 olarak saptanmış olup her iki hastaya da desensitizasyon sonrası nakil yapılmıştı.

Nakil öncesi hastaların 120'sinde (%56,9) PRA negatif, 58'inde (%27,5) DSA dışı HLA antikor pozitif, 33'ünde (%15,6) DSA pozitif saptandı. DSA pozitif hastaların 15'inde (%7,1) sınıf I antikor, 15'inde (%7,1) sınıf II antikor, 3'ünde (%1,4) sınıf I+II antikor pozitif. DSA dışı HLA antikor pozitif hastaların 12'sinde (%20,7) sınıf I antikor, 25'inde (%43,1) sınıf II antikor, 21'inde (%36,2) sınıf I+II antikor pozitif.

Hastaların 6'sına desensitizasyon sonrası nakil yapılmış olup bu hastaların 2'sine FCXM T lenfosit pozitifliği, 4'üne yüksek MFI değerli DSA pozitifliği nedeniyle desensitizasyon uygulanmıştı. Desensitizasyon uygulanan hastaların 5'i İVİG tedavisi almış iken 1'i İVİG+Rituksimab tedavisi almıştı.

Nakil öncesi 59 hastaya (%28) indüksiyon tedavisi verilmemiş iken indüksiyon tedavisi verilen hastaların 86'sına (%40,7) IL-2 reseptör antagonisti, 66'sına (%31,3) ATG uygulanmıştı. İdame immünsupresif tedavi olarak en sık kortikosteroid, mikofenolat mofetil, takrolimus (%56,9) kombinasyonu verilmişti.

**Tablo 6.2.** Nakil ile İlgili Özellikler

| Parametreler                                    | Tüm Hastalar (n=211) |
|-------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Nakil ile İlgili Bilgiler</b>                |                      |
| <b>HLA Uyumsuzluğu, n (%)</b>                   |                      |
| 0                                               | 18 (8,5)             |
| 1                                               | 14 (6,6)             |
| 2                                               | 41 (19,4)            |
| 3                                               | 65 (30,8)            |
| 4                                               | 35 (16,6)            |
| 5                                               | 29 (13,8)            |
| 6                                               | 9 (4,3)              |
| <b>Soğuk İskemi Süresi (Saat), n=34</b>         |                      |
| Ortalama±SD                                     | 11,7±3,3             |
| Median                                          | 12                   |
| Min-Maks                                        | 4-18                 |
| <b>CDC-XM Pozitif, n (%)</b>                    | 4 (1,9)              |
| CDC-XM B Lenfosit Pozitif                       | 4 (1,9)              |
| CDC-XM T Lenfosit Pozitif                       | 0 (0)                |
| <b>FCXM Pozitif, n (%)</b>                      | 10 (4,7)             |
| FCXM B Lenfosit Pozitif                         | 10 (4,7)             |
| FCXM T Lenfosit Pozitif                         | 2 (0,9)              |
| <b>Nakil Öncesi PRA Negatif, n (%)</b>          | 120 (56,9)           |
| <b>Nakil Öncesi DSA Pozitif, n (%)</b>          | 33 (15,6)            |
| <b>DSA Sınıf, n (%)</b>                         |                      |
| Sınıf I                                         | 15 (7,1)             |
| Sınıf II                                        | 15 (7,1)             |
| Sınıf I+II                                      | 3 (1,4)              |
| <b>Nakil Öncesi DSA Dışı HLA Antikor, n (%)</b> | 58 (27,5)            |
| <b>DSA Dışı HLA Antikor Sınıf, n (%)</b>        |                      |
| Sınıf I                                         | 12 (20,7)            |
| Sınıf II                                        | 25 (43,1)            |
| Sınıf I+II                                      | 21 (36,2)            |
| <b>Desensitizasyon Yapılanlar, n (%)</b>        | 6 (2,8)              |
| <b>İndüksiyon Tedavisi, n (%)</b>               |                      |
| Yok                                             | 59 (28)              |
| Anti-IL2                                        | 86 (40,7)            |
| ATG                                             | 66 (31,3)            |
| <b>İdame İmmünsupresif Tedavi, n (%)</b>        |                      |
| KS+MMF+TAK                                      | 120 (56,9)           |
| KS+MPA+TAK                                      | 87 (41,2)            |
| KS+TAK                                          | 2 (0,9)              |
| KS+AZA+TAK                                      | 1 (0,5)              |
| KS+AZA+CSA                                      | 1 (0,5)              |

ATG:anti-timosit globulin, AZA:azatiopürin, CDC-XM: "Complement Dependent Cytotoxicity Crossmatch",

DSA:donör spesifik antikor,

FCXM: "Flow Cytometry Crossmatch", HLA: "Human Leucocyte Antigen", IL-2:interlökin-2,

KS:kortikosteroid, MMF:mikofenolat mofetil,

MPA: "Mycophenolic acid", PRA:panel reaktif antikor, SS:standart sapma, TAK:takroilimus

### 6.1.3. Nakil Sonrası Dönem ile İlgili Özellikler

Çalışmamıza alınan hastaların nakil sonrası dönemdeki izlem süreleri, medikal komplikasyonlar, greft kaybı ve ölüm sayıları **Tablo 6.3**'te sunulmuştur.

Nakil sonrası ortalama hospitalizasyon süresi  $12,5 \pm 6,9$  gün, ortalama izlem süresi  $42,8 \pm 19,1$  ay olarak bulundu.

İmmünolojik komplikasyonlar değerlendirildiğinde; 173 hastada (%82) akut rejeksiyon saptanmamış olup, 29 hasta (%13,7) 1 kez akut rejeksiyon, 7 hasta (%3,3) 2 kez akut rejeksiyon, 2 hasta (%0,9) 3 kez akut rejeksiyon geçirmişti. 5 hastada birinci yıl sonrası akut rejeksiyon görüldü. Akut rejeksiyonlar içerisinde en sık hücrel+hümorale (miks) rejeksiyon saptandı. Toplamda 6 hastada (%2,8) kronik rejeksiyon görülmüş olup, kronik rejeksiyonların tümü kronik aktif hümorale rejeksiyondü. Hastaların 16'sında (%7,6) gecikmiş greft fonksiyonu görülmüş iken, bu hastaların 14'ü kadavra vericiden böbrek nakilleriydi. Nakil sonrası 43 hastada DSA bakılmış olup bu hastaların 34'ünde (%79) DSA dışı antikor, 9 hastada (%21) DSA varlığı saptandı. Bu 43 hastanın 5'inde (%11,6) *de novo* DSA gelişimi söz konusuydu.

Hastaların 40'ında (%19) BK virüs enfeksiyonu, 78'inde (%37) idrar yolu enfeksiyon atağı gözlemlendi. BK virüs dışındaki fırsatçı enfeksiyonlardan en sık CMV enfeksiyonu (%12,8) görüldü. 27 hastada (%12,8) COVID enfeksiyonu saptandı. 8 hastada (%3,8) nakil sonrası yeni gelişimli malignite görüldü.

Hastaların 25'inde (%11,8) greft kaybı, 20'sinde (%9,5) ölüm gerçekleşti.

**Tablo 6.3.** Nakil Sonrası Dönem ile İlgili Özellikler

| Parametreler                                      | Tüm Hastalar (n=211) |
|---------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Nakil Sonrası Dönem ile İlgili Bilgiler</b>    |                      |
| <b>Nakil Sonrası Hospitalizasyon Süresi (Gün)</b> |                      |
| Ortalama $\pm$ SS                                 | 12,5 $\pm$ 6,9       |
| Median                                            | 10                   |
| Min-Maks                                          | 6-51                 |
| <b>Nakil Sonrası İzlem Süresi (Ay)</b>            |                      |
| Ortalama $\pm$ SS                                 | 42,8 $\pm$ 19,1      |
| Median                                            | 43                   |
| Min-Maks                                          | 1-81                 |
| <b>Akut Rejeksiyon Sayısı, n (%)</b>              |                      |
| 0                                                 | 173 (82)             |
| 1                                                 | 29 (13,7)            |
| 2                                                 | 7 (3,4)              |
| 3                                                 | 2 (0,9)              |
| <b>Akut Rejeksiyon Türü, n (%)</b>                |                      |
| Hücrel+Hümorale Rejeksiyon                        | 11 (5,2)             |
| Biyopsisi Olmayan                                 | 9 (4,3)              |
| Akut Hücrel Rejeksiyon                            | 8 (3,8)              |
| Aktif Hümorale Rejeksiyon                         | 6 (2,8)              |

|                                                 |            |
|-------------------------------------------------|------------|
| Borderline                                      | 4 (1,9)    |
| <b>Kronik Rejeksiyon Sayısı, n (%)</b>          | 6 (2,8)    |
| <b>Gecikmiş Greft Fonksiyonu, n (%)</b>         | 16 (7,6)   |
| <b>Nakil Sonrası DSA, n (%), n=43</b>           |            |
| Yok                                             | 34 (79)    |
| Sınıf I                                         | 2 (4,7)    |
| Sınıf II                                        | 6 (14)     |
| Sınıf I+II                                      | 1 (2,3)    |
| <b>BK Virüs İnfeksiyonu, n (%)</b>              | 40 (19)    |
| <b>İdrar Yolu İnfeksiyonu Geçirenler, n (%)</b> | 78 (37)    |
| <b>Fırsatçı İnfeksiyonlar, n (%)</b>            |            |
| CMV                                             | 27 (12,8)  |
| İnfluenza                                       | 3 (1,4)    |
| PCP                                             | 2 (0,9)    |
| Zona                                            | 2 (0,9)    |
| Mantar                                          | 1 (0,5)    |
| Tbc                                             | 1 (0,5)    |
| Parvovirüs                                      | 1 (0,5)    |
| <b>COVID İnfeksiyonu, n (%)</b>                 | 27 (12,8)  |
| <b>Malignite Gelişimi, n (%)</b>                | 8 (3,8)    |
| <b>Greft Kaybı (Var/Yok)</b>                    |            |
| Var, n (%)                                      | 25 (11,8)  |
| Yok, n (%)                                      | 186 (88,2) |
| <b>Ölüm (Var/Yok)</b>                           |            |
| Var, n (%)                                      | 20 (9,5)   |
| Yok, n (%)                                      | 191 (90,5) |

CKD-EPI: "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration", CMV: "Sitomegalovirüs", DSA: donör spesifik antikor, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, MDRD: "Modification of Diet in Renal Disease", PCP: "Pneumocystis Jiroveci Pnömonisi", SS: standart sapma, Tbc: tüberküloz

## 6.2. Gruplar Arası Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

Böbrek nakli öncesi yapılan immünolojik değerlendirmeye göre hastalar DSA pozitif (33 hasta), DSA dışı HLA antikor pozitif (58 hasta), HLA antikor negatif (120 hasta) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu üç grubun alıcı-verici, nakil ile ilgili ve nakil sonrası dönem ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılmaları **Tablo 6.4**'te verilmiştir.

DSA pozitiflerde 17 kadın (%51,5), 16 erkek (%48,5), DSA dışı HLA antikor pozitiflerde 18 kadın (%31), 40 erkek (%69), HLA antikor negatiflerde 33 kadın (%27,5), 87 erkek (%72,5) hasta saptanırken DSA pozitiflerde kadın sayısı anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0,032)

Hastaların yaş ortalaması DSA pozitiflerde 44,6±11,8, DSA dışı antikor pozitiflerde 41,6±12, HLA antikor negatiflerde 40,9±12,5 olarak saptandı. Gruplar arasında hastaların yaşı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,32)

Nakil öncesi diyaliz türlerine bakıldığında DSA pozitif grupta 17 hastanın (%51,5) HD'e, 2 hastanın (%6,1) PD'e, 7 hastanın (%21,2) HD+PD'e girdiği, 7 hastaya (%21,2) preemtif nakil yapıldığı görüldü. DSA dışı HLA antikor pozitif grupta 37 hastanın (%63,8) HD'e, 3 hastanın (%5,2) PD'e, 1 hastanın (%1,7) HD+PD'e girdiği, 17 hastaya (%29,3) preemtif nakil yapıldığı görüldü. HLA antikor negatif grupta 63 hastanın (%52,5) HD'e, 2 hastanın (%1,7) PD'e, 4 hastanın (%3,3) HD+PD'e girdiği, 51 hastaya (%42,5) preemtif nakil yapıldığı görüldü. Diyaliz tipleri açısından gruplar arasında anlamlı derecede fark bulundu ( $p<0,001$ ). Ayrıca DSA pozitif hastalarda PD'e giren hasta sayısı anlamlı olarak fazla ( $p<0,001$ ) saptanırken HLA antikor negatif hastalarda preemtif nakil sayısı anlamlı derecede fazla bulundu ( $p=0,039$ ).

Sensitizasyon açısından risk yaratabilecek faktörlere bakıldığında anti-HLA antikor negatif hastalarda nakil öncesi diyaliz süresi anlamlı derecede daha kısa ( $p=0,006$ ) saptanırken daha önce nakil öyküsü olanlar DSA pozitif hastalarda anlamlı derecede fazla saptandı ( $p<0,001$ ). Gebelik ve kan transfüzyonu öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,23$  ve  $p=0,058$ ).

DSA pozitiflerdeki vericilerin 23'ü kadın (%69,7), 10'u erkek (%30,3), DSA dışı HLA antikor pozitiflerdeki vericilerin 33'ü kadın (%56,9), 25'i erkek (%43,1), HLA antikor negatiflerdeki vericilerin 69'u kadın (%57,5), 51'i erkek (%42,5) saptandı. Vericilerin DSA pozitiflerdeki yaş ortalaması  $49,5\pm11,8$ , DSA dışı HLA antikor pozitiflerdeki yaş ortalaması  $48,4\pm12,9$ , HLA antikor negatiflerdeki yaş ortalaması  $48,6\pm12,1$  olarak bulundu. Vericilerin cinsiyeti ve yaşı açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,41$  ve  $p=0,91$ ).

DSA pozitiflerde 23 canlı (%69,7), 10 kadavra (%30,3), DSA dışı HLA antikor pozitiflerde 40 canlı (%69), 18 kadavra (%31), HLA antikor negatiflerde 102 canlı (%85), 18 kadavra (%15) verici saptandı. Canlı vericisi olanların akraba ve akraba dışı dağılımları **Tablo 6.4**'te verilmiştir. HLA antikor negatif olanlarda canlı verici sayısı anlamlı derecede daha yüksek iken kadavra verici sayısı anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p=0,023$ ).

Ortalama HLA uyumsuzluk sayısı DSA pozitif hastalarda  $3,2\pm1,5$ , DSA dışı HLA antikor pozitif hastalarda  $2,9\pm1,6$ , HLA antikor negatif hastalarda  $3\pm1,5$  olarak bulundu. Gruplar arasında HLA uyumsuzluk sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,45$ ).

Kadavra vericiden nakillerde ortalama soğuk iskemi sürelerine bakıldığında DSA pozitif hastalarda  $10,5\pm2,4$  saat, DSA dışı HLA antikor pozitif hastalarda  $11,4\pm3,5$  saat, HLA antikor negatif hastalarda  $12,5\pm3,4$  saat olarak saptandı. Gruplar arası soğuk iskemi süreleri açısından fark bulunmadı ( $p=0,38$ ).

CDC-XM B lenfosit testi pozitif olan 4 hastanın 2'si DSA pozitif, 1'i DSA dışı HLA antikor pozitif, 1'i HLA antikor negatif gruptaydı. DSA pozitif 2 hastaya desensitizasyon yapıp sonrasında bakılan CDC-XM B lenfosit testleri negatif saptandı. Diğer 2 hastaya desensitizasyon yapılmadı. CDC-XM B lenfosit testi pozitif olan bu 4 hastada greft kaybı ve ölüm gerçekleşmedi.

FCXM B lenfosit testi pozitif olan 10 hastanın 4'ü DSA pozitif, 6'sı DSA dışı HLA antikor pozitif grupta iken FCXM T lenfosit testi pozitif olan 2 hasta da DSA pozitif grupta görüldü. DSA pozitif olan hastaların MFI değerleri incelendiğinde 8 hastada (%24,2) <1000 , 17 hastada (%51,6) 1000-2999, 8 hastada (%24,2)  $\geq 3000$  olarak saptandı. Desensitizasyon yapılan 6 hasta da DSA pozitif iken 1 hasta MFI<1000 grubunda, 2 hasta MFI 1000-2999 grubunda, 3 hasta MFI  $\geq 3000$  grubundaydı.

İndüksiyon tedavileri incelendiğinde indüksiyon tedavisi almayan hasta sayısı HLA antikor negatiflerde anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p<0,001$ ). ATG tedavisi alan hasta sayısı DSA pozitiflerde daha fazla olmak üzere gruplar arasında anlamlı derecede farklı ( $p<0,001$ ) iken anti-IL2 tedavisi alan hasta sayısı DSA pozitiflerde anlamlı derecede daha az bulundu ( $p=0,004$ ). İdame immünsupresif tedavi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,56$ ).

Nakil sonrası hospitalizasyon ve izlem süreleri gruplar arasında benzer izlendi.

DSA pozitif hastaların 7'sinde (%21,2), DSA dışı HLA antikor pozitif hastaların 11'inde (%18,9), HLA antikor negatif hastaların 20'sinde (%16,7) akut rejeksiyon gelişti. Akut rejeksiyon sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,52$ ). DSA pozitif hastalarda gelişen akut rejeksiyonların 3'ü (%42,9) aktif hümmoral, 3'ü (%42,9) hümmresel+hümmoral rejeksiyon türünde iken 1 hastaya (%14,2) biyopsi yapılmadan akut rejeksiyon kabul edilerek tedavi edilmişti. DSA dışı HLA antikor pozitif hastalarda gelişen akut rejeksiyonların 4'ü (%36,4) hümmresel+hümmoral, 2'si (%18,1) akut hümmresel, 1'i (%9,1) aktif hümmoral, 1'i (%9,1) borderline rejeksiyon türünde iken 3 hasta (%27,3) biyopsi yapılmadan akut rejeksiyon kabul edilerek tedavi edilmişti. HLA antikor negatif hastalarda gelişen akut rejeksiyonların 6'sı (%30) akut hümmresel, 4'ü (%20) hümmresel+hümmoral, 3'ü (%15) borderline, 2'si (%10) aktif hümmoral rejeksiyon türünde iken 5 hasta (%25) biyopsi yapılmadan akut rejeksiyon kabul edilerek tedavi edilmişti. Kronik rejeksiyon ve gecikmiş greft fonksiyonu açısından gruplar arası fark saptanmadı ( $p=0,063$  ve  $p=0,45$ ).

Nakil sonrası taburculuk, 1., 3., 6., 12., 24., 36. ay ve son kontroldeki kreatinin,GFH,FK düzey takipleri **Tablo 6.4**'te verilmiştir.

DSA pozitif hastaların 3'ünde (%9,1) greft kaybı, 2'sinde (%6,1) ölüm; DSA dışı HLA antikor pozitif hastaların 9'unda (%15,5) greft kaybı, 7'sinde ölüm (%12,1); HLA antikor negatif hastaların 13'ünde (%10,8) greft kaybı, 11'inde (%9,2) ölüm görüldü. Gruplar arasında greft kaybı ve ölüm açısından fark saptanmadı (p=0,58 ve p=0,63).

