

Özofagus nakli: Bir “gelecek” var mı?

Esophagus transplantation: Is there a “future”?

Mehmet Emre Yeğin,¹ Mehmet Mert,² Yiğit Uyanıkgil,³ Türker Çavuşoğlu,² Ali Sayan,²
Gökhan Köylüoğlu,² Yiğit Özer Tiftikçioğlu¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Özofagus nakli, henüz derinlemesine irdelenmemiş bir konudur. Literatür bu nakil türünün, hayvan deneyleri aşamasında olduğunu göstermektedir. Özofagus transplant alıcısı tek insan, izole özofagusu olmayan, fakat multivisceral organ alıcısı bir çocuk hastadır. İmmünoşüpresan morbiditesi nedeniyle çekinilen bu işlem, yakın zamanda alternatif tedavilerin keşfi ile daha sık karşımıza çıkabilir.

Anahtar sözcükler: Özofagus; rekonstrüksiyon; nakil.

ABSTRACT

Transplantation of esophagus is a topic that is not deeply examined yet. The literature shows that it is in the stage of animal experiments. The only human recipient of an esophagus transplant is a pediatric patient, who did not have an isolated esophagus but multivisceral organ transplantation. This procedure, which is avoided due to immunosuppressant morbidities, may be encountered in the near future with the discovery of therapeutic alternatives.

Keywords: Esophagus; reconstruction; transplantation.

İlk başarılı organ nakli olan 23.12.1954 tarihindeki böbrek naklinden beri,^[1] oldukça uzun bir yol kat edilerek günümüzde neredeyse tüm dokuların allogreft olarak nakli gerçekleştirilebilmektedir.^[2] Gündelik yaşamın bir parçası haline gelen bu kavram, öncelikle yüz nakli, sonrasında da imkânsız kabul edilen uterus nakli ve nakil yapılan hastanın gebe kalabilmesi ile çağ atlamıştır.^[3,4] Tüm bu gelişmeler olurken, aynı zamanda mevcut bilgiler güncellenmekte; artık rutin haline gelmiş kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer nakilleri ile ilgili yeni teknikler ve protokoller önerilmektedir.^[5,6] Bu süreçte dikkatler, bir yandan diğer dokulara da yönelim göstermektedir.

Bir yanda, kanser cerrahisi ve organ yetmezlikleri tedavisinde bu göz kamaştırıcı atılımlar olur

iken; diğer yanda da, bazı organların konjenital yetmezliğine veya onkolojik rezeksiyonuna bağlı sorunlar, halen cerrahideki “benzeri benzerle onar” prensibine uygun yöntemlerle tedavi edilmektedir. Özellikle abdominal organların da dahil olduğu ameliyatlara, yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle adımların çok daha dikkatli atılmasını gerektirmektedir. Örneğin; geniş serilerde %50’ye varan striktür, anastomoz kaçağı, fistül gibi komplikasyonlar ve %5-10 mortalite gelişebileceği belirtilmiş gastrik pull-up, halen özofagus atrezisi veya kanseri nedeniyle özofajektomi yapılmış hastalarda en sık kullanılan yöntemlerdendir.^[7]

Özofageal rekonstrüksiyonda asıl önemli olan nokta, özofageal güdükler arasındaki iletimi sağlayacak bağlantının sağ kalımıdır.^[8] Özofagusun

yetişkin yaşta görülen malign tümörlerinin yanı sıra; pediatrik grupta da sık karşılaşılan özofageal yanıklar ve atreziler, mikrocerrahi ve Gastrointestinal sistem (GİS) organ flepleri ile düzeltilmeye çalışılmakta; ancak, bu ameliyatlara yüksek morbidite/mortalitesi, ameliyatların başarısına gölge düşürmektedir. Özofago-gastrik anastomoz kaçağı nedeniyle mediastinit, striktürler sonucu disfajiye veya gastrik boşalma hızının azalmasına bağlı malnütrisyon, gastrik işlemlerin sık görülen ve yüksek mortaliteye neden olabilen komplikasyonlarıdır.^[9] Bunun yanında, kolonik transpozisyon flepleri, 1968'den beri kullanılmakta ancak benzer risklerin yanında, adenokarsinom gelişim ihtimalinin yüksek olması nedeniyle uzun dönemde daha büyük sorunlara yol açmaktadır.^[7,10,11] Bu nedenle diğer otolog rekonstrüktif seçenekler denenmiş; ancak benzer sorunlar yaşanmıştır. Lokal heterolog doku transferleri, otolog rekonstrüksiyon için başka bir örnektir. Deri ve kas içeren yakın dokularla rekonstrüksiyon, morbiditesinin daha düşük olduğu gösterilen bir tekniktir.^[12,13] Lokal fleplerin yanında, serbest doku aktarımları da denenmiştir. Serbest jejunale flep en sık kullanılan fleptir.^[7,12] Bunun yanında, serbest kolon flebi de kullanılabilir ancak, daha yüksek morbidite/mortalite nedeniyle öncelikle tercih edilmemektedir.^[14]

