

T.C
ÇUKUROVA UNIVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTUSU
İMMUNOLOJİ BİLİM DALI

BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA
SİTOKİNLER VE HÜMORAL
İMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI

54853

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

TEZ YONETİCİSİ
Prof.Dr.Eren ERKEN

Biyolog
SUZAN AYLANTKİN

ADANA - 1996

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ç.Ü.SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İç.Hast.İmmünoloji MASTER tezi olarak hazırladığı "Böbrek Transplantasyonunda ..Sitokinler ve Hümorale İmmünitenin Arıstırılması"....." başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Gereğini arz ederiz.

20 / 9 / 1996

Başkan : Prof.Dr.Eren Erken

Eren Erken

Üye : Prof.Dr.Yahya Sağlıker

Y. Sağlıker

Üye : Yard.Doç.Dr.Kamuran Konca

Konca

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 2-10-1996 gün ve 24/92-7 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Güneş Yürecik
Enstitü Müdürü
Prof.Dr.Güneş YÜRECİK

TESEKKUR

İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Danışmanım sayın Prof.Dr.Eren Erken'e bana master yapma imkanı sağladığı için ve tezimin her aşamasında yardımcı olduğu için saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım biyolog arkadaşım sayın Ramazan Güneşacı'ra ve tüm immünoloji Bilim Dalı personeline teşekkür ederim. Ayrıca benden yardımlarını esirgemeyen Üroloji Polikliniği ve Cerrahi Transplantasyon Birimindeki arkadaşlara da teşekkür ederim.

SBE-94 E-31 no'lu projeyi destekleyen Çukurova Üniversitesi ve Araştırma Fonuna ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA:
* SEKİL VE TABLO LİSTESİ.....	I-II
* ÖZ.....	III
* ABSTRACT.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAC.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TRANSPLANTASYON İMMUNOLOJİSİ.....	2
2.1.1. Doku uygunluk antijenleri.....	3
2.1.2. Rejeksiyon.....	4
2.2. SİTOKİNLER.....	5
2.2.1. Sitokinlerin genel özellikleri.....	6
2.2.2. Sitokinlerin fonksiyonları.....	7
2.2.3. İnterlökinler.....	7
2.2.4. Koloni stimüle edici faktörler(CSF).....	12
2.2.5. İnterferonlar(INF).....	12
2.2.6. Tümör nekrozis faktör(TNF).....	13
2.2.7. Transforme edici büyüme faktörü(TGF- β).....	13
2.3. C-REAKTİF PROTEİN(CRP).....	14
2.4. BETA-2 MİKROGLOBULİN(β_2M).....	15
2.5. İMMUNOGLOBULİNLER.....	16
2.5.1. İmmüoglobulin G (IgG).....	18
2.5.2. İmmüoglobulin M (IgM).....	18
2.5.3. İmmüoglobulin A (IgA).....	19
2.5.4. İmmüoglobulin E (IgE).....	19
2.5.5. İmmüoglobulin D (IgD).....	20
3. GEREK VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUC.....	46
6. KAYNAKLAR.....	51
7. ÖZGEÇMİŞ.....	55

SEKIL VE TABLO LİSTESİ

SAYFA:

SEKIL 1:	Kontrol grubu ve renal transplant hastalarının ameliyattan önce ve sonraki çeşitli dönemlerdeki serum IL-6 düzeylerinin dağılımı.....	41
SEKIL 2:	Kontrol grubu ve renal transplant hastalarının ameliyattan önce ve sonraki çeşitli dönemlerdeki serum CRP düzeylerinin dağılımı.....	42
SEKIL 3:	Kontrol grubu ve renal transplant hastalarının ameliyattan önce ve sonraki çeşitli dönemlerdeki serum Beta-2 mikroglobulin düzeylerinin dağılımı.....	43
SEKIL 4:	Transplant olgularında ameliyat öncesi(A0), ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2), bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum IL-6 düzeyleri.....	44
SEKIL 5:	Transplant olgularında ameliyat öncesi(A0), ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2), bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum CRP düzeyleri.....	44
SEKIL 6:	Transplant olgularında ameliyat öncesi(A0), ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2), bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri.....	45
SEKIL 7:	Transplant olgularında ameliyat öncesi(A0), ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2), bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum IgG,IgM ve IgA düzeyleri.....	45
TABLO I	: Sitokinler ve özellikleri.....	30
TABLO II	: Alıcı ve vericilerde HLA-DR,ABC sonuçları ve HLA uyumsuz antijen sayısı.....	31
TABLO III	: Olgularımızın IL-6,CRP,IgG,IgM,IgA, β_2 M değerlerinin ortalama±standart sapmaları.....	32

TABLO IV	: Renal transplant hastalarının transplantın farklı dönemlerindeki serum IL-6 değerlerinin kendi aralarındakarsılaştırılması.....	33
TABLO V	: Renal transplant hastalarının transplantın farklı dönemlerindeki serum CRP değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması.....	34
TABLO VI	: Renal transplantasyon hastalarının transplantın çeşitli dönemlerindeki IgM değerleri.....	35
TABLO VII	: Renal transplant hastalarının transplantın çeşitli dönemlerindeki IgG değerleri.....	36
TABLO VIII	: Renal transplantasyon hastalarının transplantın çeşitli dönemlerindeki IgA değerleri.....	37
TABLO IX	: Renal transplant olgularının serum IgG, IgM, IgA değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması.....	38
TABLO X	: Olgularımızın IgG, IgM, IgA değerleri arasındaki korelasyon(11olgu).....	39
TABLO XI	: Transplant hastalarının serum beta-2 mikroglobulin değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması.....	40

ÖZ

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek transplantasyonu uygulanan 11 hasta da ve 25 sağlıklı kontrolde ELISA yöntemiyle Interlökin-6(IL-6) düzeyleri, RID yöntemiyle C-Reaktif Protein(CRP) ve β_2 Mikroglobulin(β_2 M) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca yalnız hasta grubunda RID yöntemiyle immünoglobulin G(IgG), immünoglobulin M(IgM) ve immünoglobulin A(IgA) düzeyleri ölçüldü.

Transplantasyondan hemen sonra alınan kan örneklerinde serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdi. IL-6 düzeyindeki artışı takiben ilk 24 saatte akut faz cevabı şeklinde CRP artışı gözlemlendi. Hastalardan daha sonra alınan kan örneklerinde CRP'nin giderek normale yakın değerlere dönmesi, IL-6'nın da cut off değerinin altına inmesi hastalarımızın organ nakline uyumlu bir immün yanıt verdiğini ortaya koymaktadır.

Hasta grubunda immünoglobulin düzeyleri kitin kendi normal değerlerine oranla ya normal ya da hafif artmış olarak bulundu.

Hastalardan alınan tüm örneklerde β_2 M düzeyinde giderek azalma gözlemlendi. Bu durum olgularımızın renal fonksiyonunun iyi olduğunu ve rejeksiyon belirtisi olmadığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler:Böbrek transplantasyonu, Interlökin-6, C-Reaktif Protein, β_2 Mikroglobulin, Immünoglobulinler.

CYTOKINES AND HUMORAL IMMUNITY IN RENAL TRANSPLANTATION

ABSTRACT

In this study, 11 cases with chronic renal failure who were undergone renal transplantation and 25 healthy controls have been encountered. Serum IL-6 levels were studied in patients and healthy controls by microelisa, serum CRP and β_2 M levels by RID. Serum IgG, IgM and IgA levels were measured in the patient group by RID.

Serum IL-6 levels of the patient group was significantly higher than those of controls, 1 hour after transplantation.

CRP levels of renal transplant recipients were elevated 24 hours after transplantation.

Serum immunoglobulin measurements (IgG, IgM, IgA) were found to be normal or a little increased in the patient group.

Serum β_2 M levels of the patient group were higher than those of controls. Serum β_2 M levels were observed to be decreased in all of the patients' samples after transplantation.

Key words: Renal transplantation, Interleukin-6, C-Reactive Protein, β_2 -Microglobulin, Immunoglobulins.

1. GIRIS VE AMAC

Görev yapamayan organ ve dokuları değiştirmek için eski yıllardan beri oldukça çaba harcanmış, son yıllarda bu konuda araştırmalar yoğunlaştırılarak organ nakli uniteleri geliştirilmiştir. Başta böbrek ve kemik iliği olmak üzere bir çok doku veya organ transplantasyonu günümüzde yaygın olarak kullanılan klinik tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Transplantasyonun başarisında önemli olan faktörler arasında; cerrahi teknik, organın uygun şekilde alınıp uygun şartlarda korunması, yeterli sayıda organ veya doku bulunması, genel destek tedavisinin başarısı, enfeksiyondan korunma gibi faktörler yanında en önemli konulardan birisi olayın immünolojik yanıdır.

Doku aktarımında aktarılan doku antijenlerinin, aktarıldıkları organizmada doğurdukları immünolojik olaylar büyük önem taşımakta ve aktarılan dokunun başarılı olup olamayacağı hususu bu immünolojik olaylara bağlı bulunmaktadır.

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek transplantasyonu uygulanan 11 hastanın ameliyat öncesi, ameliyattan hemen sonrası, 24 saat sonrası, bir hafta ve bir ay sonrası serumlarında IL-6 sitokininin, IgM, IgG, IgA immünoğlobulinlerinin, CRP ve Beta-2 mikroglobulin düzeylerinin rolünü ve önemini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TRANSPLANTASYON İMMUNOLOJİSİ

Transplantasyon: Bir canlıdan başka bir canlıya "greft ya da yama" olarak isimlendirilen hücre, doku veya organların aktarılması işlemidir. Başta böbrek ve kemik iliği olmak üzere birçok doku veya organ transplantasyonu günümüzde yaygın olarak kullanılan klinik tedavi yöntemleri arasına girmiştir. Greft aktarımı kişinin bedeninin bir bölümünden diğer bölümüne yapılıyorsa buna otoplast adı verilir. Kalıtsal olarak aynı kişilerin arasında yapılan organ aktarımı izogreft, farklı türden canlılar arasında yapılan organ aktarımı ksenogreft veya heterogreft, aynı tür içinde farklı kalıtımda bireyler arasında gerçekleştirilen greft aktarımı ise allogreft olarak adlandırılır ve allogreft üzerindeki yabancı moleküller, alıcının immün sisteminde alloantijenler olarak tanınırlar (14,16,22).

Transplantasyonun başarısında önemli olan faktörler arasında; cerrahi teknik, organın uygun şekilde alınıp uygun şartlarda korunması, yeterli sayıda organ veya doku bulunması, genel destek tedavisinin başarısı, enfeksiyondan korunma gibi faktörler yanında en önemli konulardan birisi olayın immünolojik yanıtıdır. Alıcı ve vericide diğere karşı immün yanıtın başlaması ve sürmesinde en önemli olan antijenlerin major histocompatibilite antijenleri (MHC) (insanda HLA-antijenleri) olduğu bilinmektedir. Bu antijenlerin yanında, ABO kan grubu antijenleri ve Lewis gibi bazı alt grupların monosit ve endotel hücrelerde bulunan farklı bir antijen sisteminin ve henüz hakkında yeterli oranda bilgi sahibi olmadığımız diğere minör transplantasyon antijenlerinin de rol oynadıkları bilinmektedir.

