

## Enfeksiyon Kaynaklı İmmünglobulin-M Antikorları İnsan Lökosit Antijenleri ile Çapraz Reaktiftir

### Infection Related Immunoglobulin-M Antibodies Cross Reactive with Human Leucocyte Antigens

Özgün Araştırma  
Research Article

Derya Güleç<sup>®</sup>, Tülay Kılıçaslan Ayna<sup>®</sup>, Mustafa Soyöz<sup>®</sup>, Nisel Yılmaz<sup>®</sup>, Cem şirin<sup>®</sup>  
İbrahim Pirim<sup>®</sup>

#### öz

**Amaç:** Allo transplantasyon yapılacak kişilerde ilk aranılan vericisi ile arasındaki HLA uyumudur. Bu çalışmada, HLA uyumsuz nakillerde meydana gelebilecek olumsuzluklara ek olarak, akut enfeksiyon döneminde oluşan IgM antikorlarının cross match testlerini etkileyip etkilemediğini göstermek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamıza serum IgM antikor seviyesi yüksek bulunan, yalnızca bir enfeksiyöz ajandan kaynaklanan akut enfeksiyon geçiren 82 hasta dâhil edildi. Hastaların alloimmunizasyon (kan nakli, hamilelik ve/veya nakil) öyküsü bulunmuyordu. Ab-Ag lenfositotoksiste reaksiyonunu değerlendirmek için HLA antijenlerinin kaynağı olarak 55 sağlıklı kişi kullanıldı.

**Bulgular:** Bu serumlardaki enfeksiyöz ajanların dağılımı %25,6 Anti-Epstein-Barr virüs kapsid antigen (EBV VCA), %14,6 Anti Cytomegalovirus (CMV), %17,1 Anti-Toxoplasma, %11 Anti Hepatitis A Virüs (HAV), %7,3 Anti-Rubella, %7,3 Anti Varicella zoster virüs (VZV), %4,9 Anti Brucella, %3,7 Anti Mumps, %2,97 Anti Parvovirus B19, %1,9 Anti Herpes simplex virüs (HSV)-1 ve %3,7 Anti-HBc şeklindedir. Elli beş sağlıklı kişiden aldığımız periferik kan lenfositleri kullanılarak, terasaki plaklarında lenfositotoksiste yöntemi ile IgM antikorunu ve HLA antijen reaksiyonunu analiz edildi.

**Sonuç:** Lenfositotoksiste testinde, IgM antikorlarının HLA Class I-II ayırımı yapılmaksızın vermiş olduğu reaksiyonların enfeksiyonlar için dağılımı Brucella %50, VZV %50, HAV %44,4, CMV %41,7, EBV %42,9, Toxoplasma %35,7 ve Rubella %33,3 olarak saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Immünglobulin M, çapraz reaksiyon, HLA, lenfositotoksiste testi

#### ABSTRACT

**Objective:** The first required feature for the patients, who will undergo allotransplantation, is HLA compatibility between donor and the recipient. In this study, it was aimed to indicate whether IgM antibodies that are produced during acute infection phase affect crossmatch tests or not, in addition to hitches that can occur in HLA incompatible transplants.

**Methods:** Eighty-two patients with acute infection due to only one infectious agent and high serum IgM antibody levels were involved in this study. The patients had no alloimmunization (blood transfusion, pregnancy, and/or previous transplants). Fifty-five healthy individuals were used as HLA antigen source in order to evaluate Ab-Ag lymphocytotoxicity reactions.

**Results:** The infectious agent distribution in the sera samples were as 25.6% Anti-Epstein-Barr virus capsid antigen (EBV VCA), 14.6% Anti-Cytomegalovirus (CMV), 17.1% Anti-Toxoplasma, 11% Anti-Hepatitis A Virus (HAV), 7.3% Anti-Rubella, 7.3% Anti-Varicella zoster virus (VZV), 4.9% Anti-Brucella, 3.7% Anti-Mumps, 2.97% Anti-Parvovirus B19, 1.9% Anti-Herpes simplex virus (HSV)-1, and 3.7% Anti-HBc. IgM antibody and HLA antigen reactions were analyzed by lymphocytotoxicity method in terasaki plates using peripheral blood lymphocytes of 55 healthy individuals.

**Conclusion:** In lymphocytotoxicity test, the distribution of reactions that IgM antibodies gave to HLA antigens without class I-II differentiation according to infections were identified as 50% Brucella, 50% VZV, 44.4% HAV, 41.7% CMV, 42.9% EBV, 35.7% Toxoplasma, and 33.3% Rubella.

