

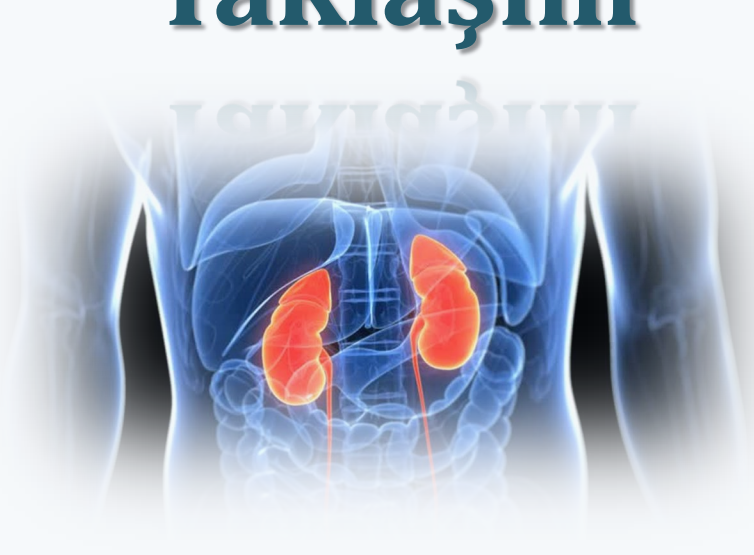


TİGED, DÜTF, DGY-EAH ORTAK TOPLANTISI

1 Kasım 2024, Diyarbakır



Böbrek Nakline Güncel Yaklaşım

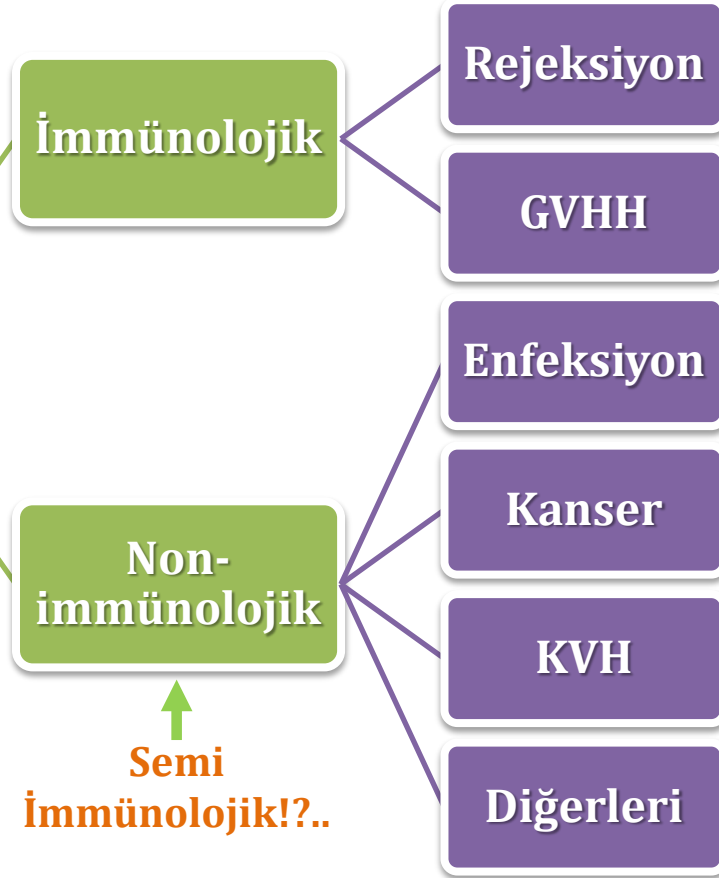


Prof.Dr. Uğur MUŞABAK

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları B.D.
Doku Tipleme ve Transplantasyon Laboratuvarı
uhmusabak@baskent.edu.tr

POSTTRANSPLANT İMMUNOLOJİK TAKİP: NEDEN – NASIL?

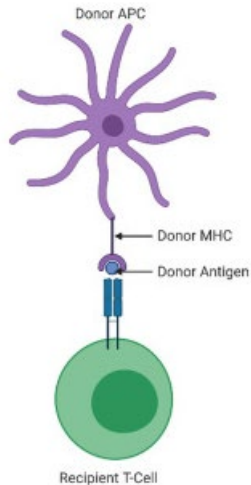
KOMPLİKASYONLAR



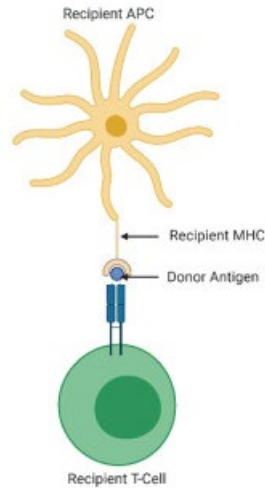
REJEKSİYON: ÇEŞİTLERİ

- Rejeksiyon kendini **erken-geç** graft yetmezliği şeklinde.
- İmmünolojik mekanizmaların neden olduğu rejeksiyon
 - ⌘ **Hiperakut, Akselere, Akut** ve **Kronik** rejeksiyon
- **İmmün-Nonimmün** mekanizmalar → **Kr. allograft nefropati (KAN)**
- **İmmünolojik mekanizmalar**
 - ⌘ Direkt ve indirekt allojenik tanıma ile ...

