

DERLEME

Review

Yazışma adresi

Correspondence address

Ümit ASLANHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İmmünoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

umitaslanhan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19 Nisan 2025

Kabul Tarihi / Accepted : 14 Haziran 2025

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Aslanhan Ü, Işıtmangil G, Kalkanlı Taş S.
Böbrek Naklinde Geleneksel HLA Uyumsuzluğuna
Alternatif Bir Yaklaşım: HLA Eplet Eşleşmesi

Akd Tıp D 2026;12: 1-8

Ümit ASLANHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İmmünoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Gülbu İŞİTMANGİL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Sevgi KALKANLI TAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İmmünoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Böbrek Naklinde Geleneksel HLA Uyumsuzluğuna Alternatif Bir Yaklaşım: HLA Eplet Eşleşmesi

An Alternative Approach to Traditional HLA Incompatibility in Kidney Transplantation: HLA Eplet Matching

ÖZ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğinin tek küratif tedavisidir. Böbrek naklinde immünolojik uyumluluk, böbrek alıcısı ile donör arasındaki insan lökosit antijenine (HLA) uyumuna bağlıdır. HLA uyumsuzluğunun artması, de novo donöre özgü HLA antikorlarının (dnDSA) oluşmasına neden olabilir. Bu antikorlar, böbrek dokusuna karşı immünolojik reaksiyonları başlatarak organ reddine (rejeksiyon ve greft kaybı) yol açabilir. Genel olarak, alıcı ve donör arasındaki HLA doku uyumsuzluğunun azalmasıyla nakil sonrası böbrek dokularına karşı oluşabilecek rejeksiyon riski azalırken, uyumsuzluğun artmasıyla rejeksiyon riski artabilir. HLA epitopları, 25 amino asitten oluşan, antijen sunan hücreler ile T hücre reseptörlerinin bağlanmasını sağlayan özelleşmiş yapılardır. Bu bağlanma noktaları fonksiyonel epitop veya eplet olarak tanımlanır ve 2-5 amino asit uzunluğunda olabilir. Bu bağlanma noktaları bilgisayar algoritmaları tarafından tahmin edilebilir. Bu algoritmalar sayesinde, alıcı ve donör arasındaki HLA uyumluluğu daha hassas bir şekilde değerlendirilebilir. Eplet uyumsuzlukları, gelecekte organ nakli açısından kritik bir biyobelirteç olabilir. Böbrek nakli alıcı ve donör arasındaki eplet uyumsuzluğunun tespiti, uyumsuz epletlerin risk değerlendirmesi ve buna göre planlanmış immünolojik klinik süreçler nakil sonrası böbrek greft sağkalımını uzatabilir. Greft sağkalımının uzaması, böbrek naklinde klinik sonuçların iyileştirilmesi, alıcının yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık sisteminde maliyetlerin azaltılmasına katkıda bulunabilir. Bu derlemede, eplet eşleştirmenin geleneksel HLA antijen eşleşmesine kıyasla avantajları, immünolojik uyumluluğun artırılmasındaki rolü ve klinik değerlendirilmesi ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler

Böbrek transplantasyonu, HLA uyumu, HLA epitopları, Eplet eşleşmesi, Donöre özgü antikorlar

ABSTRACT

Kidney transplantation is the only curative treatment for endstage renal disease. Immunological compatibility in kidney transplantation depends on the compatibility of the human leukocyte antigen (HLA) between the kidney recipient and the donor. Increased HLA incompatibility can result in the formation of de novo donorspecific HLA antibodies (dnDSA). These antibodies can initiate immunological reactions against kidney tissue, leading to organ rejection (rejection and graft loss). In general, the risk of rejection against kidney tissues after transplantation decreases with the decrease in HLA tissue incompatibility between the recipient and the donor, while the risk of rejection may increase with the increase in incompatibility. HLA epitopes are specific portions of HLA molecules, consisting of 25 amino acids, to which antibodies and T cell receptors bind. These binding points are defined as functional epitopes or eplets and can be 2-5 amino acids long. These attachment points can be predicted by computer algorithms. Thanks to these algorithms, the HLA compatibility between the recipient and the donor can be assessed more precisely. Eplet incompatibilities may be a critical biomarker for organ transplantation in the future. Detection of eplet incompatibility between kidney transplant recipient and donor, together with risk assessment of incompatible eplets and immunological clinical processes may prolong kidney graft survival after transplantation. Prolonging graft survival can contribute to improving clinical outcomes in kidney transplantation, improving the recipient's quality of life, and reducing costs in the healthcare system. In this review, the advantages of eplet matching compared to traditional HLA antigen matching, its role in increasing immunological compatibility, and its clinical evaluation are discussed.