Böbrek transplantasyonunu model olarak alacak olursak; pratikte önce ABO antijenlerinin uyumlu olmasına bakılır, sonra alıcıda vericiye karşı hazır antikorların olup olmadığı lenfosit karşılaşım testi şeklinde tanımlayabileceğimiz bir testle araştırılır. Alıcı ve verici arasında kan grubu ve lenfosit

karsılaşım testinin bir sakınca göstermemesi halinde, alıcı veya verici adayları arasında HLA antijenleri en uygun olan alıcı ve verici çifti kullanılır. Bu uyum canlı akraba vericilerinde mümkün olursa tam uyumlu kardeşin verici olarak kullanılması ile, mümkün olmazsa en fazla uyumu olan akrabanın seçilmesi ile sağlanmaktadır. Kadavra vericilerinde ise, verici bulunduğu bekleyenler arasında HLA antijenleri en fazla uyanın tercih edilmesi ile sağlanmaya çalışılmaktadır (48).

2.1.1. Doku Uygunluk Antijenleri

Türler ve bir türün bireyleri arasında farklı antijenler bulunduğu gibi, bir bireyin dokuları arasında da antijenite yönünden farklılıklar vardır. Doku atılım reaksiyonlarında rol oynayan antijenlere doku uygunluk antijenleri (Majör histocompatibilite-MHC antijenleri) veya transplantasyon antijenleri denilmektedir. İnsan hücrelerinde bulunan bu doku uygunluk antijenlerine HLA (human leukocyte antigen: insan lökosit antijeni) adı verilmektedir. Güçlü histokompatibilite antijenlerini kodlayan genlerin insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde 4 sentimorganlık bir segmenti tuttuğu gösterilmiştir. Bu gen kompleksine "major histokompatibilite kompleksi (MHC)" denmektedir. Bütün vertebralılarda MHC vardır. MHC klas-I, klas-II ve klas-III olmak üzere yapı ve fonksiyonları farklı üç bölgeden oluşur. Klas-I genleri B, C ve A loküslerinden, segmentin sentromere daha yakın yerinde bulunan klas-II genleri de DP, DQ ve DR loküslerinden oluşurlar. Çok yeni olarak, MHC klas-I ailesi içinde HLA-A, B, C'den başka, HLA-E, F ve G moleküllerini kodlayan loküsler bulunmuştur. Klas-I ve klas-II bölgeleri arasında, kompleman sisteminin C4, C2 ve faktör B komponentlerini kodlayan klas-III bölgesi yer alır. Klas-III ile HLA-B arasında tümör nekroz faktörü (TNF) kodlayan genler yer alır (22,35).

Genel olarak HLA'nın transplantasyon üzerindeki etkisi incelenirken HLA-DR, HLA-B ve HLA-A antijenleri göz önünde tutulmaktadır. HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-C antijenlerinin

transplantasyonun başarısı üzerindeki etkileri konusunda henüz kesin bilgilere sahip değiliz (48).

2.1.2. Rejeksiyon (Doku Reddi)

Doku veya organ transplantasyonlarının karşısındaki en önemli engel aktarılan doku veya organdaki farklı (allogenik) antijenlerin alıcı tarafından tanınması ve o antijenlere yönelik immün yanıtla takılan organ veya dokunun yıkılması, dışlanmasıdır. Bu olaya organ veya dokunun reddi yada atılımı adı verilir. Klinik ve deneysel transplantasyonlarda red yanıtı hiperakut rejeksiyon, akut rejeksiyon ve kronik rejeksiyon olmak üzere üç şekilde karşımıza çıkmaktadır (46,48).

Organizmada oluşabilecek neoplastik hücreleri yok etmekle görevli olan NK(natural killer=doğal öldürücü) hücrelerinin de organ transplantasyonunda allogreft hücrelerinin tahribinde etkinlik gösterdiği ve allogreft reddine yardım etmesinin muhtemel olduğu gösterilmiştir (4,18).

Hiperakut Rejeksiyon: Transplantasyon sırasında aktarılan grefte karşı antikörlerin hazır bulunması halinde hiperakut red yanıtı ortaya çıkabilir. Antikörler süratle antijenlerle reaksiyona girer, immün adherans ve kemotaksis nedeniyle damar içi alanlarda trombosit ve polimorf lökositler aglutine olarak trombuslar teşkil ederler, red olayı beklenen idrarın gelmemesi ile belli olur. Bütün bu olaylar greftin aktarılmasını takip eden bir kaç saat içinde gelişir. Bu tür red yanıtı şu durumlarda görülmektedir.

-Deneysel ksenogreftler

-İkinci red yanıtı

-Verici ve alıcının ABO uyumsuzluğu

-Allogreft antijeniyle önceden karşılaşmış alıcı (gebelik, kan transfüzyonları vb.) (13,46).

Akut Rejeksiyon: En çok ilk üç ay içinde meydana gelir. Hücresel immünite ve immünoglobulinler aracılığıyla oluşur (13).

Akut hücresel rejeksiyon: Bu tip atılımda paransim hücrelerinin nekrozu karakteristiktir. Red, genellikle greft

bölgesine infiltre olan T lenfositleri, NK hücreleri ve makrofajlarla oluşturulur. Özellikle CD8⁺ sitotoksik T lenfositleri, akut hücre sel redde en önemli hücre tipini teşkil eder. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar endotel hücrelerin akut hücre sel rejeksiyonun hem afferent hem de efferent fazında etkili olduğu hakkında fikir vermektedir. Akut hücre sel rejeksiyonun afferent fazı konağın allospesifik T hücrelerinin aktivasyonuna, proliferasyonuna ve sitokin ürünlerine bağlıdır (14,41).

Akut humoral rejeksiyon: Akut humoral red, greftin kan damarlarının endotel hücrelerinin nekrozlaşmasıyla karakterizedir. En önemli histolojik bulgu trombozlardan ziyade vaskülitis oluşmasıdır. Bu tip red olayında endotel hücrelerindeki alloantijenlere karşı gelişmiş IgG yapısındaki alloantikörlerle, komplement en etkili faktörlerdir (14).

Kronik Rejeksiyon: Transplantasyondan sonra aylar ve seneler içinde herhangi bir zamanda meydana gelebilir. İmmüoglobulinler aracılığıyla oluşturulur. Verici ve alıcı arasında transplantasyon antijenlerinin oransal uyumsuzluğu sonucu ortaya çıkmaktadır (13,17,46).

Bir greftin kronik rejeksiyonunun oluşmasında rol alan risk faktörleri bilhassa perioperatif periyod ve histoinkompatibilitiyi içerir. Donor yaşı, akut rejeksiyon olaylarının şiddeti, infeksiyonlar (özellikle CMV) ve alıcıdaki muhtemel lipid anormallikleri de bu olayda önemlidir (19).

2.2. SITOKİNLER

İmmün sistemin etkin olma yollarından birisi de aktif maddeler salgılamalarıdır. Bu aktif moleküller organizmada lenfositler başta olmak üzere bir çok hücre tarafından salınabilirler ve birçok fizyolojik olayda önemli rolleri vardır. Bu moleküllerin değişik hücrelerden salınanlarına sitokinler, T ve B lenfositleri tarafından oluşturulanlarına lenfokinler ve genel olarak da interlökinler denir. Monositler veya makrofajlar tarafından üretilen ve immün sistem hücreleri arasında iletişimi ve

aktivasyonu sağlayan mediatörler ise "monokinler" olarak adlandırılırlar (3,16).

Bu mediatörlerin görevi genellikle lokal, bazen de sistemik yangısal reaksiyonlarda hücreler arası sinyaller ile tepkinin düzenlenmesidir. Genelde sitokinler hormonlar gibi belirli bezlerden değil, serbest hücrelerden salgılanır. Sitokinler lökositler ve diğer hücrelerin hareketlerine, gelişmelerine ve farklılaşmalarına etki yaparak, konağın yabancı antijenlere ve zarar verici etkenlere karşı reaksiyonlarını düzenlerler (14,16).

2.2.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok değişik özellikler göstermekle birlikte bazı ortak özelliklere sahiptirler (14).

- Hepsi küçük moleköl ağırlığında (<80kDa) salınan moleküllerdir ve glikoziledirler.

- Hemen hepsi immünitede rol oynar, inflamasyonu düzenlerler ve bu yanıtın siddeti ve süresini belirlemede önemli rol oynarlar.

- Genellikle lokal olarak oluşturulurlar ve o bölgede etkili olurlar, hormonlar gibi endokrin etki göstermezler.

- Son derece aktif moleküllerdir ve pikomolar yoğunluklarda etkili olurlar.

- Yüksek affiniteli hücre algacları ile etkileserek etkili olurlar ki bu algaclar hücre yüzeylerinde genellikle düşük sayıdadırlar (hücre başına 10-10.000).

- Interlökinlerin hücre yüzeyine bağlanması o hücrenin RNA, protein sentezi ve davranışını etkiler.

- Her bir interlökinin etkisi, yoğunluğu, etkilediği hücre tipi ve o sırada ortamda olan diğer interlökinlere bağlı olmak üzere değişkenlik gösterir.

- Interlökinler bir etkileşim ağı oluştururlar, bir interlökin diğerinin salınmasına, algacının oluşmasına veya durdurulmasına neden olabilir. Ayrıca interlökinler salgılandıkları hücreyi de etkileyebilirler (otokrin etki).

- Genellikle kendiliğinden ve bir reaksiyon sırasında salgılanan ve önceden depolanmayan mediatör maddelerdir.

- Interlökinlerin birden fazla farklı hücre üzerinde etki gösterebilme özellikleri pleiotropizm olarak adlandırılır.

2.2.2. Sitokinlerin Fonksiyonları

Sitokinler fonksiyonlarına göre şu şekilde sınıflandırılırlar.

- Doğal bağışıklığı sağlayanlar (Interferon, Tümör Nekrozis Faktör, Interlökin-1, Interlökin-6 ve Interlökin-8 familyası)

- Lenfositlerin aktivasyonunu, büyümesini ve diferensiyasyonunu düzenleyenler (Interlökin-2, Interlökin-4 ve Transforming growth faktör- β).

- Yangı oluşturan hücreleri aktive eden sitokinler (immün interferon, lenfotoksin, Interlökin-5)

- Hematopoiezisi stimule eden sitokinler (Interlökin-3, interlökin-7, granülosit-makrofaj koloni stimule eden faktör, granülosit koloni stimule eden faktör)

2.2.3. Interlökinler:

Interlökin-1 (IL-1): Interlökin-1'in esas kaynağı monositler ve tüm yerleşik makrofajlardır. Makrofajlar dışında T ve B lenfositleri, birçok endotelial ve epitelial hücreler, NK hücreler, mikroglia hücreleri ve mesangial hücreler IL-1 üretme yeteneğindedir (3,10,14,20).

