



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



RENAL ALLOGRAFT BİYOPSİLERDE AKTİVİTE VE KRONİSİTE SKORLARININ KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Elif ÖZGÜR

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Saba KİREMİTÇİ**

ANKARA

2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL ALLOGRAFT BİYOPSİLERDE AKTİVİTE VE
KRONİSİTE SKORLARININ KLİNİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Elif ÖZGÜR

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Saba KİREMİTÇİ**

**ANKARA
2023**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Renal Allograft Biyopsilerde Aktivite ve Kronisite Skorlarının Klinik Parametreler ile İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 15 Mart 2022 tarihinde, İ03-108-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Elif Özgür

Tarih: 30.12.2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Elif Özgür
Ödev başlığı: Elif Tez
Gönderi Başlığı: RENAL ALLOGRAFT BİYOPSİLERDE AKTİVİTE VE KRONİSİTE SK...
Dosya adı: TEZ_M.docx
Dosya boyutu: 34.81M
Sayfa sayısı: 106
Kelime sayısı: 22,859
Karakter sayısı: 152,048
Gönderim Tarihi: 29-Ara-2022 10:00ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1987339444

RENAL ALLOGRAFT BİYOPSİLERDE AKTİVİTE VE KRONİSİTE SKORLARININ KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Elif ÖZGÜR	Sınav tarihi: 16/01/2023
Anabilim/Bilim Dalı: Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Saba KİREMİTÇİ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Renal Allograft Biyopsilerde Aktivite ve Kronisite Skorlarının Klinik Parametrelerle İlişkisi	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.	

Prof. Dr. Berna SAVAŞ
Jüri Başkanı
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Saba KİREMİTÇİ
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İpek IŞIK GÖNÜL
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez yazım süresince bilgisini, desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum danışman hocam Doç. Dr. Saba Kiremitci'ye,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini yapan ve bu süreci benim açımdan oldukça kolay anlaşılabilir hale getiren AÜTF Biyoistatistik Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Derya Gökmen'e, katkılarından dolayı Nefroloji Bilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Kenan Keven, Prof. Dr. Şule Şengül, Dr. Öğr. Üyesi Gizem Kumru Şahin'e

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde çokça emekleri olan, haklarını asla teslim edemeyeceğim AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalının tüm hocalarına ve uzmanlarına,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

AÜTF çatısı altında bulunduğum sürede büyük bir ailenin parçasıymış gibi hissetmemi sağlayan anabilim dalı sekreterleri, rapor sekreterleri, bölüm görevlileri, arşiv ve kayıt memurları ile tüm patoloji, sitoloji, immünohistokimya ve moleküler laboratuvar çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Son olarak hayatımda her daim varlıklarıyla bana mutluluk ve güç katan ailem; canım babam Ömer Özgür, canım annem Neşe Özgür'e, abim Önder, ablam Hanife, kardeşim Ebru, yengem Handan, yeğenlerim Asya, Ömer Çağan ve Ayça'ya çok teşekkür ederim.

Elif ÖZGÜR

Aralık 2022

İÇİNDEKİLER

Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	x
Resimler Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Renal Transplantasyonun Tarihçesi	7
4.2. Rejeksiyon Engeli	8
4.3. Banff Klasifikasyonu	8
4.3.1. Elementer Lezyonlar	9
4.3.1.1. İnterstisyel inflamasyon (i)	9
4.3.1.2. Tübülit (t)	9
4.3.1.3. İntimal Arterit (v)	10
4.3.1.4. Glomerülit (g)	11
4.3.1.5. Peritübüler Kapillerit (ptc)	12
4.3.1.6. C4D	13
4.3.1.7. İnterstisyel Fibrozis (ci)	14
4.3.1.8. Tübüler Atrofi (ct)	14
4.3.1.9. Vasküler Fibröz İntimal Kalınlaşma (cv)	15
4.3.1.10. Glomerüler Bazal Membranda Çift Kontür (cg)	16
4.3.1.11. Mezangial Matriks Genişlemesi (mm)	17
4.3.1.12. Arterioller Hyalinozis (ah)	17
4.3.1.13. Hyalin Arterioller Kalınlaşma (aah)	18
4.3.1.14. Total İnflamasyon (ti)	18
4.3.1.15. İnterstisyel Fibrozis Tübüler Atrofi Alanlarında İnflamasyon (i-IFTA)	19
4.3.1.16. Transplant arteriopati	19
	vi

4.2.2. Tanı Kategorileri	21
4.4. Geçmişten Günümüze Banff Klasifikasyonu	22
4.4.1. Dünden Bugüne Antikor Aracılı Rejeksiyon	23
4.4.2. Dünden Bugüne T Hücre Aracılı Rejeksiyon ve Borderline Değişiklikler	25
4.4.3. Allograft Biyopsilerde Moleküler Çalışmalar	26
4.5. Transplantasyon İmmünolojisi	27
4.5.1. Transplantasyon İmmünolojisi Genel Prensipleri	27
4.5.2. Transplantasyonda Doğal İmmün Yanıt	27
4.5.3. Transplantasyonda Adaptif İmmün Yanıt	28
4.5.3.1. Majör Doku Uyumluluk Kompleksi (MHC) ve Diğer Alloantijenler	28
4.5.3.2. T Lenfositlere Antijen Sunumu	30
4.5.3.3. T Hücre Aktivasyonu	31
4.5.3.4. B Hücre Aktivasyonu ve Donör Spesifik Antikor (DSA) Üretimi	32
4.5.4. Rejeksiyon Paternleri ve Mekanizmaları	33
4.5.4.1. Hiperakut Rejeksiyon	33
4.5.4.2. Akut Rejeksiyon	34
4.5.4.3. Kronik Rejeksiyon	35
4.6. Nakil Öncesi İmmünolojik Değerlendirme	36
4.6.1. Kan Grubu Antijenleri	37
4.6.2. Doku Grubu Antijenleri	37
4.6.3. Panel Reaktif Antikorlar (PRA)	37
4.6.4. Donör Spesifik Antikorlar (DSA)	38
4.6.5. <i>Crossmatch</i> (XM) Testleri	38
4.7. İmmüsupresif Tedavi	39
4.8. Banff Güncel Tartışmalar	40
5. GEREÇ ve YÖNTEM	42
5.1. Olgu Seçimi ve Klinik Bilgi Toplanması	42
5.2. Histopatolojik Değerlendirme	43
5.3. Klinik Parametreler	45
5.4. İstatistiksel Değerlendirme	46
6. BULGULAR	47
6.1. Demografik ve Transplantasyon İlişkili Klinik Veriler	47
6.2. Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi	50
6.3. Banff Tanı Kategorilerinin Belirlenmesi	55
6.4. Humoral Rejeksiyon Vakalarının Değerlendirmesi	59

7. TARTIŞMA	79
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	86
9. KAYNAKLAR	89



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABMR	: Antikor aracılı rejeksiyon
AS	: Aktivite skoru
ASH	: Antijen sunan hücre
Bx	: Biyopsi
CMV	: Cytomegalovirus
Cr	: Kreatinin
Crossmatch	: Xm
DSA	: Donör spesifik antikor
eGFR	: estimated Glomerular Filtration Rate
HE	: Hematoksilen&Eozin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HR	: Hücresel rejeksiyon
ISN/RPS	: International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society
İRS	: İskemi reperfüzyon hasarı
KS	: Kronisite skoru
MVİ	: Mikrovasküler inflamasyon
MHC	: Major Histocompatibility Complex
PAS	: Periodic acid schiff
PASM	: Periodic acid methenamine silver
PRA	: Panel reaktif antikor
RRT	: Renal replasman tedavisi
TCMR	: T hücre aracılı rejeksiyon
Tx	: Transplantasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Banff Aktif ABMR tanı kriterlerinde yıllar içinde yapılan güncellemeler.....	24
Şekil 4.2.	Banff Kronik Aktif ABMR tanı kriterlerinde yıllar içinde yapılan güncellemeler	25
Şekil 4.3.	Banff hücrel rejeksiyon ve borderline değişiklikler tanı kriterlerinde yıllar içinde yapılan güncellemeler (Revizyon geçiren kriterler gösterilmiştir.)	26
Şekil 4.4.	Kompleman sistemi şeması (52).....	28
Şekil 4.5.	T lenfositlere antijen sunum mekanizmaları (57)	31
Şekil 4.6.	Donör spesifik antikorların hasar oluşturma mekanizmaları (64)	33
Şekil 4.7.	Allograftta immünolojik hasar mekanizmaları ve rejeksiyon süreci (52)	36
Şekil 6.1.	Allograft biyopsilerde Banff elementer lezyonlarının dağılımı	55
Şekil 6.2.	Allograft biyopsi tanıların oransal dağılımı ve ABMR biyopsilerinde C4d pozitiflik oranları	57
Şekil 6.3.	Biyopsi tanılarına göre graft kayıp oranları	58
Şekil 6.4.	Biyopsi tanılarına göre biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay) ortalamaları...	58
Şekil 6.5.	Biyopsi tanılarına göre biyopsi sonrası 1. yıl Cr (mg/dL) değerleri ortalamaları.	59
Şekil 6.6.	ABMR vakalarında Banff aktif ve kronik histolojik lezyonlarının nakil sonrası ortalama görülme süresi (TxBx-ay)	60
Şekil 6.7.	Aktivite skoru – Bx sonrası graft sağkalım süresi (ay) ilişkisi, Aktivite skoru – Bx sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi	64
Şekil 6.8.	Ptc skoru – Bx sonrası graft sağkalım süresi (ay) ilişkisi, Ptc skoru – Bx sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi.....	65
Şekil 6.9.	Kronisite skoru - biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay) ilişkisi, Kronisite skoru - biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi	65
Şekil 6.10.	Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile korelasyonu anlamlı olan Banff lezyonları.....	66
Şekil 6.11.	Total biyopsi skoru - biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay) ile ilişkisi, Total biyopsi skoru - biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi.....	67
Şekil 6.12.	Aktivite, kronisite, total biyopsi skorunun graft kaybı için sensitivite, spesifitesinin değerlendirildiği ROC eğrileri	75
Şekil 6.13.	Total biyopsi skoru, Kronisite ve Aktivite skorları için belirtilen eşik değerlerde Kaplan-Meier yöntemi ile graft sağkalım analizi	77

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.1.	A. İnterstisyel inflamasyon (i) (HE, x200). B. T1 tübülitis, C. T2 tübülitis D. T3 tübülitis (PAS, x400).....	10
Resim 4.2.	A-B. İntimal arterit (HE, CD3, x300). C-F. Glomerülit (HE, CD3, x400).....	12
Resim 4.3.	A. Peritübüler kapillerit - Ptc1. B. Ptc2. C-D. Ptc3 (HE, x400).	13
Resim 4.4.	A-B. C4D3 (x200, x400).....	14
Resim 4.5.	A-B. İnterstisyel fibrozis tübüler atrofi alanları (İFTA) (HE, PAS, x200).	15
Resim 4.6.	A. Arteriyel intimal fibrozis (cv2) (EVG, HE, x200). B. Arteriyel intimal fibrozis (cv2) (EVG, HE, x200).	16
Resim 4.7.	A. Glomerül bazal membranda çift kontür (Cg1) (PASM, HE, x400). B. Cg2 (HE, x400). C-D. Cg3 (HE, PASM, x200).	17
Resim 4.8.	A-B. Arterioller hyalinozis (HE, x400).....	18
Resim 4.9.	A-B. İ-İFTA (HE, Trikrom, x200 - Trikrom, x400).	19
Resim 4.10.	A-B. Transplant arteriopati (HE, x200 - CD3, x100).....	20
Resim 5.1.	A. C4d ile glomerüler kapiller duvar boyanma. B. Glomerüler mezangial boyanma. C. Glomerül kapiller duvar ve mezangiumda boyanma. D. Arteriol duvarında boyanma (C4d, x400).....	45

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1.	Banff lezyon skorları eşik değerlerini gösteren tablo	20
Tablo 4.2.	Banff tanı kategorileri.....	21
Tablo 4.3.	Nakil öncesi immünolojik risk sınıflaması	39
Tablo 5.1.	Kullanılan antikorlara ait bilgiler ve boyama teknikleri*	42
Tablo 5.2.	Aktivite ve kronisite skoru hesaplamaları	44
Tablo 6.1.	Alıcı ile ilgili parametreler (Demografik ve serolojik veriler)	48
Tablo 6.2.	Verici ile ilgili parametreler	49
Tablo 6.3.	Endikasyon biyopsilerine ilişkin veriler	50
Tablo 6.4.	Histopatolojik bulgular	51
Tablo 6.5.	Allograft biyopsilerin tanı dağılımı	56
Tablo 6.6.	Rejeksiyon tanılarının detayları.....	56
Tablo 6.7.	Antikor aracılı rejeksiyon vakalarında graft kaybı olan ve olmayan hastalara ait biyopsilerde çeşitli parametrelerin karşılaştırılması	61
Tablo 6.8.	ABMR vakalarında graft prognozu ve biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri ile korelasyonu incelenen skorlar ve anlamlı ilişkisi bulunan Banff lezyonları.....	63
Tablo 6.9.	C4D pozitif ve negatif antikor aracılı rejeksiyon biyopsilerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 6.10.	DSA pozitif ABMR, DSA negatif ABMR, DSA durumu bilinmeyen ABMR biyopsilerinin karşılaştırılması	69
Tablo 6.11.	DSA pozitif ve DSA negatif ABMR biyopsilerinin karşılaştırılması*	70
Tablo 6.12.	ABMR alt tiplerinin klinikopatolojik veriler açısından karşılaştırılması	71
Tablo 6.13.	Graft kaybına etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları.....	72
Tablo 6.14.	Biyopsi sonrası graft sağkalım süresine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	73
Tablo 6.15.	Aktivite, kronisite ve total biyopsi skorunun graft kaybı için tanısal performansı.....	76
Tablo 6.16.	ABMR dışı rejeksiyon vakalarında graft kaybı olan ve olmayan hastalara ait biyopsilerde histolojik skorların karşılaştırılması.....	78
Tablo 7.1.	Allograft biyopsilerde graft sağkalımına etkili parametreleri analiz eden çalışmaların özeti.....	84

1. ÖZET

Amaç: Böbrek allograft biyopsilerinin değerlendirilmesinde iki senede bir güncel literatür verilerine göre yenilenen Banff sınıflandırılması kullanılmaktadır. Banff sınıflaması graft böbrek biyopsisinde belli histolojik lezyonları yaygınlık ve şiddetine göre değerlendirmektedir. Güncel Banff 2019 konferansında sınıflandırmanın karmaşık ve yanlış yorumlamaya açık olduğu ile ilgili tartışmalar olmuştur. Graft sağ kalımını öngörmeye Banff sınıflandırmasında yıllardır süregelen hücresel ve humoral rejeksiyon için ayrı ayrı oluşturulan aktif/akut, kronik aktif ve kronik kategorilerinin yerine ISN/RPS Lupus nefriti klasifikasyonundakine benzer şekilde rejeksiyon tipi + aktivite ve kronisite skorlarının bildirilmesi önerisi gelmiştir. Bu çalışmada canlı ya da kadavradan böbrek nakilli erişkin hastalarda allograft endikasyon biyopsisi sırasında kaydedilen histopatolojik ve klinik özellikler incelenecek, hastalık aktivitesi ve kronisitesini yansıtan histolojik lezyonların varlığı ve yaygınlığı ile elde edilecek aktivite ve kronisite skorlarının graft kaybını öngörmeye etkili olup olmadığı araştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2021 yılları arasında AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim dalında incelenmiş yetişkin alıcılara ait 341 adet renal allograft endikasyon biyopsisi çalışmaya dahil edilmiştir. Biyopsilere ait renal allograft biyopsilerin rutin histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan Hematoksilen&Eozin, PAS (Periodic acid schiff), PASM (Periodic acid methenamine silver), trikrom boyalı histolojik preparatlar ile C4d, CMV, SV40 özel immünohistokimya boyalı preparatlar arşivden çıkartılarak ışık mikroskopik olarak güncel Banff sınıflamasına göre tekrar değerlendirilmiştir. Banff elementer lezyonları yaygınlık ve şiddetine göre skorlanmıştır. M.Haas ve ark.larının önerdiği yöntem ile aktivite ve kronisite skorları belirlenmiştir. Alternatif olarak S. Sethi ve ark.larının native biyopsilerde kullanılmasını önerdikleri kronisite skoru da hesaplanmıştır. Hastalara ait demografik veriler, prognozla ilişkili klinik değişkenler hastane bilgi sisteminden ve hasta takip formlarından elde edilmiştir. Aktivite ve kronisite skorlarının graft prognozu ile korelasyonu, duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplanmıştır. Verilerin analizi “SPSS for Windows 11,5” paket programında yapılmış, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda rejeksiyon tipinin graft kaybı ve graft sağkalım süresi ile ilişkisi saptanmamıştır. Graft kaybı olan ve olmayan gruplar arasında Kronisite skoru-Haas, total biyopsi skoru, kronisite skoru-Sethi anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Aktivite skoru ise sınırda anlamlı düzeyde fark göstermiştir. Graft kaybı olan grupta, olmayan gruba göre biyopsi anındaki kreatinin (Cr) düzeyleri daha yüksek, eGFR düzeyleri daha düşük ve nakil-biyopsi

arası süre daha uzun bulunmuştur. Graft sağkalım süresi kronisite skorları ve total biyopsi skoru ile ters yönlü ilişki göstermiştir. Biyopsi sonrası 1. yıl Cr değeri kronisite skorları ve total biyopsi skoru arttıkça istatistiksel anlamlı olarak artış göstermektedir. Aktivite skoru graft sağkalım süresi ve biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri ile ilişkisiz bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda rejeksiyon tipi ile graft prognozu açısından ilişki saptanmamıştır. M. Haas ve S. Sethi'nin önerdiği kronisite skoru ve total biyopsi skoru hesaplamasının graft sağkalım süresi ile ilişkisinin bulunması sebebi ile biyopsi raporunda tanı kategorisi yanında aktivite ve kronisite skorunun bildirilmesinin faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu şekilde Banff sınıflandırmasının tanısal sınıflandırma sistemi olması ile birlikte bu sınıflandırmanın prognostik performansı da artabilir. Hastaların tekrar eden biyopsilerinde lezyon skorlarındaki değişim ile progresyon ya da regresyon daha kolay takip edilebilir. Bu haliyle raporlamanın klinisyenler için hasta izlemi ve tedavi yönetiminde standardizasyonu kolaylaştıracağı öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, graft sağkalımı, humoral rejeksiyon, hücrel rejeksiyon, histopatoloji

2. ABSTRACT

Aim: The Banff classification is used to assess kidney allograft biopsies, and it is updated every two years based on data from the most recent research. Certain histological lesions in graft kidney biopsies are rated according to their severity and extent using the Banff classification. At the latest Banff 2019 conference, it has been discussed that the classification is complicated and subject to misunderstanding. Instead of the active/acute, chronic active, and chronic groups, which have been categorised separately for cellular and humoral rejection, which has been going on for years in the Banff classification, it has been proposed to report rejection type with activity and chronicity scores, similar to ISN/RPS Lupus nephritis classification. In this study, the presence and extent of histological lesions reflecting disease activity and chronicity, as well as the effectiveness and chronicity scores to be obtained, aimed to be investigated in relation with predicting graft loss. These features planned to be recorded during allograft indication biopsy in adult patients who have received living or cadaveric kidney transplants.

Materials and methods: The study included 341 biopsies from adult recipients with renal allograft indication that were analyzed in the Ankara University Medical School, Department of Pathology between 2005 and 2021. Archival hematoxylin and eosin, PAS (periodic acid schiff), PASM (periodic acid methenamine silver), trichrome and immunohistochemically stained sections of C4d, CMV, and SV40 were reevaluated according to the most recent Banff classification by two pathologists (EÖ, SK). Lesions in the Banff elementary were graded for their size and severity. Activity and chronicity scores were determined using the method proposed by Haas et al. A separate method proposed by Sethi et al. for use on native kidney biopsies was also used to determine an alternative chronicity score. Demographic information of the patients and clinical factors associated with prognosis were collected with the aid of hospital information system and patients' clinical follow-up charts. Correlation of activity and chronicity scores with graft prognosis, sensitivity and specificity values were analysed. Statistical analyses were performed using SPSS software ver.23.0 (IBM, Armonk, NY, USA), and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: In our research, we observed no correlation between rejection type and graft loss or graft survival. Chronicity score-Haas, total biopsy score, and chronicity score-Sethi were significantly different between graft loss and non-loss groups. The activity score, on the other hand, demonstrated a borderline significant difference. The group with graft loss had higher creatinine (Cr) levels at the time of biopsy, lower eGFR levels, and a longer delay between

transplantation and biopsy than the group without graft loss. Graft survival was negatively correlated with chronicity ratings and total biopsy scores. As chronicity scores and overall biopsy scores increase, the Cr value in the first year following a biopsy increases statistically significantly. The activity score is not correlated with graft survival and blood Cr value in the follow up year after taken biopsy.

Conclusions: In our study, there was no correlation between rejection type and transplant outcome. Since the computation of the chronicity score and the overall biopsy score proposed by M. Haas et al. and S. Sethi et al. is related with graft survival, we believe it would be beneficial to include the activity and chronicity score alongside the diagnosis category in the biopsy report. With the Banff classification as a diagnostic classification method, we believe that the prognostic performance will improve, and additionally, changes in lesion scores progression or regression will be easier to track in repeated biopsies of patients. As a result, we anticipate that reporting of diagnostic category together with activity and chronicity scores will reduce variation among pathologists and facilitate consistency in the clinical management of patient follow-up and therapy.

Key Words: Renal transplantation, graft survival, humoral rejection, cellular rejection, histopathology

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek allograft biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesi iki senede bir güncel literatür verilerine göre yenilenen ve uluslararası yaygın kabul gören Banff sınıflaması ile yapılmaktadır. En güncel Banff konferansına ait konsensus raporu 2020 yılında yayınlanmıştır. (1) Banff sınıflaması graft böbrek biyopsisinde belli histolojik lezyonları yaygınlık ve şiddetine göre değerlendirmekte, buna serolojik verileri de ekleyerek multidisipliner bir yaklaşımla, rejeksiyon ve diğer olası patolojileri içeren tanı kategorileri oluşturmaktadır. Bu tanı kategorileri; rejeksiyon alt tipleri (T hücre aracılı rejeksiyon ve antikor aracılı rejeksiyon) yanı sıra infeksiyöz patolojiler, ilaç toksisitesi, rekürren/yeni gelişimli glomerülonefritler ve post transplant lenfoproliferatif hastalıkları da içeren çeşitli tanı gruplarını içermektedir. Banff histolojik lezyonları böbreğin farklı kompartmanlarında (glomerüller, tübüler, interstisyel ve vasküler) izleyebildiğimiz, hücrel ve humoral rejeksiyon gelişim mekanizmaları ile oluştuğu düşünülen aktif ve/veya kronik değişiklikleri içerebilen lezyonlardır. Bunlardan interstisyel inflamasyon, tübülit, intimal arterit, glomerülit, peritübüler kapillerit, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, vasküler fibröz intimal kalınlaşma, transplant glomerülopati ve C4d boyanması başlıca değerlendirilen lezyonlardır. Bu lezyonların hiçbirisi T hücre aracılı veya antikor aracılı rejeksiyon için spesifik değildir; ancak belirli kombinasyonlarda mevcut olduklarında tanısallık doğruluğu artırmakta ve gereksiz rejeksiyon teşhisinin önüne geçmektedir. Histolojik lezyon skorlarının belirlenmesi, hastalık sürecinin aktivite ve kronisitesini öngörmeye, tanı kategorilerinin ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde yol göstericidir. Bunun yanı sıra farklı merkezlerde klinik çalışmalarda hasta değerlendirmesi için kullanılabilecek biyopsi verilerinin standardizasyonuna da olanak sağlamaktadır.

Banff sınıflaması 30 yıllık süreçte majör ve minör revizyonlar geçirmiştir. Özellikle antikor aracılı rejeksiyon tanısı 2001, 2013 ve 2017 yıllarında önemli değişikliklere uğramıştır. 2001 ve 2013 yılındaki şüpheli antikor aracılı rejeksiyon tanısı, 2017 yılında sınıflamadan çıkartılmıştır. Tanı kategorilerindeki bu değişiklikler hastaların tanısını dolayısıyla tedavi yönetimini doğrudan etkilediğinden graft sağ kalımını etkileyen parametrelerdir. Yapılan revizyonların biyopsi tanılarına ve graft sağkalımına etkisi tartışılmaya devam etmektedir. (2)

Son güncel Banff 2019 konferansında sınıflandırmanın karmaşık ve yanlış yorumlamaya açık olduğu, özellikle kronik aktif humoral rejeksiyonu olan hastaların, buna yönelik tedavi alıp almamalarında heterojenliğe yol açtığına ilişkin tartışmalar olmuştur. (3) (4) Graft sağ kalımını öngörmeye Banff sınıflandırmasında yıllardır süregelen hücrel ve humoral rejeksiyon için ayrı ayrı oluşturulan aktif/akut, kronik aktif ve kronik kategorilerinin yerine ISN/RPS Lupus

nefriti klasifikasyonundakine (5) benzer şekilde rejeksiyon tipi + aktivite ve kronisite skorlarının bildirilmesi önerisi gelmiştir. Toplantıda sunulan ön çalışmalar kronisite skorunun belli bir değerin üzerinde olmasının azalmış graft sağ kalımın bağımsız belirleyicisi olduğunu, buna karşılık aktivite skorunun graft sağ kalımını öngörmediğini ortaya koymuştur. (6) Aktivite ve kronisite skorlarının prognoz üzerindeki göreceli etkisini, graft sağkalım ile ilişkisini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, canlı ya da kadavradan böbrek nakilli erişkin hastalarda allograft endikasyon biyopsisi sırasında kaydedilen histopatolojik ve klinik özellikler incelenecek, hastalık aktivitesi ve kronisitesini yansıtan histolojik lezyonların varlığı ve yaygınlığı ile elde edilecek aktivite ve kronisite skorlarının graft kaybını öngörmeye etkili olup olmadığı araştırılacaktır. Ayrıca antikor aracılı ve hücrel rejeksiyon tanımlamasının yıllar içindeki farklılaşmasının biyopsi tanımlarını nasıl etkilediği, graft kaybını öngörmeye tanı kategorilerinin performansı değerlendirilecektir.

Olgulara ait renal allograft biyopsilerin rutin histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan Hematoksilin&Eozin, PAS (Periodic acid schiff), PASM (Periodic acid methenamine silver), trikrom boyalı histolojik preparatlar ile C4d, CMV, SV40 özel immünohistokimya boyalı preparatlar arşivden çıkartılarak ışık mikroskopik olarak güncel Banff sınıflamasına göre tekrar değerlendirilecektir. İmmüno Floresan inceleme sonuçları rapor nüshalarından elde edilecektir. Banff sınıflamasının önerdiği histolojik lezyonlar (interstisyel inflamasyon, tübülit, intimal arterit, glomerülit, peritübüler kapillerit, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, vasküler fibröz intimal kalınlaşma, transplant glomerülopati ve C4d boyanma özelliği) yaygınlık ve şiddetine göre skorlanacaktır. Aktif ve kronik lezyonlar ayrı gruplanarak aktivite ve kronisite skorları elde edilecektir. Hastalara ait demografik veriler, prognozla ilişkili klinik değişkenler (eGFR, proteinüri, DSA durumu, graft kaybı, graft kaybına kadar geçen süre, hasta kaybı) hastane bilgi sisteminden elde edilecektir. Rejeksiyon varlığı ve diğer olası hastalık tanımları histolojik bulgularının klinik veriler ile korelasyonu sonucu değerlendirilecektir. Histolojik skorlar ile allograft fonksiyonu ve graft sağ kalım ilişkisi uygun istatistiksel yöntemler ile incelenecektir.

Hastalara ait biyopsi bloklarından ek bir inceleme yapılmayacak, arşivde hali hazırda var olan preparatlar ışık mikroskopik olarak değerlendirilecektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Renal Transplantasyonun Tarihçesi

Renal transplantasyon son dönem böbrek hastalarının tedavisinde diğer renal replasman tedavilerine göre mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri sebebiyle en etkin seçenek olarak tercih edilmektedir. Kadavra ya da canlı vericiden alınan böbreğin, uygunluğu teyit edilen alıcıya nakil edilerek işlevsel hale gelmesi ve böyle kalması amaçlanır.

İlk başarılı renal transplantasyon 1954 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Joseph Murray başkanlığındaki ekip tarafından tek yumurta ikizleri Herrick kardeşler arasında gerçekleştirilmiştir. (7) Ameliyattan önce kardeşler arasında deri graft nakli yapılmış ve graftların nekroza gitmediği görülmüştür. Nakledilen böbrek pelvik retroperitoneal pozisyona yerleştirilmiştir. Böbrek hemen fonksiyon göstermeye başlamış ve takipleri de normal şekilde devam etmiştir. Aynı ekip tarafından tek yumurta ikizleri arasında benzer şekilde başarılı nakiller yapılmıştır.

Bundan sonraki amaç tek yumurta ikizleri dışında, daha büyük bir hasta havuzunda nakil yapılması olmuştur. Bunun için bağışıklık sistemini kontrol altında tutmak, rejeksiyon gelişimini önlemek şarttır. Fareler arasında deri allograftları ile yapılan çalışmalarda yüksek doz radyasyonun bağışıklık tepkilerini baskıladığı ve graft başarısını arttırdığı gösterilmiştir. Tavşanlarda ve köpeklerde, lenfatik dokulara uygulanan radyasyonun böbrek allograftlarının reddini önlemede başarılı olduğunu gösteren bir dizi çalışma yapılmıştır. Daha sonra bu yöntemin insanlar üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Boston'da 11 hastaya benzer yöntemle immünsupresyon uygulanmış ve böbrek nakli yapılmıştır. (8) Hastalardan 10'u enfeksiyon sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Bu da immünsupresyonun dengeli olması gerektiğini, azlığı gibi çokluğunun da riskli olduğunu göstermiştir. Hayatta kalan tek hasta çift yumurta ikizinden böbrek aldığı için daha düşük dozlarda radyasyon ile immünsupresyon yapılan hastadır. Bu hasta immünsupresyonun belli düzeyde tutulması halinde rejeksiyonun ve graft yetmezliğinin kaçınılmaz olmadığını göstermiştir.

İmmünoloji ve farmakolojideki gelişmeler ile immünsupresif tedavilerin artan kullanımı transplantasyonda büyük ilerlemeler sağlamıştır. Kortikosteroidler, azatiyoprinin kombine kullanımı ile daha az toksik etki ile immünsupresyon uygulanabileceği keşfedilmiştir. Çeşitli çalışmalar ile geliştirilen yeni ajanların tolere edilebilirliğinin artması ile uzun süreli graft sağ kalımı sağlanabilmiştir. (9) Böylece tüm dünyada yaygınlaşmaya başlayan renal transplantasyon ülkemizde ilk olarak 1975 yılında yapılmıştır.

4.2. Rejeksiyon Engeli

Transplantasyonun önündeki en büyük engel, alıcının immün sisteminin graftı yabancı olarak tanıdığı ve ona saldırdığı rejeksiyon sürecidir. Rejeksiyon terimi ilk olarak 1900'lü yılların başında “biyolojik uyumsuzluk” olarak Fransız cerrah Alexis Carrel tarafından tanımlanmıştır. (10) Transplantasyon ile ilgili önemli hayvan deneyleri yapan Alexis Carrel, otolog nakil yaptığı hayvanlardaki graft başarısının, tür içinde farklı hayvanlar arasında sağlanamadığından yola çıkarak biyolojik uyumsuzluk terimini ortaya çıkarmıştır. Bu tanımlama graft başarısızlığı ile ilgili immünolojik sürecin ilk ifadesi olmuştur.

Rejeksiyon alıcı immün sisteminin donör antijenlerine karşı doğal ve adaptif immün sistemin elemanları aracılığıyla sebep olduğu hasarlanmadır. Bu reaksiyonlar sonucunda graft böbrek tamamen işlevsiz hale gelebilir.

Oluş mekanizmalarına göre humoral ve hücrel rejeksiyon olarak sınıflanabileceği gibi, transplantasyon sonrası meydana geliş zamanına göre hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon olarak sınıflandırılabilir. Bunlar birbirlerinden net sınırlar ile ayrılmış tanımlamalar değildir. Rejeksiyon iç içe geçmiş kompleks olaylar zinciridir.

Rejeksiyonun varlığını, türünü ve derecesini belirlemek için allograft böbrek biyopsileri yaygın kullanılan bir tanı yöntemidir. Akut ve kronik rejeksiyon ile ilgili patolojik değişiklikler 1960'lı yılların sonunda bildirilmeye başlanmıştır. (11) (12) (13) Ancak Ağustos 1991 Banff Konferansına kadar standardize bir klasifikasyon sistemi kullanılmamıştır.

4.3. Banff Klasifikasyonu

İlk olarak 1991 yılında gerçekleştirilen toplantıdan beri Banff sınıflaması allograft patolojilerinin değerlendirilmesinde bir çerçeve sağlamıştır. İki yılda bir yapılan kanıta dayalı güncellemeler ile daha da güçlenmiştir. Bu konuda var olan uluslararası standardizasyon ihtiyacını karşılamıştır. Bugüne kadar yapılan 15 toplantı sonucunda 11 makale yayınlanmıştır.

Böbrek iğne biyopsilerinde rejeksiyon değerlendirilmesi için yeterlilik kriterleri 1997 Banff raporunda tanımlanmıştır. (14) Buna göre optimal olarak biyopsi en az 10 glomerül ve en az 2 arter içermelidir. Değerlendirmenin daha sağlıklı yapılabilmesi için 2 ayrı kortikal kor olmalıdır. Minimum örnekleme için ise eşik değerler 7 glomerül ve 1 arter bulunmasıdır.

Allograft böbrek biyopsileri patoloji laboratuvarına ulaştığında ilk olarak kor biyopsi materyalinin bir kısmı immunfloresan mikroskopi incelemesi için taze doku olarak ayrılır. Kalan dokular patoloji laboratuvarında rutin histolojik preparat hazırlanma sürecindeki aşamalardan geçer. Parafine gömülü olan bu dokular seviyeli kesitler ile incelenerek

Hematoksilen&Eozin, PAS, PASM, trikrom histokimya boyaları ile ve C4d, CMV, SV40 immünohistokimya boyaları ile değerlendirme yapılmaktadır. Rejeksiyon dışında allograft böbrekte de novo ya da tekrarlayan diğer patolojilerin değerlendirilmesi için immünglobulin hafif ve ağır zincirleri, kompleman yolağı ürünleri, amiloid birikimi gibi olasılıkların değerlendirilmesine yönelik incelemelerde yapılabilir.

Allograft böbreğin değerlendirmesi, histopatolojik verilerin yorumlanması hastanın klinik verileri ile birlikte olmalıdır. Biyopsi değerlendirilirken kreatinin düzeyi, proteinüri durumu, glomerüler filtrasyon hızı gibi graft fonksiyonunu yansıtan laboratuvar verileri yanı sıra donör spesifik antikor (DSA) varlığı/yokluğu bilinmelidir. Donör spesifik antikorlar hastada transplantasyon öncesi bulunabilir. Bunlara preformed DSA denir. Bu hastalar sensitize hastalar olarak adlandırılır.

Banff lezyon skorları renal allograft biyopsilerinde farklı kompartmanlardaki lezyonların varlığını ve derecesini değerlendirir. Öncelikli olarak rejeksiyonda görülen tanısal özelliklere önem verir.