**Tablo 6.4.** Grupların Genel Özellikleri

| Parametreler                                | DSA Pozitif (n=33)     | DSA Dışı HLA Antikor Pozitif (n=58) | HLA Antikor Negatif (n=120) | p Değeri                     |
|---------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Alıcı</b>                                |                        |                                     |                             |                              |
| <b>Cinsiyet</b>                             |                        |                                     |                             | <b>0,032<sup>a</sup></b>     |
| Kadın, n (%)                                | 17 (51,5) *            | 18 (31)                             | 33 (27,5)                   |                              |
| Erkek, n (%)                                | 16 (48,5) *            | 40 (69)                             | 87 (72,5)                   |                              |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>            |                        |                                     |                             | <b>0,32<sup>b</sup></b>      |
| Ortalama±SS                                 | 44,6±11,8              | 41,6±12                             | 40,9±12,5                   |                              |
| Median                                      | 46                     | 44                                  | 41                          |                              |
| Min-Maks                                    | 19-71                  | 19-69                               | 18-71                       |                              |
| <b>Nakil Öncesi Diyaliz Tipi</b>            |                        |                                     |                             | <b>&lt;0,001<sup>a</sup></b> |
| Preemptif, n (%)                            | 7 (21,2)               | 17 (29,3)                           | 51 (42,5)                   |                              |
| HD, n (%)                                   | 17 (51,5)              | 37 (63,8)                           | 63 (52,5)                   |                              |
| PD, n (%)                                   | 2 (6,1)                | 3 (5,2)                             | 2 (1,7)                     |                              |
| HD+PD, n (%)                                | 7 (21,2)               | 1 (1,7)                             | 4 (3,3)                     |                              |
| <b>Preemptif, n (%)</b>                     | 7 (21,2)               | 17 (29,3)                           | 51 (42,5) *                 | <b>0,039<sup>a</sup></b>     |
| <b>HD, n (%)</b>                            | 24 (72,7)              | 38 (65,5)                           | 67 (55,8)                   | <b>0,15<sup>a</sup></b>      |
| <b>PD, n (%)</b>                            | 9 (27,3) *             | 4 (6,9)                             | 6 (5)                       | <b>&lt;0,001<sup>a</sup></b> |
| <b>Nakil Öncesi Diyaliz Süresi (ay)</b>     |                        |                                     |                             | <b>0,006<sup>c</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                 | 67,9±90,9              | 56,4±83                             | 29,3±60,1                   |                              |
| Median                                      | 24                     | 4,5                                 | 1 *                         |                              |
| Min-Maks                                    | 0-288                  | 0-300                               | 0-300                       |                              |
| <b>Önceki Nakil Öyküsü, n (%)</b>           | 13 (39,4) <sup>+</sup> | 6 (10,3) <sup>+</sup>               | 3 (2,5) <sup>+</sup>        | <b>&lt;0,001<sup>a</sup></b> |
| <b>Nakil Öncesi Gebelik, n (%), n=68</b>    | 11 (64,7)              | 8 (44,4)                            | 13 (39,4)                   | <b>0,23<sup>a</sup></b>      |
| <b>Nakil Öncesi Kan Transfüzyonu, n (%)</b> | 12 (36,4)              | 15 (25,9)                           | 21 (17,5)                   | <b>0,058<sup>a</sup></b>     |
| <b>SDBY Etiyoloji</b>                       |                        |                                     |                             | <b>0,28<sup>a</sup></b>      |
| Bilinmiyor, n (%)                           | 11 (33,3)              | 13 (22,4)                           | 33 (27,5)                   |                              |
| Diyabet, n (%)                              | 3 (9,1)                | 10 (17,2)                           | 12 (10)                     |                              |
| Hipertansiyon, n (%)                        | 3 (9,1)                | 4 (6,9)                             | 10 (8,3)                    |                              |
| Glomerülonefrit, n (%)                      | 4 (12,1)               | 10 (17,2)                           | 35 (29,2)                   |                              |
| Konjenital, n (%)                           | 5 (15,2)               | 5 (8,6)                             | 9 (7,5)                     |                              |
| TIN+VUR+ON+PN, n (%)                        | 6 (18,2)               | 10 (17,2)                           | 10 (8,3)                    |                              |
| Diğer, n (%)                                | 1 (3)                  | 6 (10,3)                            | 11 (9,2)                    |                              |
| <b>Verici</b>                               |                        |                                     |                             |                              |
| <b>Cinsiyet</b>                             |                        |                                     |                             | <b>0,41<sup>a</sup></b>      |
| Kadın, n (%)                                | 23 (69,7)              | 33 (56,9)                           | 69 (57,5)                   |                              |
| Erkek, n (%)                                | 10 (30,3)              | 25 (43,1)                           | 51 (42,5)                   |                              |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>            |                        |                                     |                             | <b>0,91<sup>b</sup></b>      |
| Ortalama±SS                                 | 49,5±11,8              | 48,4±12,9                           | 48,6±12,1                   |                              |
| Median                                      | 49                     | 48                                  | 49                          |                              |
| Min-Maks                                    | 29-71                  | 2-69                                | 2-75                        |                              |
| <b>Nakil Tipi</b>                           |                        |                                     |                             | <b>0,045<sup>a</sup></b>     |
| Canlı, n (%)                                |                        |                                     |                             |                              |
| Akraba nakil                                |                        |                                     |                             |                              |
| Anne                                        | 3 (9,1)                | 9 (15,5)                            | 25 (20,8)                   |                              |
| Baba                                        | 3 (9,1)                | 7 (12,1)                            | 10 (8,3)                    |                              |

|                                                        |            |            |            |                              |
|--------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------------------------|
| Kız kardeş                                             | 8 (24,2)   | 4 (6,9)    | 12 (10)    |                              |
| Erkek kardeş                                           | 0 (0)      | 3 (5,2)    | 13 (10,8)  |                              |
| Kızı-Oğlu                                              | 2 (6,1)    | 1 (1,7)    | 3 (2,5)    |                              |
| Diğer                                                  | 2 (6,1)    | 1 (1,7)    | 7 (5,8)    |                              |
| Akraba dışı nakil                                      |            |            |            |                              |
| Eş                                                     | 4 (12,1)   | 15 (25,9)  | 31 (25,8)  |                              |
| Çapraz                                                 | 1 (3)      | 0 (0)      | 1 (0,8)    |                              |
| Kadavra, n (%)                                         | 10 (30,3)  | 18 (31)    | 18 (15)    |                              |
| <b>Nakil Tipi</b>                                      |            |            |            | <b>0,023<sup>a</sup></b>     |
| Canlı, n (%)                                           | 23 (69,7)  | 40 (69)    | 102 (85)*  |                              |
| Kadavra, n (%)                                         | 10 (30,3)  | 18 (31)    | 18 (15)*   |                              |
| <b>Nakil Öncesi GFH (MDRD,ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b> |            |            |            | <b>0,46<sup>c</sup></b>      |
| Ortalama±SS                                            | 89,2±30,2  | 96,7±28,5  | 95,7±19    |                              |
| Median                                                 | 91         | 97         | 97,5       |                              |
| Min-Maks                                               | 28-185     | 47-211     | 25-162     |                              |
| <b>Nakil</b>                                           |            |            |            |                              |
| <b>HLA Uyumsuzluğu, n (%)</b>                          |            |            |            | <b>0,99<sup>a</sup></b>      |
| 0                                                      | 1 (3)      | 6 (10,3)   | 11 (9,2)   |                              |
| 1                                                      | 3 (9,1)    | 3 (5,2)    | 8 (6,7)    |                              |
| 2                                                      | 7 (21,2)   | 12 (20,7)  | 22 (18,3)  |                              |
| 3                                                      | 9 (27,3)   | 18 (31)    | 38 (31,7)  |                              |
| 4                                                      | 6 (18,2)   | 9 (15,5)   | 20 (16,7)  |                              |
| 5                                                      | 5 (15,2)   | 7 (12,1)   | 17 (14,2)  |                              |
| 6                                                      | 2 (6,1)    | 3 (5,2)    | 4 (3,3)    |                              |
| <b>HLA Uyumsuzluğu</b>                                 |            |            |            | <b>0,45<sup>c</sup></b>      |
| Ortalama±SD                                            | 3,2±1,5    | 2,9±1,6    | 3±1,5      |                              |
| Median                                                 | 3          | 3          | 3          |                              |
| Min-Maks                                               | 0-6        | 0-6        | 0-6        |                              |
| <b>Soğuk İskemi Süresi (Saat), n=34</b>                |            |            |            | <b>0,38<sup>c</sup></b>      |
| Ortalama±SD                                            | 10,5±2,4   | 11,4±3,5   | 12,5±3,4   |                              |
| Median                                                 | 10         | 12         | 11,5       |                              |
| Min-Maks                                               | 7-14       | 4-16       | 6-18       |                              |
| <b>CDC-XM Pozitif, n (%)</b>                           |            |            |            | <b>0,15<sup>a</sup></b>      |
| CDC-XM B Lenfosit Pozitif                              | 2 (6,1)    | 1 (1,7)    | 1 (0,8)    |                              |
| CDC-XM T Lenfosit Pozitif                              | 0 (0)      | 0 (0)      | 0 (0)      | <b>0,067<sup>a</sup></b>     |
| <b>FCXM Pozitif, n (%)</b>                             |            |            |            | <b>0,001<sup>a</sup></b>     |
| FCXM B Lenfosit Pozitif                                | 4 (12,1)   | 6 (10,3)   | 0 (0)*     |                              |
| FCXM T Lenfosit Pozitif                                | 2 (6,1)*   | 0 (0)      | 0 (0)      | <b>0,004<sup>a</sup></b>     |
| <b>DSA Sınıf, n (%)</b>                                |            |            |            |                              |
| Sınıf I                                                | 15 (45,5)  |            |            |                              |
| Sınıf II                                               | 15 (45,5)  |            |            |                              |
| Sınıf I+II                                             | 3 (9,1)    |            |            |                              |
| <b>DSA Gücü, MFI, n (%)</b>                            |            |            |            |                              |
| <1000 MFI                                              | 8 (24,2)   |            |            |                              |
| 1000-2999 MFI                                          | 17 (51,6)  |            |            |                              |
| ≥3000 MFI                                              | 8 (24,2)   |            |            |                              |
| <b>DSA Dışı HLA Antikor Sınıf, n (%)</b>               |            |            |            |                              |
| Sınıf I                                                |            | 12 (20,7)  |            |                              |
| Sınıf II                                               |            | 25 (43,1)  |            |                              |
| Sınıf I+II                                             |            | 21 (36,2)  |            |                              |
| <b>Desensitizasyon Yapılanlar, n (%)</b>               | 6 (18,2)*  | 0 (0)      | 0 (0)      | <b>&lt;0,001<sup>a</sup></b> |
| <b>İndüksiyon Tedavisi, n (%)</b>                      |            |            |            | <b>&lt;0,001<sup>a</sup></b> |
| Yok                                                    | 2 (6,1)    | 9 (15,5)   | 48 (40)    |                              |
| Anti-IL2                                               | 5 (15,2)   | 24 (41,4)  | 57 (47,5)  |                              |
| ATG                                                    | 26 (78,8)  | 25 (43,1)  | 15 (12,5)  |                              |
| <b>Anti-IL2, n (%)</b>                                 | 5 (15,2)*  | 24 (41,4)  | 57 (47,5)  | <b>0,004<sup>a</sup></b>     |
| <b>ATG, n (%)</b>                                      | 26 (78,8)* | 25 (43,1)* | 15 (12,5)* | <b>&lt;0,001<sup>a</sup></b> |
| <b>İdame İmmüsupresif Tedavi, n (%)</b>                |            |            |            | <b>0,56<sup>a</sup></b>      |
| KS+MMF+TAK                                             | 20 (60,6)  | 28 (48,3)  | 72 (60)    |                              |



|                 |                 |           |                 |                    |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------------|--------------------|
| CKD-EPI         | 67±23,9         | 73,2±26,7 | 73,7±24,2       | 0,38 <sup>b</sup>  |
| Ortalama±SS     | 69              | 72        | 71              |                    |
| Median          | 24-130          | 11-127    | 27-141          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| MDRD            | 61,2±23         | 67,1±25,5 | 68,1±25,7       | 0,47 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 60              | 62        | 65              |                    |
| Median          | 22-156          | 10-125    | 25-183          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| 3.ay Kreatinin  | 1,15±0,3        | 1,29±0,63 | 1,22±0,37       | 0,50 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 1,08            | 1,22      | 1,17            |                    |
| Median          | 0,68-1,92       | 0,49-5,25 | 0,49-2,55       |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| CKD-EPI         | 71,6±22,1       | 71,6±21,9 | 74,3±22,9       | 0,76 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 68              | 68,5      | 73,5            |                    |
| Median          | 31-113          | 11-123    | 32-133          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| MDRD            | 64,6±19,5       | 65,6±22,4 | 67,8±22,5       | 0,75 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 61              | 61        | 66              |                    |
| Median          | 29-102          | 11-140    | 30-142          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| 6.ay Kreatinin  | 1,25±0,44       | 1,25±0,45 | 1,24±0,47       | 0,95 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 1,21            | 1,14      | 1,16            |                    |
| Median          | 0,74-2,82       | 0,52-3,13 | 0,57-3,76       |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| CKD-EPI         | 67,7±23,4       | 73,2±23,4 | 74,5±23,8       | 0,35 <sup>b</sup>  |
| Ortalama±SS     | 66              | 74        | 71              |                    |
| Median          | 25-114          | 24-130    | 17-131          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| MDRD            | 61,3±20,8       | 66,3±22   | 67,9±22,4       | 0,32 <sup>b</sup>  |
| Ortalama±SS     | 59              | 67        | 64,5            |                    |
| Median          | 24-105          | 22-141    | 17-133          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| 12.ay Kreatinin | 1,25±0,63       | 1,23±0,48 | 1,25±0,73       | 0,97 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 1,08            | 1,14      | 1,12            |                    |
| Median          | 0,68-4,27       | 0,6-3,22  | 0,52-7,97       |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| CKD-EPI         | 68,6±20,5       | 75,4±26,4 | 75,3±23,7       | 0,48 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 70              | 70        | 75,5            |                    |
| Median          | 15-111          | 17-139    | 9-136           |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| MDRD            | 61,7±17,7       | 68,8±25,6 | 68,5±22,4       | 0,49 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 61              | 62        | 67              |                    |
| Median          | 15-96           | 16-150    | 8-142           |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| 24.ay Kreatinin | 1,36±0,76       | 1,29±0,43 | 1,18±0,37       | 0,33 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS     | 1,16            | 1,28      | 1,15            |                    |
| Median          | 0,72-4,54       | 0,69-2,74 | 0,54-2,44       |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| CKD-EPI         | 63,2±21,4       | 70,1±23,6 | 76,2±23,2       | 0,046 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS     | 63 <sup>+</sup> | 67        | 74 <sup>+</sup> |                    |
| Median          | 14-105          | 26-120    | 32-133          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |
| MDRD            | 57,2±19         | 63,9±22,5 | 69,5±22,5       | 0,045 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS     | 59 <sup>+</sup> | 60,5      | 66 <sup>+</sup> |                    |
| Median          | 14-98           | 25-121    | 30-134          |                    |
| Min-Maks        |                 |           |                 |                    |

|                                                      |           |           |            |                    |
|------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|--------------------|
| 36.ay Kreatinin                                      | 1,44±0,97 | 1,36±0,43 | 1,26±0,44  | 0,37 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 1,23      | 1,34      | 1,17       |                    |
| Median                                               | 0,74-5,15 | 0,62-2,31 | 0,53-2,71  |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| CKD-EPI                                              | 59,6±20,4 | 64,4±22,1 | 72,2±23,1  | 0,056 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS                                          | 58,5      | 61        | 70,5       |                    |
| Median                                               | 12-101    | 32-124    | 28-125     |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| MDRD                                                 | 53,9±17,6 | 59±21,4   | 66,2±22,8  | 0,055 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS                                          | 55        | 54        | 63         |                    |
| Median                                               | 12-87     | 31-116    | 26-135     |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| Son Kontrol Kreatinin                                | 1,47±0,98 | 1,47±0,99 | 1,41±1,34  | 0,39 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 1,17      | 1,24      | 1,14       |                    |
| Median                                               | 0,68-5,15 | 0,64-7,76 | 0,41-12,38 |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| CKD-EPI                                              | 63,3±24,4 | 65,4±25,3 | 71,5±24,7  | 0,13 <sup>b</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 64        | 62        | 69         |                    |
| Median                                               | 12-107    | 7-122     | 4-131      |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| MDRD                                                 | 57,2±22,1 | 60,1±24   | 65,7±23,7  | 0,17 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 59        | 57        | 62         |                    |
| Median                                               | 11-98     | 7-121     | 4-140      |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| <b>Nakil Sonrası Takrolimus (FK) Düzey Takipleri</b> |           |           |            |                    |
| 1.ay FK                                              | 8,5±2,2   | 9,1±2,7   | 9,2±2,7    | 0,33 <sup>b</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 8,7       | 9,2       | 9          |                    |
| Median                                               | 3,9-15,3  | 2,5-15,5  | 1,5-15,8   |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| 3.ay FK                                              | 8,7±3,2   | 8,1±2,5   | 7,6±2,4    | 0,073 <sup>b</sup> |
| Ortalama±SS                                          | 8,2       | 8,2       | 7,6        |                    |
| Median                                               | 3,7-16,1  | 3,4-14,5  | 3,2-18,3   |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| 6.ay FK                                              | 6,4±2,4   | 6,6±1,9   | 6,8±2      | 0,44 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 6,5       | 6,4       | 6,7        |                    |
| Median                                               | 2-13,9    | 3,1-10,2  | 0-14,5     |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| 12.ay FK                                             | 7,1±2,7   | 6,2±1,5   | 6,7±2      | 0,23 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 6,7       | 6,2       | 6,4        |                    |
| Median                                               | 3,6-19,3  | 3,7-8,8   | 2,5-13,3   |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| 24.ay FK                                             | 6,4±3,1   | 5,9±1,7   | 6,2±2,4    | 1,00 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 5,8       | 5,8       | 5,7        |                    |
| Median                                               | 3-20,8    | 2-11,3    | 2,6-21,7   |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| 36.ay FK                                             | 6,1±1,7   | 6,5±2,7   | 5,8±1,8    | 0,28 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                          | 5,7       | 6,2       | 5,5        |                    |
| Median                                               | 4,1-10,9  | 2,9-19,4  | 2-11       |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| Son Kontrol FK                                       | 6,3±1,2   | 6,3±2,4   | 5,7±1,4    | 0,078 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS                                          | 6,2       | 6,1       | 5,6        |                    |
| Median                                               | 4,3-9     | 2-19,4    | 2-9        |                    |
| Min-Maks                                             |           |           |            |                    |
| <b>Greft kaybına kadar geçen süre, ay, n=25</b>      | n=3       | n=9       | n=13       | 0,69               |
| Ortalama±SS                                          | 45±6,9    | 36±25,2   | 30,3±22,3  |                    |
| Median                                               | 47,8      | 32        | 31,5       |                    |
| Min-Maks                                             | 37,2-50,1 | 2,4-74    | 0,1-57,5   |                    |
| <b>Greft Kaybı (Var/Yok)</b>                         |           |           |            | 0,58 <sup>a</sup>  |
| Var, n (%)                                           | 3 (9,1)   | 9 (15,5)  | 13 (10,8)  |                    |

|                                         |           |           |            |                   |
|-----------------------------------------|-----------|-----------|------------|-------------------|
| Yok, n (%)                              | 30 (90,9) | 49 (84,5) | 107 (89,2) |                   |
| <b>Ölüme kadar geçen süre, ay, n=20</b> | n=2       | n=7       | n=11       | 0,85              |
| Ortalama±SS                             | 42,5±7,5  | 31,1±24,1 | 29,5±22,2  |                   |
| Median                                  | 42,5      | 30,9      | 31,5       |                   |
| Min-Maks                                | 37,2-47,8 | 2,4-65,7  | 0,1-52,4   |                   |
| <b>Ölüm (Var/Yok)</b>                   |           |           |            | 0,63 <sup>a</sup> |
| Var, n (%)                              | 2 (6,1)   | 7 (12,1)  | 11 (9,2)   |                   |
| Yok, n (%)                              | 31 (93,9) | 51 (87,9) | 109 (90,8) |                   |

<sup>a</sup>Chi-square <sup>b</sup>One-Way ANOVA <sup>c</sup>Kruskal-Wallis H

\*İstatistiksel farkın kaynaklandığı grup <sup>+</sup>İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark

ATG:anti-timosit globulin, AZA:azatioprin, CDC: "Complement Dependent Cytotoxicity", CKD-EPI: "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" DSA:donör spesifik antikor, GFH:glomerüler filtrasyon hızı, HD:hemodiyaliz, HLA: "Human Leucocyte Antigen", IL-2:interlökin-2, KS:kortikosteroid, MDRD: "Modification of Diet in Renal Disease", MFI: "Mean Fluorescence Intensity", MMF:mikofenolat mofetil, MPA: "Mycophenolic acid", ON:obstruktif nefropati, PD:periton diyalizi, PN:pyelonefrit, PRA:panel reaktif antikor, SDBY:son dönem böbrek yetmezliği, SS:standart sapma, TAK:takroilimus, TIN:tubulointerstisyel nefrit, VUR:vezikoüreteral reflü

### 6.3. Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 37 hastaya nakil sonrası toplamda 54 greft biyopsisi yapıldı. Optimal greft biyopsilerinin 38'inde rejeksiyon saptanırken bu rejeksiyonların 10'u hücrel+hümmoral, 11'i akut hücrel, 9'u aktif hümmoral, 4'ü kronik aktif hümmoral, 4'ü borderline türündeydi. Rejeksiyon türlerine göre histopatolojik veriler **Tablo 6.5'**te verilmiştir.