IL-1 yapımını her türlü hücre hasarı yapan etki uyarabilir. IL-1'in IL-1 alfa ve IL-1 beta olmak üzere iki moleküler tipi vardır. IL-1 başlıca lenfositler olmak üzere birçok hücre tipinde, pekçok organ ve doku sistemlerinde etkili bir sitokindir. TNF gibi hem hastalıkta hem de konağın savunmasında rol oynayan bir mediatördür (33).

Interlökin-2 (IL-2) (T Hücre Büyüme Faktörü):

IL-2 T lenfositlerinden (özellikle TH(T4)), bu hücrelerin antijenlerle uyarımından sonra, salınır. Hem otokrin hem de parakrin özelliktedir, yani kendi salgıladığı hücreye ve yakınındaki T hücrelerine etki yapar. IL-2 4. kromozomda bulunan tek bir gen tarafından kodlanmaktadır, en önemli etkisi T lenfositlerini, B lenfositlerini ve NK(doğal öldürücü) hücrelerini onların aktivasyon sürecinin belirli noktasında iken çoğalmaya yöneltmesidir. IL-2 büyüme faktörü etkisinin yanı sıra T lenfosit sitotoksitesini de uyarır ve doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırır (3,16,39).

Interlökin-3 (IL-3): IL-3'un lenfositlerin proliferasyonunda öncül madde olduğu, ancak IL-2 ve interferonlara bağımlı lenfositlerde ve NK hücrelerinde etkili olmadığı tesbit edilmiştir. IL-3 hematopoiezisi düzenleyen birçok koloni uyarıcı faktörden birisidir. Bu faktör özellikle antijenle uyarılmış T lenfositlerinden salınır ve hemopoietik öncü hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenler (3,14).

Interlökin-4 (IL-4): IL-4'un ana kaynağı Th2 lenfositlerdir. İstirahat halindeki B hücrelerini uyarır, B hücresi gelişme ve farklılaşma faktörü olarak etki yapar. B lenfositlerinin IgG ve IgE izotiplerini yapmasını uyarır ve IgE reseptörü oluşumunu da arttırır. B lenfositlerinin uyarılmasında IL-2 ile sinerjik çalışır (3,14,16,32).

Interlökin-5 (IL-5): B hücresi growth faktör-2 veya T hücresi değişim faktörü olarak bilinir. IL-5, IL-2 ve IL-4 ile sinerjik etkili çalışarak B hücrelerinin değişim ve çoğalmalarında uyarıcı etki oluşturur. Böylece IL-5 daha fazla olgun B hücresi oluşumunu sağlayarak immünoglobulinlerin sentezini de (özellikle IgE ve IgA'ların) arttırırlar. Yardımcı T lenfositlerinden salınır ve antijenik uyarı almış B lenfositlerinin immünoglobulin sekrete eden plazma hücresine dönüşmesini uyarır. IL-5 eozinofilleri uyararak

gelişme ve farklılaşmasını stimüle eder ve aktif olgun eozinofillerin helmintler üzerine öldürücü etkisini aktive etmektedir (14,16).

Interlökin-6 (IL-6): Interferon- β 2, 26-kDa protein, B hücresi uyarıcı faktör-2 ve hybridoma growth faktör olarak da isimlendirilen bu interlökini yapan gen 7. kromozomda bulunur. IL-6 temelde T lenfositlerinden salgınır ve B lenfositlerinin farklılaşmasını uyarır. Ancak B hücreleri, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, mesangium hücreleri ve pek çok tümör hücreleri gibi çeşitli tipte lenfoid ve lenfoid olmayan hücreler tarafından da üretilmektedir. IL-6 multifonksiyonel bir sitokindir. İmmün cevap, hematopoezis ve akut faz reaksiyonlarını düzenler ve konağın savunma mekanizmasında merkezi bir rol oynar. IL-6'nın da bir sitokin reseptör proteinlerinin bulunduğu, diğer reseptör familyaları gibi bunların bir kısmının Ig benzeri yapılar gösterdikleri tesbit edilmiştir (1,23,29,47).

IL-6'nın salgılanmasına neden olan stimuluslar arasında IL-1, çeşitli antijen ve mitojenler, bakteriyel endotoksinler ve TNF yer almaktadır. Bu interlökin diğer sitokinlerin sentezlenmelerinde kofaktör olarak etkidığı gibi timositler ve T lenfositleri üzerinde de stimulatör rol oynar. IL-6'nın karaciğer hücreleri ve B lenfositleri üzerinde etkili olan 2 önemli fonksiyonu tanımlanmıştır.

1. Hepatositleri stimüle eden faktör(HSF) olarak da bilinen IL-6 karaciğerden, doku yaralanmaları-yangıları sırasında C-reaktif protein(CRP), fibrinojen gibi akut faz proteinleri olarak bilinen bazı plazma proteinlerinin sentezine sebep olur. Bu interlökin muhtemelen yangısal(iltihabi) yanıt sırasında kortikosteroid salgınmasında önemlidir. IL-6 ile oluşturulan plazma proteinlerinin özellikleri IL-1 ve TNF ile oluşturulanları tamamlayıcı niteliktedir.

2. IL-6 B hücrelerinin diferensiyasyonları sırasında aktive olmuş B hücrelerinin gecikmesi durumunda temel büyüme faktörü

olarak görev yapar. Bu etkisi plasmositomalar veya miyelomalar gibi malign plazma hücreleri için de geçerlidir. Özellikle aktive olmuş B lenfositleri üzerinde etkili olarak onların immüoglobulin yapacak olan plazma hücrelerine dönüşmesinde etkili olurlar (14,37,45).

Interlökin-7 (IL-7): Son yıllarda tanımlanan IL-7 kemik iliğindeki stroma hücreleri tarafından oluşturulur. T ve B progenitor hücrelerine etkili olarak gelişmelerini hızlandırır. Bu faktör aynı zamanda immatür timosit ve timositlerin proliferasyonunu da artırmaktadır. IL-7 dalak, timus ve böbrek hücrelerinden salınmaktadır. Temel kaynağının buralarda bulunan stromal hücreler olduğu gösterilmiştir (3,16).

Interlökin-8 (IL-8): IL-8 yapısal olarak homolog özellikteki birçok sitokinden ibaret bir aileye dahildir. Bu interlökin nötrofiller üzerinde daha etkili, eozinofiller, bazofiller ve lenfositler üzerinde daha az olmak üzere aktive edici ve kemotaktik etkiye sahiptir. Aynı zamanda T lenfositleri içinde kuvvetli kemotaktik aktiviteye sahip olup bu etkisini bütün T alt tiplerinde de gösterir. IL-8 makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerden salınabilmektedir. Bu interlökin salınması için en önemli uyarıcılar IL-1 ve tümör nekrozis faktördür. IL-8 ve bu familya ile ilgili sitokinler yangıda sekonder etkili mediatörler olarak görev yaparlar (42).

Interlökin-9 (IL-9): IL-9 önce farede T hücre büyüme faktörü olarak izole edilmıştır. İnsanda bu interlökinin eritroid öncü hücreleri uyardığı ve eritroid koloni oluşumunu arttırdığı gösterildi. Temel olarak T hücrelerinden salınan bu interlökinin geninin 5. kromozomun uzun kolunda olduğu bilinmektedir. T hücreleri üzerinde etkili değildir (11).

Interlökin-10 (IL-10): Başlangıçta sitokin sentezini inhibe edici faktör olarak tanımlanmıştır. Th(yardımcı T) lenfosit alt grupları, CD5⁺ B lenfositler ve monositler tarafından salgılanmaktadır. IL-10 B hücrelerinde MHC klas-II antijenlerin ekspresyonunu stimule eder. T lenfositlerin ve mast hücrelerinin farklılaşmasını hızlandırır. Monosit ve makrofajlar üzerine güçlü inhibitör etki gösterir. Böylece Th1 hücrelere antijen prezentasyonu engellenir ve sonuçta gama-INF üretimi inhibe olur. Ayrıca IL-10 direkt olarak IL-1, IL-6 ve TNF-alfa sentezini de inhibe eder (11,42).

Interlökin-11 (IL-11): IL-11 son zamanlarda tanımlanmış çeşitli stromal hücre kaynaklı ve hematopoietik hücreler üzerine etkili bir sitokindir. IL-3 ile sinerjistik etki gösterir ve kemik iliği kültürlerinde megakaryosit kolonilerinin oluşumunu stimule eder (11,42).

Interlökin-12 (IL-12): NKSF (Natural killer cell stimulatory factor) yada CLMF (cytotoxic lymphocyte maturation factor) olarak da isimlendirilmektedir. IL-12'nin ana kaynağı periferik kan mononükleer hücreleri özellikle de monositler ve B hücreleridir. IL-12 gama-INF üretimini stimule eder ve NK hücrelerin sitolitik aktivitelerini arttırır. IL-12, IL-2 ile sinerjistik etki göstererek LAK (lymphokine activated killer) hücrelerin generasyonunu ve T hücrelerinin proliferasyonunu stimule eder (6,7,8,11,24,30).

Interlökin-13 (IL-13): IL-13 Th2 hücre kaynaklı olup birçok özellikleri IL-4 ile ortaktır. B hücrelerine yardım (IgE sentezi yönünde) ve monosit adezyonunda rol oynar (22).

Interlökin-14 (IL-14): T hücre kaynaklıdır. Aktive B hücrelerinin proliferasyonunun induksiyonunda ve mitojenle stimule olmuş B hücrelerinden Ig yapımının inhibisyonunda rol oynar (22).

2.2.4. Koloni Stimule Edici Faktörler(CSF):

Koloni stimülasyon faktörleri multipotent kök hücrelerin lenfoid ve eritroid seri hücrelere farklılaşmasının regülasyonunda rol oynayan faktörlerdir. Bu moleküller önlerine konulan harflerle temelde hangi hücre tipinin yapımını kontrol ettiği belirtilerek gösterilir. CSF'lerin yapımı IL-1, endotoksin, antijenik uyarı gibi faktörlerle arttırılmaktadır (35,48).

Granülositik-CSF(G-CSF): Makrofaj kökenlidir. Bu faktör myeloid gelişme faktörüdür. Sadece granülositik seri hücreleri stimüle eder.

Makrofaj-CSF(M-CSF): Fibroblast kökenlidir, sadece makrofajları stimüle eder.

Granülosit monosit-CSF(GM-CSF): Hücre kaynağı monositler, fibroblastlar, T lenfositler ve lökositlerdir. Granülositik ve monositik seri hücrelerinin farklılaşmasını uyarır.