Bu noktada bilinmelidir ki; türler arası nakillerin bile uygun şartlarda sağlanabildiği teknolojik gelişmeler, aynı türdeki bireyler arası nakillerin daha başarılı olabildiğini sağlamaktadır. Özofagus nakilleri de literatürde denenmiş ancak morbidite

endişesi ile rafa kaldırılmıştır. Bu konunun incelenmesi için; PubMed taraması yapıldı ve 'esophageal transplantation' ve 'reconstruction' terimlerine uyan tüm makaleler araştırıldı. Özofageal transplantasyon ile ilgili değerlendirmeye alınan 769 adet yayın incelendi. Yazı dili İngilizce olmayan yayınlar, değerlendirmeye alınmadı. Özofageal rekonstrüksiyonda, ksenogreftler dahil gerçek transplantasyonu ifade eden on adet yayın inceleme alındı (Tablo 1).^[15-24]

İlk kez 1999'da sıçanlarda tanımlanan özofageal transplantasyon,^[21] sonraki yıllarda insanda sadece bir kez denenmiş ve yaklaşık iki yıllık takipte başarılı olarak raporlanmıştır.^[20] Genellikle bu konudaki yayınların, hayvanlar üzerinde deneysel amaçlı yapıldığı görülmüştür. Köpekler üzerinde, domuz derisinden elde edilen ksenogreftler ve kas izogrefti ile özofagus elde edilmiştir.^[15] Ayrıca, özofagusun, aselüler ksenogreftler ile rekonstrükte edildiği de ifade edilmektedir.^[17] Aselüler özofageal doku, matris kök hücreleri sayesinde selülerite kazandırılarak, sıçanlarda başarı ile nakledilmiştir.^[19] Aslına bakılırsa; organ olarak özofagusun nakli, sadece dört yayında görülebilmektedir. Bunların üçü, sıçanlar üzerinde yapılan uygulamaların sonuçlarını belirtmektedir.^[20,22,23] ve deneysel çalışmaların ötesine geçememektedir. İmmünsüpresan olarak siklosporin ya da takrolimus tercih edilmiştir.^[20,23] İmmünsüpresyon gereksinimi nedeniyle, endikasyon halen oldukça kısıtlıdır. 1989'da yapılan araştırmada, transplante edilen jejunuma karşı gelişen reaksiyonlar kaydedilmiştir.^[25] Bu nedenle, antijenitesi yüksek olan GİS nakillerinde immün-

Tablo 1. Özofagus nakli yayınları

Yazar	Denek	Amaç
Badylak ve ark. ^[15]	Köpek	Ekstrasellüler matris çatısında deri ksenogrefti yaşatılması
Greenhill ve ark. ^[16]	Sıçan	Allojen doku kültürü nakli
Isch ve ark. ^[17]	Köpek	Ksenogreft aselüler dermal matris ile doku çatısı oluşturulması
Perrod ve ark. ^[18]	Domuz	Aselüler allogreft ile özofageal striktürün engellenmesi
Sjögvist ve ark. ^[19]	Sıçan	Aselüler allogreft ile özofagus nakli
Uygun ve ark. ^[20]	Sıçan	Özofagus allogreft nakli
Vakili ve Kim ^[21]	İnsan*	Dokuz yaşındaki kız hastada geniş intraabdominal eksizyon sonrası çoklu organ nakli
Yamataka ve ark. ^[22]	Sıçan	Omental cepte, fetal özofagus allogrefti yaşatılması
Yamataka ve ark. ^[23]	Sıçan	Omental cepte, yenidoğan özofagus allogrefti yaşatılması
Zhi ve ark. ^[24]	Köpek	Domuz deselülerize deri allogreft tüpü ile özofagus rekonstrüksiyonu

* Tek insan özofagus alıcısının belirtildiği yayın.

süpresif gereksinimi kesin görünmektedir.^[2] Bunun için de karaciğer nakillerinde de sık kullanılan takrolimus ve siklosporin, yakın dönemde karşılaştırılmış ve takrolimusun daha iyi olduğu; ancak nakil sonrası diyabet riskini daha fazla artırdığı sonucuna varılmıştır.^[26]