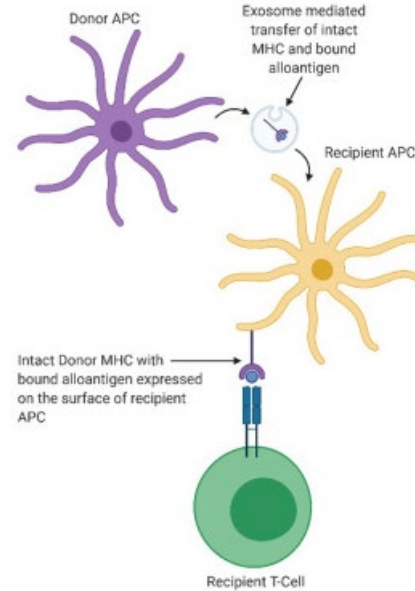
Direct pathway of Alloreognition



Indirect pathway of Alloreognition

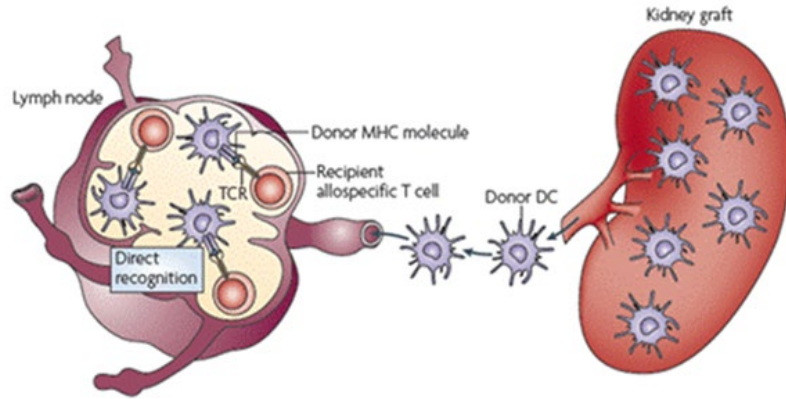


Semi-direct pathway of Alloreognition

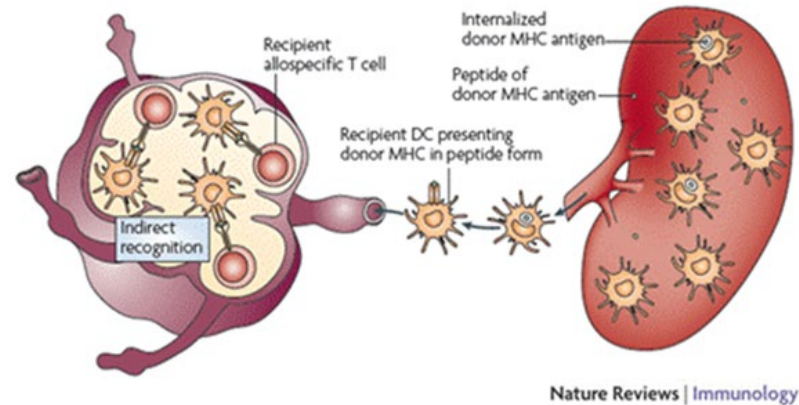


REJEKSİYON: DUYARLILAŞMA FAZI

■ Erken dönem

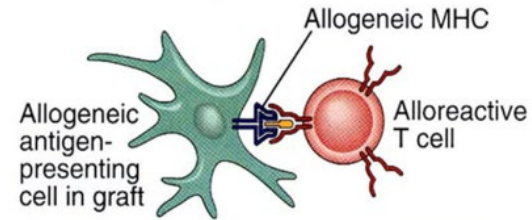


■ Geç dönem

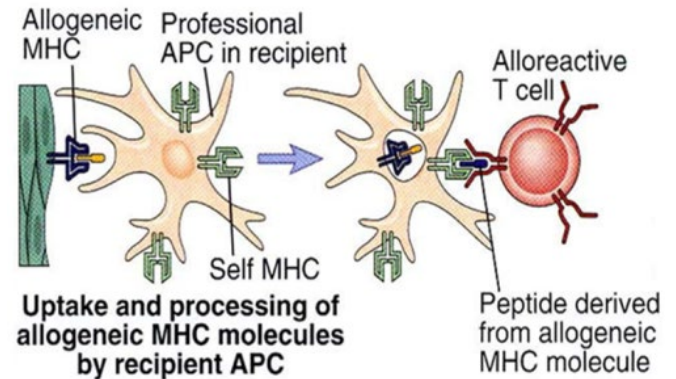


ALLOJENİK TANIMA

Direkt

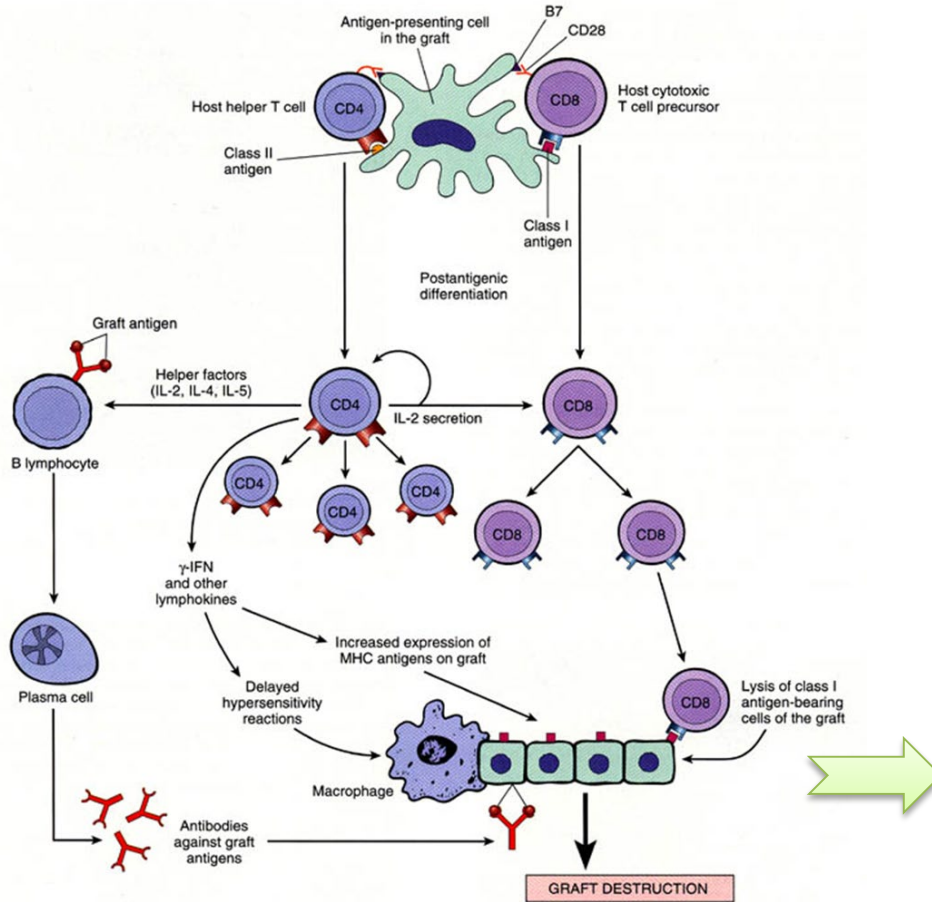


İndirekt

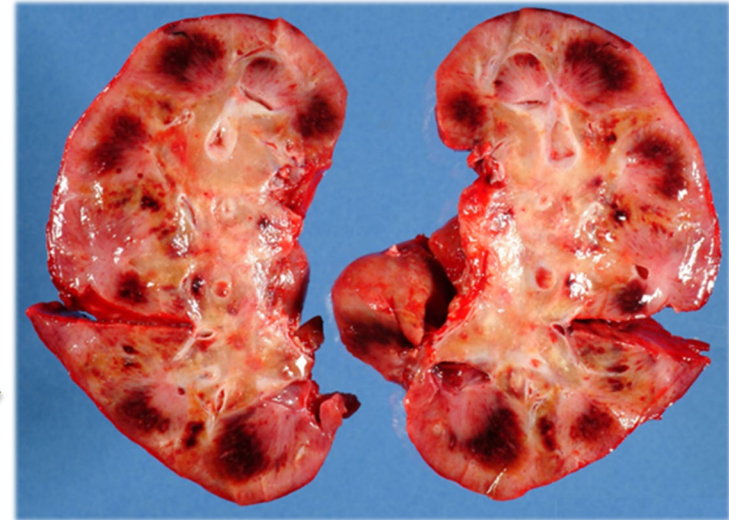


REJEKSİYON: EFEKTÖR FAZ

Mekanizma



- ASH'ler → tanıtım
- T hücreleri → hücresel → GADR
- Makrofajlar → GADR
- B hücreleri → humoral → antikorlar
- NK hücreleri → sitotoksikite
- Kompleman sistemi → Tip-II, -III ADR
- Sitokinler, kemokinler, Adezyon M'leri



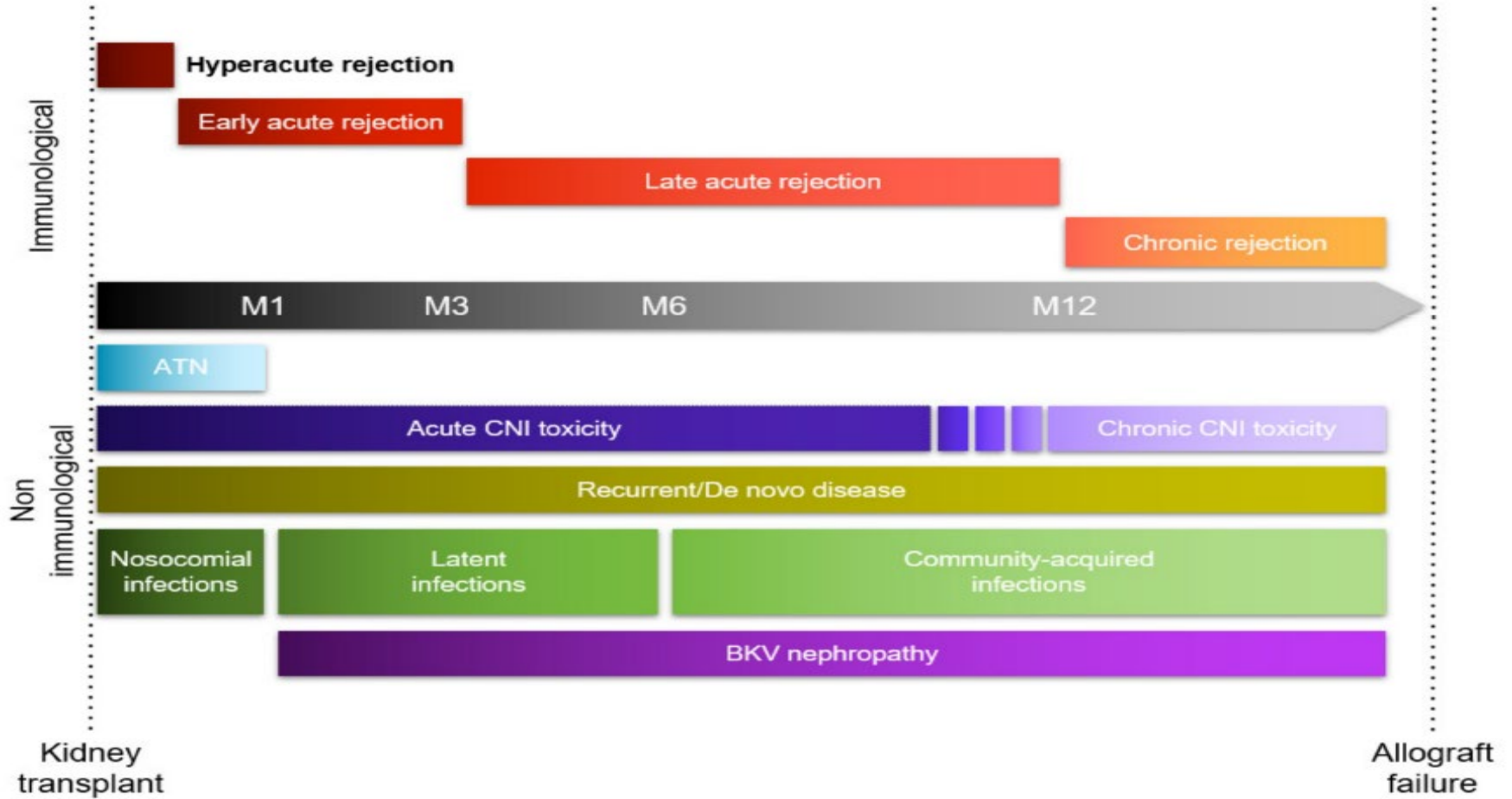
■ Rejeksiyonun gerçekleşme zamanı ve klinik seyirlerine göre

Transplant Rejection				
	Type	Onset	Mechanism & Vessel Histology	Type of Hypersensitivity
"Host vs. Graft"	Hyperacute	Immediate	Preformed antibodies directed against the donor tissue. Caused by accidental ABO blood type incompatibility which is very rare. Presents while still in surgery with thrombosis and occlusion of graft vessels	II
	Acute	Weeks to months	T-Cell mediated immune response directed against the foreign MHC. Inflammation and leukocyte infiltration of graft vessels results. Most common type.	IV
	Chronic	Months to years	T-Cell mediated process resulting from the foreign MHC "looking like" a self MHC carrying an antigen. Results in intimal thickening and fibrosis of graft vessels as well as graft atrophy	III & IV
Graft vs. Host		Varies	Donor T-Cells in the graft proliferate and attack the recipient's tissue. Most commonly seen in bone marrow transplants . Presents with diarrhea, rash and jaundice .	IV

* The most important thing to remember is the timeframe for the onset of symptoms as you can often determine what type of rejection it is based on time alone