**Keywords:** Immünglobulin M, Cross reaction, HLA, Lymphocytotoxicity test

Received/Geliş: 19.02.2020

Accepted/Kabul: 11.06.2020

Published Online: 18.08.2021

Derya Güleç

SBÜ. Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Doku Tiplendirme  
Laboratuvarı,  
İzmir - Türkiye

✉ deryaglc@yahoo.com.tr

ORCID: 0000-0002-1534-7811

T. K. Ayna 0000-0001-7993-978X

M. Soyöz 0000-0001-5159-6463

İ. Pirim 0000-0001-8485-3286

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji ve  
Genetik Bölümü & Tepecik Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi Doku  
Tiplendirme Laboratuvarı  
İzmir, Türkiye

N. Yılmaz 0000-0001-7435-2461

SBÜ. Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji  
Bölümü,  
İzmir, Türkiye

C. şirin 0000-0002-7349-3438

SBÜ. Tıp Fakóltesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Isparta, Türkiye

**Cite as:** Güleç D, Kılıçaslan Ayna T, Soyöz M, Yılmaz N, şirin C, Pirim İ. Enfeksiyon kaynaklı immünglobulin-M antikorları insan lökosit antijenleri ile çapraz reaktiftir. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2021;31(2):246-52.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



## GİRİŞ

İnsan Lökosit Antijenlerine (HLA) karşı gelişen antikorlar organ transplantasyonunda greft rejeksiyonunun temel nedenidir. Serumdaki Anti-HLA antikorları birden fazla antijende veya tek bir HLA molekülünde bulunan epitoplara nedeniyle pozitif reaksiyonlar verebilir.

Transplantasyon ile grefte karşı oluşan donör spesifik anti-HLA antikorları (DSA) grefti tahrip eder ve oluşan bu antikorların tanımlanması gerekir <sup>(1,2)</sup>. Transplantasyon öncesi dönemde ise DSA takibi uzun greft sağ kalımı ve transplantasyonun başarısında primer rol oynar. Kan transfüzyonu, transplantasyon ve gebeliğin özellikle IgG izotipindeki anti-HLA antikorlarının oluşumu üzerindeki rolü bilinmektedir. Hatta son yıllarda özellikle IgG1 ve IgG3 alt grubu antikorların daha hasar verici olduğu yönünde sonuçlar yayınlanmıştır <sup>(3)</sup>. Literatürde güçlü kompleman aktivatörü olan IgM tipinde anti-HLA antikorların transplantasyon sürecinde greft üzerindeki etkileri hakkındaki bilgiler anti-HLA IgG ile kıyaslanınca oldukça kısıtlıdır. Bununla birlikte, Anti-HLA antikorlarının oluşum süreci ve tipi ile ilgili araştırmalar özellikle komplemana bağımlı olanların transplantasyonda kontrendike olduğunu göstermiştir. Bir antijene karşı üretilen antikorlar, yapısal olarak benzerlik taşıyan başka bir antijeni bağlayabilir. Ortak epitoplardan kaynaklanan bu tür bağlanmalar çapraz reaksiyon olarak karşımıza çıkar. Özellikle geçirilen bir infeksiyon sırasında enfeksiyöz ajana karşı oluşan antikorlar ile greft dokusuna karşı çapraz reaksiyonlar görülebilir ve bu da rejeksiyon sürecine katkıda bulunabilir. Pentamerik yapıdaki IgM tipi antikorlar ise antijen bağlama ve aglütinasyon yeteneğinin daha fazla olması, komplemanı kuvvetli aktive etmesi ve inflamatuvar yanıtı modülasyonu yeteneği ile önem kazanmıştır.

IgM tipi antikordardan kaynaklanan çapraz reaksiyonlar genellikle transplantasyon için sorun olarak görülmez. Ancak, geçirilen bir infeksiyonun akut döneminde oluşan bu antikorların immün reaksiyonların güçlü efektörleri olması nedeniyle greft üzerindeki etkileri-

