

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI
TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**RENAL ALLOGREFT BİYOPSİLERİNDE SİTOTOKSİK T
LENFOSİTLERİN PERFORİN VE GRANZİM B EKSPRESYON
PROFİLİNİN GREFT REDDİ VE GREFT PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

HAZIRLAYAN

SABA KİREMİTÇİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA – 2025

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI
TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**RENAL ALLOGREFT BİYOPSİLERİNDE SİTOTOKSİK T
LENFOSİTLERİN PERFORİN VE GRANZİM B EKSPRESYON
PROFİLİNİN GREFT REDDİ VE GREFT PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

**HAZIRLAYAN
SABA KİREMİTÇİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BİLKAY BAŞTÜRK**

ANKARA - 2025

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İmmünoloji Anabilim Dalı Transplant İmmünolojisi Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Saba Kiremitci tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Tez Adı: Renal Allogreft Biyopsilerinde Sitotoksik T Lenfositlerin Perforin ve Granzim B Ekspresyon Profilinin Greft Reddi ve Greft Prognozu ile İlişkisi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

.....

.....

.....

ONAY

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih:

Öğrencinin Adı, Soyadı: SABA KİREMİTÇİ

Öğrencinin Numarası:

Anabilim Dalı: İmmunoloji

Programı: Transplantasyon İmmünolojisi Tezli Yüksek Lisans

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Prof. Dr. Bilkay Baştürk

Tez Başlığı: Renal Allogreft Biyopsilerinde Sitotoksik T Lenfositlerin Perforin ve Granzim B Ekspresyon Profilinin Greft Reddi ve Greft Prognozu ile İlişkisi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 21 sayfalık kısmına ilişkin, tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 2'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası :

ONAY

Tarih: ... / ... /

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması ve yürütülmesinde verdiği destek ve gösterdiği anlayış için sevgili teşekkürlerimi ve en içten sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışma materyalinin hazırlanması ve değerlendirmesinde emeği geçen sevgili

teşekkürlerimi sunarım.

Tez vakalarına ait klinik verileri sağlayan

İzmir Gıda Güvenliği Uzmanı teşekkürlerimi sunarım.

Saba KİREMITCİ

ÖZET

Saba Kiremitci

Renal Allogreft Biyopsilerinde Sitotoksik T Lenfositlerin Perforin ve Granzim B

Ekspresyon Profilinin Greft Reddi ve Greft Prognozu ile İlişkisi

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İmmunoloji Anabilim Dalı

Transplant İmmunolojisi Tezli Yüksek Lisans Programı, 2025

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezliğinde hastaların yaşam kalitesini ve sağ kalım süresini artıran en etkili tedavi yöntemidir. İmmün süpresyon ve nakil yönetimindeki önemli ilerlemelere rağmen akut/aktif ve kronik rejeksiyon allogreft kaybının başlıca nedenleridir. Akut rejeksiyon ve kronik allogreft disfonksiyonunu öngörebilecek biyobelirteçlerin tanımlanması greft sağ kalımını geliştirmek için önemlidir. Rejeksiyon patogenezi araştıran son çalışmalarda, sitotoksik efektör hücre fonksiyonunun ana belirleyicileri olan Perforin (PRF) ve GranzimB (GrB) serin proteazların rolleri ön plana çıkmaktadır. Solid organ transplantasyonunda bu proteazların akut rejeksiyonu öngörme potansiyelleri yanısıra kronik allogreft disfonksiyonunda da rolleri olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda renal allogreft biyopsilerde immünhistokimyasal olarak PRF ve GrB ekspresyon profilininin rejeksiyon mekanizmaları ve greft prognozu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2022- Eylül 2025 yılları arasında raporlanan 36 olguya ait 52 adet renal allogreft biyopsisi incelenmiştir. Biyopsilerin histopatolojik incelemesinde Banff elementer lezyonları skorlanmış, Banff 2024 güncel rejeksiyon tanı kriterlerine göre tanı grupları oluşturulmuştur. İmmünhistokimyasal incelemede CD8, PRF ve GrB immün belirteçleri ile glomerüler (g-skor), tübüler (t-skor), interstisyel (i-skor) ve vasküler (v-skor) kompartmanlarda boyanma skorları elde edilmiştir. Bu skorlar Banff elementer lezyon skorları, tanı grupları ve klinik veriler ile karşılaştırılmıştır.

Allogreft biyopsilerin 26'sı akut hücresele rejeksiyon; 4'ü kronik aktif hücresele rejeksiyon; 8'i akut humoral rejeksiyon; 3'ü kronik aktif humoral rejeksiyon; 11'i şüpheli akut humoral rejeksiyon; 14'ü borderline değışiklikler, 3'ü immünkompleks glomerülo nefrit, biri BK nefropati ve 8'i rejeksiyon bulgusu yok olarak değeriendirilmiştir. İmmünohistokimyasal belirteçlerden GrB v-skor; şiddetli interstisyel inflamasyon ($\geq ci2$), şiddetli tübüler atrofi ($\geq ct2$), şiddetli interstisyel fibrozis ($\geq ci2$), şiddetli i-IFTA ($\geq i-IFTA2$) ve şiddetli total inflamasyon ($\geq ti2$) varlığında daha yüksek saptanmıştır ($p>0.05$). Arterlerde yüksek GrB aktivitesi kronik hasar parametreleri ile ilişkili bulunmuştur. Akut rejeksiyon grubu (hücresele/humoral) ile rejeksiyon bulgusu olmayan grup IHK boyanma skorları açısından karşılaştırıldığında; PRF g-skor ($p=0.038$) ve PRF i-skor ($p=0.021$) akut rejeksiyon grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Allogreft renal biyopsilerde PRF ve GrB ekspresyonunun doku kompartmanlarına göre immünohistokimyasal analizi kıymetli bulgular ortaya koymuştur. PRF'nin glomerüler ve interstisyel kompartmanlarda ekspresyon artışı akut rejeksiyon ile ilişkilidir. GrB'nin interstisyel ve vasküler kompartmanlarda ekspresyon artışı kronik parankim hasar bulgularıyla ilişkilidir. PRF akut rejeksiyonu gösterirken; GrB kronik greft disfonksiyonunu işaret etmektedir. PRF ve GrB'nin tek başına farklı klinik önemleri olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: renal allogreft, Perforin, Granzim B, rejeksiyon, sitotoksik T lenfosit

ABSTRACT

Saba Kiremitci

The Effect of Perforin and Granzyme B Expression Profile of Cytotoxic T Lymphocytes to Graft Rejection and Graft Prognosis in Renal Allograft Biopsies

Renal transplantation is the most effective treatment method that improves the survival of patients with end-stage renal disease. Despite significant advances in immunosuppression and transplant management, acute/active and chronic rejection still remain the primary causes of allograft loss. Identifying biomarkers that can predict acute rejection and chronic allograft dysfunction is crucial for improving graft survival. Recent studies investigating the pathogenesis of rejection have highlighted the roles of Perforin (PRF) and GranzymeB (GrB), key determinants of cytotoxic effector cell function. These essential protease-function molecules are thought to have a role in both acute rejection and chronic allograft dysfunction in solid organ transplantation. In our study, we aimed to investigate the relationship between immunohistochemical expression profiles of PRF and GrB in renal allograft biopsies and graft rejection mechanisms and also graft prognosis.

Fifty-two renal allograft biopsies from 36 recipients, reported between January 2022 and September 2025 at the Ankara University Medical School of Pathology Department, were reviewed. Clinical and serological data were obtained from the Ankara University Nephrology Department. Histopathological examination of the biopsies revealed Banff lesions, and diagnostic groups were established according to the updated Banff 2024 rejection diagnostic criteria. Immunohistochemical examination included CD8, PRF, and GrB antibodies. For each immune marker; staining scores were achieved in glomerular (g-score), tubular (t-score), interstitial (i-score), and vascular (v-score) compartments of the renal tissue. These scores were compared with Banff lesion scores, diagnostic groups, and clinical data.

Twenty-six of the allograft biopsies were diagnosed with acute cellular rejection; 4 with chronic active cellular rejection; 8 with acute humoral rejection; and 3 with chronic active humoral rejection. Eleven biopsies were evaluated as having suspected acute humoral rejection; 14 as having borderline changes; 3 as having immunocomplex glomerulonephritis,

1 as having BK nephropathy and 8 as having no signs of rejection. Among immunohistochemical markers, GrB v-score was determined to be higher in the presence of severe interstitial inflammation ($\geq ci2$), severe tubular atrophy ($\geq ct2$), severe interstitial fibrosis ($\geq ci2$), severe i-IFTA ($\geq i-IFTA2$) and severe total inflammation ($\geq ti2$) ($p>0.05$). High GrB activity in the arteries was found to be associated with chronic parenchymal damage findings. When ‘acute rejection (cellular/humoral)’ and ‘no signs of rejection’ groups were compared in terms of IHC staining scores; PRF g-score ($p=0.038$) and PRF i-score ($p=0.021$) were higher in the acute rejection group.

Immunohistochemical analysis of PRF and GrB expression in allograft renal biopsies based on renal tissue compartments revealed valuable findings. Increased PRF expression in the glomerular and interstitial compartments was found to be associated with acute rejection. Increased GrB expression in the interstitial and vascular compartments was associated with signs of chronic parenchymal damage. By these findings we may suggest that PRF indicates acute rejection, while GrB indicates chronic graft dysfunction. It appears that PRF and GrB have different clinical significance.

Key words: renal allograft, Perforin, Granzyme B, rejection, cytotoxic T lymphocytes

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Böbrek Nakli ve Organ Reddi Mekanizmaları	2
1.1.1. Majör histouyumluluk kompleksi (MHC) ve antijen sunumu.....	3
1.1.2. Rejeksiyon mekanizmaları	4
1.2. Allogreft Biyopsilerin Histopatolojik Değerlendirmesi / Banff Klasifikasyonu. 5	
2. GEREÇ VE YÖNTEM	8
2.1. Allogreft Biyopsilerin Histopatolojik Değerlendirmesi.....	8
2.2. Allogreft Biyopsilerin İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi	9
2.3. Alıcılara Ait Klinik Verilerin Toplanması.....	10
2.4. İstatistiksel Analiz.....	11
3. BULGULAR	12
3.1. Olgulara Ait Klinik Bulgular.....	12
3.2. Allogreft Biyopsilerde Histopatolojik İnceleme Bulguları.....	14
3.3. Allogreft Biyopsilerde İmmünohistokimyasal İnceleme Bulguları	15
3.4. CD8, PRF ve GrB Boyanma Skorlarının Banff Elementer Lezyonları ile İlişkisi	16
3.5. CD8, PRF ve GrB Boyanma Skorlarının Rejeksiyon Alt Grupları ile İlişkisi. 19	
3.6. CD8, PRF ve GrB Boyanma Skorlarının Klinik Parametreler ile İlişkisi	23
3.7. Greft Sağkalım Bulguları.....	26
4. TARTIŞMA.....	28
5. SONUÇ	32
KAYNAKLAR.....	33
EKLER	
Ek 1: Etik Kurul Onayı	

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Alıcıların böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları	12
Tablo 3.2. Olgulara ait demografik ve klinik veriler	13
Tablo 3.3. Alıcılara ait klinik takip parametreleri	13
Tablo 3.4. Allogreft biyopsilerin Banff elementer lezyon skorları	14
Tablo 3.5. Allogreft biyopsilerin güncel Banff klasifikasyonu kriterlerine göre tanı kategorileri.....	15
Tablo 3.6. CD8, PRF ve GrB boyanma skorları.....	16
Tablo 3.7. CD8 boyanma skorları ile ilişkili Banff elementer lezyonları	17
Tablo 3.8. PRF ve GrB boyanma skorları ile ilişkili Banff elementer lezyonları	19
Tablo 3.9. IHK boyanma skorlarının rejeksiyon alt grupları ile ilişkisi - 1 (akut rejeksiyon vs rejeksiyon yok).....	20
Tablo 3.10. IHK boyanma skorlarının rejeksiyon alt grupları ile ilişkisi -2 (AMR vs şüpheli AMR).....	22
Tablo 3.11. IHK boyanma skorlarının rejeksiyon alt grupları ile ilişkisi – 3 (akut rejeksiyon vs kronik rejeksiyon)	23
Tablo 3.12. PRA ile ilişkili IHK boyanma skorları	25
Tablo 3.13. Biyopsi zamanı serum kreatinin düzeyi ile ilişkili IHK boyanma skorları	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Banff elementer lezyonları ve skarlama sistemi	6
Şekil 1.2. Güncel Banff tanı kategorileri ve kriterleri	7
Şekil 3.1. Akut TCMR ile uyumlu bir allogreft biyopside CD8 ⁺ sitotoksik T lenfositlerden zengin interstisyel inflamasyonda Perforin ekspresyonunun da eşlik ettiği; GrB ekspresyonunun olmadığı izlenmektedir.	21
Şekil 3.2. Akut AMR ile uyumlu bir allogreft biyopside glomerül kapiller lümenlerinde CD8 ⁺ sitotoksik T lenfositlerin bolca izlendiği glomerülit odağında Perforin ekspresyonunun da eşlik ettiği; GrB ekspresyonunun olmadığı izlenmektedir.	21
Şekil 3.3. Kronik aktif AMR ile uyumlu bir allogreft biyopside arter duvarında CD8 ⁺ sitotoksik T lenfositler ile oluşan endarterit odağında Perforin ekspresyonu izlenmezken; GrB ile reaksiyon izlenmektedir.	23
Şekil 3.4. GrB i-skora göre greft sağkalım eğrisi	27