4.3.1. Elementer Lezyonlar

4.3.1.1. İnterstisyel inflamasyon (i)

İnterstisyel inflamasyon (i) korteksin skarsız alanlarındaki mononükleer interstisyel inflamasyonu derecelendirir. Subkapsüler ve fibrotik alanlar değerlendirme dışı bırakılmalıdır. İnflamasyon içeriğinde %5-10 oranında eozinofil, nötrofil ya da plazma hücresi varsa skora yıldız işareti eklenir (örn. i1*). T hücre aracılı rejeksiyon tanı kriterlerindendir. (Resim 4.1-A)

i0: Skarsız kortikal parankim alanlarında <%10 inflamasyon

i1: Skarsız kortikal parankim alanlarında %10-%25 inflamasyon

i2: Skarsız kortikal parankim alanlarında %26-%50 inflamasyon

i3: Skarsız kortikal parankim alanlarında %50'den fazla inflamasyon

4.3.1.2. Tübülit (t)

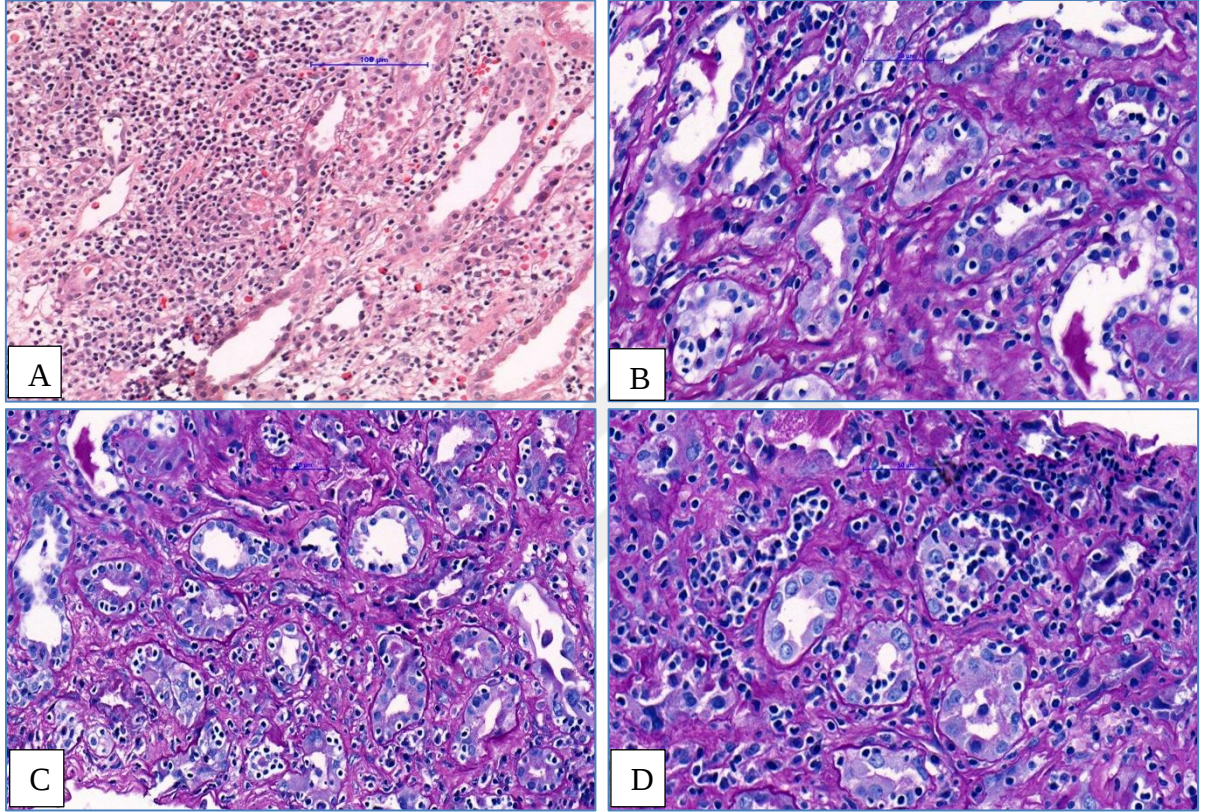
Tübülit (t) kortikal tübül epitelindeki inflamasyonu derecelendirir. Banff 2003'te tübül epitelinin bazolateral kısmında mononükleer hücrelerin varlığı olarak tanımlanmıştır. (15) (Resim 4.1. B-D) Tübülit en az 2 odakta bulunmalıdır. En şiddetli tübülit odağı skoru belirler. Atrofik tübüller değerlendirmeye dahil edilmez. T hücre aracılı rejeksiyonun tanı kriterlerinden birisidir.

t0: Kortikal tübüllerde mononükleer hücre yok ya da tek tübülitis odağı

t1: 1- 4 mononükleer hücre/enine bir tübül kesitinde (veya 10 tübül epitel hücresi)

t2: 5-10 mononükleer hücre/enine bir tübül kesitinde (veya 10 tübül epitel hücresi)

t3: 10'dan fazla mononükleer hücre/enine bir tübül kesitinde (veya 10 tübül epitel hücresi) ya da t2 düzeyinde tübülitise eşlik eden 2 veya daha fazla alanda tübül bazal membranını destürkte eden i2-i3 düzeyinde inflamasyon



Resim 4.1. A. İnterstisyel inflamasyon (i) (HE, x200). **B.** T1 tübülitis, **C.** T2 tübülitis **D.** T3 tübülitis (PAS, x400).

4.3.1.3. İntimal Arterit (v)

İntimal arterit/ endarterit/ endotelit; arterlerin subendotelyal kısmında başta lenfosit, monosit olmak üzere inflamatuvar hücrelerin bulunmasıdır. (Resim 4.2. A-B) Media tabakasında en az 2 sıra düz kas hücresine sahip olan vasküler yapılar arter olarak tanımlanır. Arterioller bu skorlamanın dışındadır. Skoru en şiddetli odak belirler. İnfarkt ya da tübülointerstisyel hemorajinin varlığı v skoruna yıldız eklenerek belirtilir (örn. v*). Hem akut T hücre aracılı rejeksiyon hem aktif antikor aracılı rejeksiyonda görülen bir özelliktir.

v0: Arterit bulunmaması

v1: En az 1 arterin enine kesitinde hafif-orta şiddette intimal arterit

v2: En az 1 arterin enine kesitinde şiddetli intimal arterit ile birlikte $\geq$ %25 lümen daralması

v3: Transmural arterit ve/veya arteriyel fibrinoid değişiklik, mediadaki düz kas hücrelerinde nekroz ile lenfositik infiltrasyon

4.3.1.4. Glomerülit (g)

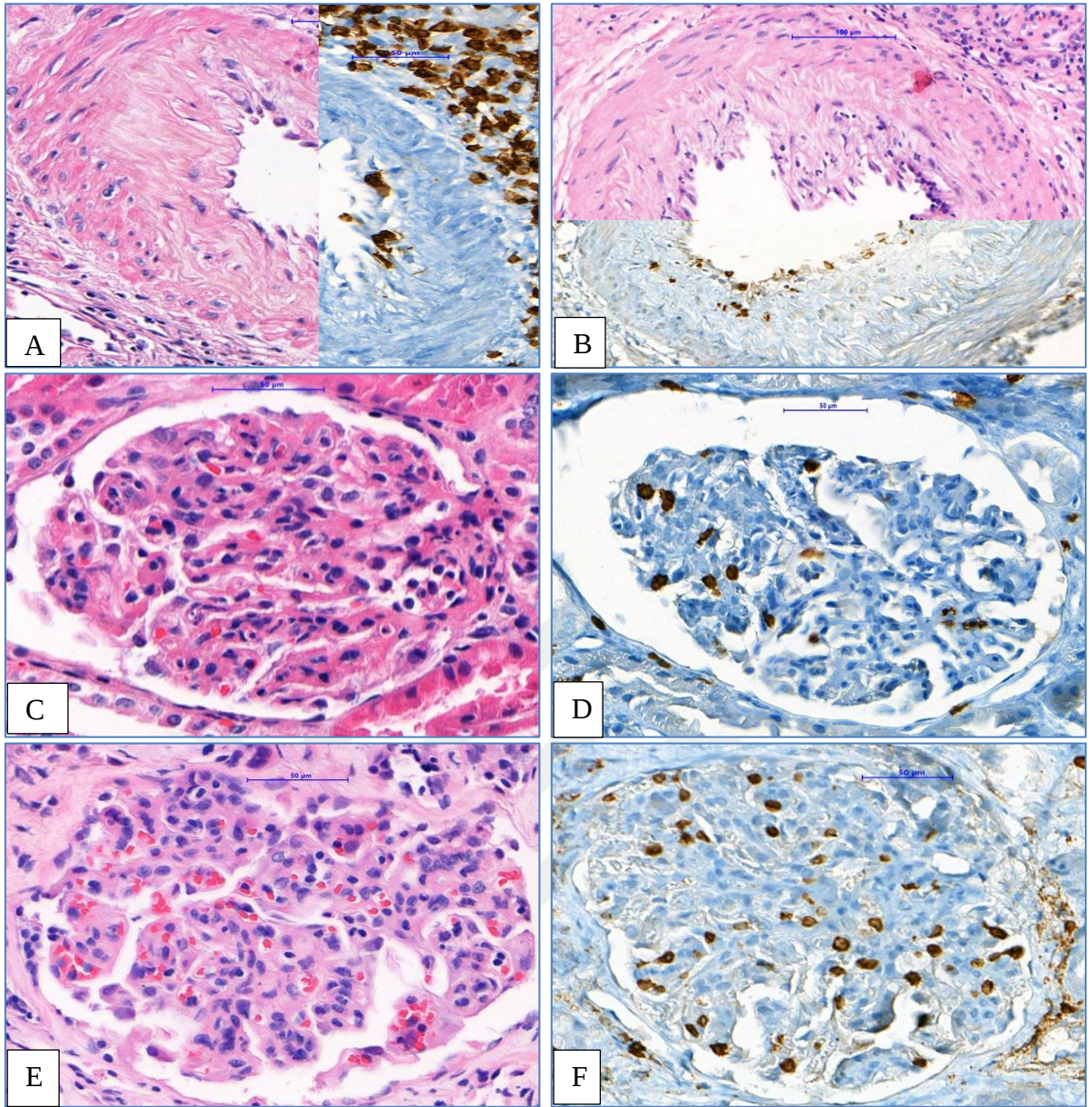
Glomerülit; glomerüler kapillerin parsiyel ya da komplet olarak endotelial hücre genişlemesi, polimorfonükleer lökositler ve mononükleer hücreler sebebiyle oklüzyonu olarak tanımlanmıştır. (16) (Resim 4.2. C-F) Mikrovasküler inflamasyon sonucu oluşur. Antikor ile doku etkileşiminin yansıması olarak antikor aracılı rejeksiyonda aktivitenin göstergesidir. Tekrarlayan ya da de novo glomerülonefrit bulgusu da olabileceğinden ek histokimyasal boyalar, İFM gibi yöntemler ile bu olasılık dışlanmalıdır. Etkilenen glomerüllerin sayısı biyopsideki toplam nonsklerotik glomerül sayısına oranlanarak yüzdesi hesaplanır.

g0: Glomerülit yok

g1: Glomerüllerin %25'inden azında segmental ya da global glomerülit

g2: Glomerüllerin %25-%75'inde segmental ya da global glomerülit

g3: Glomerüllerin %75'inden fazlasında segmental ya da global glomerülit



Resim 4.2. A-B. İntimal arterit (HE, CD3, x300). C-F. Glomerülit (HE, CD3, x400).

4.3.1.5. Peritübüler Kapillerit (ptc)

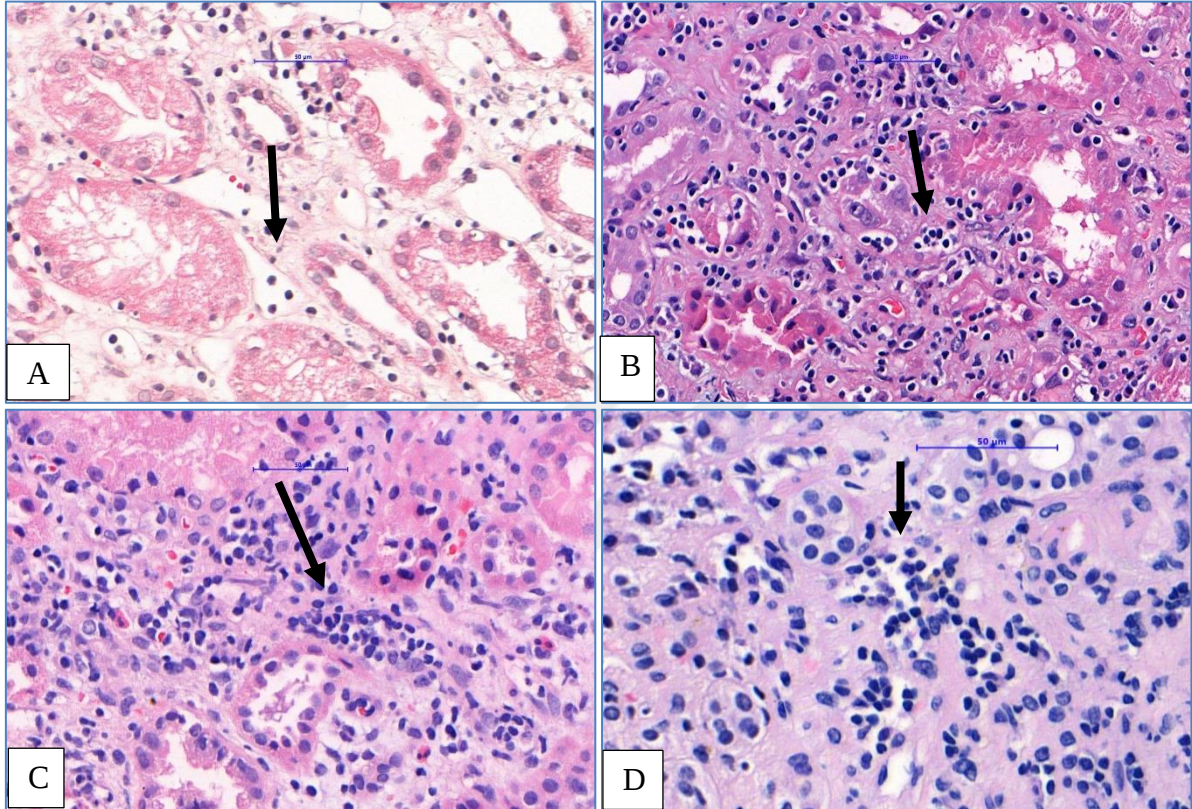
Kortikal peritübüler kapillerlerdeki inflamasyon durumunu ifade eder. Peritübüler kapillerlerin lümeninde bulunan polimorfonükleer ve mononükleer lökositlerin sayısı ile derecelendirilir. Skoru en şiddetli odak belirler. (Resim 4.3) Nodüler lenfoid agregatların çevresi, piyelonefritik inflamasyon çevresi ve enfarkt alanları çevresi ptc'ler değerlendirme dışı bırakılmalıdır. Longitudinal ptc'ler puanlanmamalıdır. (17) Glomerülit gibi antikor aracılı rejeksiyonda mikrovasküler inflamasyon sonucunda oluşur. Saf akut T hücre aracılı rejeksiyonda da görülebilir.

ptc0: ptc'de 3'den az lökosit bulunması

ptc1: Kortikal peritübüler kapillerlerin $\geq$ %10'unda en az 1 lökosit bulunması, en şiddetli ptc'de 3-4 lökosit varlığı

ptc2: Kortikal peritübüler kapillerlerin $\geq$ %10'unda en az 1 lökosit bulunması, en şiddetli ptc'de 5-10 lökosit varlığı

ptc3: Kortikal peritübüler kapillerlerin $\geq$ %10'unda en az 1 lökosit bulunması, en şiddetli ptc'de 10'dan fazla lökosit varlığı



Resim 4.3. A. Peritübüler kapillerit - Ptc1. **B.** Ptc2. **C-D.** Ptc3 (HE, x400).

4.3.1.6. C4D

C4d klasik kompleman yolunda ortaya çıkan C4b'nin bölünmesi ile oluşan nonfonksiyone bir yıkım ürünüdür. (18) C4d ile endotel hücrelerine kovalent bağ ile bağlandığından yarı ömrü daha uzundur. Kortikal peritübüler kapiller duvarda ve meduller vasa rectada birikiminin gösterilmesi antikör aracılı yanıtın aktif olduğunun göstergesidir. Dokuda C4d birikiminin tespit edilmesi parafine gömülü dokudan yapılan kesitlerde C4d immünohistokimya boyası ile ya da taze dokuda immünfloresan yöntemi ile yapılabilir. Banff lezyon skoru olarak C4d değerlendirmesinde peritübüler kapiller endotel hücrelerinde ve meduller vasa rectada lineer, çevresel C4d boyanmasının yaygınlığının skorlanır. (Resim 4.4) Değerlendirmenin optimal olması için skarsız, enfarktsız 5 büyük büyütme alanı kadar renal

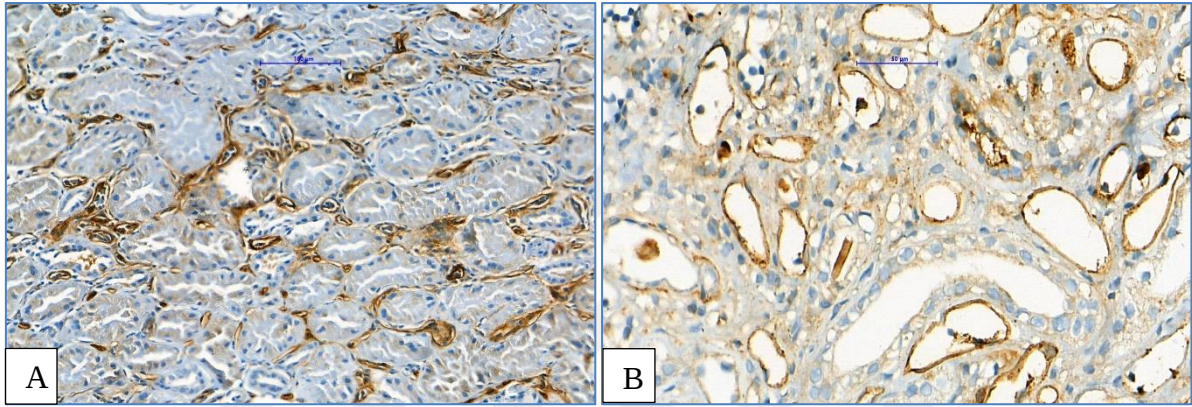
korteks ya da medulla bulunmalıdır. İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi alanlarında peritübüler kapillerler azalır, bu değerlendirmeyi etkileyebilir ama bu alanlarda değerlendirmeye dahil edilir. Dokuda antikor aracılı yanıt göstergesi olarak immunfloresan yöntemiyle C4d $\geq$ 2, immünohistokimyasal olarak C4d $\geq$ 1 pozitif olarak kabul edilir.

C4d0: Peritübüler kapiller ve meduller vasa rectada C4d boyanması yok (%0).

C4d1: Peritübüler kapiller ve meduller vasa rectada minimum C4d boyanması (<%10).

C4d2: Peritübüler kapiller ve meduller vasa rectada fokal C4d boyanması (%10-%50).

C4d3: Peritübüler kapiller ve meduller vasa rectada diffüz C4d boyanması (>%50).



Resim 4.4. A-B. C4D3 (x200, x400).

4.3.1.7. İnterstisyel Fibrozis (ci)

İnterstisyel fibrozis; kollajen ve ilişkili moleküllerin interstisyumda anormal birikimi olarak tanımlanır. Kortikal fibrozisin boyutunu değerlendirir. (Resim 4.5) Fonksiyon kaybı ile koreledir. Normal böbrekte yapısal iskelet görevi yapan az miktarda Tip I ve Tip III kollajen bulunur ve %5'e kadar fibrozis normal kabul edilir.

ci0: Kortekste $\leq$ %5 interstisyel fibrozis

ci1: Kortekste %6-25 interstisyel fibrozis

ci2: Kortekste %26-50 interstisyel fibrozis

ci3: Kortekste >%50 interstisyel fibrozis

4.3.1.8. Tübüler Atrofi (ct)

Tübüler atrofi, kalın bazal membranlı ya da çapı >%50 daralmış tübülleri ifade eder. Korteksteeki tübüller değerlendirilir ve yaygınlığa göre skorlanır. (Resim 4.5) Tübüler atrofi sıklıkla interstisyel fibrozis sahaları ile iç içedir. Her ikisi de tanı için özgül bulgular değildir.

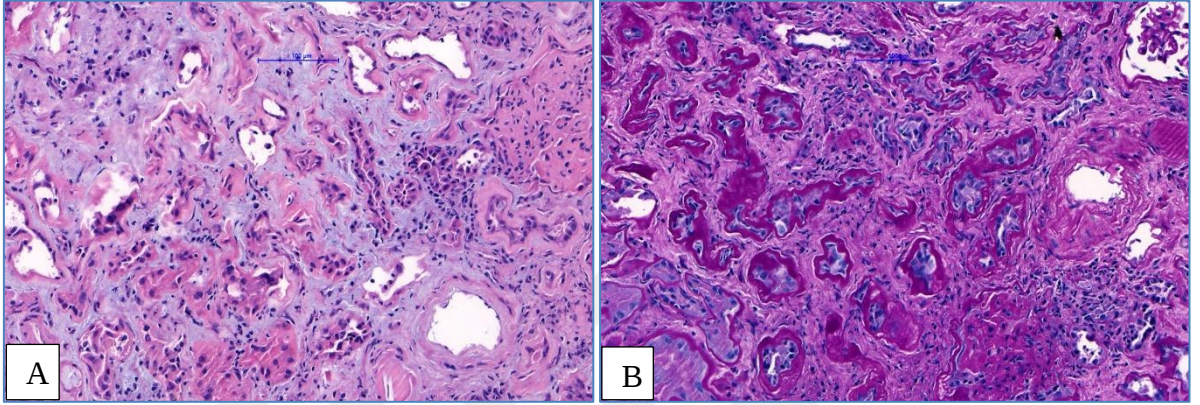
Herhangi sebeple meydana gelmiş posttransplant progresif hastalık sonucu oluşurlar. Allograft fonksiyonu ve prognozu ile korelasyon gösterirler.

ct0: Tübüler atrofi yok

ct1: Kortikal tübüllerin $\leq$ %25'inde tübüler atrofi

ct2: Kortikal tübüllerin <%26-50'sinde tübüler atrofi

ct3: Kortikal tübüllerin >%50'sinde tübüler atrofi



Resim 4.5. A-B. İnterstisyel fibrozis tübüler atrofi alanları (İFTA) (HE, PAS, x200).

4.3.1.9. Vasküler Fibröz İntimal Kalınlaşma (cv)

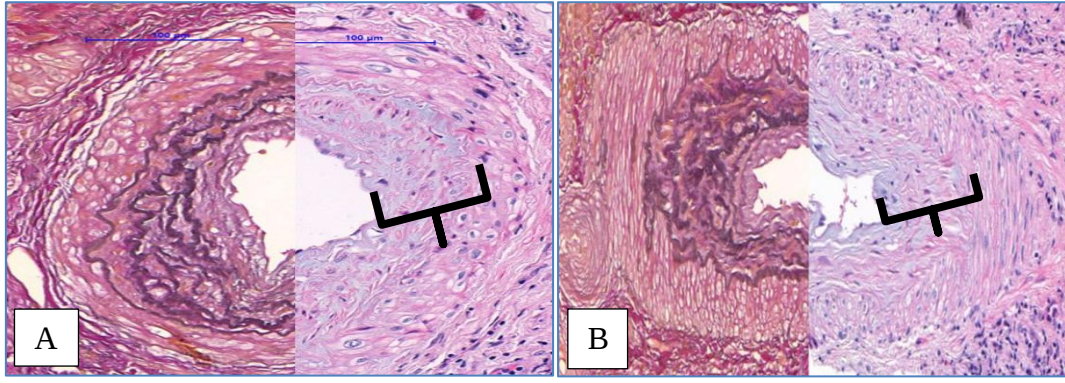
En ciddi şekilde etkilenen arterdeki intmal kalınlaşmanın derecesini yansıtır. (Resim 4.6)
Lökositlerin eşlik etmesi skoru etkilemez ancak bu durumda arteriyel fibröz intimal kalınlaşma kronik rejeksiyon ile daha yakından ilişkilidir.

cv0: Kronik vasküler değişiklik yok

cv1: Fibrointimal kalınlaşma ile lümende $\leq$ %25 daralma

cv2: Fibrointimal kalınlaşma ile lümende %26-50 oranında daralma

cv3: Fibrointimal kalınlaşma ile lümende >%50'den fazla daralma



Resim 4.6. A. Arteriyel intimal fibrozis (cv2) (EVG, HE, x200). **B.** Arteriyel intimal fibrozis (cv2) (EVG, HE, x200).

4.3.1.10. Glomerüler Bazal Membranda Çift Kontür (cg)

Glomerülde bazal membranda çift kontür varlığının ve yaygınlığının değerlendirmesine dayanır. (Resim 4.7) Kronik glomerülopati/ transplant glomerülopati olarak da isimlendirilir. PAS, PASM boyaları değerlendirme için idealdir. İskemik ve segmental sklerozlu glomerüller skorlanmaz. Cg>0 ise diğer sebepler dışlandıktan sonra transplant glomerülopati teşhisi konulur. Kronik antikor aracılı rejeksiyon ya da kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon bulgusudur. Antikor aracılı rejeksiyon dışında hepatit C enfeksiyonu, hipertansif glomerülopati ve glomerülonefrit sebepleriyle de gelişebilir. Transplant glomerülopatinin erken aşaması olan Cg1a'nın tespiti için elektron mikroskopik inceleme gereklidir. Bu yüzden elektron mikroskopik inceleme imkanı olan merkezlerde özellikle daha önce bir biyopside C4d pozitifliği, peritübüler kapillerit ve/ veya glomerüliti olan ve/veya DSA varlığı bilinen sensitize alıcıların kontrol biyopsilerine ultrastrüktürel elektron mikroskopik inceleme yapılmalıdır.

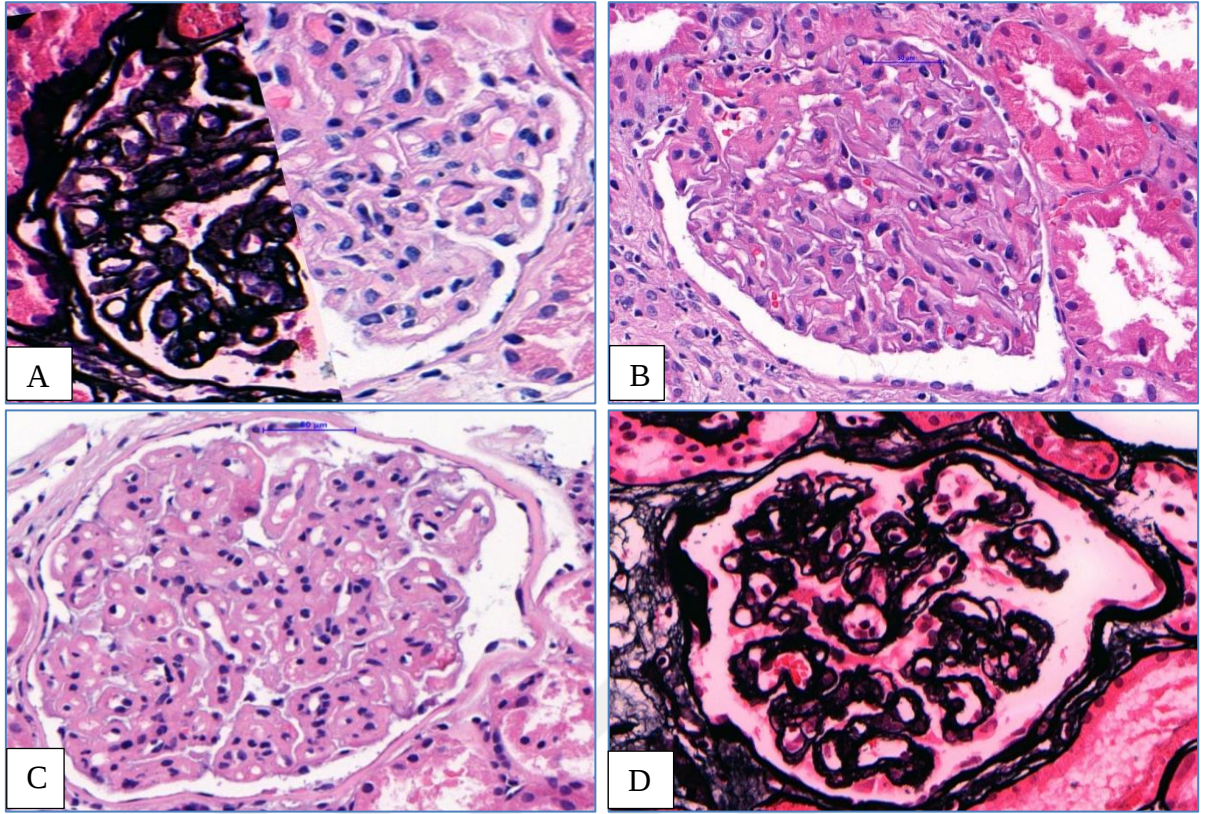
cg0: Işık mikroskopik ve elektron mikroskopik inceleme ile çift kontür yok.

cg1a: Işık mikroskopik inceleme ile çift kontür yok. Ancak elektron mikroskopik incelemede komplet ya da inkomplet olarak en az 3 glomerülü kapsayan çift kontür bulunması

cg1b: Işık mikroskopik olarak en çok etkilenen glomerülün kapiller duvarının $\leq 25\%$ 'ini kapsayan çift kontür bulunması

cg2: En çok etkilenen glomerülün kapiller duvarının $26-50\%$ 'sini kapsayan çift kontür bulunması

cg3: En çok etkilenen glomerülün kapiller duvarının $> 50\%$ 'sini kapsayan çift kontür bulunması



Resim 4.7. A. Glomerül bazal membranda çift kontür (Cg1) (PASM, HE, x400). B. Cg2 (HE, x400). C-D. Cg3 (HE, PASM, x200).

4.3.1.11. Mezangial Matriks Genişlemesi (mm)

Nonsklerotik glomerüllerde orta derecede mezangial matriks genişlemesinin yüzdesini yansıtır. 1997 Banff konferansında en az 2 glomerüler lobülün ortalama 2 mezangial hücre genişliğini geçecek şekilde genişlemesi olarak tanımlanmıştır (14). Tanı kategorisine özgü değildir. Tanımlayıcı bir parametredir.

mm0: Hafif mezangial matriks artışı

mm1: Nonsklerotik glomerüllerin $\leq$ %25'inde en az orta derecede mezangial matriks artışı

mm2: Nonsklerotik glomerüllerin %26-50'sinde en az orta derecede mezangial matriks artışı

mm3: Nonsklerotik glomerüllerin >%50'sinde en az orta derecede mezangial matriks artışı

4.3.1.12. Arterioller Hyalinozis (ah)

Banff sınıflandırmasının ilki arterioller hyalinozisi “siklosporin toksisitesini düşündüren nodüler hyalin afferent arteriolar kalınlaşma” olarak tanımlamıştır. Ancak, Banff 1997 ve sonraki güncellemelerde, Banff Lezyon Skoru ah , “belirsiz anlamlı” bir bulgu olarak basitçe PAS-pozitif arterioller hyalin kalınlaşma olarak tanımlanır (14). (Resim 4.8) Arteriolit

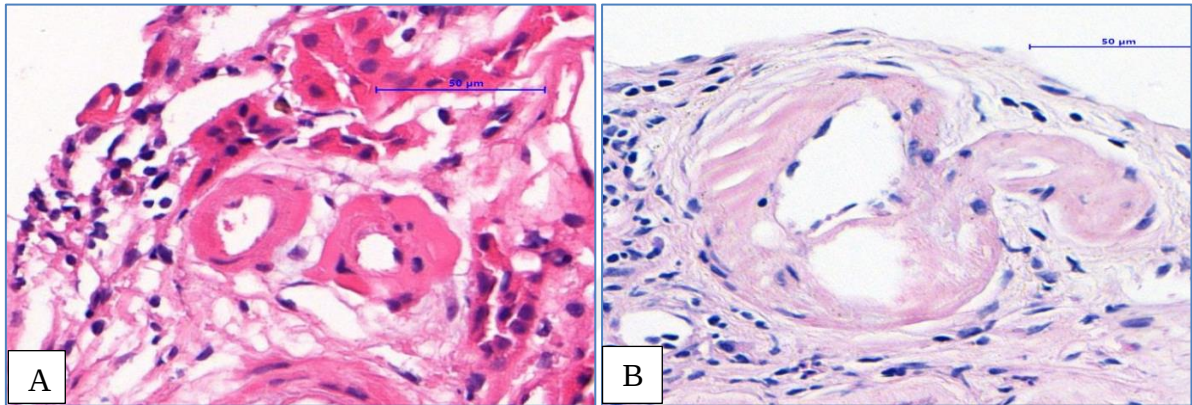
eklendiğinde ah puanına yıldız işareti “*” eklenir (örn., ah0*, ah2*). Arterioller hyalinozis tanı kriterleri arasında yer almaz, tanımlayıcı bir parametredir.

ah0: PAS pozitif hyalin arterioller kalınlaşma yok.

ah1: En az 1 arteriolde hafif-orta PAS pozitif hyalin kalınlaşma

ah2: Birden fazla arteriolde orta-şiddetli PAS pozitif hyalin kalınlaşma

ah3: Birçok arteriolde şiddetli PAS pozitif hyalin kalınlaşma



Resim 4.8. A-B. Arterioller hyalinozis (HE, x400).

4.3.1.13. Hyalin Arterioller Kalınlaşma (aah)

Hyalin arterioller kalınlaşma arterioller hyalinozisi ölçmek için alternatif olarak Banff 2007 güncellemesinde önerilmiştir. Tanı kriterleri arasında yer almaz, tanımlayıcıdır.

aah0: Kalsinörin inhibitörü ilişkili arteriolopati bulgusu yok

aah1: Sadece bir arteriolde, düz kas hücrelerinin inkomplet hyalini dejenerasyon göstermesi

aah2: Birden fazla arteriolde, düz kas hücrelerinin inkomplet hyalini dejenerasyon göstermesi

aah3: Etkilenen arteriol sayısından bağımsız olarak, düz kas hücrelerinin komplet hyalini dejenerasyon göstermesi

4.3.1.14. Total İnflamasyon (ti)

Total inflamasyon, interstisyel inflamasyonun aksine, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi alanları, subkapsüler korteks, perivasküler nodüler infiltrat sahaları da dahil olmak üzere inflamasyonu derecelendirir. Graft prognozunu “i” skorundan daha iyi öngördüğünü belirten çalışmalar vardır. (19) (20) (21) (22)

ti0: Kortikal parankim alanlarında <%10 inflamasyon

ti1: Kortikal parankim alanlarında %10-25 inflamasyon

ti2: Kortikal parankim alanlarında %26-50 inflamasyon

ti3: Kortikal parankim alanlarında >%50 inflamasyon

4.3.1.15. İnterstisyel Fibrozis Tübüler Atrofi Alanlarında İnflamasyon (i-IFTA)

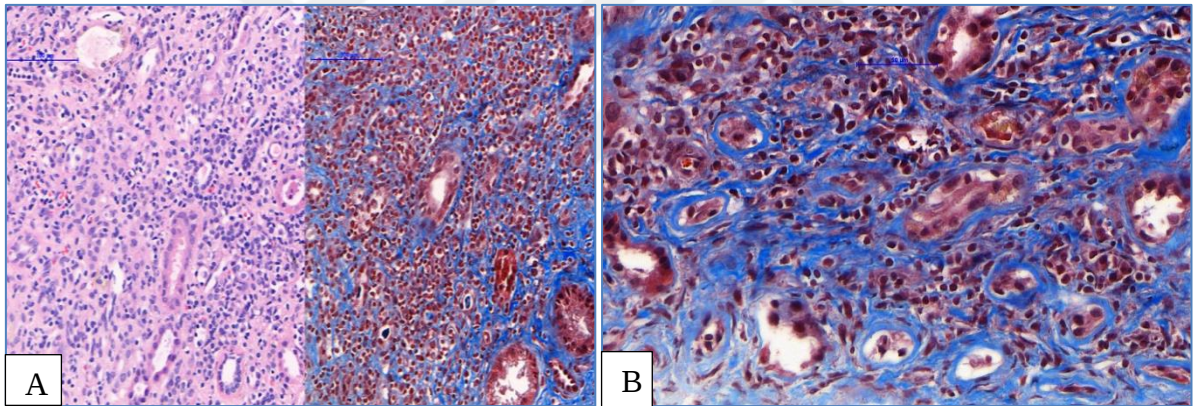
Skarlı korteks alanlarındaki inflamasyonu derecelendirir. İlk olarak 2015 yılında Banff sınıflamasına dahil edilmiştir. (23) (Resim 4.9) Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon tanısı için total inflamasyon (ti) ve i-IFTA skorları en az 2 olmalıdır.

i-IFTA0: Skarlı kortikal parankim alanlarında <%10 inflamasyon

i-IFTA1: Skarlı kortikal parankim alanlarında %10-25 inflamasyon

i-IFTA2: Skarlı kortikal parankim alanlarında %26-50 inflamasyon

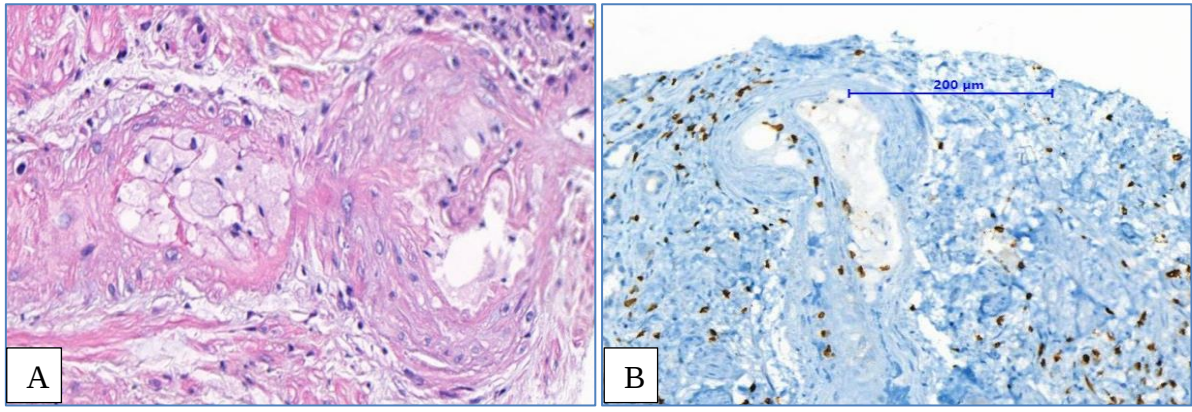
i-IFTA3: Skarlı kortikal parankim alanlarında >%50 inflamasyon



Resim 4.9. A-B. İ-IFTA (HE, Trikrom, x200 - Trikrom, x400).