nin belirlenmesi gereklidir. Amacımız, akut infeksiyon geçirilen dönem ile benzer şartları oluşturup, IgM antikorları ile HLA antijenleri arasındaki çapraz reaksiyon paternini lenfositotoksik cross match panel reaktif antikor (CDC-PRA) testinde gözlemlenir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Serumlar, hastaneye başvuran hastaların mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan tetkiklerinin sonuçlarına göre seçildi. Laboratuvar bulgularına göre sadece tek bir enfeksiyöz ajan nedeniyle IgM antikor pozitifliği olan, sorgulamalarında kan transfüzyonu, gebelik ve/veya transplantasyon nedeniyle daha önce immunize olmayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hücreler ise Doku Tiplendirme Laboratuvarına cross match testi için gelen solid organ nakli verici adayları sağlıklı gönüllülerden sağlandı. IgM pozitif 82 hasta (%37,80 Erkek, n=31, %62,20 Kadın, n=51) ile 55 (%54,55 Erkek, n=30, %45,45 Kadın, n=25) gönüllü sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastaların serumlarındaki IgM izotipinde antikorlar ELISA yöntemiyle saptandı (Liaison, DiaSorin, İtalya ve ARCHITECT i2000, Abbott Diagnostics, ABD). Seçilen hastaların %25,6'sında (n: 21) anti EBV, %14,6'sında (n: 12) anti-CMV, %17,1'inde (n: 14) anti-Toxoplasma, %11'inde (n: 9) anti-Hepatit A Virüs (HAV), %7,3'ünde (n: 6) anti-Rubella, %7,3'ünde (n: 6) anti-VZV, %4,9'unda (n: 4) Anti-Brucella, %3,7'sinde (n: 3) anti-Mumps, %1,2'sinde (n: 1) anti-Parvovirüs B19, %3,7'sinde (n: 3) anti-HSV-1 ve %3,7'sinde (n: 3) anti HBc IgM pozitif bulunmuştur.

Gönüllü sağlıklı bireylerden izole edilen periferik kan lenfositleri (PBL: Peripheral Blood Lymphocytes) ile çeşitli infeksiyonların akut döneminde oluşan bu IgM antikorları arasında CDC-PRA testi yapıldı. Serumdaki reaksiyonun IgG veya IgM antikorundan mı kaynaklandığı serumların Dithiothreitol (DTT) ile ön muamelesi ile saptandı. Tüm testler aynı laboratuvar şartlarında ve aynı kişi tarafından yapıldı.

Gönüllü sağlıklı bireylerden alınan Na-heparinli tam kandan lenfosit izolasyonu yapıldı. Lenfosit izolasyonu yoğunluk gradyanı kullanılarak gerçekleştirildi.

Toplanan lenfositler 3 kez yıkandıktan sonra PBL'ler CDC-PRA için kullanıldı. Doksan altılı Terasaki plağının ilk altı kuyusu sırası ile DTT'siz (Sigma, D-0632 10 g Lot: 12H0895) ve DTT'li negatif (Innotrain), IgG (Innotrain) ve IgM (One Lambda, INC. Ref: ALSM Lot: 014) kontrol serumları için kullanıldı. DTT'li serumların hazırlanması için 1/10 oranında DTT eklenmiş hasta serumu 37,5 °C'de 30 dk. inkübe edildi. İnkübasyon sonunda numuneler direkt DTT'li kuyulara dağıtıldı. Yirmi dk. inkübasyondan sonra DTT'li kuyulara L-sistin (Sigma, C-8755 25 g Lot: 100H0503) eklendi. On dk. sonra 5 µl kompleman (Innotrain) ilave edildi. Altmış dk. oda ısısında inkübe edildi. Her kuyuya 1µl Fluoroquench boya (One LAMBDA, INC. Ref: FQAE 100) eklenerek floresan mikroskop altında karanlıkta ölü hücre oranları skorlandı. Aynı seruma ait tüm kuyular pozitif ise, PBL hücresine spesifik IgG tipinde Sınıf I-II anti-HLA antikoru olduğu düşünüldü. Yalnızca DTT'li kuyular negatif ise IgM tipinde Sınıf I-II anti-HLA antikoru olduğu düşünüldü. Her hücre için yapılan DTT'li ve DTT'siz negatif, IgG pozitif ve IgM pozitif kontrol serumları ile tüm hasta serumları kıyaslanarak 4 ve üstü skorlar pozitif kabul edildi.