Hastaların greft biyopsileri glomerül sayısı, arter sayısı, interstisyel inflamasyon, interstisyel inflamasyon yüzdesi, tübülit, intimal arterit, glomerülit, peritübüler kapillerit, C4d boyanma, kronik transplant glomerülopati, mezengial matriks genişlemesi, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, total inflamasyon, total inflamasyon yüzdesi, interstisyel fibrozis tübüler atrofi alanlarında inflamasyon (i-İFTA), arterial intimal fibrozis, arterial hiyalinozis, tübüler izometrik vakuolizasyon, akut tübüler hasarlanma, akut tübüler nekroz, kortikal enfarkt, lenfosit marjinasyonu, BK nefropati, trombotik mikroanjyopati yönünden değerlendirildi.

**Tablo 6.5.** Rejeksiyon Türlerine Göre Histopatolojik Veriler

|                                                                                                          | <b>Hücrel+Hümorale</b><br><b>(n=10)</b> | <b>Akut</b><br><b>Hücrel</b><br><b>(n=11)</b> | <b>Aktif</b><br><b>Hümorale</b><br><b>(n=9)</b> | <b>Kronik Aktif</b><br><b>Hümorale</b><br><b>(n=4)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Glomerül Sayısı</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)                                               | 15,4±5,2<br>15 (9-24)                   | 14,6±4,3<br>14 (9-22)                         | 11,7±4,7<br>11 (6-20)                           | 12,5±3<br>12 (10-16)                                   |
| <b>Arter Sayısı</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)                                                  | 3,1±0,7<br>3 (2-4)                      | 3,5±1,4<br>3 (2-6)                            | 2,3±1,2<br>2 (1-4)                              | 4±1,2<br>4 (3-5)                                       |
| <b>İnterstitiyel İnflamasyon (i)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>i>0, n (%)                   | 1,9±0,9<br>2 (0-3)<br>9 (90)            | 2,2±0,4<br>2 (2-3)<br>11 (100)                | 1,7±1,2<br>2 (0-3)<br>7 (77,8)                  | 1,5±1<br>1 (1-3)<br>4 (100)                            |
| <b>İnterstitiyel İnflamasyon</b><br><b>Yüzdesi (%)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)               | 40,5±17,6<br>47,5 (5-60)                | 46,8±18,8<br>40 (30-90)                       | 33,9±25,6<br>40 (0-70)                          | 30±20,4<br>22,5 (15-60)                                |
| <b>Tübülit (t)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>t>0, n (%)                                     | 1,9±1,1<br>2 (0-3)<br>8 (80)            | 2,4±0,7<br>2 (1-3)<br>11 (100)                | 0,9±0,9<br>1 (0-3)<br>6 (66,7)                  | 1,3±0,5<br>1 (1-2)<br>4 (100)                          |
| <b>İntimal Arterit (v)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>v>0, n (%)                             | 0,9±0,9<br>1 (0-2)<br>6 (60)            | 0,5±0,7<br>0 (0-2)<br>4 (36,4)                | 0±0<br>0 (0-0)<br>0 (0)                         | 0±0<br>0 (0-0)<br>0 (0)                                |
| <b>Glomerülit (g)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>g>0, n (%)                                  | 1,3±0,8<br>1 (0-3)<br>9 (90)            | 1,2±1<br>1 (0-3)<br>9 (81,8)                  | 1,3±1,2<br>1 (0-3)<br>6 (66,7)                  | 1,8±1<br>1,5 (1-3)<br>4 (100)                          |
| <b>Peritübüler Kapillerit (ptc)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ptc>0, n (%)                  | 1,5±0,5<br>1,5 (1-2)<br>10 (100)        | 1±0,8<br>1 (0-2)<br>8 (72,7)                  | 1,6±0,9<br>2 (0-3)<br>8 (88,9)                  | 2,3±0,5<br>2 (2-3)<br>4 (100)                          |
| <b>C4d Boyanma</b><br>C4d=0, n (%)<br>C4d>0, n (%)                                                       | 1 (10)<br>9 (90)                        | 10 (90,9)<br>1 (9,1)                          | 3 (33,3)<br>6 (66,7)                            | 1 (25)<br>3 (75)                                       |
| <b>Kronik Transplant</b><br><b>Glomerülopati (cg)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>cg>0, n (%) | 0,3±0,5<br>0 (0-1)<br>3 (30)            | 0,5±0,7<br>0 (0-2)<br>4 (36,4)                | 0,2±0,4<br>0 (0-1)<br>2 (22,2)                  | 1±0<br>1 (1-1)<br>4 (100)                              |
| <b>Mezengial Matriks</b><br><b>Genişlemesi (mm)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>mm>0, n (%)   | 0,3±0,5<br>0 (0-1)<br>3 (30)            | 0,6±0,8<br>0 (0-2)<br>5 (45,5)                | 0,4±0,7<br>0 (0-2)<br>3 (33,3)                  | 0,5±0,6<br>0,5 (0-1)<br>2 (50)                         |
| <b>İnterstitiyel Fibrozis (ci)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ci>0, n (%)                    | 0,2±0,4<br>0 (0-1)<br>2 (20)            | 0,6±0,7<br>1 (0-2)<br>6 (54,5)                | 0,7±0,9<br>0 (0-2)<br>4 (44,4)                  | 1,5±1<br>2 (0-2)<br>3 (75)                             |
| <b>Tübüler Atrofi (ct)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ct>0, n (%)                            | 0,4±0,5<br>0 (0-1)<br>4 (40)            | 0,6±0,7<br>0 (0-2)<br>5 (45,5)                | 0,3±0,5<br>0 (0-1)<br>3 (33,3)                  | 1,3±1<br>1,5 (0-2)<br>3 (75)                           |
| <b>Total İnflamasyon (ti)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ti>0, n (%)                         | 2,3±0,7<br>2 (1-3)<br>10 (100)          | 2,4±0,5<br>2 (2-3)<br>11 (100)                | 1,9±1,2<br>2 (0-3)<br>8 (88,9)                  | 2,5±0,6<br>2,5 (2-3)<br>4 (100)                        |

|                                                      |            |             |           |              |
|------------------------------------------------------|------------|-------------|-----------|--------------|
| <b>Total İnflamasyon Yüzdesi (%)</b>                 |            |             |           |              |
| Ortalama±SS                                          | 49±12,7    | 56,8±20,8   | 40,6±28   | 46,3±13,8    |
| Median (Min-Maks)                                    | 50 (25-60) | 50 (30-100) | 45 (5-70) | 47,5 (30-60) |
| <b>İnterstisyel Fibrozis Tübüler Atrofi (i-İFTA)</b> |            |             |           |              |
| Ortalama±SS                                          | 0,5±0,9    | 0,6±1       | 0,4±0,9   | 1,5±1        |
| Median (Min-Maks)                                    | 0 (0-2)    | 0 (0-3)     | 0 (0-2)   | 2 (0-2)      |
| İFTA>0, n (%)                                        | 3 (30)     | 3 (27,3)    | 2 (22,2)  | 3 (75)       |
| <b>Arterial İntimal Fibrozis (cv)</b>                |            |             |           |              |
| Ortalama±SS                                          | 0,5±0,9    | 1±1,1       | 0,3±0,7   | 1±0,8        |
| Median (Min-Maks)                                    | 0 (0-2)    | 1 (0-3)     | 0 (0-2)   | 1 (0-2)      |
| cv>0, n (%)                                          | 3 (30)     | 6 (54,5)    | 2 (22,2)  | 3 (75)       |
| <b>Arterial Hiyalinozis (ah)</b>                     |            |             |           |              |
| Ortalama±SS                                          | 0,9±1      | 0,6±1       | 0,7±0,9   | 1±1,2        |
| Median (Min-Maks)                                    | 1 (0-3)    | 0 (0-3)     | 0 (0-2)   | 1 (0-2)      |
| ah>0, n (%)                                          | 6 (60)     | 4 (36,4)    | 4 (44,4)  | 2 (50)       |
| <b>Tübüler İzometrik Vakuolizasyon</b>               |            |             |           |              |
| Var, n (%)                                           | 3 (30)     | 1 (9,1)     | 0 (0)     | 0 (0)        |
| Yok, n (%)                                           | 7 (70)     | 10 (90,9)   | 9 (100)   | 4 (100)      |
| <b>Akut Tübüler Hasarlanma</b>                       |            |             |           |              |
| Var, n (%)                                           | 10 (100)   | 10 (90,9)   | 9 (100)   | 3 (75)       |
| Yok, n (%)                                           | 0 (0)      | 1 (9,1)     | 0 (0)     | 1 (25)       |
| <b>Akut Tübüler Nekroz</b>                           |            |             |           |              |
| Var, n (%)                                           | 2 (20)     | 0 (0)       | 1 (11,1)  | 0 (0)        |
| Yok, n (%)                                           | 8 (80)     | 11 (100)    | 8 (88,9)  | 4 (100)      |
| <b>Enfarkt</b>                                       |            |             |           |              |
| Var, n (%)                                           | 1 (10)     | 0 (0)       | 1 (11,1)  | 0 (0)        |
| Yok, n (%)                                           | 9 (90)     | 11 (100)    | 8 (88,9)  | 4 (100)      |
| <b>Lenfosit Marjinasyonu</b>                         |            |             |           |              |
| Var, n (%)                                           | 2 (20)     | 4 (36,4)    | 2 (22,2)  | 1 (25)       |
| Yok, n (%)                                           | 8 (80)     | 7 (63,6)    | 7 (77,8)  | 3 (75)       |
| <b>BK Nefropati</b>                                  |            |             |           |              |
| Var, n (%)                                           | 0 (0)      | 0 (0)       | 1 (11,1)  | 0 (0)        |
| Yok, n (%)                                           | 10 (100)   | 11 (100)    | 8 (88,9)  | 4 (100)      |
| <b>Trombotik Mikroanjiopati (TMA)</b>                |            |             |           |              |
| Var, n (%)                                           | 1 (10)     | 1 (9,1)     | 0 (0)     | 0 (0)        |
| Yok, n (%)                                           | 9 (90)     | 10 (90,9)   | 9 (100)   | 4 (100)      |

### 6.3.1. Gruplar Arası Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Nakil sonrası optimal olarak değerlendirilen greft biyopsi histopatolojik verilerinin DSA pozitif, DSA dışı HLA antikor pozitif ve HLA antikor negatif hastalardaki karşılaştırılması **Tablo 6.6**'da verilmiştir. DSA pozitif hastalarda 8, DSA dışı HLA antikor pozitif hastalarda 14, HLA antikor negatif hastalarda 21 optimal greft biyopsi mevcuttu.

Peritübüler kapillerit (ptc) skoru >0 olan hastalar DSA dışı HLA antikor pozitif olanlarda anlamlı olarak daha az görüldü (p=0,004). Mezengial matriks genişlemesi (mm) skoru >0 olan hastalar HLA antikor negatif olanlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı (p<0,001). Trombotik

mikroanjiyopati görülen 3 hasta DSA dışı HLA antikor pozitif grupta saptandı (p=0,035). Diğer histopatolojik verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

**Tablo 6.6.** Gruplar Arası Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

| <b>Toplam 43 optimal biyopsi</b>                                                               | <b>DSA Pozitif (n=8)</b>                   | <b>DSA Dışı HLA Antikor Pozitif (n=14)</b>               | <b>HLA Antikor Negatif (n=21)</b>                         |                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Glomerül Sayısı</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)                                     | 14,9±4,4<br>13,5 (10-22)                   | 14,5±7,2<br>13 (6-31)                                    | 13,6±4,5<br>12 (9-24)                                     | 0,71 <sup>c</sup>                          |
| <b>Arter Sayısı</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)                                        | 3±1,4<br>3 (1-5)                           | 3,1±1,4<br>3 (1-5)                                       | 3,1±1,2<br>3 (1-6)                                        | 0,93 <sup>c</sup>                          |
| <b>İnterstisyel İnflamasyon (i)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>i>0, n (%)          | 1,8±1,3<br>2 (0-3)<br>6 (75)               | 1,7±1,1<br>2 (0-3)<br>12 (85,7)                          | 1,6±0,9<br>2 (0-3)<br>18 (85,7)                           | 0,82 <sup>c</sup><br>0,76 <sup>a</sup>     |
| <b>İnterstisyel İnflamasyon Yüzdesi (%)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)                | 36,9±25,9<br>40 (0-70)                     | 33,2±23,3<br>30 (0-70)                                   | 34,9±22,3<br>40 (2-90)                                    | 0,91 <sup>c</sup>                          |
| <b>Tübülit (t)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>t>0, n (%)                           | 1,4±1,2<br>1 (0-3)<br>6 (75)               | 1,6±1<br>2 (0-3)<br>12 (85,7)                            | 1,5±1,1<br>1 (0-3)<br>17 (81)                             | 0,83 <sup>c</sup><br>0,82 <sup>a</sup>     |
| <b>İntimal Arterit (v)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>v>0, n (%)                   | 0,5±0,8<br>0 (0-2)<br>3 (37,5)             | 0,3±0,7<br>0 (0-2)<br>2 (14,3)                           | 0,3±0,6<br>0 (0-2)<br>5 (23,8)                            | 0,56 <sup>c</sup><br>0,46 <sup>a</sup>     |
| <b>Glomerülit (g)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>g>0, n (%)                        | 1,9±0,8<br>2 (1-3)<br>8 (100)              | 1,1±1,1<br>1 (0-3)<br>9 (64,3)                           | 1,1±0,8<br>1 (0-3)<br>17 (81)                             | 0,061 <sup>c</sup><br>0,14 <sup>a</sup>    |
| <b>Peritübüler Kapillerit (ptc)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ptc>0, n (%)        | 1,9±0,6<br>2 (1-3) <sup>+</sup><br>8 (100) | 0,8±0,9<br>0,5 (0-2) <sup>+</sup><br>7 (50) <sup>*</sup> | 1,4±0,7<br>1 (0-3)<br>19 (90,5)                           | 0,017 <sup>c</sup><br>0,004 <sup>a</sup>   |
| <b>C4d Boyanma</b><br>C4d=0, n (%)<br>C4d>0, n (%)                                             | 3 (37,5)<br>5 (62,5)                       | 8 (57,1)<br>6 (42,9)                                     | 13 (61,9)<br>8 (38,1)                                     | 0,49 <sup>a</sup>                          |
| <b>Kronik Transplant Glomerülopati (cg)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>cg>0, n (%) | 0,6±0,7<br>0,5 (0-2)<br>4 (50)             | 0,4±0,6<br>0 (0-2)<br>4 (28,6)                           | 0,3±0,5<br>0 (0-1)<br>7 (33,3)                            | 0,54 <sup>c</sup><br>0,59 <sup>a</sup>     |
| <b>Mezengial Matris Genişlemesi (mm)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>mm>0, n (%)    | 0±0<br>0 (0-0)<br>0 (0)                    | 0,1±0,4<br>0 (0-1)<br>2 (14,3)                           | 0,9±0,7<br>1 (0-2) <sup>*</sup><br>14 (66,7) <sup>*</sup> | <0,001 <sup>c</sup><br><0,001 <sup>a</sup> |
| <b>İnterstisyel Fibrozis (ci)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ci>0, n (%)           | 0,6±0,9<br>0 (0-2)<br>3 (37,5)             | 0,6±0,6<br>1 (0-2)<br>8 (57,1)                           | 0,6±0,8<br>0 (0-2)<br>9 (42,9)                            | 0,92 <sup>c</sup><br>0,60 <sup>a</sup>     |
| <b>Tübüler Atrofi (ct)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ct>0, n (%)                  | 0,5±0,8<br>0 (0-2)<br>3 (37,5)             | 0,6±0,5<br>1 (0-1)<br>9 (64,3)                           | 0,4±0,7<br>0 (0-2)<br>7 (33,3)                            | 0,37 <sup>c</sup><br>0,18 <sup>a</sup>     |
| <b>Total İnflamasyon (ti)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ti>0, n (%)               | 2,1±0,8<br>2 (1-3)<br>8 (100)              | 2±1,1<br>2 (0-3)<br>12 (85,7)                            | 1,9±1,1<br>2 (0-3)<br>17 (81)                             | 0,84 <sup>c</sup><br>0,42 <sup>a</sup>     |

|                                                                                                          |                                |                                |                                 |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Total İnflamasyon Yüzdesi (%)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)                                 | 45±20,9<br>45 (15-70)          | 44,3±28,3<br>50 (0-90)         | 41,3±25,6<br>50 (0-100)         | 0,84 <sup>c</sup>                      |
| <b>İnterstiyel Fibrozis Tübüler Atrofi (i-İFTA)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>İFTA>0, n (%) | 0,4±0,7<br>0 (0-2)<br>2 (25)   | 0,6±0,9<br>0 (0-2)<br>5 (35,7) | 0,8±1,1<br>0 (0-3)<br>8 (38,1)  | 0,63 <sup>c</sup><br>0,80 <sup>a</sup> |
| <b>Arterial İntimal Fibrozis (cv)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>cv>0, n (%)                 | 0,8±0,9<br>0,5 (0-2)<br>4 (50) | 0,6±1,1<br>0 (0-3)<br>4 (28,6) | 0,7±0,8<br>0 (0-2)<br>10 (47,6) | 0,81 <sup>c</sup><br>0,47 <sup>a</sup> |
| <b>Arterial Hiyalinozis (ah)</b><br>Ortalama±SS<br>Median (Min-Maks)<br>ah>0, n (%)                      | 0,8±0,7<br>1 (0-2)<br>6 (62,5) | 0,9±0,9<br>1 (0-2)<br>8 (57,1) | 0,8±1,1<br>0 (0-3)<br>8 (38,1)  | 0,74 <sup>c</sup><br>0,38 <sup>a</sup> |
| <b>Tübüler İzometrik Vakuolizasyon</b><br>Var, n (%)<br>Yok, n (%)                                       | 1 (12,5)<br>7 (87,5)           | 3 (21,4)<br>11 (78,6)          | 1 (4,8)<br>20 (95,2)            | 0,32                                   |
| <b>Akut Tübüler Hasarlanma</b><br>Var, n (%)<br>Yok, n (%)                                               | 8 (100)<br>0 (0)               | 14 (100)<br>0 (0)              | 19 (90,5)<br>2 (9,5)            | 0,33 <sup>a</sup>                      |
| <b>Akut Tübüler Nekroz</b><br>Var, n (%)<br>Yok, n (%)                                                   | 0 (0)<br>8 (100)               | 3 (21,4)<br>11 (78,6)          | 1 (4,8)<br>20 (95,2)            | 0,15 <sup>a</sup>                      |
| <b>Enfarkt</b><br>Var, n (%)<br>Yok, n (%)                                                               | 0 (0)<br>8 (100)               | 1 (7,1)<br>13 (92,9)           | 1 (4,8)<br>20 (95,2)            | 0,75 <sup>a</sup>                      |
| <b>Lenfosit Marjinasyonu</b><br>Var, n (%)<br>Yok, n (%)                                                 | 2 (25)<br>6 (75)               | 5 (35,7)<br>9 (64,3)           | 3 (14,3)<br>18 (85,7)           | 0,34 <sup>a</sup>                      |
| <b>BK Nefropati</b><br>Var, n (%)<br>Yok, n (%)                                                          | 1 (12,5)<br>7 (87,5)           | 1 (7,1)<br>13 (92,9)           | 0 (0)<br>21 (100)               | 0,31 <sup>a</sup>                      |
| <b>Trombotik Mikroanjiyopati (TMA)</b><br>Var, n (%)<br>Yok, n (%)                                       | 0 (0)<br>8 (100)               | 3 (21,4) *<br>11 (78,6) *      | 0 (0)<br>21 (100)               | 0,035 <sup>a</sup>                     |

<sup>a</sup>Chi-square <sup>b</sup>One-Way ANOVA <sup>c</sup>Kruskal-Wallis H

\*İstatistiksel farkın kaynaklandığı grup \*İşaretili gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark

#### 6.4. Genel Graft Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi

Takip sonunda 25 hastada (%11,8) greft kaybı gerçekleşti. Graft kayıplarının 16'sı (%64) fonksiyonel greft ile ölüm nedeni, 4'ü (%16) kronik rejeksiyon, 3'ü (%12) enfeksiyon-sepsis, 1'i (%4) akut rejeksiyon, 1'i (%4) malignite nedeniydi.