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AMR	antikor aracılı rejeksiyon, humoral rejeksiyon
CTL	sitotoksik T lenfosit
DSA	Donör Spesifik Antikor
GrB	Granzim B
HLA	insan lökosit antijenleri (human leukocyte antigen)
IHK	immünhistokimya
MHC	major histocompatibility complex
PRF	Perforin
TCMR	T hücre aracılı rejeksiyon
tx	transplantasyon



1. GİRİŞ

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini ve sağkalım süresini artıran en etkili tedavi yöntemidir. Son yıllarda immünsüpresyon ve transplantasyon (tx) yönetiminde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve yıllık greft sağkalım oranı %92'nin üzerinde bildirilmektedir (1). Allogreftlerin uzun vadeli sağkalımı iyileşse de, kronik allogreft disfonksiyonu kaynaklı geç greft kaybı klinik açıdan halen önemli bir sorun teşkil etmektedir. Kronik allogreft disfonksiyonu, geç allogreft kaybının ölümden sonra ikinci en sık nedenidir. İnsan lökosit antijenleri (human leukocyte antigen; HLA) yapısından kaynaklanan uyumsuzluk, tekrarlayan akut rejeksiyon atakları, kronik rejeksiyon, uygunsuz immünsüpresyon, iskemik hasar (immün aracılı damar değişiklikleri) ve sekonder fibrozis gibi birçok patoloji kronik allogreft disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Bunlar arasında kronik rejeksiyon böbrek nakli başarısızlıklarının yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Bununla birlikte kronik rejeksiyon için en güçlü öngörücü olarak akut rejeksiyon atakları suçlanmaktadır (2). Böylelikle akut ve kronik rejeksiyon greft kaybının başlıca nedenlerini oluşturmaktadır.

Kronik allogreft disfonksiyonunda donöre özgü anti-HLA antikorların (Donör Spesifik Antikorlar; DSA) varlığı ön plandadır. DSA'lar antikor aracılı-humoral rejeksiyon (AMR) patogenezinde merkezi rol oynarlar ve kronik rejeksiyonun belirleyici unsurlarındandır (3). Tüm gelişmelere rağmen kronik rejeksiyon teşhisi ve yönetimi zor bir alandır. Böbrek naklinin başarısı uygulanan immünsupresyon yanısıra greft fonksiyonunun takibi ve rejeksiyonun erken aşamada tespit edilebilmesine de bağlıdır. Geleneksel olarak rejeksiyonu teşhis etmek için altın standart greft biyopsisi yaklaşımıdır. Biyopsi invaziv bir yöntem olduğu ve devam eden immünolojik aktiviteyi her zaman tam yansıtamayabileceği için çeşitli çalışmalarda greft disfonksiyonunu öngören biyobelirteçler farklı yöntemler ile araştırılmaktadır. Rejeksiyonda doku hasarının oluşumunda sitotoksik T lenfositlerin fonksiyonu önemlidir. Rejeksiyon patogenezinin araştırılan son çalışmalarda, sitotoksik efektör hücre fonksiyonunun ana belirleyicileri olan Perforin (PRF) ve Granzim B (GrB)'nin rolleri ön plana çıkmaktadır (4-9). Proteaz fonksiyonlu bu temel moleküllerin solid organ transplantasyonunda akut rejeksiyonu öngörme potansiyeli yanısıra kronik allogreft disfonksiyonunda da rolleri olduğu düşünülmektedir. Granzim ve PRF moleküllerinin tek başına veya birlikte artan ekspresyonlarının akut rejeksiyon ile ilişkili olduğunu bildiren

araştırmalar yanısıra kronik rejeksiyon ile net bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (10-12). Bununla birlikte, GrB'nin regülatör T hücrelerin immünosüpresif işlevlerine de katılabileceği gösterilmiştir. Tx dışı çeşitli tıbbi alanlarda PRF ekspresyonunun; spesifik PRF inhibitörleri şeklinde seçici immünosüpresif ilaçlar olarak halihazırda pratik kullanımı da mevcuttur (13). Tx alanında PRF ve GrB'nin rolünü araştıran mevcut çalışmalar genellikle hayvan deneylerini, hücre kültürü çalışmalarını ve serum düzeylerini ölçen araştırmaları içermektedir. Bu  alışmalar daha çok kalp allogreftlerindeki verileri ortaya koymakta; bu moleküllerin renal allogreftlerde akut ve kronik rejeksiyon gelişimindeki potansiyel rolünü araştıran çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Renal allogreft dokularında immünolojik yolların anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Biz kendi çalışmamızda renal allogreft biyopsilerinde immünhistokimyasal olarak sitotoksik efektör hücrelerin PRF ve GrB ekspresyon profilini detaylı olarak incelemeyi planladık. PRF ve GrB'nin renal dokunun kompartmanlarında (glomerül, tübül, interstisyum ve arterler) nasıl dağılım gösterdiğini gözlemleyerek bölgesel ekspresyon farklılıklarının rejeksiyon ilişkili doku hasarı ile ilişkisini araştırdık. Klinik takip verilerinin entegrasyonu ile greft prognozu ve sağkalımı ile ilişkisini belirledik.

Tez konusuna hakimiyeti sağlayacak tezin kuramsal  er evesi bazında böbrek transplantasyonu ve rejeksiyon mekanizmaları, allogreft renal biyopsilerin histopatolojik değerlendirmesi ve ana referansımız olan Banff klasifikasyonu ve klinik takip parametreleri ile ilgili genel bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

1.1. Böbrek Nakli ve Organ Reddi Mekanizmaları

Solid organ transplantasyonunda allogreft rejeksiyonu alıcı ile donör arasındaki antijenik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Allogreftte karşı oluşan bağışıklık yanıtının ana hedefi, donör hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen “*major histocompatibility complex*” (MHC) molekülleridir (14, 15). Greft antijenleri MHC molekülleri vasıtasıyla çeşitli hücrelerin yüzeyinde ifade edilir. Allogreft rejeksiyonuna alıcı ve vericinin MHC I ve II molekülleri arasındaki antijenik farklılıkların tetiklediği immünolojik mekanizmalar neden olmaktadır.

1.1.1. Majör histouyumluluk kompleksi (MHC) ve antijen sunumu

MHC molekülleri insanlarda ilk kez lökositlerde gösterilmiştir. Bu sebeple “İnsan Lökosit Antijeni (HLA)” olarak isimlendirilmektedir. MHC gen bölgesi insanda 6. kromozomun kısa kolunda (6p21) yer almaktadır. Bu HLA gen bölgesi yaklaşık 4 Mb büyüklüğünde yer kaplayan 200’den fazla gen içeren polimorfik bir yapı göstermektedir. HLA molekülleri konağa yabancı olan proteinleri (antijenleri) peptid yapılı hale getirmekte ve hücre yüzeyinde eksprese ederek T lenfositlere sunmaktadır.

HLA molekülleri, i. HLA Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G); ii. HLA Sınıf-II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, -DM, -DN, TAP1, TAP2); iii. HLA Sınıf-III (C2, C4A, C4B, PF, TNF- α , - β) ve iv. HLA Sınıf-IV (Hsp70, B144, LTB, TNF, LTA, MICA, MICB) olmak üzere 4 gruba ayrılır. HLA Sınıf-I molekülleri: klasik: HLA -A, -B, -C ve non-klasik -E, -F, -G moleküllerini içerir. Antijen sunumunda klasik moleküller rol oynamakta; non-klasik olanlar immünmodülatör olarak görev yapmaktadır. Sınıf-II moleküllerinden HLA -DQ, -DR, -DP işlenmiş antijenik peptitleri sunan proteinleri kodlamakta; TAP1, TAP2 ve HLA-DM ve -DO ise antijen işlenmesi ve antijenin sunuma hazırlanmasında görev almaktadır. Sınıf-III ve -IV HLA molekülleri temelde enflamasyon ve otoimmün hastalıklarda ön plana çıkmaktadır.

Allogreft rejeksiyon mekanizmaları alıcı ve vericideki HLA Sınıf-I ve II molekülleri arasındaki antijenik farklılıkların tetiklediği reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. HLA Sınıf-I molekülleri β 2 mikroglobulin ve kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlanan α 1, α 2 ve α 3’ten ibaret polimorfik α zincirinden oluşmaktadır. Sınıf-I moleküller çekirdekli hücrelerin yüzeyinde eksprese olmakta ve CD8⁺ T hücrelerine endojen kaynaklı peptid sunumu yapmaktadır. HLA Sınıf-II molekülleri ise yine kovalent olmayan bağlarla bağlanmış polimorfik bir α ve bir β zincirinden oluşmaktadır. Sınıf-II moleküller antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, aktive makrofajlar, B lenfositler) yüzeyinde eksprese olmakta ve CD4⁺ T hücrelerine ekzojen kaynaklı peptid sunumunda görev almaktadır. (14, 15)

1.1.2. Rejeksiyon mekanizmaları

Solid organ rejeksiyonu sürecinde allogreft hasarı T hücre aracılı ve antikor aracılı immün mekanizmalar ile meydana gelmektedir. Transplantasyon sonrasında, alıcının T hücreleri, greftteki donör antijenlerini “doğrudan” veya “dolaylı” yolla tanır. Her iki yolda da reaksiyonlar antijen sunan dendritik hücreler tarafından başlatılır. Doğrudan yolda greftin antijen sunan hücreleri, dolaylı yolda ise alıcının antijen sunan hücreleri görev alır. Dendritik hücre yüzeyinde MHC I ve MHC II molekülleri ile sunulan greft antijenleri alıcının $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfositleri tarafından tanınır. Antijeni tanıyan T lenfosit klonu ilk olarak sayıca çoğalır ve efektör fonksiyon gösterebilmek için farklılaşırlar. $CD4^+$ T lenfositler proinflamatuvar sitokinler üreterek lokal inflamatuvar reaksiyon oluştururlar. Greft dokuda bulunan hedef hücrelerin ölümünden, uyarıldıktan sonra sitoplazmalarında PRF ve granzim oluşturan sitotoksik T lenfositler (CTL) sorumludur.

CTL ler greft hasarının oluşmasında etkili ana hücrelerdir. Bu hücreler salgı granüllerinde PRF ve granzimleri içeren serin proteazları depolarlar ve hedef hücreleri bu serin proteazları veya Fas ligandını kullanarak öldürürler (16). $CD8^+$ T lenfositlerin aktivasyonu ile serin proteazlar salınır; PRF hedef hücre membranında ozmotik lizis ile porlar oluşturarak proapoptotik granzimlerin hedef hücre içerisine girmesini ve apoptozu indüklemesini sağlar. Bu granül ekzositozu CTL'lerin kullandığı en güçlü ölüm indükleyici mekanizmalardandır. Bu şekilde başlayan greft hasarının renal dokudaki yansıması T lenfositlerden zengin interstisyel inflamasyon, tübül epitelinde lenfositik infiltrasyon ile karakterli tübülit ve arterlerde intimada lenfosit infiltrasyonu ile karakterli intimal arterit (endarterit) lezyonları şeklinde izlenmektedir. Bu lezyonlar Banff klasifikasyonunda T hücre aracılı rejeksiyonun (TCMR) belirleyici lezyonları olarak değerlendirilir ve skorlanır. Sürecin devamında $CD4^+$ T helper lenfositler B lenfositlerini aktive ederek plazma hücrelerinden antikor yapımını teşvik ederler. Bu antikorlar donör spesifik antikorlardır (DSA) ve bunlar aracılığıyla antikor aracılı (humoral) rejeksiyon mekanizmaları tetiklenir. DSA'lar greft dokuda endotel üzerinden mikrovasküler inflamasyon oluşturarak hasar oluşturmaktadır. DSA'lar 3 şekilde endotel ile etkileşime girebilmektedir; i. Hücre yüzey antijenleriyle direk etkileşime girerek kapiller endoteline doğrudan hasar verebilirler; ii. Endotel yüzeyinde komplemanı aktive ederek dolaylı hasar verebilirler (bir kompleman yıkım ürünü olan C4'nin pozitif tespit edildiği yolağı temsil eder); iii. Fc reseptörleri ile inflamatuvar hücrelerin katılımı yoluyla dolaylı hasar verebilirler. Tüm bu olaylar kapiller

damarları döşeyen endotelde gerçekleşir. Böbreğin kapiller damarlarını glomerüller ve peritübüler kapillerler oluşturmaktadır. Bu yapılardaki inflamasyon “glomerülit” ve “peritübüler kapillerit” olarak isimlendirilir ve Banff klasifikasyonunda AMR’nun belirleyici histolojik lezyonlarını oluştururlar. Renal allogreftlerde mikrovasküler inflamasyon; DSA’ların varlığı ve geç allogreft rejeksiyonu açısından hassas bir belirteç olarak kabul edilmektedir.