4.3.1.16. Transplant arteriopati

Arteriyel intimanın fibrozis ile kalınlaşarak sıklıkla köpüksü makrofajlar ve lenfositler ile birlikte neointima oluşturmalarıdır. (24) (Resim 4.10) Kronik rejeksiyon bulgusudur. Humoral ya da hücreli ayrımı eşlik eden diğer rejeksiyon bulguları yardımı ile yapılabilir. DSA'ların transplant arteriopati gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. (25) Hipertansif arteriosklerozisin aksine fibroelastosis görülmez. (26)



Resim 4.10. A-B. Transplant arteriopati (HE, x200 - CD3, x100).

Tablo 4.1. Banff lezyon skorları eşik değerlerini gösteren tablo

BANFF LEZYON SKORU	0	1	2	3
İNTERSTİSYEL İNFLAMASYON (İ)	<%10	%10-25	%26-50	>%50
TÜBÜLİTİS (T)	Yok	1-4 lökosit/tübül kesiti başına ya da 10 tübül epitel hücresi başına	5-10	>10 ya da
İNTİMAL ARTERİT (V)	Yok	<%25 lümen daralması	≥%25 lümen daralması	Transmural tutulum ve/veya mediadaki düz kas hücrelerinde nekroz, fibrinoid değişiklik
GLOMERÜLİT (G)	Yok	<%25	%25-75	>%75
PERİTÜBÜLER KAPİLLERİT (PTC)	<3 lökosit/PTC	≥1 lökosit PTC'lerin ≥%10'unda, maks. 3-4/PTC	≥1 lökosit PTC'lerin ≥%10'unda, maks. 5-10/PTC	≥1 lökosit PTC'lerin ≥%10'unda, maks. >10/PTC
C4D (C4D)	Negatif	<%10	%10-50	>%50
İNTERSTİSYEL FİBROZİS (Ci)	≤%5	%6-25	%26-50	>%50
TÜBÜLER ATROFİ (CT)	Yok	≤25	%26-50	>%50
VASKÜLER FİBRÖZ İNTİMAL KALINLAŞMA (CV)	Yok	≤25	%26-50	>%50
GLOMERÜLER BAZAL MEMBRANDA ÇİFT KONTÜR (CG)	Yok	1a: EM ile görülebilen 1b: IM ile <%25 glomerülde	%26-50	>%50
MEZANGİAL MATRİKS GENİŞLEMESİ (MM)	Yok	≤25	%26-50	>%50
ARTERİOLER HYALİNOZİS (AH)	Yok	≥1 hafif-orta düzeyde	>1 orta-şiddetli düzeyde	Çok sayıda arteriolde, şiddetli düzeyde
HYALİN ARTERİOLER KALINLAŞMA (AAH)	Yok	1 arteriolde, inkomplet	>1 arteriolde, inkomplet	Komplet
TOTAL İNFLAMASYON (Ti)	<%10	%10-25	%26-50	>%50
İFTA ALANLARINDA İNFLAMASYON (İ-İFTA)	<%10	%10-25	%26-50	>%50

4.2.2. Tanı Kategorileri

Banff tanı kategorileri son olarak 2019 toplantısında güncellenmiştir. (1)

Tablo 4.2. Banff tanı kategorileri

Kategori 1: Normal biyopsi ya da nonspesifik değişiklikler
Kategori 2: Antikor aracılı değişiklikler Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon; 3 kritere sahip olmalı 1. Doku hasarının histolojik kanıtı (en az birini içermeli) ○ Banff lezyon skoru $g>0$ (glomerülonefrit olmadan) ve/veya $ptc>0$ (TCMR, borderline değişiklikler ya da enfeksiyon olmadan) ○ Banff lezyon skoru $v>0$ ○ Akut trombotik mikroanjiyopati (başka bir nedene bağlı olmadan) ○ Akut tübüler hasar (başka bir nedene bağlı olmadan) 2. Antikor ile vasküler endotel etkileşimi (en az birini içermeli) ○ Banff lezyon skoru $C4d\geq 2$ (İFM inceleme ile) ya da $C4d>0$ (İHK inceleme ile) ○ En az orta derecede mikrovasküler inflamasyon ($g+ptc\geq 2$) (tekrarlayan ya da yeni gelişen glomerülonefrit olmadan). Akut TCMR, borderline ya da enfeksiyon varsa ($ptc\geq 2$) tek başına yeterli değildir. $g\geq 1$ olmalıdır. ○ Biyopsi dokusunda ABMR ilişkili gen transkript ekspresyon artışı bulunması 3. Donör spesifik antikor pozitifliği (en az birini içermeli) ○ DSA (anti-HLA ya da diğer spesifik antikorlar) ○ $C4d\geq 2$ (İFM inceleme ile) ya da $C4d>0$ (İHK inceleme ile) ○ Biyopsi dokusunda ABMR ilişkili gen transkript ekspresyon artışı bulunması. İlk 2 kriter pozitif iken anti-HLA testi negatif ise kapsamlı DSA araştırması ile non-HLA antikorların varlığı araştırılmalıdır. Kronik Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon; 3 kritere sahip olmalı 1. Kronik doku hasarının histolojik kanıtı (en az birini içermeli) ○ Banff lezyon skoru $cg>0$ (Kronik trombotik mikroanjiyopati ve glomerülonefrit dışlanmalıdır.) ○ Peritübüler kapiller bazal membranda multilamellasyon. ○ Arteriyal intimal fibrozis (Diğer sebepler dışlanmalıdır.) İntimada lökositlerin varlığı kronik ABMR varlığına işaret edebilir. 2. Antikor ile vasküler endotel etkileşimi (Aktif ABMR kriterlerinin 2.si) 3. Donör spesifik antikor pozitifliği (Aktif ABMR kriterlerinin 3.sü) Kronik (İnaktif) Antikor Aracılı Rejeksiyon 1. $cg>0$ ve/veya ptc bazal membranda çok katman olması 2. Antikor ile endotel etkileşim kriteri bulunmaması 3. Daha önce aktif/kronik aktif ABMR tanısı ya da DSA pozitifliği bulunması Rejeksiyon Kanıtı Olmadan C4d Pozitifliği; 4 kritere sahip olmalı 1. Banff lezyon skoru $C4d\geq 2$ (İFM inceleme ile) ya da $C4d>0$ (İHK inceleme ile) 2. Doku hasarının histolojik kanıtı kriterleri bulunmaması (Aktif ya da kronik aktif ABMR tanı kriterlerinin 1. si) 3. ABMR moleküler kanıtı bulunmaması 4. Akut, kronik aktif TCMR ya da borderline değişiklikler bulunmaması

Tablo 4.2. Banff tanı kategorileri(devamı)

Kategori 3: Akut TCMR için kuşkulu (borderline); ○ $t \geq 1$ ve $i \leq 1$ veya $t \leq 1$ ve $i \geq 2$ ○ İntimal ya da transmural arterit olmamalı (vo)
Kategori 4: TCMR Akut TCMR ○ Grade IA; $i \geq 2$ ve $t \leq 2$ ○ Grade IB; $i \geq 2$ ve $t \leq 3$ ○ Grade IIA; $v \leq 1$ (i ya da t skorundan bağımsız) ○ Grade IIB; $v \leq 2$ (i ya da t skorundan bağımsız) ○ Grade III; Transmural arterit ve/veya fibrinoid nekroz ile intimal arterit ($v \geq 3$) bulunması (i ya da t skorundan bağımsız) Kronik aktif TCMR ○ Grade IA; $i\text{-IFTA} \geq 2$ ve $t \geq 2$ ve $t \leq 2$ ○ Grade IB; $i\text{-IFTA} \geq 2$ ve $t \geq 2$ ve $t \leq 3$ ○ Grade II; Kronik allograft arteriopati (arteriyel intimal fibrozis ile mononükleer hücre inflamasyonu ve neointima formasyonu)
Kategori 5: Polyomavirüs Nefropatisi (PVN) ○ PVN sınıf I; $p \leq 1$ (tübül epitelinde $\leq 1\%$ pozitiflik) ve $c \leq 1$ ○ PVN sınıf II; $p \leq 1$ ve $c \leq 3$ ya da $p \leq 2$ (tübül epitelinde $1-10\%$ pozitiflik) ve $c \leq 3$ ya da $p \leq 3$ (tübül epitelinde $\geq 10\%$ pozitiflik) ve $c \leq 1$ ○ PVN sınıf III; $p \leq 3$ ve $c \leq 3$

4.4. Geçmişten Günümüze Banff Klasifikasyonu

Allograft böbrek biyopsilerinde rejeksiyonun ve diğer lezyonların tanımlanması, uluslararası ve tekrarlanabilirliği yüksek tanı algoritmalarının oluşturulması amacıyla Ağustos 1991’de Kim Solez ve Lorraine Racusen önderliğinde patolog, nefrolog ve transplant cerrahlarından oluşan 28 kişilik ekip Banff, Alberta, Kanada’da bir araya gelmiştir. (27) Bu tarihten itibaren 2 yılda bir dünyanın dört bir yanında toplanan Banff konferansı patologlar, nefrologlar, cerrahlar, immünologlar, veri bilimciler, istatistikçilerin katılımıyla multidisipliner bakış açısı ile toplanmaya devam etmektedir. Bu süre boyunca Banff konferans raporları ile oluşturulan Banff klasifikasyonunda çeşitli revizyonlar gerçekleştirilmiştir.

Böbrek allograft biyopsi değerlendirmesinin standardizasyonu, klinik çalışmaların ve immünsupresif ilaçların önünü açmıştır. Böylece son 30 yılda allograft ve hasta sağkalımında önemli aşamalar kaydedilmiştir. Banff iki rejeksiyon formu tanımlamıştır: Antikor aracılı rejeksiyon (humoral rejeksiyon) ve T hücre aracılı rejeksiyon (hücrel rejeksiyon). Bunlar bir arada mikst rejeksiyon olarak da görülebilir. Transplantasyon ve biyopsi arası süreye bağlı olarak aktif, kronik ya da kronik aktif formlar ortaya çıkabilir.

4.4.1. Dünden Bugüne Antikor Aracılı Rejeksiyon

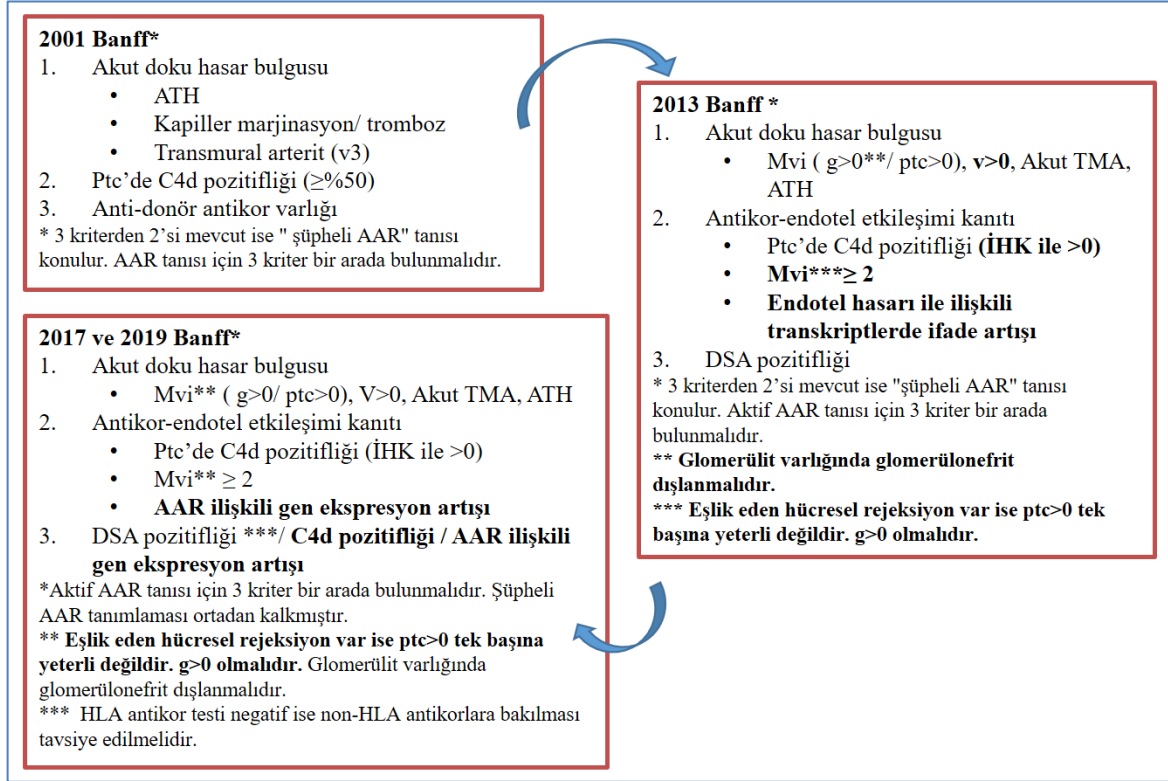
Antikor aracılı rejeksiyon kriterleri ilk olarak 2001 Banff konferansında yer almıştır. (28) Buna göre antikor aracılı rejeksiyon tanısı için doku hasarının morfolojik kanıtı (akut tübüler hasarlanma, peritübüler kapillerit, glomerülit, kapiller tromboz, intimal arterit (v3)), immünohistolojik kriterler (immünohistokimyasal ya da immunfloresan yöntemlerden biri ile peritübüler kapillerlerde C4d pozitifliği) ve donör spesifik antikor pozitifliği mutlaka bir arada bulunmalıdır. C4d immünohistokimyasal pozitifliği biyopside bulunan peritübüler kapillerlerin yarısından fazlasında lineer boyanma olarak tanımlanmıştır. ABMR morfolojik kriterlerini içeren ancak C4d pozitifliği ya da DSA kriterlerinden ancak birini bulunduran biyopsiler “şüpheli ABMR” olarak kabul edilmiştir.

2001’den 2011 yılına kadar C4d’nin $>50\%$ oranında pozitifliği anlamlı kabul edilmiş, 2013 Banff toplantısından sonra (29) C4d’nin İFM ile $>10\%$, immünohistokimya ile $>0\%$ olması ABMR tanı kriteri olarak değiştirilmiştir. (30)

Farklı merkezlerde yapılan çok sayıda çalışma ABMR histolojik bulgularını içeren biyopsilerde C4d’nin negatif ya da fokal-zayıf pozitif olduğunu bildirmiştir. (31) (32) (33) Farkash ve ark.larının yaptığı çalışmada C4d tespitinde en duyarlı yöntem olan indirekt İFM kullanılmasına rağmen mikrovasküler inflamasyonu ve DSA pozitifliği bulunan biyopsilerin yaklaşık 20% ’inde C4d negatif bulunmuştur. (16) Sis ve ark.larının 173 allograft biyopsi ile yaptıkları ve literatürde tanımlanmış 119 adet endotel ilişkili transkriptin (*endothelial-associated transcripts* - ENDATs) ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada ABMR vakalarında anlamlı ENDAT ekspresyon artışı tespit edilmiştir. ABMR histolojik kriterleri olan ve ENDAT ekspresyon artışı gösteren vakaların sadece 40% ’ında C4d pozitif bulunmuştur. (34) Bu çalışmalar C4d’nin ABMR için spesifitesinin yüksek ancak sensitivitesinin düşük olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçta 2013 Banff toplantısında ABMR tanı kriterleri güncellenmiştir. $MVI (g+ptc \text{ skoru}) \geq 2$ olması ve/veya ENDAT ekspresyon artışı C4d pozitifliği ile eş değer kabul edilmiştir. Böylece C4d negatif ABMR sınıflamaya dahil olmuştur. (16) (35)

2017 Banff toplantısında C4d pozitifliğinin ABMR için spesifitesi üzerine yoğunlaşmıştır. Peritübüler kapillerlerde C4d pozitifliği ile DSA varlığı arasında güçlü şekilde korelasyon bildirilmiştir. (36) (37) Nickleit ve ark.larının 398 allograft biyopsisi ile yaptıkları çalışmada C4d pozitif vakalarda negatif vakalara kıyasla anlamlı ölçüde artmış panel reaktif antikor (PRA) saptanmıştır. (38) Bu çalışmalar doğrultusunda C4d pozitifliğinin donör spesifik antikor pozitifliği yerine kullanılabileceği kararlaştırılmıştır. (39) Böylece “şüpheli ABMR” kategorisi ortadan kalmış, C4d pozitifliğine mikrovasküler inflamasyonun ($g>0$ ve/veya $ptc>1$) eşlik etmesi ABMR tanısı için yeterli hale gelmiştir.

DSA ve C4d'nin korele olmadığı durumlar da mevcuttur. DSA pozitif, C4d negatif olan biyopsilerde yanlış negatiflik olabilir ya da komplemanı aktive etmeyen DSA'lar sebebiyle ptc'de C4d birikmeyebileceği bildirilmiştir. (16) Bunun dışında Non-HLA antikor aracılı C4d pozitif ABMR vakaları da bildirilmiş ve bunlarda HLA'ya karşı DSA gösterilememiştir. (40) (41) Böyle vakalarda C4d pozitifliğine eşlik eden antikor aracılı doku hasar bulguları da varsa ABMR tanısının konulabileceği ve non-HLA antikorların araştırılması önerilmektedir.



Şekil 4.1. Banff Aktif ABMR tanı kriterlerinde yıllar içinde yapılan güncellemeler

Kronik allograft nefropati terimi ilk Banff konferansında kronik rejeksiyon terimine alternatif olarak tanısal kategoriler içerisinde yer almıştır. Graft böbrekteki parankimal skarı belirten bu ifade sıklıkla bir tanımlama kategorisi gibi kabul görmüş ve kullanılmıştır. Kronik hasarlı graft böbrekte glomerüloskleroza, glomerüler kapiller duvarda çift kontür görünümü, interstisyel fibrozis/tübüler atrofi, arteriyel fibrointimal kalınlaşma, arterioller hyalinozis ve peritübüler kapiller bazal membranında multilamellasyon gibi değişiklikler meydana gelebilir. Graft böbrekteki bu hasarlanmanın pek çok sebebi olabilir. Bu sebeplerden biri de alloimmün hasarlanmadır. 2005 Banff konferansında kronik parankim hasarına eşlik eden ptc'de C4d pozitifliği ya da DSA varlığı nonspesifik bir tanım olan kronik allograft nefropatinin kalsifikasyondan kaldırılmasına neden olmuştur. Kriterleri karşılayan vakalarda "kronik antikor aracılı rejeksiyon" kategorisinin kullanılması önerilmiştir. (42)

2013 Banff*

1. Kronik doku hasar bulgusu
 - Transplant glomerülopati (cg>0), ptc bazal membranda çok katman bulunması, arteriyel intimal fibrozis
 2. Antikor-endotel etkileşimi kanıtı
 - Ptc'de C4d pozitifliği (İHK ile >0)
 - Mvi** ≥ 2
 - Ulaşılabiliirse moleküler belirteçler
 3. DSA pozitifliği
- * 1 ve 2 no'lu kriterleri karşılayan ancak DSA pozitifliği olmayan vakalar şüpheli kronik aktif AAR tanısı konulur. Kronik aktif AAR tanısı için 3 kriter bir arada bulunmalıdır. 1 ve 3 no'lu kriterleri karşılayan, ancak 2 no'lu kriteri karşılamayan vakalar kronik inaktif AAR olarak isimlendirilir.
- ** Glomerülit rekürren ya da yeni gelişen glomerülopatide bağlı olmamalıdır.



2017 ve 2019 Banff*

1. Kronik doku hasar bulgusu
 - Transplant glomerülopati (cg>0), ptc bazal membranda çok katman bulunması, arteriyel intimal fibrozis
 2. Antikor-endotel etkileşimi kanıtı
 - Ptc'de C4d pozitifliği (İHK ile >0)
 - Mvi** ≥ 2
 - Endotelial gen transkriptlerinde artmış ekspresyon
 3. DSA pozitifliği*** / C4d pozitifliği / Endotelial gen transkriptlerinde artmış ekspresyon
- * Kronik aktif AAR tanısı için 3 kriter bir arada bulunmalıdır. Postransplant dönemde DSA pozitifliği bulunan, 1 no'lu kriteri karşılayan, ancak 2 no'lu kriteri karşılamayan vakalar "kronik inaktif AAR" olarak isimlendirilir.
- ** Eşlik eden hücreli rejeksiyon var ise ptc>0 tek başına yeterli değildir. g>0 olmalıdır. Glomerülit rekürren ya da yeni gelişen glomerülopatide bağlı olmamalıdır.
- *** HLA antikor testi negatif ise non-HLA antikorlara bakılması tavsiye edilmelidir.

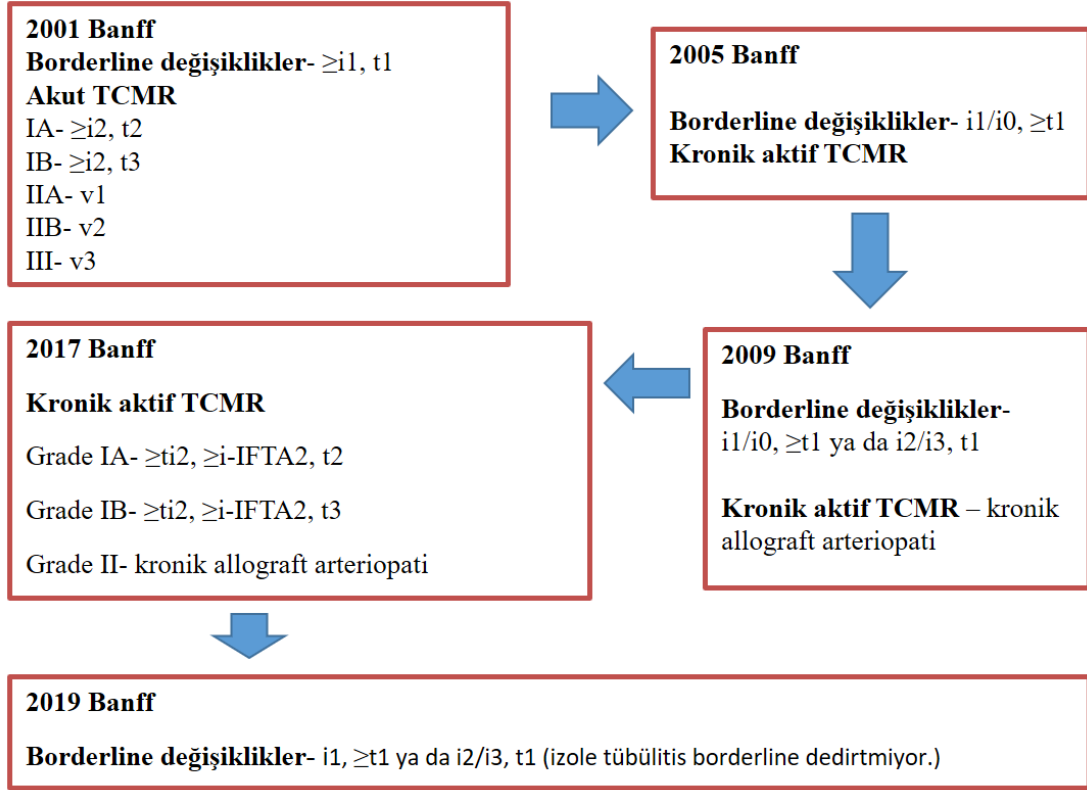
Şekil 4.2. Banff Kronik Aktif ABMR tanı kriterlerinde yıllar içinde yapılan güncellemeler

4.4.2. Düünden Bugüne T Hücre Aracılı Rejeksiyon ve Borderline Değişiklikler

İlk Banff sınıflamaları spesifik tanımlara ve özellikle akut T hücre aracılı rejeksiyona odaklanmıştır. (14) (27) Akut hücreli rejeksiyon için tanı kriterleri skarsız kortikal parankimde en az orta şiddette interstisyel inflamasyon (≥ 2) ve buna eşlik eden en az orta şiddette tübülit (≥ 2) ile şiddetli vakalarda vasküler inflamasyon (endarterit ≥ 1) olarak kabul görmüş ve bu kriterlerde yıllar içerisinde bir değişiklik olmamıştır. Hücreli rejeksiyon için geçmişten günümüze revizyon geçiren, vurgulanması gereken en önemli nokta skarlı korteks alanlarındaki inflamasyonun klinik önemi olmuştur. Total kortikal inflamasyonun (ti) ve interstisyel fibrozis/tübüler atrofi alanlarındaki inflamasyonun (i-IFTA) graft prognozu için bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. (19) (20) i-IFTA 2015 yılında Banff kriterlerine adapte edilmiştir. (23) Bunun üzerine yoğunlaşan çalışmalar özellikle i-IFTA'ya eşlik eden tübülitisin graft için daha negatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir. (21) Bu gelişmelerle birlikte 2017 Banff sınıflamasında kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon tanısına yer verilmiştir. (39)

Hücreli rejeksiyon tanı kriterlerini karşılamayan, düşük şiddette inflamasyonu ifade eden borderline kategorisi ise yıllar içerisinde defalarca değişikliğe uğramıştır. Borderline kategorisi 2019 yılından önce iki revizyon geçirmiştir. 1997 Banff'ında tübülitise eşlik eden inflamasyon bu tanı için gerekli iken, 2005 yılında izole tübülitis de borderline kategorisine alınmıştır. 2019 Banff toplantısında 2 çalışma grubunun araştırmalarında; tedavisiz kalan

tübülitis lezyonlarının graft hasarına neden olan progresyon göstermediği rapor edilmiştir. (43) (44) Bu sebeple borderline diyebilmek için inflamasyonun tübülitise eşlik etmesi (en az i1,t1) gerekliliği yeniden kriterlere dahil edilmiştir.



Şekil 4.3. Banff hücresel rejeksiyon ve borderline değişiklikler tanı kriterlerinde yıllar içinde yapılan güncellemeler (Revizyon geçiren kriterler gösterilmiştir.)

4.4.3. Allograft Biyopsilerde Moleküler Çalışmalar

Transplant biyopsilerinde moleküler çalışmalar 2001 Banff toplantısından itibaren Banff'ın gündeminde olmuştur. Amaç moleküler belirteçlerin rejeksiyon tanısına yardımcı yöntem olarak kullanılabilirliğini sağlamaktır. Endotel ilişkili transkriptlerin artan ifadesi 2013 Banff klasifikasyonunda ABMR tanı kriterlerinden biri olmuştur. (34) 2017 toplantısında rejeksiyon ilişkili gen seti taslağı incelenmiş ve yardımcı yöntem olarak kullanılması için öneriler tanımlanmıştır. (39) 2019 Banff moleküler çalışma grubu konsensus sağlanmış gen paneli belirlemiştir: *Banff Human Organ Transplant* (B-HOT) gen paneli. (45) Bu gen panelinde endotel hücresi ilişkili transkriptler ve diğer patogeneze ilişkili genleri içeren 770 gen ve 12 internal referans gen bulunur. Bu panelin çok merkezli kullanımı ile karşılaştırma ve standartizasyon hedeflenmektedir.

4.5. Transplantasyon İmmünolojisi

4.5.1. Transplantasyon İmmünolojisi Genel Prensipleri

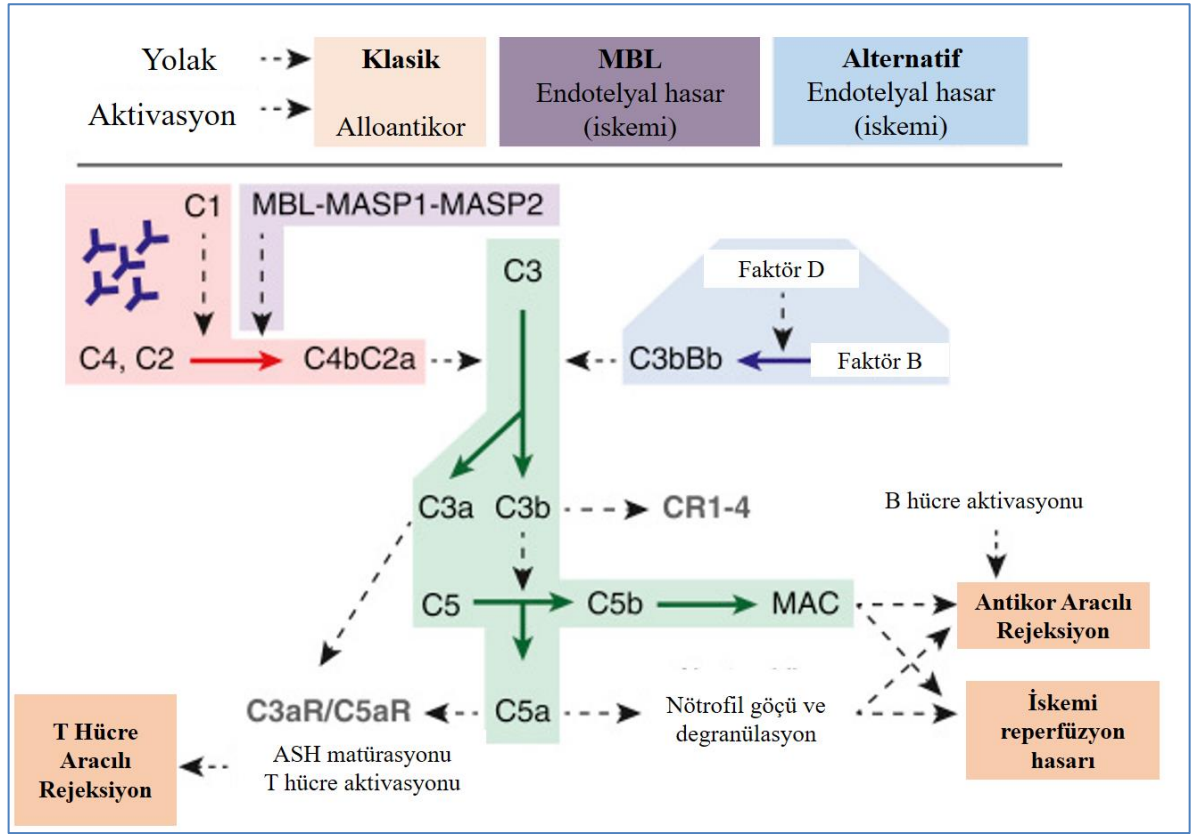
Aynı türün genetik olarak birbirinden farklı bireyleri arasında nakledilen graft allojenik graft/allograft olarak isimlendirilir. Rejeksiyon sürecinde hedef olan graft antijenleri ise alloantijen (allojenik antijen) olarak adlandırılır. Doğal ve adaptif immün sistem alloantijenlere karşı harekete geçer ve graft dokusunda hasar meydana getirir.

4.5.2. Transplantasyonda Doğal İmmün Yanıt

Nakil edilecek organ donörden alınıp, alıcıya verilene kadar geçen sürede iskemik hasar kaçınılmazdır. Homeostatik süreçleri karşılayacak enerjiyi bulamayan hücrelerde hasar ve hücre ölümü meydana gelir. Hücrelerde hasar ilişkili moleküler patern (*damage-associated molecular patterns*-DAMPs) ekspresyonu gelişir. Alıcıda graft dokusunda doğal immün yanıt uyarılır. Doğal immün sistem humoral ve hücresel elemanlardan oluşur. Hücresel kısmında; makrofajlar, nötrofiller gibi fagositler ve doğal öldürücü hücreler (NK hücreler), humoral kısmında; kompleman sisteminin ürünleri (C3b), C reaktif protein ve IgM gibi çeşitli opsoninler yer alır. Doğal immün yanıt direkt graft hasarına neden olur. Alloreaktif T hücrelerinin grafta göçü ile adaptif immünite de devreye girer.(46)

İlk olarak Matzinger doğal immün sistemin mikroplar olmadan da hasar ilişkili sinyallere (DAMPs) yanıt olarak aktive olabildiğini ortaya koymuştur. (47) Patojen ilişkili moleküler paternleri (Pathogen-associated molecular patterns-PAMPs) tanıma üzerine özelleşmiş patern tanıma reseptörleri (*pattern recognition receptors*-PRRs) hücre içinde sitoplazmada, endozomal bölgede ve hücre yüzeyinde bulunur. (48) Hasar ilişkili moleküler paternler ATP, hiyalüronan, ürik asit, ısı şok proteini ve HMGB1'i içerir. Bu moleküller iskemi reperfüzyon hasarı ve inflamasyon sırasında ekstrasellüler matrixin degradasyonu ile ortaya çıkarlar. (49)

Doğal immün sistemin bir diğer komponenti olan kompleman sistemi kaskad şeklinde aktive olan ve membran atak kompleksi (MAC) oluşumu ile sonuçlanan bir dizi protein kinazdan meydana gelir. (50) Membran atak kompleksi hücre membranını parçalayarak hücre lizisine neden olur. Kompleman sistemi 3 yol ile aktive olabilir. Bunlar: Klasik yol, Alternatif yol ve Mannoza bağlayan lektin yolu, (Şekil 2.3) IgM ve IgG ile oluşan immün kompleksler klasik yolu başlatır. Mannoza bağlayan lektin yolu hasarlı endotel ile aktive olur. İskemi reperfüzyon hasarı alternatif yolla ve mannoza bağlayan lektin yolağı ile komplemanı aktive eder. (51) Alternatif yol yapısal olarak aktiftir ve regülatuar proteinler ile kontrol edilmesi gerekir. Kompleman sisteminin erken ürünleri (C3b gibi) allografta verilen immün yanıtta önemli rol oynar.



MBL: Mannoza bağlayan lektin yolağı

Şekil 4.4. Kompleman sistemi şeması (52)

Dendritik hücreler, makrofajlar, granülositler fagositoz ve sitokin salınımı yapar. Dendritik hücreler graft dokudaki antijeni tanır ve adaptif immün yanıtı başlatmak üzere antijeni T hücrelerine sunmak üzere lenf noduna göç eder. T hücrelerine MHC aracılı antijen sunumu lenf nodüllerinde gerçekleşir.

4.5.3. Transplantasyonda Adaptif İmmün Yanıt

Adaptif immün sistem rejeksiyonda majör rol oynar. Antijene spesifik B hücre aracılı humoral ve T hücre aracılı hücresel bağışıklığı içerir. Adaptif immün sistem tarafından yabancı olarak tanınan donöre ait antijenler alloantijen olarak adlandırılır.

4.5.3.1. Majör Doku Uyumluluk Kompleksi (MHC) ve Diğer Alloantijenler

Rejeksiyonda rol oynayan antijenler temel olarak aynı türün genetik olarak farklı bireyleri arasında çeşitlilik gösteren majör doku uyumluluk (MHC) proteinleridir. İlk olarak lökositlerin yüzeyinde tanımlandığı için “*Human Leukocyte Antigen* (HLA)” olarak da isimlendirilmişlerdir. MHC proteinleri sınıf I ve sınıf II olarak ikiye ayrılırlar.

MHC sınıf I ve sınıf II proteinleri 6. kromozomun kısa kolunda lokalize olan MHC geni ile kodlanırlar. MHC gen bölgesi MHC sınıf I (telomerik), MHC sınıf II (sentromerik), MHC sınıf III olmak üzere 3 lokustan oluşur.