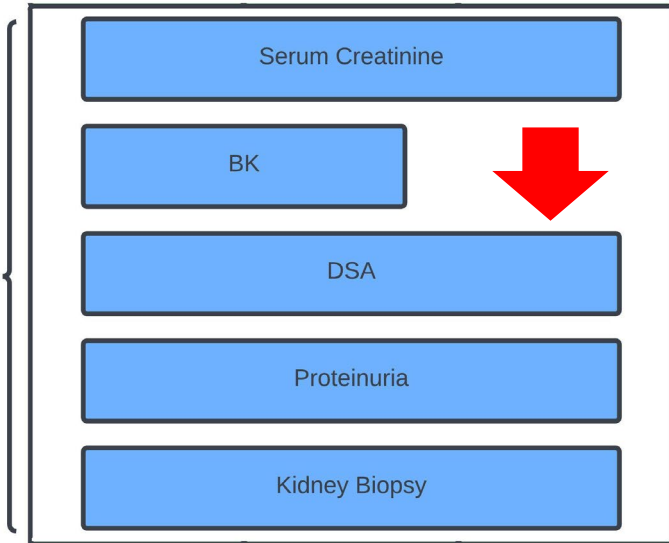
REJEKSİYON: KRONİK ALLOGRAFT NEFROPATİSİ


■ KAN aşamaları




ANTI-REJEKSİYON STRATEJİLER (GENEL)

Immune monitoring of allograft status in kidney transplant recipients



 **frontiers**
Frontiers in **Nephrology**
PUBLISHED 08 November 2023
doi 10.3389/fneph.2023.1293907



Novel Tests

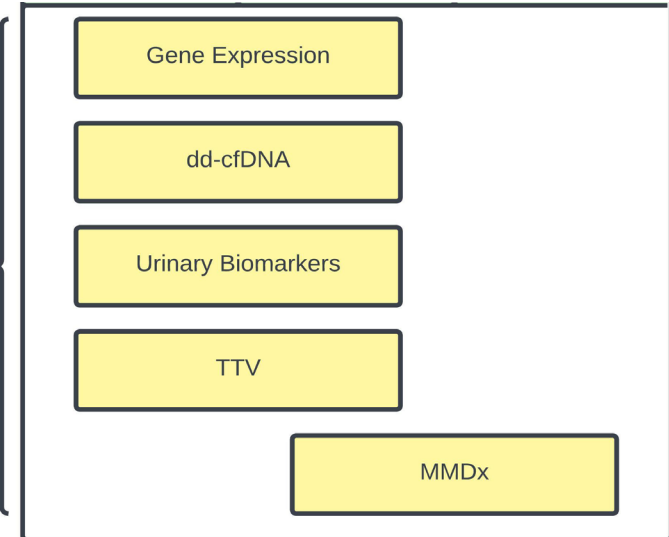


FIGURE 1

Schematic chart showing conventional and novel immune and status monitoring options during specific scenarios. Specific scenarios in green and conventional methods are shown in blue while novel tests are shown in yellow. BK, BK polyoma virus; dd-cfDNA, donor-derived cell-free DNA; DSA, donor-specific antibody; MMDx, molecular microscope diagnostic system; TTV, torque teno virus.

ANTI-REJEKSİYON STRATEJİLER (İMMÜNOLOJİK)

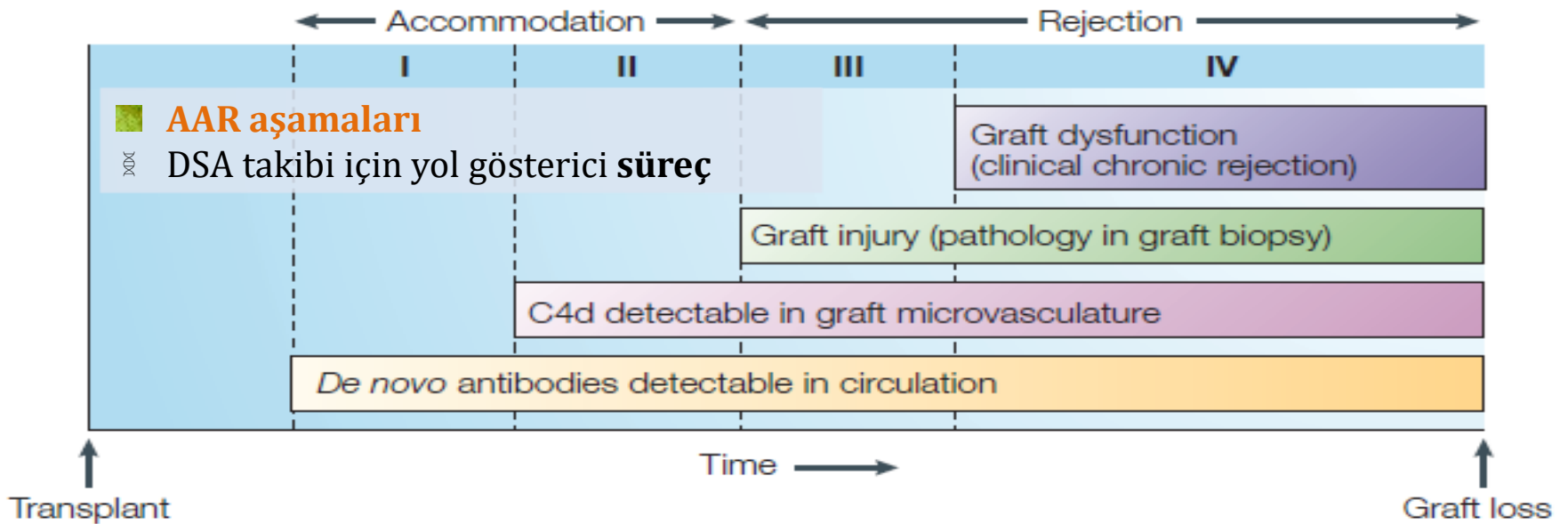
■ TP sonrası standart izlem

■ Belli aralıklarla **greft fonksiyonu** değerlendirilir; açıklanamayan **işlev bozukluğu** tespit edilirse **tanısal biyopsi** yapılır.

■ TP sonrası İmmünolojik izlem

∞ PRA, de novo DSA (dnDSA), [XM (gerektiğinde), Hücresel immünite?]

■ Deneysel ve klinik kanıtlar **DSA'nın** allotransplant **reddi** ve **greft başarısızlığı** ile ilişkili olduğunu göstermektedir (**nedensel etki**).



TP SONRASI DSA İZLEMİ: YOL GÖSTERİCİ RİSKLİ DURUMLAR

■ DSA'nın izlenmesine etki eden riskli durumlar.