1.2. Allogreft Biyopsilerin Histopatolojik Değerlendirmesi / Banff Klasifikasyonu

Böbrek nakli yapılan hastaların yönetiminde greft biyopsisi kritik bilgiler sağlamaktadır. Greft biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesi temelde Banff kalsifikasyonuna göre yapılmaktadır. Banff klasifikasyonu solid organ naklinde greft yönetiminde dünya çapında en çok kabul gören ve yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırma sistemidir. Bu klasifikasyon, alanının önde gelen isimlerinin oluşturduğu multidisipliner bir uzman ekip tarafından ilk olarak 1991’de oluşturulmuş ve 1993’te raporlanmıştır (17). Her 2 yılda bir güncel literatür verileri eşliğinde klasifikasyon yenilenmekte ve toplantı raporları yayınlanmaktadır. Renal transplant patolojisinde Banff kalsifikasyonuna ait en güncel rapor 2022 Kanada Banff toplantısına aittir (18). Ekip en son 2024 yılında Paris’de toplanmıştır ve “The Banff 2024 Kidney Meeting Report” basıma hazırlanma aşamasındadır. Banff klasifikasyonu greft biyopsilerin değerlendirmesinde rejeksiyon ve rejeksiyon dışı patolojileri içeren tanı kategorileri sunmaktadır. Klasifikasyon rejeksiyonu temel olarak TCMR ve AMR olmak üzere iki ayrı kategoriye ayırmakta ve herbiri için “akut/aktif” ve “kronik” alt grupları sunmaktadır. Banff klasifikasyonunun histopatolojik kriterleri; rejeksiyon açısından önemli olan ve greft prognozuyla ilişkili temel histopatolojik lezyonları (Banff elementer lezyonları) ve bunların derecelendirmesi ile elde edilen elementer lezyon skorlarını içermektedir. Banff elementer lezyonları ve skarlama sistemi Şekil 1.1.’de sunulmuştur (19). Ancak tanı kategorilerine ulaşmada greft biyopsi değerlendirilmesi ile elde edilen histopatolojik kriterlere ek olarak moleküler ve/veya klinik bulgular da kriter olarak yer almaktadır. Güncel Banff tanı kategorileri ve kriterleri Şekil 1.2.’de sunulmuştur (19). Banff klasifikasyonu greft biyopsilerin optimal değerlendirmesi için iki kor kortikal doku örneklemesi önermektedir. Biyopsi en az 10 glomerül ve en az 2 arter içerdiği durumda optimal kabul edilmektedir. Rejeksiyon bulguları renal kortikal dokuda yamasal tarzda gelişim gösterme eğiliminde olduğu için arter içermeyen ve 7’den az glomerül içeren biyopsi

örnekleri rejeksiyonu optimal düzeyde ekarte etmek açısından güvenilir kabul edilmemektedir. Allogreft renal biyopsi bulgularının yorumunun mevcut klinik tablo ve serolojik veriler eşliğinde ve klinik ekiple yakın iş birliği içinde yapılması önerilmektedir.

Banff lesion score,	Abbreviation	0	1	2	3
Interstitial inflammation	<i>i</i>	<10%	10-25%	26-50%	>50
Tubulitis	<i>t</i>	None	1-4/tubular cross section or 10 tubular epithelial cells	5-10	>10 or foci of tubular basement membrane destruction with $i \geq 2$ and $t2$ elsewhere
Intimal arteritis	<i>v</i>	None	<25% luminal area lost	$\geq 25\%$ luminal area lost	Transmural and/or fibrinoid change and medial smooth muscle necrosis
Glomerulitis	<i>g</i>	None	<25%	25-75%	>75%
Peritubular capillaritis	<i>ptc</i>	<3 leukocytes/PTC	≥ 1 leukocyte in $\geq 10\%$ of PTCs with max. of 3-4/PTC	≥ 1 leukocyte in $\geq 10\%$ of PTCs with max. of 5-10/PTC	≥ 1 leukocyte in $\geq 10\%$ of PTCs with max. of >10/PTC
C4d	<i>C4d</i>	None	<10%	10-50%	>50%
Interstitial fibrosis	<i>ci</i>	$\leq 5\%$	6-25%	26-50%	>50%
Tubular atrophy	<i>ct</i>	None	$\leq 25\%$	26-50%	>50%
Vascular fibrous Intimal thickening	<i>cv</i>	None	$\leq 25\%$	26-50%	>50%
GBM double contours	<i>cg</i>	None	1a: only by EM 1b: $\leq 25\%$ by LM	26-50%	>50%
Mesangial matrix expansion	<i>mm</i>	None	$\leq 25\%$	26-50%	>50%
Arteriolar hyalinosis	<i>ah</i>	None	Mild to moderate in ≥ 1	Moderate to severe in >1	Severe in many circumferential
Hyaline arteriolar thickening	<i>aah</i>	None	1 without circumferential	≥ 1 without circumferential	
Total inflammation	<i>ti</i>	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Inflammation in the area of IFTA	<i>i-IFTA</i>	<10%	10-25%	26-50%	>50%

The user of this table should be familiar with the exact definitions underlying each individual Banff Lesion Score. Reliance on these thresholds alone without consideration of the regulatory statutes behind these scores is strongly discouraged. max., maximum; PTC, peritubular capillary.

A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology, Transplantation102(11):1795-1814, November 2018.

Şekil 1.1. Banff elementer lezyonları ve skorum sistemi

Category 1: Normal Biopsy Or Nonspecific Changes	
Requires exclusion of any diagnosis from the Banff Diagnostic Categories 2-4, 6 below.	
Category 2: Antibody-mediated changes	
Use the Diagnostic Criteria Groups (right column) to reach 1 Diagnosis (left column)	
Diagnoses	Diagnostic Criteria Groups
C4d Staining Without Evidence of Rejection Banff Lesion Score C4d > 2 IF (on fresh frozen tissue) OR C4d > 0 IHC (on paraffin-embedded tissue) AND Banff Lesion Scores <0, <0, no arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima, no criterion from group 1 (AMR activity), no criterion from group 4 (histologic features of AMR chronicity), no increased expression of thoroughly validated gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with AMR	Criteria Group 1: AMR activity – Banff Lesion Score g > 0 in the absence of glomerulonephritis and/or Banff Lesion Score ptc > 0 in the absence of TCMR or borderline – Banff Lesion Score s > 0 – Acute Thrombotic Microangiopathy In The Absence Of Any Other Cause (Figure 1B) – Acute Tubular Injury In The Absence Of Any Other Apparent Cause
Active AMR No criterion of AMR chronicity (Criteria Group 4) AND At least 1 criterion from Criteria Group 1 (AMR activity) AND At least 1 criterion from Criteria Group 2 (antibody interaction with tissue) AND At least 1 criterion from Criteria Group 3 (DSA or equivalents)	Criteria Group 2: Antibody interaction with tissue: – Banff Lesion Score C4d > 1 IF (on fresh frozen tissue) or C4d > 0 IHC (on paraffin-embedded tissue) – At least moderate MFI (g + ptc > 0) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, borderline (Diagnostic Category 3) or acute T cell-mediated rejection (TCMR; Diagnostic Category 4). If borderline, acute TCMR, or infection are present, (Banff Lesion Scores g + ptc) > 7 is not sufficient and Banff Lesion Score g > 7 is required. – Increased Expression Of Thoroughly Validated Gene Transcripts/Classifiers In The Biopsy Tissue Strongly Associated With AMR
Chronic Active AMR At least 1 feature of AMR chronicity (Criteria Group 4) AND At least 1 criterion of antibody interaction with tissue (Criteria Group 2) AND At least 1 criterion of DSA or equivalents (Criteria Group 3)	Criteria Group 3: DSA or equivalents: – DSA (anti-HLA or other specificity) – Banff Lesion Score C4d > 1 IF (on fresh frozen tissue) or C4d > 0 IHC (on paraffin-embedded tissue) – Increased Expression Of Thoroughly Validated Gene Transcripts/Classifiers In The Biopsy Tissue Strongly Associated With AMR
Chronic AMR Banff 2017 permits the use of this term for biopsy specimens showing TG and/or peritubular capillary basement membrane multilayering in the absence of criterion of current/recent antibody interaction with the endothelium (Criteria Group 2) but with a prior documented diagnosis of Active or Chronic Active AMR or documented prior evidence of DSA	Criteria Group 4: Histologic features of AMR chronicity – Banff Lesion Score cg > 0 by LM or EM, if available, excluding biopsies with evidence of chronic thrombotic microangiopathy – 7 or more layers in 1 cortical peritubular capillary and 5 or more in 2 additional capillaries, avoiding portions cut tangentially to EM, if available (Severe Peritubular Capillary Basement Membrane Multilayering, see Figure 1B) – Arterial Intimal Fibrosis Of New Onset, Excluding Other Causes; Leukocytes Within The Arterial Intima Favor Chronic AMR if There Is No Prior History Of Biopsy-Proven TCMR but are not required
Category 3: Suspicious (Borderline) For Acute TCMR	
Fac of Banff Lesion Score r > 0 AND Banff Lesion Score i ≤ 1 (retaining the Banff Lesion Score i threshold from Banff 2005 is permitted but it must be made transparent in the methods section of reports and publications) OR Fac of Banff Lesion Score r1 AND Banff Lesion Score i2, 2	
Category 4: TCMR	
Acute TCMR IA Banff Lesion Score i ≥ 2 AND Banff Lesion Score r2 Acute TCMR IB Banff Lesion Score i ≥ 2 AND Banff Lesion Score r3 Acute TCMR IIA Banff Lesion Score v1 regardless of Banff Lesion Scores i or r Acute TCMR IIB Banff Lesion Score v2 regardless of Banff Lesion Scores i or r Acute TCMR II Banff Lesion Score v3 regardless of Banff Lesion Scores i or r Chronic Active TCMR Grade IA Banff Lesion Score r ≥ 2 AND Banff Lesion Score i-FTA ≥ 2, other known causes of i-FTA (eg, pyelonephritis, BK-virus nephritis etc.) ruled out AND Banff Lesion Score r2 Chronic Active TCMR Grade IB Banff Lesion Score r ≥ 2 AND Banff Lesion Score i-FTA ≥ 2, other known causes of i-FTA ruled out AND Banff Lesion Score r3 Chronic Active TCMR Grade II Arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima	
Category 5: IFTA	
Grade I (Mild) Banff Lesion Score c01 OR Banff Lesion Score c01 Grade II (Moderate) Banff Lesion Score c02 OR Banff Lesion Score c02 Grade III (Severe) Banff Lesion Score c03 OR Banff Lesion Score c03	
Category 6: Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection (Figure 2B)	
BK-virus Nephropathy Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Calcineurin Inhibitor Toxicity Acute Tubular Injury Recurrent Disease De Novo Glomerulopathy (Other Than TG) Pyelonephritis Drug-induced Interstitial Nephritis	
No refer to the Banff Lesion Scores in the main body of this review as well as to the Additional Diagnostic Parameters listed in Table 3. Note that diagnoses from various Banff Diagnostic Categories can coexist in a given biopsy, for example, acute TCMR grade IB, chronic active AMR, moderate IFTA and calcineurin inhibitor toxicity. From each Banff Diagnostic Category except for 6, only 1 diagnosis must be made. Note that the Banff Diagnostic Categories are suspicious for acute active AMR, suspicious for chronic AMR, suspicious for chronic active AMR from the Banff 2017 update have been deleted.	

A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology, Transplantation102(11):1795-1814, November 2018.

Şekil 1.2. Güncel Banff tanı kategorileri ve kriterleri

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2022- Eylül 2025 yılları arasında incelenen, 36 erişkin olguya ait toplam 52 adet renal allogreft endikasyon biyopsisini kapsamaktadır. Allogreft biyopsi örneklerine ait mevcut arşiv materyali incelenmiştir. Arşiv materyali; parafine gömülü dokulardan hazırlanan Hematoksilen&Eozin (H&E), PAS (Periodic acid schiff), PASM (Periodic acid methenamine silver) ve Trikrom boyalı histolojik preparatlar ile CD3, CD8, CD68, GrB, PRF ve C4d immünohistokimya (IHK) boyalı preparatları içermektedir. İmmünofloresan mikroskopik değerlendirmeye ait veriler patoloji raporlarından elde edilmiştir. Olgulara ait klinik, laboratuvar ve serolojik veriler AÜTF Avicenna Hastane Bilgi Sistemi ve AÜTF Nefroloji AD'ndan elde edilmiştir.