Key Words

Kidney transplantation, HLA compatibility, HLA epitopes, Eplet matching, Donorspecific antibodies

GİRİŞ

Organ nakli, son dönem organ yetmezliği olan hastaların yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak için günümüzde kullanılan en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Böbrek nakli, bu tedavi yöntemleri arasında önemli bir yere sahiptir, ancak başarılı bir nakil için alıcı ve donör arasındaki genetik uyumluluk, kritik bir öneme sahiptir. İnsan lökosit antijeni (HLA) sistemi, bağışıklık sisteminin "kendine ait" ve "yabancı" olanı tanımasında temel bir rol oynar ve bu nedenle organ naklinde genetik uyumluluğun değerlendirilmesi açısından merkezi bir öneme sahiptir. HLA uyumsuzlukları, organ nakli sonrasında oluşabilecek rejeksiyonların ve greft kaybının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (1, 2).

HLA genleri, 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve kodominant (eş baskın) olarak kalıtılırlar. Bu genler, bağışıklık sisteminin temelinde rol oynayan HLA moleküllerini kodlamaktadır. Geleneksel HLA eşleşme yöntemleri, nakil sonrası klinik sonuçların tahmin edilmesinde sınırlı kalabilmektedir. Özellikle HLA uyumsuzluklarının yalnızca genel bir değerlendirmesini yapan bu yöntemler, bağışıklık yanıtını tetikleyebilecek spesifik bölgelere yeterince odaklanamamaktadır (3, 4).

Son yıllarda, HLA antijenlerinde yer alan epletlerin, yani bağışıklık sistemi tarafından tanınan küçük yapı birimlerinin, nakil sonuçları üzerindeki etkisi dikkat çekmiştir. Eplet tabanlı eşleştirme, HLA uyumsuzluğunu daha ayrıntılı bir şekilde analiz etme olanağı sunarak, nakil sonrası rejeksiyon riskini azaltmayı ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını desteklemeyi vaat etmektedir (5). Bu çalışma, HLA sistemi ve eplet tabanlı eşleştirmenin böbrek nakli üzerindeki etkilerini incelemekte ve mevcut literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

HLA Sisteminin Böbrek Naklindeki Rolü

HLA tiplemesi, serolojik yöntemlerden moleküler genotiplemeye doğru evrilmiştir ve günümüzde 35.000'den fazla HLA aleli tanımlanmıştır (6). HLA eşleşmesi, böbrek naklinde oldukça önemlidir. HLA uyumsuzlukları, alloreaktif T hücrelerinin aktivasyonuna, de novo donöre özgü HLA antikorların (dnDSA) gelişmesine yol açar ve böbrek dokularında rejeksiyon gelişebilir. Rejeksiyonun başlaması böbrek greftinin sağkalımını olumsuz yönde etkileyerek greft kaybına neden olur (7-9).

Rejeksiyon tedavisinin uygulanması, T hücrelerini hedefleyen immünsüpresyon ile bağlantılıdır. İmmünsüpresyon tedavi sonucu, alıcının immün sistemi oldukça etkilenir ve immünsüpresyonun yan etkilerine daha yatkın hale gelir (10, 11). İlk transplantasyon sonrası rejeksiyon gelişimi, alıcıda var olan HLA uyumsuzluklarına karşı HLA antikor (anti-HLA antikorları) üretimi ile ilişkilidir. Alıcıda anti-HLA antikorları sayısı ve miktar olarak artmaya başlar. Bunun sonucunda alıcıda HLA dokularına karşı daha yüksek bir duyarlılık gelişir (12). Anti-HLA antikorlarının artması sonucu, alıcının uygun bir donör bulma şansı azalır. Çünkü HLA dokularına karşı geniş bir antikor repertuarına sahip olabilir. Anti-HLA antikor sayısı ve miktarının artması

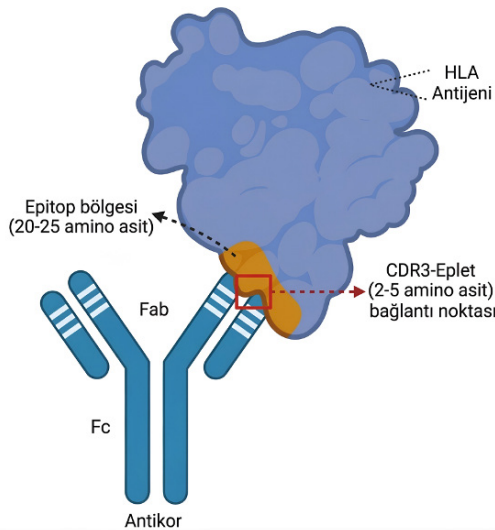
sonucu, böbrek nakli için bekleme süresi, daha önceden nakil olmamış böbrek nakli bekleyen alıcılara kıyasla daha uzun olur (13). Çünkü alıcıda artan anti-HLA antikorları, aday donör HLA dokularına karşı olabilir. Bu antikorlar donöre özgü antikor (DSA) olarak tanımlanır ve bu nedenle alıcının donör bulması kısıtlanır. Alıcıda nakil öncesi DSA varlığı, artan T hücresi reaktivitesiyle ilişkilidir. Bu koşulda nakil olmak zorunda olan alıcılarda, nakil sonrası ilerleyen süreçte antikor aracılı rejeksiyon (AAR) gelişimi ve buna bağlı greft kaybı oluşabilir (14).