■ Hastanın özellikleri:

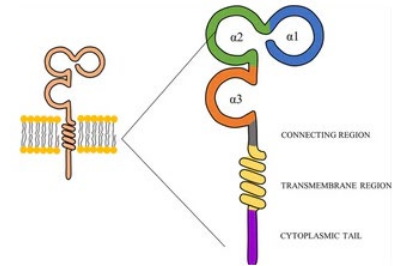
- ✕ Yüksek duyarlılık düzeyi (anti-HLA antikor: özellikle sınıf-I'e karşı)
- ✕ [önceki ve/veya *de novo*-DSA, IgG1,3 sınıfı ve CF eden] → önemli!...
- ✕ Önceki TP'lar, transfüzyon, kadın cinsiyet, doğum sayısı (mültipar)
- ✕ Non-HLA antikorlar → önemi belirsiz? MICA-MICB, endotel

■ Donörün özellikleri:

- ✕ Çok sayıda HLA uyumsuzluğu (özellikle sınıf-II)
- ✕ Kadavra donör, erkek cinsiyet

■ Transplantasyon sonrası komplikasyonlar:

- ✕ De novo anti-HLA antikorlar (dnDSA)
- ✕ Proinflamatuvar durumlar: infeksiyon %96, travma %73
- ✕ Uygulanan İmmünsupresif ilaç protokolleri



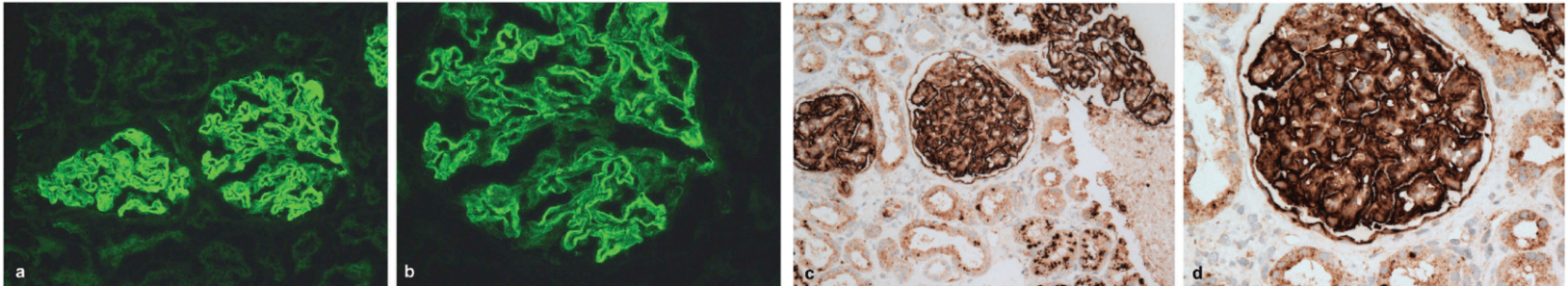
ANTİKOR ARACILI REJEKSİYON: AKUT & KRONİK

- Akut antikor aracılı rejeksiyon (**AAAR**) **tanısı** için serumda **DSA** ölçülür ve histopatolojik kanıt için **biyopsi** yapılır. **BANFF KRİTERLERİ**
- [**C4d** pozitifliği ve **morfolojik** bulgular: ATN benzeri minimal inflamasyon, glomerülit ve peritübüler kapillerit veya arteriyel-transmural inflamasyon/fibrinoid değişiklik]
- Kronik antikor aracılı rejeksiyon (**KAAR**) tanısı için **DSA** ve **C4d** kriterleri **AAAR** için olanlarla aynıdır.
- [KAAR'da **morfolojik** bulgular: TG, peritübüler kapiller bazal membranlarının multilaminasyonu ve transplant arteriyopatisi].
- **AAR** tanısı için **DSA** varlığında, **C4d** duyarlılığı **%95**, özgüllüğü **%96** olarak bulunmuştur. Ancak **C4d** tespiti,
- Antijenik **hedeften bağımsız** olarak endotel seviyesinde **kompleman fiksasyonunu** gösterir. (anti-HLA/non-HLA antikorlar). Ayrıca, ...
- **Banff** çalışma grubu böbrek allotransplantlarında, **geç** veya **kronik** fazda **C4d-negatif AAR** olduğuna dair güçlü kanıtlar bildirmiştir.

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

■ TP sonrası izlemde karşılaşılan zor durumlar

- C4d (-) AAR'ye dair kanıtlar olduğuna göre → C4d (-) olduğunda?
- HLA-DSA (-) ve AAR'yi destekleyen morfoloji/C4d (+) varsa? *
- Greft disfonksiyonu veya morfolojik kanıt olmadığında DSA (±) ?
- Zor durumların yönetimi açısından belli bir **uzlaş**ı olmamakla birlikte **2013** yılında **C. Süsal** ve arkadaşlarının yayınladığı makalede **kanıta** ve **uzman** görüşüne dayalı **öneriler** verilmiştir.



C4d immunofluorescence staining (a&b) and immunohistochemical staining (c&d): Glomeruli show global transmembranous pseudolinear C4d staining along capillary walls. There is minor staining noted along Bowman's capsule in (c) and (d); tubules show non-diagnostic intra cytoplasmic protein reabsorption droplets in (c)&(d); such staining is not seen in (a) and (b); (original magnifications X200 (A/C) and X400 (B/D))

Ultrastruct Pathol. 2019;43(4-5):209-215.

Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation

Brian D. Tait,¹ Caner Süsal,² Howard M. Gebel,³ Peter W. Nickerson,⁴ Andrea A. Zachary,⁵

Transplantation • Volume 95, Number 1, January 15, 2013

Transplantation • Volume 95, Number 1, January 15, 2013

Brian D. Tait,¹ Caner Süsal,² Howard M. Gebel,³ Peter W. Nickerson,⁴ Andrea A. Zachary,⁵

Non-HLA Antibodies in Transplantation
Management Issues Associated With HLA and
Consensus Guidelines on the Testing and Clinical

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

- **SPI-DSA** tekniğinin kullanımıyla ilgili **önerileri** de içeren **uzlaş**ı raporu TP alanında çalışan **laboratuvar** ve **kl**inik uzmanlarının oluşturduğu **3 ayrı çalışma** grubunun araştırmaları sonucu oluşturulmuştur. Kasım 2011
- Bu gruplar ayrı ayrı **a)** bu teknolojinin kullanımıyla ilgili **teknik** sorunları, **b) TP öncesi** ve **c)** TP sonrası antikor testinin kullanılması ve yorumlanması konularını ele aldılar.
- Üç grup **önce bağımsız** olarak çalıştı, **sonra** da **bir araya** gelerek yaptıkları müzakerelerle bu **raporun temelini** oluşturdular. **Sonuçta**,
- Solid organ alıcılarında **SPI-SAB** tekniği ile → **TP öncesi DSA** tayininin **risk sınıflandırmasında yararlı** olduğu ve → bu tekniğin **TP sonrası AAR**'yi izlemek için **uygun** olduğu konularında **fikir birliği** sağlandı.
- Yapılan öneriler: hastanın **AAR** geliştirme **riskine** göre.
 - ⌘ **Çok yüksek/yüksek** riskli durumlar
 - ⌘ **Orta** riskli durumlar
 - ⌘ **Düşük** riskli durumlar için ayrı ayrı verilmiştir