MHC sınıf I lokusunda; HLA A, B, C yanı sıra HLA E, F, G, H, X molekülleri kodlanır. MHC sınıf II lokusunda; HLA DQ, DP, DR, DM molekülleri kodlanır. MHC sınıf III lokusunda ise HLA molekülü kodlanmaz. Tümör nekroz faktörler (TNF α , TNF β), ısı şok proteini 70 (HSP 70), lenfotoksin (LT), kompleman 2 ve 4 (C2 ve C4) proteinleri kodlanır.

Tüm insanlar arasında MHC genleri yaklaşık 2800 HLA-A, 3500 HLA-B, 2500 HLA-C, 1800 HLA-DR β , 800 DQB VE 700 DP β proteinlerini kodlayan 12000'den fazla HLA alleli ile oldukça polimorfik genlerdir. Ayrıca anne ve babadan gelen HLA genleri kodominant olarak birlikte ifade edilir. (53) Çok sayıda allel bulunması, kodominant kalıtım gibi özellikler polimorfizmi arttırmaktadır.

MHC sınıf I molekülü tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur ve endojen peptidleri CD8⁺ T hücrelere sunar. MHC sınıf II molekülü makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit gibi antijen sunan hücreler ve vasküler endotel yüzeyinde yerleşir. Ekzojen peptidleri CD4⁺ T hücrelere sunar.

MHC'ye bağlanabilmek yüksek bir özgüllük gerektirmez. Bağlanma yarığına uygun uzunluktaki farklı peptid antijenler aynı MHC molekülüne bağlanabilir. MHC self ya da yabancı antijen ayrımı yapmaz. Bu ayrımı sağlayan T lenfositlerdir. İntrauterin dönemde santral tolerans gelişimi ile timusta self antijenlere karşı afinitesi yüksek olan T lenfositler yok edilir. Düşük afiniteli olanlar periferik dokulara göç eder.

Minör doku uyumluluk antijenleri (miH), MHC uyumlu graftlarda rejeksiyona sebep olabilir. Donör MHC molekülünün antijen bağlama bölgesine bağlanan endojen peptidlerdir. Sebep olduğu immünolojik reaksiyonlar MHC antijenlerinininki kadar güçlü değildir. H-Y minör doku uyumluluk antijenleri Y kromozomu ile kodlanır. Farklı cinsiyetler arası yapılan transplantasyonda immün yanıtı sebep olabilir. (54)

ABO kan grubu antijenleri eritrositlerde ve endotel hücrelerinde eksprese edilir. Nakil öncesinde alıcıda var olan hemaglutinin A ve B antikorları hiperakut rejeksiyona sebep olabilir. Bu sebeple ABO uyumsuz nakilden kaçınılır. Rh faktörü ve diğer eritrosit antijenleri endotel hücrelerinde bulunmadığından organ nakli ile ilişkisizdir. (55)

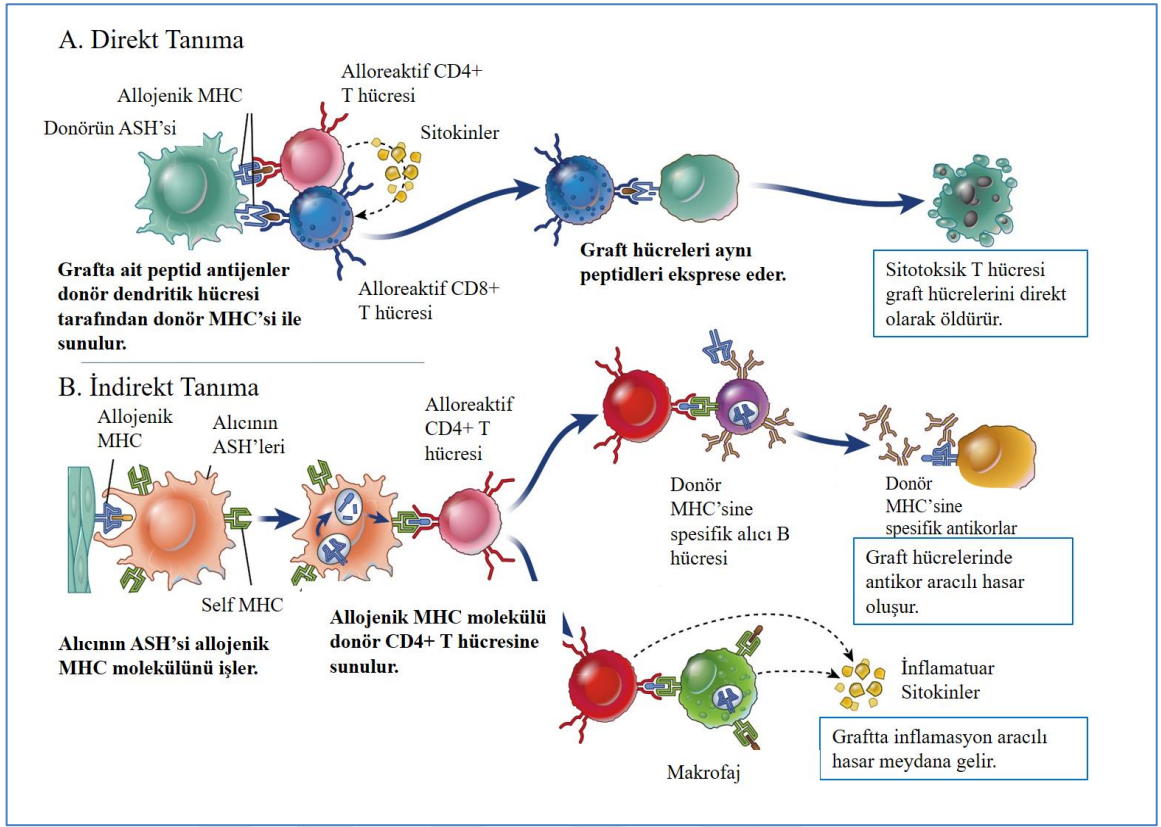
4.5.3.2. T Lenfositlere Antijen Sunumu

İmmün sistem her biri farklı peptid yapılarına spesifik çok sayıda lenfosit klonu üretir. T lenfositin aktivasyonu için MHC molekülüne bağlanmış antijenin T hücrelerine sunulması gereklidir. Spesifiteyi oluşturan T hücre reseptörüdür. Transplantasyonda T hücreleri graft antijenlerini direkt, indirekt ve semidirekt olmak üzere üç yolla tanır. (56) Antijen tanıma ve T hücrelerin efektör fonksiyon kazanması graftı direne eden lenf nodunda gerçekleşir.

Transplantasyondan sonra graft böbrekte yerleşik olan donörün antijen sunan hücresi bölgesel lenf noduna göç eder. Burada yüzeyinde bulunan, işlenmemiş MHC sınıf I ya da sınıf II molekülünü CD8 ve CD4 pozitif T hücrelerine sunar. (Şekil 2.4) Bu süreç direkt yol ile alloantijen tanınmasıdır. Mikrobiyal antijenlerden farklı olarak allojenik MHC çok sayıda farklı T hücre klonlarını çoğaltabilir. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde binlerce MHC molekülü bulunur. Direkt tanıma yolağında bir kerede bunların çoğu T hücreleri tarafından tanınabilir. Enfeksiyon durumunda ise %1'den azı T hücrelerine antijen sunumu yapabilir. Bu sebepler ile allojenik MHC'ye T hücre yanıtı mikrobiyal antijenlere ve diğer yabancı peptidlere karşı olana kıyasla çok daha güçlüdür. Allojenik MHC antijenlerine verilen tepki, bilinen en güçlü immün yanıtlardandır. (57)

İndirekt tanımda alıcının antijen sunan hücreleri (ASH) grafttan aldıkları MHC molekülünden türetilen peptidleri T hücrelerine sunar. (Şekil 2.4) Allojenik MHC molekülünde alıcı için yabancı olan çok farklı peptidler bulunur. Bunların herbiri farklı T hücre klonlarının gelişimini uyarır. Bir kısım MHC sınıf II ile CD4 pozitif T hücrelere sunulurken bazı antijenler MHC sınıf I ile CD8 pozitif T hücrelere sunulur.

Semidirekt tanımda ise alıcı ASH'leri donörün intakt MHC molekülünü T hücrelerine sunar. Allograftların reddinde bu yolların göreceli önemi tam olarak bilinmemekle birlikte direkt yolun T hücre aracılı akut rejeksiyonda, indirekt yolun ise kronik rejeksiyonda daha etkin rol aldığı düşünülmektedir.



Şekil 4.5. T lenfositlere antijen sunum mekanizmaları (57)

4.5.3.3. T Hücre Aktivasyonu

Naive T hücre aktivasyonu için 3 sinyal gereklidir.

Sinyal 1; T hücre reseptörü (TCR) dendritik hücre MHC'sine bağlı peptit yapıdaki antijenle birleşir. Antijene özgü hücre içi sinyaller üretilir. Src ailesi üyesi protein kinazlar ve ZAP70 aktivasyonu gerçekleşir. (58)

Sinyal 2; kostimülatör yolak T hücre yüzeyindeki CD28 ve CD154'ün antijen sunan hücre yüzeyindeki B7-1, B7-2 ve CD40' a bağlanması ile oluşur. Kostimülatör sinyal olmazsa T hücresinde ve çevresindeki T hücrelerde anergi gelişir. T hücre yüzeyinde eksprese olan sitotoksik T lenfosit ilişkili anitjen 4 (CTLA-4)'ün B7 ile bağlanması inhibisyon sinyali üretilmesine neden olur. (59)

Sinyal 3; Sinyal 1 ve 2 ile uyarılan T hücresi IL2 ve IL2 reseptörü sentezleyerek otokrin proliferasyon sağlar. Böylece antijene özgü T hücre klonu çoğalır. Bir kısmı efektör hücreye (CD4 + yardımcı T hücresi ya da CD8 + sitotoksik T hücresi) bir kısmı hafıza hücresine dönüşür.

Alloantijenlerin T hücrelerine sunumu gerçekleştikten sonra T lenfosit proliferasyonu ile efektör yardımcı T hücresi ve sitotoksik T hücresine farklılaşma meydana gelir.

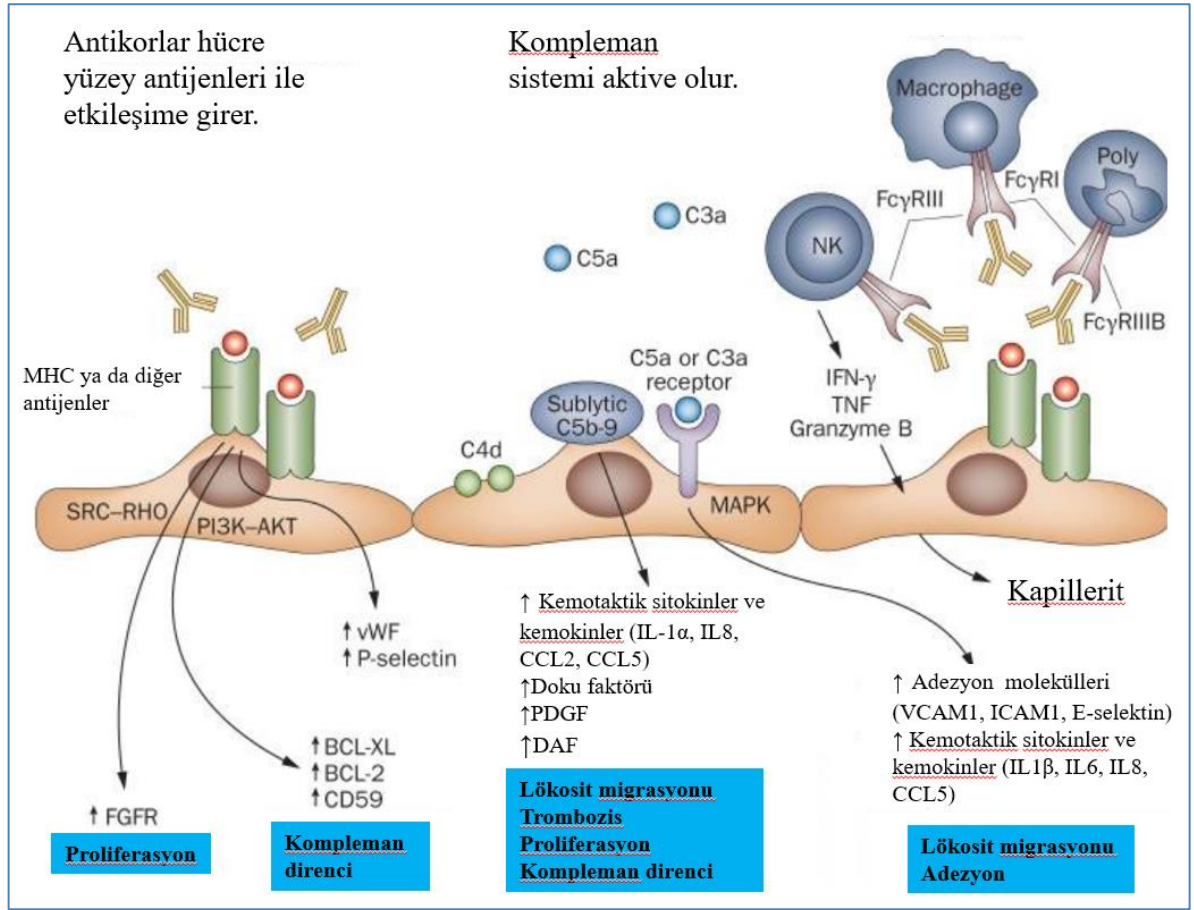
Naive T lenfositlerden farklı olarak, hafıza T hücrelerine lenf nodunda antijen sunulmasına gerek yoktur. Direkt olarak graft dokusuna göç ederler. Burada antijen sunan hücreler ve alloantijenler ile aktive olurlar.

4.5.3.4. B Hücre Aktivasyonu ve Donör Spesifik Antikor (DSA) Üretimi

Rejeksiyonda alloantikorların da önemli rolü vardır. Alıcının B lenfoid hücreleri indirekt tanıma yolağının parçası olarak alloantijenleri tanır ve bunlardan türetilen peptitleri işleyip yardımcı T hücrelerine sunar, böylece antikor üretme sürecini başlatır. Bu antikorlar donöre spesifik antikorlar (DSA) olarak adlandırılır. Transplantasyon sonrası oluşabildiği gibi öncesinde de alıcı serumunda donör antijenlerine spesifik antikorlar bulunabilir.

DSA'nın graftı hasarlaması farklı şekillerde gerçekleşebilir. (Şekil 2.5) DSA'nın endotel hücrelerine bağlanması ile klasik kompleman yolu aktifleşir. Antikor aracılı rejeksiyonun anahtar patogenezi budur. Bu yolla ortaya çıkan C4d'nin immünfloresan ya da immünhistokimyasal yolla peritübüler kapillerlerde tespit edilmesi antikor aracılı rejeksiyon bulgusudur. DSA ve C4d her zaman bir arada bulunmazlar. DSA'sı pozitif olan ancak dokuda C4d birikimi olmayan olgularda komplemanı aktive etmeyen DSA'lar olabilir. Tam tersi C4d'si pozitif olup non-HLA antikorları bulunduran (DSA negatif olan) vakalar olabilir. (41) (40) Bütün bunların yanında çeşitli çalışmalar göstermiştir ki antikor aracılı rejeksiyonun histolojik bulguları olsun ya da olmasın C4d pozitifliği bağımsız prediktif biyobelirteçtir. Pozitifliği kötü graft sağkalımı ile ilişkilidir. (60) (61)

DSA'lar kompleman aktivasyonu yapmadan da direkt olarak hücresel hasarlanmaya sebep olabilirler. Doğal immün hücreler; nötrofiller, makrofajlar, NK hücreleri DSA'nın Fc fragmanına bağlanır. Degranülasyon gerçekleşir ve litik enzimler salınır. Doku hasarı ve hücre ölümü meydana gelir. (62) (63)



Şekil 4.6. Donör spesifik antikorların hasar oluşturma mekanizmaları (64)

4.5.4. Rejeksiyon Paternleri ve Mekanizmaları

Rejeksiyonlar klinik ve patolojik özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Kreatinin yüksekliği, proteinüri gibi klinik bulgular ile ortaya çıkan klinik rejeksiyonlar olabileceği gibi, herhangi graft disfonksiyon belirtisi olmadan protokol biyopsilerinde rejeksiyon tanısı alan subklinik rejeksiyonlar da olabilir. Rejeksiyonlar transplantasyondan sonra geçen süreye bağlı olarak hiperakut (dakikalar), akut (günler-haftalar) ve kronik (aylar-yıllar) rejeksiyon olarak da sınıflandırılabilir.

4.5.4.1. Hiperakut Rejeksiyon

Transplantasyondan sonra dakikalar içinde ortaya çıkar. Alıcıda graft endotel hücrelerindeki antijenlere spesifik nakil öncesi var olan antikorlar aracılığıyla oluşur. Bunlar ABO kan grubu antijenlerine özgü IgM tipinde antikorlar yanı sıra alıcının donörün antijenlerine daha önce maruz kalması durumunda (kan transfüzyonu, gebelik gibi sebepler ile) gelişmiş olabilecek donör spesifik antikorlardır. (65) Endotel hücrelerine bağlanan antikorlar kompleman ve pıhtılaşma yolağını aktive eder. Vasküler yapıların duvarlarında akut fibrinoid nekroz, lümenlerinde trombüs ile daralma ve obliterasyon gelişir. Nötrofiller arteriollerde,

glomerüllerde ve peritübüler kapillerlerde yoğunlaşır. Bu değişiklikler yaygınlaştıkça glomerüler kapillerler trombotik oklüzyona uğrar ve sonuçta renal korteks tam olarak nekroza gider. Graft böbrek işlevsiz hale gelir ve çıkarılması gerekir.

Transplantasyon öncesi alıcı ve donör arasında eritrositler ve serum örnekleri karşılaştırılarak yapılan crossmatch testinin pozitif olması durumunda nakil kontraendike olduğundan hiperakut rejeksiyon nadirdir.

4.5.4.2. Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon erken graft disfonksiyonunun başlıca nedenlerindendir. Transplantasyondan günler haftalar sonra ortaya çıkabileceği gibi immünosupresif tedavi azaltılınca ya da kesilince aylar yıllar sonra da ortaya çıkabilir. İki alt tipe ayrılır: Akut hücrel rejeksiyon ve akut humoral rejeksiyon. İkisinin bir arada olduğu hücrel ve humoral rejeksiyonlar da görülebilir.

Akut Hücrel Rejeksiyon

Nakil sonrası ilk birkaç hafta içinde görülme sıklığı yüksektir. Altıncı aydan sonra gittikçe azalır. Akut hücrel rejeksiyonun başlıca mekanizmaları, graft parankim hücrelerinin ve endotel hücrelerinin sitotoksik T hücreleri aracılığı ile öldürülmesi ve Th hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin neden olduğu hasarlanmadır. Th hücreleri, interferon-y (IFN-y) ve tümör nekroz faktör (TNF) üreten Th1 hücreleridir. Dokuda makrofaj ve endotel aktivasyonuna ve inflamatuvar hasara neden olurlar.

CD8+ sitotoksik T lenfositler ve CD4+ Th hücrelerinin yer aldığı bu süreçte yaygın interstisyel inflamasyon ve tübül epitel hücrelerinde inflamasyon (tübülit) vardır. Bunların yanı sıra vasküler yapılarda şişmiş endotel hücreleri ile endotel ile damar duvarı arasında lenfositler izlenir. Bu bulgu endotelit veya intimal arterit olarak adlandırılır. Hücrel rejeksiyonun tanınması önemlidir. Çünkü eşlik eden humoral rejeksiyonun yokluğunda çoğu hasta immünosupresif tedaviye iyi yanıt verir. Mevcut immünosupresif tedavi, alloreaktif T hücrelerinin aktivasyonunu bloke etme üzerine tasarlanmıştır.

Akut Humoral Rejeksiyon (Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon)

Sıklıkla nakil sonrası ilk birkaç haftada görülür. Alloantikorlar, vasküler endotelial hücreler üzerindeki alloantijenlere bağlanarak endotel hasarına ve intravasküler tromboza yol açar. Alloantikorların endotel hücre yüzeyine bağlanması ile klasik kompleman yolu aktiflenir; hücre lizisi, nötrofillerin aktivasyonu ve trombüs oluşumu gerçekleşir. Alloantikorlar ayrıca

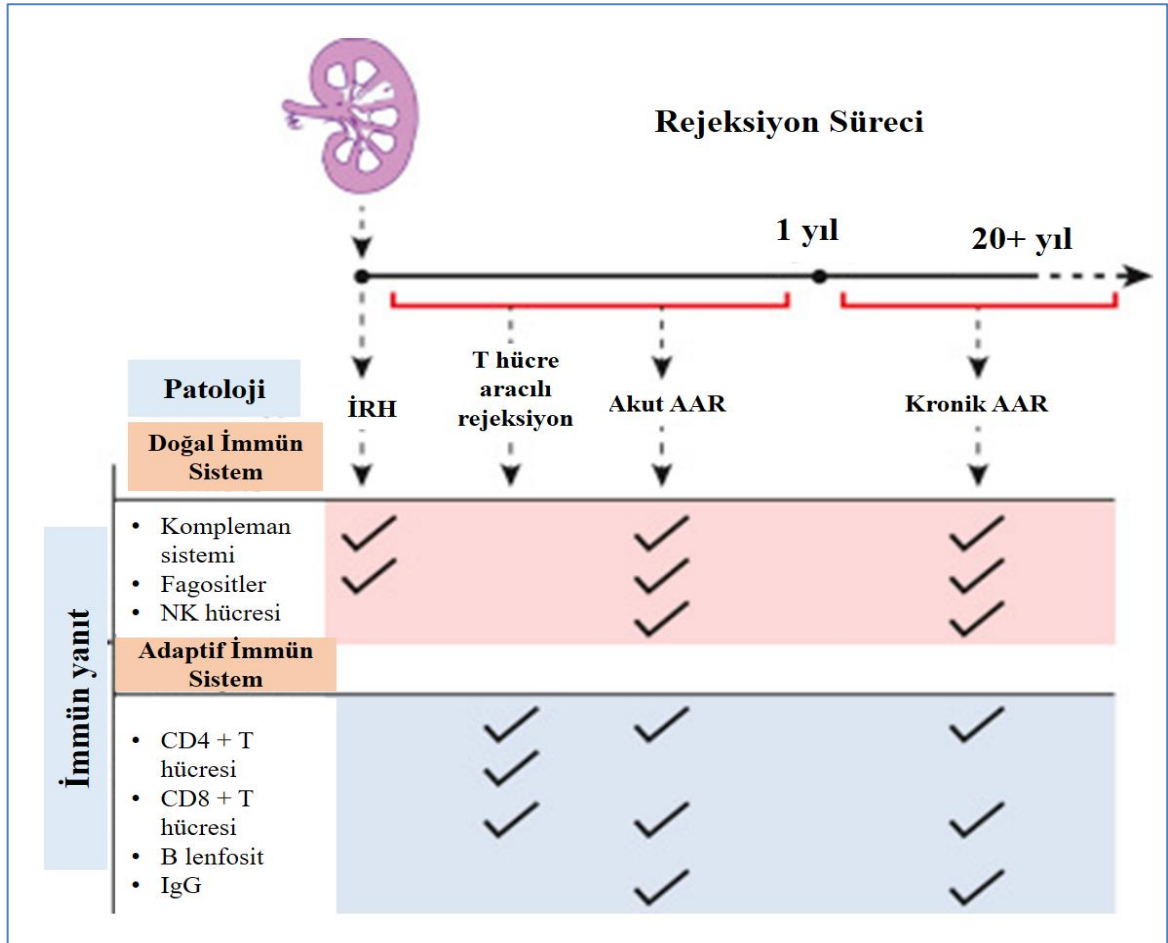
nötrofiller ve NK hücreleri üzerindeki Fc reseptörlerine de bağlanarak endotel hücrelerini hasarlar.

İnflamasyon esas olarak glomerüller ve peritübüler kapillerlerdedir. Fokal olarak kapillerlerde tromboz görülebilir. Akut tübüler hasarlanma, intimal arterit, trombotik mikroanjiyopati gelişebilir. Kompleman kaskadının aktive olduğunun göstergesi olarak peritübüler kapillerlerde C4d birikiminin İFM ya da immünhistokimyasal yöntemler ile tespiti humoral rejeksiyonun belirteçlerinden biri olarak kullanılır.

4.5.4.3. Kronik Rejeksiyon

Akut rejeksiyonun tedavisi geliştikçe graft kaybının başlıca sebebi kronik rejeksiyon haline gelmiştir. Kronik rejeksiyon aylar veya yıllar içinde gelişerek graft fonksiyonunun kaybına yol açar. Vasküler oklüzyon ve interstisyel fibrozis ile kendini gösterir. Günümüzde kronik rejeksiyon gelişiminde en önemli faktörün alloantikorlar olduğu düşünülmektedir. Altta yatan mekanizma alloantikorlar yanı sıra alloreaktif T hücrelerinin aktivasyonu ile IFN- γ ve diğer sitokinlerin salgılanmasıdır.

Kronik rejeksiyonun başlıca lezyonlarından biri intimal düz kas hücre proliferasyonu ve damar duvarında bağ dokusu artışı sonucu gelişen arteriyel oklüzyondur. Bu lezyonlar transplant vaskülopatisi olarak adlandırılır. Vasküler lezyonlara ikincil olarak renal parankim kaybıyla birlikte interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi meydana gelir. Ayrıca kronik endotel hasarına sekonder peritübüler kapiller bazal membranda ve glomerüler bazal membranda duplikasyon ve inflamasyon gelişimi gözlenebilir. Kronik rejeksiyon için karakteristik lezyonlardan biri olan transplant glomerülopatisi glomerüllerde immün kompleks depolanması olmaksızın bazal membranlarında çift kontür görünümünün olmasıdır. Buna glomerül kapiller lümenlerinde inflamatuvar hücrelerin görüldüğü glomerülit bulgusu da eşlik edebilmektedir.



İRH: İskemi reperfüzyon hasarı, AAR: Antikor aracılı rejeksiyon

Şekil 4.7. Allograftta immünolojik hasar mekanizmaları ve rejeksiyon süreci (52)

Allograft alıcısı işlevsel bir immün sisteme sahipse, transplantasyon hemen her zaman rejeksiyon ile sonuçlanır. Klinik uygulamada ve deneysel modellerde rejeksiyonu önlemek veya geciktirmek için kullanılan stratejiler; genel immüsupresyon yanı sıra spesifik allojenik reaksiyonun gücünü azaltmaktır. Burada ideal olan ve ulaşılmak istenen ise graftların genel immüsupresyon olmadan hayatta kalmasını sağlayacak donöre özgü toleransın indüklenmesidir.

4.6. Nakil Öncesi İmmünolojik Değerlendirme

Nakil öncesi alıcı verici arasındaki immünolojik farklılık durumunu belirlemek amacıyla bazı testlerin yapılması gereklidir. (66) Bunlar;

1. Kan grubu antijenleri
2. Doku grubu antijenleri
3. Panel reaktif antikorlar (PRA)
4. Donör spesifik antikorlar (DSA)
5. Crossmatch (XM) testleri

4.6.1. Kan Grubu Antijenleri

ABO kan grubu antijenleri eritrositler yanı sıra lenfosit, trombosit, epitel ve endotel hücrelerinde de eksprese olur. ABO uyumsuz nakillerde alıcıda bulunan hemaglutinin A ve/veya B antikorları hiperakut rejeksiyona neden olur. Rh faktörü ve diğer eritrosit antijenleri organ reddi ile ilişkisizdir. (67)

4.6.2. Doku Grubu Antijenleri

İnsanlarda MHC molekülü HLA olarak isimlendirilir. Sorumlu genler 6. kromozom kısa kolu üzerinde yer alır. Sınıf I, II, III olarak 3 sınıftan oluşur. HLA sınıf I antijenleri arasında HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F ve HLA-G bulunur. HLA sınıf II antijenleri arasında HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP bulunur. HLA allel ve sıklık dağılımları toplumlar arasında farklılık gösterir.

HLA uyumsuzluğu vericideki HLA antijeninin alıcıda bulunmamasını ifade eder. HLA uyumsuzluğundaki her bir artış graft kaybı riskini arttırmaktadır. Amaçlanan HLA uyumlu nakil ile graft immünojenitesinin azaltılmasıdır. Geleneksel olarak alıcı ve verici arasındaki uyum HLA-A, HLA-B ve HLA-DR lokusları ile değerlendirilir. Hepsi uyumlu olduğu durum sıfır uyumsuzluk olarak ifade edilir. Bu üç lokus arasından immünolojik yükü en fazla olan HLA-DR, en az olan HLA-A lokusudur. (68) (69)

4.6.3. Panel Reaktif Antikorlar (PRA)

PRA; gebelik, kan transfüzyonu, geçirilmiş transplantasyon gibi sebepler ile HLA antijenlerine karşı alıcıda oluşan antikorların genel ismidir. Alıcı adayında duyarlılaşmanın ölçüsü PRA ve tanımlanan oranıdır. Yüksek duyarlılaşma; Eurotransplanta göre $PRA \geq \%85$, ABD'ye göre $PRA \geq \%80$ olması olarak tanımlanmaktadır. PRA testinde bakılan antikorlar vericiye spesifik olabilir ya da olmayabilir. Duyarlılaşma HLA antijenlerine karşı olabildiği gibi, HLA-dışı antijenlere de bağlı olabilir. HLA-dışı antijenlere bağlı ABMR daha nadir olarak görülür. HLA antijenlerine karşı duyarlılaşan hastaların nakil bekleme süresi uzar. Bu hastalarda hiperakut, akut ya da subklinik ABMR gelişme riski artmıştır. Bu nedenle ikinci nakil ihtiyacı olabilecek çocuk ve genç hastalarda kötü HLA uyumunun olumsuz etkilerinden kaçınmak gereklidir. Daha iyi uyumlu verici tercihleri ile bu duyarlılaşmanın önüne geçilebilir.

HLA antijenlerine karşı antikor saptama yöntemleri: *Complement dependent cytotoxicity crossmatch* (CDC-XM), *Flow cytometry crossmatch* (FC-XM), Solid faz yöntemleri (ELISA, Flow sitometri, Luminex) 'dir.

4.6.4. Donör Spesifik Antikorlar (DSA)

Donör spesifik antikorlar alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı gelişmiş olan anti-HLA antikorlardır. DSA'lar humoral rejeksiyon için prediktif biyobelirteçtir. DSA varlığının yanı sıra; antikorun gücü, kompleman bağlama kapasitesi, alt tipi (IgG1, 2, 3, 4) ve oluşma zamanı (nakil öncesi, *de novo*) gibi özellikleri akut antikor aracılı rejeksiyon ve graft kaybı ile ilişkilendirilmiştir. (70) (71)

DSA gücü ya da miktarı Luminex solid faz yöntemi ile ortalama floresan yoğunluğu (MFI) olarak belirlenir. $MFI \geq 3000$ olan hastalarda akut antikor aracılı rejeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir. (72) IgG'nin IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 olmak üzere 4 alt tipi mevcuttur. IgG1 ve IgG3 komplemanı aktive eder. IgG1 en yüksek miktarda bulunan ve total IgG seviyesini belirleyen alt gruptur. IgG3 ise C1q'ya en yüksek afinite ile bağlanarak kompleman kaskadını en güçlü şekilde aktive eden IgG tipidir. C1q bağlama kapasitesi yüksek olan DSA'lar komplemanı bağlama yetenekleri daha belirgin olduğu için daha yüksek risk oluşturur. (73) (74) (75) DSA'lar alıcıda transplant öncesi bulunabildiği gibi (preformed DSA), transplantasyondan sonra da oluşabilir (*de novo* DSA). *De novo* DSA'lar geç akut rejeksiyon, kronik ABMR, transplant glomerulopati ile ilişkilidir.

Geçmişte DSA pozitif hastalarda böbrek nakli kontrendike iken, son yıllarda DSA saptamak için daha iyi yöntemlerin geliştirilmiş olması ve antikor aracılı immün cevabı baskılamak için etkin tedavilerin ortaya çıkması nedeniyle duyarlı hastalara da nakil imkanı sunulmuştur. Ancak yüksek immünolojik riskli hastalarda nakil sonrası belirli aralıklarla DSA takibi ile rejeksiyon varlığının araştırılması önerilmektedir.

4.6.5. Crossmatch (XM) Testleri

Crossmatch DSA belirlemek için kullanılan en temel testtir. Vericinin serumu ile alıcının lenfositleri arasında reaksiyon varlığını değerlendirir. *Complement Dependent Cytotoxicity Crossmatch* (CDC-XM) ve *Flow Cytometry Crossmatch* (FC-XM) gibi iki farklı yöntemle yapılmaktadır. CDC-XM testi kompleman aktivasyonu yapan (IgG1, IgG3, IgM) antikorları saptar. FC-XM testi ile IgG'nin tüm alt grupları saptanabilir. FC-XM, CDC-XM'e göre daha hassastır.

Nakil öncesi yapılan immünolojik testler hiperakut rejeksiyon sıklığını oldukça azalmıştır. Anti-HLA antikor bulunduran alıcı adaylarına uygulanan çeşitli desensitizasyon yöntemleri ile immünolojik olarak uyumsuz graftlar ile başarılı nakiller sağlanmıştır. (76) Transplantasyon öncesi uygulanan doku uyumluluk testleri ile immünolojik risk sınıflaması yapılır. Desensitizasyon uygulanması gereken hastalar belirlenir.

Tablo 4.3. Nakil öncesi immünolojik risk sınıflaması

En yüksek risk*	Yüksek risk	Orta düzey risk	Düşük risk
XM + DSA + (MFI 2000-5000) *Desensitizasyon alması gereken grup	DSA + (MFI<2000) XM –	PRA %20-80 HLA mismatch sayısı> 3	HLA mismatch sayısı≤ 3 DSA – PRA %0-20

Desensitizasyon için merkezler tarafından kabul edilmiş tek bir protokol olmamakla birlikte en sık kullanılan; IVIG (intravenöz immünglobulin), anti-CD20, plazmaferez yöntemlerinin kombine edilmesidir.

4.7. İmmüsupresif Tedavi

Transplantasyon öncesinde ve sonrasında rejeksiyon gelişmesini engellemek amacıyla alıcıya immüsupresif tedavi uygulanır. Bu amaçla kullanılan ajanlar;

-Kortikosteroidler (Prednizolon, Metilprednizolon); tedavinin her döneminde en çok tercih edilen ilaçlardır. IL-1, IL-2, IL-3 ve IL-6'nın transkripsiyonunu inhibe eder. Nakil sonrası ilk 3-5 gün yüksek dozlarda kullanılır. Giderek azaltılarak idame tedaviye geçilir.

-Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin, Takrolimus); kalsinörini ve hücre içi kalsiyum kullanımını inhibe ederler. Böylece IL-2 sentezi ve T lenfositlerin aktivasyonu engellenir.

-Antiproliferatif ajanlar (Azatiyoprin, Mikofenolik asit); De novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan mikofenoloik asit inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin inhibitörüdürler. T ve B lenfositlerin proliferasyonu, antikor yapımını inhibe ederler.

-Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri (Sirolimus, Everolimus); mTOR enzimine bağlanarak, T hücre proliferasyonunu baskırlar.

-Monoklonal ve Poliklonal Antikorlar (Basiliksimab, Anti-lenfosit globulin, Anti-timosit globulin); T lenfosit yüzey antijenlerine bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılmalarını sağlarlar.

Transplantasyonda immüsupresif tedavi; indüksiyon tedavisi, idame tedavi ve rejeksiyon tedavisi olarak 3'e ayrılır.

İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar; Monoklonal antikorlar (basiliksimab) ve Poliklonal antikorlar (anti-lenfosit globulin, anti-timosit globulin).

İdame tedavide kullanılan ilaçlar; Kortikosteroidler (prednizolon, metilprednizolon), Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), Antiproliferatif ajanlar (azatiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum), mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus)

Hücreselel rejeksiyon atağı tedavisinde kullanılan ilaçlar; Kortikosteroidler, Poliklonal antikorlar

Humoral rejeksiyon atağı tedavisinde kullanılan ilaçlar; Plazmaferez ya da immunadsorbsiyon ile antikorların uzaklaştırılması, İntravenöz immunglobulin (IVIG), Rituximab (anti-CD20), Bortezomib (proteazom inhibitörü) , Eculizumab (kompleman C5'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikor), splenektomidir. (77)

4.8. Banff Güncel Tartışmalar

İdeal bir hastalık sınıflandırma sisteminin sahip olması gereken bazı özellikler vardır. Bunlar: tekrarlanabilir olması, altta yatan biyolojik süreçleri yansıtmaması, prognostik bilgi sağlaması, tutarlı olması ve yaygın olarak kullanılmasıdır. Banff sınıflandırma sistemi bu hedefler doğrultusunda gelişmeye devam etmektedir. Son Banff toplantı raporundan sonra üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olan konular ortaya çıkmıştır.

