مجلـــه علمـــی پـــژوهشـــی دانشگـــاه علـــوم پزشکـــی اردبیـــل

دوره هفتـم، شمـاره سوم، پاییز ۱۳۸۶، صفحـات ۲۹۶ تا ۳۰۱

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و آنتی بادی واکنشی پانل در افراد کاندیدای پیوند کلیه

دکتر مسعود نوروزیان اول[۱]، دکتر پگاه ویسی[۲]، دکتر محمد آقائی شهسواری[۲]، دکتر حسن ارگانی[۳]، دکتر نادره رشتچی زاده[٤]، دکتر امیر قربانی حق جو[٥]

[۱] نویسنده مسئول: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی- داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز **Email:** noroozian_m@yahoo.com

[۲] پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی- داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز [۳] دانشیار نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، مرکز تحقیقات کاربردی- داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز [٤] دانشیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات کاربردی- داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز [٥] استادیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات کاربردی- داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

زمینه و هدف: آنتی بادی واکنشی پانل یک تست معمول برای ارزیابی میزان آنتی ژن لکوسیت انسانی حساس شده قبل از پیوند کلیه است. مطالعه حاضر ارتباط پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین-آنژیوتانسین را با میزان این آنتی بادی در افراد داوطلب پیوند کلیه مورد ارزیابی قرار داده است.

روش کار: در این مطالعه، ۱۰۸ بیمار داوطلب پیوند کلیه مورد بررسی قرار گرفتند. سرم بیماران مذکور بوسیله تکنیک استاندارد میکرولنفوسیتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان غربالگری شد. پلی مورفیسم های سیستم رنین - آنژیوتانسین به وسیله واکنش زنجیره ای پلی مراز تعیین گردید. آنتی بادی پانل کمتر از ۱۰، ۲۹-۱۰، ٤۹-۳۰ و بزرگتر یا مساوی ۵۰ به ترتیب بعنوان پانل منفی، مثبت خفیف، مثبت متوسط و مثبت شدید در نظر گرفته شدند. $P<0.05$ به عنوان رابطه معنی دار شناخته شد.

یافته ها: ۱۲ بیمار (۱۱/۱٪) میزان پانل مثبت داشتند که از بین آنها ۱۰ بیمار (۸۳/۳٪) میزان آنتی بادی مثبت خفیف و ۲ بیمار (۱۶/۷٪) میزان پانل آنتی بادی مثبت متوسط داشتند. هیچ موردی از پانل مثبت شدید وجود نداشت. در مقابل ۹۶ بیمار (۸۸/۹٪) از میزان پانل منفی برخوردار بودند. مابین پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین (به تنهایی یا ترکیب با یکدیگر) و میزان پانل ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p>0.05$).

نتیجه گیری: هیچ یک از پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر نمی توانند درجه مثبت شدن پانل را پیش بینی نمایند.

واژه های کلیدی: آنتی بادی واکنشی پانل، پلی مورفیسم سیستم رنین ـ آنژیوتانسین، واکنش زنجیره ای پلی مراز، پیوند کلیه

دریافت: ۸/۶/۷ **پذیرش:** ۸۵/۹/۲۷

مقدمه

پیوند کلیه درمان انتخابی نارسایی مزمن کلیوی بوده و میزان بقا و کیفیت زندگی این بیماران را بهبود می بخشد[۱]. در میان عوامل مختلف دخیل در پیامد کلیه پیوندی، ناسازگاری ایمونولوژیک از بیشترین اهمیت برخوردار است[۲]. آلوآنتی بادیهای تولید شده در سرم بیمار گیرنده پیوند در مقابل آنتی ژن لکوسیت انسانی[1] دهنده پیوند از مهمترین مشکلات موجود در امر پیوند کلیه است. مطالعات نشان داده اند که این عامل تأثیر معکوس معنی داری بر روی پیامد کلیه پیوند شده از فرد زنده خویشاوند و غیرخویشاوند دارد که می تواند عامل بروز بالای رد پیوند باشد[۳]. فرآیند تولید آنتی بادی ضد آنتی ژن لکوسیت انسانی