Böbrek Naklinde Geleneksel HLA Uyumu

HLA eşleşmesinin olumsuz etkilerini azaltmak için, alıcı ve donör arasında HLA-A, B, C, DR ve DQ lokuslarında uyum sağlanması önceliklidir. Genel olarak alıcı ve donör arasında HLA doku uyumsuzluğunun azalmasıyla nakil sonrası böbrek dokularına karşı oluşabilecek rejeksiyon riski azalabilirken, uyumsuzluğun artmasıyla da rejeksiyon riski artabilir (15). Bu nedenle nakil olma olasılığı azalan alıcılar için geleneksel HLA uyumsuzluğu yaklaşımı, eplet eşleştirme algoritmalarının HLA uyumluluğunu daha kesin bir şekilde değerlendirdiği iddiasıyla sorgulanmıştır.

HLA Eplet Yapısı ve İmmünolojik Fonksiyonları

HLA epitopları, antijen sunan hücreler ile T hücre reseptörlerinin bağlanmasında rol oynayan yapılardır (16–18). HLA epitopları 25 amino aside kadar geniş alanlardan oluşur. Epitop içinde yer alan 2-5 amino asit uzunluğunda bağlanma noktaları ise fonksiyonel epitop veya eplet olarak tanımlanır. Böbrek nakli sonrası, alıcıda donör HLA molekülüne karşı gelişmiş veya gelişebilecek anti-HLA antikorları, HLA eplet bölgelerine bağlanır ve antikor aracılı rejeksiyona neden olabilir. Bu HLA eplet yapıları, anti-HLA antikorun tamamlayıcılık belirleyici bölgelerine (CDR1, CDR2 ve CDR3) bağlanır (Şekil 1). Epitopun kalan kısımlarının antikora bağlanması, antijen-antikor kompleksinin stabilitesini artırmaya yardımcı olur (19).



Şekil 1. HLA eplet ve anti-HLA antikor etkileşimi (Bu görsel biorender.com sitesinde oluşturulmuştur).

Epletlerin iki temel özelliği vardır: İlki, antijenlerle olan reaktivitesini tanımlayan 'antijenisite', ikincisi ise antikor tepkisini indüklemeye yeteneği olan 'immünojenisite'dir (20).

Böbrek Naklinde Eplet Uyumluluğu: Algoritmalar ve Değerlendirme HLA Matchmaker

Duquesnoy, 2001 yılında HLA Matchmaker algoritmasını geliştirmiştir (17). HLA Matchmaker, hasta ve donör arasındaki HLA uyumluluğunu, uyumsuz eplet sayısını hesaplayarak belirleyen bir bilgisayar tabanlı programdır. Algoritma, donörün HLA antijenlerinden alıcıda bulunmayan amino asit dizilerini tespit ederek, moleküler düzeyde uyumsuzlukları tanımlar.

HLA Matchmaker, HLA uyumuna yeni bir yaklaşım getirmiş ve geleneksel HLA antijen eşleşmesine alternatif bir yöntem olarak sunulmuştur. Bu algoritma, antijen uyumsuzluğuna rağmen moleküler düzeyde yüksek benzerlik gösteren alıcı-donör çiftlerini tanımlayabilir ve özellikle yüksek duyarlılık gösteren hastalar için uyumlu donör sayısını artırabilir (18). Ayrıca, HLA Matchmaker, uyumsuz eplet sayısının kısa ve uzun vadeli greft sağkalımı üzerindeki etkisini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (21, 22). Yapılan araştırmalar sonucu, moleküler uyum düzeyi ne kadar yüksekse, dnDSA oluşumu ve allotransplant reddi riskinin o kadar düşük olduğunu göstermektedir. Henüz doğrulanmamış olmasına rağmen, HLA epletleri dnDSA üretimi, AAR ve greft reddi için güçlü bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (15).

Silva ve ekibinin HLA Matchmaker'ın, HLA sınıf I antikorlarının gelişimini tahmin etmek için geleneksel antijen eşleşmesinden daha iyi bir gösterge olduğunu bildirmiştir (23). Bu çalışmada Eplet Mismatch (EpMM) ile greft sağkalımı arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi de daha sonraki nakil sonrası çalışmalarda artan sayıda EpMM'nin akut reddetme, transplant glomerulopatisi ve kısa greft sağkalımına neden olduğunu tespit etmiştir (24–26). İki yüz seksen altı böbrek nakli olmuş alıcıdan oluşan prospektif bir kohort çalışmasında, Wiebe ve arkadaşları konvansiyonel antijen eşleşmesi ve eplet eşleşmesinin dnDSA gelişimi ile ne ölçüde ilişkili olduğunu karşılaştırdı (27). Yapılan incelemenin sonunda, ortalama 6 yıl içinde, 45 böbrek nakli alıcıda HLA sınıf II'ye karşı dnDSA gelişimi gözlemlendi. Çok değişkenli yapılan analizde oluşan DSA'lar, konvansiyonel HLA uyumsuzluklarının sayısından ziyade, EpMM sayısının dnDSA gelişiminin önemli bir belirleyicisi olduğunu gözlemlenmiştir. HLA-DR için 10 ve HLA-DQ için 17 EpMM sayısının, dnDSA gelişiminde minimum eşik değerler olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, düşük HLA uyumu ve düşük ilaç seviyesi (Takrolimus <5 ng/ml), EpMM'nin etkisi için başka bir ön koşul olarak değerlendirilmiştir (28, 29).