Bunlardan öne çıkan kronik aktif ABMR'nin tanı kriterleri ve tedavi standardizasyonu ile ilgili tartışmalardır. (1) Uzun dönem graft kaybının en önemli sebebi kronik aktif ABMR'dir. Graft kaybının önüne geçmek için tanısının konulabilmesi ve etkili tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Ancak kronik aktif ABMR tanı kategorisi şiddetli aktivite ve hafif kronisiteye (örn. g3, ptc3, C4d3, cg1, ci0, ct0) sahip vakalardan, şiddetli kronisite ve hafif aktiviteye (örn. g1, ptc1, C4d0, cg3, ci3, ct3) sahip vakalara kadar oldukça geniş bir spektrumu içermektedir. Bu haliyle klinisyene tedavi seçenekleri ile ilgili sınırlı fikir vermektedir.

Banff çalışma grupları tarafından klinisyenler ve patologlar arasında yapılan çalışmalar bu hastaların oldukça değişken olarak yönetildiğini, standardize bir tedavilerinin olmadığını ortaya koymuştur. (78) Schinstock ve arkadaşları tarafından 2019 yılında gerçekleştirilen çalışmada 95 klinisyen ve 72 nefropatoloğa rutin uygulamada sıkça karşılaşılan durumları içeren 6 farklı klinik senaryo ile anket çalışması yapılmıştır. Katılımcılardan farklı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları olan 6 vakaya tanı vermeleri istenmiştir. Verilen tanıların referans Banff tanıları ile karşılaştırıldığında her senaryoda yaklaşık %30 oranında referans tanı ile farklılık olduğu görülmüştür. Referans tanı ile en fazla farklılık gösteren senaryolar patologlar için crossmatch testi pozitif, C4d negatif olgu, klinisyenler için ise ABMR histolojik bulguları yanında DSA negatif bulunan olgu olmuştur. Ayrıca klinisyenlerin aktif ABMR ve kronik aktif ABMR'ye tedavi yaklaşımlarında da farklılık görülmüştür. Aktif ABMR

vakalarının %95,3'üne tedavi önerilirken, kronik aktif ABMR vakalarının %77,7'sine tedavi önerilmiştir. (4)

Tanısal kategoriler ve tedavi uygulamalarındaki bu heterojenlik Banff'ın tanısal değerinin yanında prognostik bir sınıflandırma sistemi olması için çalışılması gerektiğini ortaya çıkartmıştır. Bu amaçla ISN/RPS Lupus nefriti klasifikasyonunda (5) vurgulanan aktivite ve kronisite skorlamasının allograft biyopsilerde uygulanması gündeme gelmiştir. Lupus nefritinde daha önce kullanılan aktif, kronik, aktif ve kronik alt grupları yerine aktivite ve kronisite skorlarının bildirilmesi 2016 ISN/RPS klasifikasyonundan itibaren uygulanmaktadır. Buna benzer şekilde humoral rejeksiyon grubunda Banff histolojik lezyon skorları ile elde edilecek aktivite ve kronisite skorlarının graft prognozunu öngörmedeki potansiyel değeri araştırılması gereken bir konu olarak vurgulanmıştır. (1)



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Olgu Seçimi ve Klinik Bilgi Toplanması

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2005- Aralık 2021 yılları arasında yetişkin (>18 yaş) alıcılardaki tüm allograft endikasyon biyopsileri “Avicenna” hastane bilgi sisteminden tarama yapılarak belirlenmiştir. Bunlar arasından hastanemiz nefroloji bölümünde klinik takipleri yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu şekilde 225 hastaya ait 341 adet allograft böbrek biyopsisi belirlenmiştir. Hastalara ait klinik takip verileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından ve hastane bilgi sistemi “Avicenna” üzerinden elde edilmiştir.

Allograft biyopsi örneklerinde rutin değerlendirmede kullanılan arşiv materyalleri incelenmiştir. Arşiv materyalleri parafine gömülü dokudan hazırlanan kesitlere Hematoksilen&Eozin, PAS (Periodic acid schiff), PASM (Periodic acid methenamine silver), trikrom boyalı histolojik preparatları ve immün boyalı (C4d, SV40, CMV, CD3) preparatları içermektedir. Kullanılan antikorlara ait teknik detaylı bilgi Tablo 5.1’de verilmiştir. İmmunofloresan inceleme sonuçları rapor nüshalarından elde edilmiştir.

Tablo 5.1. Kullanılan antikorlara ait bilgiler ve boyama teknikleri*

Antikor	Klon	Antikor Özelliği	Dilüsyon	Antikor İnkübasyon Süresi	Tampon/ Antijen Retrieval Süresi	Tedarikçi
C4D	SP91	Poliklonal	Disponser	36 dk	EDTA/64 dk	Cell Marque
SV40	MR24	Monoklonal fare	Disponser	40 dk	EDTA/64 dk	Cell Marque
CMV	DD69/CCH2	Monoklonal fare	1:50	40 dk	EDTA/64 dk	Cell Marque
CD3	Rabbit	Poliklonal	1:100	92 dk	EDTA/92 dk	Cell Marque
CD4	SP35	Monoklonal tavşan	Disponser	32 dk	EDTA/64 dk	Ventana
CD8	SP57	Monoklonal tavşan	Disponser	32 dk	EDTA/64 dk	Ventana

* Streptavidin-Biotin Peroksidaz yöntemi kullanılarak otomatik immünohistokimya boyama cihazlarında (Ventana Medical Systems-Roche, ABD) OptiView ve UltraView DAB kitleri kullanılmıştır.

5.2. Histopatolojik Değerlendirme

Tüm preparatlar iki patolog (S.K. ve E.Ö.) tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Değerlendirme yapılırken başlangıçta biyopsinin içerdiği glomerül ve arter sayısı ile biyopsi yeterlilik durumu belirlenmiştir. Banff klasifikasyonunda yer alan elementer lezyonlar (interstisyel inflamasyon, tübülit, intimal arterit, glomerülit, peritübüler kapillerit, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, vasküler fibröz intimal kalınlaşma, transplant glomerülopati ve C4d boyanma özelliği, ISN/RPS Lupus nefriti klasifikasyonunda (5) belirtilen aktivite ve kronisite skorlarını yansıtan histolojik bulgular ile interstisyel inflamasyonun içeriği, akut tübüler hasarlanma varlığı/ yokluğu, akut tübüler nekroz varlığı/yokluğu, kalsiyum oksalat kristali varlığı/yokluğu ve biyopside dikkati çeken diğer bulgular kaydedilmiştir.

Banff histolojik lezyon skorlarından interstisyel inflamasyon (i), tübülit (t), intimal arterit (v), glomerülit (g), peritübüler kapillerit (ptc), C4d durumu aktif lezyonları, interstisyel fibrozis (ci), tübüler atrofi (ct), arteriyel intimal fibrozis (cv), glomerül bazal membranda çift kontür (cg), peritübüler kapiller bazal membranda multilamellasyon (ptcml) kronik lezyonları tanımlamaktadır. (1)

Mark Haas ve arkadaşlarının aktivite ve kronisite skorlarının ABMR vakalarında prognostik anlamı üzerine yaptıkları çalışma (79) referans alınarak aktivite skoru g, ptc, v ve C4d parametreleri, kronisite skoru ise ci, ct, cv, cg parametrelerinin derecelendirilmesi ile ve lezyon skorları toplanarak hesaplanmıştır. Mikrovasküler inflamasyonun derecesini ifade eden ve aktivite skoru içerisinde yer alan g ve ptc skorlarının toplamı ile MVI skoru oluşturulmuştur. Aktivite ve kronisite skorlarının toplanması ile total biyopsi skoru hesaplanmıştır. Aktivite ve kronisiteyi belirleyen parametreler Tablo 5.2’de sunulmuştur.

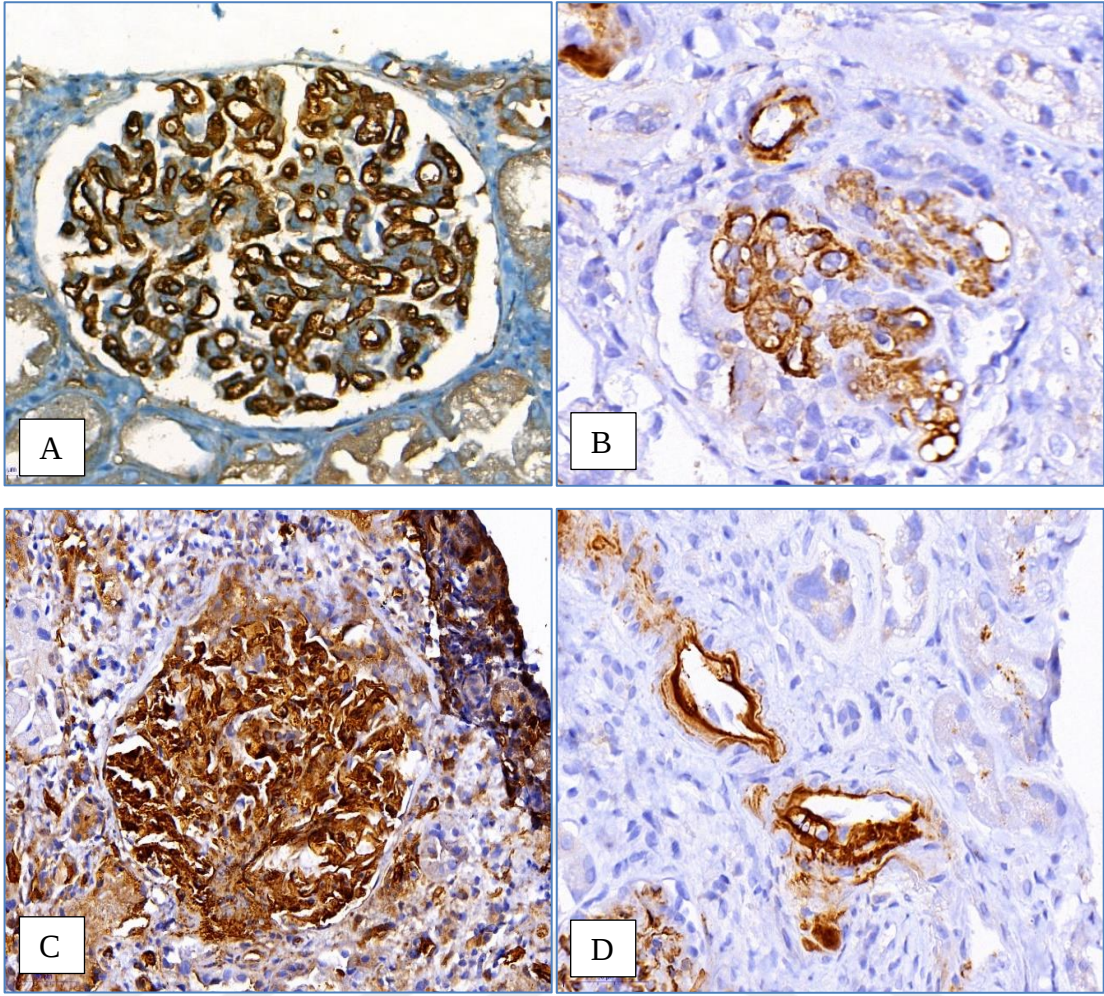
Hali hazırda *native* böbrek biyopsilerinde kronik değişikliklerin standardizasyonu amacı ile bütün patoloji raporlarına tanı ile birlikte dahil edilmesi Sanjeev Sethi ve arkadaşları tarafından önerilen kronisite skora sistemi bulunmaktadır. Bu skorda allograft biyopsileri için M. Haas ve ark.larının önerdikleri skordan farklı olarak cg yerine glomerülosklerozis değerlendirilmektedir ve kronik hasar hafif, orta, şiddetli şekilde derecelendirmektedir. Alternatif skora sistemi olarak çalışmamızda Sethi ve ark.larının önerdiği kronisite derecelendirilmesi de yapılmıştır. Bu skorlamanın hesaplanma şekli Tablo 5.2’de gösterilmiştir. (80) Glomerülosklerozis (gs) skoru için segmental ve global skleroza giden glomerül sayısı toplam glomerül sayısına oranlanmıştır.

Tablo 5.2. Aktivite ve kronisite skoru hesaplamaları

Aktivite skoru-Haas (M. Haas ve ark.ları) (79)	Parametreler	Skor (0-12)
Glomerülit (g)	%0 (0), <%25 (1), %25-75 (2), >%75 (3)	0-3
Peritübüler kapillerit (pte)	<3lökosit (0), 3-4 (1), 5-10 (2), >10 (3)	0-3
İntimal arterit (v)	0 (0), <%25 (1), >%25 (2), Transmural tutulum (3)	0-3
C4d	%0 (0), <%10(1), %10-50 (2), >%50 (3)	0-3
Kronisite skoru- Haas (M. Haas ve ark.ları)* (79)	Parametreler	Skor (0-15)
İnterstisyel fibrozis (ci)	≤%5 (0), %6-25 (1), %26-50 (2), >%50 (3)	0-3
Tübüler atrofi (ct)	%0 (0), ≤%25 (1), %26-50 (2), >%50 (3)	0-3
Arteriyel intimal fibrozis (cv)	%0 (0), ≤%25 (1), %26-50 (2), >%50 (3)	0-3
GBM’de double kontür (cg)*	%0 (0), ≤%25 (1), %26-50 (2), >%50 (3)	(0-3)x2
Kronisite skoru-Sethi (S. Sethi ve ark.ları) (80)	Parametreler	Skor (0-10)
İnterstisyel fibrozis (ci)	<%10 (0), %10-25 (1), %26-50 (2), >%50 (3)	0-3
Tübüler atrofi (ct)	<%10 (0), %10-25 (1), %26-50 (2), >%50 (3)	0-3
Glomerülosklerozis (gs)	<%10 (0), %10-25 (1), %26-50 (2), >%50 (3)	0-3
Arteriyel intimal fibrozis (cv)	İntima<media (0), intima≥media (1)	0-1

*Glomerül bazal membranda çift kontürün graft prognozu ile ilişkisini gösteren güçlü kanıtlar bulunduğu için bu değer 2 ile çarpılmıştır.

C4D immünohistokimya boyanması Banff sınıflamasına uygun olarak peritübüler kapillerde yaygınlığına göre skorlanmıştır. Bunun yanı sıra glomerül (kapiller duvar/mezangial), tübülüs bazal membranı ve arteriöl duvarındaki boyanma var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. Boyanma örnekleri Resim 5.1’ de gösterilmiştir.



Resim 5.1. A. C4d ile glomerüler kapiller duvar boyanma. B. Glomerüler mezangial boyanma. C. Glomerül kapiller duvar ve mezangiumda boyanma. D. Arteriol duvarında boyanma (C4d, x400)

5.3. Klinik Parametreler

Hastalara ait demografik veriler hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. Graft fonksiyonu ve sağkalımını ilgilendiren klinik parametreler; biyopsi anındaki Cr (mg/dl), eGFR, proteinüri durumu ile hasta takibinde; biyopsi sonrası 1. yıl Cr değeri ve transplantasyon sonrası yıllık Cr değerleri kullanılmıştır.

Graft kaybı; allograftın işlevsiz hale gelmesi, alıcıda son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ve yeniden renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır. Graft sağkalım süresi nakil sonrası renal replasman tedavisine ihtiyacına kadar geçen süreyi, graft fonksiyonel ise son takibe kadar geçen süreyi tanımlanmaktadır. Biyopsi sonrası graft sağkalımı ise biyopsi tarihinden sonra graft kaybına ya da son takibe kadar geçen süreyi tanımlamaktadır.

Banff elementer lezyonlarının ve bu lezyonların derecelendirmesi ile elde edilen aktivite ve kronisite skorları klinik parametreler ile karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerin graft kaybı ve graft sağkalım süresi ile ilişkisi incelenmiştir.

5.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı ölçüler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde ile, ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) [ortanca (minimum-maksimum)] değerleri ile gösterilmiştir.

Graft kaybı olan ve olmayan gruplarda ölçümle elde edilen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, graft sağkalım süresi ile ilişkisi araştırılan ölçüm değişkenleri arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon katsayısı, bağımsız 2'den fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Aktivite ve kronisite skorlarının graft kaybı için tanı performansının araştırılmasında işlem karakteristiği eğrisi (receiver operating characteristic-ROC curve) altında kalan alan ve anlamlılığı test edildikten sonra, en uygun kesim noktası hesaplanmıştır. Graft kaybına etki eden risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizinden yararlanılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Demografik ve Transplantasyon İlişkili Klinik Veriler

Çalışmamıza dahil olan 225 renal transplant alıcısı ve vericilerine ilişkin demografik ve serolojik veriler Tablo 6.1 ve Tablo 6.2’de sırası ile özetlenmiştir. Hastalardan 148’ine ait tek biyopsi, 52’sine ait 2 adet, 17’sine ait 3 adet, 4’üne ait 4 adet, 2’sine ait 5 adet, 2’sine ait 6 adet biyopsi olmak üzere toplam 341 adet allograft böbrek biyopsisi bulunmaktadır. Ortanca takip süresi 8 yıldır.

Çalışmadaki alıcıların 90’ı kadın (%40), 135’i erkektir (%60). Hastaların yaş ortalaması ($\pm$) 44,2 (13,6)olarak bulunmuştur. Transplantasyon anındaki yaş ortalaması ($\pm$) 34,5 (13,7)’ dir. Hastaların %29,7’sinde son dönem böbrek yetmezliği etyolojisi bilinmezken, bilinen nedenler arasında ilk sırada % 23,5 ile kronik glomerülonefrit, ikinci sırada % 12 ile vezikoüretal reflü, tübülointerstisyel nefrit, piyelonefrit, üçüncü sırada % 9,3 ile hipertansif nefropati, dördüncü sırada % 6,6 ile diabetik nefropati bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil olan hastaların 210’u (%93) tek sefer nakil olmuşlardır. Geri kalan hastaların 14’ü (%6,2) iki kez, 1’i (%0,4) üç kez nakil olmuştur.

Tablo 6.1. Alıcı ile ilgili parametreler (Demografik ve serolojik veriler)

Alıcı İle İlgili Parametreler	Tüm Hastalar (n=225)
Cinsiyet	
Kadın, n(%)	90 (% 40)
Erkek, n(%)	135 (% 60)
Transplant Yaşı	
Ortalama $\pm$ SS [Ortanca (Min-Maks)]	34,6 $\pm$ 13,7 [35 (9-73)]
Primer Hastalık	
Kronik glomerülonefrit	53 (% 23,5)
FMF Amiloid	10 (% 4,4)
Diğer Amiloid	1 (% 0,4)
VUR+TIN+Piyelonefrit	27 (% 12)
Diabetik nefropati	15 (% 6,6)
Hipertansif nefropati	21 (% 9,3)
Konjenital	9 (% 4)
Diğer nedenler	22 (% 9,7)
Bilinmiyor	67 (%29,7)
Transplant Sayısı	
1 tx	210 (% 93,3)
2 tx	14 (% 6,2)
3 tx	1 (% 0,4)
Endikasyon Biyopsi Sayısı	
1 bx	148 hasta
2 bx	52 hasta
3 bx	17 hasta
4 bx	4 hasta
5 bx	2 hasta
6 bx	2 hasta
Takip Süresi (yıl)	
Ortalama $\pm$ SS [Ortanca (Min-Maks)]	8,25 $\pm$ 4,48 [8 (0,08-27)]
İmmünolojik Risk Durumu	
En yüksek riskli hastalar	14 (% 6,2)
Yüksek riskli hastalar	15 (% 6,7)
Orta riskli hastalar	61 (% 27,1)
Düşük riskli hastalar	82 (% 36,4)
Risk durumu bilinmeyen hastalar	53 (% 23,6)
DSA pozitifliği	
DSA sınıf I	9
DSA sınıf II	2
DSA sınıf I ve II	5
	2
PRA pozitifliği	
PRA sınıf I	50
PRA sınıf II	9
PRA sınıf ve II	19
	22
Mismatch sayısı	
MM sayısı>3	50
MM sayısı $\leq$ 3	107

VUR: Vezikoüretal reflü, TIN: Tübülointerstisyel nefrit, Tx: Transplantasyon, Bx: Biyopsi

Transplant vericilerinin 129'u kadın (%57,3) , 71'i erkektir (%31,5). Vericilerin donör olma yaş ortalaması ($\pm$ SS) 48,41 (11,4) olarak hesaplanmıştır.

Donörlerin 183'ü canlı (% 81,4), 39'u kadavra (% 17,3)'dır. 3 vericinin bilgisine ulaşılammıştır. Canlı vericilerin 128'i (% 56,8) akraba, 55'i (% 24,4) akraba dışıdır (eş ve çapraz nakil). Akraba olan vericilerin 92'si (% 40,8) 1. derece akraba (anne, baba, çocuklar), 30'u (%13,3) 2. derece akraba (kardeş), 6'sı (% 2,6) 3. derece akrabadır (hala, teyze, amca, dayı, kuzenler).

Tablo 6.2. Verici ile ilgili parametreler

Verici İle İlgili Parametreler	Tüm Vericiler (n=225)
Cinsiyet	
Kadın, n(%)	129 (% 57,3)
Erkek, n(%)	71 (% 31,5)
Bilinmiyor	25 (% 11,1)
Donör Olma Yaşı ^a	48,41 $\pm$ 11,4 49 (22-76)
Nakil Tipi	
Canlı, n (%)	183 (% 81,4)
Akrabadan nakil	128 (% 56,8)
1. derece	92 (% 40,8)
2. derece	30 (% 13,3)
3. derece	6 (% 2,6)
Akraba dışı nakil	55 (% 24,4)
Eş	34 (% 15,1)
Çapraz	21 (% 9,3)
Kadavra, n (%)	39 (% 17,3)
Bilinmiyor, n (%)	3 (% 1,3)

^a Ortalama $\pm$ SS, Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir.

Çalışmamızda yer alan 341 renal allograft endikasyon biyopsisine ait yeterlilik düzeyi ve biyopsi sırasındaki laboratuvar bulguları Tablo 6.3'de özetlenmiştir.

Böbrek iğne biyopsilerinde yeterlilik kriterleri 1997 Banff raporunda tanımlanmıştır. (14) Buna göre optimal olarak biyopsi en az 10 glomerül ve 2 arter içermelidir. Suboptimal örnekleme için ise eşik değerler 7 glomerül ve 1 arter bulunmasıdır. Yediden az glomerül içeren ve arter bulundurmayan biyopsiler yetersiz olarak sınıflandırılmıştır. Bu kriterlere göre çalışmamızda yer alan biyopsilerin 168'inin (% 49,3) optimal, 142'sinin (% 41,6) suboptimal, 31'inin (% 9,1) yetersiz nitelikte olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6.3. Endikasyon biyopsilerine ilişkin veriler

Endikasyon Biyopsilerine İlişkin Veriler	Biyopsi Sayısı (n=341)
Bx Yeterliliği	
Yetersiz	31 (% 9,1)
Suboptimal	142 (% 41,6)
Optimal	168 (% 49,3)
Tx-Bx Süresi	
< 1 ay	99 (% 29)
1 ay - 1 yıl	96 (% 28,2)
> 1 yıl	146 (% 42,8)
Bx Sırasında Kreatinin (mg/dL) ^a	
	2,98 ± 2,07
	2,22 (0,41-13)
Bx Sırasında eGFR (ml/dk/1,73 m²) ^a	
	33,26 ± 15,49
	34 (2-87)
Bx Sırasında Proteinüri (mg/dL)	
Proteinüri yok	101 (%29,6)
Nonnefrotik proteinüri	124 (%36,4)
Nefrotik proteinüri	26 (%7,6)
Bilinmiyor	90 (%26,4)

Bx: biyopsi, Tx-Bx: Transplantasyon ve biyopsi arasında geçen süre ^a Ortalama ± SS, Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir.

Transplantasyondan endikasyon biyopsisine kadar geçen süre (Tx-Bx) değerlendirilmiş ve biyopsiler buna göre 3 gruba ayrılmıştır. Biyopsilerin 99'u (% 29) ilk 1 ayda, 96'sı (% 28,2) 1 ay-1 yıl arasında, 146'sı (%42,8) 1 yıldan sonra endikasyon sonucu alınmıştır.

Biyopsi sırasında tetkiki yapılan laboratuvar bulgularından; ortalama kreatinin değeri 2,98 ± 2,07 mg/dl, ortalama (±SS) tahmini glomerüler filtrasyon hızı 33,26 (15,49) (ml/dk/1,73 m²)'dir. Proteinüri durumuna ait veriler heterojendir. Bu sebeple proteinüri yok, nefrotik ve nonnefrotik olmasına göre sınıflandırılmıştır. 101'inde (% 29,6) proteinüri saptanmamıştır. 26'sında (% 7,6) nefrotik düzeyde, 124'ünde (% 36,4) nonnefrotik düzeyde proteinüri mevcut iken, 90'ında (%26,4) biyopsi ile eş zamanlı proteinüri tetkiki bilgisine ulaşılamamıştır.

6.2. Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil olan 341 allograft endikasyon biyopsisinde glomerül ve arter sayısı, Banff elementer lezyonları, NIH lupus aktivite kronisite skorlamasında kullanılan parametreler, intrakapiller lökosit, akut tübüler hasarlanma, akut tübüler nekroz, enfarkt, tübüler izometrik vakuolizasyon, glomerüler ve vasküler TMA, lenfosit marjinasyonu, interstisyel hemoraji durumu, intratübüler kalsifikasyon, kalsiyum oksalat kristali varlığı, interstisyel inflamasyonun içeriği (mononükleer/ mikst), SV40 ve CMV immünhistokimyasal boyanma bulguları

değerlendirilmiştir. Biyopsinin niteliği sebebiyle değerlendirilemeyen lezyonlar bulunmaktadır. Bulgular Tablo 6.4’de sunulmuştur.

Tablo 6.4. Histopatolojik bulgular

N=341	
Glomerül sayısı	
Ortalama (min-maks)	10,9 (0-65)
Arter sayısı	
Ortalama (min-maks)	2,3 (0-9)
Medulla	
Var/yok	117 / 222
İnterstisyel inflamasyon (i)	
i0 (<% 10)	92
i1 (% 10-25)	111
i2 (% 26-50)	89
i3 (>% 50)	45
Total inflamasyon (ti)	
ti0 (<% 10)	77
ti1 (% 10-25)	86
ti2 (% 26-50)	98
ti3 (>% 50)	76
İFTA’da inflamasyon (i-İFTA)	
i-İFTA0 (<% 10)	213
i-İFTA1 (% 10-25)	59
i-İFTA2 (% 26-50)	53
i-İFTA3 (>% 50)	12
İnterstisyel fibrozis (ci)	
ci0 ($\leq$ %5)	188
ci1 (%6-25)	97
ci2 (%26-50)	44
ci3 (>%50)	8
Tübüler atrofi (ct)	
ct0 (yok)	195
ct1 ($\leq$ %25)	100
ct2 (%26-50)	34
ct3 (>%50)	8
Tübülit (t)	
t0 (tübülit yok)	86
t1 (1-4 lökosit/tübül kesiti)	125
t2 (5-10 lökosit/tübül kesiti)	81
t3 (>10 lökosit/tübül kesiti)	45
Tübüler izometrik vakuolizasyon	
Yok	273
Var	64
Enfarkt	
Yok	333
Var	8

Tablo 6.4. Histopatolojik bulgular(devamı)

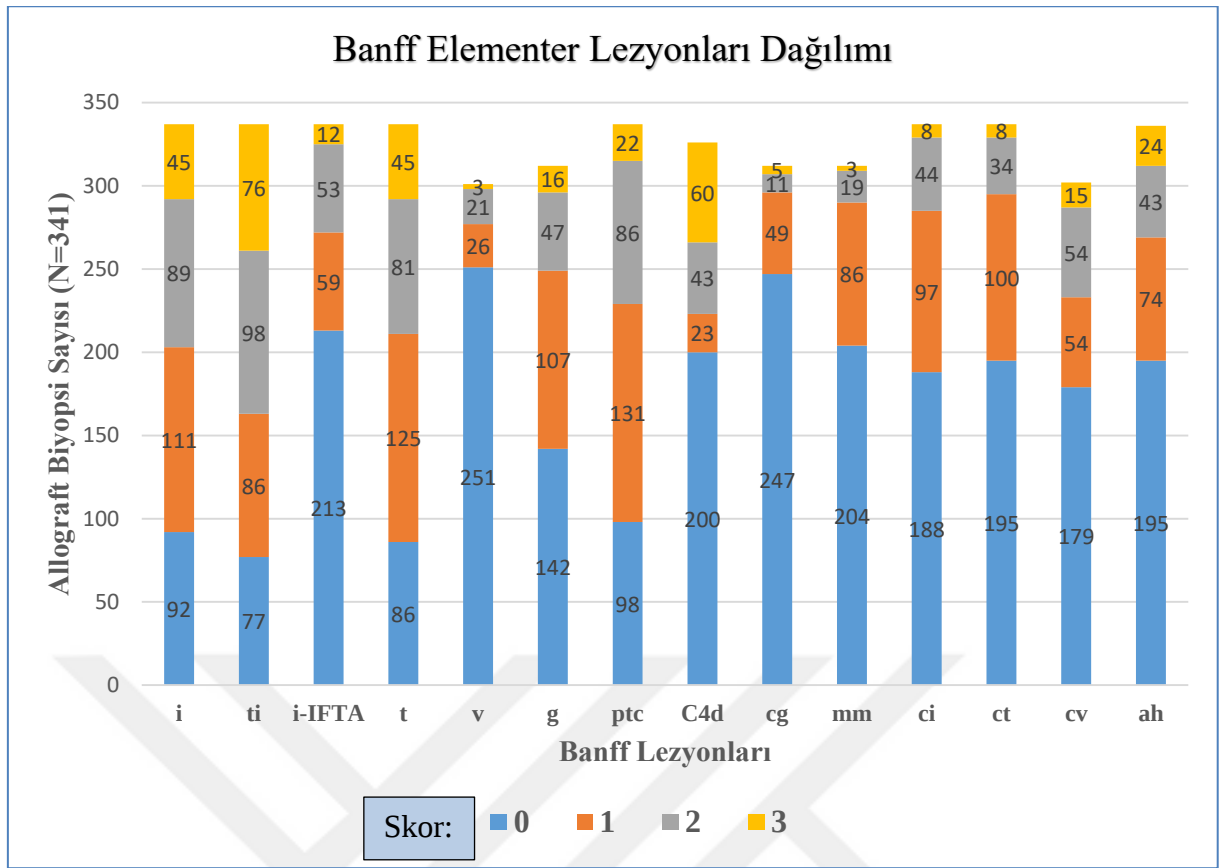
Tübüler kalsifikasyon	
Yok	260
Var	77
İntratübüler kalsiyum oksalat	
Yok	314
Fokal	22
Multifokal	1
Glomerülit (g)	
g0 (yok)	142
g1 (<%25)	107
g2 (%25-75)	47
g3 (>%75)	16
Glomerül bazal membranda çift kontür (cg)	
cg0 (yok)	247
cg1 (≤%25)	49
cg2 (%26-50)	11
cg3 (>%50)	5
Mezengial matriks genişlemesi (mm)	
mm0 (yok)	204
mm1 (≤%25)	86
mm2 (%26-50)	19
mm3 (>%50)	3
İntrakapiller lökosit	
Yok	112
Var	200
Endokapiller hipersellülarite	
0 (Yok)	279
1 (<%25)	22
2 (%25-50)	6
3 (>%50)	5
Nötrofil/karyoreksis	
0 (Yok)	269
1 (<%25)	30
2 (%25-50)	9
3 (>%50)	4
Glomerüler fibrinoid nekroz	
0 (Yok)	304
1 (<%25)	8
2 (%25-50)	0
3 (>%50)	0
Fibrin hyalen depozit	
0 (Yok)	304
1 (<%25)	8
2 (%25-50)	0
3 (>%50)	0

Tablo 6.4. Histopatolojik bulgular(devamı)

Sellüler/fibrosellüler kresent	
0 (Yok)	300
1 (<%25)	11
2 (%25-50)	1
3 (>%50)	0
Glomerülosklerozi skor	
0 (<%10)	185
1 (<%10-25)	63
2 (%26-50)	42
3 (>%50)	40
Fibröz kresent	
0 (Yok)	311
1 (<%25)	1
2 (%25-50)	0
3 (>%50)	0
Peritübüler kapillerit (ptc)	
ptc0 (<3 lökosit/ptc)	98
ptc1 (3-4 lökosit/ptc)	131
ptc2 (5-10 lökosit/ptc)	86
ptc3 (>10 lökosit/ptc)	22
Peritübüler kapillerlerde multilamellasyon	
Yok	337
Var	0
İntimal arterit (v)	
v0 (yok)	251
v1 (< %25 lümen daralması)	26
v2 (≥ %25 lümen daralması)	21
v3 (transmural tutulum)	3
Arteriye intimal fibrozis (cv)	
cv0 (yok)	178
cv1 (≤%25)	54
cv2 (%26-50)	54
cv3 (>%50)	15
Arterioller hyalinozis (ah)	
ah0 (yok)	195
ah1 (en az 1 arteriolde hafif-orta)	74
ah2 (en az 1 arteriolde orta-şiddetli)	43
ah3 (çok sayıda arteriolde şiddetli)	24
Transplant arteriopati	
Yok	297
Var	4
Lenfosit marjinasyonu	
Yok	237
Var	62

Tablo 6.4. Histopatolojik bulgular(devamı)

C4d (peritübüler kapiller)	
C4d0 (negatif)	200
C4d1 (<%10)	23
C4d2 (%10-50)	43
C4d3 (>%50)	60
C4d (glomerüler)	
Negatif	146
Mezangial	56
Kapiller duvar	64
Mezangial ve kapiller duvar	11
C4d (tübül bazal membranı)	
Negatif	276
Pozitif	29
C4d (arterioler)	
Negatif	116
Pozitif	182
Akut tübüler hasarlanma	
Yok	101
Var	236
Akut tübüler nekroz	
Yok	312
Var	25
TMA	
Yok	312
Var	25
Vasküler TMA	
Yok	324
Var	13
Glomerüler TMA	
Yok	300
Var	12
İnterstisyel hemoraji/fibrin	
Yok	330
Var	7
IFM vasküler C3 pozitifliği	
Yok	99
Var	55
BK nefropati (SV40 ihk)	
Yok	227
Var	9
CMV varlığı	
Yok	162
Var	0



Şekil 6.1. Allograft biyopsilerde Banff elementer lezyonlarının dağılımı

6.3. Banff Tanı Kategorilerinin Belirlenmesi

Banff tanı kategorilerinin belirlenmesinde histopatolojik, immünohistokimyasal bulgular yanında serolojik veriler de kullanılmıştır. Histopatolojik bulgular ile DSA verileri eşliğinde güncel 2019 Banff sınıflamasına göre tanı kategorileri belirlenmiştir. Biyopsilerdeki tanı dağılımı Tablo 6.5' ve Tablo 6.6' da sunulmuştur.