OPEN ACCESS

*Correspondence

Lucrezia Furian,

✉ lucrezia.furian@unipd.it

European Consensus on the Management of Sensitized Kidney Transplant Recipients: A Delphi Study

Lucrezia Furian^{1*}, Oriol Bestard², Klemens Budde³, Emanuele Cozzi⁴, Fritz Diekmann⁵, Nizam Mamode⁶, Maarten Naesens^{7,8}, Liset H. M. Pengel⁸, Soren Schwartz Sorensen⁹,

- 2021 yılında Avrupa Organ Nakli Derneği (ESOT), hasta bakımını iyileştirmek üzere ENGAGE (Avrupa Greft Alıcılarının Yönetimi Kılavuzu) çalışmasını başlattı. Bunun için ilk önce ...
- ENGAGE çalışma grubu tarafından solid organ nakli adayında **immü-nolojik riskin derecesini** ortaya koyan bir sistem önerildi.
- Buna göre adaylar **immünolojik geçmişleri**, SAB, CDC/FCM-XM sonuçlarına göre **5 kategoriye** ayrılmaktadır [AAR riski **Kategori 1**'den (CDC-XM + olan 0. gün DSA + hastalar) → **Kategori 5**'e (DSA'sı ve hücrel hafızası olmayan hastalar)].



OPEN ACCESS

*Correspondence

Lucrezia Furian,

✉ lucrezia.furian@unipd.it

European Consensus on the Management of Sensitized Kidney Transplant Recipients: A Delphi Study

Lucrezia Furian^{1*}, Oriol Bestard², Klemens Budde³, Emanuele Cozzi⁴, Fritz Diekmann⁵, Nizam Mamode⁶, Maarten Naesens^{7,8}, Liset H. M. Pengel⁸, Soren Schwartz Sorensen⁹,

IMMUNOLOGIC RISK

RISK CATEGORIES

MEMORY TYPE



Category 1. Day-zero DSA with positive CDC

Category 2. Day-zero DSA with positive flow and negative CDC

Category 3. Day-zero DSA with negative flow

Category 4. Absence of day-zero DSA but potential cellular memory against donor HLA

4.a. Probable cellular memory if :

- Historical DSA
- Pregnancy and/or previous transplant with repeat Ag

4.b. Possible cellular memory if :

- Transfusion(s) with no information on blood donors

Category 5. No DSA and no cellular memory

**SEROLOGICAL
MEMORY**

**CELLULAR
MEMORY**

NAIVE

FIGURE 1 | Stratification for risk in kidney transplant recipients based on level of sensitization. Stratification was proposed by the ENGAGE working group 2021.

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

■ TRANSPLANTASYON SONRASI GRUP ÖNERİLERİ (SÜSAL ve ARK)

■ Transplantasyon öncesi/anında öneriler

∞ Donör antijenlerinin tanımlanması için tüm **donörlerin DNA numuneleri saklanmalıdır**. Bu, **doğru DSA** değerlendirmesi için önemlidir.

∞ **Alıcılardan TP öncesi** alınan **serum** dondurularak **saklanmalıdır** (en güncel serum transplantasyon günü alınan serumdur; kabul edilebilir sıcaklık **-20°C**; önerilen sıcaklık **-80°C**'dir)

■ Transplantasyon sonrası (0-12. aylar) öneriler

∞ **Çok yüksek riskli hastalar (duyarsızlaştırılmış)**: erken klinik veya subklinik **AAR** için **yüksek risk** altındadırlar. Bu nedenle **duyarsızlaştırma** protokolü ile tedavi edilirler.* **Öneri**: TP sonrası **ilk 3 ayda DSA'yı** izleyin ve **protokol biyopsileri** yapın. **Eğer ...**

∞ **Klinik** veya **subklinik AAR** kanıtı varsa, hasta **tedavi** edilmelidir. (Tedavinin etkinliği **greft fonksiyonu** ve/veya **DSA seviyelerinde azalma** ile takip edilir)

■ TRANSPLANTASYON SONRASI GRUP ÖNERİLERİ

- ✎ Biyopside **AAR** bulgusu **olmaksızın** hızla **artan** bir **DSA** seviyesi varsa, bunu **düşürmek** için **tedavi** düşünülmelidir.
- **Yüksek riskli hastalar (DSA pozitif/XM negatif):** erken klinik veya subklinik **AAR** için **yüksek risk** altındadırlar. **Öneri:** TP sonrası **ilk 3 ayda DSA'yı** izleyin ve **protokol biyopsileri** yapın. **Eğer ...**
- ✎ Biyopside **AAR bulgusu** varsa hasta **tedavi** edilmelidir. (Tedavinin etkinliği **greft fonksiyonu** ve/veya **DSA seviyelerinde azalma** ile takip edilir).
- ✎ Biyopside **AAR bulgusu** **olmaksızın** hızla **artan** bir **DSA** seviyesi varsa, bunu **düşürmek** için **tedavi** düşünülmelidir.
- ✎ Biyopside **AAR bulgusu** **olmaksızın DSA sebat ediyorsa** immünosüpresyon **azaltılmamalı** ve **ek izleme** düşünülmelidir.
- ✎ **DSA ve biyopsi (-)** ise, bir inflamatuvar olay olmadığı sürece **düşük riskliymiş** gibi takip önerilir; bu durumda **DSA için ek izleme** önerilir.

■ TRANSPLANTASYON SONRASI GRUP ÖNERİLERİ

■ **Orta riskli hastalar (CDC/SPI ile DSA öyküsü olan):** ancak **şu** anda **negatif** olan ve/veya en az bir **kez pozitif PRA testi** ile **duyarlılık öyküsü** olan hastalar. **Öneri: ilk ay DSA** için izlem yapın.

⌘ **DSA (+)** ise, **biyopsi** yapın. (DSA ile klinik veya subklinik red arasındaki ilişkiyi belgelendiren çalışmalar nedeniyle biyopsi önerilir). **Eğer ...**

⌘ Biyopside **AAR bulgusu** varsa hasta **tedavi** edilmelidir. (Tedavinin etkinliği **greft fonksiyonu** ve/veya **DSA seviyelerinde azalma** ile takip edilir).

⌘ Biyopside **AAR bulgusu yokluğunda**, **ilk yıl içinde ek DSA takibi** düşünülmelidir.