[1] Human Leukocyte Antigen

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

بعنوان حساسیت زایی نامیده می شود، که این آلوآنتی بادیها می توانند به عنوان آنتی بادی واکنشی پانل[1] ارزیابی گردند. این آزمایش یک تست روزمره برای غربالگری آنتی بادیهای علیه آنتی ژن لکوسیت انسانی کلاس I و کلاس II در افراد کاندید پیوند کلیه است. در این تست سرم گیرنده پیوند در مقابل آنتی ژن یا سلولهای بدست آمده از دهنده های مختلف مورد آزمایش قرار گرفته و درصد پانل بر اساس نسبت مثبت شدن بیان می گردد[۵و٤].

عوامل مختلفی مانند پیوند قبلی، سابقه ترانسفوزیون خون، حاملگی و دیالیز به عنوان فاکتورهای مؤثر بر میزان پانل شناخته شده اند[۶و۲]. شایع ترین علت از دست دادن آلوگرافت در بیماران پیوند کلیه، پس زدگی مزمن است. عواملی که منجر به این اختلال می شوند به طور کامل شناخته نشده اند اما این عوامل ترکیبی از بیماریهای کلیوی زمینه ای و عوامل ژنتیکی هستند. اخیرا" چندین بررسی گزارش کرده اند که ژنهای موثر بر تنظیم فشارخون، تکثیر سلولهای اندوتلیال و پاسخ التهابی این سلولها نقش مهمی در ایجاد این بیماری ایفاء می نمایند. ژنهای تعیین کننده فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین[2] از جمله عوامل مستقل مؤثر بر عملکرد کلیه پیوندی است. بنابراین پلی مورفیسم های ژنی این سیستم مشتمل بر ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین (I/D)، ژن آنژیوتانسینوژن (M235T) و رسپتور تیپ I آنژیوتانسین (A1166C) که فعالیت سیستم مذکور را تنظیم می کنند نقش مهمی در پیامد کلیه پیوندی دارند[۷]. به نظر می رسد که این پلی مورفیسم ها می توانند بر میزان آنتی بادی واکنشی پانل و پیش آگهی کلیه پیوندی مؤثر باشند. هدف ما از این مطالعه ارزیابی ارتباط مابین پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و میزان پانل در بیماران کاندید پیوند کلیه است.

روش کار

مطالعه حاضر از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۵ بر روی ۱۰۸ بیمار داوطلب پیوند کلیه، در مرکز دیالیز بیمارستان امام خمینی تبریز انجام شد. متوسط زمان دیالیز قبل از پیوند ۷/٤٤ ± ۱۹/۵۵ ماه (در محدوده بین ۲ تا ۷۲ ماه) بود (جدول ۱). همه بیماران از جهت مصرف داروهایی که بر روی میزان پانل و فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین اثر می گذارند از قبیل لوستاتین، پروکائین آمید، آلفامتیل دوپا و مهار کننده های سیستم مذکور بررسی شده و از مطالعه خارج شدند. ۳۵ بیمار (۳۲/٤٪) سابقه ترانسفوزیون را قبل از پیوند می دادند و ۳۹ نفر از زنان (۹۲/۸٪) سابقه حاملگی داشتند. هیچ یک از بیماران سابقه پیوند کلیه قبلی نداشتند. سرم بیماران بوسیله تکنیک استاندارد میکرولنفوتوکسیستی وابسته به کمپلمان از جهت تخمین سطح آنتی بادی بر علیه آنتی ژن لکوسیت انسانی مورد آزمایش قرار گرفت. در این آزمایش، ۲۰ آنتی ژن لکوسیت انسانی به منظور تعیین آنتی بادی های علیه این آنتی ژنها مورد استفاده قرار گرفتند. آنتی بادی واکنشی پانل کمتر از ۱۰، ۲۹-۱۰، ٤۹-۳۰ و بزرگتر یا مساوی ۵۰ به ترتیب به عنوان پانل منفی، مثبت خفیف، متوسط و شدید در نظر گرفته شدند.