Elektrostatik Uyumsuzluk Puanı (EMS-3D)

HLA Matchmaker algoritmasında, "kendinden olan ve kendinden olmayan" nicel yaklaşımın aksine Kosmoliaptsis ve arkadaşları amino asitlerin fizikokimyasal polimorfizm-

leri olduğunu bildirmişlerdir (30). Polarite ve elektrostatik özellikler de bir alloantikor yanıtı oluşturabileceğini tespit etmişlerdir (30, 31).

HLA antikor yanıtları, uyumsuz eplet sayısı (eplet yükü) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (32). Elektrostatik Uyumsuzluk Puanı (EMS-3D), donör ve alıcı HLA alelleri arasındaki fizikokimyasal farklılıkları incelemek üzere geliştirilmiştir. EMS-3D, özellikle sınıf I ve sınıf II HLA lokusları arasında dnDSA oluşumu ile güçlü bir ilişki göstermektedir (33). Wiebe ve ekibinin 2018 yılında yaptığı bir çalışmada, HLA eplet uyumsuzluğu ile EMS-3D arasında yakın bir ilişki olduğunu belirtmiştir (34). Bu sonuca göre HLA matchmaker ve EMS-3D algoritmalarının, greft reddini tahmin etmede benzer derecede etkili olduğu tespit edilmiştir.

Belirlenmiş Antikor Epitopları

El-Awar ve arkadaşları monoklonal antikorlar veya ayırıştırılmış ve rekombinant HLA tek alel molekülleri taşıyan boncuklara bağlanmış alloantikorlar kullanmışlardır (35). Ayırıştırılan antikorların bağlandığı spesifik immünojenik pozisyonda iki ile beş amino asit uzunluğundaki dizileri analiz ederek, Paul Terasaki'nin onuruna Terasaki epitopları (TerEps) olarak adlandırılan 103 sınıf I ve 78 sınıf II epitop tanımlamışlardır. HLA Matchmaker ve TerEps arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür. HLA Matchmaker epletleri ile sınıf I TerEp'lerin yaklaşık yarısı, sınıf II TerEp'lerin üçte ikisi uyumluluğa sahipti (36, 37).

Pirche-II

Geneugelişk ve arkadaşları 9 amino asitten oluşan donör uyumsuz HLA'dan türetilmiş T-yardımcı hücre epletlerini tahmin eden PIRCHE-II (Tahmini Dolaylı Olarak Tanınabilir HLA Epletleri) algoritmasını geliştirmiştir (38). PIRCHE-II eplet sayısının greft nefrektomi ve gebelik sonrası dnDSA gelişiminde önemli bir rol oynadığı tespit etmiştir (39, 40).

Lachmann ve arkadaşları böbrek nakli hastalarının geniş, tek merkezli kohort çalışmasında PIRCHE-II skorunun dnDSA oluşumu ve greft sağkalımı üzerindeki etkisini araştırmıştır (n= 2787) (41). Bu araştırma neticesinde PIRCHE-II skorunun, dnDSA oluşumu üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. 1995-2005 yılları arasında gerçekleştirilen çok merkezli bir Hollanda çalışmasında, nakledilen 2918 alıcı donör çiftinin verileri incelenmiş ve özellikle ilk transplantasyonunu geçiren hastalarda, yüksek PIRCHE-II skorunun böbrek grefti yetmezliği için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (42). Buna göre HLA Matchmaker ve PIRCHE-II skorları sayesinde, HLA antijen uyumsuzluklarına göre böbrek nakli sonrası dnDSA gelişimi daha doğru tahmin edilebilmektedir (43).

HLA Epitope Mismatch Algoritması (HLA-Emma)

HLA-EMMA, donör kaynaklı çözücü erişilebilir amino asitleri tespit etmek ve saymak üzere tasarlanmıştır. Çözücü erişilebilirlik, immüoglobulinlerle etkileşim için kritik bir faktördür (44). Son çalışmalar, HLA-EMMA puanlarının klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin son araştırmalardan biri, HLA-EMMA'nın eplet uyumsuzluğu ve PIRCHE-II ile dnDSA oluşumu arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (45). Ellison ve arkadaşları tarafından 274 böbrek nakli alıcısı üzerinde yapılan başka bir çalışmada, HLA-EMMA'nın dnDSA oluşumu ve AAR riski ile ilişkili olduğu ve PIRCHE-II ile birleştirildiğinde tahmin gücünün arttığı bulunmuştur (46).