Graft kaybı olan ve olmayan hastaların karşılaştırmalı özellikleri **Tablo 6.7**'de verilmiştir.

Alıcı ile ilgili özellikleri karşılaştırıldığında; greft kaybı olan hastaların nakil sırasındaki yaşları anlamlı derecede daha ileri bulundu (p=0,010). Nakil öncesi HD tedavisi alan hasta sayısı graft kaybı olanlarda anlamlı derecede daha fazla (p=0,039) iken, preemtif nakil ve nakil

öncesi PD tedavisi alan hasta sayısı her iki grupta benzer izlendi ( $p=0,084$  ve  $p=1,00$ ). Nakil öncesi diyaliz süresi greft kaybı olan hastalarda anlamlı derecede daha uzun saptandı ( $p=0,006$ ). Alıcı cinsiyeti, önceki nakil, gebelik, kan transfüzyonu öyküsü, SDBY etiyojisi açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Verici ile ilgili özellikler karşılaştırıldığında; kadın-erkek sayıları her iki grupta benzerdi ( $p=0,22$ ). Graft kaybı olan hastaların verici yaşı anlamlı derecede ileri bulundu ( $p=0,007$ ). Graft kaybı olan grupta kadavra verici sayısı anlamlı derecede daha fazla iken, greft kaybı olmayan grupta canlı verici sayısı anlamlı derecede daha fazla bulundu ( $p<0,001$ ). Canlı vericilerden hem akraba hem de akraba dışı olanlar greft kaybı olmayan grupta anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Graft kaybı olan grupta vericilerin nakil öncesi GFH'ı anlamlı derecede daha az bulundu ( $p=0,007$ ).

Nakil ile ilgili özellikler karşılaştırıldığında; greft kaybı olan ve olmayan hastalar arasında HLA antikor durumu açısından anlamlı fark bulunmadı. Graft kaybı olan hastalar içerisinde DSA pozitif olan 3 hasta var iken bu hastaların 2'sine MFI bakılıp, 2 hastada da  $\geq 3000$  saptandı. İki grup arasında MFI  $\geq 3000$  olan hastalar açısından anlamlı fark bulundu ( $p=0,026$ ). HLA uyumsuzluk sayısı, soğuk iskemi süresi, CDC-XM pozitifliği, FCXM pozitifliği, desensitizasyon tedavisi alan, indüksiyon tedavisi alan hasta sayısı, idame immünsupresif tedavi açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Nakil sonrası dönem ile ilgili özellikler karşılaştırıldığında; greft kaybı olan hastalarda BK virüs ve idrar yolu infeksiyonu daha sık gözlemlendi ( $p=0,029$  ve  $p=0,036$ ). Graft kaybı olan grupta 4 hastada (%16) akut rejeksiyon saptanırken; 3'ü (%75) hücrel+hümmoral, 1'i (%25) akut hümmoral rejeksiyon türündeydi. Graft kaybı olmayan grupta 34 hastada (%19,3) akut rejeksiyon saptanırken; 8'i (%23,5) hümmoral+hümmoral, 7'si (%20,6) akut hümmoral, 6'sı (%17,6) aktif hümmoral, 4'ü (%11,8) borderline rejeksiyon türündeydi, 9 hasta biyopsi olmadan akut rejeksiyon kabul edilerek tedavi edilmişti. Nakil sonrası hospitalizasyon süresi, gecikmiş greft fonksiyonu, fırsatçı infeksiyon, COVID infeksiyonu, malignite gelişimi açısından her iki grup arası fark bulunmadı. Nakil sonrası taburculuktaki kreatinin değerleri greft kaybı olan grupta daha yüksek saptanırken ( $p=0,024$ ), CKD-EPI ve MDRD yöntemleri ile bakılan GFH değerleri daha düşük saptandı ( $p=0,010$  ve  $p=0,016$ ). 1. ay kreatinin, GFH değerleri ve FK düzeyleri her iki grupta benzer izlendi. 3. ay kreatinin değerleri greft kaybı olan grupta daha yüksek saptanırken ( $p=0,038$ ), CKD-EPI ve MDRD yöntemleri ile bakılan GFH değerleri daha düşük saptandı ( $p=0,030$  ve  $p=0,040$ ). 3. ay FK düzeyleri her iki grupta benzer izlendi.

Graft sağkalımına etki etmesi beklenen hastanın yaşı, nakil öncesi diyaliz tipi, nakil öncesi diyaliz süresi, önceki nakil öyküsü, verici cinsiyeti ve yaşı, nakil tipi (canlı/kadavra),

verici nakil öncesi GFH'ı, FCXM pozitifliği, akut rejeksiyon sayısı, gecikmiş greft fonksiyonu, BK virüs infeksiyonu, idrar yolu infeksiyon atakları, nakil sonrası malignite gelişimi, taburculukta CKD-EPI, nakil sonrası 1. ve 3. ay CKD-EPI gibi faktörler cox regresyon analizi ile önce tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Anlamlı çıkan faktörler çoklu değişken analizi ile tekrar değerlendirildi. Anlamlı çıkan tek değişkenli analiz ve çoklu değişken analiz sonuçları **Tablo 4.8**'de verilmiştir.

Alıcı yaşının ileri olması greft sağkalımını negatif yönde etkilemektedir ( $p=0,001$ ). Çoklu değişken analizlerinde de alıcı yaşının 1 birim artmasının greft kaybı riskini 1,058 kat arttırdığı görülmektedir [HR=1,058 CI:1,014-1,104 ( $p=0,010$ )].

Canlı veya kadavra nakil yapılması greft sağkalımı için etkili bulunmuştur ( $p<0,001$ ) fakat çoklu değişken analizlerinde anlamlılığını kaybetmiştir ( $p=0,054$ ).

Verici yaşının ileri olması greft sağkalımını negatif yönde etkilemektedir ( $p=0,013$ ). Çoklu değişken analizlerinde verici yaşının 1 birim artmasının greft kaybı riskini 1,046 kat arttırdığı görülmektedir [HR=1,046 CI:1,003-1,091 ( $p=0,037$ )].

Nakil öncesi verici GFH'ın düşük olmasının greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir ( $p=0,001$ ) fakat çoklu değişken analizlerinde anlamlılığını kaybetmiştir ( $p=0,68$ ).

BK virüs infeksiyonunun tek değişkenli analizlerde greft sağkalımını etkilemediği görülmüştür ( $p=0,087$ ). Çoklu değişken analizlerinde ise BK virüs infeksiyonunun greft kaybını riskini arttırdığı saptanmıştır [HR=2,827 CI:1,165-6,861 ( $p=0,022$ )].

İdrar yolu infeksiyon ataklarının greft sağkalımına etkisi görülmemiştir ( $p=0,084$ ).

Nakil sonrası taburculuktaki GFH'ın düşük olmasının greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir ( $p=0,023$ ) fakat çoklu değişken analizlerinde anlamlılığını kaybetmiştir ( $p=0,54$ ).

**Tablo 6.7.** Greft Kaybı Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

|                                                            | <b>Greft Kaybı Yok<br/>(n=186)</b> | <b>Greft Kaybı Var<br/>(n=25)</b> | <b>p değeri</b>              |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| <b>Alıcı</b>                                               |                                    |                                   |                              |
| <b>Cinsiyet</b>                                            |                                    |                                   | 0,63 <sup>b</sup>            |
| Kadın                                                      | 61 (32,8)                          | 7 (28)                            |                              |
| Erkek                                                      | 125 (67,2)                         | 18 (72)                           |                              |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>                           |                                    |                                   | <b>0,010<sup>a</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                                | 40,9±12,1                          | 47,6±11,9                         |                              |
| Median (min-max)                                           | 41 (18-71)                         | 48 (23-67)                        |                              |
| <b>Nakil Öncesi Diyaliz Tipi</b>                           |                                    |                                   | 0,21 <sup>b</sup>            |
| Preemptif                                                  | 70 (37,6)                          | 5 (20)                            |                              |
| HD                                                         | 99 (53,2)                          | 18 (72)                           |                              |
| PD                                                         | 7 (3,8)                            | 0 (0)                             |                              |
| HD+PD                                                      | 10 (5,4)                           | 2 (8)                             |                              |
| <b>Preemptif</b>                                           | 70 (37,6)                          | 5 (20)                            | 0,084 <sup>b</sup>           |
| <b>HD</b>                                                  | 109 (58,6)                         | 20 (80)                           | <b>0,039<sup>b</sup></b>     |
| <b>PD</b>                                                  | 17 (9,1)                           | 2 (8)                             | 1,00 <sup>b</sup>            |
| <b>Nakil Öncesi Diyaliz Süresi (ay)</b>                    |                                    |                                   | <b>0,006<sup>c</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                                | 37±68,8                            | 86,1±94                           |                              |
| Median (min-max)                                           | 3 (0-300)                          | 84 (0-300)                        |                              |
| <b>Önceki Nakil Öyküsü, n (%)</b>                          | 17 (9,1)                           | 5 (20)                            | 0,15 <sup>b</sup>            |
| <b>Nakil Öncesi Gebelik, n (%), n=68</b>                   | 28 (45,9)                          | 4 (57,1)                          | 0,70 <sup>b</sup>            |
| <b>Nakil Öncesi Kan Transfüzyonu, n (%)</b>                | 44 (23,7)                          | 4 (16)                            | 0,39 <sup>b</sup>            |
| <b>SDBY Etiyoloji</b>                                      |                                    |                                   | 0,69 <sup>b</sup>            |
| Bilinmiyor                                                 | 53 (28,5)                          | 4 (16)                            |                              |
| Diyabet                                                    | 20 (10,8)                          | 5 (20)                            |                              |
| Hipertansiyon                                              | 14 (7,5)                           | 3 (12)                            |                              |
| Glomerülonefrit                                            | 44 (23,7)                          | 5 (20)                            |                              |
| Konjenital                                                 | 17 (9,1)                           | 2 (8)                             |                              |
| TIN+VUR+ON+PN                                              | 22 (11,8)                          | 4 (16)                            |                              |
| Diğer                                                      | 16 (8,6)                           | 2 (8)                             |                              |
| <b>Verici</b>                                              |                                    |                                   |                              |
| <b>Cinsiyet</b>                                            |                                    |                                   | 0,22                         |
| Kadın                                                      | 113 (60,8)                         | 12 (48)                           |                              |
| Erkek                                                      | 73 (39,2)                          | 13 (52)                           |                              |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>                           |                                    |                                   | <b>0,007<sup>c</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                                | 47,9±12,2                          | 54,6±10,8                         |                              |
| Median (min-maks)                                          | 48 (2-75)                          | 60 (32-70)                        |                              |
| <b>Nakil Tipi</b>                                          |                                    |                                   | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |
| Canlı                                                      |                                    |                                   |                              |
| Akraba                                                     | 107 (57,5)                         | 6 (24)                            |                              |
| Akraba dışı                                                | 47 (25,3)                          | 5 (20)                            |                              |
| Kadavra                                                    | 32 (17,2)                          | 14 (56)                           |                              |
| <b>Nakil Tipi</b>                                          |                                    |                                   | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |
| Canlı                                                      | 154 (82,8)                         | 11 (44)                           |                              |
| Kadavra                                                    | 32 (17,2)                          | 14 (56)                           |                              |
| <b>Nakil Öncesi GFH<br/>(MDRD,ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b> |                                    |                                   | <b>0,002<sup>a</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                                | 96,8±22,9                          | 80,1±26,8                         |                              |
| Median (min-max)                                           | 97 (25-211)                        | 79 (28-132)                       |                              |

|                                   |            |           |                    |
|-----------------------------------|------------|-----------|--------------------|
| <b>Nakil</b>                      |            |           |                    |
| <b>HLA Antikor Durumu</b>         |            |           | 0,58 <sup>b</sup>  |
| DSA Pozitif                       | 30 (16,1)  | 3 (12)    |                    |
| Non-DSA Pozitif                   | 49 (26,3)  | 9 (36)    |                    |
| HLA Antikor Negatif               | 107 (57,5) | 13 (52)   |                    |
| <b>HLA Antikor Durumu</b>         |            |           | 0,60               |
| HLA Antikor Pozitif               | 79 (42,5)  | 12 (48)   |                    |
| HLA Antikor Negatif               | 107 (57,5) | 13 (52)   |                    |
| <b>HLA Uyumsuzluğu</b>            |            |           | 0,33 <sup>b</sup>  |
| 0                                 | 15 (8,1)   | 3 (12)    |                    |
| 1                                 | 10 (5,4)   | 4 (16)    |                    |
| 2                                 | 39 (21)    | 2 (8)     |                    |
| 3                                 | 57 (30,6)  | 8 (32)    |                    |
| 4                                 | 30 (16,1)  | 5 (20)    |                    |
| 5                                 | 27 (14,5)  | 2 (8)     |                    |
| 6                                 | 8 (4,3)    | 1 (4)     |                    |
| <b>HLA Uyumsuzluğu</b>            |            |           | 0,80 <sup>b</sup>  |
| 0                                 | 15 (8,1)   | 3 (12)    |                    |
| 1-3                               | 106 (57)   | 14 (56)   |                    |
| 4-6                               | 65 (34,9)  | 8 (32)    |                    |
| <b>HLA Uyumsuzluğu</b>            |            |           | 0,47 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                       | 3±1,5      | 2,7±1,7   |                    |
| Median (min-max)                  | 3 (0-6)    | 3 (0-6)   |                    |
| <b>Soğuk İskemi Süresi, n=34</b>  |            |           | 0,94 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                       | 11,6±3,5   | 11,8±2,7  |                    |
| Median (min-max)                  | 12 (4-18)  | 12 (6-14) |                    |
| <b>CDC-XM Pozitifliği</b>         | 4 (2,2)    | 0 (0)     | 1,00 <sup>b</sup>  |
| <b>FCXM Pozitifliği</b>           | 7 (3,8)    | 3 (12)    | 0,10 <sup>b</sup>  |
| <b>DSA Sınıf</b>                  |            |           | 0,83 <sup>b</sup>  |
| Sınıf I                           | 13 (7)     | 2 (8)     |                    |
| Sınıf II                          | 14 (7,5)   | 1 (4)     |                    |
| Sınıf I+II                        | 3 (1,6)    | 0 (0)     |                    |
| <b>DSA Gücü MFI, n=31</b>         |            |           | 0,026 <sup>b</sup> |
| <1000                             | 7 (24,1)   | 0 (0)     |                    |
| 1000-2999                         | 17 (58,6)  | 0 (0)     |                    |
| ≥3000                             | 5 (17,2)   | 2 (100)   |                    |
| <b>DSA dışı HLA Antikor Sınıf</b> |            |           | 0,43 <sup>b</sup>  |
| Sınıf I                           | 9 (4,8)    | 3 (12)    |                    |
| Sınıf II                          | 21 (11,3)  | 4 (16)    |                    |
| Sınıf I+II                        | 19 (10,2)  | 2 (8)     |                    |
| <b>Desensitizasyon yapılanlar</b> | 5 (2,7)    | 1 (4)     | 0,54 <sup>b</sup>  |
| <b>İndüksiyon tedavisi</b>        |            |           | 0,99 <sup>b</sup>  |
| Yok                               | 52 (28)    | 7 (28)    |                    |
| Anti-IL2                          | 76 (40,9)  | 10 (40)   |                    |
| ATG                               | 58 (31,2)  | 8 (32)    |                    |
| <b>Anti-IL2</b>                   | 76 (40,9)  | 10 (40)   | 0,94 <sup>b</sup>  |
| <b>ATG</b>                        | 58 (31,2)  | 8 (32)    | 0,93 <sup>b</sup>  |
| <b>İdame İmmünsüpresif Tedavi</b> |            |           | 0,91 <sup>b</sup>  |
| KS+MMF+TAK                        | 107 (57,5) | 13 (52)   |                    |
| KS+MPA+TAK                        | 75 (40,3)  | 12 (48)   |                    |
| KS+TAK                            | 2 (1,1)    | 0 (0)     |                    |
| KS+AZA+TAK                        | 1 (0,5)    | 0 (0)     |                    |
| KS+AZA+CSA                        | 1 (0,5)    | 0 (0)     |                    |