تمام نمونه های خونی که در طی ویزیتهای مکرر در بخش دیالیز جمع آوری شده بود مورد استخراج DNA ژنومی قرار گرفتند. برای تعیین پلی مورفیسم های سیستم رنین-آنژیوتانسین شامل ژنهای (M235T) AGT[3]، ACE[4](I/D) و ATRI[5](A1166C) از نمونه خون وریدی که در لوله آزمایش آنتی کواگولان EDTA جمع آوری شده بود، استفاده شده است. سپس DNA ژنومی از لکوسیتها خون محیطی جدا شد. کلیه مراحل انجام و فرآیندهای آزمایشگاهی بر اساس توصیه ها و دستورالعمل های کارخانه سازنده، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی واکنش زنجیره ای پلی

[1] Panel Reactive Antibody
[2] Renin-Angiotensin System
[3] Angiotensinogen
[4] Angiotensin Converting Enzyme
[5] Angiotensin II Receptor Type I

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

مراز در هربخش و آنزیم مناسب محدوده کننده هرقسمت انجام شد[۸].

آنالیز آماری بوسیله نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ انجام شد. به منظور آنالیز داده ها از تستهای پارامتریک و یا غیر پارامتریک استفاده شد. اطلاعات به صورت درصد، میانگین ± انحراف معیار یا میانه بیان شدند. در این مطالعه، P< ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است.

یافته ها

مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه شیوع ژنوتیپهای DD، DI و II ژن ACE به ترتیب ۳۹ بیمار (۳۶/۱٪)، ۶۰ بیمار (۵۵/۵٪) و ۹ بیمار (۸/۳٪) بود. همچنین شیوع ژنوتیپ های AA، AC و CC ژن ATR1 به ترتیب ٦٤ بیمار (۶۰٪)، ۳۷ بیمار (۳٤٪) و ۷ بیمار (۶٪) بود.

ضمنا" ژنوتیپ های MM، MT و TT ژن ANG به ترتیب از شیوع ۲۱ بیمار (۱۹٪)، ۵۶ بیمار (۵۲٪) و ۳۱ بیمار (۲۹٪) برخوردار بودند. فراوانی آللهای D و I پلی مورفیسم ACEI/D به ترتیب ۵۷/٤ و ٤۲/۵۹٪ بود. فراوانی آللهای M و T پلی مورفیسم ANG M۲۳۵T به ترتیب ٤۵/۳۷ و ۵٤/۶۲ درصد بود. همچنین در میان پلی مورفیسم ATR1 A۱۱۶۶C، آللهای A و C به ترتیب از شیوع ۷۶/۳۸ و ۲۳/۶۱ درصد برخوردار بودند. مابین جنسیت و پلی مورفیسم های RAS هیچ ارتباط معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵). همچنین پلی مورفیسم های این سیستم در میان عوامل ایجاد کننده نارسائی مزمن کلیوی از توزیع یکسانی برخوردار بودند (P>۰/۰۵).

۱۲ بیمار (۱۱/۱٪) میزان آنتی بادی واکنشی پانل مثبت داشتند که از بین آنها ۱۰ بیمار (۸۳/۳٪) میزان پانل مثبت خفیف و ۲ بیمار (۱۶/۷٪) میزان پانل مثبت متوسط داشتند. هیچ موردی از آنتی بادی واکنشی پانل مثبت شدید وجود نداشت. در مقابل ۹۶ بیمار (۸۸/۹٪) از میزان پانل منفی برخوردار بودند. هیچ ارتباط معنی داری مابین این آنتی بادی با سن، جنس، طول مدت دیالیز، سابقه ترانسفوزیون، علل زمینه ای ایجاد نارسایی مزمن کلیه، حاملگی و گروه های خونی وجود نداشت (P>۰/۰۵). مابین پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین (به تنهایی یا ترکیب با یکدیگر) و میزان آنتی بادی واکنشی پانل ارتباط معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران

مولفه ها	تعداد
سن (سال)	۳۷/۳٤ ± ٤/۹۷
جنسیت (مرد/زن)	۶۶/٤۲
مدت زمان دیالیز قبل پیوند (ماه)	۱۹/۵۵ ± ۷/٤٤
سابقه حاملگی	۳۹
سابقه دریافت خون	۳۵
علت زمینه ای نارسایی کلیه	
- گلومرولونفریت مزمن	۲۲
- پیلونفریت مزمن	۱٤
- هیپرتانسیون	۱۲
- کلیه پلی کیستیک بالغین	۱۱
- گلومرولونفرویت کانونی سگمنتال	۱۱
- دیابت شیرین	۱۰
- اوروپاتی انسدادی	۸
- بیماری های بافت همبند	۵
- سندرم آلپورت	۱
ـ علت ناشناخته	۱٤
گروههای خونی	
A^+	۲۸
A^-	٤
B^+	۲۸
B^-	٤
AB^+	۹
AB^-	۱
O^+	۳۰
O^-	٤

بحث

میزان آنتی بادی واکنشی پانل بوسیله چندین عامل متأثر می شود. در مطالعات قبلی، اثر برخی فاکتورها از قبیل ترانسفوزیون قبلی، حاملگی، جنس، عفونت و سابقه پیوند قبلی کلیه بر میزان این آنتی بادی ثابت شده است[۱۲-۹و۱]. فاکتورهای ذکر شده به طور قوی با

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

تولید آنتی بادی ها مرتبط است. با این وجود در بعضی مواقع برخی بیمارانی که یک یا همه این فاکتورهای ذکر شده را داشته اند، حساس نشده در مقابل برخی دیگر با داشتن حتی یک فاکتور حساس شده اند[۱۳]. ارتباط مابین میزان پانل و سابقه ترانسفوزیون هنوز جای بحث است [۶].

مطالعه ای نشان داد که تعداد واحدهای خون تزریق شده و دفعات ترانسفوزیون اخیر با میزان آنتی بادی واکنشی پانل مرتبط نبود[۶]. سزر[1] و همکارانش نشان دادند که هیچ ارتباطی مابین ترانسفوزیون خون و میزان پانل وجود نداشت. همچنین آنها نشان دادند که در ۱۹۳ بیمار کاندید پیوند کلیه هیچ ارتباطی مابین سن و میزان پانل وجود نداشت[۱٤]. همچنین مطالعه ای عوامل خطر بالقوه ایجاد کننده حساسیت زایی را در بیماران دیالیزی ارزیابی کرد و نشان داد که هیچ ارتباطی مابین سابقه حاملگی و ترانسفوزیون خون، مدت دیالیز، جنس، نسبت خانوادگی دهنده و گیرنده (خویشاوند یا غیرخویشاوند) با میزان پانل وجود ندارد[۲]. به طور مشابه در مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری مابین سن، جنس، مدت همودیالیز، سابقه ترانسفوزیون خون، بیماری زمینه ای ایجاد کننده نارسایی مزمن کلیه، حاملگی، گروههای خونی و میزان پانل وجود نداشت.

یافته های هیستوپاتولوژیک در اختلال عملکرد مزمن کلیوی، فیبروز عروقی و بافت بینابینی، همراه با تنگی شریانهای کلیوی و ایسکمی گلومرولها و انفیلتراسیون بینابینی بوسیله ماکروفاژها و لنفوسیتها را نشان داده است[۱۵]. بر اساس همین یافته های هیستوپاتولوژیک، فاکتورهای ژنتیکی فرد گیرنده پیوند بوسیله تکثیر سلولهای اندوتلیال عروقی و مزانژیال بر میزان پیشرفت اختلال عملکرد مزمن کلیوی اثر می گذارند. بنابراین به نظر می رسد در سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ژنهایی وجود دارند که می توانند پیامد کلیه پیوندی را متأثر سازند[۷]. اخیرا" چندین مطالعه نشان داده اند که فعالیت بیش از حد این سیستم با کاهش عملکرد و بقای کلیه پیوندی مرتبط می باشند[۱۶]. آنژیوتانسین II همودینامیک کلیه را متأثر ساخته و تکثیر سلولی و سنتز پروتئین ماتریکس خارج سلولی را تحریک می کند که این اثرات باعث ایجاد بیماریهای فیبروتیک پیشرونده در ارگانهای مختلف می گردند. بنابراین، پلی مورفیسم ژنهایی که فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین را تنظیم می کند از مهمترین عوامل تعیین کننده پیامد کلیه پیوندی هستند[۱۷و۱۳].