HLA Antijenlerinde Ortak Epitop Kavramı

HLA epletleri, belirli bir veya birkaç HLA antijeni ile sınırlı olabileceği gibi, birden fazla HLA antijeni tarafından paylaşılan ortak epletler de olabilir (Şekil 2). Ortak epletler, farklı HLA antijenleri arasında çapraz reaksiyonlara yol açan çapraz reaktif eplet gruplarından (CREG) sorumludur (47). Tek bir uyumsuz HLA antijenine maruz kalındığında bile, ortak epletler geniş HLA allo-duyarlılıklarının gelişimine sebep olabilir. Belirli bir CREG içerisinde, HLA antijenleri amino asit dizilerinin büyük bir kısmını paylaşır ve birkaç uyumsuz HLA epletiyle farklılık gösterebilir (48). Öte yandan, özel HLA epletleri monospesifik antikor oluşumunu tetikleyebilir. Nakil sonrası alıcının HLA antijenleri, genellikle antikor gelişiminin olmadığı epletlerin kendi repertuarını yansıtırken, donörün uyumsuz HLA antijenleri, alıcıya ait olmayan eplet repertuarını temsil eder. Bu eplet repertuarı hücrel ve humoral bağışıklık tepkilerinin geliştirilebilir. Ancak her eplet uyumsuzluğu aynı derecede immünolojik risk oluşturmaz. Bu açıdan değerlendirildiğinde hastaya immünolojik yönden bir avantaj sağlayabilir.

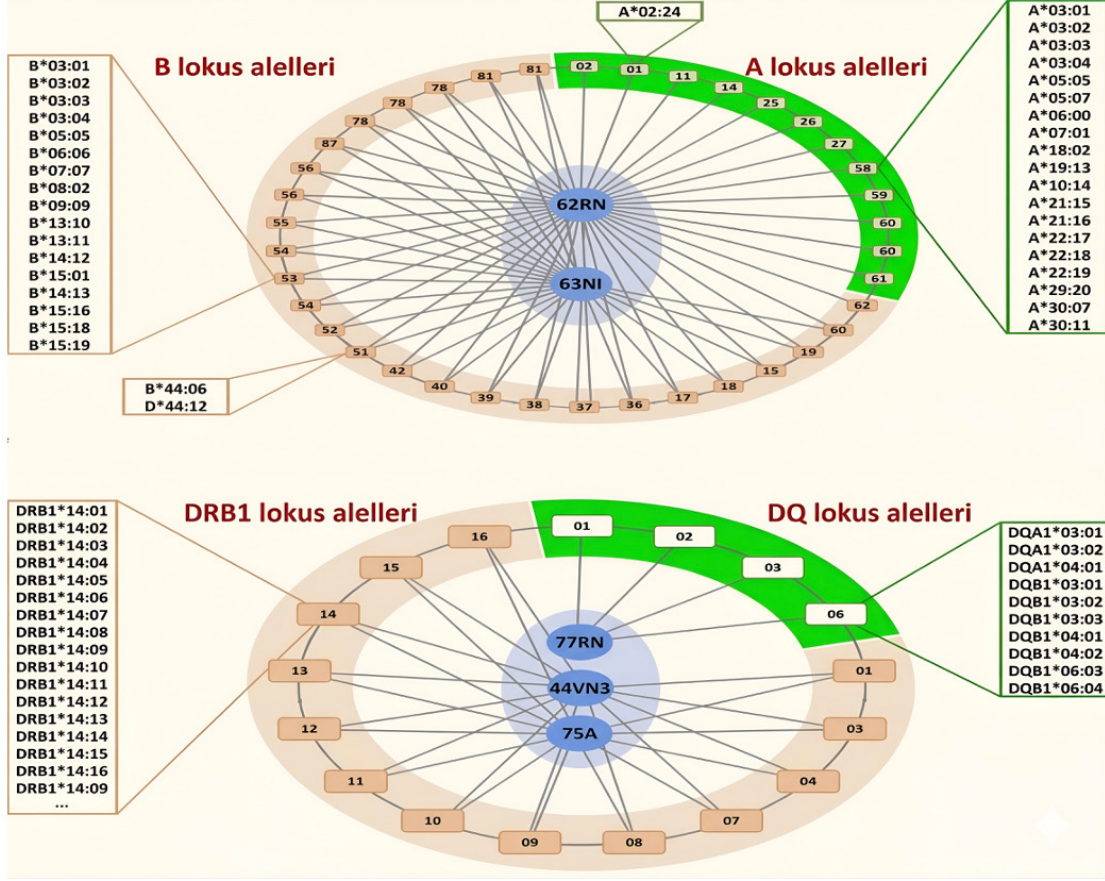
Eplet ve HLA Uyumsuzluklarının Klinik Etkileri

Eplet uyumsuzlukları, geleneksel HLA uyumsuzlukları ile ilişkili olup, eş doğrusallık göstermektedir. Her iki eşleştirme yöntemi de HLA bölgesindeki verici ve alıcı arasındaki genetik farklılıklara dayanmaktadır. Bu nedenle, her iki yöntem birbiriyle bağlantılıdır. Eplet eşleştirmenin klinik sonuçlarla ilişkisine dair yayınlanan ifadeler, geçmişte geleneksel HLA eşleşmesi için gösterilen bozulmuş greft sonuçları veya artan dnDSA gelişimi gibi sonuçlar açısından şaşırtıcı değildir (20).