|                                                   |                  |                  |                    |
|---------------------------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| <b>Nakil Sonrası</b>                              |                  |                  |                    |
| <b>Nakil Sonrası Hospitalizasyon Süresi (gün)</b> |                  |                  | 0,87 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                       | 12,4±6,7         | 13,5±8,1         |                    |
| Median (min-max)                                  | 10 (6-51)        | 10 (7-41)        |                    |
| <b>Akut Rejeksiyon Sayısı</b>                     |                  |                  | 0,057 <sup>b</sup> |
| 0                                                 | 152 (81,7)       | 21 (84)          |                    |
| 1                                                 | 29 (15,6)        | 1 (4)            |                    |
| 2                                                 | 4 (2,2)          | 2 (8)            |                    |
| 3                                                 | 1 (0,5)          | 1 (4)            |                    |
| <b>Akut Rejeksiyon Sayısı</b>                     |                  |                  | 0,95 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                       | 0,2±0,5          | 0,3±0,8          |                    |
| Median (min-max)                                  | 0 (0-3)          | 0 (0-3)          |                    |
| <b>Akut Rejeksiyon Türü</b>                       |                  |                  | 0,24 <sup>b</sup>  |
| Akut Hücrel Rejeksiyon                            | 7 (20,6)         | 1 (25)           |                    |
| Aktif Hümorel Rejeksiyon                          | 6 (17,6)         | 0 (0)            |                    |
| Hücrel+Hümorel Rejeksiyon                         | 8 (23,5)         | 3 (75)           |                    |
| Borderline                                        | 4 (11,8)         | 0 (0)            |                    |
| Biyopsisi Olmayan                                 | 9 (26,5)         | 0 (0)            |                    |
| <b>Gecikmiş Greft Fonksiyonu</b>                  | 12 (6,5)         | 4 (16)           | 0,10 <sup>b</sup>  |
| <b>BK Virüs İnfeksiyonu</b>                       | 31 (16,7)        | 9 (36)           | 0,029 <sup>b</sup> |
| <b>İdrar Yolu İnfeksiyonu</b>                     | 64 (34,4)        | 14 (56)          | 0,036 <sup>b</sup> |
| <b>Fırsatçı İnfeksiyonlar</b>                     |                  |                  | 0,001 <sup>b</sup> |
| CMV                                               | 23 (12,4)        | 4 (16)           |                    |
| İnfluenza                                         | 2 (1,1)          | 1 (4)            |                    |
| PCP                                               | 0 (0)            | 2 (8)            |                    |
| Zona                                              | 2 (1,1)          | 0 (0)            |                    |
| Mantar                                            | 0 (0)            | 1 (4)            |                    |
| Tbc                                               | 1 (0,5)          | 0 (0)            |                    |
| Parvovirüs                                        | 1 (0,5)          | 0 (0)            |                    |
| <b>Fırsatçı İnfeksiyon</b>                        | 29 (15,6)        | 8 (32)           | 0,052 <sup>b</sup> |
| <b>COVID İnfeksiyonu</b>                          | 25 (13,4)        | 2 (8)            | 0,75 <sup>b</sup>  |
| <b>Malignite gelişimi</b>                         | 5 (2,7)          | 3 (12)           | 0,055 <sup>b</sup> |
| <b>Taburculukta Kreatinin</b>                     |                  |                  | 0,024 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS                                       | 1,24±0,49        | 1,5±0,6          |                    |
| Median (min-max)                                  | 1,15 (0,32-3,83) | 1,3 (0,66-3,31)  |                    |
| <b>Taburculukta CKD-EPI</b>                       |                  |                  | 0,010 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS                                       | 73,6±23,7        | 60,8±27,5        |                    |
| Median (min-max)                                  | 71,5 (14-152)    | 56 (19-118)      |                    |
| <b>Taburculukta MDRD</b>                          |                  |                  | 0,016 <sup>c</sup> |
| Ortalama±SS                                       | 67,3±25,5        | 56,4±26          |                    |
| Median (min-max)                                  | 64 (13-244)      | 51,5 (19-123)    |                    |
| <b>1. Ay Kreatinin</b>                            |                  |                  | 0,31 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                       | 1,23±0,43        | 1,5±1,03         |                    |
| Median (min-max)                                  | 1,19 (0,41-3,44) | 1,25 (0,69-5,82) |                    |
| <b>1. Ay CKD-EPI</b>                              |                  |                  | 0,22 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                       | 73,3±24          | 66,6±30,4        |                    |
| Median (min-max)                                  | 71 (23-141)      | 60,5 (11-127)    |                    |
| <b>1. Ay MDRD</b>                                 |                  |                  | 0,23 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                                       | 67,4±24,7        | 61,7±29,2        |                    |
| Median (min-max)                                  | 64 (21-183)      | 54,5 (10-125)    |                    |

|                                                           |                               |                              |                          |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>1. Ay FK</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)        | 9,1±2,5<br>9 (1,5-15,8)       | 8,9±3,6<br>8,5 (2,5-15,5)    | 0,77 <sup>a</sup>        |
| <b>3. Ay Kreatinin</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max) | 1,21±0,45<br>1,16 (0,49-5,25) | 1,35±0,4<br>1,31 (0,49-1,96) | <b>0,038<sup>c</sup></b> |
| <b>3. Ay CKD-EPI</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)   | 74,1±21,8<br>73 (11-133)      | 64,6±26,4<br>55 (31-123)     | <b>0,030<sup>c</sup></b> |
| <b>3. Ay MDRD</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)      | 67,3±21<br>65 (11-142)        | 61,2±29<br>49,5 (29-140)     | <b>0,040<sup>c</sup></b> |
| <b>3. Ay FK</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)        | 7,9±2,4<br>7,7 (3,3-18,3)     | 8,4±3,6<br>8,1 (3,2-16,1)    | 0,68 <sup>c</sup>        |

<sup>a</sup> Independent-Samples T Test    <sup>b</sup> Chi-square    <sup>c</sup> Mann-Whitney U

**Tablo 6.8.** Greft Sağkalımına Etki Eden Faktörler Tekli ve Çoklu Değişken Analizleri

| Greft Kaybı                        | Tek Değişkenli Analiz  |                  | Çok Değişkenli Analiz  |              |
|------------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|--------------|
|                                    | HR (%95 Güven Aralığı) | p değeri         | HR (%95 Güven Aralığı) | p değeri     |
| Alıcı Yaşı                         | 1,063 (1,025-1,102)    | <b>0,001</b>     | 1,058 (1,014-1,104)    | <b>0,010</b> |
| Canlı → Kadavra                    | 4,740 (2,146-10,470)   | <b>&lt;0,001</b> | 2,694 (0,984-7,375)    | 0,054        |
| Verici Yaşı                        | 1,050 (1,010-1,090)    | <b>0,013</b>     | 1,046 (1,003-1,091)    | <b>0,037</b> |
| Verici GFH                         | 0,971 (0,955-0,988)    | <b>0,001</b>     | 0,996 (0,977-1,015)    | 0,68         |
| BK Virüs (var → yok)               | 2,042 (0,902-4,627)    | 0,087            | 2,827 (1,165-6,861)    | <b>0,022</b> |
| İdrar Yolu Enfeksiyonu (var → yok) | 2,012 (0,912-4,439)    | 0,084            | 1,493 (0,570-3,912)    | 0,41         |
| Taburculuk GFH                     | 0,979 (0,961-0,997)    | <b>0,023</b>     | 0,994 (0,976-1,013)    | 0,54         |

## 6.5. Genel Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Analizi

Takip sonunda 20 hastada (%9,5) ölüm gerçekleşti. Ölümün 4'ü dış merkezde gerçekleştiğinden nedeni bilinmemektedir. Bilinen ölüm nedenlerinden 7'si (%35) septik şok, 3'ü (%15) solunum yetmezliği (2'si kalp yetmezliği, 1'i akciğer kanseri), 2'si (%10) COVID enfeksiyonu, 2'si (%10) iskemik serebrovasküler olay, 1'si (%5) subaraknoid kanama, 1'si (%5) pulmoner tromboemboli nedeniydi.

Ölen ve ölmeyen hastaların karşılaştırmalı özellikleri **Tablo 6.9'**da verilmiştir.

Alıcı ile ilgili özellikleri karşılaştırıldığında; ölen hastaların nakil sırasındaki yaşları anlamlı derecede daha ileri bulundu ( $p<0,001$ ). Nakil öncesi diyaliz süresi ölen hastalarda anlamlı derecede daha uzun saptandı ( $p=0,026$ ). Alıcı cinsiyeti, nakil öncesi diyaliz tipi ve

preemptif nakil, önceki nakil, gebelik, kan transfüzyonu öyküsü, SDBY etiyojisi açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Verici ile ilgili özellikler karşılaştırıldığında; kadın-erkek sayıları her iki grupta benzerdi ( $p=0,69$ ). Ölen hastaların verici yaşı anlamlı derecede ileri bulundu ( $p=0,007$ ). Ölen grupta kadavra verici sayısı anlamlı derecede daha fazla iken, ölüm gerçekleşmeyen grupta canlı verici sayısı anlamlı derecede daha fazla bulundu ( $p=0,001$ ). Canlı vericilerden akraba dışı olanlar her iki grupta benzer iken, akraba olanlar ölmeyen grupta daha fazla bulundu ( $p<0,001$ ). Ölen grupta vericilerin nakil öncesi GFH'ı anlamlı derecede daha az bulundu ( $p=0,033$ ).

Nakil ile ilgili özellikler karşılaştırıldığında; gruplar arasında HLA antikor durumu açısından anlamlı fark bulunmadı. Ölen grupta 2 DSA (%10), 7 DSA dışı anti-HLA antikor pozitif (%35) hasta var iken, ölmeyen grupta 31 DSA (%16,2), 51 DSA dışı anti-HLA antikor pozitif (%26,7) hasta vardı. HLA uyumsuzluk sayısı, soğuk iskemi süresi, CDC-XM pozitifliği, FCXM pozitifliği, DSA gücü, desensitizasyon tedavisi alan, indüksiyon tedavisi alan hasta sayısı, idame immünsupresif tedavi açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Nakil sonrası dönem ile ilgili özellikler karşılaştırıldığında; 2-3 kez akut rejeksiyon geçiren hasta sayısı ölen grupta daha fazla görüldü ( $p=0,030$ ). Ölen grupta 4 hastada (%20) akut rejeksiyon saptanırken; 3'ü (%75) hücresele+hümorele, 1'i (%25) akut hücresele rejeksiyon türündeydi. Ölmeyen grupta 34 hastada (%19,3) akut rejeksiyon saptanırken; 8'i (%23,5) hücresele+hümorele, 7'si (%20,6) akut hücresele, 6'sı (%17,6) aktif hümorele, 4'ü (%11,8) borderline rejeksiyon türündeydi, 9 hasta biyopsi olmadan akut rejeksiyon kabul edilerek tedavi edilmişti. Ölen grupta BK virüs ve idrar yolu enfeksiyonu anlamlı derecede daha sık gözlemlendi ( $p=0,030$  ve  $p=0,025$ ). Fırsatçı enfeksiyon sayısı ölen grupta anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p=0,010$ ), fırsatçı enfeksiyonlar içinde en sık CMV enfeksiyonu saptandı. Nakil sonrası hospitalizasyon süresi, gecikmiş greft fonksiyonu, COVID enfeksiyonu, malignite gelişimi açısından her iki grup arası fark bulunmadı. Nakil sonrası taburculuktaki kreatinin değerleri her iki grup arası benzer iken ( $p=0,073$ ), CKD-EPI ve MDRD yöntemleri ile bakılan GFH değerleri ölen grupta anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p=0,028$  ve  $p=0,035$ ). 1. ve 3. ay kreatinin, GFH değerleri ve FK düzeyleri her iki grupta benzer izlendi.

Hasta sağkalımına etki etmesi beklenen hastanın yaşı, nakil öncesi diyaliz tipi, nakil öncesi diyaliz süresi, önceki nakil öyküsü, verici cinsiyeti ve yaşı, nakil tipi (canlı/kadavra), verici nakil öncesi GFH'ı, FCXM pozitifliği, akut rejeksiyon sayısı, gecikmiş greft fonksiyonu, BK virüs enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyon atakları, nakil sonrası malignite gelişimi, taburculukta CKD-EPI, nakil sonrası 1. ve 3. ay CKD-EPI gibi faktörler cox regresyon analizi ile önce tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Anlamlı çıkan faktörler çoklu değişken analizi

ile tekrar değerlendirildi. Anlamlı çıkan tek değişkenli analiz ve çoklu değişken analiz sonuçları **Tablo 6.10**'da verilmiştir.

Alıcı yaşının ileri olması hasta sağkalımını negatif yönde etkilemektedir ( $p<0,001$ ). Çoklu değişken analizlerinde de alıcı yaşının 1 birim artmasının ölüm riskini 1,107 kat arttırdığı görülmektedir [HR=1,107 CI:1,048-1,170 ( $p<0,001$ )].

Canlı veya kadavra nakil yapılması hasta sağkalımı için etkili bulunmuştur ( $p=0,001$ ) fakat çoklu değişken analizlerinde anlamlılığını kaybetmiştir ( $p=0,23$ ).

Verici yaşının ileri olması hasta sağkalımını negatif yönde etkilemektedir ( $p=0,010$ ). Çoklu değişken analizlerinde verici yaşının 1 birim artmasının ölüm riskini 1,062 kat arttırdığı görülmektedir [HR=1,062 CI:1,009-1,118 ( $p=0,022$ )].

Nakil öncesi verici GFH'sinin düşük olmasının ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir ( $p=0,003$ ) fakat çoklu değişken analizlerinde anlamlılığını kaybetmiştir ( $p=0,99$ ).

BK virüs enfeksiyonu hasta sağkalımını negatif yönde etkilemektedir ( $p=0,049$ ). Çoklu değişken analizlerinde de BK virüs enfeksiyonunun ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır [HR=3,970 CI:1,440-10,949 ( $p=0,008$ )].

İdrar yolu enfeksiyon ataklarının greft sağkalımına etkisi görülmemiştir ( $p=0,053$ ).

Nakil sonrası taburculuktaki GFH'nin düşük olmasının ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir ( $p=0,030$ ) fakat çoklu değişken analizlerinde anlamlılığını kaybetmiştir ( $p=0,73$ ).

**Tablo 6.9.** Ölen ve Ölmeyen Hastaların Karşılaştırılması

|                                         | Ölmeyen Hastalar<br>(n=191) | Ölen Hastalar (n=20) | p değeri            |
|-----------------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Alıcı</b>                            |                             |                      |                     |
| <b>Cinsiyet</b>                         |                             |                      | 0,47 <sup>b</sup>   |
| Kadın                                   | 63 (33)                     | 5 (25)               |                     |
| Erkek                                   | 128 (67)                    | 15 (75)              |                     |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>        |                             |                      | <0,001 <sup>a</sup> |
| Ortalama±SS                             | 40,7±12,2                   | 51,3±8,9             |                     |
| Median (min-max)                        | 41 (18-71)                  | 52 (32-67)           |                     |
| <b>Nakil öncesi diyaliz tipi</b>        |                             |                      | 0,52 <sup>b</sup>   |
| Preemptif                               | 70 (36,6)                   | 5 (25)               |                     |
| HD                                      | 103 (53,9)                  | 14 (70)              |                     |
| PD                                      | 7 (3,7)                     | 0 (0)                |                     |
| HD+PD                                   | 11 (5,8)                    | 1 (5)                |                     |
| <b>Preemptif</b>                        | 70 (36,6)                   | 5 (25)               | 0,30 <sup>b</sup>   |
| <b>HD</b>                               | 114 (59,7)                  | 15 (75)              | 0,18 <sup>b</sup>   |
| <b>PD</b>                               | 18 (9,4)                    | 1 (5)                | 1,00 <sup>b</sup>   |
| <b>Nakil Öncesi Diyaliz Süresi (ay)</b> |                             |                      | 0,026 <sup>c</sup>  |
| Ortalama±SS                             | 37,9±69,2                   | 89,6±98              |                     |
| Median (min-max)                        | 3 (0-300)                   | 85,5 (0-300)         |                     |
| <b>Önceki Nakil Öyküsü, n (%)</b>       | 18 (9,4)                    | 4 (20)               | 0,14 <sup>b</sup>   |

|                                                        |             |             |                              |
|--------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|
| <b>Nakil Öncesi Gebelik, n (%), n=68</b>               | 29 (46)     | 3 (60)      | 0,66 <sup>b</sup>            |
| <b>Nakil Öncesi Kan Transfüzyonu, n (%)</b>            | 44 (23)     | 4 (20)      | 1,00 <sup>b</sup>            |
| <b>SDBY Etiyolojisi</b>                                |             |             | 0,62 <sup>b</sup>            |
| Bilinmiyor                                             | 54 (28,3)   | 3 (15)      |                              |
| Diyabet                                                | 21 (11)     | 4 (20)      |                              |
| Hipertansiyon                                          | 14 (7,3)    | 3 (15)      |                              |
| Glomerülonefrit                                        | 45 (23,6)   | 4 (20)      |                              |
| Konjenital                                             | 18 (9,4)    | 1 (5)       |                              |
| TIN+VUR+ON+PN                                          | 23 (12)     | 3 (15)      |                              |
| Diğer                                                  | 16 (8,4)    | 2 (10)      |                              |
| <b>Verici</b>                                          |             |             |                              |
| <b>Cinsiyet</b>                                        |             |             | 0,69 <sup>b</sup>            |
| Kadın                                                  | 114 (59,7)  | 11 (55)     |                              |
| Erkek                                                  | 77 (40,3)   | 9 (45)      |                              |
| <b>Nakil Sırasında Yaş (Yıl)</b>                       |             |             | <b>0,007<sup>c</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                            | 48±12,2     | 55,5±10,2   |                              |
| Median (min-maks)                                      | 48 (2-75)   | 59 (36-70)  |                              |
| <b>Nakil Tipi</b>                                      |             |             | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |
| Canlı                                                  |             |             |                              |
| Akraba                                                 | 109 (57,1)  | 4 (20)      |                              |
| Akraba dışı                                            | 47 (24,6)   | 5 (25)      |                              |
| Kadavra                                                | 35 (18,3)   | 11 (55)     |                              |
| <b>Nakil Tipi</b>                                      |             |             | <b>0,001<sup>b</sup></b>     |
| Canlı                                                  | 156 (81,7)  | 9 (45)      |                              |
| Kadavra                                                | 35 (18,3)   | 11 (55)     |                              |
| <b>Nakil Öncesi GFH (MDRD,ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b> |             |             | <b>0,033<sup>c</sup></b>     |
| Ortalama±SS                                            | 96,3±23,2   | 80,3±25,9   |                              |
| Median (min-max)                                       | 97 (25-211) | 80 (28-112) |                              |
| <b>Nakil</b>                                           |             |             |                              |
| <b>HLA Antikor Durumu</b>                              |             |             | 0,63 <sup>b</sup>            |
| DSA Pozitif                                            | 31 (16,2)   | 2 (10)      |                              |
| Non-DSA Pozitif                                        | 51 (26,7)   | 7 (35)      |                              |
| HLA Antikor Negatif                                    | 109 (57,1)  | 11 (55)     |                              |
| <b>HLA Antikor Durumu</b>                              |             |             | 0,86 <sup>b</sup>            |
| HLA Antikor Pozitif                                    | 109 (57,1)  | 11 (55)     |                              |
| HLA Antikor Negatif                                    | 82 (42,9)   | 9 (45)      |                              |
| <b>HLA Uyumsuzluğu</b>                                 |             |             | 0,41 <sup>b</sup>            |
| 0                                                      | 15 (7,9)    | 3 (15)      |                              |
| 1                                                      | 12 (6,3)    | 2 (10)      |                              |
| 2                                                      | 40 (20,9)   | 1 (5)       |                              |
| 3                                                      | 58 (30,4)   | 7 (35)      |                              |
| 4                                                      | 30 (15,7)   | 5 (25)      |                              |
| 5                                                      | 28 (14,7)   | 1 (5)       |                              |
| 6                                                      | 8 (4,2)     | 1 (5)       |                              |
| <b>HLA Uyumsuzluğu</b>                                 |             |             | 0,53 <sup>b</sup>            |
| 0                                                      | 15 (7,9)    | 3 (15)      |                              |
| 1-3                                                    | 110 (57,6)  | 10 (50)     |                              |
| 4-6                                                    | 66 (34,6)   | 7 (35)      |                              |
| <b>HLA Uyumsuzluğu</b>                                 |             |             | 0,78 <sup>c</sup>            |
| Ortalama±SS                                            | 3±1,5       | 2,8±1,7     |                              |
| Median (min-max)                                       | 3 (0-6)     | 3 (0-6)     |                              |
| <b>Soğuk İskemi Süresi, n=34</b>                       |             |             | 0,71 <sup>c</sup>            |
| Ortalama±SS                                            | 11,5±3,6    | 12,3±1,8    |                              |
| Median (min-max)                                       | 12 (4-18)   | 12 (10-14)  |                              |
| <b>CDC-XM Pozitifliği</b>                              | 4 (2,1)     | 0 (0)       | 1,00 <sup>b</sup>            |
| <b>FCXM Pozitifliği</b>                                | 7 (3,7)     | 3 (15)      | 0,057 <sup>b</sup>           |