Çalışmamıza ait Etik Kurul Kararı ve Proje Onayı EK 1 olarak paylaşılmıştır.

2.1. Allogreft Biyopsilerin Histopatolojik Değerlendirmesi

Mevcut hazır boyalı preparatlar ışık mikroskopik olarak iki patolog tarafından (SK, HB) yeniden değerlendirilmiştir. Banff 2024 kriterlerine göre H&E, PAS, PASM, Trikrom boyalı preparatlar ve CD3, CD8, CD68 ve C4d IHK preparatlarda Banff elementer lezyonları [interstisyel inflamasyon (i); tübülit (t); arterit (v); glomerülit (g); peritübüler kapillerit (ptc); C4d; interstisyel fibrozis (ci); tübüler atrofi (ct); vasküler fibröz intimal kalınlaşma (cv); GBM çift kontur (cg); total inflamasyon (ti); IFTA'da inflamasyon (iIFTA)] skorlanmıştır. Elementer lezyon skorları ve klinik veriler eşliğinde Banff tanı grupları oluşturulmuştur (18, 19). Buna göre, greft biyopsiler rejeksiyon durumuna göre; rejeksiyon bulgusu yok; borderline değişiklikler; akut/aktif TCMR; akut/aktif AMR; kronik aktif TCMR (caTCMR) ve kronik/aktif AMR (c/aAMR) olmak üzere tanı gruplarına ayrılmıştır. Rejeksiyon dışı patolojiler (viral enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, rekürren veya de novo glomerülonefritler) ayrıca gruplanmıştır.

2.2. Allogreft Biyopsilerin İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

İmmünohistokimyasal değerlendirmede CD8 (C8/144B, Mouse Monoclonal Antibody, Cell Marque), Perforin Ab-2 (5B10, Thermo Scientific) ve Granzyme B (Rabbit Polyclonal Antibody, Cell Marque) antikorları ile boyalı preparatlar değerlendirilmiştir. En az orta şiddette sitoplazmik ve/veya membranöz reaksiyon oluşturan hücresel boyanmalar spesifik ve pozitif kabul edilmiştir. Bu immün belirteçlerin pozitiflikleri renal kortikal dokuda glomerüller, tübüler, interstisyel ve vasküler (arter) kompartmanlarda ayrı ayrı incelenmiş ve bölgesel boyanma skorları elde edilmiştir:

CD8 Değerlendirmesi:

i. Glomerüller kompartman (CD8 g-skor)

CD8⁺ lenfosit bulunduran glomerül % ve CD8⁺ lenfositlerin glomerüllerde dominant dağılım paterni (segmental veya global) belirlendi. Bu iki parametrenin çarpımı ile glomerül CD8 skoru elde edildi;

$$CD8 \text{ g-skor} = (CD8^+ \text{ glomerül } \%) \times (\text{dominant patern: segm-1puan veya global-2puan})$$

ii. Tübüler kompartman (CD8 t-skor)

Pozitif boyanan tübüllerde ortalama CD8⁺ lenfosit sayısı ve pozitif boyanan tübüllerin yaygınlığı (fokal veya diffüz) belirlendi. Bu iki parametrenin çarpımı ile tübül CD8 skoru elde edildi;

$$CD8 \text{ t-skor} = (\text{pozitif tübüllerde ort } CD8^+ \text{ lenf } n) \times (\text{yaygınlık: fokal-1puan veya diffüz-2puan})$$

iii. İnterstisyel kompartman (CD8 i-skor) (CD8 iIFTA-skor)

CD8 i-skor; CD8⁺ lenfositlerin non-atrofik kortikal interstisyumda yaygınlığı (%)

CD8 iIFTA-skor; CD8⁺ lenfositlerin skarlı kortikal interstisyumda yaygınlığı (%)

iv. Vasküler kompartman - arterler (CD8 v-skor)

CD8 v-skor:

0: arterlerde CD8⁺ lenfosit yok

1: arter(ler)in sadece intimasında CD8⁺ lenfosit var

2: arter(ler)in kas tabakasında CD8⁺ lenfosit var

PRF ve GrB Değerlendirmesi:

- i. Glomerüler kompartman (**PRF g-skor**) (**GrB g-skor**)
PRF g-skor: $(PRF^{+} \text{ glom}\%) \times (\text{dominant patern: segm-1 veya global-2})$
GrB g-skor: $(GrB^{+} \text{ glom}\%) \times (\text{dominant patern: segm-1 veya global-2})$
- ii. Tübüler kompartman (**PRF t-skor**) (**GrB t-skor**)
PRF t-skor: PRF^{+} tübüllerin yaygınlığı (%)
GrB t-skor: GrB^{+} tübüllerin yaygınlığı (%)
- iii. İnterstisyel kompartman (**PRF i-skor**) (**GrB i-skor**)
PRF i-skor: kortikal interstisyumda PRF^{+} liğinin yaygınlığı (%)
GrB i-skor: kortikal interstisyumda GrB^{+} liğinin yaygınlığı (%)
- iv. Vasküler kompartman – arterler (**PRF v-skor**) (**GrB v-skor**)
PRF v-skor:
0: arterlerde PRF negative
1: arter(ler)in sadece intimasında PRF^{+}
2: arter(ler)in kas tabakasında PRF^{+}

GrB v-skor:
0: arterlerde GrB negative
1: arter(ler)in sadece intimasında GrB^{+}
2: arter(ler)in kas tabakasında GrB^{+}

2.3. Alıcılara Ait Klinik Verilerin Toplanması

AÜTF Avicenna Hastane Bilgi Sistemi ve AÜTF Nefroloji AD'ndan elde edilen demografik, klinik, laboratuvar ve serolojik veriler; alıcıya ait cinsiyet, yaş, böbrek yetmezliği sebebi (primer hastalığı), nakil yaşı, nakil türü (kadavra/canlı), HLA uyum oranı, Panel Reaktif Antikor (PRA), nakil sonrası (post-tx) ve biyopsi öncesi en düşük serum kreatinin düzeyleri, biyopsi zamanı serum kreatinin düzeyi, biyopsi zamanı idrar protein/kreatinin oranı, biyopsi zamanı takrolimus düzeyi, biyopsi zamanı PRA, DSA durumu, biyopsi sonrasında PRA, DSA durumu, nakil sonrası BK viremi durumu, nakil sonrası CMV viremi durumu, greft kaybı, ölüm ve son takip tarihini içermektedir.

2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 26.0 (IBM, Armark, NY, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans (%), sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. İki bağımsız grup arasında sayısal bir değişken için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığının analizinde normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda Student's T Testi, normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Greft saę kalımına yönelik saę kalım analizi için Kaplan-Meier analizi uygulanmıştır. Greft kaybına etkisi olduğu dūřünölen risk faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Olgulara Ait Klinik Bulgular

Çalışmamıza 36 olguya (alıcı) ait toplam 52 adet renal allogreft endikasyon biyopsisi dahil edilmiştir. Olguların 28'inin 1 adet; dördünün 2 adet; ikisinin 3 adet; birinin 4 adet ve birinin 5 adet biyopsisi mevcuttur. Olguların böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları Tablo 3.1.'de; olgulara ait demografik ve klinik verilerin dökümü Tablo 3.2.'de gösterilmiştir. Klinik takip parametrelerinden biyopsi zamanı serum kreatinin seviyesi; biyopsi zamanı idrar protein/kreatinin oranı ve post-tx en düşük serum kreatinin seviyesi Tablo 3.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Alıcıların böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları

Primer renal hastalık	Olgu sayısı (n)	%
Kronik glomerülonefrit	1	2,9
IgA nefropati	6	17,6
Vezikoüreteral reflü	3	8,8
Hüpertansif nefropati	4	11,8
Diyabetik nefropati	3	8,8
MPGN	3	8,8
FSGS	1	2,9
Soliter böbrek/Atrofik böbrek/ Konjenital hipoplazik böbrek	3	8,7
Kronik tübülointerstisyel nefrit	1	2,6
HELLP sendromu	1	2,9
postrenal obstrüktif üropati	1	2,9
FMF + Amiloidoz	2	5,9
ODPKB	2	2,9
Toplam	36	100,0

Tablo 3.2. Olgulara ait demografik ve klinik veriler

Özellik	Toplam vaka n=39 (%100)
Yaş: Nakilde / Biyopside ort±SD, (min-maks)	35 ± 13.12 (14-63) / 40 ± 11.9 (16-63)
Cinsiyet (kadın/erkek)	14 (%38.9) / 22 (%61.1)
Nakil tipi (canlı /kadavra)	25 (%75.8) / 8 (%24.2)
Nakil sayısı (tek / 2)	30 (%88.2) / 4 (%11.8)
HLA uyumu	
1/6	2 (%5.6)
2/6	3 (%8.3)
3/6	10 (%27.8)
4/6	7 (%19.4)
5/6	4 (%11.1)
6/6	3 (%8.3)
Panel Reaktif Antikor (PRA)	
Negatif	21 (%58.3)
Sınıf I pozitif	4 (%11.1)
Sınıf II pozitif	5 (%13.9)
Sınıf I + Sınıf II pozitif	3 (%8.3)
Greft kaybı (yok/var)	30 (%81.8) / 6 (%18.2)*
Takip süresi (ay) ort±SD, ortanca (min-maks)	
Takip süresi 1 (nakil – greft kaybı)	76.31 ± 87.93, 41 (3-350) ay
Takip süresi 2 (biyopsi - greft kaybı)	16.24 ± 14.54, 10 (0-44) ay

* Greft kaybı 2 olguda böbrek yetmezliği dışı sebeplere bağlı ölüm nedeniyle yaşanmıştır.

Tablo 3.3. Alıcılara ait klinik takip parametreleri

	Biyopsi zamanı serum kreatinin düzeyi	Biyopsi zamanı protein/keratin oranı	Post-tx en düşük Kreatinin düzeyi
Mean	3,46	1168,19	1,77
Median	2,89	465	1,12
Std. Deviation	1,76	1918,50	1,40
Minimum	,92	68	,59
Maximum	8,43	9286	7,00
Toplam	47	42	33
Verisi olmayan	5	10	3

3.2. Allogreft Biyopsilerde Histopatolojik İnceleme Bulguları

Toplam 52 adet allogreft renal biyopsi örneği incelenmiştir. Işık mikroskopik incelemede elde edilen Banff elementer lezyon skorları Tablo 3.4. ve güncel Banff klasifikasyon kriterlerine göre elde edilen tanı grupları Tablo 3.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Allogreft biyopsilerin Banff elementer lezyon skorları

Banff lezyon skorları		0	1	2	3	bilinmeyen
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
İnterstisyel inflamasyon	i	12 (%23,1)	16 (%30,8)	17 (%32,7)	7 (%13,5)	0
Tübülit	t	10 (%19,2)	21 (%40,4)	10 (%19,2)	11 (%21,2)	0
Endarterit	v	35 (%68,6)	12 (%23,5)	4 (%7,7)	0	1 (%1,9)
Glomerülit	g	20 (%40)	17 (%34)	8 (%16)	5 (%10)	2 (%3,8)
Peritübüler kapillerit	ptc	24 (%46,2)	13 (%25)	13 (%25)	2 (%3,8)	0
C4d	C4d	49 (%94,2)	0	1 (%1,9)	2 (%3,8)	0
İnterstisyel fibrozis	ci	29 (%55,8)	12 (%23,1)	8 (%15,4)	3 (%5,8)	0
Tübüler atrofi	ct	27 (%52,9)	15 (%29,4)	8 (%15,7)	1 (%2)	1 (%1,9)
Vasküler fibröz intimal kalınlaşma	cv	24 (%48)	8 (%16)	8 (%16)	10 (%20)	2 (%3,8)
IFTA'da inflamasyon	i-IFTA	35 (%67,3)	6 (%11,5)	8 (%15,4)	3 (%5,8)	0
Total inflamasyon	ti	9 (%17,3)	14 (%26,9)	16 (%30,8)	13 (%25)	0
Transplant glomerülopati	cg	36 (%72)	14 (%28)			2 (%3,8)

Tablo 3.5. Allogreft biyopsilerin güncel Banff klasifikasyonu kriterlerine göre tanı kategorileri

Greft Biyopsi Tanı Grupları	Greft Biyopsi Sayısı n (%)
Rejeksiyon Bulgusu Yok	8 (%15.4)
Akut Tübüler Nekroz	19 (%36.5)
Borderline Değişiklikler	14 (%26.9)
Akut/aktif TCMR	26 (%50)
Kronik aktif TCMR	4 (%7.7)
AMR şüphesi	11 (%25.5)
Akut/aktif AMR	8 (%15.4)
Kronik aktif AMR	3 (%5.8)
İmmünkompleks Aracılı Glomerülonefrit	3 (%5.8)
BK nefropati	1 (%1.9)