⌘ Biyopside **AAR bulgusu olmaksızın DSA sebat ediyorsa** immüno-süpresyon **azaltılmamalıdır**.

⌘ **DSA (-)** ise düşük riskli gibi takip yapılır.

■ **Düşük riskli hastalar (duyarlı olmayan, ilk nakil)**

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

■ TRANSPLANTASYON SONRASI GRUP ÖNERİLERİ

■ Düşük riskli hastalar (duyarlı olmayan, ilk nakil):

☒ Aşağıdaki durumlarda **DSA**'yı değerlendirin.

✓ En az **birer** kez **TP** sonrası **3.** ila **12.** aylarda.

✓ **İmmünosupresyonunda** önemli bir **değişiklik** düşünüldüğünde.

✓ Tedaviye **uyumsuzluk** şüphesinde.

✓ **Greft** disfonksiyonu geliştiğinde.

✓ Hastanın **TP** merkezinin **dışındaki** uzak bir merkeze **sevkinden** önce.

☒ **DSA (+)** ise **biyopsi** yapın.

☒ Biyopside **AAR bulgusu** varsa hasta **tedavi** edilmelidir..

☒ Biyopside **AAR** bulgusu **yokluğunda**, **ilk yıl** içinde **ek DSA takibi** düşünülmelidir.

☒ Biyopside **AAR** bulgusu **olmaksızın DSA devam** ediyorsa **immüno-süpresyon** azaltılmamalıdır.

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

✕ **DSA (-)** ise yukarıdaki 1. maddede listelenen koşulların **yokluğunda** ilk yılda **ek test önerilmez.**

■ **Transplantasyon sonrası için (12. aydan sonra) öneriler (tüm risk kategorileri için geçerli)**

✕ Yılda **en az** bir serum örneği saklayın (TP yıldönümünde).

✕ Aşağıdaki durumlarda **DSA'yı** değerlendirin.

✓ **İmmünosupresyonunda** önemli bir **değişiklik** düşünüldüğünde.

✓ Tedaviye **uyumsuzluk** şüphesinde.

✓ **Greft** disfonksiyonu geliştiğinde.

✓ Hastanın **TP** merkezinin **dışındaki** uzak bir merkeze **sevkinden** önce.

✕ **dnDSA (+)** ise veya **önceki DSA** seviyelerinde artış varsa **biyopsi** yapın

✕ Biyopside **AAR** bulgusu **varsa** hasta **tedavi** edilmelidir.

✕ Biyopside **AAR** bulgusu **yokluğunda**, **DSA** ve **greft fonksiyonunda** **değişiklik** yönünden **takip** düşünülmelidir.

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

✎ Biyopside **AAR** bulgusu **olmaksızın DSA sebat** ediyorsa **immüno-süpresyon** azaltılmamalıdır.

■ **Düşük riskli hastalarla ilgili önemli not!...**

✎ **İlk yıldan** sonra **DSA** izleminin **devamı** konusunda **TP sonrası** çalışma grubunda bulunan uzmanların görüşü **ikiye** ayrılıyordu:

✎ **Yıllık test** yapılmasını **destekleyenler AZINLIKTA** iken,

✎ **Azınlığın gerekçesi:**

✎ **DSA'nın erken** tespitinin klinisyenin **hasta yönetimini** optimize etmesine olanak sağlayacağıydı (erken dönemde **biyopsi** yapmak ve **İS tedavi** dozunu **azaltmayı önlemek**).

✎ **İzlemin devamını savunmayanlar ÇOĞUNLUKTA** idi

✎ **Çoğunluğun gerekçesi:**

✎ **dnDSA'nın beklenen insidansı** yılda %5'ten az olduğu için tüm hastalarda **ek test** yapmanın **yüksek maliyetli** olması ve **geç AAR** için **erken müdahalenin kanıtlanmış etkinliğinin olmaması**).



The Clinical Utility of Post-Transplant Monitoring of Donor-Specific Antibodies in Stable Renal Transplant Recipients: A Consensus Report With Guideline Statements for Clinical Practice

OPEN ACCESS

***Correspondence:**

Dennis A. J. van den Broek
d.a.j.van_den_broek@lumc.nl

†ORCID:

Dennis A. J. van den Broek
orcid.org/0000-0001-7135-4752

Dennis A. J. van den Broek^{1*†}, Soufian Meziyerh^{1†}, Klemens Budde^{2†}, Carmen Lefaucheur^{3†}, Emanuele Cozzi^{4†}, Dominique Bertrand⁵, Covadonga López del Moral^{2,6†}, Anthony Dorling^{7†}, Marie-Paule Emonds^{8,9†}, Maarten Naesens^{9†}, Aiko P. J. de Vries^{1†} and the ESOT Working Group Subclinical DSA Monitoring on behalf of the ESOT Guidelines Taskforce

- Klinik faydasına ilişkin **belirsizlikler** nedeniyle, **stabil greft** fonksiyonlu alıcılarda **TP sonrası DSA takibi standart** uygulama olarak belirlenmemiştir. (TP öncesi DSA tayini ise **standart bir uygulama**)*.
- **Subklinik DSA takibinin temel amacı**, başlangıç aşamasında veya gelecekte **rejeksiyon riski** daha **yüksek** olan **hastaları** belirlemektir. ^δ

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

- Bu **fikir birliği** raporunda (Broek et al.), **greft disfonksiyonu** belirtileri **olmayan** alıcılarda **Wilson & Junger kriterleri** kullanılarak **TP sonrası DSA** takibinin **klirik faydası** araştırılmıştır.
- Böyle bir stratejinin (DSA taranması) **klirik fayda** sağlaması için, **tanısal** ve **terapötik sonuçların** tanımlanması ve bu sonuçların **greft** ve **hasta** sonuçlarının **iyileştirilmesine** yol açması gerekir.

TABLE 1.

Wilson & Jungner's principles of screening.