2.2.5. Interferonlar(INF)

Interferonlar vücudun doğal savunma mekanizmalarından biri olup, tümörlerle savaşmada ve bağışıklığın düzenlenmesinde bazı antijenlere yanıt olarak vücuttaki çeşitli hücreler tarafından oluşturulan, protein ve glikoprotein yapısında ve sentezlendiği canlı türüne özgü özelliği olan maddelerdir. Bugün bilinen üç ana tipi vardır. Bunlar alfa(α), beta(β) ve gama(γ) interferonlardır. Bunlardan gama-INF immün interferonlar olarak bilinir (2,5,48).

Alfa- INF: Buna lökosit INF'nuda denir. Mononükleer fagositer ve diğer hücreler tarafından salgılanır. Antiviral etkisi vardır. Hücre çoğalmasını önleyici etkiye sahiptir. Hücrelerde MHC klas-I antijeni induksiyonu yaparak hücre sel bağışıklığı arttırır(48).

Beta-INF: Fibroblast tarafından salgılanır, NK hücrelerini aktive ederek doğal bağışıklığı arttırır. Bu INF'a fibroblast interferonu da denir(48).

Gama-INF: Etkisi daha çok bir immüno-regülatör etki niteliğindedir. T hücresi, antijen uyarımı sonucu ve IL-2 etkisiyle

gama-INF salgılar. Gama-INF T hücresi dışında az miktarda NK hücresi tarafından da salgılanır, kuvvetli bir mononükleer fagosit aktivatörüdür. Aktive makrofajların mikrop öldürücü ve tümör hücrelerini öldürücü etkisini çok arttırır. Mononükleer fagositleri aktive eden sitokinlerin hepsine makrofaj aktive eden faktörler (MAF) denir. Gama-INF, en önemli MAF'lardandır ve böylece makrofaj üzerinde T hücre etkisini gösterir. Gama-INF, B hücresinin farklılaşmasına etki yapmasına rağmen B hücre çoğalmasını önler. Nötrofilleri, NK hücreleri ve vasküler endotelleri de aktive eder(48).

2.2.6. Tümör Nekrozis Faktör(TNF)

TNF mononükleer fagosit hücreler tarafından salgılanır. Gram negatif bakterilerin aktif bir hücre duvarı maddesi olan lipopolisakkarid(LPS) (endotoksin) uyarımı ile salgılanan TNF'e tümör dokusunu nekroze eden özelliği nedeniyle bu ad verilmiştir.

TNF pek çok bioaktivite içerir, inflamasyon hücrelerinin aktivasyonu, endotelial hücrelerin prokoagülant aktivasyonu, hepatosit aktivasyonu, vücut ısısının artması ve diğer pek çok etkinin oluşmasında rol oynar. TNF, TNF-alfa(α) ve TNF-beta(β) olmak üzere iki peptitden oluşur. Her iki TNF hücrelerde aynı reseptörlere bağlanır ve bir çok ortak biyolojik aktiviteye sahiptirler (33).

TNF- α (kaseksin): Başlıca aktive makrofajlardan, kısmen de lenfosit ve NK hücreleri tarafından salgılanır (14,16).

TNF- β : T lenfositlerinden salgılanır ve lenfotoksin(LT) olarak isimlendirilirler. En önemli etkileri inflamatuvar immün cevabı güçlendirme ve tümör nekrozudur (14,16).

2.2.7. Transforme edici büyüme faktörü(TGF- β)

Kemik, böbrek ve plasenta gibi organlarda, trombositler, makrofajlar ve T/B lenfositleri tarafından yapılan TGF- β 25 kD molekül ağırlığında bir sitokindir. T/B lenfosit proliferasyonunu,

lenfokin ve immüoglobulin yapılmasını inhibe etmektedir. Ayrıca NK hücrelerinin aktivasyonunu durdurmakta ve kemik dokusunda osteoklast aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu sitokinin TGF β 1 ve TGF β 2 tipleri vardır. Bunları yöneten genler, 19 nolu kromozomun kısa kolu üzerinde bulunmaktadır (35,48).

Sitokinlerin sınıflandırılması ve özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

2.3. C-REAKTİF PROTEİN(CRP)

Hepatositler tarafından yapılan CRP, akut faz plazma proteinlerinin ilk örneği olarak tanımlanmıştır. 5 subunitten oluşmuş 105kD mol ağırlığında bir polipeptid(pentraxin)dir. İlk kez 1930'da Tillet ve Francis tarafından, pnömonili hastalarda pnömokok'un karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" (CRP) olarak değerlendirilmiş, daha sonraları doku hasarı ile beraber giden diğer bir çok patolojik durumda ölçülebilir yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. C-reaktif protein infeksiyon, yanık, travma ve neoplazma gibi uyarılara karşı konağın akut yanıtı olarak plazmada oluşan proteinlerden biridir. Akut infeksiyon süresince konakta oluşan ve pneumococcus bakterilerinin C-polisakkaritleri ile presipite olabilen proteinler olup, Ca^{++} iyonlarının varlığında komplemanla birlikte opsonizasyonu sağlayarak bakterilerin fagositozunu kolaylaştırır. IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinler hepatositlerden akut faz proteinlerinin oluşumunu uyarırlar. Yapılan çalışmalarda, kültürü yapılan karaciğer hücrelerinde hepatosit uyarıcı faktör olarak tanımlanan IL-6'nın akut faz proteinlerin üretiminde önemli bir indükleyici olduğu ortaya konmuştur. Pratikte akut faz cevabını belirleyen reaktan olarak CRP ölçümüne sıklıkla başvurulur. CRP seviyesinin ölçümünde kullanılan teknikler arasında, radioimmunoassay, rocket elektroimmunoassay, rapid spot immünoprecipitate assay ve radial immunodiffusion assay yer almaktadır. Normal şartlarda serumda çok düşük oranlarda bulunan CRP doku hasarı veya enflamasyonda 24-48 saatte normalin 100 katı

kadar artabilir. CRP rutin laboratuarda doku hasarını gösteren duyarlı bir test(kalitatif ve kantitatif) olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu test nonspesifiktir; doku hasarının oluş nedenini(hastalığın etyolojisini) belirlemez. Doku hasarı ile giden bazı hastalıklarda da bazen yeterli yükselme göstermeyebilir. Bununla beraber, normalde negatifken(eser miktarlarda iken) doku hasarının oluşmasından 6-8 saat sonra pozitifleşmeye başlar, hasarın kontrol edilmesinden sonra hızla azalarak negatifleşir (9,25,26,27,36).

İlaçların anti-inflamatuvar etkileri CRP cevabını etkileyebilir. Salisilatların, steroidlerin, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların, altın, penicillamine ve sitotoksik ajanların CRP düşüşünü indükleyeceği tahmin edilmektedir (21).

2.4. BETA-2 MIKROGLOBULIN (β_2M)

β_2M lenfositleri içeren tüm çekirdekli hücrelerin hücre membranı üzerinde bulunan, HLA proteinlerinin Fc parçasından kaynaklanan düşük molekül ağırlıklı(11.800 daltons) globuler bir proteindir. Serbest β_2M 'nin yaklaşık %95'i normal glomerulusta filtre edilir ve sonra hemen tamamı proximal tubullerin hücreleri tarafından reabsorbe ve katabolize edilir. Normal bir böbrek filtre edilen β_2M 'nin yaklaşık %99.9'unu reabsorbe edebilir. β_2M 'nin katabolizmasının gerçekleştiği yer olan böbrekte glomerular filtrasyonun yokluğunda bile β_2M metabolize ve ekstrakte edilebilir. Böbrek yoluyla elimine edilen β_2M normalde idrarda çok az miktarda itrah edilir. Tubulo-intersititial düzensizliklerde idrarda β_2M 'nin atılımının arttığı gösterilmiştir. Normal şartlar altında bir bireyde bu proteinin hücrelerde sentezi, salınımı ve katabolizmi çok düşüktür, az miktarda serum içerisinde çok az miktarda da normal idrarda bulunabilir. β_2M serum seviyeleri renal hastalıklar ve romatoid artritte artmaktadır. Ayrıca SLE, malign lenfoma ve myelomada da bu proteinin serum seviyelerinde artış meydana gelebilir. Böbrek yetmezliğinde serumda β_2M yükselir ve β_2M düzeyi glomerular filtrasyon oranının önemli bir göstergesidir.

Böbrek transplantasyonundan hemen sonra kandaki β_2M büyük oranda idrarla itrah edilir. Bu nedenle kan ve idrar β_2M düzeyleri renal transplantın değerlendirilmesinde yararlı bir göstergedir. β_2 -mikroglobulinin renal transplant rejeksiyonunu belirlemede yararlı olabileceği de öne sürülmüştür (12,38).

β_2 -mikroglobulin plazma, serum ve idrarda ölçülebildiği gibi tükürük, beyin ve omurilik sıvısı veya plevral sıvılar gibi diğer insan sıvılarında da ölçülebilir. Bu proteinin ölçümü genellikle radioimmunoassay veya enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile yapılmaktadır. Bu metodların yanı sıra β_2 -mikroglobulinin ölçümünde kullanılan jel elektroforezi, radial immünodiffüzyon ve nefelometrik assay gibi diğer metodlar da tanımlanmıştır (40,43).

2.5. IMMUNOGLOBULINLER (ANTİKORLAR)

Antikorlar diğer adlarıyla immüno globulinler, humoral immünite veya antikora bağımlı immüniteden sorumlu olan glikoprotein yapısında moleküllerdir. Antikor belirli bir antijene yönelik immüno globulindir, ancak bütün immüno globulinlerin antikor aktivitesi olduğu söylenemez. Immüno globulinler esas itibariyle antikor özelliği taşırlar ve plazma hücreleri tarafından sentezlenirler (14,48).

Antikor moleküllerinin yapısı: Bir immüno globulin molekülü, monomer adı verilen en az bir bazik ünitte oluşur. Monomerde 450 aminoasidden oluşan mol ağırlığı fazla bir çift ağır(H) polipeptid zinciri ile 212 aminoasidden oluşan ve mol ağırlığı daha az olan bir çift hafif(L) polipeptid zinciri bulunur. Bu zincirler birlikte, Y harfine benzeyen bir yapı oluştururlar. H ve L zincirlerinde bir aminoterminal, bir de karboksiterminal kısım bulunur. Aminoasidlerin diziliş sırası, kişiden kişiye büyük değişkenlik (heterojenite) gösterebildiğinden, aminoterminal kısma değişken bölge(V) denir. Bu değişkenliğin görülmediği karboksiterminal kısım ise sabit bölge(C) adını alır. Immüno globulini oluşturan polipeptid zincirleri birbirine disülfid bağları ile bağlı bulunurlar. Aminoasid zincirleri, uzay geometrik

olarak, disülfid bağları ile katlanmak suretiyle, tekrarlayan homojen globuler unitler oluşturlar. Bunlara domen(domain) denir. Bir immünoglobulin molekülünün ağır zincirlerinde moleküle esneklik veren ve antijenle birleşme durumuna göre, gerektiğinde Y catalının daha fazla açılmasını ve böylece molekülün Y seklinden T seklene dönebilmesini sağlayan mentese bölgesi bulunur. Y seklindeki molekülün biyolojik aktivite gösteren efektör kıvrımlarını taşıyan gövde kısmına Fc parçası(kristalize olabilen fragman) adı verilir. Antijenin bağlandığı değişken bölge ve aminoterminal uçlarının bulunduğu parçalara(iki adet) Fab parçaları(antijen bağlayan fragman) adı verilir. Antikorun Fab kısmı antijen bağlamadan sorumludur. Fc bölgesi ise immün sistemin değişik hücreleri ile etkileşimde ve komplemanın aktivasyonunda önemlidir (22,36).