Tablo 6.5. Allograft biyopsilerin tanı dağılımı

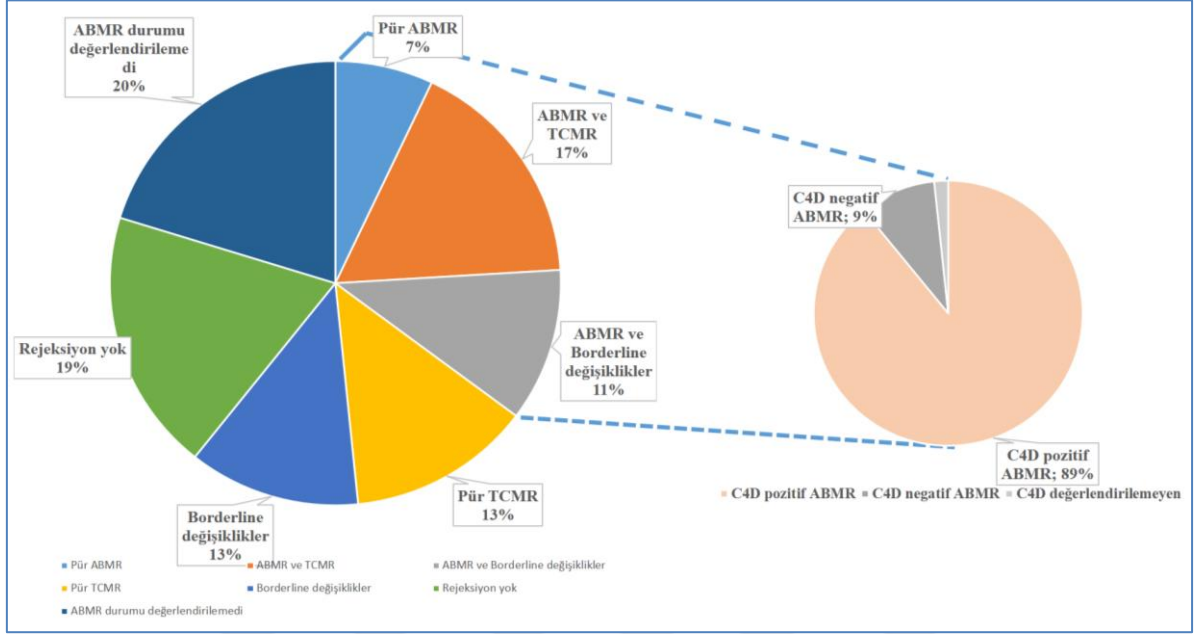
Banff Tanıları	N=341
Rejeksiyon yok	65
Akut tübüler nekroz	2
Bk nefropati	1
Glomerülonefrit	5
Borderline değişiklikler	104
Borderline değişiklikler ve ABMR	38
Borderline değişiklikler ve ABMR-değerlendirilemedi	24
İzole Borderline değişiklikler	42
TCMR	132
TCMR- Grade 1A	28
TCMR- Grade 1B	22
TCMR- Grade 2A	25
TCMR- Grade 2B	18
TCMR- Grade 3	3
Kronik aktif TCMR- Grade 1A	27
Kronik aktif TCMR- Grade 1B	9
ABMR	120
Aktif ABMR	87
Kronik aktif ABMR	33
ABMR ve TCMR	58
ABMR değerlendirilemedi*	67
İzole C4d pozitifliği	1
BK Nefropati	9
Glomerülonefrit	11

*DSA bilgisi bulunmayan ve C4d negatif vakalar sebebiyle 67 biyopsi için kesin tanısal yaklaşım mümkün olmamıştır.

Tablo 6.6. Rejeksiyon tanıların detayları

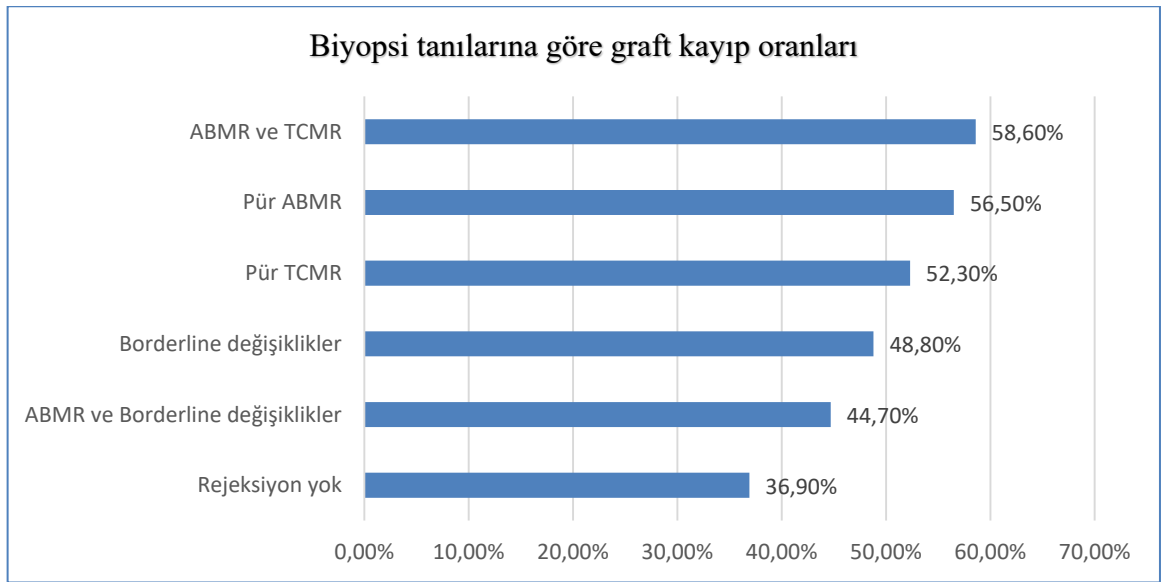
Borderline değişiklikler	104
Borderline değişiklikler ve ABMR	38
Borderline değişiklikler ve ABMR-değerlendirilemedi**	24
İzole Borderline değişiklikler	42
*3 vakada eşlik eden glomerülonefrit	
TCMR	132
TCMR+ABMR	58
TCMR+ABMR-değerlendirilemedi*	29
İzole TCMR	45
TCMR+Glomerülonefrit	1
*8 vakada eşlik eden BK nefropati	
*6 vakada eşlik eden glomerülonefrit	
ABMR	120
TCMR+ABMR	58
ABMR+Borderline değişiklikler	38
İzole ABMR	24
*1 vakada eşlik eden BK nefropati	

DSA bilgisi bulunmayan ve C4d'si negatif bulunan vakalar glomerülit, peritübüler kapillerit, akut tübüler hasarlanma gibi ABMR'de doku hasarının histolojik kanıtı sayılabilecek lezyonlar bulunduğu durumlar ABMR-değerlendirilemedi olarak adlandırılmıştır. Bu vakalar graft kaybı ve graft sağkalım süresi açısından diğer rejeksiyon tipleri ile yapılan karşılaştırmada hariç tutulmuştur.

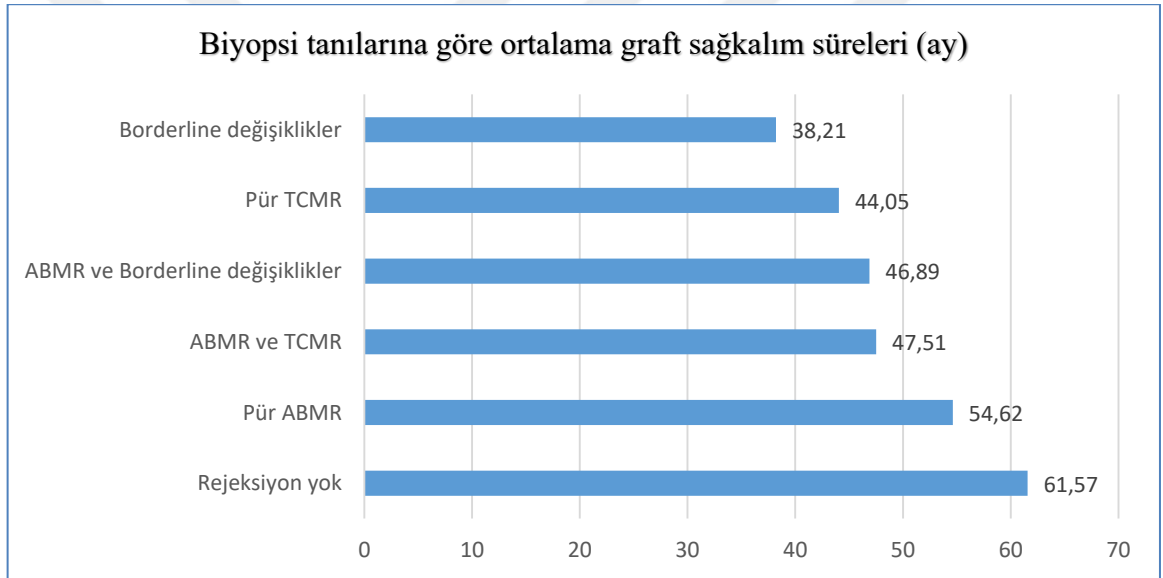


Şekil 6.2. Allograft biyopsi tanıların oransal dağılımı ve ABMR biyopsilerinde C4d pozitiflik oranları

Banff tanı kategorilerine göre graft kaybı oranlarına bakıldığında en yüksek graft kaybı mikst rejeksiyon (% 58,6) vakalarında saptanmış, bu grubu sırası ile pür ABMR (% 56,5), pür hücresel rejeksiyonun (% 52,3) izlediği görülmüştür. Rejeksiyon olmayan biyopsilerde graft kaybı %36,9 oranında saptanmıştır. (Şekil 6.3) Graft kaybı oranları rejeksiyon tanılarına göre farklılık göstermemiştir ($p=0,227$). Biyopsi sonrası graft sağkalım süreleri açısından da benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,086$). (Şekil 6.4)

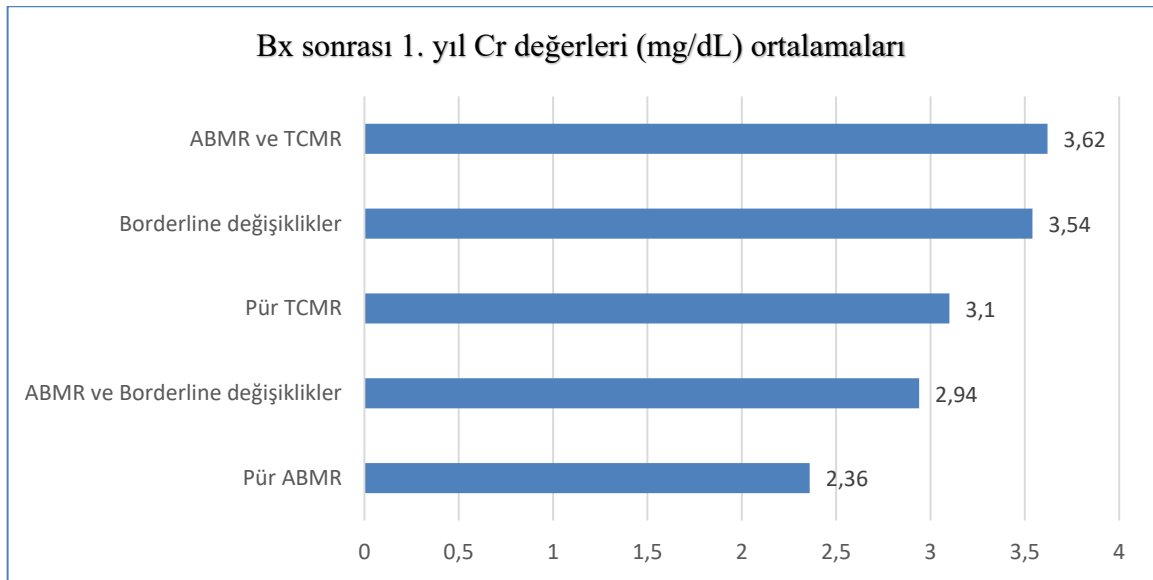


Şekil 6.3. Biyopsi tanılarına göre graft kayıp oranları



Şekil 6.4. Biyopsi tanılarına göre biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay) ortalamaları

Rejeksiyon tanıları ile biyopsi sonrası 1. yıl Cr değerleri arasındaki ilişki Kruskal-Wallis testi ile incelenmiştir. Mikst rejeksiyon grubu 1. yıl Cr değeri açısından da en yüksek ortalamaya (3,62 mg/dL) sahip gruptur. Ardından sırası ile pür borderline değişiklikler (3,54 mg/dL), pür hücresel rejeksiyon (3,1 mg/dL) gelmektedir. (Şekil 6.5) Tanı grupları arasında 1. yıl Cr değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,179$).

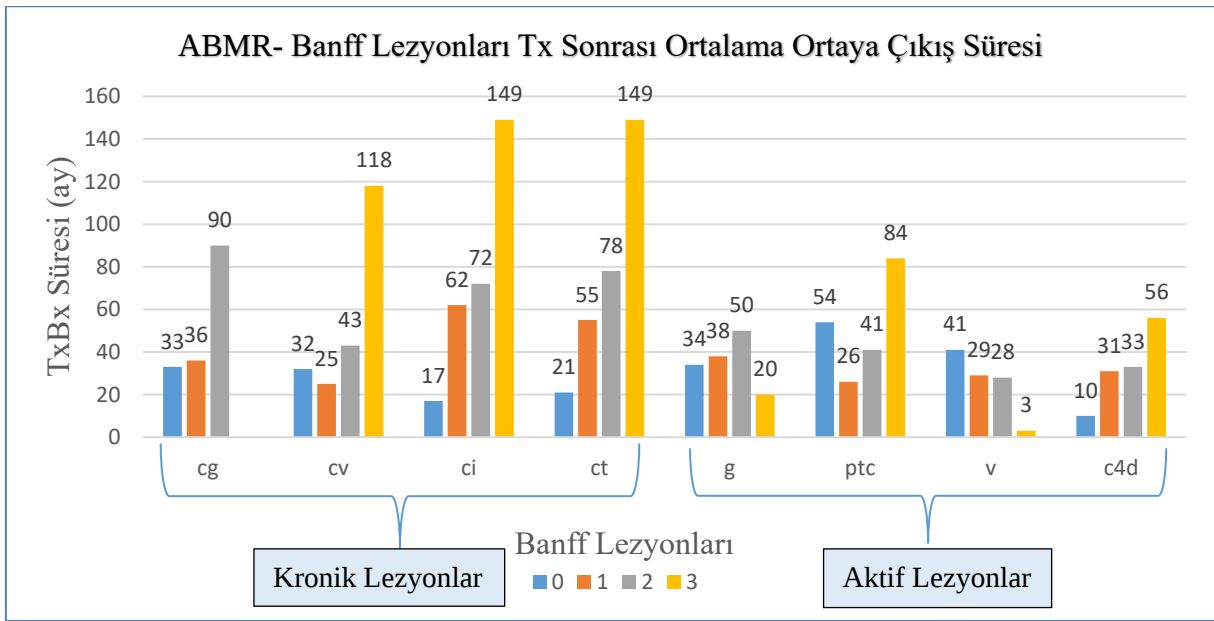


Şekil 6.5. Biyopsi tanılarına göre biyopsi sonrası 1. yıl Cr (mg/dL) değerleri ortalamaları

6.4. Humoral Rejeksiyon Vakalarının Değerlendirmesi

Antikor aracılı rejeksiyon olan toplam 120 biyopsinin 107'sinde (%89) C4d pozitif bulunurken, 11'inde (%9) C4d negatiftir. İki biyopside C4d teknik nedenler ile değerlendirilememiştir.

ABMR tanısı alan 120 biyopsi graft kaybı gelişimi açısından incelendiğinde hastalardan birine ait takip verisi olmadığından 119 biyopsi değerlendirmeye alınmıştır. Aktivite ve kronisite skorlarını belirleyen Banff elementer lezyonlarının transplant sonrası ortaya çıkış süreleri incelenmiştir. Buna ait veriler Şekil 6.6'da gösterilmiştir. Graft kaybı gelişen 64 biyopsi ve graftı işlevsel kalan 55 biyopsi aktivite skoru-Haas, kronisite skoru-Haas, mikrovasküler inflamasyon skoru, Banff elementar lezyon skorları, nakil-biyopsi arası süre (Tx-Bx), biyopsi anındaki Cr (mg/dl) ve eGFR (ml/dk/1.73 m²) değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 6.7'de gösterilmiştir.



Şekil 6.6. ABMR vakalarında Banff aktif ve kronik histolojik lezyonlarının nakil sonrası ortalama görülme süresi (TxTx-ay)

Aktivite skoru-Haas (g+ptc+v+C4d) graft kaybı olan vakalarda (ort.5,08) olmayanlara göre (ort. 4,44) daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıdır ($p=0,058$). Aktivite skorunu oluşturan Banff lezyonlarını ayrı ayrı incelediğimizde peritübüler kapillerit (ptc) ve C4d skorunun iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,007$ $p=0,017$). C4d skoru ve ptc skoru graft kaybı olanlarda daha yüksektir. Glomerülit (g) ve intimal arterit (v) graft kaybı durumu ile ilişkisiz bulunmuştur. C4d'nin glomerüler, arterioller ve tübülüs bazal membranda boyanma durumu da benzer şekilde graft kaybı olan ve olmayan biyopsiler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Kronisite skoru-Haas (ci+ct+cv+cgx2) graft kaybı ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkilidir ($p=0,042$). Graft kaybı olanlarda kronisite skoru ortalaması 2,98 olurken, olmayanlarda ortalama kronisite skoru 2,09'dur. Kronisite skorunu oluşturan Banff lezyonlarını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde ise interstisyel fibrozis (ci) ve tübüler atrofi (ct) skorları gruplar arasında anlamlı olarak farklılık göstermiştir ($p=0,040$). Arteriyel intimal fibrozis (cv) skoru graft kaybı durumu ile ilişkisiz bulunmuştur.

Graft kaybı olan ve olmayan vakalar arasında glomerüler bazal membranda çift kontür (cg) skoru açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,557$). Ancak graft kaybı olan biyopsilerde cg skor ortalaması 0,396, graftı yaşayan grupta cg skor ortalaması 0,320 bulunmuştur. Double kontürü pozitiflik skorundan bağımsız olarak varlık ve yokluk olarak graft kaybı olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırdığımızda double kontür var olan biyopsilerde graft kaybı oranını %56,2 olarak görürken, double kontür olmayan biyopsilerde graft kaybı oranı %50,6 olarak saptanmıştır.

Aktivite+kronisite skorlarının toplanması ile elde edilen total biyopsi skoru graft kaybı olan ve olmayan grupta istatistiksel anlamlı olarak farklıdır (p=0,012). (Tablo 6.7)

Biyopsi sırasında laboratuvar değerlerinin graft kaybı durumu ile ilişkisine bakıldığında bx sırasında bakılan Cr ve eGFR değerlerinin graft kaybı olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,02 ve p=0,03).

Tablo 6.7. Antikor aracılı rejeksiyon vakalarında graft kaybı olan ve olmayan hastalara ait biyopsilerde çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

	Graft Kaybı Yok (n=55)	Graft Kaybı Var (n=64)	p değeri
Aktivite skoru^a	4,44 ± 1,584 4,00 (1-8)	5,08 ± 1,913 5,00 (1-9)	0,058
Kronisite skoru^a	2,09 ± 2,359 2,00 (0-11)	2,98 ± 2,609 2,00 (0-10)	0,042
Total biyopsi skoru^a	6,52 ± 3,196 6,00 (1-18)	8,06 ± 3,576 7,00 (2-18)	0,012
Kronisite skoru-Sethi^a	1,7 ± 2,08 1,00 (0-8)	2,76 ± 2,57 2,00 (0-10)	0,015
MVİ (g+ptc) skoru^a	2,29 ± 1,197 2,00 (0-5)	2,52 ± 1,403 3,00 (0-6)	0,365
Double kontür (cg)^a	0,32 ± 0,580 0,0 (0-2)	0,39 ± 0,64 0,0 (0-2)	0,557
Glomerülosklerozis skoru^a	0,66 ± 0,89 0,0 (0-3)	0,98 ± 1,18 1,0 (0-3)	0,198
C4d-ptc^a	1,87 ± 1,04 2,0 (0-3)	2,3 ± 0,9 3,0 (0-3)	0,017
C4d-glomerüler boyanma^b Mezangial Kapiller duvar Mezangial ve kapiller duvar Glomerüller negatif	3- %25 21- %51,2 1- %16,7 21- % 61,8	9- %75 20- %48,8 5- %83,3 13- %38,2	0,158
C4d-arterioler boyanma^b Arterioller pozitif Arterioller negatif	33- %47,1 15- %46,9	37- %52,9 17- %53,1	0,796
C4d-tbmde boyanma^b Tbm pozitif Tbm negatif	4- %40 44- %47,3	6- %60 49- %52,7	0,859

Tablo 6.7. Antikor aracılı rejeksiyon vakalarında graft kaybı olan ve olmayan hastalara ait biyopsilerde çeşitli parametrelerin karşılaştırılması(devamı)

İntimal arterit (v) ^a	0,33 ± 0,65 0,0 (0-2)	0,34 ± 0,72 0,0 (0-3)	0,854
Glomerülit (g) ^a	1,09 ± 0,79 1,0 (0-3)	0,98 ± 0,94 1,0 (0-3)	0,432
Peritübüler kapillerit (ptc) ^a	1,24 ± 0,69 1,0 (0-3)	1,62 ± 0,88 2,0 (0-3)	0,007
Tübülit (t) ^a	1,35 ± 0,94 1,0 (0-3)	1,53 ± 0,94 2,0 (0-3)	0,210
İnterstisyel fibrozis (ci) ^a	0,47 ± 0,66 0,0 (0-2)	0,8 ± 0,85 1,0 (0-3)	0,040
Tübüler atrofi (ct) ^a	0,4 ± 0,59 0,0 (0-2)	0,8 ± 0,83 1,0 (0-3)	0,008
Total inflamasyon (ti) ^a	1,66 ± 0,91 2,0 (0-3)	1,81 ± 1,01 2,0 (0-3)	0,322
Arteriyel intimal fibrozis (cv) ^a	0,65 ± 0,91 0,0 (0-3)	0,77 ± 1,0 0,0 (0-3)	0,588
İnterstisyel inf (i) ^a	1,45 ± 0,89 1,0 (0-3)	1,47 ± 0,94 1,5 (0-3)	0,904
İnterstisyel inf yüzdesi^a	28,16 ± 19,38 20,0 (0-90)	30,88 ± 22,51 20,0 (0-80)	0,724
İ-IFTA ^a	0,51 ± 0,79 1,0 (0-2)	0,73 ± 0,96 0,0 (0-3)	0,219
Eşlik eden TCMR^b	24- %41,4	34- %58,6	0,302
Kronik Aktif ABMR^b	14- %43,8	18- %56,2	0,743
Nakil-Biyopsi süresi(ay) ^a	32,82 ± 63,77 5,0 (0,13-324)	47,55 ± 51,63 34,5 (0,2-216)	0,005
Biyopsi sırasındaki Cr (mg/dL) ^a	2,85 ± 2,02 2,17 (0,95-11,7)	3,57 ± 2,03 2,98 (1,23-13)	0,002
Biyopsi sırasındaki eGFR^a (ml/dk/1,73 m²)	36,08 ± 19,35 37 (6-84)	26,24 ± 13,42 25,00 (4-64)	0,030
Desensitizasyon durumu^b Alan hastalar Almayan hastalar	11- %52,4 32- %53,3	10- %47,6 28- %46,7	0,940
İmmünolojik risk durumu^b Düşük risk Orta risk Yüksek risk En yüksek risk	15- %53,6 11- %28,2 10- %71,4 10- %50	13- %46,4 28- %71,8 4- %28,6 10- %50	0,024

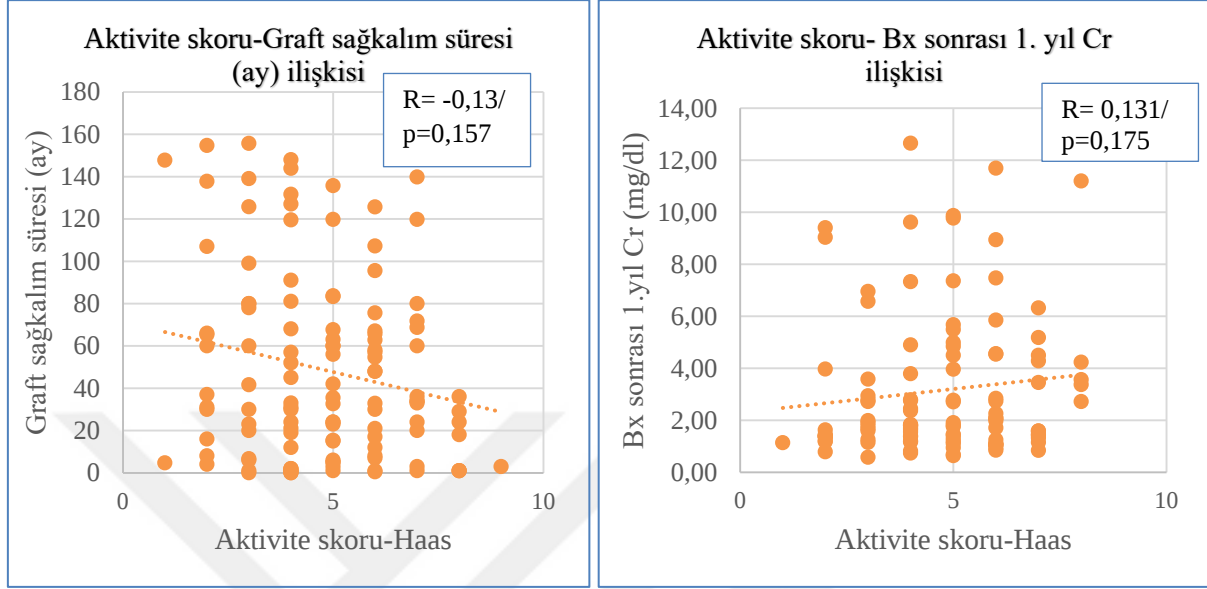
^a Ortalama ± SS, Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir. Banff'a göre elde edilen skorlar değerlendirilmiştir. ^b Frekans- yüzde değerleri belirtilmiştir.

Antikor aracılı rejeksiyon vakalarında biyopsi sonrası graft ömrü (ay) ile ilişkili parametrelerin araştırılması amacıyla yaptığımız Spearman korelasyon analizleri Tablo 6.8’de sunulmuştur.

Tablo 6.8. ABMR vakalarında graft prognozu ve biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri ile korelasyonu incelenen skorlar ve anlamlı ilişkisi bulunan Banff lezyonları

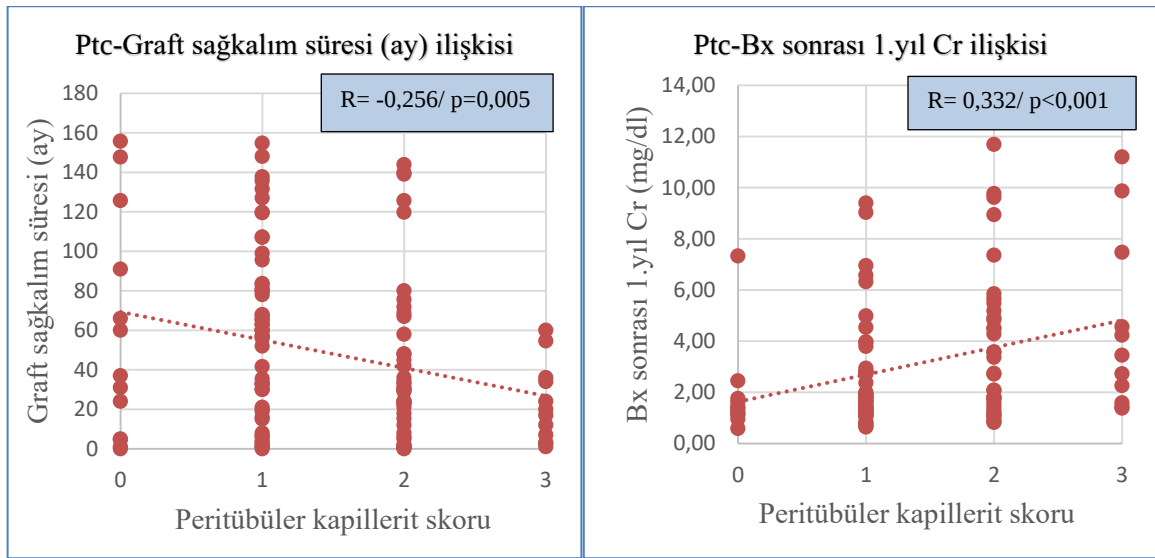
	Graft sağkalım süresi (ay)	Bx sonrası 1. yıl Cr (mg/dl)
Aktivite skoru-Haas	r=-0,13 p=0,157	r=0,131 p=0,175
Kronisite skoru-Haas	r=-0,372 p<0,001	r=0,311 p<0,001
Total biyopsi skoru-Haas	r=-0,34 p<0,001	r=0,277 p=0,004
Kronisite skoru-Sethi	r=-0,485 p<0,001	r=0,393 p<0,001
MVİ (g+ptc) skoru	r=-0,125 p=0,174	r=0,091 p=0,350
Peritübüler kapillerit (ptc)	r= -0,256 p=0,005	r= 0,332 p<0,001
İntimal arterit (v)	r=0,086 p=0,376	r= -0,164 p=0,108
C4D	r=-0,084 p=0,364	r= 0,157 p=0,109
Double kontür (cg) skoru	r=-0,172 p=0,070	r=0,071 p=0,481
Glomerülosklerozis skoru	r=-0,377 p<0,001	r=0,294 p=0,002
İnterstisyel fibrozis (ci)	r= -0,480 p<0,001	r= 0,393 p<0,001
Tübüler atrofi (ct)	r=-0,410 p<0,001	r=0,394 p<0,001
i-IFTA	r= -0,341 p<0,001	r= 0,295 p=0,02

Aktivite skoru ile graft ömrü arasında ters yönlü ilişki mevcuttur. Aktivite skoru arttıkça graft ömrü azalmaktadır, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r = -0,130$ $p = 0,157$). Aktivite skoru ile bx sonrası 1. yıl Cr değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r = 0,131$ $p = 0,175$). (Şekil 6.7)



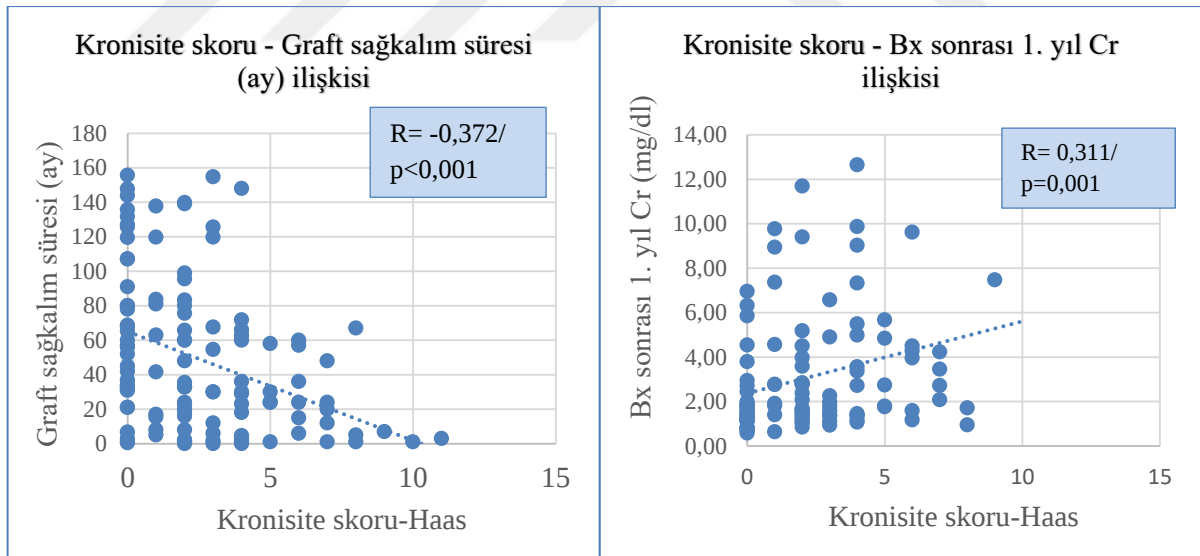
Şekil 6.7. Aktivite skoru – Bx sonrası graft sağkalım süresi (ay) ilişkisi, Aktivite skoru – Bx sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi

Aktivite skorunu oluşturan parametreleri (g, ptc,v, C4d) bx sonrası graft ömrü ile ilişkisi açısından tek tek ele aldığımızda ise sadece peritübüler kapillerit (ptc) ile istatistiksel anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Ptc skoru arttıkça, graft ömrü azalmaktadır ($r = -0,256$ $p = 0,05$). (Şekil 6.8) Mikrovasküler inflamasyon skoru (g+ptc) da benzer şekilde incelendiğinde ters yönlü ilişki görülmüştür ancak bu ilişki anlamlı bulunmamıştır ($r = -0,125$ $p = 0,174$). C4d skoru ile biyopsi sonrası graft sağkalım süresi korelasyonu incelendiğinde C4d skoru arttıkça, graft sağkalım süresinin azaldığı, ancak bu ilişkinin istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür ($r = -0,084$ $p = 0,364$).



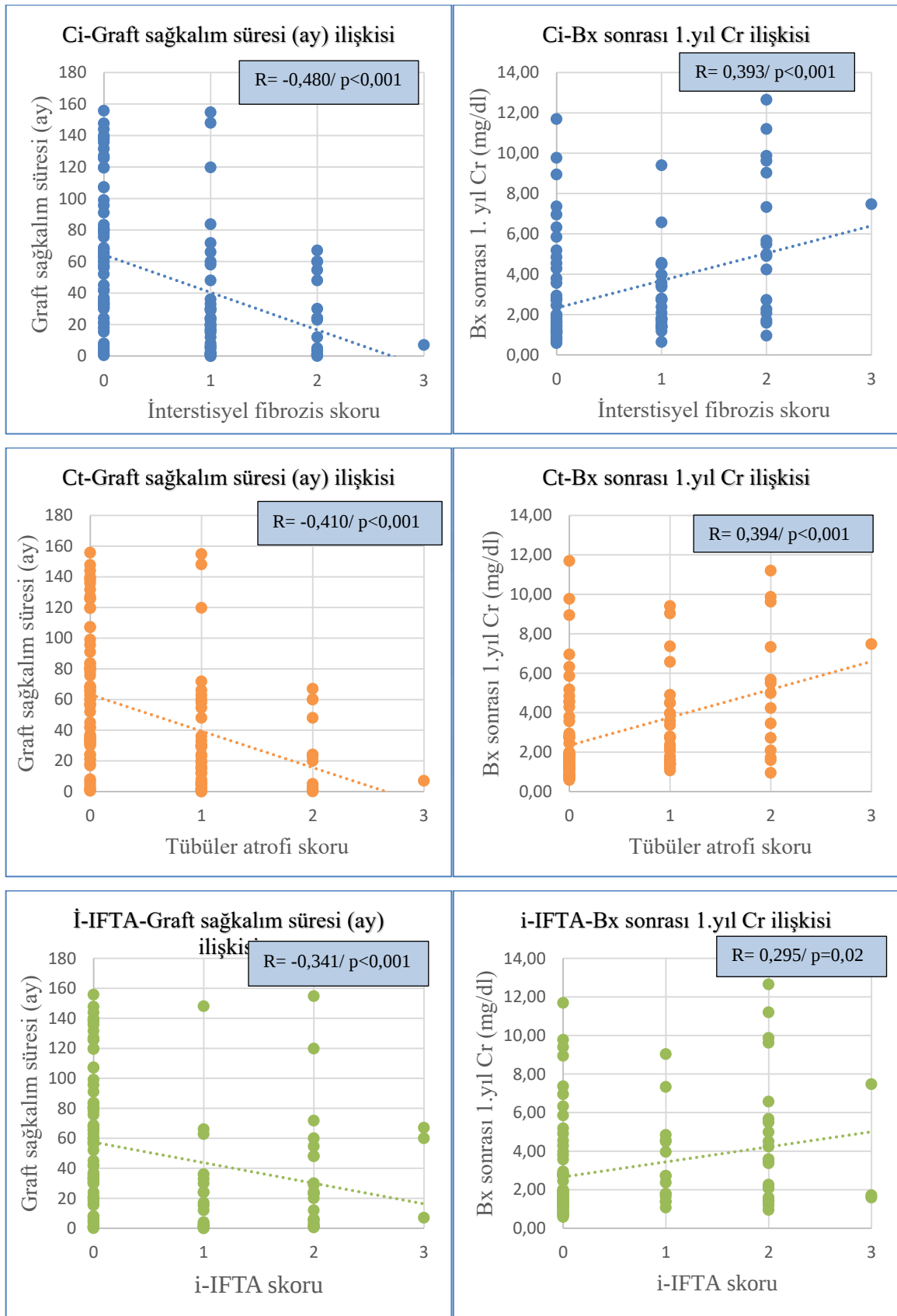
Şekil 6.8. Ptc skoru – Bx sonrası graft sağkalım süresi (ay) ilişkisi, Ptc skoru – Bx sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi

Kronisite skoru ile graft ömrü (ay) arasında ters yönlü, kuvvetli, istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($r = -0,372$ $p < 0,001$). Kronisite skoru arttıkça bx sonrası graft ömrü azalmaktadır. Kronisite skoru ile bx sonrası 1. yıl Cr değeri ilişkisi incelendiğinde; kronisite skoru arttıkça bx sonrası 1. yıl Cr değerinin artış gösterdiği saptanmıştır ($r = 0,311$ / $p = 0,001$). (Şekil 6.9)



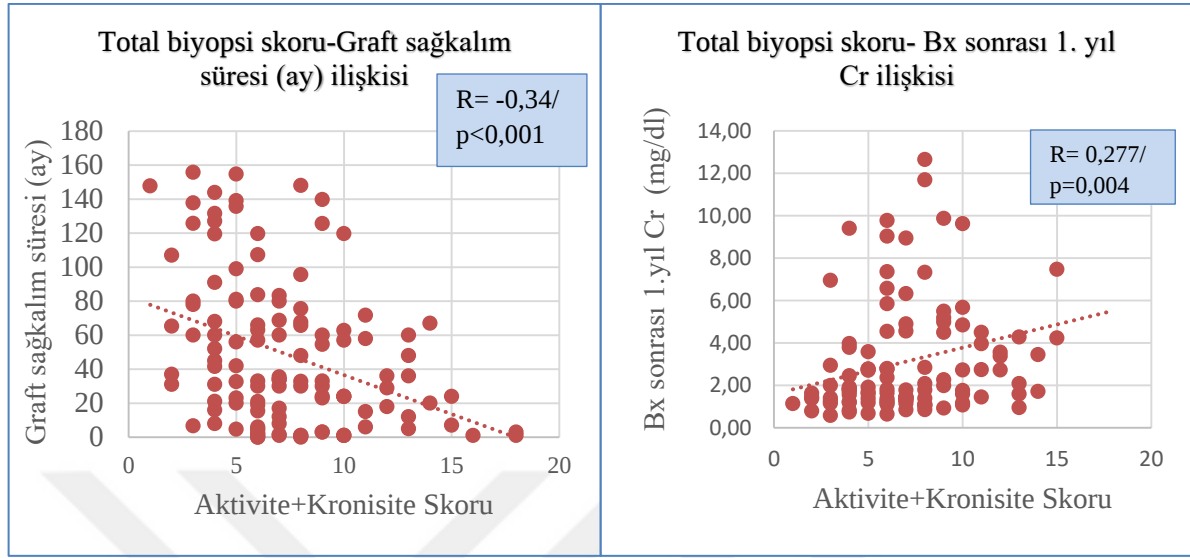
Şekil 6.9. Kronisite skoru - biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay) ilişkisi, Kronisite skoru - biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi

Kronisite skoru-Haas ci, ct, cv, cgx2 değerlerinin toplamı ile oluşturulmuştur. Bunları tek tek analiz ettiğimizde interstisyel fibrozisin (ci) ve tübüler atrofi (ct) ile graft ömrü arasında anlamlı ilişkisi saptanmıştır. (Şekil 6.10)



Şekil 6.10. Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile korelasyonu anlamlı olan Banff lezyonları

Total biyopsi skoru ile graft ömrü arasında ters yönlü, bx sonrası 1. yıl Cr değeri (mg/gI) arasında aynı yönlü, istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmıştır (sırasıyla $r = -0,34$ $p < 0,001$ ve $r = 0,277$ $p = 0,004$). (Şekil 6.11)



Şekil 6.11. Total biyopsi skoru - biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay) ile ilişkisi, Total biyopsi skoru - biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dl) ilişkisi

Kronisite skoru için *native* böbreklerde kullanımı önerilen ve çalışmamıza uyarladığımız kronisite skoru-Sethi'nin (ci+ct+cv+cg) graft kaybı olan/olmayan grupta, biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile biyopsi sonrası 1. yıl Cr değeri ile ilişkisini incelediğimizde; graft kaybı açısından gruplar arasında anlamlı olarak farklılık bulunmuştur ($p = 0,015$). Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile korelasyonu ters yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ($r = -0,485$ / $p < 0,001$), biyopsi sonrası 1. yıl Cr değeri ile korelasyonu aynı yönlü, istatistiksel olarak anlamlıdır ($r = 0,393$ / $p < 0,001$).