3.3. Allogreft Biyopsilerde İmmünohistokimyasal İnceleme Bulguları

Allogreft biyopsilere ait CD8, PRF ve GrB boyalı preparatların detaylı incelenmesi ile her bir belirteç için glomerüler, interstisyel, tübüler ve vasküler boyanma skorları elde edilmiştir. Bu boyanma skorlarına ait tanımlayıcı veriler Tablo 3.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 3.6. CD8, PRF ve GrB boyanma skorları

Belirteçler	Boyanma skorları
	ort $\pm$ SD, ortanca (min-maks)
CD8	
CD8 g-skor	51,46 (47,86), 41,47 (0-200)
CD8 t-skor	2,63 (2,34), 2 (0-80)
CD8 i-skor	20,69 (18,14), 17,50 (0-80)
CD8 iIFTA-skor	7,12 (16,40), 0 (0-60)
CD8 v-skor:	0 29 (%56,9)
	1 20 (%39,2)
	2 2 (%3,9)
Perforin	
PRF g-skor	66,37 (46,94), 66,66 (0-200)
PRF t-skor	3,67 (5,61), 1 (0-30)
PRF i-skor	9,94 (12,90), 5 (0-60)
PRF v-skor:	0 20 (%39,2)
	1 28 (%54,9)
	2 3 (%5,9)
GranzimB	
GrB g-skor	20,58 (28,65), 2,17 (0-100)
GrB t-skor	0,85 (2,97), 0 (0-20)
GrB i-skor	1,85 (3,53), 0,5 (0-15)
GrB v-skor:	0 n=32(%64)
	1 n=12 (%24)
	2 n=6 (%12)

3.4. CD8, PRF ve GrB Boyanma Skorlarının Banff Elementer Lezyonları ile İlişkisi

- CD8 boyanma skorları (CD8 g-skor, CD8 t-skor, CD8 i-skor, CD8 v-skor) Banff elementer lezyon skorları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gösteren ($p<0.05$) parametreler Tablo 3.7.'de özetlenmiştir. Buna göre;

Peritübüler kapillerit (ptc) varlığı CD8 skorlarının hepsi ile ilişkili saptanmıştır. Ptc olan biyopsilerde CD8 g-skor ($p=0.006$), CD8 i-skor ($p=0.002$) ve t-skor ($p=0.022$); ptc olmayanlara göre daha yüksektir.

CD8 v-skor sadece peritübüler kapillerit ile ilişki göstermiştir. Arter muskuler tabakasında CD8⁺ lenf olması şiddetli ptc ($\geq ptc2$) varlığında gözlenmiştir ($p=0.013$).

Total inflamasyon şiddetli ($\geq ti2$) olan biyopsilerde CD8 g-skor ($p=0.005$), CD8 i-skor ($p=0.001$) ve CD8 t-skor ($p=0.001$) daha yüksek saptanmıştır.

Endarterit olan biyopsilerde CD8 g-skor ($p=0.044$) ve CD8 i-skor ($p=0.003$) daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 3.7. CD8 boyanma skorları ile ilişkili Banff elementer lezyonları

CD8 g-skor ort $\pm$ SD	CD8 i-skor ort $\pm$ SD	CD8 t-skor ort $\pm$ SD	CD8 v-skor 0; 1; 2 n(%)
<i>ptc</i> ($p=0.006$) ptc0: 33.1 $\pm$ 31.6 ptc1+2+3: 68.4 $\pm$ 54.2	<i>ptc</i> ($p=0.002$) ptc0: 12.5 $\pm$ 13.4 ptc1+2+3: 27.6 $\pm$ 18.9	<i>ptc</i> ($p=0.022$) ptc0: 1.8 $\pm$ 1.0 ptc1+2+3: 3.2 $\pm$ 2.9	<i>ptc</i> ($p=0.013$) ptc0: 14(60.9); 9(39.1); 0(0) ptc1: 6(46.2); 7(53.8); 0(0) ptc2: 9(69.2); 3(23.1); 1(7.7) ptc3: 0(0); 1(50); 1(50)
<i>v</i> ($p=0.044$) v0: 39.4 $\pm$ 31.5 v1 + v2: 78.2 $\pm$ 64.8	<i>v</i> ($p=0.003$) v0: 15.5 $\pm$ 13.3 v1 + v2: 33.1 $\pm$ 21.5		
<i>ti</i> ($p=0.005$) ti0: 15.9 $\pm$ 24.9 ti1: 40 $\pm$ 28.1 ti2: 75.6 $\pm$ 54.4 ti3: 54.9 $\pm$ 52.1	<i>ti</i> ($p<0.001$) ti0: 3.4 $\pm$ 2.3 ti1: 13.9 $\pm$ 13.9 ti2: 24.6 $\pm$ 12.3 ti3: 35.0 $\pm$ 21.7	<i>ti</i> ($p<0.001$) ti0: 1.3 $\pm$ 0.7 ti1: 1.4 $\pm$ 0.9 ti2: 2.8 $\pm$ 0.9 ti3: 4.4 $\pm$ 3.7	
<i>i</i> ($p=0.034$) i0: 29.6 $\pm$ 31.5 i1: 34.6 $\pm$ 27.0 i2: 72.4 $\pm$ 55.0 i3: 70.7 $\pm$ 63.2	<i>t</i> ($p<0.001$) t0: 4.2 $\pm$ 2.8 t1: 16.3 $\pm$ 13.1 t2: 26.5 $\pm$ 13.7 t3: 38.6 $\pm$ 21.3	<i>i</i> ($p<0.001$) i0: 1.3 $\pm$ 0.6 i1: 1.6 $\pm$ 1.0 i2: 2.8 $\pm$ 0.9 i3: 6.5 $\pm$ 4.0	
	<i>ci</i> ($p=0.025$) ci0: 17.1 $\pm$ 16.8 ci1: 21.5 $\pm$ 22.2 ci2: 28.1 $\pm$ 15.3 ci3: 31.6 $\pm$ 17.5		
	<i>cv</i> ($p=0.003$) cv0: 18.3 $\pm$ 18.1 cv1: 8.5 $\pm$ 8.4 cv2: 26.2 $\pm$ 12.4 cv3: 30.5 $\pm$ 20.7		

- PRF ve GrB boyanma skorları Banff elementer lezyon skorları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gösteren ($p<0.05$) parametreler Tablo 3.8.'de özetlenmiştir. Buna göre;

PRF g-skor; total inflamasyon şiddetli ($\geq t_2$) olan biyopsilerde daha yüksek saptanmıştır ($p=0.036$).

PRF i-skor; şiddetli tübülit (t_3) olan biyopsilerde daha yüksek saptanmıştır ($p=0.010$).

PRF i-skor; C4d (+) biyopsilerde C4d (-) biyopsilere göre daha yüksek saptanmıştır ($P=0.040$).

PRF t-skor; inflame skar dokusu (i-IFTA) içeren biyopsilerde daha düşük saptanmıştır ($p=0.029$).

PRF v-skor; elementer lezyonların hiçbirisi ile ilişki göstermemiştir.

GrB i-skoru; şiddetli tübülit ($\geq t_2$) olan biyopsilerde daha yüksek saptanmıştır ($p=0.017$).

GrB v-skoru; glomerülit olmayan biyopsilerde, şiddetli glomerülit olanlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0.026$).

GrB v-skor interstisyel inflamasyon şiddeti ile ilişkili saptanmıştır ($p=0.025$). İnterstisyel inflamasyon şiddetli olan biyopsilerde arter duvarında GrB aktivitesi daha yüksek izlenmektedir.

GrB v-skor, şiddetli tübüler atrofi ($\geq ct_2$); şiddetli interstisyel fibrozis ($\geq ci_2$), şiddetli i-IFTA ($\geq i-IFTA_2$) ve şiddetli total inflamasyon ($\geq t_2$) varlığında daha yüksek saptanmış; muskuler tabakada GrB pozitifliği kronik hasar parametreleri ile ilişkili bulunmuştur.

GrB g-skor ve t-skoru, elementer lezyonların hiçbirisi ile ilişki göstermemiştir.

Tablo 3.8. PRF ve GrB boyanma skorları ile ilişkili Banff elementer lezyonları

PRF g-skor ort ±SD	PRF i-skor ort ±SD	PRF t-skor ort ±SD	GrB i-skor ort ±SD	GrB v-skor: 0; 1; 2 n(%)
ti (p=0.036) ti0: 31.4 ±30.2 ti1: 78.2 ± 45.3 ti2: 86.1 ±53.8 ti3: 52.6 ± 33.5	t (p=0.010) t0: 3.9 ± 4.4 t1: 6.3 ± 8.3 t2: 8.8 ± 8.1 t3: 23.2 ± 19.2 C4d (p=0.040) C4d -: 8.8 ± 11 C4d +: 28.3 ± 27.5	i-IFTA (p=0.029) i-IFTA0: 4.4 ± 6.0 i-IFTA1+2+3: 0.8 ±1.4	t (p=0.017) t0: 0.2 ±0.4 t1: 0.6 ± 1.1 t2: 3.3 ±5.2 t3: 4.2 ± 4.7	g (p=0.026) g0:15(75); 2(10); 3(15) g1:8(47.1); 7(41.2); 2(11.8) g2: 7(100); 0(0); 0(0) g3: 1(25); 3(75); 0(0) i (0.025) i0: 8(66.7); 3(25); 1(8.3) i1: 12(80); 3(20); 0(0) i2: 11(68.8); 2(12.5); 3(18.8) i3: 1(14.3); 4(57.1); 2(28.6) ct (p=0.036) ct0: 19(70.4); 7(25.9); 1(3.7) ct1: 8(61.5); 4(30.8); 1(7.7) ct2: 3(37.5); 1(12.5); 4(50) ct3: 1(100); 0(0); 0(0) ci (p=0.007) ci0: 21(72.4); 7(24.1); 1(3.4) ci1: 6(60); 4(40); 0(0) ci2: 4(50); 0(0); 4(50) ci3: 1(33.3); 1(33.3); 1(33.3) i-IFTA (p=0.029) i-IFTA0: 24(70.6); 9(26.5); 1(2.9) i-IFTA1: 2(40); 2(40); 1(20) i-IFTA2: 5(62.5); 1(12.5); 2(25) i-IFTA3: 1(33.3); 0(0); 2(66.7) ti (p=0.031) ti0: 6(66.7); 2(22.2); 1(11.1) ti1: 10(76.9); 3(23.1); 0(0) ti2: 12(80); 1(6.7); 2(13.3) ti3: 4(30.8); 6(46.2); 3(23.1)

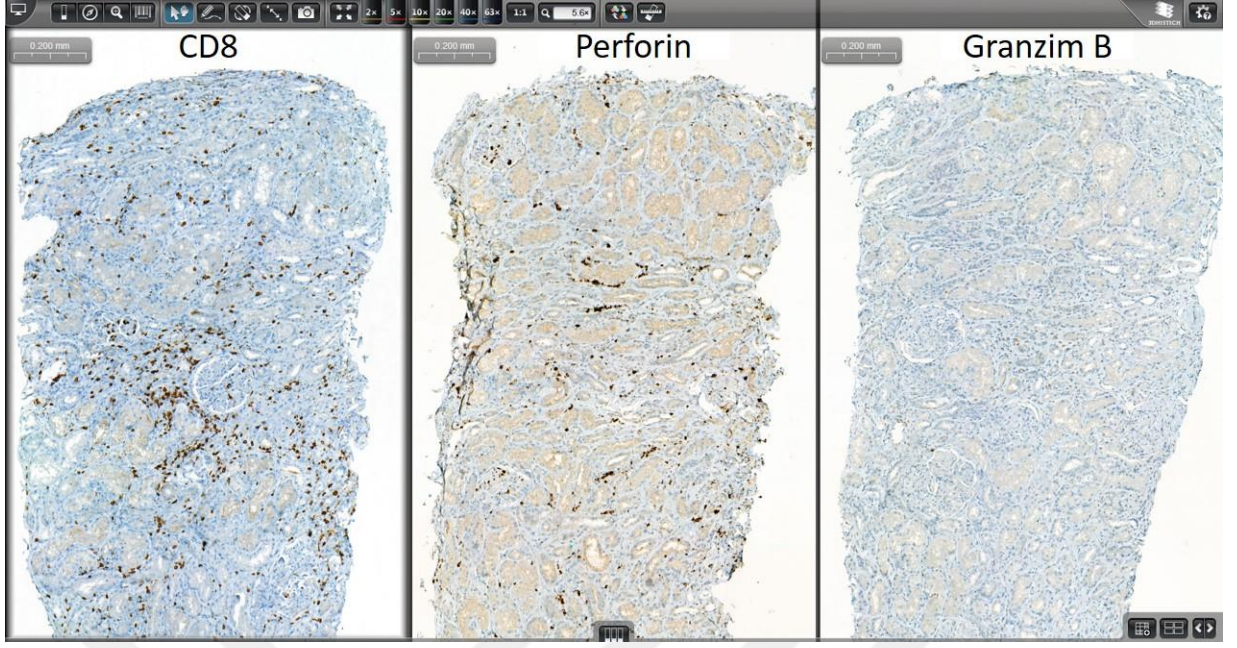
3.5. CD8, PRF ve GrB Boyanma Skorlarının Rejeksiyon Alt Grupları ile İlişkisi

- “Akut rejeksiyon (TCMR/AMR)” ile “Rejeksiyon bulgusu olmayan” tanı grupları IHK boyanma skorları açısından karşılaştırıldığında; CD8 g-skor, CD8 t-skor, CD8 i-skor, PRF g-skor ve PRF i-skor ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 3.9.). Buna göre;
Akut rejeksiyon grubunda; rejeksiyon olmayan gruba göre CD8 g-skor, CD8 t-skor ve CD8 i-skorları daha yüksek saptanmıştır.
Akut rejeksiyon grubunda; rejeksiyon olmayan gruba göre PRF g-skor (p=0.038) ve PRF i-skorları (p=0.021) daha yüksek saptanmıştır.
GrB skorlarının hiçbirisi akut rejeksiyon varlığı ile ilişkili saptanmamıştır (p>0.05).