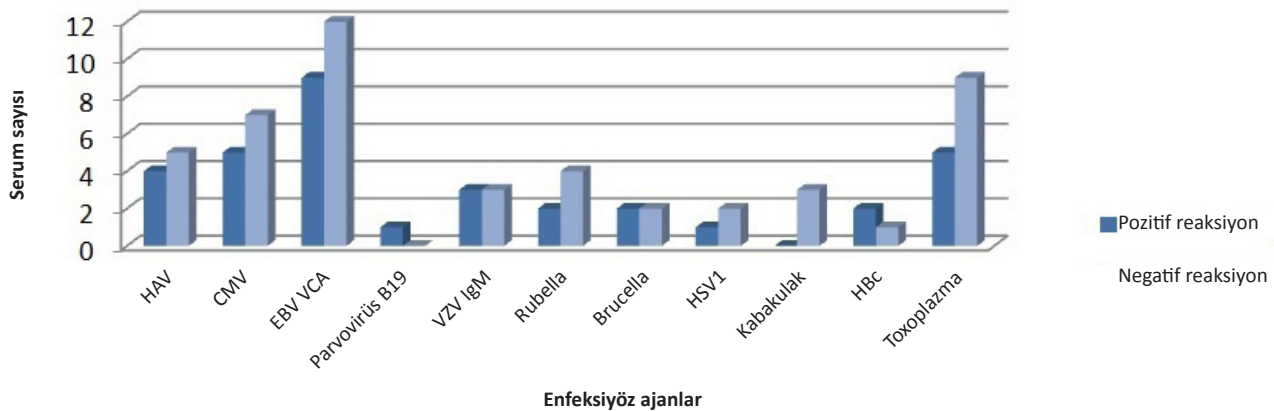
Gönüllü sağlıklı bireylerin HLA doku tiplmesi, düşük rezolüsyonu PCR-SSO (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotide) metodu ile yapıldı (Lifecodes HLA Typing Kit Immucor Gamma, USA). SPSS 21.0, (Chicago, Illinois) programı ile her enfeksiyonun pozitiflik % oranı analiz edildi. Çalışma dizayn edildikten sonra lokal etik kuruldan onay alındı.

Numunelerin toplanma aşamasında çalışmaya dâhil edilen her bireyden sözlü ve yazılı bir şekilde gönüllü onam formu alındı.

## BULGULAR

Çalışmada kullandığımız hücrelerin HLA dokularının allel dağılımlarını toplumda görülen HLA antijenlerinin dağılımları ile uyumlu bulduk. HLA allellerinin en sık olanları ve oranları A\*02 %23,0, A\*24 %15,7, A\*26 %13,0, B\*51 %25,,0, B\*35 %17,6, B\*18 %7,4, C\*04 %16,7, C\*07 %13,3, C\*12, C\*15 ve C\*16 %10, DRB1\*11 %29,9, DRB1\* 04 %15,9, DRB1\*15 %15,0, DQA1\*05 %44,6, DQA1\* 01 %39,1, DQA1\* 03 %15,2, DQB1\*03 %24,0, DQB1\*06 %14,0, DQB1\*05 %9,5 şeklindedir <sup>(4-6)</sup>.

HLA antijenlerini Sınıf I ve II olarak sınıflandırmadığımız için lenfositotoksiste testinde reaksiyonlar loku-sa spesifik olarak değerlendirilmedi. Serumlar sahip olduğu enfeksiyon paternine göre sınıflandırdıktan sonra her bir enfeksiyon grubunun herhangi bir hücre ile CDC-PRA testinde pozitif reaksiyon verip vermediği kaydedildi. Her bir enfeksiyon grubundaki toplam serum sayısı ile pozitif reaksiyon veren serum sayısı oranları Brucella %50 (4/2), VZV %50 (6/3), HAV %44,4 (n:9/4), CMV %41,7 (12/5), EBV %42,9 (21/9), Toxoplasma %35,7 (14/5), Rubella %33,3 (6/2) olarak bulundu (Şekil 1). Daha sonra her bir enfeksiyon grubundaki serumların tüm hücreler ile pozitif reaksiyon verme oranları belirlendi. Bir enfeksiyon grubunda



Şekil 1. IgM pozitif serumların enfeksiyöz ajanlara göre HLA'ler ile çapraz reaksiyon verme sonuçları.

toplamda en yüksek pozitif reaksiyon gösteren kuyu oranı %8,3 [55/660 (12\*55)] ile CMV, diğeri %3,7 [43/1155 (21\*55)] ile EBV IgM pozitif serumlarda bulundu. Diğer infeksiyonlarda ise bu oran %2'nin altında kaldı. CMV ve EBV IgM pozitif serumların çapraz reaksiyon gösterdiği kuyuların skorlarının dağılımları ise Şekil 2 ve 3'te gösterildi.

