

## Bölüm 7

### BÖBREK NAKLİNDE İMMÜNSÜPRESYON

\*Eryiğit EREN<sup>1</sup>

#### BÖBREK NAKLİNDE İMMÜNSÜPRESYONUN KISA TARİHÇESİ

Böbrek naklinde ilk immünsüpresyon girişimleri total vücut irradyasyonunu kullanmıştır (1). Kullanıma giren ilk immünsüpresif ilaç ise 1960larda kullanılmaya başlanan azatioprindir. Bundan kısa bir süre sonra prednisolon da azatioprine eşlik etmeye başlamıştır. Poliklonal antikorlar içeren antitimosit globulin (ATG) ve antilenfosit globulin (ALG) 1970lerde üretilmiştir. ATG veya ALG`nin böbrek nakli indüksiyonunda ve steroidlere dirençli rejeksiyonda kullanılmaya başlanmasından sonra böbrek naklinde başarı oranları bir yıllık süreçte %50`den daha yüksek oranlara ulaşmıştır. Mortalite oranları ise %10 veya %20 düzeylerine inmiştir. 1980lerde ise siklosporin klinik kullanıma sokulmuştur. Bunun sonucunda da böbrek naklinden sonraki 1 yıllık greft sağkalım oranları %80`i aşmıştır. O dönemde böbrek naklinden sonra uygulanan standart immünsüpresyon protokolünde siklosporin, prednizon ve azatioprin yer almıştır. Bu protokolle mortalite de azalmış ancak siklosporine bağlı akut ve kronik nefrotoksisite en önemli yan etkiler olarak ortaya çıkmıştır (1). OKT3 1985 yılında ilk monoklonal antikor olarak klinik kullanıma girmiştir. Bu ilaç ilk olarak akut rejeksiyon tedavisinde kullanılmışsa da toksisitesi nedeniyle bir indüksiyon ajanı olarak veya yüksek doz steroid-rezistan rejeksiyonda tedavi edici ajan olarak kendisine yer bulamamıştır. 1990larda böbrek naklinden sonraki 1 yıllık greft sağkalımı oranı %90 olarak ölçülmüştür (2).

Takrolimus siklosporine alternatif olarak 1994 yılında üretilmiş ve ilk olarak karaciğer naklinde kullanılmıştır. Mikofenolat mofetil (MMF) ise 1995 yılında azatioprine alternatif olarak klinik kullanıma girmiştir. Mikofenolat mofetilin siklosporin (veya takrolimus) ve steroidler ile birlikte kullanıldığında akut rejeksiyon insidansını düşürmede azatioprinden daha etkili olduğu gözlenmiştir (3). İki insan monoklonal antikor basiliksimab ve daklizumab akut rejeksiyon oranlarını azaltmıştır ve timoglobulin bir poliklonal antikor olarak akut rejeksiyon tedavisi

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstinye Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi AD, e-posta: eryigiteren58@gmail.com

için onay almıştır (2). 1999 yılından itibaren piyasada bulunan ajanlar olan sirolimus ve everolimus ile son dönemde üretilen ritüksimab ve alemtuzumab gibi ilaçlar sayesinde böbrek naklinde immünsüpresyon günümüzdeki geniş yelpazeli şekline ulaşmıştır (4).

Günümüzde böbrek naklinde kullanılan immünsüpresif ajanlar kullanıldıkları zamana göre indüksiyon ajanları ve idame ajanları olarak iki sınıfa ayrılır. Başka bir klasifikasyonda da bu ilaçlar akut hücresel rejeksiyonu kontrol edenler ile akut antikor-aracılı rejeksiyonu kontrol edenler olarak ikiye ayrılır.

## **İNDÜKSİYON AJANLARI**

İndüksiyon tedavisi nakil cerrahisi esnasında akut rejeksiyon riskini azaltmak için verilir (4). Burada da iki farklı yaklaşım söz konusudur. Birincisinde idamede verilecek olan ilaçların yüksek dozları verilir. İkinci yaklaşımda ise T hücre anti-jenlerini hedef alan monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılır. Bu ikinci yaklaşım daha sık olarak tercih edilir. Ayrıca indüksiyonda monoklonal ve poliklonal antikorların kullanılması, idamede kullanılacak ajanların yüksek dozlarının verilmesinden daha etkilidir (5). İndüksiyonda kullanılan antikorlar anti-lenfosit antikorlar ve interlökin-2 reseptörüne (IL-2R) karşı olan antikorlardır.