1. The condition sought should be an important health problem
2. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood
3. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage
4. There should be a suitable test or examination
5. The test should be acceptable to the population
6. There should be an agreed policy on whom to treat as patients
7. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease
8. Facilities for diagnosis and treatment should be available
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole
10. Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

- **Metodoloji** kısaca: her çalışma grubu tarafından **temel sorular** belirlendi ve **PICO** metodolojisine göre belirli klinik sorular formüle edildi (**PICO** = **P**opülasyon, **M**üdahale, **K**arşılaştırmacı ve **S**onuç).
- Çalışma grupları **GRADE** yaklaşımı kullanarak her **temel sorun** için **kanıt kalitesine** dayalı bir **öneride** bulundu;
 - ⌘ **A** yüksek kalite, **B** orta kalite ve **C** düşük kalite olarak derecelendirildi; **Çok düşük** kanıt kalitesi **dikkate alınmadı**.
- **GRADE** yaklaşımına göre **kanıt kalitesinin** değerlendirilmesi için aşağıdaki özellikler dikkate alındı.
 - ⌘ Çalışma tasarımı, önyargı riski, tutarsızlık, dolaylılık, kesinsizlik, hasta sayısı, etki, önem ve yayın önyargısı.
 - ⌘ **Öneri gücü:** 1 (**güçlü**) veya 2 (**zayıf**) olarak derecelendirildi.
- **Uzlaşma konferansı** sırasında **bir grubun** görüşünü belirlemek ve ortaya koymak için **Delphi yöntemi** kullanıldı (konferans: 13-15 Kasım 2022 Çek Cumhuriyeti, Prag).

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

- **Stabil greft fonksiyonu olan hastalarda DSA izlemesinin maliyet etkinliği dnDSA insidansına ve tedavinin etkinliğine bağlıdır (2D).**
- Nakil merkezlerinin **sınırlı kaynakları** olduğundan, **DSA taraması** için ayrılacak **bütçe** ile tüm harcamalar arasında belli bir **denge** olmalı.
- **AAAR** nedeniyle **greft kaybı** olan ve **renal replasman** tedavisine devam eden bir hastanın **maliyeti**, **nakillerini** koruyanların **maliyetinden** yılda **40.000 €** fazladır!...
- **AAAR'**ye bağlı **greft kayıpları** tüm greft kayıplarının **yaklaşık 1/3'**ünü oluşturduğu dikkate alınır; potansiyel **tedavilerin maliyetleri** ve **faydaları** ile bu tedavilerin **morbidite** ve **mortalite** oranları da hesaba katılırsa → ilk bakışta **DSA takibi akılcı** görünmektedir.
- Ancak literatürde bu konu hakkında **kanıt çok azdır**.
- Aslında **DSA** izlemesinin **maliyet etkin** olup olmadığı, **merkezler** arasında **farklılık** gösterebilir, çünkü subklinik **dnDSA'nın insidansı**, lokal **tedavi** protokolleri ve **biyopsi** stratejileri **farklılık** gösterebilir.

TP SONRASI İMMÜNOLOJİK İZLEM

- **Fonksiyonel greft ömrü boyunca dnDSA'nın izlenmesi sürekli bir işlemdir ve dnDSA'nın tespiti üzerine vazgeçilmemelidir (2C)**
- İzleme stratejisinin **sıklığı** ve **süresi**, zaman içinde **dnDSA gelişme olasılığına** göre belirlenebilir.
- Ancak yıllık **dnDSA insidans** oranı tam olarak **bilinmemektedir** ve yapılan çalışmalar nakilden **1 yıl sonra da insidansın** önemli ölçüde **azalmadığını** göstermektedir.
- Bu durumda **sınırlı** (belirli süre) bir **izleme** stratejisi **gelişigüzel** bir **uygulama** olacak ve **izlemenin** durdurulmasından sonra oluşan **yeni vakaların** gözden kaçmasına yol açacaktır.
- **dnDSA** tespit edildikten sonra **ne kadar süreyle** izlenmesi gerektiği **tartışmalı** bir diğer konu olsa da ...
- Mevcut **düşük** dereceli **kanıtlar** → TP sonrası **izlemenin** belirli bir **yıl sayısından** sonra veya **dnDSA geliştikten** sonra **kesilmemesi** gerektiğini ortaya koymaktadır.

TP SONRASI İMMÜNOLojİK İZLEM

- **Optimal dnDSA izleme planı oluşturulmamıştır, ancak rutin bir yaklaşım olarak → nakilden 3 ila 6 ay sonra ve sonrasında yıllık olarak antikor izlemesi uygun görünmektedir (2C).**
- **Kişiselleştirilmiş yaklaşım:** izlem sıklığının **immünolojik riske** göre belirlenmesi de **akılcı** bir uygulamadır → bu yaklaşım **düşük riskli** hastaların **daha az sıklıkla** taramaya tabi tutulmasını da getireceğinden daha **maliyet-etkin** bir uygulama olarak değerlendirilebilir.
- **HLA uyumuna dayalı yaklaşım:** İzleme sıklığının **HLA uyumuna** göre belirlenmesi de akılcı olabilir. Ancak **HLA-özdeş** nakiller nadirdir.
- ✂ **Çoğu DSA'nın HLA-DQ'yu hedeflediği** bilindiğinden, izlemde **HLA-DQ uyumu** daha fazla **dikkate** alınabilir,
- Ancak yapılan bir çalışma (López del Moral et al.), tam **HLA-DQ** uyumu olan ve **dnDSA** geliştiren hastaların **oranının** tam **HLA-B** veya **HLA-DR** uyumu olan hastalara **benzer** olduğunu göstermiş, diğer HLA uyumsuzluklarının **göz ardı edilmemesi** gerektiğini ortaya koymuştur.

■ ÇALIŞMA SONUÇLARI

- Yazarlar, mevcut kanıtlara ve her bir Wilson & Jungner kriterinin değerlendirilmesine dayanarak, **dnDSA** için izlemenin uzun vadeli **greft sağkalımını** açısından **klirik faydası** olduğunu öne sürmektedirler.
- **Rutin yaklaşım olarak**, nakilden sonraki **3. ve 6. aylarda** ve sonrasında **yıllık izlem** önerilir. **İzleme**, belirli bir süre sonra veya **dnDSA** geliştikten sonra **kesilmemelidir**.
- Subklinik **dnDSA** tespit edildiğinde, **ilaca uyum** teşvik edilmeli ve ikincil **risk faktörleri** yeniden ele alınmalıdır.
- **Tedavi değişikliği** → **biyopsi** yapıldıktan **sonra** düşünölmelidir.
- ✕ **Önceden** oluşmuş veya **dnDSA**'nın **nakil sonrası** izlenmesi, altta yatan patoloji için net bir ipucu sağlamayabilir. Bu nedenle, **biyopsi** kararından **önce** ek **klirik** ve **lab.** parametreleri dikkate alınmalıdır.
- **İzlem** ve **tedavi** stratejilerinin **yararlarını** ve **maliyet etkinliğini** tam olarak belirlemek için daha fazla **prospektif çalışmaya** ihtiyaç vardır.



DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER



*TUBA ERDOĞAN
ŞALE ŞİRVAN
DİLEK BAL ÜNALAN
HANİFE HABERAL
SEDEF IŞIK*