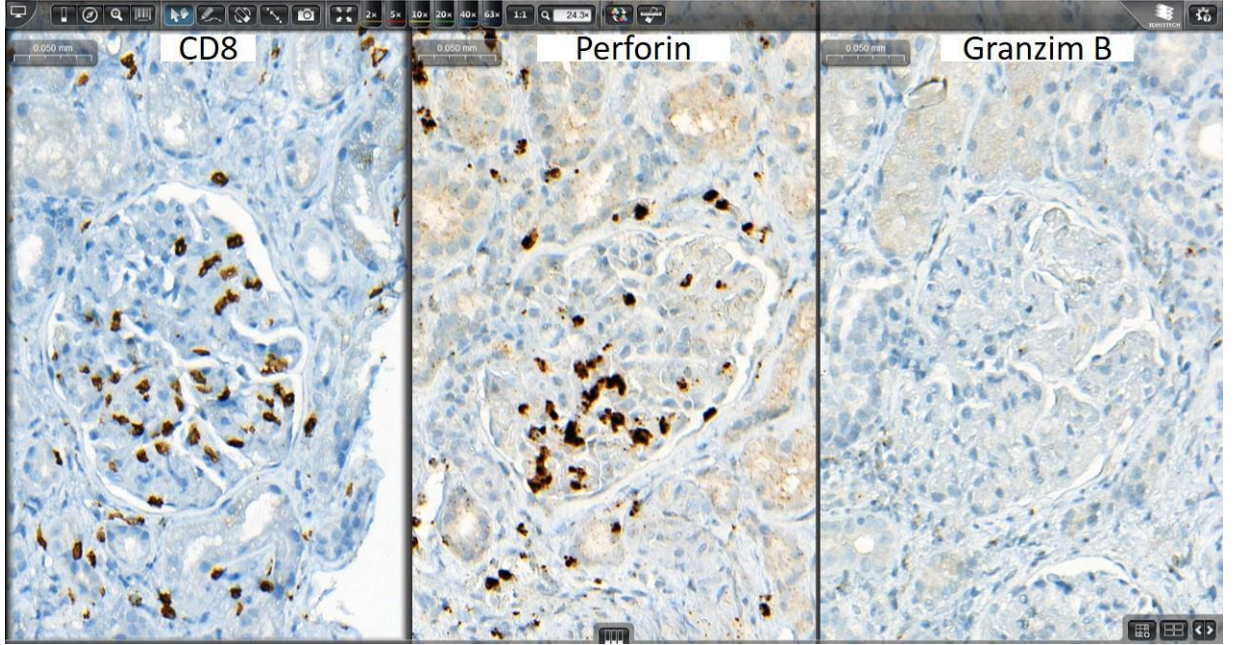
Tablo 3.9. IHK boyanma skorlarının rejeksiyon alt grupları ile ilişkisi - 1 (akut rejeksiyon vs rejeksiyon yok)

		Rejeksiyon Yok n=8	Akut rejeksiyon (TCMR, AMR) n=22	p
CD8 g-skor	ort±SD	25.7±27.9	74.8±59.3	0.018
	ortanca (min-maks)	17 (0-75)	60 (0-200)	
CD8 t-skor	ort±SD	1.3±0.4	3.3±3	0.005
	ortanca (min-maks)	1.2 (1-2.3)	2.6 (1-15)	
CD8 i-skor	ort±SD	5.1±2.4	28.2±20.3	0.001
	ortanca (min-maks)	5 (1-10)	22.5 (0-80)	
PRF g-skor	ort±SD	43.3±36.3	85.2±47.6	0.038
	ortanca (min-maks)	34.1 (0-100)	73.6 (34.3-200)	
PRF i-skor	ort±SD	2.3±2.2	12.9±13.2	0.021
	ortanca (min-maks)	1 (0-5)	10 (0-50)	

Glomerüllerde, tübüllerde ve interstisyumda CD8⁺ lenfositlerin yoğun olması akut rejeksiyon varlığını destekleyen bir bulgudur; ancak hücresel rejeksiyon ile humoral rejeksiyon ayırımında etkili değildir. Bununla birlikte glomerüler ve interstisyel yüksek PRF aktivitesi de akut rejeksiyon varlığını desteklemektedir. Akut rejeksiyonda interstisyel CD8, PRF ve GrB boyanma özellikleri Şekil 3.1.'de; glomerüler CD8, PRF, GrB boyanma özellikleri Şekil 3.2.'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.



Şekil 3.1. Akut TCMR ile uyumlu bir allogreft biyopside $CD8^{+}$ sitotoksik T lenfositlerden zengin interstisyel inflamasyonda Perforin ekspresyonunun da eşlik ettiği; GrB ekspresyonunun olmadığı izlenmektedir.



Şekil 3.2. Akut AMR ile uyumlu bir allogreft biyopside glomerül kapiller lümenlerinde $CD8^{+}$ sitotoksik T lenfositlerin bolca izlendiği glomerülit odağında Perforin ekspresyonunun da eşlik ettiği; GrB ekspresyonunun olmadığı izlenmektedir.

- “Akut ve kronik rejeksiyon (TCMR/AMR)” ile “Rejeksiyon bulgusu olmayan” tanı grupları IHK boyanma skorları açısından karşılaştırıldığında; CD8 g-skor ($p=0.021$), CD8 t-skor ($p=0.005$), CD8 i-skor ($p<0.001$) ve PRF i-skor ($p=0.016$) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmış; PRF g-skor anlamlılığını yitirmiştir ($p>0.05$).
- “AMR (akut ve/veya kronik)” ile “şüpheli AMR” tanı grupları IHK boyanma skorları açısından karşılaştırıldığında; CD8 g-skor, PRF g-skor ve CD8 v-skor ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 3.10.). Buna göre;
CD8 g-skor; AMR (aktif ve/veya kronik) olanlarda şüpheli AMR olanlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0.015$).
PRF g-skor; aktif AMR olanlarda şüpheli AMR olanlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0.020$).
CD8 v-skor; AMR (aktif ve/veya kronik) olanlarda şüpheli AMR olanlara göre daha yüksektir; arter duvarında $CD8^+$ lenfosit varlığı AMR olması ile ilişkili saptanmıştır ($p=0.014$).

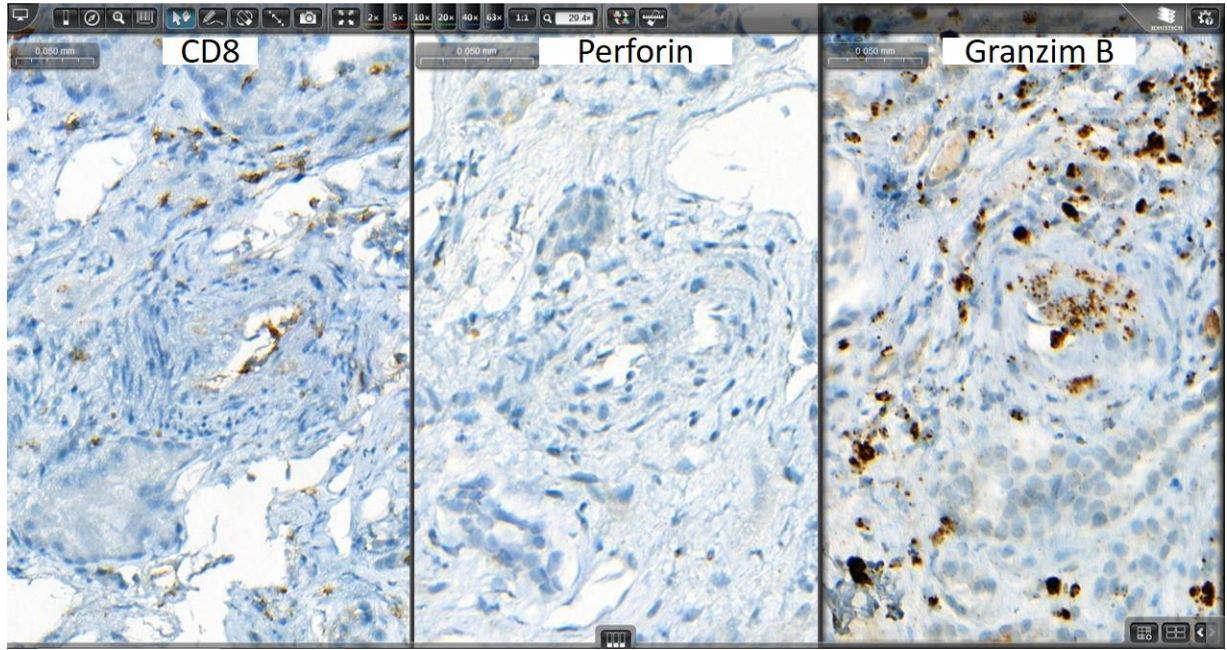
Tablo 3.10. IHK boyanma skorlarının rejeksiyon alt grupları ile ilişkisi -2 (AMR vs şüpheli AMR)

		Aktif AMR (n=4)	Aktif+kronik AMR (n=9)	Şüpheli AMR (n=11)	p
CD8 g-skor	ort±SD	140±71.18	96.7±63.1	48.82±54.97	0.015
	ortanca (min-maks)	150 (60-200)	80 (16.66-200)	33.3 (0-194)	
PRF g-skor	ort±SD	143±64.7		63.51±21.41	0.020
	ortanca (min-maks)	145 (85.71-200)		66.6 (34.37-100)	
CD8 v-skor	0	0 (%0)	2 (%22.2)	9 (%81.8)	0.014
	1	3 (%75)	6 (%66.7)	1 (%9.1)	
	2	1 (%25)	1 (%11.1)	1 (%9.1)	

- Kronik rejeksiyon (caTCMR + c/a AMR) ile akut rejeksiyon (aTCMR + aAMR + şüpheli AMR + Borderline) tanı grupları IHK boyanma skorları açısından karşılaştırıldığında; sadece GrB v-skor ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır ($p=0.042$) (Tablo 3.11.). Arterlerde musküler GrB pozitifliği kronik rejeksiyonda akut rejeksiyona göre daha yüksektir. Kronik rejeksiyonda vasküler CD8, PRF ve GrB boyanma özellikleri Şekil 3.3.’te karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 3.11. IHK boyanma skorlarının rejeksiyon alt grupları ile ilişkisi – 3 (akut rejeksiyon vs kronik rejeksiyon)

	Kronik rejeksiyon (caTCMR + c/a AMR) n=8	Akut rejeksiyon (aTCMR + aAMR + şüpheli AMR + Borderline) n=34	p
GrB v-skor			0.042
0	5 (%62.5)	20 (%58.8)	
1	0 (%0)	11 (%32.4)	
2	3 (%37.5)	3 (%8.8)	



Şekil 3.3. Kronik aktif AMR ile uyumlu bir allogreft biyopside arter duvarında CD8⁺ sitotoksik T lenfositler ile oluşan endarterit odağında Perforin ekspresyonu izlenmezken; GrB ile reaksiyon izlenmektedir.

3.6. CD8, PRF ve GrB Boyanma Skorlarının Klinik Parametreler ile İlişkisi

- PRA ilişkisi:

PRA ile CD8 g-skor, CD8 iFTA-skor, PRF g-skor, PRF v-skor ve GrB v-skor arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır. PRA ile ilişkili IHK boyanma skorları Tablo 3.12.'de özetlenmiştir. Buna göre;

CD8 g-skoru PRA sınıf II pozitif olgularda hem PRA(-) olgulara göre, hem de PRA sınıf I+II pozitif olgulara göre daha yüksektir.

PRF v-skor ve GrB v-skor; PRA(-) ve PRA sınıf I pozitif olgularda, sınıf II pozitif ve sınıf I+II pozitif olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. PRA sınıf II pozitifliği düşük PRF v-skor ve GrB v-skor ile ilişkilidir.