|                                                   |            |           |                     |
|---------------------------------------------------|------------|-----------|---------------------|
| <b>DSA Sınıf</b>                                  |            |           | 0,53 <sup>b</sup>   |
| Sınıf I                                           | 13 (6,8)   | 2 (10)    |                     |
| Sınıf II                                          | 15 (7,9)   | 0 (0)     |                     |
| Sınıf I+II                                        | 3 (1,6)    | 0 (0)     |                     |
| <b>DSA Gücü MFI, n=31</b>                         |            |           | 0,17 <sup>b</sup>   |
| <1000                                             | 7 (23,3)   | 0 (0)     |                     |
| 1000-2999                                         | 17 (56,7)  | 0 (0)     |                     |
| ≥3000                                             | 6 (20)     | 1 (100)   |                     |
| <b>DSA Dışı HLA Antikor Sınıf</b>                 |            |           | 0,31 <sup>b</sup>   |
| Sınıf I                                           | 9 (4,7)    | 3 (15)    |                     |
| Sınıf II                                          | 23 (12)    | 2 (10)    |                     |
| Sınıf I+II                                        | 19 (9,9)   | 2 (10)    |                     |
| <b>Desensitizasyon Yapılanlar</b>                 | 5 (2,6)    | 1 (5)     | 0,45 <sup>b</sup>   |
| <b>İndüksiyon Tedavisi</b>                        |            |           | 0,92 <sup>b</sup>   |
| Yok                                               | 54 (28,3)  | 5 (25)    |                     |
| Anti-IL2                                          | 77 (40,3)  | 9 (45)    |                     |
| ATG                                               | 60 (31,4)  | 6 (30)    |                     |
| <b>Anti-IL2</b>                                   | 77 (40,3)  | 9 (45)    | 0,69 <sup>b</sup>   |
| <b>ATG</b>                                        | 60 (31,4)  | 6 (30)    | 0,90 <sup>b</sup>   |
| <b>İdame İmmünsüpresif Tedavi</b>                 |            |           | 0,91 <sup>b</sup>   |
| KS+MMF+TAK                                        | 110 (57,6) | 10 (50)   |                     |
| KS+MPA+TAK                                        | 77 (40,3)  | 10 (50)   |                     |
| KS+TAK                                            | 2 (1)      | 0 (0)     |                     |
| KS+AZA+TAK                                        | 1 (0,5)    | 0 (0)     |                     |
| KS+AZA+CSA                                        | 1 (0,5)    | 0 (0)     |                     |
| <b>MMF Alanlar</b>                                | 110 (57,6) | 10 (50)   | 0,51 <sup>b</sup>   |
| <b>MPA Alanlar</b>                                | 77 (40,3)  | 10 (50)   | 0,40 <sup>b</sup>   |
| <b>Nakil Sonrası</b>                              |            |           |                     |
| <b>Nakil Sonrası Hospitalizasyon Süresi (gün)</b> |            |           | 0,56 <sup>c</sup>   |
| Ortalama±SS                                       | 12,3±6,6   | 14,3±8,8  |                     |
| Median (min-max)                                  | 10 (6-51)  | 10 (7-41) |                     |
| <b>Akut Rejeksiyon Sayısı</b>                     |            |           | 0,028 <sup>b</sup>  |
| 0                                                 | 157 (82,2) | 16 (80)   |                     |
| 1                                                 | 29 (15,2)  | 1 (5)     |                     |
| 2                                                 | 4 (2,1)    | 2 (10)    |                     |
| 3                                                 | 1 (0,5)    | 1 (5)     |                     |
| <b>Akut Rejeksiyon</b>                            |            |           | 0,030 <sup>b</sup>  |
| 0-1                                               | 186 (97,4) | 17 (85)   |                     |
| 2-3                                               | 5 (2,6)    | 3 (15)    |                     |
| <b>Akut Rejeksiyon Sayısı</b>                     |            |           | 0,63 <sup>c</sup>   |
| Ortalama±SS                                       | 0,2±0,5    | 0,4±0,9   |                     |
| Median (min-max)                                  | 0 (0-3)    | 0 (0-3)   |                     |
| <b>Akut Rejeksiyon Türü</b>                       |            |           | 0,24 <sup>b</sup>   |
| Akut Hücrel Rejeksiyon                            | 7 (20,6)   | 1 (25)    |                     |
| Aktif Hümorale Rejeksiyon                         | 6 (17,6)   | 0 (0)     |                     |
| Hücrel+Hümorale Rejeksiyon                        | 8 (23,5)   | 3 (75)    |                     |
| Borderline                                        | 4 (11,8)   | 0 (0)     |                     |
| Biyopsisi Olmayan                                 | 9 (26,5)   | 0 (0)     |                     |
| <b>Gecikmiş Greft Fonksiyonu</b>                  | 13 (6,8)   | 3 (15)    | 0,18 <sup>b</sup>   |
| <b>BK Virüs İnfeksiyonu</b>                       | 32 (16,8)  | 8 (40)    | 0,030 <sup>b</sup>  |
| <b>İdrar Yolu İnfeksiyonu</b>                     | 66 (34,6)  | 12 (60)   | 0,025 <sup>b</sup>  |
| <b>Fırsatçı İnfeksiyonlar</b>                     |            |           | <0,001 <sup>b</sup> |
| CMV                                               | 23 (12)    | 4 (20)    |                     |
| İnfluenza                                         | 2 (1)      | 1 (5)     |                     |
| PCP                                               | 0 (0)      | 2 (10)    |                     |
| Zona                                              | 2 (1)      | 0 (0)     |                     |
| Mantar                                            | 0 (0)      | 1 (5)     |                     |
| Tbc                                               | 1 (0,5)    | 0 (0)     |                     |
| Parvovirüs                                        | 1 (0,5)    | 0 (0)     |                     |
| <b>Fırsatçı İnfeksiyon</b>                        | 29 (15,2)  | 8 (40)    | 0,011 <sup>b</sup>  |

|                                                                  |                               |                               |                          |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| <b>CMV</b>                                                       | 23 (12)                       | 4 (20)                        | 0,30 <sup>b</sup>        |
| <b>COVID İnfeksiyonu</b>                                         | 25 (13,1)                     | 2 (10)                        | 1,00 <sup>b</sup>        |
| <b>Malignite Gelişimi</b>                                        | 6 (3,1)                       | 2 (10)                        | 0,17 <sup>b</sup>        |
| <b>Taburculukta Kreatinin</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max) | 1,25±0,49<br>1,16 (0,32-3,83) | 1,48±0,62<br>1,27 (0,66-3,31) | 0,073 <sup>c</sup>       |
| <b>Taburculukta CKD-EPI</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)   | 73,3±24,1<br>71 (14-152)      | 60,4±25,9<br>55 (19-115)      | <b>0,028<sup>a</sup></b> |
| <b>Taburculukta MDRD</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)      | 67±25,6<br>64 (13-244)        | 56,6±25,4<br>52 (19-123)      | <b>0,035<sup>c</sup></b> |
| <b>1. Ay Kreatinin</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)        | 1,23±0,44<br>1,19 (0,41-3,44) | 1,54±1,12<br>1,23 (0,69-5,82) | 0,31 <sup>c</sup>        |
| <b>1. Ay CKD-EPI</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)          | 73,3±24,3<br>71 (23-141)      | 64,3±28,7<br>55 (11-116)      | 0,13 <sup>a</sup>        |
| <b>1. Ay MDRD</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)             | 67,4±25<br>64 (21-183)        | 59,8±27,4<br>51 (10-123)      | 0,16 <sup>c</sup>        |
| <b>1. Ay FK</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)               | 9,2±2,5<br>9 (1,5-15,8)       | 8,3±3,5<br>8,3 (2,5-15,3)     | 0,29 <sup>a</sup>        |
| <b>3. Ay Kreatinin</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)        | 1,22±0,45<br>1,16 (0,49-5,25) | 1,27±0,38<br>1,24 (0,49-1,94) | 0,31 <sup>c</sup>        |
| <b>3. Ay CKD-EPI</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)          | 73,6±22<br>72 (11-133)        | 67,8±26,9<br>56 (38-123)      | 0,17 <sup>c</sup>        |
| <b>3. Ay MDRD</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)             | 66,8±21,1<br>65 (11-142)      | 65±30,5<br>50 (36-140)        | 0,22 <sup>c</sup>        |
| <b>3. Ay FK</b><br>Ortalama±SS<br>Median (min-max)               | 7,9±2,5<br>7,7 (3,2-18,3)     | 8,6±3,5<br>9,1 (3,4-16,1)     | 0,35 <sup>c</sup>        |

<sup>a</sup> Independent-Samples T Test <sup>b</sup> Chi-square <sup>c</sup> Mann-Whitney U

**Tablo 6.10.** Hasta Sağkalımına Etki Eden Faktörler Tekli ve Çoklu Değişken Analizleri

| Hasta Sağkalımı                    | Tek Değişkenli Analiz  |                  | Çok Değişkenli Analiz       |                  |
|------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|                                    | HR (%95 Güven Aralığı) | p değeri         | HR (%95 Güven Aralığı)      | p değeri         |
| Alıcı Yaşı                         | 1,097 (1,051-1,146)    | <b>&lt;0,001</b> | <b>1,107 (1,048-1,170)</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| Canlı → Kadavra                    | 4,681 (1,935-11,324)   | <b>0,001</b>     | 2,069 (0,633-6,765)         | 0,23             |
| Verici Yaşı                        | 1,059 (1,014-1,107)    | <b>0,010</b>     | <b>1,062 (1,009-1,118)</b>  | <b>0,022</b>     |
| Verici GFH                         | 0,971 (0,953-0,990)    | <b>0,003</b>     | 1,000 (0,976-1,024)         | 0,99             |
| BK Virüs (var → yok)               | 2,456 (1,003-6,016)    | <b>0,049</b>     | <b>3,970 (1,440-10,949)</b> | <b>0,008</b>     |
| İdrar Yolu İnfeksiyonu (var → yok) | 2,416 (0,987-5,913)    | 0,053            | 2,122 (0,662-6,797)         | 0,21             |
| Taburculuk GFH                     | 0,977 (0,957-0,998)    | <b>0,030</b>     | 0,996 (0,973-1,019)         | 0,73             |

## 7. TARTIŞMA

Nakil öncesi DSA veya DSA dışı HLA antikor pozitifliğinin greft fonksiyonları, nakil sonrası komplikasyonları, greft ve hasta sağkalımı üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakil Merkezi'nde böbrek nakli yapılmış 211 hasta incelenmiştir.

Çalışmamızda DSA pozitif (n=33), DSA dışı HLA antikor pozitif (n=58), HLA antikor negatif (n=120) hastalar arasında akut rejeksiyon sayısı, akut rejeksiyon türleri, greft ve hasta sağkalımı açısından fark saptanmamıştır. Nakil sonrası ortalama izlem süresi  $42,8 \pm 19,1$  ay olan hastaların taburculuk-1.-3.-6.-12.-24.-36. ay kreatinin, GFH izlemleri değerlendirildiğinde CKD-EPI ve MDRD yöntemleri ile bakılan 24. ay GFH değerleri DSA pozitif hastalarda HLA antikor negatif hastalara göre daha düşük saptanmıştır ( $p=0,046$  ve  $p=0,045$ ). İmmünolojik olmayan komplikasyonlardan BK virüs infeksiyonu, idrar yolu infeksiyon atakları, fırsatçı infeksiyonlar, malignite gelişimi üç grup arasında benzer izlenmiştir. Genel greft ve hasta sağkalım çoklu değişken analizlerinde alıcı ve verici yaşı artışının, BK virüs infeksiyonunun hem greft hem hasta sağkalımını negatif yönde etkilediği gösterilmiştir.

2018 yılı sonu itibari ile ülkemizde böbrek nakillerinin %64,25'i erkek, %35,75'i kadın hastaya yapılmış olup çalışmamızın verileri ile benzerdir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması  $41,7 \pm 12,3$  saptanmış olup ülkemizde 2018 yılı insidans verilerinde hasta yaşı %44,93 oranında 20-44 yaş grubundan oluşmaktadır. Yine ülkemizdeki 2018 yılı verilerine göre nakil öncesi hastaların %52'sine HD, %4,06'sına PD uygulanmakta olup %43,94'üne preemptif nakil yapılmaktadır. ABD verilerine göre 2017 yılı sonu itibari ile preemptif nakil oranı %29,9'dur. Çalışmamızda preemptif nakil oranı ülkemize göre daha düşük olup, ABD'den daha fazla saptanmıştır. SDBY'ye neden olan primer böbrek hastalıklarını Türkiye genelinde çalışmamıza benzer olarak %24,57 nedeni bilinmeyen, %16,60 HT, %16,06 DM, %15,32 glomerülonefritler oluşturmaktadır. Ancak çalışmamızdaki hasta grubunda glomerülonefritler daha sık, HT daha az görülmektedir. Hasta grubumuzda nakillerin %21,8'i kadavra vericiden yapılmışken, Türkiye genelinde 2018 yılında bu oran %22,19'dur. ABD'de 2021 yılında bu oran %70'e ulaşmaktadır. Türkiye'de canlı verici kaynaklı nakillerin büyük kısmının kaynağı 1.derece akraba (%35,19) ve eşlerdir (%21,78). Bu gruplar bizim çalışmamızda da canlı vericilerin başlıca kaynağını oluşturmaktadır (sırası ile %27 ve %23,7).<sup>5,10,15</sup>

Sensitizasyon için bilinen en önemli risk faktörleri HLA antijenlerinde uyumsuzluk ve bu antijenlere karşı gelişen antikorlardır. Nakil öncesi sensitizasyon gebelik, kan transfüzyonu, daha önce nakil öyküsü, diyaliz süresinin uzun olması gibi nedenlerden dolayı gelişebilirken; nakil sonrasında ise geçirilen akut rejeksiyonlar, yetersiz immünsüpresyon ve doku antijenlerinde gözlenen uyumsuzluklar temel etkindir.

ABD’de 2021 yılı sonu itibari ile böbrek nakil bekleme listelerindeki sensitize hastaların (PRA>%20) çoğu kadındır (%55,5).<sup>15</sup> Benzer şekilde çalışmamızda da kadın hasta sayısı DSA pozitiflerde DSA dışı HLA antikor pozitif ve HLA antikor negatiflere daha fazla saptanmıştır (p=0,032). Gebelik öyküsü olanlar gruplar arasında benzer sayıda görülmüştür (p=0,23).

Nakil öncesi diyaliz süresi arttıkça sensitizasyon riskinin artması, erken ve geç dönem prognozun kötüleşmesi preemtif nakillerin önemini arttırmaktadır.<sup>8</sup> Çalışmamızda da DSA ve DSA dışı HLA antikoru pozitif olanlarda HLA antikor negatiflere göre diyaliz süresi daha uzun bulunmuştur (p=0,006). HD’ye giren hastalar gruplar arasında benzer iken (p=0,15), PD’ye giren hasta sayısı DSA pozitiflerde diğer iki gruba göre daha fazla görülmektedir (p<0,001).

Meier-Kriesche ve arkadaşlarının preemtif nakiller ile diyaliz sonrası nakil yapılan hastaları karşılaştırdığı çalışmada, nakil öncesi 6-12 ay diyalize giren hastalarda preemtif nakillere göre greft kaybı riski %37, ölüm riski %28 oranında daha fazladır.<sup>91</sup> Aynı ekip tarafından yapılan başka bir çalışmada, preemtif nakillerin 1. yıl greft kaybında %52, 2. yıl greft kaybında %82 azalma sağladığı gösterilmiştir.<sup>103</sup> Bizim çalışmamızda da greft kaybı olan ve ölen hastalarda nakil öncesi diyaliz süresi daha uzun saptanmıştır (p=0,006 ve p=0,026). Fakat çoklu değişken analizlerinde diyaliz süresinin greft ve hasta sağkalımını etkilemediği görülmektedir.

ABD’de 2021 yılı sonu itibari ile böbrek nakil bekleme listelerindeki sensitize hastaların (PRA>%20) %28,6’sı yeniden nakil bekleyen hastalardır.<sup>15</sup> Çalışmamızda önceden nakil öyküsü olan hastalar DSA pozitiflerde ve DSA dışı HLA antikor pozitiflerde HLA antikor negatiflere göre daha fazladır (p<0,001).

Kan transfüzyonu sayısı arttıkça sensitizasyon derecesi ve buna bağlı olarak bekleme listelerinde bekleme süresi artmaktadır.<sup>104</sup> Çalışmamızda ise kan transfüzyonu alan hasta sayısı DSA pozitif, DSA dışı HLA antikor pozitif ve HLA antikor negatif hastalarda benzer izlenmiştir (p=0,054).