مطالعات قبلی نشان دادند که برخی ژنوتیپهای پلی مورفیسم سیستم رنین ـ آنژیوتانسین از قبیل AGT-TT، ACE-DD و ATR1-CC در ارتباط با فعالیت زیاد این سیستم و در نتیجه کاهش پیامد طولانی مدت کلیه پیوندی بوده اند[۲۱-۱۸]. اخیرا" ثابت شده است که میزان پانل به طور معنی داری در بیماران دارای ژنوتیپ ACE-DD بعلت فعالیت بیش از حد سیستم مذکور در مقابل با ژنوتیپ غیر DD بالاتر بوده است[۲۲].

آکچای[2] و همکارانش نشان دادند که ژنوتیپ ACE-DD یک فاکتور پیش بینی کننده بر میزان پانل در سطوح بالای آن بوده است. ولی در سطوح پائین آنتی بادی، ارتباطی مابین پانل و پلی مورفیسم های سیستم رنین ـ آنژیوتانسین وجود نداشت[۱۳]. بطور قابل توجه در مطالعه حاضر نیز هیچ یک از پلی مورفیسم های بررسی شده یاد شده با میزان پانل ارتباطی نداشتند که این موضوع می تواند با تعداد کم بیماران حساس شده توجیه پذیر باشند. با توجه به مطالعه آکچای که آنتی بادی واکنشی پانل بیماران به دو گروه زیر ۵۰٪ و بالاتر از آن تقسیم شده بود، تنها در سطح آنتی بادی بالاتر از ۵۰٪ مابین پانل و پلی مورفیسم سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ارتباط معنی داری وجود داشت[۱۳]. از آنجایی که آنتی بادی پانل بیماران مطالعه ما اکثرا" زیر ۵۰٪ بود، بنابراین عدم وجود رابطه مذکور بدیهی به نظر می رسد. با این وجود در تمامی بیماران کاندید پیوند کلیه با تعیین پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین قبل از پیوند می

[1] Sezer

[2] Akcay

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

توان پلی مورفیسم های دخیل در کاهش پیامد کلیه پیوندی را شناسایی کرد و با بلوک این سیستم توسط داروهای بلوک کننده در بیماران با درصد بالای آنتی بادی واکنشی پانل پیش آگهی و کارکرد کلیه پیوندی را بهبود بخشید.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه حاکی از آن است که هیچیک از پلی مورفیسم های سیستم رنین ـ آنژیوتانسین نمی توانند میزان مثبت شدن آنتی بادی واکنشی پانل را پیش بینی نمایند اما به منظور ارزیابی دقیق تر ارتباط پلی مورفیسم های سیستم مذکور با میزان پانل، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پروژه‌ای است که با حمایت مرکز تحقیقات کاربردی-داروئی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شده است. از همکاری کارکنان درمانگاه تخصصی و فوق تخصصی شیخ‌الرئیس و مرکز دیالیز بیمارستان امام خمینی در انجام این مطالعه نهایت تشکر و قدردانی را داریم. در نهایت این مطالعه به تمام بیمارانی که در تمام دوره این مطالعه همکاری لازم را با ما داشتند تقدیم می‌گردد.