Tablo 3.12. PRA ile ilişkili IHK boyanma skorları

	CD8 g-skor ort±SD, ortn (min-maks)	CD8 iIFTA-skor ort±SD, ortn (min-maks)	PRF g-skor ort±SD, ortn (min-maks)	PRF v-skor (0;1;2) n(%)	GrB v-skor (0;1;2) n(%)
PRA					
Negatif	38.5±29.4, 27.2 (0-100)	5.5±13.2, 0 (0-50)	58.1±50.7, 57.1 (0-200)	2(12.5); 13(81.3); 1(6.3)	8(50); 6(37.5); 2(12.5)
Sınıf I	86.9±88.4, 37.5 (0-200)	0±0, 0 (0-0)	86.9±46.2, 83.3 (42-200)	3(30); 6(60); 1(10)	4(40); 5(50); 1(10)
Sınıf II	76.5±15.3, 78.5 (45-100)	0±0, 0 (0-0)	96.1±47.6, 92 (33-200)	7(77.8); 2(22.2); 0(0)	8(100); 0(0); 0(0)
Sınıf I ve II	23±24.5, 17.5 (0-70)	20±26.2, 0 (0-60)	32±33.3, 25.9 (0-100)	6(60); 4(40); 0(0)	9(90); 0(0); 1(10)
	<i>p= 0.007</i> Sınıf II vs Negatif Sınıf II vs sınıf I+II	<i>p=0.039</i> Sınıf II vs sınıf I+II	<i>p=0.012</i> Sınıf II vs Negatif Sınıf I vs sınıf I+II Sınıf II vs sınıf I+II	<i>p=0.038</i>	<i>p=0.045</i>

- Biyopsi zamanı serum kreatinin düzeyi ilişkisi:
Biyopsi zamanı serum kreatinin düzeyleri IHK boyanma skorlarından sadece GrB v-skoru ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili saptanmıştır (Tablo 3.13.). Buna göre; vasküler duvarda GrB aktivitesi olan olgularda serum kreatinin düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0.020$).

Tablo 3.13. Biyopsi zamanı serum kreatinin düzeyi ile ilişkili IHK boyama skorları

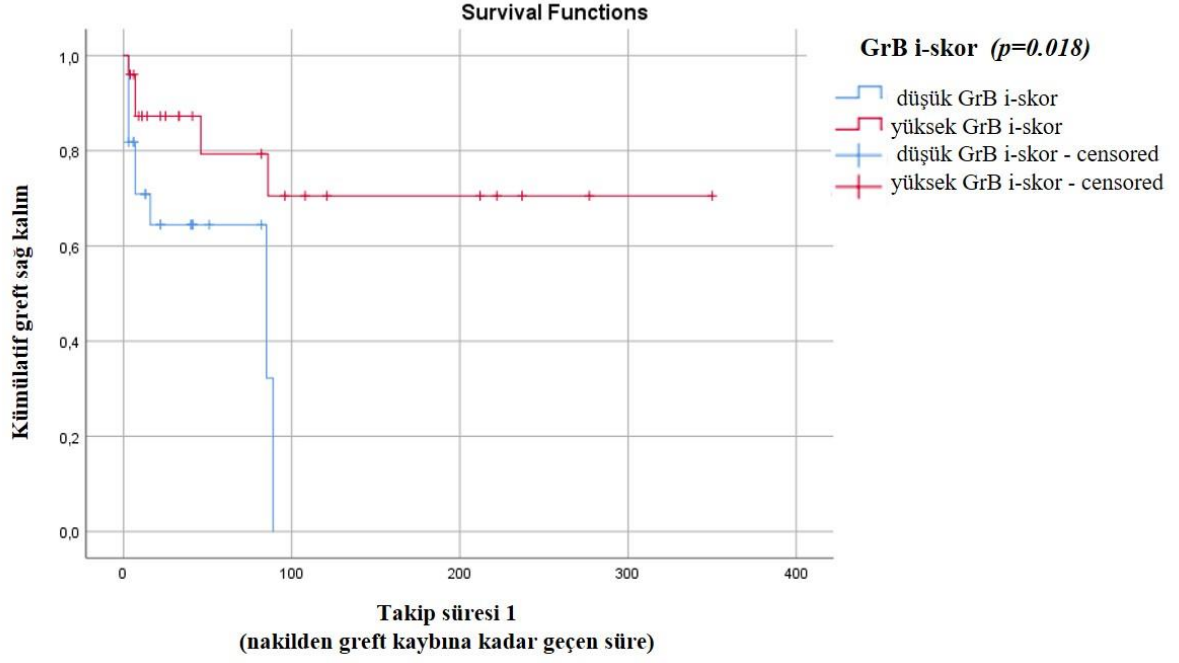
Biyopside serum kreatinin düzeyi			
ort $\pm$ SD, ortn (min-maks)			
GrB v-skor			
0	2.9 $\pm$ 1.5, 2.3 (0.9-7)	$p=0.020$	
1	4.3 $\pm$ 1.9, 3.5 (2.6-8.4)		
2	4 $\pm$ 1.9, 4.6 (1.2-5.7)		

- Graft kaybı ilişkisi:
IHK boyanma skorları ile graft kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

3.7. Graft Sağkalım Bulguları

Graft sağkalım süresi; i. nakilden graft kaybına kadar geçen süre (takip süresi 1) ve ii. biyopsi tarihinden graft kaybına kadar geçen süre (takip süresi 2) olmak üzere iki şekilde hesaplanmıştır.

- Kaplan Meier Log Rank testi ile takip süresi 1'e göre analiz yapıldığında; CD8, PRF ve GrB boyanma skorlarından sadece GrB i-skor ile graft sağkalım süresi arasında ilişki saptanmıştır ($p=0.018$). Ortalama graft sağ kalım süresi, düşük GrB i-skor olan grupta 35.29 ay, yüksek GrB i-skor olan grupta 86.27 ay olarak belirlenmiştir. GrB i-skor'a göre graft sağkalım eğrisi Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. GrB i-skora göre greft sağkalım eğrisi

- Kaplan Meier Log Rank testi ile takip süresi 2'ye göre analiz yapıldığında; CD8, PRF ve GrB boyanma skorları ile greft sağkalım süresi arasında istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Son evre organ yetmezliğinde organ nakli en etkili tedavi yöntemidir. Alıcının bağışıklık sistemi tarafından organ reddinin oluşması bu sürecin etkinliğini kısıtlamaktadır. İmmünsüpresyon ve nakil yönetimindeki önemli ilerlemelere rağmen akut ve kronik rejeksiyon, greft kaybının başlıca nedenleridir. Kronik rejeksiyonun en güçlü öngörücüsü olarak akut rejeksiyon atakları gösterilmektedir ve kronik allogreft disfonksiyonundan kaynaklanan geç greft kaybı klinik olarak önemli bir sorun teşkil etmektedir. Akut rejeksiyon ve kronik allogreft disfonksiyonunu öngörebilecek erken biyobelirteçlerin tanımlanması greft sağkalımını geliştirmek için önemlidir. Allogreft doku hasarında sitotoksik T lenfositlerin rolü ön plandadır. Aktive olmuş $CD8^+$ T lenfositlerin sitoplazmalarında depoladıkları serin proteazlar olan PRF ve granzimlerin salınımı greft dokuda sitotoksik etki oluşturan temel medyatörlerdir.

Renal allogreft endikasyon biyopsilerinde immünhistokimyasal olarak CD8, PRF ve GrB ekspresyonunu araştırdığımız çalışmamızda bu immün belirteçlerin greft doku hasarını gösteren lezyonlar ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda CD8, PRF ve GrB ekspresyonları glomerüler, interstisyel, tübüler ve vasküler kompartmanlarda ayrı ayrı skorlanmıştır. Bu şekilde bölgesel skorların belirlenmesi rejeksiyonu öngören elementer lezyonlarda (glomerülit, interstisyel inflamasyon, tübülit, peritübüler kapillerit, endarterit gibi) ayırtedici şekilde CD8, PRF ve GrB ekspresyon profilini anlamayı sağlamıştır. Çalışmamızda, akut rejeksiyon varlığında glomerüler, interstisyel ve tübüler kompartmanlarda $CD8^+$ lenfositler artmış olarak izlenmiştir. Buna glomerüler ve interstisyel kompartmanlarda PRF ekspresyon artışı da eşlik etmiş; hiçbir kompartmanda GrB ekspresyonu ile ilişki saptanmamıştır. Bu bulgularla akut rejeksiyonu öngörmeye PRF ön plana çıkmaktadır.

Rejeksiyonun hücresel (TCMR) veya humoral (AMR) olması; farklı immünolojik mekanizmalar nedeniyle dokuda farklı elementer lezyonların varlığı ile temsil edilir. Akut TCMR'da T lenfositler aracılığıyla greft hasarı oluşmakta; dokuda tübülit ve interstisyel inflamasyon ön planda izlenmektedir. Akut AMR'de ise DSA'ların endotel ile etkileşimi sonucu gelişen kompleman aktivasyonu ile greft hasarı oluşmakta; dokuda glomerülit ve peritübüler kapillerit şeklinde şiddetli mikrovasküler inflamasyon ön planda izlenmektedir.

Arterlerdeki immünolojik hasarlanma bulgusu ‘endarterit’, hem TCMR hem de AMR’de görülebilmekte ve daha şiddetli bir rejeksiyonu işaret etmektedir. Çalışmamızda, hücrel rejeksiyonun temel lezyonu olan tübülit alanlarında CD8 ve PRF ekspresyonu yüksek saptanmış; GrB ekspresyonu ile bir ilişki gözlenmemiştir. İnterstisyel inflamasyonda ise CD8, PRF ve GrB ekspresyon artışı birlikte izlenmiştir. Bu bulgular TCMR’da sitotoksik T lenfosit aracılı akut tübül hasarında PRF’in etkili olduğunu göstermektedir. Buna karşılık GrB aktivitesi interstisyumda izlenmiştir. İlgi çekici olarak şiddetli interstisyel inflamasyon varlığında arterlerde GrB ekspresyonu da yüksek saptanmıştır. Bunun yanı sıra, arterlerde GrB ekspresyonu kronik doku hasarlanma bulguları (tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, iIFTA ve total inflamasyon) ile ilişkili saptanmıştır. Tüm bu bulgular GrB’nin interstisyel ve vasküler kompartmanlarda etkin olduğunu ve daha çok kronik hasarlanma süreci ile ilişkili olduğunu destekler özelliktedir.

Literatürde, çeşitli hücre kültür çalışmalarında PRF ve Gr’lerin renal tübül epiteli, vasküler endotel ve kardiyak myositlerde hücre ölümünü indüklediği gösterilmiş; hayvan modellerinde çeşitli allograft dokularda PRF ve Gr ekspresyonunun akut rejeksiyon varlığında arttığı ve rejeksiyon şiddeti ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, rejeksiyonu öngörmeye PRF / Gr ekspresyonu açısından fark olmadığını bildiren kardiyak ve renal allograft rejeksiyon ve sağkalım modellerini içeren çalışmalar da mevcuttur (3-11). Renal allograft biyopsilerde PCR ile sitotoksik T lenfosit aktivasyon belirteçlerinin gen ekspresyon profilini araştıran bir moleküler çalışma; akut rejeksiyonda PRF ve GrB’nin rol aldığını ancak zamana bağlı değişkenlik nedeniyle bunların moleküler belirteç olarak ifadelerinin değişebildiğini tartışmıştır (9). Bu yazarlar, tek başına PRF ekspresyonunun akut rejeksiyonla ilişkili olduğunu; PRF ve GrB’nin birlikte ekspresyon artışının post-transplant geç dönemde, muhtemelen kronik disfonksiyonla ilişkili olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızın bulguları da bu çalışmayı destekler özellikte sonuçlar ortaya koymuştur. PRF akut/aktif lezyonlarda CD8⁺ lenfosit artışı ile birlikte artış gösterirken; GrB kronik greft disfonksiyonunu belirleyen kronik parankim hasar lezyonları ile artış göstermiştir. Çalışmamızda greft sağ kalımı ile ilişki gösteren tek parametre GrB i-skor’dur. İnterstisyel yüksek GrB aktivitesi olan olgularda greft sağ kalım süresi daha uzun saptanmıştır. Bu ilişki greft dokuda akut rejeksiyon atakları ve rejeksiyon dışı patolojilere bağlı zaman içinde kümülatif olarak biriken kronik doku hasarından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde allogreft vaskülopatiye odaklanan çeşitli çalışmalarda PRF ve GrB ekspresyonu ile ilgili birbirini destekleyebilecek bulgular bildirilmiştir. Tek başına PRF veya GrB araştıran bir çalışmada allogreft vaskülopatide damar duvarında PRF veya GrB ekspresyonunun bölgesel olarak apoptotik hücreler ile ilişkisi gösterilmiştir (10). Her iki proteazı birlikte çalışan bir diğer çalışmada ise tek başına GrB'nin kronik süreçte perforin-bağımsız düz kas hücresi ölümünü indükleyebildiği bildirilmiştir (11). Bunun yanı sıra serum PRF'nin inflamatuvar ve neoplastik hastalıkların patogeneğinde hücre apoptozunu hedefleyerek endotel hasarı oluşturduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (20, 21). Bizim çalışmamızda arterlerdeki GrB ekspresyonu kronik hasar bulguları ile ilişkiliyken; PRF ekspresyonu (PRF v-skor) akut veya kronik hasarlanma lezyonlarından hiçbirisi ile ilişki göstermemiştir. Bu bulgular tek başına GrB'nin kronik süreçte perforin-bağımsız düz kas hücresi ölümünü indükleyebildiği görüşünü desteklemektedir.