Antikorlar monoklonal veya poliklonal olabilirler. Tavşandan elde edilen poliklonal antikorlar daha sık olarak kullanılırlar. Monoklonal antikordardan biri CD-52'ye karşı bir antikor olan alemtuzumabtır (6). Ritüksimab ise CD20'yi antagonize eder ve B hücre depleksiyonuna neden olur. Bu ajan daha çok nakil sonrası akut organ reddinde tedavi amacıyla kullanılır. Ancak, AB0-uyumsuz nakillerde veya nakil öncesinde vericiye karşı oluşmuş anti-HLA (Human leukocyte antigen) antikorları olan hastalarda da kullanılabilir (7).

Böbrek nakli sonrası T hücre proliferasyonu interlökin 2 (IL-2) üretimine bağlıdır. Bu nedenle, IL-2 reseptörüne karşı olan monoklonal antikorlar indüksiyon tedavisinde kullanılabilir (8). En uygun tedaviyi seçmek için hastalar yüksek veya düşük akut rejeksiyon riski taşıyan hastalar olarak kategorize edilebilirler.

Yüksek akut rejeksiyon riski olan hastalar HLA uyumsuzluğu olan hastalar, yüksek anti-HLA antikor düzeyi olan hastalar, AB0 uyumsuzluğu olan hastalar veya verici HLA antijenlerine karşı antikorları olan hastalardır. Bu hastalara böbrek nakli sırasında 1 veya 2 mg/kg tavşandan elde edilmiş antitimosit globulin (rATG) verilir. Bu ilacın verilmesine idame immünsüpresyon ile birlikte nakilden sonra birkaç gün devam edilir. Pek çok çalışma rATG verilmesinin, rATG verilmemesine kıyasla çok daha iyi sonuçlar alınmasını sağladığını göstermiştir

(9). Ayrıca rATG'nin anti-IL-2R ajanlardan daha etkili olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Genellikle rATG 1 mg ile 6 mg arasında değişen dozlarda verilir ve bu tedavi 10 güne kadar uzayabilir. İndüksiyon tedavisinde toplam 6 mg/kg doz optimal olarak değerlendirilir (11). Daha yüksek dozlarda veya daha uzun süre boyunca verilmesi durumunda lenfoproliferatif veya infeksiyöz hastalıkların riski artar. Alemtuzumab sıklıkla bir indüksiyon ajanı olarak kullanılmaz; Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan nakillerin %10'unda kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca alemtuzumabın rATG veya anti-IL-2R ile kıyaslandığı çalışmalarda herhangi bir ajanın üstünlüğü gösterilmemiştir. Ritüksimab ABO uyumsuzluğu olan hastalarda faydalı bulunurken verici HLA'sına karşı antikorların varlığında yararlı bulunmamıştır.

Düşük akut rejeksiyon riski taşıyan hastalar rATG veya IL-2R antikorları ile indüklenebilirler. Zaten KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzlarında da düşük riskli hastalarda IL-2R antikorları birinci sırada verilecek ajanlar olarak önerilmektedir (12). Bu antikorlar genel olarak 20 mg dozda verilmektedir; ilk doz nakil sırasında, ikinci doz da nakilden dört gün sonra verilir. Bazı çalışmalar rATG'nin üstünlüğünü savunsa da, diğer çalışmalar bunu düşük riskli hastalar için önermemişlerdir.

Toplamda 71 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde bu hasta grubunda anti-IL-2R'nin etkinliği incelenmiştir (13). Plasebo kontrollü çalışmalarda IL-2R inhibitörlerinin akut rejeksiyon insidansını azalttığı bulunmuştur. Buna ek olarak, rATG ile karşılaştırıldığında IL-2R antikorlarının daha yüksek akut organ reddi insidansı ile ilişkili olduğu ancak enfeksiyon ve kanser gibi yan etkilerin daha nadir olarak gözlemlendiği bildirilmiştir.

## **İDAME TEDAVİ**

Böbrek nakli hastalarında idame tedavi hem akut, hem de kronik rejeksiyonu önlemek, hem de greft kaybı riskini azaltmak amacıyla hayat boyu sürecek şekilde verilir (12). Yeterli bir düzeyde idame immünsüpresyon tedavisi, alıcıdaki olası bir immün aktivasyonun önüne geçilebilmesi için gereklidir. Böbrek naklinden itibaren uzunca bir süre geçtikten sonra, idame tedavi dozları olası yan etkilerin riskini düşürmek için azaltılabilir. İdame tedavide en çok kullanılan ilaçlar steroidler, antimetabolitler (azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus) ve son dönemde kullanılmaya başlanan belatacepttir.

## İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Steroidler immün yanıtı IL-1, IL-2, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), TNF-  $\alpha$  ve IL-6 gibi pek çok molekülün gen ekspresyonlarını modifiye ederek regüle ederler (12). Azatioprin, pürin sentezini ve dolayısıyla RNA sentezini inhibe eder. Buna ek olarak, lenfosit, monosit ve granulosit proliferasyonunu azaltır. Bununla beraber, hemen hemen tüm nakil merkezlerinde mikofenolat mofetil (MMF) ve mikofenolat sodyum azatioprinin yerini almıştır. Mikofenolik asit, de novo pürin sentezinin selektif inhibitörüdür. Aynı zamanda inozin monofosfat dehidrogenazı ve B ve T hücre proliferasyonunu selektif olarak inhibe eder.

Siklosporin kalsinörini siklofiline bağlanarak inhibe eder. Sonuç olarak, T hücreleri tarafınca sentezlenen IL-2, IL-3, IL-4, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin gen ekspresyonu inhibe edilir. Özellikle IL-2 düzeyinin azalması immün cevabı zayıflatır.

Takrolimusun etki mekanizması siklosporin gibi kalsinörin inhibisyonuna dayanmaktadır. Ancak siklosporinden farklı olarak siklofilin yerine FK506 bağlayıcı protein (FKBP) adındaki farklı bir moleküle bağlanır. Takrolimusun yan etkileri, bazı farklılıklar olmakla birlikte, siklosporinin yan etkileri ile benzerlik göstermektedir.

Sirolimus ve everolimus mTOR inhibitörleri grubunda yer alan primer ajanlardır. Bu ajanlar mTOR kompleksine bağlanırlar ve p70S6 kinaz fosforilasyonunu ve IL-2`nin aracılık ettiği yolları inhibe ederler. Ek olarak mTOR inhibitörleri vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) güçlü birer inhibitörüdürler. Pek çok çalışma mTOR inhibitörü kullanımının kalsinörin inhibitörü dozlarının düşürülmesini veya bu ilaçların tamamen bırakılmasını sağladığını ortaya koymuştur. Böylece mTOR inhibitörleri kalsinörin inhibitörlerine bağlı kardiyovasküler riski ve nefrotoksisiteyi azaltır.

T hücre stimülasyonu ikili bir sinyal gerektirir. İlk sinyal HLA antijenlerinin T hücre reseptörü ile etkileşimi ile oluşur. İkinci sinyal ise birden çok uyarıyı içerir. Bunlardan en önemlisi T hücresi üzerindeki CD28 ile antijen sunan hücre (APC) üzerinde bulunan CD80 arasındaki etkileşimdir. Belatacept CD80`e bağlanarak CD28`in uyarılmasını inhibe eden kompetitif bir antagonisttir.

## İDAME TEDAVİ UYGULAMASINDA GEÇERLİ KRİTERLER

Günümüzde pek çok böbrek nakli merkezi, üç ilaçla idame tedavi uygulaması yapmaktadır (6). Bu ilaçlar bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), bir antimetabolit (azatioprin, MMF veya mikofenolat sodyum) ve bir steroiddir.

Pek çok çalışmada iyi sonuçlar bildirilmiş olmasına karşın genel eğilim mTOR inhibitörlerine başlangıçta yer vermeme yönündedir. Çoğu böbrek nakli merkezi mTOR inhibitörlerini kalsinörin inhibitörü kaynaklı nefrotoksisite durumunda kullanmaktadır.

Steroidlere genellikle böbrek nakli sırasında reanastomozdan hemen önce intravenöz olarak 500 mg veya 1 gram dozla başlanır ve sonrasında hem doz tedrici olarak düşürülür, hem de oral yol tercih edilir. Doz azaltım sürecinin sonunda hastalar günlük 5 veya 10 mg prednizon almaya başlarlar. Kalsinörin inhibitörü takrolimus genellikle böbrek naklinden sonraki birinci günde verilir ve başlangıç dozu 0,08 mg/kg olacak şekilde ayarlanır. Takrolimus idame tedavisinde amaç takrolimus kan düzeyini 7-10 mg/dl aralığına ulaştırmak ve o aralıkta tutmaktır. Pek çok böbrek nakli merkezi gecikmiş greft fonksiyonu durumunda kalsinörin inhibitörü tedavisini kreatin seviyeleri düşünceye kadar ertelemektedir.