Immünoglobulin sınıfları ve alt sınıfları: İnsanlarda ve yüksek memelilerde immünoglobulinler molekül büyüklükleri, aminoasit dizilimleri, karbonhidrat içerikleri ve işlevlerine göre 5 farklı sınıfa ayrılırlar. Bunlar;IgG,IgA,IgM,IgD ve IgE'dir. İnsan kanınının 100 ml'sinde yaklaşık olarak 1240 mg IgG, 280 mg IgA, 120 mg IgM, 3 mg IgD ve 0.003 mg IgE bulunur. Immünoglobulin moleküllerinin ağır zincirleri; gamma(γ), mü(μ), alfa(α), delta(δ) ve epsilon(ϵ) olmak üzere birbirlerinden farklılıklar gösterirler. Memelilerin çoğunda "L" (hafif zincirler) kappa(κ) ve lambda(λ) olmak üzere iki cesittir. Ancak bir Ig molekülünde sadece bir tip hafif zincir bulunur. Immünoglobulin sınıfları birbirlerinden ağır zincirlerinin farklı olmasıyla ayrılırlar. IgG'de γ , IgA'da α , IgM'de μ , IgD'de δ ve IgE'de ise ϵ ağır zinciri bulunur. Ağır zincir sınıflarının bazılarında, kendi aralarında farklılıklar vardır, bunlara alt sınıflar denir. IgG sınıfında 4 alt sınıf mevcuttur; IgG1,IgG2,IgG3,IgG4. Bu alt sınıfları oluşturan ağır zincirler de $\gamma_1,\gamma_2,\gamma_3,\gamma_4$ 'dür. IgA'nın IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt tipi ve bir de sekretuar tipi vardır. Diğer IgM,IgD ve IgE sınıflarında alt sınıf bulunamamıştır (15,16).

2.5.1. İmmüoglobulin-G (IgG)

Normal insan serumunda en yüksek oranda bulunan immüoglobulindir. Monomeriktir, yani tek bir Uniteden ibarettir. Total Ig'lerin %70-75'ini oluşturur. Moleküler ağırlığı 150.000 daltondur. Kanda 23 gün kadar aktif kalır. 56 °C derecede 30 dk süreyle uygulanan ısı inaktivasyonuna dirençlidir. Ig'lerin antibakteriyel, antiprotozoal ve antitoksik aktivitelerinin büyük çoğunluğu bu grup içindedir. Her ne kadar IgG genellikle direkt olarak öldürme etkisi göstermese de, komplemanı aktive ederek, opsonik aktivite göstererek ve antikora bağımlı sitotoksiste de rol alarak dolaylı yoldan etkili olur. İnsanda bulunan 4 IgG alt tipinden (IgG1,IgG2,IgG3,IgG4) biri olan IgG1, IgG'lerin %65'ini oluşturur. IgG2 ise özellikle kapsüllü bakterilerin polisakkarit antijenlerine karşı şekillendiğinden, bağışıklıkta oldukça etkin rol alırlar. IgG4 dışındaki bütün IgG alt tipleri komplemanı bağlayabilir ve dolaylı olarak fagositozu hızlandırır ve kolaylaştırır(opsonizasyon), kemotaksisi arttırır, anafilatoksin salınımı ve hedef hücre veya bakterinin lizisine yol açar. IgG makrofajlar, monositler, nötrofiller ve trombositlere Fc algaçları yoluyla bağlanır. IgG damar içi ve dışı bölgelerde dağılmış olarak bulunur. İkincil antikor yanıtında temel olan ve asıl hatırlamayı sağlayan immüoglobulinlerdir. IgG(insan, köpek, kobay, tavşan ve maymunlarda) plasentayı geçebilen tek antikor molekülüdür. Bu nedenle yeni doğanların kanında bulunan immüoglobulindir (3,14,48).

2.5.2. İmmüoglobulin-M (IgM)

Primer immün cevapta sentezlenen ana immüoglobulin sınıfıdır. Moleküler ağırlığı 900.000 daltondur. Total Ig'lerin %10'unu oluşturur. IgM immüoglobulinlerin en fazla molekül ağırlığına sahip olanı olduğu için damar dışına çıkmaz temel olarak %80'ni damar içi bölümde bulunur. IgM herbiri IgG molekülüne benzeyen pentamer şeklinde beş alt Uniteden oluşmuştur. Komplemanı en etkin

olarak aktive eden immüoglobulindir. Yarı ömrü 5 gündür dolayısıyla IgG'den daha kısadır. Genel olarak T hücrelerine bağımlı olmayan antikor yanıtında yapılan antikorlar IgM tipindedir. Bakteri ve virüslere karşı bağışıklıkta da en etkili antikorlardır. Önemli bir özellikleri de fetal yaşamda karşılaşılan enfeksiyon etkenleri ve diğer antijenlere karşı fütüste oluşabilmeleridir. Placentadan geçmezler, bu nedenle yeni doğanlarda rastlanmaları fütüsün uterus içi yaşamda enfeksiyonlarla karşılaşmış olduğu anlamına gelir. Kısa ömürlü Ig'lerdir (3,16).

2.5.3. Immüoglobulin-A (IgA)

Vücuttaki sekresyonlarda (tükürük, süt, gözyaşı, solunum sisteminin, sindirim sisteminin ve genital sistemin sekresyonlarında) ve bu sekresyonların salgılandığı mukozalarda bulunan ve lokal/mukozal bağışıklıkta etkin olan dimerik yapıdaki bir Ig sınıfıdır. İnsan serum Ig'lerinin %15-20'sini oluşturur. Moleküler ağırlığı 160.000'dir. Damar içinde %42 oranında bulunur. Yarı ömrü 6 gündür. IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt sınıfı vardır. Serumdaki IgA'nın bir kısmı monomer (iki ağır zincir), büyük bir kısmı ise dimer (dört ağır zincir) şeklinde bulunur. Salgılarda bulunan IgA ayrı bir alt sınıf gibi kabul edilir, dimer şeklindedir. Serum monomerik IgA'sının % 90'ı IgA1'dir, sekretuar IgA'nın ise %60'ı IgA2 yapısındadır. IgA'lar MALT (Mucosa associated lymphoid tissue)'tan sentezlenirler. IgA2'nin bakterilerin IgA'ya yönelik proteazlarına dirençli olması önemli bir özelliğidir. Sekretuar IgA yüzeylerin enfeksiyonlardan korunmasında rol alan en önemli immün mekanizmadır (14,16,48).

2.5.4. Immüoglobulin-E (IgE)

Serumda çok düşük miktarlarda bulunur. Vücutta IgE genellikle mast hücresi ve bazofil yüzeyinde, Fc parçası ile tutunmuş durumda bulunmaktadır. Bu immüoglobulin helmintlere karşı aktif bağışıklıkta ve asthma, saman nezlesi gibi çabuk tip asırı

duyarlılıkta etkilidir. Helmint enfeksiyonları sırasında ve allerjik olaylarda kan serumundaki IgE miktarı artar. Yapımı T hücreleri kontrolündedir. IgE yapımı için T-B hücrelerinin yakın teması ile IL-4 uyarısı gerekmektedir, gama-INF ise IgE yapımını azaltıcı etki göstermektedir (16,48).

2.5.5. İmmüoglobulin-D (IgD)

Serumda eser miktarda bulunur. Total plazma Ig'lerinin %1'inden daha azını oluşturur. Buna rağmen sirkülasyondaki B lenfositlerinin büyük çoğunluğunun yüzeyinde bulunur. Biyolojik işlevi ve önemi iyi bilinmemektedir. Antijenle uyarılmış, B lenfositinin farklılaşmaya yönelmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. İnsülin, nükleer antijenler, tiroid antijenleri, penisilin gibi antijenlere karşı antikor aktivitesi gösterdiği saptanmıştır. IgD'nin, IgM ile birlikte bol miktarda B lenfositlerin yüzeylerinde, ayrıca kordon kanında ve lenfatik lösemi hücrelerinde bulunduğu saptanmıştır (3,14,16,48).

3. GEREC VE YONTEM

Calısmamızda, 1994-1996 yılları arasında Cukurova Universitesi Tıp Fakóltesi Uroloji kliniğine basvuran ve cerrahi transplantasyon biriminde böbrek transplantasyonu gerçekleştirilen 11 hasta ve kontrol amacı ile tamamen sağlıklı 25 kişi araştırma kapsamına alındı. 11 transplantasyon hastasının yaşları 15-48 arasında değişmekte olup 7'si erkek 4'ü kadındı ve yaş ortalamaları 28.7 olarak bulundu. 25 sağlıklı kontrolün yaşları 13-45 arasında olup, 16 erkek ve 9 bayandan oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları ise 25.1 olarak bulundu. Öykü ve incelemelerden primer böbrek hastalığı olarak hastaların birinde hipertansif nefropati, birinde at nalı böbreğe eşlik eden kronik pyelonefrit, birinde kronik pyelonefrit, üçünde kronik glomerulonefrit tanıları mevcuttu. Hastalar daha önce çeşitli merkezlerde incelendiğinden ve hastahanemize son dönem böbrek yetmezliğiyle geldiğinden 5 hastanın transplantasyon öncesi böbrek yetmezliğine neden olan hastalığı belirlenemedi. 9 olguda alıcı ve vericinin kan grupları 0 Rh(+). Bir olguda alıcının kan grubu 0 Rh(+), vericinin kan grubu 0 Rh(-). Bir olguda ise alıcının kan grubu A Rh(+), vericinin kan grubu A Rh(-) idi. Alıcı ve vericide lenfositotoksisite yöntemi ile incelenen klas I ve klas II(HLA-ABC ve HLA-DR) antijenleri ve bu antijenlerin uyumsuzluk oranı tablo II'de görülmektedir. Alıcı ve verici arasında HLA-DR uyumsuz antijen sayısı 0 ila 2 arasında; HLA-A ve B uyumsuz antijen sayısı 1 ila 7 arasında değişmekteydi. Hastalarımıza metilprednizolon, operasyon sırasında 0.5-1 g dozda intravenöz olarak verildi. Postoperatif ilk 2 gün 100 mg/gün uygulandı. İlk ayın sonunda kademeli olarak 20 mg/gün'e düşürüldü. Azathioprine lökosit sayısı normal olan hastalara preoperatif olarak 1-2 gün önce 2 mg/kg verildi. İdame dozu 1.5-2 mg/kg/gün olarak devam edildi. Siklosporin A serum kreatinin düzeyi 2mg/dl'nin altına düştüğünde(genellikle 2-5. postoperatif günlerde) 8-10 mg/kg/gün dozunda verilmeye başlandı. Postoperatif 2. haftanın sonunda 6 mg/kg/gün'e düşürüldü.