HLA-A, B, DR uyumsuzluğu varlığında epitop yükü, alıcı ve donör arasındaki HLA çeşitlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Hatta bu süreçte HLA-C, DQ, DP gibi lokuslarda da etkili olabilir. HLA uyumsuzlukları daha az değişkene sahipken (0 ile 6-11 arası), eplet uyumsuzlukları daha geniş bir değişken aralığına (0 ile birkaç yüz) sahip olabilir. Bu nedenle, iki kavramın doğrudan karşılaştırılması doğru olmayabilir. Hem HLA hem de epitop eşleşmesi, HLA bölgesindeki alıcı ve donör arasındaki genetik farklılıklara dayanır ve her iki yöntem de birbirine bağlıdır (20). Ayrı-

ca, donörün herhangi bir HLA lokusuna karşılık gelen bir antikor, birden fazla HLA antijeni tarafından paylaşılan ortak eplete karşı olabilir. Var olan antikor, uyumsuz diğer lokuslara karşı bir reaksiyona da neden olabilir veya bunun aksine donörde bulunan uyumsuz eplet aynı derecede im-

münolojik risk oluşturmayabilir. Bu nedenle, immünolojik risk taşıyan ve taşımayan epletlerin detaylı bir şekilde analiz edilmesi önemlidir. Klinik süreçte immünolojik takibin titizlikle yapılması gereklidir.



Şekil 2. HLA-A, HLA-B sınıf I, HLA-DRB1 ve HLA-DQ sınıf II ortak epletlerin bir kısmı (48).

SONUÇ

HLA eplet eşleşmesi, alıcı ve donör arasında HLA uyumluluğunu artırmayı hedefleyen potansiyel bir yöntemdir. Anti-HLA antikorları yüksek olan alıcılarda, eplet tabanlı HLA eşleştirmesi, nakil öncesi kabul edilebilir uyumsuzlukların belirlenmesini sağlayabilir ve böylece alıcının böbrek nakli olmasını mümkün kılabilir. Nakil sonrası, alıcıda donör dokusuna karşı oluşabilecek immünolojik reaksiyonların en aza indirgenmesi sağlanarak, kişiselleştirilmiş immünsüpresyon tedavilerinin etkinliği artırılabilir. Her HLA epletinin eşit derecede immünolojik risk oluşturmaması da bu yöntemin önemli bir avantajıdır.

Eplet uyumsuzlukları, gelecekte organ nakli açısından kritik bir biyobelirteç olabilir. Böbrek nakli alıcı ve donör arasındaki eplet uyumsuzluğunun azalması, uyumsuz epletlerin risk değerlendirmesi ve buna göre kurgulanmış immüno-

lojik klinik süreçler, nakil sonrası böbrek greft sağkalımını artırabilir. Greft sağkalımının uzaması, alıcının yaşam kalitesini artırabilir ve buna paralel olarak sağlık harcamalarını azaltabilir.

Bazı epletlerin immün cevaba neden olamadığı da göz önüne alındığında, her bir epletin immünolojik fonksiyonunun hesaplanması gerekmektedir. HLA epletlerinin değişken immünojeniteye sahip olması ve HLA epitop eşleştirmenin, klasik HLA antijen eşleşmesine göre avantajlarını daha iyi anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, eplet tabanlı HLA eşleştirme yöntemleri, böbrek naklinde klinik sonuçların iyileştirilmesi, alıcının yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık sisteminde maliyetlerin azaltılmasında büyük bir potansiyele sahiptir. Gelecekte yapılacak araştırmalarla bu yöntemin etkinliği daha iyi anlaşılabilir ve organ nakli alanında gelişmeler sağlayabilir.

1. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: Comparative analysis of two decades. *Transplantation*. 2007;84(2):137–43.
2. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis IIN, Fuggle S V., Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciu-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1):19–47.
3. Duquesnoy RJ, Takemoto S, De Lange P, Doxiadis IIN, Schreuder GMT, Persijn GG, Claas FHJ. HLA-Matchmaker: A molecularly based algorithm for histocompatibility determination. III. Effect of matching at the HLA-A,B amino acid triplet level on kidney transplant survival. *Transplantation*. 2003;75(6):884–9.
4. Tambur AR, Claas FHJ. HLA epitopes as viewed by antibodies: What Is it all about? *American Journal of Transplantation*. 2015;15(5):1148–54.
5. Wiebe C, Nickerson P. Strategic Use of Epitope Matching to Improve Outcomes. *Transplantation*. 2016;100(10):2048–52.
6. Doxiadis I, Loeffler-Wirth H, Lachmann N, Lehmann C. A Short History of B-Cell HLA Epitopes. *Transfus Med Hemother*. 2024;51(3):152–7.
7. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohnsey S, Russ GR, McDonald SP. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012;26(4).
8. Süsal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(4):438–44.
9. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016;100(5):1094–102.
10. Opelz G, Döhler B. Impact of HLA mismatching on incidence of posttransplant non-hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(5):567–72.
11. Opelz G, Döhler B. Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3031–8.
12. Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B, Rehman S, Schold JD. A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation*. 2009;88(1):23–9.
13. Fuggle S V., Martin S. Tools for human leukocyte antigen antibody detection and their application to transplanting sensitized patients. *Transplantation*. 2008;86(3):384–90.
14. Süsal C, Fichtner A, Tönshoff B, Mehrabi A, Zeier M, Morath C. Clinical Relevance of HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Recent Data from the Heidelberg Transplant Center and the Collaborative Transplant Study. *J Immunol Res*. 2017;2017.
15. Mattoo A, Jaffe IS, Keating B, Montgomery RA, Mangiola M. Improving long-term kidney allograft survival by rethinking HLA compatibility: from molecular matching to non-HLA genes. *Front Genet*. 2024;15:1442018.
16. Mangiola M, Ellison MA, Marrari M, Bentlejewski C, Sadowski J, Zern D, Nie-mann M, Feingold B, Webber SA, Zeevi A. Immunologic risk stratification of pediatric heart transplant patients by combining HLA-Matchmaker and PIRCHE-II. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(7):952–60.
17. Duquesnoy RJ. HLAMATCHMAKER: a molecularly based donor selection algorithm for highly alloimmunized patients. *Transplant Proc*. 2001;33(1–2):493–7.
18. Duquesnoy RJ, Witvliet M, Doxiadis IIN, De Fijter H, Claas FHJ. HLA-Matchmaker-based strategy to identify acceptable HLA class I mismatches for highly sensitized kidney transplant candidates. *Transpl Int*. 2004;17(1):22–30.
19. Oguz FS, Oguz SR, Ogret Y, Karadeniz TS, Ciftci HS, Karatas S, Kivanc D, Ay-din F. Distribution of HLA epitope frequencies in Turkish population. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2022;47(3):289–95.
20. Kumru Sahin G, Unterrainer C, Süsal C. Critical evaluation of a possible role of HLA epitope matching in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020;34(2).

21. Silva E, Alba A, Castro A, Carrascal M, Buckel E, Aguiló J, Herzog C, Calabrán L, Morales J, Fierro JA. Evaluation of HLA Matchmaker compatibility as predictor of graft survival and presence of Anti-HLA antibodies. *Transplant Proc.* 2010;42(1):266–9.
22. Ladowski JM, Mullins H, Romine M, Kloda D, Young C, Hauptfeld-Dolejssek V, Houp J, Locke J. Eplet mismatch scores and de novo donor-specific antibody development in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Hum Immunol.* 2021;82(3):139–46.
23. Silva E, Alba A, Castro A, Carrascal M, Buckel E, Aguiló J, Herzog C, Calabrán L, Morales J, Fierro JA. Evaluation of HLA Matchmaker compatibility as predictor of graft survival and presence of Anti-HLA antibodies. *Transplant Proc.* 2010;42(1):266–9.
24. Do Nguyen HT, Wong G, Chapman JR, McDonald SP, Coates PT, Watson N, Russ GR, D’Orsogna L, Lim WH. The Association Between Broad Antigen HLA Mismatches, Eplet HLA Mismatches and Acute Rejection After Kidney Transplantation. *Transplant Direct.* 2016;2(12):E120.
25. Sapir-Pichhadze R, Tinckam K, Quach K, Logan AG, Laupacis A, John R, Beyene J, Kim SJ. HLA-DR and -DQ eplet mismatches and transplant glomerulopathy: a nested case-control study. *Am J Transplant.* 2015;15(1):137–48.
26. Wiebe C, Kosmoliaptsis V, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Birk PE, Goldberg A, Karpinski M, Shaw J, Rush DN, Nickerson PW. HLA-DR/DQ molecular mismatch: A prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant.* 2019;19(6):1708–19.
27. Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, Ho J, Birk PE, Karpinski M, Goldberg A, Storsley LJ, Gibson IW, Rush DN, Nickerson PW. Class II HLA epitope matching-A strategy to minimize de novo donor-specific antibody development and improve outcomes. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3114–22.
28. Wiebe C, Nevins TE, Robiner WN, Thomas W, Matas AJ, Nickerson PW. The Synergistic Effect of Class II HLA Epitope-Mismatch and Nonadherence on Acute Rejection and Graft Survival. *Am J Transplant.* 2015;15(8):2197–202.
29. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, Birk PE, Blydt-Hansen T, Gibson IW, Goldberg A, Ho J, Karpinski M, Pochinco D, Sharma A, Storsley L, Matas AJ, Nickerson PW. Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3353–62.
30. Kosmoliaptsis V, Sharples LD, Chaudhry AN, Halsall DJ, Bradley JA, Taylor CJ. Predicting HLA class II alloantigen immunogenicity from the number and physicochemical properties of amino acid polymorphisms. *Transplantation.* 2011;91(2):183–90.
31. Kosmoliaptsis V, Mallon DH, Chen Y, Bolton EM, Bradley JA, Taylor CJ. Alloantibody Responses After Renal Transplant Failure Can Be Better Predicted by Donor-Recipient HLA Amino Acid Sequence and Physicochemical Disparities Than Conventional HLA Matching. *Am J Transplant.* 2016;16(7):2139–47.
32. Duquesnoy RJ. Are We Ready for Epitope-Based HLA Matching in Clinical Organ Transplantation? *Transplantation.* 2017;101(8):1755–65.
33. Mallon DH, Kling C, Robb M, Ellinghaus E, Bradley JA, Taylor CJ, Kabelitz D, Kosmoliaptsis V. Predicting Humoral Alloimmunity from Differences in Donor and Recipient HLA Surface Electrostatic Potential. *The Journal of Immunology.* 2018;201(12):3780–92.
34. Wiebe C, Kosmoliaptsis V, Pochinco D, Taylor CJ, Nickerson P. A Comparison of HLA Molecular Mismatch Methods to Determine HLA Immunogenicity. *Transplantation.* 2018;102(8):1338–43.
35. El-Awar N, Lee JH, Tarsitani C, Terasaki PI. HLA class I epitopes: recognition of binding sites by mAbs or eluted alloantibody confirmed with single recombinant antigens. *Hum Immunol.* 2007;68(3):170–80.
36. Duquesnoy RJ, Marrari M. Correlations between Terasaki’s HLA class I epitopes and HLA Matchmaker-defined eplets on HLA-A, -B and -C antigens. *Tissue Antigens.* 2009;74(2):117–33.
37. Marrari M, Duquesnoy RJ. Correlations between Terasaki’s HLA class II epitopes and HLA Matchmaker-defined eplets on HLA-DR and -DQ antigens. *Tissue Antigens.* 2009;74(2):134–46.