Siklosporin ve takrolimus benzer etki mekanizmalarına sahip olmalarına karşın, takrolimus daha çok tercih edilmektedir. 2005 yılında yayınlanmış olan bir metaanalizde takrolimusun akut rejeksiyon insidansını azaltmada siklosporinden daha etkin olduğu ortaya çıkmıştır (14). Bu bulgular Symphony çalışmasıyla da onaylanmıştır (15). Ancak iki ilacın yan etki profillerinin birbirinden farklı olduğu da bir gerçektir. Takrolimus daha çok nörolojik yan etkiler, post-transplant diyabet ve alopesi ile ilişkilendirilirken, siklosporin daha çok hirsutizm, dişeti hiperplazisi ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir. Her iki ilaç da pek çok başka ilaç ile etkileşir. Nikardipin derivativesi olan kalsiyum kanal blokörlerinin, antimikotik ilaçların ve eritromisin gibi bazı antibiyotiklerin kan takrolimus ve siklosporin düzeylerini belirgin olarak arttırdığı gözlenmiştir. Bunun aksine, anti-epileptik ve anti-tüberküloz ilaçların takrolimus ve siklosporin düzeylerini düşürdüğü de bilinmektedir. Kalsinörin inhibitörü dozunu azaltmak için mTOR inhibitörü kullanımını bazı Avrupa çalışmalarında desteklenmiş olsa da, bazı derlemelerde aksi yönde sonuçlara varılmıştır (16,17).

Böbrek nakli immünsupresyonunda azatioprin kullanımını zaman içinde yerini diğer antimetabolitlerden MMF veya mikofenolat sodyum kullanımına bırakmıştır. Bu geçişte azatioprinin şiddetli lökopeni yan etkisinin de payı olmuştur.

Steroid kullanımı ile ilgili olarak da KDIGO kılavuzları –özellikle düşük riskli hasta grubunda- yan etkilerden korunmak için steroidsiz immünsüpresyon protokolleri önermiştir. Ancak bu strateji tartışmalıdır çünkü steroidlerin protokolden çıkarılmaları yan etkileri azaltsa da geç dönem rejeksiyon ihtimalini arttırmaktadır. Bu nedenle en ideal yaklaşım hastanın immünolojik risklerinin, greft

fonksiyonunun ve hâlihazırda yaşadığı steroid yan etkilerinin hep birlikte değerlendirildiği hasta bazlı yaklaşım olacaktır.

Pek çok çalışmada Belatacept'in etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır (18,19). Bu ajan, her ne kadar ikinci ko-stimulasyon sinyalini bloke ediyorsa da, kalsinörin inhibitörlerinin protokolden tamamen çıkarılmasına ve hastanın bu ilaçların potansiyel yan etkilerinden tam olarak korunmasına imkân vermez. BENEFİT çalışmasında belatacept alan hasta grubunun 1 yıllık süreçteki akut rejeksiyon insidansının, siklosporin alan gruptakinden daha yüksek olduğu ancak bu hastaların böbrek naklinden sonraki yedi yıllık sürede daha iyi böbrek fonksiyonları olduğu sonucuna varılmıştır (18). Bu bulgular marjinal böbrek alıcılarının dahil edildiği BENEFİT-EXT çalışmasında da onaylanmıştır (19). Ancak her iki çalışmada da ortak bir bulgu olarak belatacept alan ve Epstein-Barr virüse karşı profilaktik koruma verilmeyen hastalarda lenfoproliferatif hastalık insidansının artmış olduğu saptanmıştır (18,19).

### **AKUT T-HÜCRE ARACILI REJEKSİYONUN (THAR) TEDAVİSİ**

Derece 1A veya 1B THAR tanısı olan böbrek nakilli hastaların çoğunda, 500 mg intravenöz metilprednisolonun bolus şeklinde 3 veya 5 gün boyunca verilmesi rejeksiyonu kontrol edecektir (20). Bu hastalarda sıklıkla idame tedavi dozlarını da arttırmak gerekir. Derece 1B THAR tanısı olan erken dönem böbrek nakli hastalarında steroidlere ilaveten rATG verilmesi tercih edilir. Diğer taraftan derece II veya III THAR hastalarında metilprednisolon tedavisine ilave olarak rATG 1,5-3 mg/kg dozda ve lüzumu halinde toplamda 5-10 mg/kg doza ulaşacak şekilde verilir. Tavşan proteinlerine alerjisi olduğu için rATG alamayan hastalarda, tek doz alemtuzumab 30 mg intravenöz bolus enjeksiyonu uygun bir tedavi alternatifi olarak görülebilir (21). Ayrıca rATG veya alemtuzumab tedavisi verilen böbrek nakli hastalarına antibakteriyel ve antiviral profilaksi verilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