Hasta ve kontrol grubunda IL-6 sitokin düzeyleri mikroelisa test yöntemiyle ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda çalışılan CRP ve Beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile yalnızca hastalarda çalışılan IgM, IgG, IgA düzeyleri ise radial immüno diffüzyon yöntemi ile ölçüldü.

Hasta ve kontrollerden alınan venöz kanlar santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -70° 'lik deepfreeze saklandı. Çalışma günleri deepfreezden alınan serumlar oda ısısında çözündürüldükten sonra vorteksle karıştırılarak çalışmaya alındı.

IL-6 (Interlökin-6):

Bu sitokin ölçümü mikroelisa kiti (CLB, Cat No. M1916, The Netherlands) kullanılarak yapıldı.

Çalışma solusyonlarının hazırlanması

-Elisa plağını kaplama tamponu (coating tampon): 0.1 M karbonat/bikarbonat tamponu pH 9.6

Solusyon A: 1.24 g $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 100 ml distile su içinde hazırlandı.

Solusyon B: 1.68 g NaHCO_3 200 ml distile su içinde çözündürüldü.

70 ml solusyon A'dan alınarak pH'sı 9.6 oluncaya kadar üzerine solusyon B eklendi.

-PBS stok solusyon (20x): 0.2 M Phosphate Buffered Saline (PBS)

32 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

6 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

164g NaCl alınarak 900 ml distile su içerisinde çözündürüldü. HCl kullanılarak pH'sı 6.8-6.9'a ayarlandı.

-Yıkama tamponu: 50 ml stok PBS alınarak distile su ile bir litreye tamamlandı.

-Dilüsyon tamponu (5x): 20 ml 5x konsantre dilüsyon tamponu distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak hazırlandı.

-Standartların hazırlanması: Konsantre haldeki (7088 pg/ml)

liyofilize IL-6 standardı 1 ml bidistile su ile sulandırıldıktan sonra hafifçe çalkalanarak homojen hale gelmesi sağlandı. 7 tüp alınıp dilüsyon tamponuyla bu konsantre standarttan sırasıyla

750,250.83.3,27.8,9.3.3.1 ve 1 pg/ml'lik dilüsyonları yapılarak hazırlandı.

-Substrat solusyonu: 12 ml substrat tamponu(0.11 M asetat tamponu pH 5.5)

200 µl TMB(3,5,3',5'-tetramethylbenzidine) stok solusyon(6 mg/ml TMB, DMSO(dimetilsülfoksit) içinde hazırlandı).

12 µl %3 H₂O₂ stok solusyon

-1.8 M H₂SO₄ solusyonu distile su içerisinde hazırlandı.

Deneyin yapılışı:

- 1- Bütün reagentlar oda ısısına getirildi.
- 2- 12 ml coating tamponuna 120 µl coating antikoru (Anti-IL-6) eklendi. Sonra bundan 100 µl alınarak elisa plağının her kuyusuna kondu ve oda ısısında bir gece inkübe edildi.
- 3- Hasta ve kontrol serumları deepfreezden alınır alınmaz 37⁰C'lik su banyosunda eritildi. Oda ısısında biraz bekletildikten sonra vorteksle karıştırılarak serumların tüp içindeki sıvılarda homojen şekilde dağılması sağlandı.
- 4- Coating antikoruyla kaplanarak oda ısısında bir gece inkübasyona bırakılan elisa plağı mikroelisa yıkayıcısında 4 kez yıkandı, plak süzgeç kağıdı üzerinde cırpılarak artık sıvı uzaklaştırıldı.Daha sonra mikroelisa plağının ilk kuyucuğu(blank) haric diğer kuyulara sırasıyla standartlar ve dilüsyon tamponu ile 1:2 oranında dilüe edilen numunelerden 100'er µl miktarlarda kondu ve plağın üzeri kapatılarak oda ısısında bir saat inkübe edildi.
- 5- Inkübasyondan sonra bütün kuyucuklar mikroelisa yıkayıcısı ile 6 kez yıkanıp, süzgeç kağıdı üzerinde cırpılarak artık sıvının uzaklaştırılması sağlandı.
- 6- 12 ml dilüsyon tamponuna 120 µl biotinli IL-6 antikoru eklenerek blank haric bütün kuyulara çok kanallı mikropipetle 100 µl konup plağın üzeri kapatılarak oda ısısında bir saat inkübe edildi.
- 7- Tekrar yıkama işlemi yapıldı.
- 8- Daha sonra 30 ml dilüsyon tamponuna 3 µl streptavidine-HRP konjugat eklenip, kullanmadan hemen önce hazırlanan, bu

streptavidine-HRP konjugattan çok kanallı mikropipet vasıtasıyla blank haric bütün kuyulara 100 µl kondu ve plağın üzeri kapatılarak oda ısısında 30 dk inkübe edildi.

9- Tekrar yıkama işlemi yapıldı.

10-Kullanmadan 10 dk önce hazırlanan substrat solüsyonu blankte dahil olmak üzere bütün kuyulara 100 µl konarak oda ısısında karanlık bir ortamda 30 dk inkübe edildi.

11-Inkübasyondan sonra bütün kuyulara stop solüsyon konarak reaksiyon durduruldu ve elisa okuyucusunda 450 nm'de okuma işlemi yapıldı.

12-Standartların konsantrasyonuna karşı okunan optik dansite(OD) değerleri kullanılarak çizilen grafikten numunelerin IL-6 değerleri pg/ml cinsinden hesaplandı.

IgG,IgM,IgA Immüoglobulinlerinin Ölçümü:

IgG,IgM,IgA değerleri radial immünodiffüzyon(RID) plakları kullanılarak ölçüldü(Binding Site, U.K.)

Deneyin Yapılışı:

RID plaklarındaki kuyucuklara 5'er µl hasta serumları kondu ve oda ısısında 24 saat inkübe edildikten sonra dairesel presipitasyon bantlarının çapı ölçüldü. Ölçülen çapın karşılığı olan IgG,IgM,IgA değerleri kitte mevcut olan tablodan okunarak gram/litre cinsinden ifade edildi.

Kullanılan kite göre immüoglobulin değerlerinin normal sınırları:

IgG için: 8.02-17.6 g/l

IgM için: 0.650-2.80 g/l

IgA için: 0.932-4.45 g/l

olarak kabul edildi.

CRP (C-Reaktif Protein) ve Beta-2 Mikroglobulin Ölçümü:

CRP ve Beta-2 mikroglobulin değerleri radial immünodiffüzyon(RID) plakları kullanılarak ölçüldü(Binding Site, U.K.)

Deneyin Yapılışı:

RID plaklarındaki kuyucuklara 5'er µl hasta serumu kondu ve oda ısısında (22⁰C) 72 saat inkübe edildikten sonra dairesel presipitasyon bantlarının çapı ölçüldü. Ölçülen çapın karşılığı olan CRP ve Beta-2 mikroglobulin değerleri kitte mevcut olan tablodan okunarak mg/L cinsinden ifade edildi.

Kullanılan kite göre sağlıklı kişilerdeki CRP değeri <4.4 mg/L

Kullanılan kite göre Beta-2 mikroglobulin değerlerinin normal sınırları ise:

Kadında 0.84-1.92 mg/L

Erkeklerde 1.15-2.03 mg/L'dir

Cut off: 5.35 mg/L

İstatistik yöntemler

Arastırma kapsamına alınan 11 transplantasyon hastası ve 25 sağlıklı kontrol grubunda ELISA yöntemiyle çalışılarak elde edilen IL-6 değerleri için Mann-Whitney U testi ile istatistiki değerlendirmeler yapıldı.

Sağlıklı kontrollerde ve hastalarda RID yöntemi ile elde edilen CRP ve β_2 -mikroglobulin değerleri için de Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiki değerlendirmeler yapıldı.

11 transplant hastasının ameliyat öncesi, ameliyattan hemen sonrası, 24 saat sonrası, bir hafta ve bir ay sonrası IL-6, CRP, IgG, IgM, IgA ve β_2 -mikroglobulin değerlerinin kendi aralarında kıyaslanması için Wilcoxon testi uygulandı.

11 transplant hastasında IL-6 ile CRP, IgG, IgM, IgA ve β_2 M arasında, CRP ile β_2 M arasında, β_2 M ile IgM, IgG ve IgA arasında, IgG ile IgA, IgG ile IgM ve IgM ile IgA arasında korelasyon olup olmadığına bakılarak istatistiki değerlendirmeler yapıldı.

4. BULGULAR

Tablo III'de olgularımızın serum IL-6,CRP,IgG,IgM,IgA ve β_2M değerlerinin ortalama±standart sapmaları yer almaktadır. Sekil 1,2 ve 3'de kontrol grubu ve renal transplant hastalarının ameliyattan önce ve sonraki çeşitli dönemlerdeki serum IL-6,CRP ve β_2M düzeylerinin dağılımı gösterilmiştir. Sekil 4,5,6 ve 7'de renal transplant olgularında ameliyat öncesi(AO),ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2), bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum IL-6,CRP, β_2M ,IgG,IgM,IgA düzeyleri gösterilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunun IL-6 değerleri ile hastaların ameliyat öncesi, ameliyattan hemen sonrası, 24 saat sonrası, bir hafta ve bir ay sonrası IL-6 değerleri karşılaştırıldı(Sekil 1,Sekil 4). Sağlıklı kontrol grubu ile ameliyattan hemen sonrası ve 24 saat sonrası arasındaki fark istatistikî olarak anlamlı bulunurken (herbiri için $p<0.001$), sağlıklı kontrol grubu ile hastaların ameliyat öncesi, ameliyattan bir hafta ve bir ay sonrası arasındaki fark anlamsız bulundu(herbiri için $p>0.05$).

Sağlıklı kontrol grubunun CRP değerleri ile ameliyat öncesi ve ameliyattan hemen sonrası arasındaki fark anlamlı bulundu(herbiri için $p<0.0005$). Sağlıklı kontrol ile transplanttan 24 saat sonrası arasındaki fark($p<0.0001$) ve bir hafta sonrası arasındaki fark($p<0.05$) anlamlı bulunurken; sağlıklı kontrol ile bir ay sonrası arasındaki fark istatistikî olarak anlamsız bulundu($p>0.05$) (Sekil 2,Sekil 5).