Antikor aracılı rejeksiyon kategorisini farklı açılardan sınıflandırmak mümkündür. Bunlardan biri de C4d pozitifliğine göre yapılan sınıflandırmadır. C4d pozitifliğinin pek çok çalışma kohortunda graft prognozu ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızdaki ABMR vakalarının 107'si C4d pozitif, 11'i ise negatiftir. Bu gruplar arasında graft kaybı açısından sınırdan anlamlı ilişki mevcuttur. C4d pozitif ABMR grubunda graft kayıp oranı %56,6 iken, negatif olanlarda bu oran %27,3'tür ($p = 0,063$). Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi de C4d negatif grupta sınırdan anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0,058$). (Tablo 6.9)

C4d pozitif ABMR vakalarında biyopsi sonrası 1. yıl Cr değeri ort. 3,28 mg/dl iken, negatif olanlarda ort. 2,15 mg/dl'dir. C4d negatif ve pozitif vakalar arasında aktivite, kronisite, aktivite+kronisite skorları açısından farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6.9. C4D pozitif ve negatif antikor aracılı rejeksiyon biyopsilerinin karşılaştırılması

	C4D + ABMR (N=107)	C4D – ABMR (N=11)	p değeri
Graft kaybı olanlar^a	60- %56,6	3- %27,3	0,063
Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay)^b	44,63 ± 40,46 33,00 (0-155)	78,01 ± 58,94 36,00 (12-143)	0,058
Biyopsi sonrası 1. yıl Cr (mg/dl)^b	3,28 ± 2,81 1,98 (0,58-12,65)	2,15 ± 1,62 1,38 (0,68-4,9)	0,144
Aktivite skoru-Haas^b	4,90 ± 1,75 5,00 (1-9)	4,09 ± 1,70 4,00 (2-7)	0,126
Kronisite skoru-Haas^b	2,63 ± 2,59 2,00 (0-11)	2,09 ± 1,86 2,00 (0-6)	0,692
Total biyopsi skoru^b	7,52 ± 3,51 7,00 (1-18)	6,18 ± 2,82 5,00 (3-13)	0,163

^a Frekans- yüzde değerleri belirtilmiştir. ^b Ortalama ± SS; Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir.

Antikor aracılı rejeksiyon vakalarını DSA pozitif/negatif olma durumuna göre sınıflandırmak prognozu öngörme açısından önemlidir. Merkezimizde donör spesifik antikor pozitifliği tespit edilen 34 biyopsi, DSA negatif olan 67 biyopsi mevcut iken, 19 biyopsinin ise dış merkezde nakil yapıldığından DSA bilgisine ulaşamamıştır. DSA durumuna göre sınıflandırılan ABMR biyopsileri graft sağkalım süresi ile ilişkili parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 6.10. DSA pozitif ABMR, DSA negatif ABMR, DSA durumu bilinmeyen ABMR biyopsilerinin karşılaştırılması

	DSA + ABMR (N=34)	DSA – ABMR (N=67)	DSA’sı bilinmeyen ABMR (N=19)	P değeri
Graft kaybı olanlar^a	14- %41,2	40-%59,7	10-% 55,6	0,208
Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay)^b	66,03 ± 50,54 48,5 (1-154)	42,14 ± 38,45 33,8 (0-155)	41,06± 43,95 24,00 (0-148)	0,044
Biyopsi sonrası 1. yıl Cr (mg/dl)^b	2,35 ± 2,3 1,38 (0,5-9,8)	3,51± 2,92 2,08 (0,8-12,6)	3,31± 2,61 2,35 (0,7-9,6)	0,007
Aktivite skoru-Haas^b	4,82± 1,86 5,00 (2-8)	4,70± 1,84 5,00 (1-9)	4,95± 1,47 5,00 (3-7)	0,811
Kronisite skoru-Haas^b	2,26± 2,17 2,00 (0-8)	2,45± 2,37 2,00 (0-10)	3,58± 3,33 3,00 (0-11)	0,400
Total biyopsi skoru^b	7,08± 3,36 6,50 (2-15)	7,14± 3,36 6,00 (1-18)	8,52± 3,9 8,00 (3-18)	0,290
MVİ (g+ptc) skoru^b	2,88± 1,38 3,00 (0-5)	2,18± 1,27 2,00 (0-6)	2,37± 1,06 2,00 (0-4)	0,036
Double kontür (cg) skoru^b	0,48± 1,31 0,0 (0-2)	0,29± 0,75 0,0 (0-2)	0,41± 0,76 0,0 (0-2)	0,184
C4D skoru^b	1,56± 1,31 2,00 (0-3)	2,28± 0,75 2,00 (1-3)	2,36± 0,76 3,00 (1-3)	0,028

^a Frekans- yüzde değeri belirtilmiştir. ^b Ortalama ± SS; Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir.

DSA pozitif vakalarda biyopsi sonrası graft ömrü (ort. 66,03 ay), DSA negatif vakalara (ort. graft ömrü 42,14 ay) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,022). Biyopsi sonrası 1. yıl kreatinin değeri DSA negatif hastalarda daha yüksek saptanmıştır (p=0,002). (Tablo 6.11)

Tablo 6.11. DSA pozitif ve DSA negatif ABMR biyopsilerinin karşılaştırılması*

	DSA + ABMR (N=34)	DSA – ABMR (N=67)	p değeri
Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi (ay) ^a	66,03 ± 50,54 48,5 (1-154)	42,14 ± 38,45 33,8 (0-155)	0,022
Biyopsi sonrası 1. yıl Cr (mg/dl) ^a	2,35 ± 2,3 1,38 (0,5-9,8)	3,51± 2,92 2,08 (0,8-12,6)	0,002
Aktivite skoru-Haas ^a	4,82± 1,86 5,00 (2-8)	4,70± 1,84 5,00 (1-9)	0,660
Kronisite skoru-Haas^a	2,26± 2,17 2,00 (0-8)	2,45± 2,37 2,00 (0-10)	0,792
Total biyopsi skoru ^a	7,08± 3,36 6,50 (2-15)	7,14± 3,36 6,00 (1-18)	0,942
MVİ (g+ptc) skoru ^a	2,88± 1,38 3,00 (0-5)	2,18± 1,27 2,00 (0-6)	0,012

^a Ortalama ± SS; Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir. *DSA durumu bilinmeyen humoral rejeksiyon vakaları analiz dışı bırakılmıştır.

ABMR vakalarının pür ABMR, ABMR+TCMR ve ABMR+Borderline olarak histolojik lezyon skorları ve klinik parametreler açısından karşılaştırma sonuçları Tablo 6.12’de gösterilmiştir.

Tablo 6.12. ABMR alt tiplerinin klinikopatolojik veriler açısından karşılaştırılması

	Pür ABMR (N=24)	ABMR+ TCMR (N=58)	ABMR+ Borderline (N=38)	p değeri
Aktivite skoru-Haas^a	3,67± 1,4 4,00 (1-7)	5,43± 1,65 6,00 (1-9)	4,47± 1,79 4,00 (2-8)	<0,001
Kronisite skoru-Haas^a	1,63± 1,78 1,50 (0-6)	2,97± 2,71 2,00 (0-11)	2,58± 2,48 2,00 (0-9)	0,111
Total biyopsi skoru^a	5,29± 2,09 5,00 (2-10)	8,39± 3,51 8,00 (1-18)	7,05± 3,49 6,00 (2-15)	<0,001
MVİ (g+ptc) skoru^a	1,83± 1,12 2,00 (0-4)	2,66± 1,22 3,00 (0-6)	2,39± 1,44 2,00 (0-5)	0,027
C4D skoru^a	1,83± 1,0 2,00 (0-3)	2,19± 0,98 3,00 (0-3)	2,13± 0,97 2,00 (0-3)	0,259
Double kontür (cg) skoru^a	0,26± 0,61 0,00 (0-2)	0,44± 0,69 0,00 (0-2)	0,31± 0,47 0,00 (0-1)	0,404
İntimal arterit (v) skoru^a	0,0± 0,0 0,00 (0-0)	0,67± 0,84 0,00 (0-3)	0,0± 0,0 0,00 (0-0)	<0,001
Glomerülit (g)^a	0,78± 0,79 1,00 (0-2)	1,13± 0,91 1,00 (0-3)	1,03± 0,85 1,00 (0-3)	0,325
Peritübüler kapillerit (ptc)^a	1,08± 0,65 1,00 (0-2)	1,06± 0,79 2,00 (0-3)	1,45± 0,89 1,00 (0-3)	0,030
Tübülitis (t)^a	0,25± 0,44 0,00 (0-1)	2,10± 0,76 2,00 (0-3)	1,16± 0,43 1,00 (1-3)	<0,001
İnterstisyel fibrozis (ci)^a	0,46± 0,58 0,00 (0-2)	0,69± 0,84 0,00 (0-2)	0,71± 0,80 1,00 (0-3)	0,534
Tübüler atrofi (ct)^a	0,29± 0,46 0,00 (0-1)	0,72± 0,83 0,00 (0-2)	0,63± 0,75 0,50 (0-3)	0,096
Arteriyel intimal fibrozis (cv)^a	0,43± 0,74 0,00 (0-2)	0,78± 0,96 0,00 (0-3)	0,76± 1,06 0,00 (0-3)	0,368
İnterstisyel inflamasyon (i)^a	0,42± 0,71 0,00 (0-3)	1,97± 0,72 2,00 (0-3)	1,39± 0,71 1,00 (0-3)	<0,001
İnterstisyel inf. yüzdesi^a	9,25± 0,71 5,00 (0-55)	41,07± 0,71 40,00 (5-90)	25,68± 0,71 20,00 (5-60)	<0,001
Total inflamasyon (ti)^a	0,54± 0,72 0,00 (0-3)	2,26± 0,63 2,00 (0-3)	1,76± 0,85 2,00 (0-3)	<0,001

Tablo 6.12. ABMR alt tiplerinin klinikopatolojik veriler açısından karşılaştırılması(devamı)

Total inf. yüzdesi ^a	10,42± 11,37 9,00 (0-60)	48,88± 18,41 50,00 (9-90)	33,84± 20,17 30,00 (5-70)	<0,001
İ-IFTA ^a	0,08± 0,28 0,00 (0-1)	0,78± 0,97 0,00 (0-3)	0,76± 0,88 0,50 (0-3)	0,002
Bx sonrası graft sağkalım süresi ^a	54,62± 48,58 46,80 (0-155)	47,51± 43,31 35,00 (0-154)	46,89± 43,06 32,00 (0-137)	0,888
Bx sonrası 1.yıl Cr değeri (mg/dL) ^a	2,36± 1,95 1,78 (0,79-9,03)	3,62± 3,22 2,08 (0,68-12,65)	2,94± 2,27 2,12 (0,58-9,4)	0,412
Bx sırasında Cr değeri (mg/dL) ^a	2,99± 2,14 2,49 (0,95-11,7)	3,82± 2,29 3,07 (1,1-13)	2,48± 1,13 2,14 (1,05-6,47)	0,001
Bx sırasında eGFR değeri ^a	33,6± 21,126 32,00 (10-64)	27,04± 14,34 25,00 (4-54)	35,68± 19,09 33,00 (13-84)	0,467

^a Ortalama ± SS, Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir.

Graft kaybı durumuna etki etmesi beklenen total biyopsi skoru-Haas, kronisite skoru-Haas, nakil ile biyopsi arası süre (Tx-Bx) ≥84 ay olması, biyopsi sırasındaki Cr değeri (mg/dl), antikor aracılı rejeksiyona eşlik eden TCMR, aktif ya da kronik aktif ABMR değişkenleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Graft kayıp riskinin değerlendirildiği ilk modelde total biyopsi skoru-Haas ≥6 olması, Tx-Bx ≥84 ay olmasının anlamlı olduğu saptanmıştır. Kronisite skoru-Haas ≥4'ün kullanıldığı ikinci modelde ise yalnızca bu parametre graft kayıp riski ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Modellere dahil edilen parametreler ve analiz sonuçları Tablo 6.13'de sunulmuştur.

Tablo 6.13. Graft kaybına etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

Graft Kaybı	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 güven aralığı)	p değeri	OR (%95 güven aralığı)	p değeri
Total bx skoru ≥6 vs <6	2,567 (1,034-6,373)	0,042	2,445 (1,069-5,589)	0,034
Tx-Bx ≥84 ay	3,046 (0,988-9,394)	0,053	3,060 (1,007-9,296)	0,049
Bx sırasında Cr	1,211 (0,971-1,511)	0,09	1,219 (0,983-1,512)	0,072
Eşlik eden TCMR	1,099 (0,483-2,499)	0,822		
ABMR tipi	1,252 (0,498-3,146)	0,633		

Tablo 6.13. Graft kaybına etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları (devamı)

Graft Kaybı	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 güven aralığı)	p değeri	OR (%95 güven aralığı)	p değeri
Kronisite skoru-Haas ≥ 4 vs < 4	3,366 (1,008-1,429)	0,027	2,609 (1,090-6,244)	0,031
Tx-Bx ≥ 84 ay	2,638 (0,851-8,586)	0,1	2,811 (0,914-8,647)	0,071
Bx sırasında Cr	1,241 (0,975-1,534)	0,071	1,246 (0,995-1,560)	0,055
Eşlik eden TCMR	1,187 (0,436-2,407)	0,679		
ABMR tipi	1,696 (0,639-6,920)	0,329		

Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile ilişkili olabilecek total biyopsi skoru-Haas, kronisite skoru-Haas, nakil ile biyopsi arası süre (Tx-Bx) ≥ 84 ay olması, biyopsi sırasındaki Cr değeri (mg/dl), antikor aracılı rejeksiyona eşlik eden TCMR, aktif ya da kronik aktif ABMR değişkenleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. İlk modelde total biyopsi skoru-Haas ≥ 6 olması, Tx-Bx ≥ 84 ay olması ve biyopsi sırasındaki Cr değeri anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p < 0,05$). Kronisite skoru-Haas'ın dahil edildiği ikinci modelde kronisite skoru-Haas ≥ 4 olması, Tx-Bx ≥ 84 ay olması ve biyopsi sırasındaki Cr değeri biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p < 0,05$). Sonuçlar Tablo 6.14'de sunulmuştur.

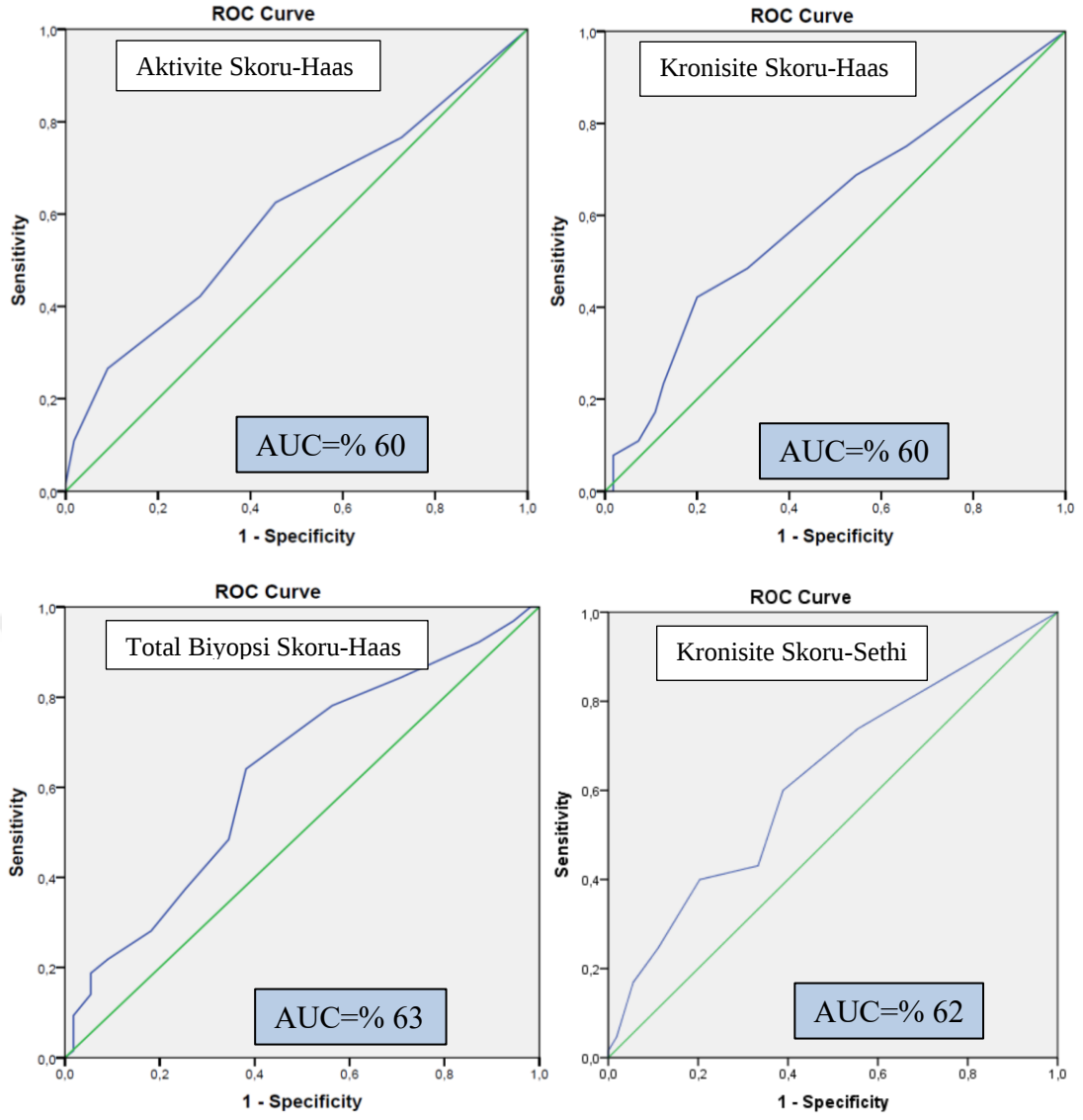
Tablo 6.14. Biyopsi sonrası graft sağkalım süresine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 güven aralığı)	p değeri	OR (%95 güven aralığı)	p değeri
Total bx skoru ≥ 6 vs < 6	3,136 (1,593-6,174)	0,001	2,795 (1,505-5,192)	0,001
Tx-Bx ≥ 84 ay	2,745 (1,511-4,987)	0,001	2,778 (1,537-5,020)	0,001
Bx sırasında Cr	1,158 (1,041-1,287)	0,007	1,145 (1,034-1,268)	0,009
Eşlik eden TCMR	0,935 (0,551-1,587)	0,804		
ABMR tipi	0,769 (0,433-1,367)	0,371		

Tablo 6.14. Biyopsi sonrası graft sağkalım süresine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi(devamı)

Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 güven aralığı)	p değeri	OR (%95 güven aralığı)	p değeri
Kronisite skoru-Haas ≥ 4 vs < 4	2,872 (1,521-5,423)	0,001	2,440 (1,405-4,238)	0,002
Tx-Bx ≥ 84 ay	2,361 (1,264-4,410)	0,007	2,418 (1,303-4,489)	0,005
Bx sırasında Cr	1,145 (1,038-1,263)	0,007	1,140 (1,034-1,255)	0,008
Eşlik eden TCMR	1,014 (0,604-1,701)	0,958		
ABMR tipi	0,697 (0,376-1,294)	0,253		

Aktivite, kronisite, aktivite+kronisite skorlarının graft kaybı ve graft sağkalım süresi ile anlamlı ilişkisi bulunmasından sonra bu skorlar için herhangi eşik değerin rejeksiyon tanısı için performansının araştırılması amacı ile ROC eğrisi yöntemi kullanılmıştır. Şekil 6.12’de bu skorlara ait ROC eğrileri ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri gösterilmiştir. Bu değerlendirmelere göre 4 skor da graft kaybı ayırımında anlamlıdır; ancak total biyopsi skorunun performansı diğerlerine göre daha kuvvetli bulunmuştur. Total biyopsi skoru değeri < 6 ve ≥ 6 eşik değeri için graft kaybını belirleme performansı ayrıntılı olarak incelendiğinde; graft kaybı olanlara kayıp var deme oranı %78,13 iken, graft kaybı olmayanlara kayıp yok deme oranı %43,64’tür. (Tablo 6.15)

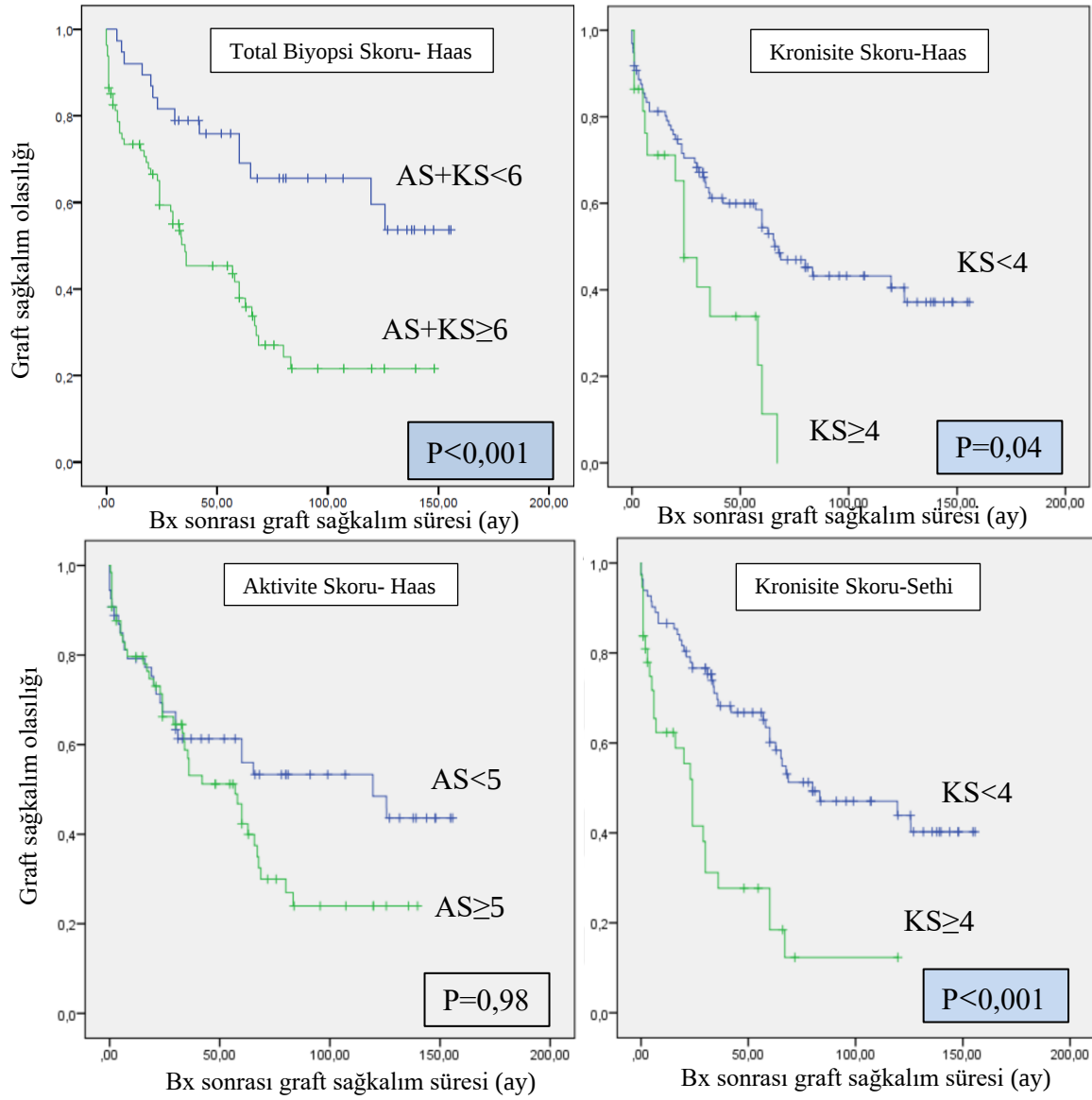


Şekil 6.12. Aktivite, kronisite, total biyopsi skorunun graft kaybı için sensitivite, spesifitesinin değerlendirildiği ROC eğrileri

Tablo 6.15. Aktivite, kronisite ve total biyopsi skorunun graft kaybı için tanısal performansı

Graft Kaybı	Duyarlılık	Seçicilik
Total biyopsi skoru-Haas <6 ve ≥6	%78,13	%43,64
Kronisite skoru-Haas <4 ve ≥4	%42,2	%80
Aktivite skoru-Haas <5 ve ≥5	%62,5	%54,5
Kronisite skoru-Sethi <4 ve ≥4	%40	%80

Aktivite skoru-Haas, kronisite skoru-Haas, Total biyopsi skoru-Haas ve Kronisite skoru-Sethi için en ideal eşik değerlerde Kaplan Meier yöntemi ile graft sağkalımı analizi gerçekleştirilmiştir. Buna göre total biyopsi skoru için <6 ve ≥6, farklı 2 formülle hesapladığımız kronisite skorları için <4 ve ≥4 eşik değerlerinde gruplar arasında biyopsi sonrası graft sağkalım süresi açısından karşılaştırma yapılmıştır. Log rank analizi ile p değerleri anlamlıdır. Aktivite skoru için ideale en yakın değer olan <5 ve ≥5 ile gruplar arasında graft sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. (Şekil 6.13)



Şekil 6.13. Total biyopsi skoru, Kronisite ve Aktivite skorları için belirtilen eşik değerlerde Kaplan-Meier yöntemi ile graft sağkalım analizi

Antikor aracılı rejeksiyon grubu dışında kalan biyopsiler aktivite, kronisite, total biyopsi skorları açısından incelenmiştir. Pür borderline değişiklikler ($n=42$), pür TCMR ($n=45$) ve DSA durumu bilinmediğinden ABMR-değerlendirilemedi ($n=67$) gruplarında graft kaybı olan ve olmayan vakalar arasında aktivite, kronisite ve total biyopsi skorları açısından farklılık saptanmamıştır ($p < 0,05$). Elde edilen sonuçlar Tablo 6.16’da sunulmuştur. Bu gruplarda histolojik skorlarımızın biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ve biyopsi sonrası 1. yıl Cr değerleri ile korelasyonu incelendiğinde her 3 grupta kronisite skoru-Haas, total biyopsi skoru-Haas ve kronisite skoru-Sethi graft sağkalım süresi ile ters yönlü anlamlı, biyopsi sonrası 1. Yıl Cr ile aynı yönlü anlamlı ilişkilidir ($p < 0,05$).

Tablo 6.16. ABMR dışı rejeksiyon vakalarında graft kaybı olan ve olmayan hastalara ait biyopsilerde histolojik skorların karşılaştırılması

Borderline değişiklikler (n=42)	Graft kaybı yok	Graft kaybı var	p değeri
Aktivite skoru-Haas ^a	1,28 ± 1,23 1,0 (0-3)	1,85 ± 1,49 1,0 (0-5)	0,227
Kronisite skoru-Haas ^a	2,76 ± 2,34 2,0 (0-7)	3,15 ± 2,66 2,5 (0-9)	0,701
Total biyopsi skoru-Haas ^a	4,04 ± 3,01 4,0 (0-10)	5,00 ± 2,88 4,50 (2-12)	0,306
Kronisite skoru-Sethi ^a	3,47 ± 3,04 3,0 (0-9)	3,25 ± 3,24 2,5 (0-10)	0,782
TCMR (n=45)	Graft kaybı yok	Graft kaybı var	p değeri
Aktivite skoru-Haas ^a	2,23 ± 1,64 2,0 (0-7)	2,26 ± 1,45 2,0 (0-6)	0,933
Kronisite skoru-Haas ^a	1,61 ± 2,17 0,0 (0-7)	2,29 ± 1,92 3,0 (0-6)	0,125
Total biyopsi skoru-Haas ^a	4,05 ± 2,75 4,0 (0-9)	5,09 ± 3,14 5,0 (0-12)	0,286
Kronisite skoru-Sethi ^a	1,71 ± 2,36 1,0 (0-8)	2,78 ± 2,17 3,0 (0-7)	0,067
ABMR-değerlendirilemeyen(n=67)	Graft kaybı yok	Graft kaybı var	p değeri
Aktivite skoru-Haas ^a	2,53 ± 1,83 2,0 (0-8)	2,88 ± 1,86 3,0 (0-7)	0,378
Kronisite skoru-Haas ^a	1,9 ± 2,41 1,0 (0-9)	2,72 ± 2,65 2,0 (0-8)	0,364
Total biyopsi skoru-Haas ^a	4,43 ± 3,30 4,0 (0-13)	5,61 ± 3,74 5,5 (0-13)	0,205
Kronisite skoru-Sethi ^a	1,66 ± 2,24 0,0 (0-8)	2,63 ± 2,73 2,0 (0-9)	0,111

^a Ortalama ± SS, Median (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir

7. TARTIŞMA

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda en etkili tedavi seçeneğidir. Nakil böbreğin alıcı immün sisteminin hedefi olması sebebiyle meydana gelen rejeksiyon tedavi başarısızlığının başlıca nedenidir. Tüm solid organ nakillerinde rejeksiyon tanısına rehberlik etmek, uluslararası tekrarlanabilirliği yüksek bir sınıflandırma sistemi geliştirmek amacı ile ilk olarak 1991’de Kanada’nın Banff şehrinde içerisinde patoloğlar, klinisyenler, veri bilimciler, istatistikçilerin yer aldığı multidisipliner bir ekip bir araya gelmiştir. Bu tarihten itibaren 2 yılda bir dünyanın farklı yerlerinde toplanmaya devam eden Banff çalışma grubu yeni çok merkezli çalışmalar ile tartışmalı konular üzerine eğilerek sınıflandırmada revizyonlar gerçekleştirmiştir. (3)

Son güncel Banff 2019 konferansında sınıflandırmanın karmaşık ve yanlış yorumlamaya açık olduğu, özellikle kronik aktif humoral rejeksiyonu olan hastalarda tedavinin heterojenitesine ilişkin tartışmalar olmuştur. (1) Graft sağ kalımını öngörmede Banff sınıflandırmasında yıllardır süregelen hücresel ve humoral rejeksiyon için ayrı ayrı oluşturulan aktif/akut, kronik aktif ve kronik kategorilerinin yerine ISN/RPS Lupus nefriti klasifikasyonundakine benzer şekilde rejeksiyon tipi + aktivite ve kronisite skorlarının bildirilmesi önerisi gelmiştir. Toplantıda sunulan ön çalışmalar kronisite skorunun belli bir değerin üzerinde olmasının azalmış graft sağ kalımın bağımsız belirleyicisi olduğunu, buna karşılık aktivite skorunun graft sağ kalımını öngörmediğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda 225 hastaya ait 341 allograft endikasyon biyopsisi dahil edilmiştir. Her bir biyopsi için aktivite ve kronisite skorları oluşturularak, graft sağkalımı ve klinik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda graft kaybı olan vakaların biyopsi anındaki Cr ve eGFR değerleri graft kaybı olmayan vakalara göre belirgin şekilde farklılık göstermiştir (sırası ile $p=0,02$ ve $p=0,030$). Bunun yanı sıra takipte 1.yıl Cr değeri de olumsuz klinikopatolojik parametreler ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu olumsuz parametreler içerisinde aktivite ve kronisite skorlarını belirleyen parametreler yanı sıra, kronisite skoru ve total biyopsi skorunun kendisi de yer almaktadır.

Aktivite skoru glomerülit (g), peritübüler kapillerit (ptc), intimal arterit (v) ve C4D skorları toplanarak hesaplanmıştır. M. Haas ve ekibinin çalışmasında aktivite skoru ile graft kaybının ilişkisi incelendiğinde yalnızca çok yüksek bir değer olan ≥ 9 olduğu durumda graft kaybı ile ilişki saptanmıştır. Ancak çalışma kohortunda bu skora sahip vaka sayısının oldukça düşük olduğu da ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda aktivite skoru graft kaybı ile sınırda

anlamli olarak ilişki göstermiş (p=0,058), aktivite skoru ile graft sağkalım süresi ve biyopsi sonrası 1. yıl Cr değeri arasında istatistiksel anlamli ilişki bulunmamıştır (sırası ile r= -0,13/ p=0,157 ve r=0,131/ p=0,175). Bizim serimizde aktivite skoru 9 olan tek vaka bulunmaktadır. Aktivite skoru için *cut off* belirlemek amacı ile ROC analizi yaptığımızda graft kaybı için sensitivite ve spesifitesi ideal aralıktaki bir eşik değer bulunamamıştır. Böylelikle aktivite skorunun graft kaybını öngörmede bir seçiciliğinin olmadığı düşünülmüştür. <5 ve ≥5 olduğu durum için Kaplan Meier yöntemi ile sağkalım durumu karşılaştırıldığında Log rank analizi ile iki grup arasında anlamli fark saptanmamıştır (p=0,98).