### **AKUT ANTİKOR ARACILI REJEKSİYONUN (AAR) TEDAVİSİ**

AAR greft kaybına kadar ilerleyebilen ve agresif tedavi gerektiren şiddetli bir klinik durumdur (22). Tedavide plazmaferez veya immünadsorpsiyon ile antikorlar uzaklaştırılır. Tedavide ayrıca immünsüpresif ilaçlar da kullanılır.

İntravenöz immünglobulin (IVIg) 2 mg/kg dozda verilir ve kandaki IgG düzeyini yükselterek antijen sunan hücrelerdeki Fc reseptörlerini engeller. Buna ek olarak IgG'nin B lenfositler ve plazma hücreleri üzerindeki FcγRIIb reseptörlerine bağlanması apoptozisi indükler. Ayrıca IgG'nin yüksek dozlarda T regülatör hücreleri modüle etme kapasitesi de vardır.

Ritüksimab AAR tedavisinde kullanılabilecek bir diğer ilaçtır; lenfositlerin üzerindeki CD20 reseptörlerine karşı monoklonal bir antikordur (22). Kompleman aracılı sitotoksosite ile B hücrelerini elimine eden ve B hücre depleasyonu yapan bir ajandır. Ayrıca CD20'ye bağlanarak B hücre apoptozu yapıcı etkisi de vardır. Bugüne kadar ritüksimab HLA-uyumsuz böbrek nakilleri ile ilgili pek çok desensitizasyon protokolünde kullanılmıştır (23). Ayrıca AAR tedavilerinde de yeri vardır. Ritüksimabın AAR tedavisinde plazmaferez ve IVIg ile birlikte kullanımında kronik antikor aracılı rejeksiyon riskinin azaldığı gözlenmiştir (24).

Bortezomib bir proteazom inhibitörüdür ve ilk olarak 'multiple myeloma' tedavisinde kullanım için onay almıştır (25). Bu ajan NF-κB aktivitesini azaltarak, hücre proliferasyonunu önleyerek ve hücre apoptozunu indükleyerek etki eder. Bortezomib AAR tedavisinde de etkilidir; etkisi özellikle akut rejeksiyonların erken döneminde daha fazladır (26).

Ecilizumab kompleman C5'e bağlanan bir insan monoklonal antikorudur. Bu şekilde C5a ve membran atak kompleksi (MAC) C5b-C9 oluşumunu inhibe eder (27). Böbrek naklinde ecilizumab AAR tedavisinde plazmaferez ve IVIg ile birlikte kullanılmıştır.

AAR tedavisinde yakın gelecekte kullanılabilecek ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu ilaçların çoğu B hücre veya plazma hücresi depleasyonu yaparak etki ederler. Çoğu anti-CD20 veya anti-CD19 insan monoklonal antikorlarıdır (27). MDX 1342 ise plazma hücresi üzerindeki B19'u hedeflerken, epratuzumab CD22'yi hedef alır. Belimumab sitokinlere veya BAFF gibi B hücresi aktivasyonu ve diferansiyasyonu yapan sitokin reseptörlerine karşı etkilidir. IL-6 B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin güçlü bir aktivatörüdür. Tocilizumab IL-6 reseptörüne etki eder (28). Günümüze kadar bu ajan yalnızca bir çalışmada AAR tedavisinde değerlendirilmiştir (28).