Sağlıklı kontrol grubunun β_2 -mikroglobulin değerleri ile ameliyat öncesi, ameliyattan hemen sonrası, 24 saat sonrası ve bir ay sonrası arasındaki fark (hepsi için $p<0.0001$) ve sağlıklı kontrol ile bir hafta sonrası arasındaki fark ($p<0.001$) istatistikî olarak anlamlı bulundu(Sekil 3,Sekil 6).

Transplant hastalarının ameliyat öncesi ile ameliyattan hemen sonrası IL-6 değerleri arasındaki fark anlamlı bulunurken($p<0.005$), ameliyat öncesi ile 24 saat sonrası, ameliyat öncesi ile bir hafta sonrası, ameliyat öncesi ile bir ay sonrası arasındaki fark anlamsız bulundu(hepsi için $p>0.05$). Ameliyat sonrası ile 24 saat

sonrası, ameliyat sonrası ile bir hafta sonrası, ameliyat sonrası ile bir ay sonrası IL-6 değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu(hepsi için $p < 0.005$). 24 saat sonrası ile bir hafta sonrası, 24 saat sonrası ile bir ay sonrası, bir hafta sonrası ile bir ay sonrası IL-6 değerleri arasındaki fark anlamsız bulundu(hepsinde $p > 0.05$) (Tablo IV).

Hasta grubunda CRP için uygulanan Wilcoxon testinde ameliyat öncesi ile ameliyattan 24 saat sonrası, ameliyat sonrası ile 24 saat sonrası, 24 saat sonrası ile bir hafta sonrası, 24 saat sonrası ile bir ay sonrası arasındaki fark hepsinde istatistiki olarak anlamlı bulundu(hepsi için $p < 0.005$). Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası, ameliyat öncesi ile bir hafta sonrası, ameliyat öncesi ile bir ay sonrası, ameliyat sonrası ile bir hafta sonrası, ameliyat sonrası ile bir ay sonrası, bir hafta sonrası ile bir ay sonrası CRP değerleri arasındaki fark ise hepsinde istatistiki olarak anlamsız bulundu(hepsi için $p > 0.05$) (Tablo V).

Tablo VI,VII ve VIII'de renal transplant hastalarının transplantın çeşitli dönemlerindeki IgG,IgM ve IgA değerleri yer almaktadır. Tablo IX'da renal transplant olgularının serum IgG,IgM ve IgA değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması yer almaktadır. Onbir olguda IgM için uygulanan Wilcoxon testinde her bir ikili karşılaştırma arasındaki fark hepsinde istatistiki olarak anlamsız bulundu(hepsi için $p > 0.05$) (Tablo VI, Tablo IX).

Hastalarımızda IgG için uygulanan Wilcoxon testinde ameliyat öncesi ile ameliyattan bir hafta sonrası, ameliyat sonrası ile 24 saat sonrası, ameliyat sonrası ile bir ay sonrası arasındaki fark anlamlı bulundu(hepsi için $p < 0.01$). Ameliyat öncesi ile bir ay sonrası, 24 saat sonrası ile bir ay sonrası arasındaki fark da istatistiki olarak anlamlı bulundu($p < 0.05$). Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası, ameliyat öncesi ile 24 saat sonrası, ameliyat sonrası ile bir hafta sonrası, 24 saat sonrası ile bir hafta sonrası, bir hafta sonrası ile bir ay sonrası IgG değerleri arasındaki fark ise hepsinde istatistiki olarak anlamsız bulundu(hepsi için $p > 0.05$) (Tablo VII, Tablo IX).

Olgularımızda IgA için uygulanan Wilcoxon testinde, yalnızca ameliyat öncesi ile 24 saat sonrası, ameliyat öncesi ile bir ay sonrası arasındaki fark anlamlı bulundu($p < 0.05$). Ameliyat öncesi ile ameliyattan hemen sonrası, ameliyat öncesi ile bir hafta sonrası, ameliyat sonrası ile 24 saat sonrası, ameliyat sonrası ile bir hafta sonrası, ameliyat sonrası ile bir ay sonrası, 24 saat sonrası ile bir hafta sonrası, 24 saat sonrası ile bir ay sonrası, bir hafta sonrası ile bir ay sonrası IgA değerleri arasındaki fark hepsinde istatistiki olarak anlamsız bulundu(hepsi için $p > 0.05$) (Tablo VIII, Tablo IX). IgG ile IgM ve IgM ile IgA arasındaki korelasyon hepsinde anlamsız bulundu($p > 0.05$). IgG ve IgA değerleri arasında ameliyat öncesi, sonrası, ameliyattan 24 saat ve bir hafta sonrası ölçümlerde anlamlı korelasyon bulundu(sırasıyla $r = 0.931, r = 0.906, r = 0.853, r = 0.822$, herbiri için $p < 0.01$). Bir ay sonrası IgG ve IgA değerleri arasındaki korelasyon da istatistiki olarak anlamlı bulundu($r = 0.688, p < 0.02$) (Tablo X).

Olgularımızda β_2 -mikroglobulin için uygulanan Wilcoxon testinde her bir ikili karşılaştırma arasındaki fark hepsinde istatistiki olarak anlamlı bulundu. Ameliyattan 24 saat sonrası ile bir ay sonrası arasındaki fark $p < 0.01$ 'e göre, ameliyat öncesi ile hemen sonrası arasındaki fark $p < 0.05$ 'e göre anlamlı bulunurken, bunların dışında kalan her bir ikili karşılaştırma arasındaki fark hepsi için $p < 0.005$ bulundu (Tablo XI).

Hastalarımızda IL-6 ile CRP, β_2M , IgG ve IgA arasındaki korelasyon hepsinde istatistiki olarak anlamsız bulundu($p > 0.05$). Sadece ameliyat öncesi IL-6 ile IgM değerleri arasındaki korelasyon($r = 0.691, p < 0.02$) ve ameliyattan bir ay sonrası IL-6 ile IgM değerleri arasındaki korelasyon($r = 0.774, p < 0.01$) anlamlı bulundu. β_2M ile CRP ve β_2M ile IgA arasındaki korelasyon anlamsız bulundu($p > 0.05$). β_2M ile IgM ve β_2M ile IgG'nin, her ikisinde de, ameliyattan bir ay sonraki değerleri arasındaki korelasyon anlamlı bulundu(sırasıyla $r = -0.623, r = 0.662$, her ikisi için $p < 0.05$).

Sağlıklı kontrollerin ortalama IL-6 değerine 2 standard deviasyon eklenerek elde edilen cut off değerine göre(cut off=3.67 pg/ml) 11 transplant hastasının IL-6 değerleri ameliyat öncesi

%18.1'inde, sonrası %100'ünde, 24 saat sonra %45.4'ünde normal değerlerin üzerinde bulundu. Bir hafta sonra hepsinde normal değerlerdeyken, bir ay sonra %18.1'inde normal değerler üzerindeydi. Sağlıklı kontrollerin ise %9.09'unda IL-6 değerleri normal değer üzerindeydi.

Radial immünodiffüzyon yöntemiyle incelenen 11 transplant hastasının CRP değerlerinin ameliyat öncesi %54.5'inde, ameliyat sonrası %72.7'sinde, ameliyattan 24 saat sonrası %100'ünde, bir hafta sonrası %9.09'unda, bir ay sonrası ise %27.2'sinde CRP değeri kullanılan kite göre (kullanılan kite göre sağlıklı kişilerdeki CRP değeri < 4,4 mg/L) normal sınırlar üzerinde bulundu. Sağlıklı kontrollerin hepsinde CRP negatif bulundu.

Radial immünodiffüzyon yöntemiyle incelenen 11 transplant hastasının ameliyat öncesi %54.5'inin, ameliyat sonrası %36.3'ünün, 24 saat sonrası %27.2'sinin, bir hafta sonra %36.3'ünün, bir ay sonra ise %27.22'sinin IgG değerleri normal sınırların üzerinde bulundu (kullanılan kite göre IgG'nin normal sınırları: 8.02-17.6 g/l). Hastaların ameliyat öncesi, sonrası ve 24 saat sonrası %9.09'unda, bir hafta sonra %27.2'sinde, bir ay sonra ise %36.3'ünde IgM değerleri normal sınırların üzerinde bulundu (kullanılan kite göre IgM'nin normal sınırları: 0.650-2.80 g/l). Hastaların ameliyat öncesi IgA değerleri %18.1'inde, ameliyat sonrası, 24 saat sonrası ve bir hafta sonrası IgA değerleri %9.09'unda normal sınırlar üzerinde bulundu. Ameliyattan bir ay sonrası IgA değerlerinin hepsi normal sınırlar içindeydi (kullanılan kite göre IgA'nın normal sınırları: 0.933-4.45 g/l).

Sağlıklı kontrollerin ortalama β_2 -mikroglobulin değerine 2 standard deviasyon eklenerek elde edilen cut off değerine göre (cut off: 5.35 mg/L) 11 transplant hastasında Radial immünodiffüzyon yöntemiyle çalışılan β_2 -mikroglobulin değerleri ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası %100'ünde normal sınırlar üzerinde iken 24 saat sonrası %81.8'inde, bir hafta sonrası %27.2'sinde, bir ay sonrasında ise %54.5'inde normal sınırların üzerinde bulundu. Sağlıklı kontrollerde ise β_2 -mikroglobulin değeri %9.09'unda normal sınırların üzerinde bulundu.