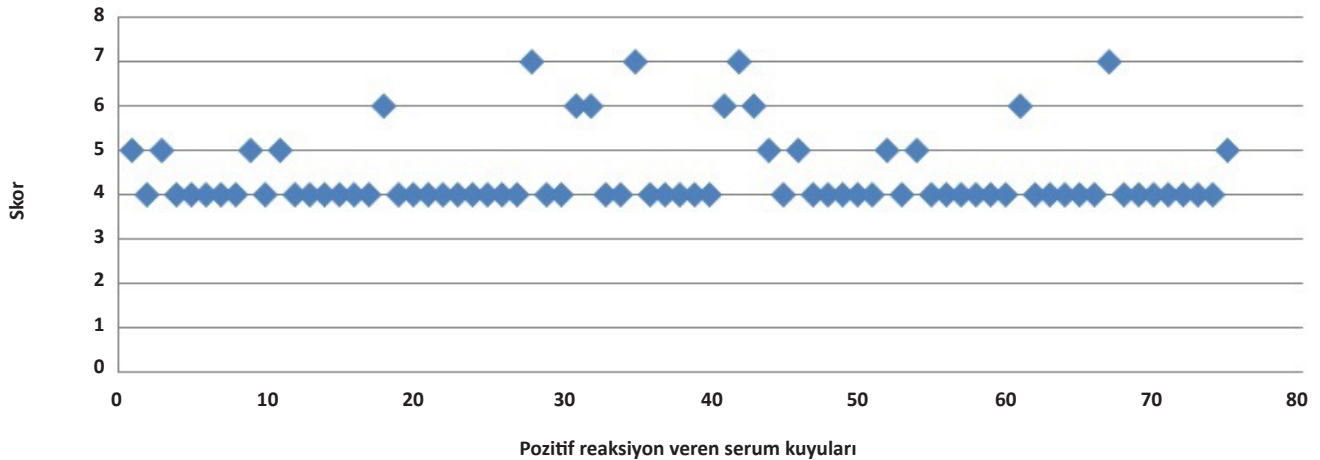
## TARTIŞMA

Solid organ nakli sonrası dönemde immünosüpresif ajanların kullanımı, greft sağkalım süresini uzatırken hastaların fırsatçı infeksiyonlara ve kansere yakalanma oranlarını artırmaktadır <sup>(7)</sup>. Özellikle nakil sonrası dönemde immun sistemin desteklenmesinde bir gecikme yaşanır bazı fırsatçı viral infeksiyonlar veya bunların reeneksiyonları (Örn. CMV, EBV, HSV, HBV, VZV, HIV, vb.) daha sık görülmektedir <sup>(8)</sup>. Özellikle toplumda seroprevalansı oldukça yüksek olan ve sıklıkla yaşam boyu latent infeksiyon olarak kalan CMV ve EBV, solid organ nakli sonrası morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridirler <sup>(9-13)</sup>. Bu infeksiyonlara karşı nakil öncesi uygulanan profilaksi infeksiyonun yalnızca reaktivasyonunu geciktirmeyi başaracaktır.