Pek çok immün modülatör ilaç ve kombinasyon protokolü vardır. Ancak, tüm bu ilaçların yan etkileri nedeniyle, morbidite sorunu da ortaya çıkar. Zaten transplant nedeniyle Graft-versus-host hastalığı tehlikesinde olan kişi, immünsüpresan tedavi nedeniyle enfektif ajanlara da açık hale gelir. Ayrıca, kanser gelişim riskini de artıran kemoterapötikler nedeniyle, GİS de tehlikededir.^[27] Bu nedenle özofagus nakli, sınırlı endikasyonlarla yapılabilecektir. Örneğin; zaten nakil uygulanmış bir birey, farmakolojik desteğine devam ederek özofageal transplant için tekrar başvurabilir. Serbest flep ameliyatlarında dahi abdomenin açılması gerektiği için, morbidite ve mortalite riski düşürülmüş olur. Ancak, uzun süreli immünosüpresyon gereksinimi ve kan dolaşımındaki karmaşıklık nedeniyle, son on yılda bu yöntem terk edilmiş görünmektedir.^[28] Ne var ki; transplantasyon biyolojisinde ulaşılan yeni ufuklar, beraberinde yeni olanakları da getirmektedir.

1976'da bildirdiği teknikle ilk kök hücre naklini uygulayan ve bu çalışmasıyla 1990'da Nobel Tıp Ödülü'ne ortak olan Donnall'dan beri, birçok kök hücre deneyi bildirilmiştir.^[29] Bu çalışmalar, öyle bir noktaya gelmiştir ki; artık, piyasada ticari bir kök hücre preparatı bile bulunmaktadır.^[30] Kök hücre çalışmaları giderek yaygınlaşırken, nakil çalışmalarına da yayılması uzun sürmemiştir. Gerek kök hücre mantığına yönelik çalışmalar, gerekse kullanım alanlarının araştırılması devam etmektedir. Gelecekte birçok farklı alanda yer bulacağına işareti olan pek çok çalışma literatürde bildirilmiştir. Açık açılı glokom modelinin kök hücre kullanılarak tedavisi,^[31] limbal hücre yetmezliğinin kök hücreler ile tedavisi,^[32] oftalmolojide açılan ufuklara birer örnektir. Son 20 yılda bu konudaki belki de en önemli gelişme; 1997 yılında doku immünojenite toleransının değiştirilebileceğinin keşfidir.^[33] Nakil toleransının artırılması için timik inhibisyonun engellenmesi,^[34] donör hematopoetik kök hücrelerin de eş zamanlı nakli^[35] veya avasküler nakil ile izolasyon yöntemleri denenmiş ve kısmen başarılı olmuştur.^[36] Viral/bakteriyel bir bariyer ile izolasyon oluşturularak transplantın korunması, kısmi

başarı ile sağlanabilmiştir.^[37,38] Bu araştırmalarda kullanılan yöntemler ve immün sistemi baskılamaya yönelik ilaçlar aracılığıyla transplant alıcısının transplantı reddetmesi önlenabilir. Ancak, bu nedenle kullanılan farmakolojik ajanlar, hastayı enfeksiyonlara açık hale getirmektedir.^[39] Halbuki kar/zarar oranına bakıldığında, diğer organların da nakilini engelleyen bu durum; kimerizmin (chimerism) sağlanması ile giderilebilir. Bu sayede, özofageal dokular da dahil tüm antijenlerin nakli mümkün olabilir.

Genetik kimerizm, birden fazla bireye ait genetik kodların, aynı organizmada aynı anda bulunması demektir.^[40] Önceleri nadir görülen bir olgu olarak bahsedilirken; şu anda otoimmün hastalıkların temelinde yatan bir neden olabileceği tartışılmaya başlamıştır.^[41] Hatta kan grubu kimerizmi sık karşılaşılan bir durumdur.^[42] Bu duruma neden olarak, fetomaternal ya da materno-fetal, ikizler arası transfüzyonla genetik kod transferi gösterilmektedir.^[41] Deneylerde, nakil hastalarındaki kimerizasyondan bahseden birçok çalışma ise; bu etkiyi immünojenik ön şartlamayı sağlayacak mezenkimal veya hematopoetik kök hücre tedavilerine bağlamaktadır.^[43] Genetik kimerizmin eldesi için hemopoetik ve mezenkimal kök hücrelerin kullanılmaya başlaması ile transplant alıcılarında toleransın arttığı, pek çok yazıda bildirilmiştir.^[36,44-47] Hatta sıçan adipöz kök hücrelerinde, insan antikorlarının hedefi olabilecek antijenlerin düşük düzeyde var olduğu gösterilmiş; bu sayede, ksenograft olarak bile kök hücre tedavisi uygulanabileceği hipotezi, literatürün odak noktalarından biri haline gelmiştir.^[48]