Alıcı yaşının artması çoklu değişken analizlerinde hem greft hem hasta sağkalımını anlamlı derecede azaltmaktadır (p=0,010 ve p<0,001). Benzer şekilde, Avrupa ve ABD

verilerine göre alıcı yaşı arttıkça greft ve hasta sağkalımı azalmaktadır.<sup>5,101,105</sup> Gill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 4 yıllık izlem süresinde canlı nakillerde 55 yaş üstü alıcılarda, gençlere göre greft (%77,7 ve %80,7) ve hasta sağkalımı (%82,4 ve %84,2) arasında anlamlı fark görülmemiştir.<sup>106</sup> Kadavra nakiller ile yapılan başka bir çalışmada 30-49 yaşındaki böbrek nakli alıcılarında 5 yıllık hasta sağkalımı %75 iken, 65 yaş üstünde bu oranın %61'e düştüğü gösterilmiştir.<sup>107</sup>

Yunanistan'da Koukoulaki ve arkadaşları tarafından 575 hasta ile yapılan çalışmada, verici yaşının 55 ve üstü olmasının 10 yıllık izlemde greft sağkalımını azalttığı gösterilmiştir.<sup>108</sup> Moers ve arkadaşları tarafından 1994-2006 yılları arası ABD'nin OPTN verileri kullanılarak 99.860 hastanın değerlendirildiği çalışmada, verici yaşının 65 yaş ve üstü olmasının gecikmiş greft fonksiyonu, 3. ay ve 10. yıl greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>109</sup> Çalışmamızda verici yaşı 55 üstü olan 75 hasta (%35,5) bulunmaktadır ve çoklu değişken analizlerinde verici yaşının artmasının greft ve hasta sağkalımını azalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda HLA antikor negatif hastalarda DSA ve DSA dışı HLA antikor pozitif hastalara göre kadavra verici sayısı daha az saptanmıştır ( $p=0,023$ ). ABD'de 2021 yılı itibarı ile kadavra vericisi olanların %62,2'sinde PRA>%20 saptanmıştır. Verici tipinin greft ve hasta sağkalımını etkileyip etkilemediği hala tartışmalıdır. Lee ve arkadaşları tarafından 179 kadavra ve 275 canlı naklin değerlendirildiği çalışmada, 5. ve 10. yıl greft sağkalımı ve kreatinin değerleri açısından canlı-kadavra nakiller arasında fark bulunmamıştır.<sup>110</sup> Foroutan ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde ise, kadavra nakillerin 1. yıl greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>111</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde greft kaybı olan ve ölen hastalarda kadavra verici sayısı daha fazla görülmüştür ( $p<0,001$  ve  $p=0,001$ ). Çoklu değişken analizlerinde ise verici tipinin sağkalımı etkilemediği saptanmıştır ( $p=0,054$  ve  $p=0,23$ ). İzlem süresinin kısa olmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 18'inde (%8,5) tam HLA doku uyumu varken, 9'unda (%4,3) HLA doku uyumu yoktur. 2018 yılı içerisinde Türkiye'de yapılan böbrek nakillerinin %4,9'unda tam HLA doku uyumu varken, %6,9'unda HLA doku uyumu bulunmamaktadır.<sup>10</sup> HLA uyumsuzluk derecesinin böbrek nakli prognozuna etkisi hala tartışılmaktadır. Williams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1987-2013 yılları arasında 189.141 canlı vericiden böbrek nakli yapılmış hastalar incelendiğinde, 1 HLA uyumsuzluğu ile greft kaybı riskinin %13, 6 HLA uyumsuzluğu ile greft kaybı riskinin %64 arttığı gösterilmiştir.<sup>44</sup> Son yıllarda immünsupresif tedavilerin gelişmesi ile HLA uyum derecesinin nakil prognozuna etki etmediğini gösteren çalışmalar artmaktadır. Su ve arkadaşlarının 2004 yılında 33.443 hasta ile yaptığı kohort çalışmada, uygun immünsupresif tedavi ile HLA uyumsuz nakillerin greft kaybı

oranlarının HLA uyumlu nakiller ile benzer olduğu gösterilmiştir.<sup>112</sup> Çalışmamızda da HLA uyumsuzluğunun greft ve hasta sağkalımı üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. HLA-DR uyumunun HLA-A veya HLA-B uyumuna göre daha iyi greft sağkalımı sağladığını gösteren çalışmalar olsa da çalışmamızda HLA gruplarına göre greft ve hasta sağkalımı değerlendirilmemiştir.<sup>46</sup>

Çalışmamızda soğuk iskemi süresi ortalama  $11,7 \pm 3,3$  saat olarak saptanmıştır. Quiroga ve arkadaşları tarafından 518 hasta ile yapılan çalışmada, nakil sonrası 1. yıl sonunda fonksiyonel grefti olan hastalarda soğuk iskemi süresinin uzun olmasının greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>87</sup> Bahsedilen çalışmada soğuk iskemi süresi 21 saat altı ve üstü olan hastalar karşılaştırılmıştır. Başka bir çalışmanın çoklu değişken analizinde soğuk iskemi süresinin 1 yıllık greft sağkalımını etkilemediği bulunmuştur.<sup>111</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde soğuk iskemi süresi greft ve hasta sağkalımını etkilememektedir. Çalışmamızdaki soğuk iskemi süresinin kısa oluşunun sonuçlar için yanıltıcı olabileceği düşüncesindeyiz.

Nakil öncesi anti-HLA antikor varlığının kötü greft sonlanımı için risk faktörü olduğu 1970’li yıllardan beri bilinmektedir.<sup>113</sup> 2012 yılında Mohan ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde, SAB yöntemi ile saptanan DSA pozitif fakat CDC-XM ve FCXM negatif olan hastalarda aktif hümmoral rejeksiyon riskinin yaklaşık 2 kat ( $HR=1.98$ ; 95% [CI], 1.36–2.89;  $P=0.001$ ), greft kaybının riskinin %76 arttığı gösterilmiştir ( $HR= 1.76$ ; 95% CI, 1.13–2.74;  $P=0.01$ ).<sup>59</sup> Çalışmamızda DSA ve DSA dışı HLA antikor pozitifliğinin ortalama  $42,8 \pm 19,1$  ay sürelik izlem süresinde akut rejeksiyon insidansını, greft ve hasta sağkalımını etkilemediği görülmüştür. Çalışmamızın aksine Ziemann ve arkadaşları tarafından 2808 kadavra, 1324 canlı böbrek nakli ile yapılan çok merkezli çalışmada, DSA pozitifliğinin 10 yıllık izlem sonunda hem canlı hem kadavra nakillerde greft sağkalımını azalttığı; ilk 6 aylık dönemde sadece  $MFI \geq 3000$  olan DSA pozitiflerde aktif hümmoral rejeksiyon insidansının arttığı gösterilmiştir.<sup>60</sup> Kamburova ve arkadaşları tarafından 3237 kadavra, 1487 canlı böbrek nakli ile yapılan çok merkezli çalışmada ise, SAB ile saptanan DSA pozitifliğinin 10 yıllık izlem sonunda canlı böbrek nakillerinde greft sağkalımını etkilemediği, kadavra böbrek nakillerinde greft sağkalımını azalttığı gösterilmiştir.<sup>114</sup> Çalışmamızdaki hasta sayısının ve izlem süresinin az olması greft sonlanımlarını etkilemiş olabilir.

CDC-XM, FCXM ve Luminex yöntemlerinin birlikte değerlendirildiği çok merkezli 10.694 hastanın katıldığı çalışmada; CDC-XM ve FCXM negatif, Luminex pozitif olan hastalarda 1 yılın sonunda greft ve hasta sağkalımı CDC-XM, FCXM ve Luminex negatif hastalar ile benzer bulunurken CDC-XM veya FCXM pozitif olanlarda greft kaybı ve ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>71</sup> Çalışmamızda CDC-XM B lenfosit testi pozitif olan 4 hastada

greft kaybı ve ölüm görülmezken, FCXM B lenfosit testi pozitif olan 10 hastanın 3'ünde fonksiyonel greft ile ölüm gerçekleşmiştir.

Nakil öncesi indüksiyon ve desensitizasyon tedavileri anti-HLA antikoru pozitif hastalardaki nakillerde greft sonlanımlarını etkilemektedir. Bachler ve arkadaşları tarafından DSA pozitif hastalarda yapılan çalışmada, indüksiyon tedavisi olarak ATG alanlarda ilk 6 ayda biyopsi kanıtlı akut hücrel ve aktif hümmoral rejeksiyon insidansının azaldığı gösterilmiştir.<sup>115</sup> Kwon ve arkadaşları tarafından 484 DSA negatif ve 81 DSA pozitif canlı nakil ile yapılan çalışmada, 1 yıl sonunda DSA pozitiflerde aktif hümmoral rejeksiyon insidansının arttığı, 4 yıl sonunda DSA pozitifliğinin greft sağkalımını etkilemezken hasta sağkalımını azalttığı gösterilmiştir.<sup>116</sup> Bahsedilen çalışmada desensitizasyon yapılanlar çıkarılmış olup, indüksiyon tedavisi olarak sadece anti-IL2 reseptör antagonistleri kullanılmıştır. Çalışmamızda da DSA pozitif ve DSA dışı HLA antikor pozitif hastalarda ATG alan hasta sayısının anlamlı derecede fazla olması ve desensitizasyon yapılan 6 hastanın da DSA pozitif olması DSA pozitiflerde akut rejeksiyon insidansını azaltmış olabilir.

Rejeksiyonu olan hastalarda sadece HLA antijenlerine karşı değil *major histocompatibility complex (MHC) class I related chain A (MICA)* gibi endotel üzerinde bulunan antijenlere karşı da antikor gelişebilmektedir. Zou ve arkadaşları tarafından 1910 kadavra nakil (218 anti-MICA pozitif) ile yapılan çalışmada, 1 yıl sonunda anti-MICA antikoru pozitif hastalarda greft kaybı riskinin arttığı gösterilmiştir; ayrıca alt grup analizlerinde, 0 veya 1 HLA uyumsuzluğu olan hastalar değerlendirildiğinde bu etki daha belirgindir.<sup>49</sup> Çalışmamızda HLA antikor negatif hastalarda anti-HLA antikoru pozitif hastalar ile benzer greft sonlanımlarının olması merkezimizde bakılamayan bu antikorlar olabilir. Ayrıca greftin antikorları absorbe etmesine bağlı olarak DSA saptanamayabilir ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. "Sünger hipotezi" olarak adlandırılan bu durum özellikle sınıf I antikorlara karşı gelişmektedir.<sup>117</sup>

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi olarak hastaların 86'sı (%40,79) basiliksimab, 66'sı (%31,3) ATG alırken, 59'u (%28) indüksiyon tedavisi almamıştır. DSA pozitif hastalarda artan immünolojik risk nedeniyle ATG daha fazla tercih edilmiştir. Brennan ve arkadaşları tarafından 278 hasta ile yapılan IL-2 reseptör antagonisti ve ATG'nin karşılaştırıldığı prospektif, randomize çalışmada; ATG tedavisinin akut rejeksiyon insidansını azalttığı ancak greft ve hasta sağkalımı açısından IL-2 reseptör antagonisti ile benzer etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>118</sup> Çalışmamızda indüksiyon tedavisinin greft ve hasta sağkalımını etkilemediği gösterilmiştir. Ayrıca ATG ve IL-2 reseptör antagonisti açısından aralarında anlamlı derecede farklılık olan

DSA pozitif, DSA dışı HLA antikör pozitif ve HLA antikör negatif hastalar arasında akut rejeksiyon sayısı bakımından fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda hastaların 207'sinde (%98,1) kortikosteroid, mikofenolik asit türevleri ve takrolimus kombinasyonu kullanılmıştır. Takrolimus alanlarda siklosporin alanlara göre akut rejeksiyon oranlarının daha düşük ve ilk yıl greft sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>119</sup> Mikofenolik asit türevlerinin azatioprine göre akut rejeksiyon, ölüm dışı greft kaybı riskini azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>120</sup> Çalışmamızda ise idame immünsüpresif tedavinin greft ve hasta sağkalımı üzerine etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte bu durumun nedeni, hastaların çok büyük kısmında belli bir tedavi rejimi uygulanması olabilir.

Türkiye'de 2018 yılı içinde böbrek nakli yapılan hastaların %4,31'inde GGF, %13,38'inde ilk 6 ay içerisinde akut rejeksiyon gelişmiştir.<sup>10</sup> Çalışmamızda 16 hastada (%7,6) GGF, 38 hastada (%18) akut rejeksiyon görülmüştür. Akut rejeksiyon geçiren 38 hastanın 33'ü ilk yıl içerisinde gelişmişken, 5'i ilk yıl sonrası gelişmiştir.

Akut rejeksiyon kronik greft nefropatisinin en önemli nedenlerindendir. Yapılan birçok çalışmada geç dönemde olan akut rejeksiyonların greft kaybına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>121</sup> 13.614 böbrek nakli hastası ile yapılan ANZDATA analiz çalışmasında ise, ilk 6 ay akut rejeksiyon geçirmenin 5 yıllık greft kaybı ve fonksiyonel greft ile ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>122</sup> Çalışmamızda, akut rejeksiyon geçirmenin greft sağkalımını etkilemediği, 2 veya 3 kez akut rejeksiyon geçirenlerin ölen hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür ( $p=0,028$ ). 1 kez akut rejeksiyon geçirmenin hasta sağkalımını etkilemediği saptanmıştır.

GGF'nin greft sonuçlarına etkisini araştırmak amacıyla Yarlagadda ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde, GGF'nin 3 yıllık izlem sonunda greft sağkalımını azalttığı, 5 yıllık izlem sonunda hasta sağkalımını etkilemediği gösterilmiştir.<sup>123</sup> Çalışmamızda ise GGF'nin greft ve hasta sağkalımına etkisi gösterilememiştir. Ayrıca DSA, DSA dışı HLA antikoru pozitif ve HLA antikoru negatif hastalar arasında GGF sayıları arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,45$ ).

İmmünsüpresif tedavilerin gelişmesi ve hasta sağkalımlarının artması ile nakil sonrası enfeksiyon ve malignite riskinde artış meydana gelmiştir.<sup>124</sup> İdrar yolu enfeksiyonları nakil sonrası en sık görülen enfeksiyonlardır. Operasyon sırasında hastaların çoğuna takılan ve sıklıkla 1. ayda çekilen double-J katater uygulaması idrar yolu enfeksiyon sıklığının nedeni olabilir. Ariza-Heredia ve arkadaşları tarafından 301 hasta ile yapılan tek merkezli çalışmada, idrar yolu enfeksiyon ataklarının 2 yıllık izlem sonunda GFH ve kreatinin değerlerini etkilemediği gösterilmiştir.<sup>125</sup> Benzer şekilde çalışmamızda da idrar yolu enfeksiyon ataklarının greft ve hasta sağkalımını etkilemediği görülmüştür.

Hastaların 40'ında (%19) BK viremi görülmüştür. Bu hastaların 2'sinde (%5) biyopsi ile kanıtlanmış BK nefropati saptanmıştır. Nakil öncesi HLA antikor pozitifliği ile BK viremisi arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürde de çalışmamıza benzer şekilde BK viremi sıklığı %10-20, biyopsi kanıtlı BK nefropati sıklığı %1-10 arasında bildirilmiştir.<sup>126</sup> BK viremisi ve nefropatisine yönelik spesifik antiviral tedaviler olmadığı için tedavinin temel taşı immünsüpresif ilaçları azaltmaktır. İmmünsüpresif tedavileri azaltma yaklaşımları merkezler arasında değişkenlik göstermekte ve farklı yaklaşımları karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

BK virüs nefropatisi greft kaybı riskini arttırmaktadır. Vasudev ve arkadaşları tarafından 1001 hasta ile yapılan çalışmada, biyopsi ile kanıtlanmış BK nefropatisinin nakil sonrası 1. yıldan sonra greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>127</sup> Bununla birlikte rutin tarama protokollerinin uygulanması ile greft kaybı oranlarında ciddi düşüş gözlenmektedir.<sup>128</sup> Çalışmamızda da çoklu değişken analizlerinde BK viremisinin greft ve hasta sağkalımını azalttığı saptanmıştır [HR=2,827 (1,165-6,861), p=0,022 ve HR=3,970 (1,440-10,949), p=0,008].

Çalışmamızda 37 hastada (%17,5) BK virüs dışı fırsatçı infeksiyon görülmüştür. Bunların içinde en sık CMV infeksiyonu (%12,8) saptanmıştır. Günümüzde indüksiyon ve immünsüpresif tedavi olarak T lenfosit baskılayıcı ilaçların daha sık kullanılması ile CMV, EBV gibi viral infeksiyonlar artmış, steroid kısıtlanması ve profilaksiler ile PCP insidansı azalmıştır.<sup>129</sup> Bu çalışmada DSA, DSA dışı HLA antikor pozitif ve HLA antikor negatif hastalar arasında indüksiyon tedavileri açısından fark olsa da fırsatçı infeksiyonlar açısından gruplar arası fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda 8 hastada (%3,8) nakil sonrası malignite gelişmiştir. Çalışmalarda nakil sonrası malignite riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. Özellikle lenfoma, AC, böbrek, KC kanseri riskinde artış gözlenmiştir.<sup>130</sup> Çalışmamızda 2'sinde böbrek, 1'inde AC, 1'inde kolon, 1'inde over, 1'inde deri, 1'inde lenfoma, 1'inde kemik kanseri saptanmıştır.

Çalışmamızdaki kreatinin ve GFH izlemleri değerlendirildiğinde; hastaneden çıkış GFH'ı greft kaybı olan ve ölen hastalarda daha düşük saptanmıştır (p=0,023 ve p=0,030). Fakat çoklu değişken analizlerinde bu ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızın aksine çok merkezli 13.671 böbrek naklinin değerlendirildiği çalışmada, 1. yıl sonundaki GFH değerleri düşük olan hastalarda 10 yıllık izlemde greft kaybı ve ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>131</sup> Ayrıca çalışmamızda DSA pozitif hastalarda HLA antikor negatif hastalara göre CKD-EPI ve MDRD yöntemleri ile bakılan 24.ay GFH değerleri daha düşük saptanmıştır (p=0,046 ve p=0,045).

İzlem süresinin diğer çalışmalara kıyasla daha kısa olması sonuçları etkiliyor olabilir düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda akut rejeksiyon şüphesinde yapılan biyopsiler son *Banff* sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.<sup>75</sup> Loupy ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada 1016 hastanın nakil sonrası 1. yıl greft biyopsileri değerlendirilmiştir. Yapılan biyopsilerin 845'i akut klinik rejeksiyon bulguları olmadan protokol biyopsisi iken, 171'i akut rejeksiyon şüphesi ile yapılmıştır. DSA pozitif hastalarda DSA negatiflere göre mikrovasküler inflamasyon ( $g>0$  ve/veya  $ptc>0$ ), C4d boyanması, transplant glomerülopati ( $cg>0$ ), interstisyel inflamasyon ve tübülit ( $i>0$  ve  $t>0$ ) daha fazla saptanmıştır. İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (İFTA) her iki grup arasında benzer izlenmiştir. Graft sağkalımı için çoklu değişken analizlerinde İFTA $>2$  olması ve glomerüler, peritübüler inflamasyon, transplant glomerülopatinin birlikte olmasının ( $g>0 + ptc>0 + cg>0$ ) greft kaybı riskini arttırdığı gösterilmiştir (HR=2,22 ve HR=2,26).<sup>62</sup>

Yine Loupy ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada, 52 DSA pozitif ve 83 DSA negatif hastanın 3. ay ve 1. yıl protokol biyopsileri değerlendirilmiştir. DSA pozitiflerde hem 3. ay hem 1. yıl  $g$ ,  $ptc$ ,  $cg$  ve İFTA skorları daha fazla saptanmıştır. 3. ay ve 1. yıl biyopsileri karşılaştırıldığında kronik lezyonların ( $cg$ , İFTA, arteriosklerozis) skorlarında akut lezyonlara ( $g$ ,  $ptc$ ,  $i$ ) göre daha fazla artış olduğu gözlenmiştir.<sup>53</sup>

Bizim çalışmamızda DSA pozitiflerde 8, DSA dışı HLA antikor pozitiflerde 14, HLA antikor negatiflerde 21 optimal biyopsi bulunmaktadır. DSA pozitiflerde DSA dışı HLA antikor pozitiflere göre  $ptc>0$  olanlar daha fazla görülmüştür ( $p=0,004$ ). Diğer çalışmaların aksine DSA pozitifler ile HLA antikor negatif olanlar arasında akut lezyonlardan glomerülit ve peritübüler kapillerit açısından fark gözlenmemiştir. Mikrovasküler inflamasyonu ( $g>0$  ve/veya  $ptc>0$ ) olup DSA negatif olan hastalar tartışma konusudur. Bu hastalarda HLA dışı antijenlere karşı antikorlar olabilir düşüncesindeyiz.

C4d boyanmanın DSA varlığı için %95 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir.<sup>79,81</sup> Fakat çalışmamızda gruplar arası C4d boyanma açısından fark gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki biyopsilerin protokol biyopsisi olmaması, akut rejeksiyon şüphesinde 38 hastanın sadece 21'inde PRA bakılması bu durumun nedeni olabilir.

Mezengial matriks genişleme (mm) skoru  $>0$  olanlar HLA antikor negatiflerde daha fazla saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Mezengial matriks genişlemesi Banff skorlamasında tanımlayıcı lezyonlar arasında değil iken kronik lezyonlar arasında yer almaktadır.