38. Geneugelijk K, Thus KA, Spierings E. Predicting alloreactivity in transplantation. *J Immunol Res.* 2014;2014.
39. Otten HG, Calis JJA, Keşmir C, van Zuilen AD, Spierings E. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA-DR correlate with the de novo development of donor-specific HLA IgG antibodies after kidney transplantation. *Hum Immunol.* 2013;74(3):290–6.
40. Geneugelijk K, Hönger G, Van Deutekom HWM, Thus KA, Keşmir C, Hösli I, Schaub S, Spierings E. Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Presented by HLA-DRB1 Are Related to HLA Antibody Formation During Pregnancy. *Am J Transplant.* 2015;15(12):3112–22.
41. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, Pruß A, Schönmeyer C, Spierings E, Staack O. Donor-Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Independently Predicts the Incidence of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Following Renal Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(12):3076–86.
42. Geneugelijk K, Niemann M, Drylewicz J, van Zuilen AD, Joosten I, Allebes WA, van der Meer A, Hilbrands LB, Baas MC, Erik Hack C, van Reekum FE, Verhaar MC, Kamburova EG, Bots ML, Seelen MAJ, Sanders JS, Hepkema BG, Lambeck AJ, Bungener LB, Roozendaal C, Tilanus MGJ, Vanderlocht J, Voorter CE, Wieten L, van Duijnhoven EM, Gelens M, Christiaans MHL, van Ittersum FJ, Nurmohamed A, Lardy JNM, Swelsen W, van der Pant KA, van der Weerd NC, ten Berge IJM, Bemelman FJ, Hoitsma A, van der Boog PJM, de Fijter JW, Betjes MGH, Heidt S, Roelen DL, Claas FH, Otten HG, Spierings E. PIRCHE-II Is Related to Graft Failure after Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2018;9(MAR).
43. Daniëls L, Naesens M, Bosmans JL, Abramowicz D, Nagler E, Van Laecke S, Peeters P, Kuypers D, Emonds MP. The clinical significance of epitope mismatch load in kidney transplantation: A multi-centre study. *Transpl Immunol.* 2018;50:55–9.
44. Kramer CSM, Koster J, Haasnoot GW, Roelen DL, Claas FHJ, Heidt S. HLA-EMMA: A user-friendly tool to analyse HLA class I and class II compatibility on the amino acid level. *HLA.* 2020;96(1):43–51.
45. Santos E, Spensley K, Gunby N, Worthington J, Roufosse C, Anand A, Willicombe M. Application of HLA molecular level mismatching in ethnically diverse kidney transplant recipients receiving a steroid-sparing immunosuppression protocol. *American Journal of Transplantation.* 2024;24(7):1218–32.
46. Ellison M, Mangiola M, Marrari M, Bentlejewski C, Sadowski J, Zern D, Kramer CSM, Heidt S, Niemann M, Xu Q, Dipchand AI, Mahle WT, Rossano JW, Canter CE, Singh TP, Zuckerman WA, Hsu DT, Feingold B, Webber SA, Zeevi A. Immunologic risk stratification of pediatric heart transplant patients by combining HLA-EMMA and PIRCHE-II. *Front Immunol.* 2023;14.
47. Crowe DO. The effect of cross-reactive epitope group matching on allocation and sensitization. *Clin Transplant.* 2003;17 Suppl 9(SUPPL. 9):13–6.
48. Duquesnoy RJ. Reflections on HLA Epitope-Based Matching for Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7(NOV).