Antikor aracılı rejeksiyon tanı kriterlerinden glomerülit ve peritübüler kapillerit skoru ile oluşturulan mikrovasküler inflamasyon skoru da graft prognozu ile ilişkisi incelenen histolojik skorlardandır. Loupy ve ark.larının DSA pozitif 80 vaka ile yaptığı çalışmada mikrovasküler inflamasyonu olan biyopsilerin C4d negatif de olsa kronik ABMR gelişimi açısından daha yüksek riske sahip olduğu ifade edilmiştir. (32) Kort ve ark.larının 58 vakalı seriinde g+ptc skoru 3 olan vakalar ile 0 olan vakalar karşılaştırıldığında ilk grupta graft kaybı riskinin 24 kat arttığı bulunmuştur. (81) Serimizde g+ptc skoru tüm humoral rejeksiyon vakalarında ve tek tek ele aldığımızda p r ABMR, ABMR ve borderline, ABMR ve TCMR vakalarında graft kaybı durumu ile ve graft sağkalım süresi ile ilişkisiz bulunmuştur.

Kozakowski ve ark.larının 885 allograft biyopside peritübüler kapilleriti değerlendirdikleri ve graft sağkalımı ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; peritübüler kapilleritin ptc3 düzeyinde olduğu durumda graft kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (82) Bizim serimizde peritübüler kapillerit skoru graft kaybı ile ilişkilidir (p=0,007). Ptc skoru arttıkça 1. yıl Cr değeri daha yüksek ve biyopsi sonrası graft sağkalım süresinin daha düşük olarak saptanmıştır (r=-0,256 p=0,005 ve r=0,332 p<0,001). Peritübüler kapillerit ABMR'nin tanı kriterlerindendir ve glomerülit ile birlikte mikrovasküler inflamasyon skorunu oluşturur. Ancak ptc ABMR dışında borderline değişiklikler ve TCMR durumunda da görülebilir. (83)  alışmamızda ABMR vakaları içinde borderline ya da TCMR eşlik eden vakalarda p r ABMR'lere kıyasla daha yüksek oranda peritübüler kapillerite rastlanmıştır (p=0,03).

Antikor aracılı rejeksiyon tanı kriterlerinden biri olan ve humoral rejeksiyonun biyobelirteci olarak kabul edilen C4d doksanlı yılların sonundan beri rutin pratikte kullanılmaktadır. (18) Dokuda im nhistokimyasal ve immunfloresan yöntemleri ile tespit edilmektedir. C4d pozitifliğinin graft prognozu üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmaların birçoğunda C4d'nin bağımsız kötü prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. (84) (85) (86) (87) Kikic ve ekibinin retrospektif olarak C4d değerlendirmesi yaptıkları 825 allograft biyopsiden oluşan çalışmada C4d skoru ile graft sağkalımı ilişkisi değerlendirilmiştir. C4d

skoru arttıkça graft sağkalım süresinin azaldığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Cox regresyon analizinde C4d2 ve C4d3 skorlarının bağımsız olarak graft sağkalımı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (60) Kieran ve ark.larının 10 yılı aşmış renal allograftlarda gerçekleştirdikleri çalışmada C4d durumunun serum kreatinin düzeyi ve transplant glomerülopati skoru ile birlikte graft kaybı riskini göstermede başarılı olduğu saptanmıştır. (85) Orandi ve ark.larının 2016 yılında Baltimore’da yaptıkları çalışmada 51 C4d negatif ABMR ve 156 C4d pozitif ABMR vakasını karşılaştırdıkları çalışmalarında 3 yıllık graft sağkalım oranı C4d negatif ABMR vakalarında %90,2, C4d pozitif ABMR vakalarında bu oran %77,7 olarak bulunmuş ancak graft sağkalımında istatistiksel düzeyde farklılık bulunmamıştır. (61) Bu çalışmaların yanı sıra C4d’nin graft prognozuna etkisinin minimal olduğunu rapor eden yayınlar da mevcuttur. Nickeleit ve ekibinin 400 allograft biyopsisi ile gerçekleştirdikleri çalışmada C4d durumunun 1 yıllık takiplerde graft sağkalımı ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır. (38) Farklı sonuçlar pek çok faktör ile açıklanabilir. Değerlendirilen biyopsilerin transplantasyon sonrası farklı dönemlere ait olmaları, takip sürelerinin kısa olması, merkezler arasında C4d’nin standardizasyon farklılığı bulunması gibi.

Çalışmamızda C4d skoru graft kaybı olan ABMR vakalarında olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,017$). C4d skoru ile biyopsi sonrası graft sağkalımı ile ilişkisine baktığımızda C4d skoru arttıkça graft sağkalım süresinin azaldığı, ancak bu ilişkinin anlamlı olmadığı görülmüştür ($r= -0,084/ p=0,364$). ABMR vakalarını C4d pozitifliğine göre gruplandığında graft kaybı oranı C4d pozitif ABMR grubunda %56,6 ve C4d negatif ABMR grubunda %27,3 olarak bulunmuştur ancak $p=0,063$ gibi sınırda anlamlı bulunmuştur, bunun sebebi C4d +ABMR ($n=107$) ile C4d- ABMR ($n=11$) vaka sayısı arasındaki dengesizliktir. İki grup biyopsi sonrası graft sağkalımı açısından karşılaştırıldığında benzer şekilde bu iki grup arasında graft sağkalımı da istatistiksel olarak sınırda anlamlı olacak şekilde ($p=0,058$) C4d + vakalarda ort. 44,63 ay, C4d – vakalarda ort. 78,01 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda C4d graft sağkalım süresi ve kaybı açısından olumsuz bir parametre olarak ortaya çıkmıştır.

M. Haas ve ekibi *Cedars Sinai Medical Center* ($n=147$) ve *Necker Hospital’* da ($n=61$) iki ayrı hasta kohortunda aktif ve kronik aktif ABMR tanısı alan allograft biyopsilerinde kronisite skorlarının graft prognozu ile ilişkisini incelemişlerdir. (79) Kronisite skoru hesaplanırken Banff’a göre interstisyel fibrozis (ci), tübüler atrofi (ct), arteriyel intimal fibrozis (cv) ve double kontür (cg) skorları dikkate alınmıştır. Glomerül bazal membranda çift kontür (cg) skorunun graft kaybı ile ilişkisi çok sayıda çalışma ile desteklendiğinden cg skoru 2 ile çarpılarak kronisite skoruna dahil edilmiştir. Kronisite skoru <4 ve ≥ 4 eşik değeri ile graft kaybı ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur. Bizim serimizde de benzer şekilde kronisite skoru

hesaplanmıştır ve ABMR vakalarında kronisite skoru arttıkça biyopsi sonrası 1.yıl Cr değerlerinin arttığı ($r=0,311/ p=0,001$) ve biyopsi sonrası graft sağkalım süresinin azaldığı ($r=-0,372/ p<0,001$) görülmüştür. Graft kaybı için sensitivite ve spesifitesi ideal aralıkta eşik değer belirlemek amacı ile yapılan ROC analizinde ideal eşik değerimiz Haas'ın referansı ile paralel 4 olarak tespit edilmiştir. Bu değerle yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizde kronisite skoru-Haas graft kaybı ve graft sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,005$).

Glomerüler bazal membranda çift kontür (transplant glomerülopati-cg) renal kapillerlerin antikor aracılı mekanizmalar ile kronik olarak hasarlanması sonucunda oluşur. DSA ve C4d pozitifliği ile korelasyonu yüksektir. (85) (88) Kronik antikor aracılı rejeksiyon tanı kriterlerindendir. Kaiyin Wu ve ekibinin 282 allograft biyopsisini içeren çalışmasında transplant glomerülopati tek başına kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. (89) Çalışmamızda graft kaybı olan ve olmayan ABMR vakaları kıyaslandığında Banff cg skoru açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,557$). Cg skoru graft kaybı olan biyopsilerde ort. 0,396 iken, fonksiyonelliği devam eden graft böbreklerde ort. 0,320 olarak saptanmıştır. Transplant glomerülopati varlığına göre iki grup oluşturulduğunda graft kaybı oranı cg+ vakalarda %56,2 iken cg0 olan biyopsilerde graft kayıp oranı %50,6 olarak saptanmış, istatistiksel olarak ilişkisiz bulunmuştur. Transplant glomerülopati kronik ABMR için çok değerli bir bulgudur ancak değerlendirmesinde erken evrede (cg1a) elektron mikroskopik inceleme gerektirmektedir ve nefropatologlar açısından bile tanısı güç olabilmektedir. (3) Bizim olgularımızda elektron mikroskopik inceleme bilgisi bulunmamaktadır ve tg ışık mikroskopik olarak tespit edilebilir cg1b seviyesinden itibaren belirlenebilmiştir. Erken transplant glomerülopati vakalarını tespit edememiş olmamız transplant glomerülopatinin prognostik gücünü belirlemede yanılmaya neden olmuş olabilir. Transplant glomerülopati ışık mikroskopik olarak da patoloğlar arasında uyumun düşük olduğu bir lezyondur. Bu durumda kronik glomerüler lezyonların değerlendirmesinde glomerülosklerozis bir alternatif olabilir mi sorusu gündeme gelebilir. Serimizde ABMR biyopsilerinin yarısında en az 1 glomerülde glomerülosklerozis saptanmıştır. Kronik hasar sonucu oluşan histolojik lezyonlar sadece graft böbreklerde değil native böbreklerde de prognozu öngörmeye değerlidir. Native böbrek biyopsilerinde interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, arteriyel intimal fibrozis ve glomerülosklerozis değerlendirilerek oluşturulması önerilen kronisite skorunun tanı ile beraber biyopsi raporunda yer almasını öneren yayınlar mevcuttur. (80) (90) Çalışmamızda bu öneriyi referans olarak hazırladığımız kronisite skoru-Sethi (ci, ct, cv, gs); ABMR vakalarında graft kaybı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı olarak farklıdır ($p=0,015$). Biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ve 1. yıl Cr değeri ile de istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu saptanmıştır (sırası ile $r= -0,485, p<0,001$ / $r=0,393, p<0,001$). Transplant glomerülopati değerlendirme gücü göz önüne alındığında

native biyopsilerde kullanılan kronisite skorunun allograft biyopsilere de uygulanabilirliği gündeme gelebilir. Bunun netleştirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronisite skorunu oluşturan Banff lezyonlarını tek tek ele aldığımızda ise; interstisyel fibrozis ve tübüler atrofinin biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri ile pozitif, graft sağkalım süresi ile negatif istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu iki skor olumsuz prognostik parametre olduğundan ve yüksek oranda birbirleriyle de korele olduğundan bu durum şaşırtıcı değildir.

M. Haas'ın çalışmasında da Aktivite skoru + kronisite skoru toplam skorunun da graft kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Toplam skor için prediktif değeri en ideal olan eşik değer 13 olarak hesaplanmıştır (<13 vs. ≥ 13). Bizim serimizde total skoru ≥ 13 olan sadece 12 ABMR bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da aktivite ve kronisite skorunu toplayarak oluşturduğumuz total biyopsi skoru ile bx sonrası 1.yıl Cr (mg/dl) değeri ve graft sağkalım süresi (ay) istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (sırası ile $r=0,277$ $p=0,004$ ve $r=-0,34$ $p<0,001$). Toplam biyopsi skoru arttıkça biyopsi sonrası 1. yıl Cr değerleri yükselmiş, graft sağkalım süresi azalmıştır. Yapılan ROC analizinde serimizde en ideal eşik değer <6 ve ≥ 6 olduğu saptanmıştır. Graft kaybı olanlara kayıp var deme oranı %78,13 iken, graft kaybı olmayanlara kayıp yok deme oranı %43,64'tür. Bu değere göre yapılan Kaplan Meier analizinde toplam skoru <6 olanlar ve toplam skor ≥ 6 olan gruplar arasında graft sağkalımı açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (log rank $p<0,001$). Serimizde total biyopsi skoru ≥ 6 olması tek değişkenli ve çok değişkenli analizde graft kaybı ve graft sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,005$).

Çalışmamızda M. Haas'ın çalışmasına paralel olarak aktivite skorunun prognostik değeri kronisite skoruna göre daha düşük bulunmuştur. M. Haas kohortunda kronisite skoru açısından 4 eşik değer olarak önerilmiştir. Çalışmamızda da bu değer 4 olarak saptanmıştır. Kronisite skoru yanı sıra total biyopsi skorunun da kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. M. Haas'ın en ideal cut off'u 13 iken serimizde bu değer 6'dır. Serimizdeki eşik değer M. Haas'ın belirlediği kronisite skorunun eşik değerine (<4 ve ≥ 4) yakın olarak saptanmıştır. Bu bulgular aktivite skorunun graft prognozunu anlamlı şekilde etkilemediğini destekler özelliktedir.

Tablo 7.1. Allograft biyopsilerde graft sağkalımına etkili parametreleri analiz eden çalışmaların özeti

	Belirteç	Univariate Analiz Hazard R. – p değeri	Multivariate Analiz Hazard R. – p değeri
M. Haas (2016) (91) N= 80 ABMR, Tümü DSA +	C4d2,3 vs C4d1	1.16 (0.43-3.15)- 0.77	
	cg ≥1	2.31 (0.98-5.42)- 0.054	
	Ci+ct ≥3	3.88 (1.67-9.05)- 0.002	2.98 (1.26-7.06)- 0.013
	TCMR eşlik etmesi	2.48 (1.07-5.75)- 0.037	2.19 (0.93-5.15)- 0.074
A. Loupy (2010) (32) N=80 ABMR, Tümü DSA + 3. ay protokol biyopsileri	C4d1	4.7 (1.3-17)- 0.02	
	C4d2	18.6 (3.1-112)- 0.001	
	C4d3	12 (2.8-52)- 0.001	
	MVİ ≥1	6.2 (1.6-23)- 0.007	4.0 (1.0-16)- 0.05
N. Kieran (2009) (85) N=99 Posttx 10 yılı geçen endikasyon biyopsileri	C4d pozitif	4.4- 0.001	
	Double kontür (cg)	7.7- <0.0001	3.7- 0.01
	İnterstisyel fibrozis (ci)	1.4- 0.6	
	TCMR eşlik etmesi	3.1- 0.008	
	Bx anında Cr>2.3	6.6- <0.0001	5.3- 0.01
B. J. Orandi (2016) (61) N=207 ABMR	C4d negatif	2.56 (1.08-6.05)- 0.033	
	C4d pozitif	3.70 (2.47-5.54)- <0.001	
C. Lefaucheur (2013) (92) N=64 ABMR	İntimal arterit (v) =3		5.17 (1.8-14.6)- 0.002
	İ ve t skor >3		4.33 (1.5-12.1)- 0.005
M. Matignon (2012) (93) N=87 CD4 + ABMR	Ci ve Ct		0.79 (0.31-2.05)- 0.63
	TCMR eşlik etmesi		2.67 (1.23-5.79)- 0.01
	Kronik aktif ABMR		1.77 (0.57-5.49)- 0.33
	Bx anında eGFR		0.66 (0.49-0.9)- 0.01
M. Haas (2022) N=147 ABMR	Kronisite skoru ≥ 4	6.9 (3.79-12.6)- <0.0001	6.3 (3.36-11.8)- <0.0001
	TCMR eşlik etmesi	2.3 (1.41-3.85)- <0.0001	2.6 (1.58-4.55)- 0.0002
	DSA yoğunluğu	4 (2.33-7.14)- <0.0001	3.7 (2.08-6.67)- <0.0001
Çalışmamız (2023) N=119 ABMR	Kronisite skoru-Haas ≥ 4	2.87 (1,52-5,42)- 0.001	2,44 (1,4-4,23)- 0.002
	Total bx skoru ≥ 6	3.13 (1,59-6,17)- 0.001	2,79 (1,50-5,19)- 0.001
	Tx-Bx ≥ 84 ay	2.74 (1,51-4,98)- 0.001	2,77 (1,53-5,02)- 0.001
	Bx anında Cr	1.15 (1,04-1,28)- 0.007	1,14 (1,03-1,26)- 0.009

Aktif ya da kronik aktif antikor aracılı rejeksiyona eşlik eden hücresel rejeksiyon ya da borderline değişikliklerin graft prognozu üzerine etkisi de farklı merkezlerde yapılan çalışmalar ile incelenmiştir. M. Matignon ve ekibi tarafından 87 C4d pozitif ABMR biyopsisinin dahil edildiği çalışmada eşlik eden hücresel rejeksiyonun, kronik ABMR varlığının, biyopsi zamanının (<1 yıl ve >1 yıl) ve biyopsi sırasındaki glomerüler filtrasyon hızının graft sağkalım süresi ile ilişkisi araştırılmıştır. (93) Eşlik eden hücresel rejeksiyon ve biyopsi anındaki glomerüler filtrasyon hızı çok değişkenli Cox analizinde graft sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. M. Haas ve ekibinin 2016 yılında *Cedars-Sinai Medical Center*'da 80 ABMR vakasını dahil ettikleri ve graft prognozuna etkili faktörleri araştırdıkları çalışmada antikor aracılı rejeksiyona eşlik eden hücresel rejeksiyon (grade 1A ve daha üstü) univariate analizde graft kaybı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. (91) Çalışmamızda antikor aracılı rejeksiyona eşlik eden en az grade IA ve üstü hücresel rejeksiyon graft kaybı ile ilişkisiz bulunmuştur ($p=0,302$). Benzer şekilde antikor aracılı rejeksiyona eşlik eden borderline değişikliklerin bulunduğu biyopsilerde de graft sağkalım süresinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir.

Jill C. Krisl ve ark.larının yalnızca bilinen ilk akut rejeksiyon ataklarını geçiren 182 biyopsiyi dahil ettikleri çalışmada rejeksiton tipinin graft kaybı ile ilişkisi karşılaştırılmıştır. Buna göre ABMR en kötü gidişe sahip rejeksiyon tipi olurken, bunu mikst rejeksiyon izlemiş ardından hücresel rejeksiyon gelmiştir. (94) (95) Hücresel rejeksiyonun graft kaybı ile sınırlı düzeyde ilişkisi olduğunu söyleyen yayınlar da mevcuttur. (96) (97) Başka çalışmalarda da erken dönemde gelişen hücresel rejeksiyonun daha sonra gelişecek antikor aracılı rejeksiyon, transplant glomerülopati için risk faktörü olduğu raporlanmıştır. (43) (98) (99) Çalışmamızda rejeksiyon tipleri ile graft prognozu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,227$). En yüksek graft kayıp oranı mikst ABMR ve hücresel rejeksiyon vakalarında görülürken (%58,6), bunu pür ABMR izlemiştir (%56,5).

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamızda renal allograft biyopsilerde aktivite ve kronisite skorlarının graft kaybı, graft sağkalım süresi ve diğer prognostik klinik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır.
- Çalışmamıza merkezimizde Ocak 2005-Aralık 2021 tarihleri arasında AÜTF nefroloji bilimdalında renal transplant endikasyon biyopsisi yapılan 225 renal transplant alıcısına ait 341 biyopsi dahil edilmiştir. Biyopsilere ait HE, Trikrom, PAS, PASM boyalı histokimyasal preparatlar ile C4d, CD3, CD4, CD8, CMV, SV40 boyalı immünohistokimyasal preparatlar arşivden çıkartılarak ışık mikroskopik olarak iki patolog tarafından (E.Ö. ve S.K.) yeniden değerlendirilmiştir. Değerlendirme güncel Banff klasifikasyonu kriterlerine göre yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirme Banff elementer lezyonları dışında, tespit edilebilir glomerüller, tübülointerstisyel ve vasküler diğer patolojileri de içerecek şekilde yapılmıştır.
- Hastaların serolojik ve klinik parametreleri hastane bilgi sisteminden ve nefroloji bilimdalı takip formlarından elde edilmiştir. Biyopsi anındaki Cr, eGFR değerleri proteinüri düzeyi, DSA durumları, post tx Cr takipleri kaydedilmiştir. Renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişmesi graft kaybı olarak değerlendirilmiştir. Graft sağkalım süresi değerlendirilirken biyopsi sonrası graftın kaybına kadar geçen süre baz alınmıştır.
- Banff elementer lezyonları değerlendirilmiş ve skorlanmıştır. Aktivite ve kronisite skorları M. Haas'ın önerdiği skora göre oluşturulmuştur. Aktivite skoru; g+ptc+v+C4d skorları toplanarak, Kronisite skoru; ci+ct+cv+cgx2 toplamı ile oluşturulmuştur. Aktivite ve kronisite skorlarının toplamı ile elde edilen total biyopsi skoru da hesaplanmıştır. Her bir biyopsi için ayrıca alternatif olarak native böbrek biyopsilerinde kronik değişiklikleri derecelendirmede kullanılan Sethi ve ark.larının önerdiği kronisite skoru (Kronisite skoru-Sethi) da hesaplanmıştır. Bu skorlar ABMR grubunda prognostik parametreler, graft sağkalım süresi ve graft kaybı ile karşılaştırılmıştır.
- Banff skorları doğrultusunda güncel 2019 kriterleri kullanılarak biyopsilerin tanı kategorileri belirlenmiştir. Ancak DSA durumu bilinmeyen, C4d'si negatif biyopsiler nedeni ile 67 adet biyopsinin humoral rejeksiyon tanısı netleştirilememiş, ABMR-değerlendirilemedi grubu olarak tanımlanmıştır. Bunun dışında kalan 120 ABMR biyopsisi analizlere dahil edilmiştir.

- Buna göre vakaların büyük kısmında mikst rejeksiyon (ABMR+TCMR) görülürken bunu sırası ile TCMR, borderline değişiklikler, ABMR+borderline değişiklikler ve pür ABMR tanıları izlemiştir. Rejeksiyon tipleri ile graft kaybı ve/veya biyopsi sonrası graft sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Transplantasyondan biyopsi yapılana kadar geçen süre, biyopsi sırasındaki Cr ve eGFR değerleri graft kaybı ile istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Tx-Bx süresi süresinin uzunluğu, bx sırasındaki Cr değerinin yüksek ve eGFR değerinin düşük olması graft kaybı ile ilişkili bulunmuştur.
- Aktivite skoru graft kaybı ile sınırda anlamlı ilişki göstermiştir ($p=0,058$). Aktivite skoru ile biyopsi sonrası 1.yıl Cr değeri ve graft sağkalım süresi ile korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).
- KS-Haas, total biyopsi skoru, KS-Sethi bx sonrası 1. yıl Cr değeri, graft kaybı, biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Bu skor değerleri arttıkça biyopsi sonrası 1. yıl Cr değerinin, graft kaybı oranının arttığı, graft sağkalım süresinin azaldığı, olumsuz prognostik parametreler ile ilişkili oldukları görülmüştür.
- ABMR vakalarında graft kaybı açısından riskli parametreleri belirlemek amacıyla total biyopsi skoru, Tx-Bx süresi, biyopsi sırasındaki Cr değeri (mg/dl) ve TCMR eşlik edip etmemesi, kronik ABMR eşlik edip etmemesi parametreleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde ilk modelde total biyopsi skoru-Haas ≥ 6 olması, Tx-Bx ≥ 84 ay olması ve biyopsi sırasındaki Cr değeri anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Kronisite skoru-Haas'ın dahil edildiği ikinci modelde kronisite skoru-Haas ≥ 4 olması, Tx-Bx ≥ 84 ay olması ve biyopsi sırasındaki Cr değeri biyopsi sonrası graft sağkalım süresi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$).
- Çalışmamızda bu bulgularla;
 - Rejeksiyon tipi ile graft prognozu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
 - M. Haas'ın önerdiği kronisite skoru ve total biyopsi skoru hesaplamasının graft sağkalım süresi ile ilişkili olduğu ve transplant biyopsilerinin raporlamasında tanı kategorilerine ek olarak bu skorların verilmesinin graft prognozunu öngörmede faydalı olacağı düşünülmüştür.

- Alternatif kronisite skorlama yöntemi olarak Sethi'nin native böbrek biyopsilerinde uyguladığı KS-Sethi skorlama sisteminin de kullanılabileceği saptanmıştır.
- Bu şekilde Banff sınıflandırmasının tanısal sınıflandırma sistemi olması ile birlikte prognostik performansının da artacağı, hastaların tekrar eden biyopsilerinde lezyon skorlarındaki değişimin, progresyon ya da regresyonun daha kolay takip edileceği düşünülmüştür. Bu haliyle raporlamanın ek bir maliyet ve fazladan doku ihtiyacı olmadan tanısal kategori içerisindeki heterojenliği azaltarak klinisyenler için hasta izlemi ve tedavi yönetiminde standardizasyonu kolaylaştıracağı öngörülmüştür.



9. KAYNAKLAR

1. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, 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):2318-31.
2. Callemeyn J, Ameye H, Lerut E, Senev A, Coemans M, Van Loon E, et al. Revisiting the changes in the Banff classification for antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2021;21(7):2413-23.
3. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int*. 2022;101(4):678-91.
4. Schinstock CA, Sapir-Pichhadze R, Naesens M, Batal I, Bagnasco S, Bow L, et al. Banff survey on antibody-mediated rejection clinical practices in kidney transplantation: Diagnostic misinterpretation has potential therapeutic implications. *Am J Transplant*. 2019;19(1):123-31.
5. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789-96.
6. Einecke G, Reeve J, Gupta G, Bohmig GA, Eskandary F, Bromberg JS, et al. Factors associated with kidney graft survival in pure antibody-mediated rejection at the time of indication biopsy: Importance of parenchymal injury but not disease activity. *Am J Transplant*. 2021;21(4):1391-401.
7. Tilney NL. *Transplant: from myth to reality*: Yale University Press; 2003.
8. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB, Walter CW, Brooke MS, et al. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery*. 1960;48(1):272-84.
9. Calne R, editor *Cyclosporine as a milestone in immunosuppression*. Transplantation proceedings; 2004: Elsevier.
10. Doyle AM, Lechler RI, Turka LA. Organ transplantation: halfway through the first century. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):2965-71.
11. Lindquist RR, Guttman RD, Merrill JP, Dammin GJ. Human renal allografts. Interpretation of morphologic and immunohistochemical observations. *Am J Pathol*. 1968;53(5):851-81.

12. Kincaid-Smith P. Histological diagnosis of rejection of renal homografts in man. *Lancet*. 1967;2(7521):849-52.
13. Millard PR, Herbertson BM, Evans DB. Renal biopsy in clinical management of renal transplantation. A light-microscopy study. *Lancet*. 1970;1(7638):113-6.
14. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999;55(2):713-23.
15. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1562-6.
16. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14(2):272-83.
17. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008;8(4):753-60.
18. Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickleit V, et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney international*. 2012;81(7):628-39.
19. Mengel M, Reeve J, Bunnag S, Einecke G, Jhangri GS, Sis B, et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1859-67.
20. Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B, et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2066-73.
21. Lefaucheur C, Gosset C, Rabant M, Viglietti D, Verine J, Aubert O, et al. T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts. *Am J Transplant*. 2018;18(2):377-90.
22. Nankivell BJ, Shingde M, Keung KL, Fung CL, Borrowes RJ, O'Connell PJ, et al. The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion. *Am J Transplant*. 2018;18(2):364-76.
23. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28-41.
24. Haas M. The relationship between pathologic lesions of active and chronic antibody-mediated rejection in renal allografts. *Am J Transplant*. 2018;18(12):2849-56.

25. Hill GS, Nochy D, Bruneval P, Duong van Huyen JP, Glotz D, Suberbielle C, et al. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):975-83.
26. Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract.* 2020;39(1):17-31.
27. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993;44(2):411-22.
28. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant.* 2003;3(6):708-14.
29. Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations. *Am J Transplant.* 2016;16(5):1352-7.
30. Kedainis RL, Koch MJ, Brennan DC, Liapis H. Focal C4d+ in renal allografts is associated with the presence of donor-specific antibodies and decreased allograft survival. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(4):812-9.
31. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2009;9(11):2561-70.
32. Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant.* 2011;11(1):56-65.
33. Haas M, Mirocha J. Early ultrastructural changes in renal allografts: correlation with antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2123-31.
34. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant.* 2009;9(10):2312-23.
35. Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival. *Clin Nephrol.* 2011;75(4):271-8.
36. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic

- significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(10):2208-14.
37. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):779-87.
 38. Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, Thiel G, Mihatsch MJ. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):242-51.
 39. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18(2):293-307.
 40. Dinavahi R, George A, Tretin A, Akalin E, Ames S, Bromberg JS, et al. Antibodies reactive to non-HLA antigens in transplant glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1168-78.
 41. Sun Q, Cheng Z, Cheng D, Chen J, Ji S, Wen J, et al. De novo development of circulating anti-endothelial cell antibodies rather than pre-existing antibodies is associated with post-transplant allograft rejection. *Kidney Int.* 2011;79(6):655-62.
 42. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant.* 2007;7(3):518-26.
 43. Nankivell BJ, Agrawal N, Sharma A, Taverniti A, P'Ng CH, Shingde M, et al. The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2019;19(5):1452-63.
 44. McRae M, Bouchard-Boivin F, Beland S, Noel R, Cote I, Lapointe I, et al. Impact of the Current Versus the Previous Diagnostic Threshold on the Outcome of Patients With Borderline Changes Suspicious for T Cell-mediated Rejection Diagnosed on Indication Biopsies. *Transplantation.* 2018;102(12):2120-5.
 45. Mengel M, Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Akalin E, et al. Banff 2019 Meeting Report: Molecular diagnostics in solid organ transplantation-Consensus for the Banff Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel and open source multicenter validation. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2305-17.
 46. Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like receptors: sentinels at host membranes. *Current opinion in immunology.* 2010;22(4):428-34.

47. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annual review of immunology*. 1994;12(1):991-1045.
48. Obhrai J, Goldstein DR. The role of toll-like receptors in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2006;81(4):497-502.
49. Land W, Agostinis P, Gasser S, Garg A, Linkermann A. Transplantation and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP s). *American Journal of Transplantation*. 2016;16(12):3338-61.
50. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell and tissue research*. 2011;343(1):227-35.
51. de Vries B, Walter SJ, Peutz-Kootstra CJ, Wolfs TG, van Heurn LE, Buurman WA. The mannose-binding lectin-pathway is involved in complement activation in the course of renal ischemia-reperfusion injury. *The American journal of pathology*. 2004;165(5):1677-88.
52. Morris P, Knechtle SJ. *Kidney transplantation: principles and practice*: Elsevier Health Sciences; 2008.
53. Roberts SC. Complexity and context of MHC-correlated mating preferences in wild populations. *Wiley Online Library*; 2009.
54. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World journal of transplantation*. 2013;3(4):113-8.
55. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant*. 2010;10(3):449-57.
56. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system*: Elsevier Health Sciences; 2019.
57. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology E-book*: Elsevier Health Sciences; 2021.
58. Halloran P, editor *T-cell activation pathways: a transplantation perspective*. *Transplantation proceedings*; 1999.
59. Snanoudj R, Zuber J, Legendre C. Co-stimulation blockade as a new strategy in kidney transplantation. *Drugs*. 2010;70(16):2121-31.
60. Kikic Z, Kainz A, Kozakowski N, Oberbauer R, Regele H, Bond G, et al. Capillary C4d and Kidney Allograft Outcome in Relation to Morphologic Lesions Suggestive of Antibody-Mediated Rejection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1435-43.

61. Orandi BJ, Alachkar N, Kraus ES, Naqvi F, Lonze BE, Lees L, et al. Presentation and Outcomes of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(1):213-20.
62. Anthony RM, Nimmerjahn F. The role of differential IgG glycosylation in the interaction of antibodies with FcγRs in vivo. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(1):7-14.
63. Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P, Sebastian D, Alessandrini A, Madsen JC, et al. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant*. 2012;12(2):313-21.
64. Farkash EA, Colvin RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):255-7.
65. Valenzuela NM, Reed EF. Antibodies in transplantation: the effects of HLA and non-HLA antibody binding and mechanisms of injury. *Methods Mol Biol*. 2013;1034:41-70.
66. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri. Baskı, Ankara. 2016.
67. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant*. 2013;3(4):113-8.
68. Opelz G. Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment. *Transplantation*. 1985;40(3):240-3.
69. Doxiadis II, de Fijter JW, Mallat MJ, Haasnoot GW, Ringers J, Persijn GG, et al. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation*. 2007;83(9):1207-13.
70. Tambur AR, Herrera ND, Haarberg KM, Cusick MF, Gordon RA, Leventhal JR, et al. Assessing Antibody Strength: Comparison of MFI, C1q, and Titer Information. *Am J Transplant*. 2015;15(9):2421-30.
71. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):182-92.
72. Ziemann M, Altermann W, Angert K, Arns W, Bachmann A, Bakchoul T, et al. Preformed Donor-Specific HLA Antibodies in Living and Deceased Donor Transplantation: A Multicenter Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1056-66.
73. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins S, Fonseca I, Beirao I, et al. Determining donor-specific antibody C1q-binding ability improves the prediction of antibody-mediated rejection in human leucocyte antigen-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*. 2017;30(4):347-59.

74. Ramon DS, Huang Y, Zhao L, Rendulic T, Park JM, Sung RS, et al. Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation. *Hum Immunol*. 2017;78(2):57-63.
75. Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, Lou CD, Alexander SR, Tyan DB. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. *Pediatr Transplant*. 2012;16(1):12-7.
76. Sethi S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan SC. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:6804678.
77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
78. Mannon RB. The Banff schema for antibody-mediated rejection: Lost in translation? *Am J Transplant*. 2019;19(1):9-10.
79. Haas M, Mirocha J, Huang E, Najjar R, Peng A, Sethi S, et al. A Banff-based histologic chronicity index is associated with graft loss in patients with a kidney transplant and antibody-mediated rejection. *Kidney International*. 2022.
80. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, De Vriese AS, Markowitz GS, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int*. 2017;91(4):787-9.
81. de Kort H, Willicombe M, Brookes P, Dominy KM, Santos-Nunez E, Galliford JW, et al. Microcirculation inflammation associates with outcome in renal transplant patients with de novo donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2013;13(2):485-92.
82. Kozakowski N, Herkner H, Bohmig GA, Regele H, Kornauth C, Bond G, et al. The diffuse extent of peritubular capillaritis in renal allograft rejection is an independent risk factor for graft loss. *Kidney Int*. 2015;88(2):332-40.
83. Gibson IW, Gwinner W, Brocker V, Sis B, Riopel J, Roberts IS, et al. Peritubular capillaritis in renal allografts: prevalence, scoring system, reproducibility and clinicopathological correlates. *Am J Transplant*. 2008;8(4):819-25.
84. Regele H, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrman M, Österreicher C, et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(10):2058-66.
85. Kieran N, Wang X, Perkins J, Davis C, Kendrick E, Bakthavatsalam R, et al. Combination of peritubular c4d and transplant glomerulopathy predicts late renal allograft failure. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2260-8.

86. Botermans JM, de Kort H, Eikmans M, Koop K, Baelde HJ, Mallat MJ, et al. C4d staining in renal allograft biopsies with early acute rejection and subsequent clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1207-13.
87. 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):234-41.
88. Cosio F, Gloor J, Sethi S, Stegall M. Transplant glomerulopathy. *American journal of transplantation*. 2008;8(3):492-6.
89. Wu K, Schmidt D, Lopez Del Moral C, Osmanodja B, Lachmann N, Halleck F, et al. Poor Outcomes in Patients With Transplant Glomerulopathy Independent of Banff Categorization or Therapeutic Interventions. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:889648.
90. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1278-87.
91. Haas M, Mirocha J, Reinsmoen NL, Vo AA, Choi J, Kahwaji JM, et al. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. *Kidney Int*. 2017;91(3):729-37.
92. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet*. 2013;381(9863):313-9.
93. Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV, Suthanthiran M, Hartono C. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d positive antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2012;94(6):603.
94. Krisl JC, Alloway RR, Shield AR, Govil A, Mogilishetty G, Cardi M, et al. Acute Rejection Clinically Defined Phenotypes Correlate With Long-term Renal Allograft Survival. *Transplantation*. 2015;99(10):2167-73.
95. Wiebe C, Rush DN, Gibson IW, Pochinco D, Birk PE, Goldberg A, et al. Evidence for the alloimmune basis and prognostic significance of Borderline T cell-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2499-508.
96. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-99.
97. Halloran PF, Chang J, Famulski K, Hidalgo LG, Salazar ID, Merino Lopez M, et al. Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1711-20.

98. Bouatou Y, Viglietti D, Pievani D, Louis K, Duong Van Huyen JP, Rabant M, et al. Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2019;19(7):1972-88.
99. Mehta R, Bhusal S, Randhawa P, Sood P, Cherukuri A, Wu C, et al. Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol. *Am J Transplant*. 2018;18(7):1710-7.