References

1- Soosay A, O'Neill D, Counihan A, Hickey D, Keogan M. Causes of sensitization in patients awaiting renal transplantation in Ireland. Ir Med J. 2003 Apr; 96(4): 109-112.
2- Pour-reza-gholi F, Daneshvar S, Nafar M, Firouzan A, Farrokhi F, Einollahi B. Potential risk factors for hypersensitization reflected by panel-reactive antibodies in dialysis patients. Transplant Proc. 2005 Sep; 37(7): 2936-2938.
3- Barama A, Oza U, Panek R, Belitsky P, MacDonald AS, Lawen J, et al. Effect of recipient sensitization (peak PRA) on graft outcome in haploidentical living related kidney transplants. Clin Transplant. 2000 Jun; 14(3): 212-217.
4- Ozdemir FN, Sezer S, Turan M, Colak T, Arat Z, Gulmus S, et al. The effect of simvastatin on panel reactive antibody and crossmatch positivity. Transplant Proc. 2001 Aug; 33(5): 2842-2843.
5- Sautner T, Gnant M, Banhegyi C, Wamser P, Gotzinger P, Steininger R, et al. Risk factors for development of panel reactive antibodies and their impact on kidney transplantation outcome. Transplant Int. 1992; 5 suppl 1: S116-120.
6- Showkat A, Lo A, Shokouh-Amiri H, Nezakatgoo N, Gaber AO, Mya M, et al. Are Autoimmune Diseases or Glomerulonephritis Affecting the Development of Panel-Reactive Antibodies in Candidates for Renal Transplantation?. Transplant Proc. 2005 Mar; 37(2): 645-647.
7- Slowinski T, Diehr P, Kleemann P, Fritsche L, Renders L, Budde K, et al. No association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and early and long-term allograft dysfunction in kidney transplant recipients. Nephrol Dial transplant. 2004 Nov; 19(11): 2846-2851.
8- Filler G, Yang F, Martin A, Stolpe J, Neumayer HH, Hocher B. Renin angiotensin system gene polymorphisms in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant. 2001 Jun; 5(3): 166-173.
9- Sumitran-Holgersson S. HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. Nephrol Dial Transplant. 2001 May; 16(5): 897-904.
10- Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. Clin Transpl. 1998; 1-16.
11- Deka R, Panigrahi A, Aggarwal SK, Guleria S, Dash SC, Mehta SN, et al. Influence of pretransplant panel reactive antibodies on the post transplant sensitization status. Transplant Proc. 2002 Dec; 34(8): 3082-3083.
12- Singh D, Kiberd BA, West KA, Kamal K, Balbontin F, Belitsky P, et al. Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients. Transplant Proc. 2003 Nov; 35(7): 2395-2397.
13- Akcay A, Ozdemir FN, Atac FB, Sezer S, Verdi H, Arat Z, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype is a predictive factor in the peak panel-reactive antibody response. Transplant Proc. 2004 Jan-Feb; 36(1): 35-37.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

14- Sezer S, Ozdemir FN, Turan M, Guz G, Haberal A, Kaya S, Bilgin N. Comparison of panel reactive antibody levels with clinical and laboratory parameters in end-stage renal disease patients. Transplant proc. 1998 May; 30(3): 844-845.
15- Solez K, Benediktsson H, Cavallo T, Croker B, Demetris AJ, Drachenberg C, et al. Report of the Third Banff Conference on Allograft Pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in renal allograft pathology. Transplant proc. 1996 Feb; 28(1): 441-444.
16- Fellstrom B. Nonimmune risk factors for chronic renal allograft disfunction. Transplantation 2001 Jun 15; 71(11 Suppl): SS10-6.
17- Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. J Am Soc Nephrol. 1993 Mar; 3(9): 1531-1540.
18- Lalouel JM, Rohrwasser A, Terreros D, Morgan T, Ward K. Angiotensinogen in essential hypertension. from genetics to nephrology. J Am Soc Nephrol. 2001 Mar; 12(3): 606-615.
19- Hollenberg NK. Renal implications of angiotensin receptor blockers. Am J Hypertens 2001 Jul; 14 (7Pt 2): 237S-241S.
20- Abdi R, Tran TB, Zee R, Brenner BM, Milford EL. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. Transplantation. 2001 Aug; 72(4): 726-9.
21- Nicod J, Richard A, Frey FJ, Ferrari P. Recipient RAS gene variants and renal allograft function. Transplantation. 2002 Mar 27; 73(6): 960-965.
22- Tongio MM, Falkenrodt A, Mitsuishi Y, Urlacher A, Bergerat JP, North ML, et al. Natural HLA antibodies. Tissue Antigens. 1985 Nov; 26(5): 271-285.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]