**Tablo 1. Yakın gelecekte kullanılabilecek ilaçlar**

Kategori	Ajan	Molekül	Moleküler hedef	Hücrenel hedef
B lenfositleri azaltan ajanlar	Ocrelizumab	Monoklonal insan antikor	CD20	Matür B lenfosit
	Ofatumumab	Monoklonal insan antikor	CD20	Matür B lenfosit
	Veltuzumab	Monoklonal insan antikor	CD20	Matür B lenfosit
	MDX 1342	Monoklonal insan antikor	CD19	B lenfosit ve plazma hücresi
	Epratuzumab	Monoklonal insan antikor	CD22	B lenfosit
Antisitokin ajanlar	Belimumab	Monoklonal insan antikor	BAFF	
	Tocilizumab	Monoklonal insan antikor	IL-6	
Komplemana etki eden ajanlar	RhC1NH	İnsan rekombinan inhibitörü	Faktör C1	

Sonuç olarak her ne kadar böbrek naklinde standart olarak kabul edilen indüksiyon tedavisi, idame tedavi ve rejeksiyon tedavisi amacıyla verilen immün-süpresyon protokolleri olsa da, hastanın pre-transplant HLA antikor durumuna, gecikmiş greft fonksiyonu olup olmamasına, geçmiş organ nakli öyküsüne, yaşına ve vericisiyle HLA uyumuna göre kararların verildiği hasta temelli yaklaşım en ideal yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Ponticelli C. Present and future of immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(6):2439-2440. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.06.025
- Webster AC, Wu S, Tallapragada K, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;7(7):CD004756. doi: 10.1002/14651858.CD004756.pub4
- Woodroffe R, Yao GL, Meads C, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment*. 2005;9(21):1-179, iii-iv. doi: 10.3310/hta9210
- Hill P, Cross NB, Barnett AN, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1(1):CD004759. doi: 10.1002/14651858.CD004759.pub2
- Farney AC, Doares W, Rogers J, et al. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Transplantation*. 2009;88(6):810-819. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b4acfb



### Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

- Ciancio G, Burke GW, Warque ME, et al. Efficacy of alemtuzumab in organ transplantation: current clinical status. *BioDrugs*. 2006;20(2):85-92. doi: 10.2165/00063030-200620020-00003. Erratum in: *BioDrugs*. 2007;21(2):77.
- Clatworthy MR. B cell depletion at induction--making bad immunological memory fade? *American Journal of Transplantation*. 2015;15(2):297-298. doi: 10.1111/ajt.13054
- Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(9):613-619. doi: 10.1056/NEJM200003023420902
- Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;75(6):844-851. doi: 10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF
- Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1909-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1009546
- Kho MM, Bouvy AP, Cadogan M, et al. The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients. *Transplant Immunology*. 2012;26(4):186-190. doi: 10.1016/j.trim.2012.02.003.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
- Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1):CD003897. doi: 10.1002/14651858.CD003897.pub3
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *British Medical Journal*. 2005;331(7520):810. doi: 10.1136/bmj.38569.471007.AE
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2562-2575. doi: 10.1056/NEJMoa067411
- Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney International*. 2019;96(1):231-244. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.041
- Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(2):CD004290. doi: 10.1002/14651858.CD004290.pub2
- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *American Journal of Transplantation*. 2010;10(3):535-546. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x
- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *American Journal of Transplantation*. 2010;10(3):547-557. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x
- Haas M, Kraus ES, Samaniego-Picota M, et al. Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney International*. 2002;61(4):1516-1526. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00254.x
- Snow MH, Cannella AC, Stevens RB, et al. Presumptive serum sickness as a complication of rabbit-derived antithymocyte globulin immunosuppression. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;61(9):1271-1274. doi: 10.1002/art.24788.
- Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunological Reviews*. 2010;237(1):264-283. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00945.x

### *Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III*

- Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clinical Transplantation*. 2009;23(1):63-73. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00902.x
- Zheng J, Xue W, Qing X, et al. Treatment of Biopsy-Proven Acute Antibody-Mediated Rejection Using Thymoglobulin (ATG) Monotherapy and a Combination of Rituximab, Intravenous Immunoglobulin, and Plasmapheresis: Lesson Learned from Primary Experience. *Clinical Transplantation*. 2014:223-230.
- Dunn TB, Borja-Cacho D, Chinnakotla S, et al. High immunologic risk living donor kidney transplant using bortezomib in a novel induction regimen without acute antibody mediated rejection. *Clinical Transplantation*. 2011:381-387.
- Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008;86(12):1754-1761. doi: 10.1097/TP.0b013e318190af83
- Orandi BJ, Zachary AA, Dagher NN, et al. Eculizumab and splenectomy as salvage therapy for severe antibody-mediated rejection after HLA-incompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;98(8):857-863. doi: 10.1097/TP.0000000000000298
- Tillou X, Poirier N, Le Bas-Bernardet S, et al. Recombinant human C1-inhibitor prevents acute antibody-mediated rejection in alloimmunized baboons. *Kidney International*. 2010;78(2):152-159. doi: 10.1038/ki.2010.75