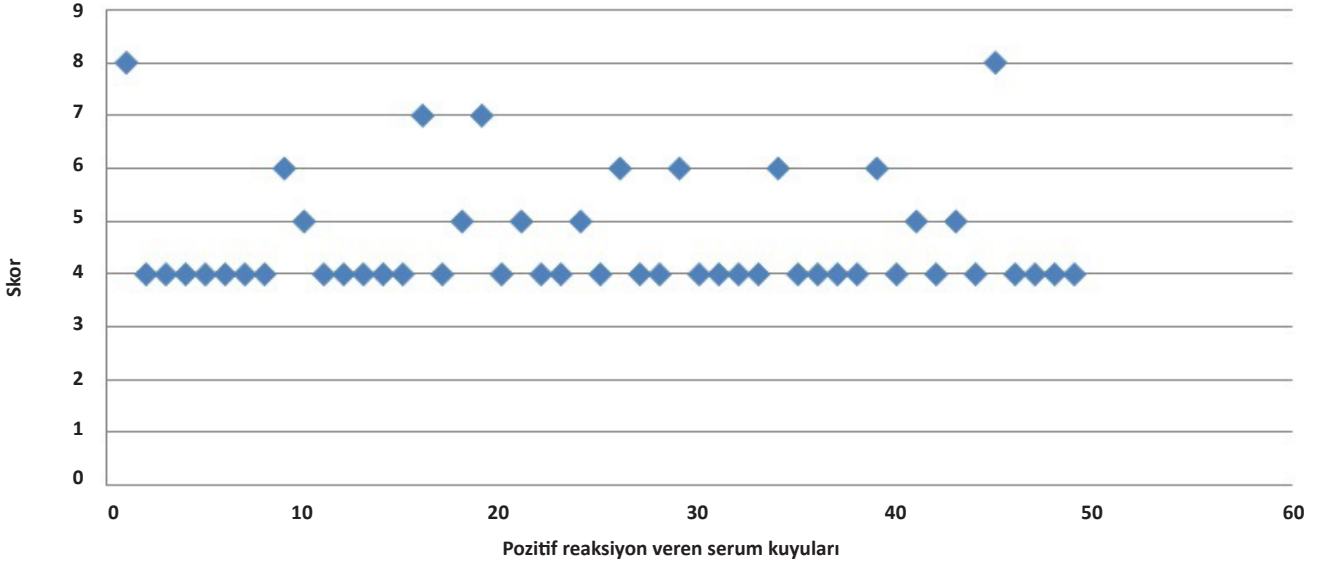
Lenfositotoksosite sonuçlarımızda enfeksiyöz ajanlara karşı oluşmuş IgM karakterindeki bir antikorun HLA ile çapraz reaksiyon verdiği düşünüldü (Şekil 1). Bunun olası nedeni enfeksiyöz ajanların antijenik

moleküllerine karşı gelişen antikorların, ortak immünojenik determinantlar nedeniyle bazı HLA antijenlerine karşı immunizasyon geliştirmesidir. HLA molekülleri insanda bilinen en polimorfik moleküldür. Ayrıca birden fazla immünojenik determinanta yani epitopa sahip olabilir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi bazı otoimmün hastalıkların patogenezinde, *Yersinia*, *Salmonella* veya *Klebsiella* gibi bazı mikroorganizmaların antijenik komponentleri ile HLA molekülleri arasındaki ortak epitoplardan dolayı gelişen çapraz reaksiyonların rol aldığı düşünülmektedir <sup>(14-16)</sup>.

Çalışmamızda, HLA antijenleri ile en çok çapraz reaksiyonun CMV ve EBV IgM pozitif serumlarda olduğu görülmüştür ve CDC-PRA cross match testi skor dağılımları (Şekil 2 ve 3) 4'ün etrafında yoğunlaşmaktadır. CDC XM yönteminin sensitivitesi diğer cross match yöntemlerinden (Flow sitometri ve solid-faz cross match gibi) daha düşüktür. Bu dezavantajına rağmen, hâlâ günümüzde solid organ nakli protokollerinde ilk başvuru referans yöntemdir <sup>(17)</sup>. IgM antikorlarının lenfositotoksosite testine etkisi, pek çok laboratuvar da hem uygulama kolaylığı olması hem de maliyet etkinliği nedeniyle, ısı ve DTT ile indirgenerek değerlendirilmektedir. Serumdaki IgM antikorlarının testi etkileyip etkilemediği hakkında edinilen bilgi doğrultusunda da diğer XM testleri yorumlanmaktadır. Ancak, testin sensitivitesinin düşük olması, düşük titrelerdeki IgM pozitifliğini gözden kaçırmamıza



Şekil 2. CDC PRA testinde çapraz reaksiyon görülen CMV IgM pozitif serumların skorlarının dağılımı.  
5: Skor 4-6, 7: Skor 6-8



Şekil 3. CDC PRA testinde çapraz reaksiyon görülen EBV IgM pozitif serumların skorlarının dağılımı.  
5: Skor 4-6, 7: Skor 6-8

neden olabilir. Dolayısı ile IgM pozitif hastalarda HLA antijenleri ile beklenenden daha yüksek oranda bir pozitif reaksiyon oluşma olasılığı doğmaktadır.

Organ nakli kliniklerinde hastaların nakil süreçlerinde, IgM sınıfı antikor kaynaklı pozitif cross match testleri genellikle transplantasyon için kontrendikasyon olarak kabul edilmez. Bu görüşü destekleyen yayınlara rağmen tam tersi sonuçlar bildiren yayınların da olması bu konunun hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmadığını düşündürmektedir<sup>(18)</sup>.