Sonuç olarak, bilim dünyası, kimerizmin keşfi ve kök hücre çalışmalarının yaygınlaşması sayesinde, artık doku toleransının modifiye edilebilirliğinden söz edebilmektedir. Bu nedenle onkolojik tedaviler, konjenital deformiteler veya travmatik organ ve doku kayıplarının, bireyler arası veya türler arası nakiller ile giderilebilmesinde önemli bir silah elde edilmiş olabilir. Örneğin; özofagus, hayati öneme haiz olmayan bir organdır. Ancak yokluğu, yaşam kalitesi ve uzun dönem morbidite-mortalite nedeniyle çözülmesi gereken bir sorundur. Özofageal transplantasyon, henüz derinlemesine incelenmediği için; vazgeçilmemesi gereken bir yöntemdir. Gelişen teknoloji ve yeni keşifler, önceki işlemlerin morbiditesi halen yüksek olmasına rağmen; nakil morbiditesini düşürerek, nakli birinci tercih haline getirebilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160:277-82.
- Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351:2678-80.
- Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Ozkan O, Hadimioglu N. Uterus transplantation from a deceased donor. Fertility and Sterility. *Fertil Steril* 2013;100 e41.
- Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I, et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril* Nov;100:1358-63.
- Moon DB, Lee SG. Liver transplantation. *Gut Liver* 2009;3:145-65.
- Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371:549-58.
- Kim Evans KF, Mardini S, Salgado CJ, Chen HC. Esophagus and hypopharyngeal reconstruction. *Semin Plast Surg* 2010;24:219-26.
- Wormuth JK, Heitmiller RF. Esophageal conduit necrosis. *Thorac Surg Clin* 2006;16:11-22.
- Chen KN. Managing complications I: leaks, strictures, emptying, reflux, chylothorax. *J Thorac Dis* 2014;6:355-63.
- Sieber AM, Sieber WK. Colon transplants as esophageal replacement: cineradiographic and manometric evaluation in children. *Ann Surg* 1968;168:116-22.
- Wilkins EW Jr. Long-segment colon substitution for the esophagus. *Ann Surg* 1980;192:722-5.
- Kabuto T, Doki Y, Ishikawa O, Imaoka S, Kurita T, Yoshino K. Reconstruction of the cervical esophagus using cutaneous or musculocutaneous flaps. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2001;102:653-8. [Abstract]
- Abbasidezfouli A, Ansari D, Sheikhy K, Abarkar M, Sadeghbeigi F, Abbasidezfouli S, et al. Experimental replacement of esophagus with a short segment of trachea. *J Surg Res* 2016;201:94-8.
- Chen HC, Rampazzo A, Gharb BB, Wong MT, Mardini S, Chen HY, et al. Motility differences in free colon and free jejunum flaps for reconstruction of the cervical esophagus. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:1410-6.
- Badylak SF, Vorp DA, Spievack AR, Simmons-Byrd A, Hanke J, Freytes DO, et al. Esophageal reconstruction with ECM and muscle tissue in a dog model. *J Surg Res* 2005;128:87-97.
- Greenhill C. Oesophagus: tissue-engineered oesophagus successfully transplanted in rats. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:330.
- Isch JA, Engum SA, Ruble CA, Davis MM, Grosfeld JL. Patch esophagoplasty using AlloDerm as a tissue scaffold. *J Pediatr Surg* 2001;36:266-8.
- Perrod G, Rahmi G, Pidial L, Camilleri S, Bellucci A, Casanova A, et al. Cell Sheet Transplantation for Esophageal Stricture Prevention after Endoscopic Submucosal Dissection in a Porcine Model. *PLoS One* 2016;11:e0148249.
- Sjöqvist S, Jungebluth P, Lim ML, Haag JC, Gustafsson Y, Lemon G, et al. Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats. *Nat Commun* 2014;5:3562.
- Uygun I, Okur MH, Aydogdu B, Ozekinci S, Otcu S. Esophageal transplantation in the rat. *J Pediatr Surg* 2013;48:1670-5.
- Vakili K, Kim HB. Partial esophageal transplantation is possible as part of a multivisceral graft. *Am J Transplant* 2014;14:720-3.
- Yamataka A, Kato Y, Ohshiro K, Miyazaki E, Wang K, Miyano T. Fetal esophageal transplantation in rats: a treatment option for long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1999;34:1638-40.
- Yamataka A, Wang K, Kobayashi H, Unemoto K, Miyahara K, Sueyoshi N, et al. Transplantation of newborn esophagus: an experimental study. *J Pediatr Surg* 2001;36:1255-7.
- Zhi FC, Zhang LJ, Peng XF, Wu XH, Pan DS, Wan TM, et al. Experimental reconstruction of dog's esophagus with biotype artificial esophagus. *Chin J Dig Dis* 2003;4:168-73.
- Uchida L, Harii K. Experimental replacement of the cervical esophagus in rats with a jejunal free transplantation. *Laryngoscope*. 1989;99:837-41.
- Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005161.
- Eckerström F, Maagaard M, Pilegaard HK. Successful resection of oesophageal adenocarcinoma 16 years after heart transplantation-a case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;21:26-8.
- Gaujoux S, Le Balleur Y, Bruneval P, Larghero J, Lecourt S, Domet T, et al. Esophageal replacement by allogenic aorta in a porcine model. *Surgery* 2010;148:39-47.
- Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:895-902.
- Kurtzberg J, Prockop S, Teira P, Bittencourt H, Lewis V, Chan KW, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Biol Blood Marrow*