Geriye dönük çalışma deseni, izlem süresinin kısa olması ve dolayısıyla izlem süresince olay azlığı bu çalışmanın eksik yönlerindendir. İzlem sürelerinin uzatılması, sağkalım analizleri ve komplikasyonların daha net değerlendirilmesine imkan sağlayacaktır. Çalışmanın eksik yönlerinden biri de protokol biyopsilerinin yokluğudur. Bu nedenle subklinik rejeksiyonların saptanamayacağı düşünülmektedir.



## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, günümüzde nakil öncesi dönemde gelişmiş immünolojik risk değerlendirme testleri ve artan immünsüpresif tedavi seçenekleri ile yüksek immünolojik riskli hastalara başarı ile böbrek nakil yapılabilmektedir. Merkezimizde hem kadavradan hem canlıdan nakillerde uygulanan detaylı nakil öncesi immünolojik risk değerlendirmesi, desensitizasyon uygulamalarını da içerecek şekilde immünsüpresif uygulamaların bireyselleştirilmesini sağlamış görünmektedir. Böbrek nakli öncesi sensitizasyonda rol oynayan kadın cinsiyet, önceki organ nakilleri ve nakil öncesi uzun diyaliz süresi gibi faktörler gözetilerek nakil öncesi immünolojik riskin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve immünsüpresif uygulamaların bireyselleştirilmesi greft ve hasta sağkalım başarısında etkili olacaktır. Ayrıca ülkemizde organ bekleme listesinde sensitize hasta oranlarının artıyor olabileceği düşünülecek olursa hem canlıdan hem de kadavradan nakillerde sensitize alıcı adaylarına yönelik yaklaşımlar geliştirilmelidir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Marfo K, Lu A, Ling M, et al. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):922-936. doi:10.2215/CJN.08140910
2. Patel R, Terasaki PI. Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 1969;280(14):735-739. doi:10.1056/NEJM196904032801401
3. Gebel HM, Bray RA. HLA antibody detection with solid phase assays: Great expectations or expectations too great? *Am J Transplant*. 2014;14(9):1964-1975. doi:10.1111/ajt.12807
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol*. , 2013.
5. 2018 USRDS Annual Data Report. 2018; Available from: <https://www.usrds.org/2018/>
6. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-1871. doi:10.1093/ndt/gfq656
7. Hill NR, Oke JL, Hirst JA, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Med Sci*. 2013;67(5):103-116. doi:10.4103/0019-5359.122734
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/nejm199912023412303
9. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, et al. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates over the Most Recent Era. *Am J Transplant*. 2004;4(3):378-383. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00332.x
10. Türkiye Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. 2018.
11. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):A6-A7. doi:10.1053/j.ajkd.2019.09.003
12. Guild W.R., Harrison J.H., Merrill J.P., et al. Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1955;67:167-173.

13. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2087-2093. doi:10.1093/ndt/17.12.2087
14. Morris, P.J., Transplantation—a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2678-2680. doi:10.1056/nejmp048256
15. National Data - OPTN. Available from:  
<https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>
16. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2021;385(8):729-743. doi:10.1056/nejmra2014530
17. Ojo, A.O., et al., Prognosis After Primary Renal Transplant Failure And The Beneficial Effects Of Repeat Transplantation: Multivariate Analyses from the United States Renal Data System1, 2. Transplantation, 1998. 66(12): p. 1651-1659.
18. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, et al. The Impact of Residual Renal Function on Graft and Patient Survival Rates in Recipients of Preemptive Renal Transplants. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1275-1282. doi:10.1053/j.ajkd.2003.08.030
19. Claas FH. Clinical relevance of circulating donor-specific HLA antibodies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(4):462-466. doi:10.1097/MOT.0b013e32833b9c38
20. Pham PT, et al. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. *Semin Dial*. 2010;23(6):595-605. doi:10.1111/j.1525-139X.2010.00809.x
21. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol*. 2017;8(MAR):1-16. doi:10.3389/fimmu.2017.00292
22. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75(4):291-455.  
doi:10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x
23. Roberts SC. Complexity and context of MHC-correlated mating preferences in wild populations. *Mol Ecol*. 2009;18(15):3121-3123.  
doi:10.1111/j.1365-294X.2009.04244.x
24. Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, et al. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(12):833-844. doi:10.1038/nri2669
25. Kazansky DB. MHC restriction and allogeneic immune responses. *J Immunotoxicol*. 2008;5(4):369-384. doi:10.1080/15476910802476708
26. Halloran PF. T-cell activation pathways: A transplantation perspective. *Transplant Proc*. 1999;31(1-2):769-771. doi:10.1016/S0041-1345(98)01759-X
27. Game DS, Lechler RI. Pathways of allorecognition: Implications for transplantation

- tolerance. *Transpl Immunol*. 2002;10(2-3):101-108.  
doi:10.1016/S0966-3274(02)00055-2
28. Snanoudj R, Zuber J, Legendre C. Co-Stimulation blockade as a new strategy in kidney transplantation: Benefits and limits. *Drugs*. 2010;70(16):2121-2131.  
doi:10.2165/11538140-000000000-00000
  29. Huang GN, Huso DL, Bouyain S, et al. NFAT binding and regulation of T cell activation by the cytoplasmic scaffolding Homer proteins. 2013;319(5862):476-481.  
doi:10.1126/science.1151227.NFAT
  30. Zhao Z, Wang L, Yang C, et al. Soluble FGL2 induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  in CD4<sup>+</sup> T cells through MAPK pathway in human renal allograft acute rejection. *J Surg Res*. 2013;184(2):1114-1122. doi:10.1016/j.jss.2013.04.011
  31. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP-690,550: A potent and selective janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem*. 2010;53(24):8468-8484.  
doi:10.1021/jm1004286
  32. Bingaman AW, Farber DL. Memory T cells in transplantation: Generation, function, and potential role in rejection. *Am J Transplant*. 2004;4(6):846-852. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00453.x
  33. Breimer ME, Samuelsson BE. The specific distribution of glycolipid-based blood group A antigens in human kidney related to A1/A2, Lewis, and secretor status of single individuals. A possible molecular explanation for the successful transplantation of A2 kidneys into O recipients. *Transplantation* 1986;42:88-91.
  34. De Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1234-1243. doi:10.2215/CJN.00540118
  35. Kosoku A, Uchida J, Nishide S, et al. ABO-incompatible kidney transplantation as a renal replacement therapy—A single low-volume center experience in Japan. *PLoS One*. 2019;13(12):e0208638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208638>
  36. Lentine KL, Axelrod D, Klein C, et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: A national study of medicare-insured recipients. *Transplantation*. 2014;98(1):54-65. doi:10.1097/TP.0000000000000029
  37. Habicht A, Bröker V, Blume C, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients-a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):4124-4131. doi:10.1093/ndt/gfr215
  38. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J*

- Am Soc Nephrol.* 2012;7(8):1320-1327. doi:10.2215/CJN.00770112
39. Erdoğan Ş, Şengül Ş. Immunologic risk assessment before kidney transplantation: An update. *Turkish J Nephrol.* 2019;28(3):216-224. doi:10.5152/turkjnephrol.2019.3513
  40. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri 2016.
  41. Duquesnoy RJ, Marrari M, Mulder A, et al. First report on the antibody verification of HLA-ABC epitopes recorded in the website-based HLA Epitope Registry. *Tissue Antigens.* 2014;83(6):391-400. doi:10.1111/tan.12341
  42. Duquesnoy RJ, Marrari M, Tambur AR, et al. First report on the antibody verification of HLA-DR, HLA-DQ and HLA-DP epitopes recorded in the HLA Epitope Registry. *Hum Immunol.* 2014;75(11):1097-1103. doi:10.1016/j.humimm.2014.09.012
  43. Senev A, Coemans M, Lerut E, et al. Eplet Mismatch Load and De Novo Occurrence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies, Rejection, and Graft Failure after Kidney Transplantation: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2193-2204. doi:10.1681/ASN.2020010019
  44. Williams RC, Opelz G, Weil EJ, et al. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts 2: Living Donors, Summary, Guide. *Transplant Direct.* 2017;3(5):e152. doi:10.1097/txd.0000000000000664
  45. Shi X, Lv J, Han W, et al. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):1-10. doi:10.1186/s12882-018-0908-3
  46. Opelz G. Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment. *Transplantation* 1985 Sep;40(3):240-3.
  47. Doxiadis IIN, De Fijter JW, Mallat MJK, et al. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation.* 2007;83(9):1207-1213. doi:10.1097/01.tp.0000261108.27421.bc
  48. Süsal C, Döhler B, Opelz G. Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: A Collaborative Transplant Study report. *Hum Immunol.* 2009;70(8):569-573. doi:10.1016/j.humimm.2009.04.013
  49. Zou Y, Stastny P, Süsal C, et al. Antibodies against MICA Antigens and Kidney-Transplant Rejection. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1293-1300. doi:10.1056/nejmoa067160
  50. Cardinal H, Dieudé M, Brassard N, et al. Antiperlecan antibodies are novel accelerators of immune-mediated vascular injury. *Am J Transplant.* 2013;13(4):861-874. doi:10.1111/ajt.12168

51. Kumru Sahin G, Usta S, Erdogmus S, et al. Characteristics and Sensitization Risk Factors in Kidney Transplant Wait List Candidates: Panel Reactive Antibodies Status Is Crucial for Successful Kidney Allocation Systems in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2021 Feb 17. doi:10.6002/ect.2020.0304
52. Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S, et al. Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches. *Am J Transplant*. 2007;7(10):2371-2377. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01944.x
53. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2561-2570. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02813.x
54. Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(3):582-589. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02985.x
55. Bray RA, Gebel HM. Strategies for human leukocyte antigen antibody detection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(4):392-397. doi:10.1097/MOT.0b013e32832d31c7
56. Ho EK, Vasilescu ER, Colovai AI, et al. Sensitivity, specificity and clinical relevance of different cross-matching assays in deceased-donor renal transplantation. *Transpl Immunol*. 2008;20(1-2):61-67. doi:10.1016/j.trim.2008.09.013
57. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. 2018;18(7):1604-1614. doi:10.1111/ajt.14752
58. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-Transplant Assessment of Donor-Reactive, HLA-Specific Antibodies in Renal Transplantation: Contraindication vs. Risk. *Am J Transplant*. 2003;3(12):1488-1500. doi:10.1046/j.1600-6135.2003.00273.x
59. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):2061-2071. doi:10.1681/ASN.2012070664
60. Ziemann M, Altermann W, Angert K, et al. Preformed donor-specific HLA antibodies in living and deceased donor transplantation: A multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1056-1066. doi:10.2215/CJN.13401118
61. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, et al. Donor-Specific Antibodies in the Absence of Rejection Are Not a Risk Factor for Allograft Failure. *Kidney Int Reports*. 2019;4(8):1057-1065. doi:10.1016/j.ekir.2019.04.011
62. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies

- and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1215-1226. doi:10.1056/nejmoa1302506
63. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de Novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1912-1923. doi:10.1681/ASN.2016070797
  64. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):293-304. doi:10.1681/ASN.2014111120
  65. Richter R, Süsal C, Köhler S, et al. Pretransplant human leukocyte antigen antibodies detected by single-antigen bead assay are a risk factor for long-term kidney graft loss even in the absence of donor-specific antibodies. *Transpl Int.* 2016;29(9):988-998. doi:10.1111/tri.12786
  66. Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, et al. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2132-2143. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03640.x
  67. von Moos S, Cippà PE, van Breemen R, et al. HLA antibodies are associated with deterioration of kidney allograft function irrespective of donor specificity. *Hum Immunol.* 2021;82(1):19-24. doi:10.1016/j.humimm.2020.10.010
  68. Sethi S, Choi J, Toyoda M, et al. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/6804678
  69. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 2016;374(10):940-950. doi:10.1056/nejmoa1508380
  70. Pratschke J, Dragun D, Hauser IA, et al. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2016;30(2):77-84. doi:10.1016/j.ttre.2016.02.002
  71. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: A multicenter study. *Am J Transplant.* 2014;14(7):1573-1580. doi:10.1111/ajt.12786
  72. Schinstock, C.A., et al. Kidney Transplant With Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation,* 2017. 101(10): p. 2429-2439. doi:10.1097/TP.0000000000001619.Kidney
  73. Basadonna, G., et al., Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation,* 1993. 55(5): p. 993-995.

74. Opelz G, Döhler B. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. 2008;85(5):661-666. doi:10.1097/TP.0b013e3181661695
75. Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell– and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2318-2331. doi:10.1111/ajt.15898
76. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II Type 1–Receptor Activating Antibodies in Renal-Allograft Rejection. *N Engl J Med*. 2005;352(6):558-569. doi:10.1056/nejmoa035717
77. Rose ML. Role of anti-vimentin antibodies in allograft rejection. *Hum Immunol*. 2013;74(11):1459-1462. doi:10.1016/j.humimm.2013.06.006
78. Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89(6):644-645. doi:10.1097/TP.0b013e3181d62f1b
79. Mauiyyedi S, Crespo M, Bernard Collins A, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):779-787. doi:10.1681/asn.v133779
80. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: Diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1046-1056. doi:10.1681/ASN.2007010073
81. Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H, et al. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int*. 2001;59(1):334-341. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00495.x
82. Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB. C4d deposition in acute rejection: An independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):234-241. doi:10.1681/asn.v131234
83. Böhmig GA, Exner M, Habicht A, et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts: A specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(4):1091-1099. doi:10.1681/asn.v1341091
84. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: New diagnostic insights and standards. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1562-1566. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00585.x
85. Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14(2):272-283. doi:10.1111/ajt.12590
86. Regele H, Böhmig GA, Habicht A, 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. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2371-2380. doi:10.1097/01.ASN.0000025780.03790.0F
87. Quiroga I, McShane P, Koo DDH, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1689-1696. doi:10.1093/ndt/gfl042
  88. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting Kidney Graft Failure by HLA Antibodies: A Prospective Trial. *Am J Transplant.* 2004;4(3):438-443. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00360.x
  89. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, et al. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: A cohort study. *Lancet.* 2013;381(9868):727-734. doi:10.1016/S0140-6736(12)61685-7
  90. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, et al. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant.* 2005;5(4 II):843-849. doi:10.1111/j.1600-6135.2005.00831.x
  91. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000;58(3):1311-1317. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00287.x
  92. Salvadori M, Rosati A, Bock A, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation.* 2006;81(2):202-206. doi:10.1097/01.tp.0000188135.04259.2e
  93. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62(1):311-318. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00424.x
  94. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation.* 2000;70(7):1098-1100. doi:10.1097/00007890-200010150-00018
  95. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, et al. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1746-1753. doi:10.1093/ndt/gfw099
  96. Woo YM, Gill JS, Johnson N, et al. The advanced age deceased kidney donor: Current outcomes and future opportunities. *Kidney Int.* 2005;67(6):2407-2414. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00348.x
  97. De Fijter JW, Mallat MJK, Doxiadis IIN, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1538-1546. doi:10.1681/asn.v1271538

98. Butler JA, Roderick P, Mullee M, et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: A systematic review. *Transplantation*. 2004;77(5):769-776. doi:10.1097/01.TP.0000110408.83054.88
99. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*. 1998;53(1):217-222. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00744.x
100. Waldman WJ, Knight DA. Cytokine-mediated induction of endothelial adhesion molecule and histocompatibility leukocyte antigen expression by cytomegalovirus-activated T cells. *Am J Pathol*. 1996;148(1):105-119.
101. ERA-EDTA Registry Annual Report 2019.
102. Levey, A.S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 2009. 150(9): p. 604-612. *J Nephrol Ther*. 2016;06(05):604-612. doi:10.4172/2161-0959.1000264
103. Meier-Kriesche HU. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344(10):726–31. 2001;344(10):726-731.
104. Scornik JC, Bromberg JS, Norman DJ, et al. An update on the impact of pre-transplant transfusions and allosensitization on time to renal transplant and on allograft survival. *BMC Nephrol*. 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2369-14-217
105. Gondos A, Dohler B, Brenner H, et al. Kidney graft survival in europe and the united states: Strikingly different long-Term outcomes. *Transplantation*. 2013;95(2):267-274. doi:10.1097/TP.0b013e3182708ea8
106. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, et al. Outcomes of Kidney Transplantation From Older Living Donors to Older Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):541-552. doi:10.1053/j.ajkd.2008.05.017
107. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):790-797. doi:10.1053/j.ajkd.2012.08.049
108. Koukoulaki M, Kitsiou V, Balaska A, et al. Immunologic prognostic factors of renal allograft survival. *Transplant Proc*. 2014;46(9):3175-3178. doi:10.1016/j.transproceed.2014.10.031
109. Moers C, Kornmann NSS, Leuvenink HGD, et al. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation*. 2009;88(4):542-552. doi:10.1097/TP.0b013e3181b0fa8b
110. Lee S, Kim J, Shin M, et al. Comparison of outcomes of living and deceased donor kidney grafts surviving longer than 5 years in Korea. *Transplant Proc*. 2010;42(3):775-

777. doi:10.1016/j.transproceed.2010.02.032
111. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, et al. Risk factors for 1-year graft loss after kidney transplantation systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1642-1650. doi:10.2215/CJN.05560519
  112. Su X, Zenios SA, Chakkera H, et al. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(9):1501-1508. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00535.x
  113. Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, et al. Humoral Antibodies in Renal Allotransplantation in Man. *N Engl J Med.* 1970;282(3):111-117. doi:10.1056/NEJM197001152820301
  114. Kamburova EG, Wisse BW, Joosten I, et al. Differential effects of donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor transplant. *Am J Transplant.* 2018;18(9):2274-2284. doi:10.1111/ajt.14709
  115. Bächler K, Amico P, Hönger G, et al. Efficacy of induction therapy with ATG and intravenous immunoglobulins in patients with low-level donor-specific HLA-antibodies. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1254-1262. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03093.x
  116. Kwon H, Kim YH, Choi JY, et al. Impact of pretransplant donor-specific antibodies on kidney allograft recipients with negative flow cytometry cross-matches. *Clin Transplant.* 2018;32(6). doi:10.1111/ctr.13266
  117. Lachmann N, Schönemann C, El-Awar N, et al. Dynamics and epitope specificity of anti-human leukocyte antibodies following renal allograft nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(8):1351-1359. doi:10.1093/ndt/gfw041
  118. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-1977. doi:10.1056/nejmoa060068
  119. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Br Med J.* 2005;331(7520):810-814. doi:10.1136/bmj.38569.471007.AE
  120. Wagner M, Earley AK, Webster AC, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12). doi:10.1002/14651858.CD007746.pub2
  121. Lim WH, Turner RM, Chapman JR, et al. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation.* 2014;97(8):817-825. doi:10.1097/01.TP.0000442773.38510.32

122. Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, et al. Long-term outcomes after acute rejection in kidney transplant recipients: An ANZDATA analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1697-1707. doi:10.1681/ASN.2018111101
123. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1039-1047. doi:10.1093/ndt/gfn667
124. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-879. doi:10.1111/ajt.14208
125. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, et al. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(6):683-690. doi:10.1111/ctr.12366
126. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: An update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):209-217. doi:10.1093/ndt/gfu023
127. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, et al. BK virus nephritis: Risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005;68(4):1834-1839. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00602.x
128. Manzano Sánchez D, Jimeno García L, López Jiménez I, et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc*. 2019;51(2):350-352. doi:10.1016/j.transproceed.2018.12.016
129. Sweny P. Infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 1989;2(4):572-577. doi:10.1097/00001432-198908000-00013
130. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306(17):1891-1901. doi:10.1001/jama.2011.1592
131. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(3):466-475. doi:10.1053/j.ajkd.2010.10.054