Bryan ve ark.<sup>(19)</sup>, renal transplant hastalarında yapılan cross match testlerinde, DTT ile indirgenmiş donör-reaktif lenfositotoksik antikorların varlığının, uzun süreli greft sağ kalımını olumsuz yönde etkilemediğini savunmaktadırlar. Ayrıca IgM antikor yanıtının gücünün kısmen DR bölgesinin belirli gen(ler)i tarafından düzenlendiğini öne sürmektedirler. IgM pozitif cross-match sonuçlarına sahip beyazlarda DR2 görülme sıklığını arttığını, DR4'ün azaldığını, siyahlarda DR6'nın arttığını, DR5'in azaldığını belirlemişlerdir.

Stastny ve ark.<sup>(20)</sup> ise nakil sürecinin hem erken hem de geç dönemlerinde donör HLA'larına karşı üretilen IgM antikorlarının, greft kaybı ile ilişkili olduğunu ve

HLA'ya özgü immün yanıtın yenilenmesi için potansiyel risk oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Yamane ve ark.<sup>(21)</sup> ise ratlarda oluşturdukları allo-akciğer transplant modellerinde, histolojik olarak gösterdikleri akut hücreli red vakalarında donör lenfositlerine karşı oluşan IgM seviyelerinin dolaşımında erken evrede yükseldiğini bildirmişlerdir. Sonraki çalışmalarında ise bilateral akciğer nakli sonrası akut rejeksiyonlu hastalarda, erken fazda IgM ve IgG tipi anti-donör T hücre antikorlarını incelemişler<sup>(22)</sup>. Akut rejeksiyonun klinik bulgularının ortaya çıkmasından hemen önce serumda IgG pozitifliği olmadan IgM'in yükselmesinin görüldüğünü belirtmişler. IgM monitorizasyonunun steroide cevap veren akut rejeksiyonun erken saptanmasına katkıda bulunabileceğini savunmuşlardır<sup>(23)</sup>.

Everly ve ark.<sup>(24)</sup> her iki antikor tipine sahip hastaların en gelişmiş immün yanıtı temsil ettiği hipotezi ile IgM ve IgG3 antikorlarının üretimini incelemişler. Yalnızca IgM DSA varlığının daha ciddi rejeksiyonlara yol açabileceğini ve IgM DSA ile devamında IgG3 DSA birlikteliğinin kötü prognoz göstergesi olduğunu, özellikle intimal arterit içeren çeşitli derecelerdeki akut rejeksiyon atakları ile korele olduğunu belirtmişlerdir.

DSA pozitif hastalara, akut antikor aracılı rejeksiyon riskini minimuma indirmek için nakil öncesi desensitizasyon protokolleri uygulanabilmektedir <sup>(25,26)</sup>. DSA negatif hastalarda da nakil sonrası süreçte de novo DSA gelişme olasılığı vardır <sup>(27,28)</sup>. Biliyoruz ki nakil sonrası de novo DSA gelişimi ile akut rejeksiyon atağı gelişimi anlamlı şekilde ilişkilidir. De nova DSA gelişmesine katkıda bulunabilecek önceki allo-immunizasyonlar ve greft dışında, sürece eklenecek fırsatçı infeksiyonlar yaşanacak fırtınayı kuvvetlendirecektir.

Bulgularımıza göre, bazı viral infeksiyonların akut döneminde oluşan IgM tipindeki antikorlar, HLA antijenlerine karşı çapraz reaksiyonlar oluşturabilmektedir. Bu da bize özellikle nakil sonrası dönemde bu hastaların daha dikkatli izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca bu çapraz reaktif IgM DSA'ların oluşumunun ve IgG'ye dönüşümünün önlenmesi, monitorizasyonunun yapılması da kronik rejeksiyonu önleme stratejileri arasında olmalıdır.

### Limitasyonlar

Cross reaktif HLA antikorlarının hangisi olduğunun ortaya konması single antijen testleri ile geliştirecek projede yapılacaktır.

**Etik Kurul Onayı:** İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2019/18-19).

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya dâhil edilen her bireyden sözlü ve yazılı bir şekilde gönüllü onam formu alındı.

**Ethics Committee Approval:** Approval was obtained from the Non-Interventional Ethics Committee of İzmir Tepecik Health Practice and Research Center (2019/18-19).

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Written and verbal consent was obtained from each individual included in the study.