Banff klasifikasyonuna göre; bir kompleman yıkım ürünü olan C4d'nin peritübüler kapillerlerde pozitifliği; DSA ile endotel interaksiyonunun, yani DSA varlığının bir kanıtı olarak kabul edilir (18). Bununla birlikte C4d negatif humoral rejeksiyon vakaları da bilinmektedir. DSA'lar endotel hücre yüzey antijenleriyle direk etkileşime girerek veya Fc reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar hücreleri ortama katarak, komplemanı aktive etmeden, mikrovasküler inflamasyon şeklinde greft hasarı oluşturabilmektedir. Banff klasifikasyonu şiddetli mikrovasküler inflamasyon ($g+ptc \geq 3$) varlığını, C4d negatifliğinde, antikor ile endotel interaksiyonun histopatolojik kanıtı olarak kabul etmektedir. Bu şekilde şiddetli mikrovasküler inflamasyonu olan ve DSA (-) veya DSA bilgisi olmayan olgular “şüpheli AMR” olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda, glomerülit ve peritübüler kapillerit lezyonlarında $CD8^+$ lenfosit artışı izlenmiş olmakla birlikte PRF ve GrB ekspresyonlarında artış izlenmemiştir. Bu bulgular mikrovasküler inflamasyonun sitotoksik hücre fonksiyonu ile ilişkili olmadığını ve humoral rejeksiyona ait bir bulgu olduğunu desteklemektedir. Serin proteazlar sitotoksik T lenfositlerin yanı sıra “*natural killer*” hücreler tarafından da sekrete edilen medyatörlerdir. Çalışmamızda akut AMR grubunda şüpheli AMR grubuna göre glomerüller PRF ve GrB ekspresyonu daha yüksek bulunmuş; buna $CD8$ lenfosit artışı eşlik etmemiştir. Bu bulgular humoral rejeksiyonda mikrovasküler hasarlanmada “*natural killer*” hücrelerin rolü olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda farklı kompartmanlarda $CD8^+$ lenfosit artışı ile serin proteazların (PRF ve GrB) ekspresyon artışı her zaman birliktelik göstermemiştir. Bunun yanı sıra; PRF ve GrB ekspresyonları da kendi aralarında uyumsuzluk göstermiştir. Bu farklılıklar doku hasarının akut (akut rejeksiyon) ya da kronik

(kronik greft disfonksiyonu) olması ile ilişkili olabileceği gibi rejeksiyonun hücresel veya humoral olmasıyla da ilişkili olabilir. Bu durum “*natural killer*” hücre belirleyicisi olan CD56 ile ek incelemeler sonucu açıklığa kavuşturulabilecektir.



5. SONUÇ

Transplantasyon alanında PRF ve GrB'nin rolünü araştıran mevcut çalışmalar genellikle hayvan deneylerini, hücre kültürü çalışmalarını ve serum düzeylerini ölçen araştırmaları içermektedir. Bu alışmalar daha çok kalp allogreftlerindeki verileri ortaya koymakta; bu moleküllerin renal allogreftlerde akut ve kronik rejeksiyon gelişimindeki potansiyel rolünü araştıran çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Çalışmamızda uyguladığımız PRF ve GrB ekspresyon profilinin glomerüler, interstisyel, tübüler ve vasküler kompartmanlara göre bölgesel inceleme metodu bu proteazların akut ve kronik allogreft disfonksiyonundaki rolünü belirlemede ve rejeksiyon mekanizmalarının anlaşılmasında kıymetli bilgiler sağlamıştır. PRF'nin glomerüler ve interstisyel kompartmanlarda ekspresyon artışı akut rejeksiyon ile ilişkilidir. GrB'nin interstisyel ve vasküler kompartmanlarda ekspresyon artışı kronik parankim hasar bulgularıyla ilişkilidir. PRF akut rejeksiyonu gösterirken; GrB kronik greft disfonksiyonunu işaret etmektedir. PRF ve GrB'nin tek başına farklı klinik önemleri olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamız greft disfonksiyonunun potansiyel biyobelirteçlerinin araştırıldığı güncel literatüre renal transplantasyon alanında zgn katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, Kamran R, Ali E, De Snoo M, Orchanian-Cheff A, *et al.* Risk factors for 1-year graft loss after kidney transplantation systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2019 Nov7;14(11):1642-1650 doi: 10.2215/CJN.05560519. Epub 2019 Sep 20.
2. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry--2000. Clin Transpl. 2000;1-18. PMID: 11512303.
3. Björkström NK, Kekäläinen E, Mjösberg J. Tissue-specific effector functions of innate lymphoid cells. Immunology. 2013 Aug;139(4):416-27. doi: 10.1111/imm.12098. PMID: 23489335; PMCID: PMC3719059.
4. Miltenburg AM, Meijer-Paape ME, Daha MR, van Bockel JH, Weening JJ, van Es LA, van der Woude FJ. Donor-specific lysis of human kidney proximal tubular epithelial cells by renal allograft-infiltrating lymphocytes. Transplantation. 1989 Aug;48(2):296-302. doi: 10.1097/00007890-198908000-00022. PMID: 2502871.
5. Alpert S, Lewis NP, Ross H, Fowler M, Valantine HA. The relationship of granzyme A and perforin expression to cardiac allograft rejection and dysfunction. Transplantation. 1995 Dec 27;60(12):1478-85. doi: 10.1097/00007890-199560120-00019. PMID: 8545878.
6. Schulz M, Schuurman HJ, Joergensen J, Steiner C, Meerloo T, Kägi D, Hengartner H, Zinkernagel RM, Schreier MH, Bürki K, *et al.* Acute rejection of vascular heart allografts by perforin-deficient mice. Eur J Immunol. 1995 Feb;25(2):474-80. doi: 10.1002/eji.1830250225. PMID: 7533086.
7. Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Immunoexpression of perforin and granzyme B on infiltrating lymphocytes in human renal acute allograft rejection. Nefrologia. 2003 Nov-Dec;23(6):538-44. PMID: 15002789.
8. Halloran PF, Urmson J, Ramassar V, Melk A, Zhu LF, Halloran BP, Bleackley RC. Lesions of T-cell-mediated kidney allograft rejection in mice do not require perforin or granzymes A and B. Am J Transplant. 2004 May;4(5):705-12. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00421.x. PMID: 15084164.

9. Graziotto R, Del Prete D, Rigotti P, Anglani F, Baldan N, Furian L, Valente M, Antonello A, Marchini F, D'Angelo A, Gambaro G. Perforin, Granzyme B, and fas ligand for molecular diagnosis of acute renal-allograft rejection: analyses on serial biopsies suggest methodological issues. *Transplantation*. 2006 Apr 27;81(8):1125-32. doi: 10.1097/01.tp.0000208573.16839.67. PMID: 16641597.
10. Choy JC, McDonald PC, Suarez AC, Hung VH, Wilson JE, McManus BM, Granville DJ. Granzyme B in atherosclerosis and transplant vascular disease: association with cell death and atherosclerotic disease severity. *Mod Pathol*. 2003 May;16(5):460-70. doi: 10.1097/01.MP.0000067424.12280.BC. PMID: 12748253.
11. Choy JC, Hung VH, Hunter AL, Cheung PK, Motyka B, Goping IS, Sawchuk T, Bleackley RC, Podor TJ, McManus BM, Granville DJ. Granzyme B induces smooth muscle cell apoptosis in the absence of perforin: involvement of extracellular matrix degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Dec;24(12):2245-50. doi: 10.1161/01.ATV.0000147162.51930.b7. Epub 2004 Oct 7. PMID: 15472125.
12. Yadav B, Prasad N, Agarwal V, Agarwal V, Jain M. Hidden Granzyme B-Mediated Injury in Chronic Active Antibody-Mediated Rejection. *Exp Clin Transplant*. 2020 Dec;18(7):778-784. doi: 10.6002/ect.2020.0225. PMID: 33349207.
13. Paşatu-Cornea AM, Ciciu E, Tuță LA. Perforin: An intriguing protein in allograft rejection immunology (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Jun 15;24(2):519. doi: 10.3892/etm.2022.11446. PMID: 35837058; PMCID: PMC9257895.
14. Krensky AM. The HLA system, antigen processing and presentation. *Kidney Int Suppl*. 1997 Mar;58:S2-7. PMID: 9067934.
15. Williams TM. Human leukocyte antigen gene polymorphism and the histocompatibility laboratory. *J Mol Diagn*. 2001 Aug;3(3):98-104. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60658-7. PMID: 11486048; PMCID: PMC1906958.
16. Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol*. 2002 Oct;2(10):735-47. doi: 10.1038/nri911. PMID: 12360212.

17. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, 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 Aug;44(2):411-22. doi: 10.1038/ki.1993.259. PMID: 8377384.
18. Naesens M, Roufosse C, Haas M, Lefaucheur C, Mannon RB, Adam BA, Aubert O, Böhmig GA, Callemeyn J, Clahsen-van Groningen M, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Halloran P, Hidalgo LG, Horsfield C, Huang E, Kikić Ž, Kozakowski N, Nankivell B, Rabant M, Randhawa P, Riella LV, Sapir-Pichhadze R, Schinstock C, Solez K, Tambur AR, Thaunat O, Wiebe C, Zielinski D, Colvin R, Loupy A, Mengel M. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am J Transplant.* 2024 Mar;24(3):338-349. doi: 10.1016/j.ajt.2023.10.016. Epub 2023 Oct 28. PMID: 38032300.
19. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, Loupy A, Mengel M, Perkowska-Ptasińska A, Rabant M, Racusen LC, Solez K, Becker JU. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation.* 2018 Nov;102(11):1795-1814. doi: 10.1097/TP.0000000000002366. Erratum in: *Transplantation.* 2018 Dec;102(12):e497. doi: 10.1097/TP.0000000000002519. Erratum in: *Transplantation.* 2022 Dec 01;106(12):e528. doi: 10.1097/TP.0000000000004409. PMID: 30028786; PMCID: PMC7597974.
20. Bhatti AB, Usman M. Chronic Renal Transplant Rejection and Possible Anti-Proliferative Drug Targets. *Cureus.* 2015 Nov 6;7(11):e376. doi: 10.7759/cureus.376. PMID: 26677426; PMCID: PMC4671911.
21. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, Nee R. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):98-107. doi: 10.1159/000514550. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33752206; PMCID: PMC8057343.

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı :
Konu : Saba Kiremitçi'nin Proje Onayı

İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALINA

Anabilim Dalınız, Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Saba Kiremitçi'nin KA24/450 nolu "Renal allograft biyopsilerinde sitotoksik T lenfositlerin perforin ve granzim B ekspresyon profilinin greft reddi ve greft prognozu ile ilişkisi" başlıklı araştırma projesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından uygun bulunmuştur. Proje onayı ektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu



Ek-1

Sayı :
Konu : Proje Onayı

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İmmünoloji Ana Bilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Bilkay Baştürk'ün yürütücülüğünde Sağlık Bilimleri Enstitüsü / İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Transplantasyon İmmünolojisi Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Saba Kiremitçi'nin sorumluluğunda yürütülecek olan KA24/450 nolu "Renal allograft biyopsilerinde sitotoksik T lenfositlerin perforin ve granzim B ekspresyon profilinin greft reddi ve greft prognozu ile ilişkisi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 25/12/2024 tarih ve 24/290 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Ek-2

Sayı :
Konu : Proje Onayı

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İmmünoloji Ana Bilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Bilkay Baştürk'ün yürütücülüğünde Sağlık Bilimleri Enstitüsü / İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Transplantasyon İmmünolojisi Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Saba Kiremitçi'nin sorumluluğunda yürütülecek olan KA24/450 nolu "Renal allograft biyopsilerinde sitotoksik T lenfositlerin perforin ve granzim B ekspresyon profilinin greft reddi ve greft prognozu ile ilişkisi" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 25/12/2024 tarih ve 24/290 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Evrak Sayısı :

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı		
PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ

İmmünoloji Ana Bilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Bilkay Baştürk tarafından yürütülecek olan KA24/450 nolu "Renal allograft biyopsilerinde sitotoksik T lenfositlerin perforin ve granzim B ekspresyon profilinin greft reddi ve greft prognozu ile ilişkisi" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.