- Transplant 2014;20:229-35.
31. Abu-Hassan DW, Li X, Ryan EI, Acott TS, Kelley MJ. Induced pluripotent stem cells restore function in a human cell loss model of open-angle glaucoma. *Stem Cells* 2015;33:751-61.
 32. Bobba S, Chow S, Watson S, Di Girolamo N. Clinical outcomes of xeno-free expansion and transplantation of autologous ocular surface epithelial stem cells via contact lens delivery: a prospective case series. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:23.
 33. Brent L. The discovery of immunologic tolerance. *Hum Immunol* 1997;52:75-81.
 34. Elster EA, Hale DA, Mannon RB, Cendales LC, Swanson SJ, Kirk AD. The road to tolerance: renal transplant tolerance induction in nonhuman primate studies and clinical trials. *Transpl Immunol* 2004;13:87-99.
 35. Delis S, Ciancio G, Burke GW 3rd, Garcia-Morales R, Miller J. Donor bone marrow transplantation: chimerism and tolerance. *Transpl Immunol* 2004;13:105-15.
 36. Fehr T, Sykes M. Tolerance induction in clinical transplantation. *Transpl Immunol*. 2004;13:117-30.
 37. Adams AB, Pearson TC, Larsen CP. Heterologous immunity: an overlooked barrier to tolerance. *Immunol Rev* 2003;196:147-60.
 38. Williams MA, Tan JT, Adams AB, Durham MM, Shirasugi N, Whitmire JK, et al. Characterization of virus-mediated inhibition of mixed chimerism and allospecific tolerance. *J Immunol* 2001;167:4987-95.
 39. Leonard DA, Cetrulo CL Jr, McGrouther DA, Sachs DH. Induction of tolerance of vascularized composite allografts. *Transplantation* 2013;95:403-9.
 40. Greely HT. Defining chimeras...and chimeric concerns. *Am J Bioeth* 2003;3:17-20.
 41. Yunis EJ, Zuniga J, Romero V, Yunis EJ. Chimerism and tetragametic chimerism in humans: implications in autoimmunity, allorecognition and tolerance. *Immunol Res* 2007;38:213-36.
 42. van Dijk BA, Boomsma DI, de Man AJ. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *Am J Med Genet* 1996;61:264-8.
 43. Scalea JR, Tomita Y, Lindholm CR, Burlingham W. Transplantation Tolerance induction: Cell Therapies and Their Mechanisms 2016;7:1-12.
 44. Delis S, Ciancio G, Burke GW, Garcia-Morales R, Miller J. Donor bone marrow transplantation: chimerism and tolerance. *Transpl Immunol* 2004;13:105-15.
 45. Hammerman MR. Applications of organ precursor cell therapy: can lessons from embryonic kidney transplantation be applied to the endocrine pancreas? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:23-9.
 46. Kantarcioglu M, Caliskan B, Demirci H, Karacalioglu O, Kekilli M, Polat Z, et al. The efficacy of mesenchymal stem cell transplantation in caustic esophagus injury: an experimental study. *Stem Cells Int* 2014;2014:939674.
 47. Kantarcioğlu M, Demirci H, Avcu F, Karşlıoğlu Y, Babayigit MA, Karaman B, et al. Efficacy of autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2015;26:244-50.
 48. Jia Y, Zhao Y, Wang L, Xiang Y, Chen S, Ming CS, et al. Rat adipose-derived stem cells express low level of α -Gal and are dependent on CD59 for protection from human xenoantibody and complement-mediated lysis. *Am J Transl Res* 2016;8:2059-69.