### KAYNAKLAR

1. Terasaki, Paul I, and Junchao Cai. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation* 2008;86:377-83. [\[CrossRef\]](#)
2. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG. et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *American Journal of Transplantation*, 2009;9:2520-31. [\[CrossRef\]](#)
3. Jager NM, Poppelaars F, Daha MR, Seelen MA. Complement in renal transplantation: the road to translation. *Molecular Immunology*, 2017;89:22-35. [\[CrossRef\]](#)
4. Soyoz M, Akman B, Totur I, Topcu S, Kocyigit AO, Gurbuz BC. et al. Human Leukocyte Antigen Class I-II Allele Frequencies and Association Between Human Leukocyte Antigen Alleles and ABO Blood Group Antigens. *Turkish Journal Of Immunology*, 2016;4:14-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Pala FS, Tabakçioğlu K, Algüneş Ç, Oemuerlue IK. Evaluation of Frequencies of HLA-A, B and DR in thracian population and examination of its relationship with Balkan populations. *Balkan Medical Journal*, 2008;2008.3.
6. Tokgöz G, Düzgün N, Turgay M, Kınıklı G, Duman M, Ölmez Ü et al. The distribution of HLA-A, B and C antigens in Turkish population. *Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports*, 1993;11:32-6.
7. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2601-14. [\[CrossRef\]](#)
8. Haidar G, Singh N. Viral infections in solid organ transplant recipients: novel updates and a review of the classics. *Current opinion in infectious diseases*, 2017;30:579-88. [\[CrossRef\]](#)
9. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13.
10. Bate SL, Dollard SC, & Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clinical infectious diseases*, 2010;50:1439-47. [\[CrossRef\]](#)
11. Allen UD, Preiksaitis JK, AST. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2013;13:107-20. [\[CrossRef\]](#)
12. Humar A, Snyderman D, AST. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2009;9:S78-86. [\[CrossRef\]](#)
13. Preiksaitis JK, Keay S. Diagnosis and management of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 2001;33:Supplement\_1:S38-46. [\[CrossRef\]](#)
14. Ebringer A, & Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *Journal of Medical Microbiology*, 2000;49:305-11. [\[CrossRef\]](#)
15. Welsh J, Avakian H, Cowling P, Ebringer A, Wooley P, Panayi G, et al. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. I. Cross-reactivity studies with rabbit antisera. *British journal of experimental pathology*, 1980;61:85.
16. Avakian H, Welsh J, Ebringer A, Entwistle CC. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. II. Cross-reactivity studies with human tissue typing sera. *British Journal of Experimental Pathology*, 1980;61:92.
17. Johnson AH, Rossen RD, Butler WT. Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test:

- identification of low levels of pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection. *Tissue Antigens*, 1972;2:215-26. [\[CrossRef\]](#)
18. McCalmon JR, Tardif GN, Sheehan MA, Fitting K, Kortz W, Kam I. IgM antibodies in renal transplantation. *Clinical Transplantation*, 1997;11:558-64.
  19. Bryan CF, Martinez J, Muruve N, Nelson PW, Pierce GE, Ross G, et al. IgM antibodies identified by a DTT-ameliorated positive crossmatch do not influence renal graft outcome but the strength of the IgM lymphocytotoxicity is associated with DR phenotype. *Clinical transplantation*, 2001;15:28-35. [\[CrossRef\]](#)
  20. Stastny P, Ring S, Lu C, Arenas J, Han M, & Lavingia B. Role of immunoglobulin (Ig)-G and IgM antibodies against donor human leukocyte antigens in organ transplant recipients. *Human Immunology*, 2009;70:600-4. [\[CrossRef\]](#)
  21. Yamane M, Sano Y, Nagahiro I, Aoe M, Date H, Ando A, et al. Humoral immune responses during acute rejection in rat lung transplantation. *Transplant immunology*, 2003;11:31-7. [\[CrossRef\]](#)
  22. Yamane M, Sano Y, Shimizu N. Significant changes in the alloantibody after lung transplantation in the cyclosporine treated rat model. *Transplant immunology*, 2004;12:143-50. [\[CrossRef\]](#)
  23. Miyoshi K, Sano Y, Yamane M, Toyooka S, Oto T, Miyoshi S. Elevation of antidonor immunoglobulin M levels precedes acute lung transplant rejection. *The Annals of thoracic surgery*, 2011;92:1233-8. [\[CrossRef\]](#)
  24. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Briley KP, Bolin P, Kendrick WT, et al. Impact of IgM and IgG3 anti-HLA alloantibodies in primary renal allograft recipients. *Transplantation*, 2014;97:494-501. [\[CrossRef\]](#)
  25. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 2008;359:242-51. [\[CrossRef\]](#)