Tablo-I: Sitokinler ve Özellikleri

Sitokin	Molekül ağırlığı (kD)	Kaynağı	Aktivitesi
IL-1 α , β	17.5	makrofaj, T/B lenfositleri, APC	immüniteyi artırma, T/B lenfosit farklılaşması
IL-2	15.5	T ve büyük granüllü lenfositler	T/B lenfosit gelişme faktörü
IL-3	14-28	T lenfositler, makrofajlar	Hematopoietik gelişme faktörü
IL-4	20	TH lenfositler	T/B lenfosit gelişme faktörü
IL-5	18	TH lenfositler	B lenfosit ve eozinofil stimülasyonu
IL-6	22-3	fibroblastlar, monositler	inflamasyon
IL-7	25	stromal hücre	lenfosit gelişme faktörü
IL-8	8.8	makrofajlar, T lenfositler	nötrofil ve T lenfosit kemotaksisi
IL-9		T lenfositler	T lenfosit proliferasyonu
IL-10		T lenfositler, mast hücreleri	sitokin sentez inhibitörü
IL-11		fibroblastlar	hemopoietik koloni stimülasyonu
IL-12		monosit, makrofaj, null hücreler, T ve B hücreleri	sitotoksikite, INF-gama ve IL-8 sentezinin endüksiyonu, Th 2 inhibisyonu, Th1 stimülasyonu, B hücrelerinde IgE yapımının önlenmesi
IL-13		Th 2 hücreleri	B hücrelerine yardım (IgE sentezi yönünde), monosit adezyonu
IL-14		T hücreleri	Aktive B hücrelerinin proliferasyonunun endüksiyonu, mitojenle stimule olmuş B hücrelerinden Ig yapımının inhibisyonu
G-CSF	18-22	monositler, fibroblastlar	myeloid gelişme faktörü
M-CSF GM-CSF INF α	18-26 14-38 18-20	monosit, fibroblast T lenfositler, monositler lökositler	makrofaj gelişme faktörü monomiyelitik gelişme faktörü antiviral etki
INF β INF γ	25 20-25	fibroblastlar T lenfositler, NK hücreleri	antiviral etki immünomodülatör
TNF α	17	makrofajlar	inflamasyon, tümörisidal
TNF β	18	T lenfositler	tümörisidal
TGF β	25	trombositler, T lenfositler makrofajlar	immünosüpresyon

Tablo II:Alıcı ve Vericilerde HLA-DR,ABC Sonuçları ve HLA uyumsuz antijen sayısı

Alıcı Verici	Alıcı HLA-DR	Verici HLA-DR	HLA-DR uyumsuz antijen sayısı	Alıcı HLA-ABC	Verici HLA-ABC	HLA A ve B uyumsuz antijen sayısı
HT-OT	DR3 (17) DR5 (11) (DR52), DQ7	DR5 (11), (DR52) DQ7	1	A1, A3, B14 B49 (21) CW7 (BW4), (BW6)	A3, A28 B14, CW4 CW7, (BW6)	3
SD-MD	DR3 (DR52)	DR2 DR3 (DR52)	1	A11 A19 (32) B8, (BW6)	A19 (32) B5, B8 (BW4), (BW6)	2
MB-YB	DQ1, DQ2	DQ1, (DR53)	0	A3, A11 B51 (5) (BW4), (BW6)	A3 B51 (5) (BW4), (BW6) CW4	1
MS-GS	DR2, DR9 (DR53), DQ1	DR2, (DR53) DQ1	1	A1, A2 B51 (5) (BW4)	A1, A2, B5 B40 (BW4), (BW6)	1
MT-1U	Saptanamadı	DR5 (11) DQ7	---	A2, A24 (9) B51 (5) CW2, (BW4)	A2, B5 (BW4), (BW6)	1
HC-AC	DR3 (17) DR7, (DR52) (DR53), DQ2	DR3 (17) DR7, (DR52) (DR53), DQ2	0	A24 (9) A28, B8, B17 (BW4), (BW6)	A2, A28 B8, B21 (BW6)	4
DB-AY	DR3 (17) DR5 (11) DQ7	(DR53) DQW1	2	A1, A3, B5 B8, CW4 CW7, (BW6)	A2, A28 B35, CW4 (BW6)	7
MO-MO	DR1, (DR53)	DR1, (DR53)	0	A2, B52 (5) B35, (BW4) CW4	A2, B52 (5) B35, CW4 (BW4), (BW6)	0
HO-MH	DR2 DR5 (11) DQ1, DQ3 (DRW52)	DR5 (11) DR9, DQ3 (DRW52)	2	A9, B35 CW3, CW4 (BW6)	A2, B35 CW4, (BW6)	2
1T-NT	DR3, (DR53) DQ7	DR2, DQ1 (DR52)	2	A3, A9 (24) B21, B38	A3, B17 B18, CW3 (BW4), (BW6)	5
OA-CA	DR1, DR2 DQ1	DR2 DQ1	1	A3, B42 (7) CW4, (BW6)	A3, B42 (7) B57 (17) CW7, (BW4) (BW6)	1

* HLA-BW4, HLA-BW6, HLA-DR52 ve HLA-DR53 teyid edici gruplar.

Tablo III:Olgularımızın serum IL-6, CRP, IgG,IgM,IgA ve B₂M değerlerinin ortalama±standart sapmaları

Olgu	IL-6 pg/ml *	CRP mg/L **	IgG g/l ***	IgM g/l ***	IgA g/l ***	B ₂ M mg/L ****
Ameliyat Öncesi	4.95±11.12	10.78±17.69	19.88±10.11	2.10±0.95	2.84±1.74	60.60±29.84
Ameliyattan hemen sonra	44.91±19.94	10.46±11.40	18.69±9.93	1.92±0.82	2.58±1.39	45.91±20.36
24 saat sonra	7.36±9.42	70.8±33.3	16.23±9.92	1.80±0.78	2.23±1.12	15.79±11.98
Bir hafta sonra	0.59±1.07	7.69±17.97	15.16±7.18	2.03±1.01	2.35±1.17	5.33±2.38
Bir ay sonra	1.50±2.01	11.27±22.96	12.46±4.98	2.14±0.85	2.23±1.10	6.97±2.74

* IL-6 Cut off:3.67 pg/ml

** Kullanılan kite göre sağlıklı kişilerdeki CRP değeri < 4,4 mg/L

*** Kullanılan kite göre immünoglobulin değerlerinin normal sınırları

IgG için 8.02 - 17.6 g/l

IgM için 0.650- 2.80 g/l

IgA için 0.932- 4.45 g/l

**** B₂-mikroglobulin cut off:5.35 mg/L

Tablo-IV:Renal transplant hastalarının transplantın farklı dönemlerindeki serum IL-6 değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması.

IL-6	Olgu sayısı	p değeri
Ameliyat öncesi-hemen sonrası	11	<0.005
Ameliyat öncesi-24 saat sonrası	11	>0.05
Ameliyat öncesi-bir hafta sonrası	11	>0.05
Ameliyat öncesi-bir ay sonrası	11	>0.05
Ameliyat sonrası-24 saat sonrası	11	<0.005
Ameliyat sonrası-bir hafta sonrası	11	<0.005
Ameliyat sonrası-bir ay sonrası	11	<0.005
24 saat sonrası-bir hafta sonrası	11	>0.05
24 saat sonrası-bir ay sonrası	11	>0.05
Bir hafta sonrası-bir ay sonrası	11	>0.05

Tablo-V:Renal transplant hastalarının transplantın farklı dönemlerindeki serum CRP değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması

CRP	Olgu sayısı	p değeri
Ameliyat öncesi- hemen sonrası	11	>0.05
Ameliyat öncesi-24 saat sonrası	11	<0.005
Ameliyat öncesi- bir hafta sonrası	11	>0.05
Ameliyat öncesi- bir ay sonrası	11	>0.05
Ameliyat sonrası- 24 saat sonrası	11	<0.005
Ameliyat sonrası- bir hafta sonrası	11	>0.05
Ameliyat sonrası- bir ay sonrası	11	>0.05
24 saat sonrası- bir hafta sonrası	11	<0.005
24 saat sonrası- bir ay sonrası	11	<0.005
Bir hafta sonrası- bir ay sonrası	11	>0.05

Tablo-VI:Renal transplant hastalarının transplantın çeşitli dönemlerindeki IgM değerleri

Örnek no	1	2	3	4	5
Olgu sayısı	Ameliyat öncesi	Ameliyattan hemen sonra	24 saat sonra	Bir hafta sonra	Bir ay sonra
1	2.80	2.80	2.43	3.09	3.29
2	2.08	2.08	1.38	1.52	2.08
3	0.535	0.479	0.479	0.710	0.771
4	1.30	1.76	1.38	2.34	1.45
5	0.833	0.771	1.45	0.320	1.76
6	2.17	1.92	1.38	2.17	2.90
7	3.92	3.19	2.71	3.09	3.19
8	2.80	2.52	3.19	3.49	1.60
9	2.34	2.52	2.43	2.52	3.09
10	2.43	1.76	1.60	1.84	2.08
11	1.92	1.38	1.38	1.30	1.38
Ortalama	2.103	1.92	1.80	2.03	2.14

*IgM için kitin normal sınırları: 0.650-2.80 g/l

Tablo-VII:Renal transplant hastalarının transplantın cesitli dönemlerindeki IgG değerleri

Örnek no	1	2	3	4	5
Olgu sayısı	Ameliyat öncesi	Ameliyattan sonra	24 saat sonra	Bir hafta sonra	Bir ay sonra
1	21.9	18.3	15.0	18.3	10.7
2	11.9	12.5	8.02	8.55	8.02
3	14.3	11.9	8.55	8.02	6.51
4	9.08	13.7	11.3	9.63	12.5
5	8.55	8.02	8.55	8.55	11.3
6	24.1	14.3	13.1	20.4	10.2
7	10.2	10.2	8.55	8.55	8.02
8	22.6	31.5	26.5	17.6	19.0
9	23.4	16.9	12.5	17.6	10.7
10	35.0	37.7	35.0	19.0	19.0
11	37.7	30.6	31.5	30.6	21.1
Ortalama	19.88	18.69	16.23	15.16	12.46

*IgG için kitin normal sınırları: 8.02-17.6 g/l

Tablo-VIII:Renal transplant hastalarının transplantın cesitli dönemlerindeki IgA değerleri

Ornek no	1	2	3	4	5
Olgu sayısı	Ameliyat öncesi	Ameliyattan hemen sonra	24 saat sonra	Bir hafta sonra	Bir ay sonra
1	1.90	2.10	1.44	1.71	1.26
2	1.26	1.18	1.01	1.01	1.26
3	1.90	1.62	1.26	1.26	1.01
4	1.81	2.63	2.31	1.81	1.35
5	0.932	0.558	1.26	1.71	1.81
6	3.43	2.10	2.10	2.74	2.52
7	1.90	1.81	1.53	2.20	1.71
8	2.41	3.43	2.52	1.62	2.41
9	3.93	3.43	2.85	3.31	3.80
10	5.43	5.15	3.68	3.68	3.31
11	6.34	4.45	4.59	4.85	4.19
Ortalama	2.84	2.58	2.23	2.35	2.23

*IgA için kitin normal sınırları: 0.932-4.45 g/l

Tablo-IX:Renal transplant olgularının serum IgG,IgM ve IgA değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması.

	Olgu sayısı	IgG p değeri	IgM p değeri	IgA p değeri
Ameliyat öncesi- hemen sonrası	11	>0.05	>0.05	>0.05
Ameliyat öncesi-24 saat sonrası	11	>0.05	>0.05	<0.05
Ameliyat öncesi- bir hafta sonrası	11	<0.01	>0.05	>0.05
Ameliyat öncesi- bir ay sonrası	11	<0.05	>0.05	<0.05
Ameliyat sonrası- 24 saat sonrası	11	<0.01	>0.05	>0.05
Ameliyat sonrası- bir hafta sonrası	11	>0.05	>0.05	>0.05
Ameliyat sonrası- bir ay sonrası	11	<0.01	>0.05	>0.05
24 saat sonrası- bir hafta sonrası	11	>0.05	>0.05	>0.05
24 saat sonrası- bir ay sonrası	11	<0.05	>0.05	>0.05
Bir hafta sonrası- bir ay sonrası	11	>0.05	>0.05	>0.05

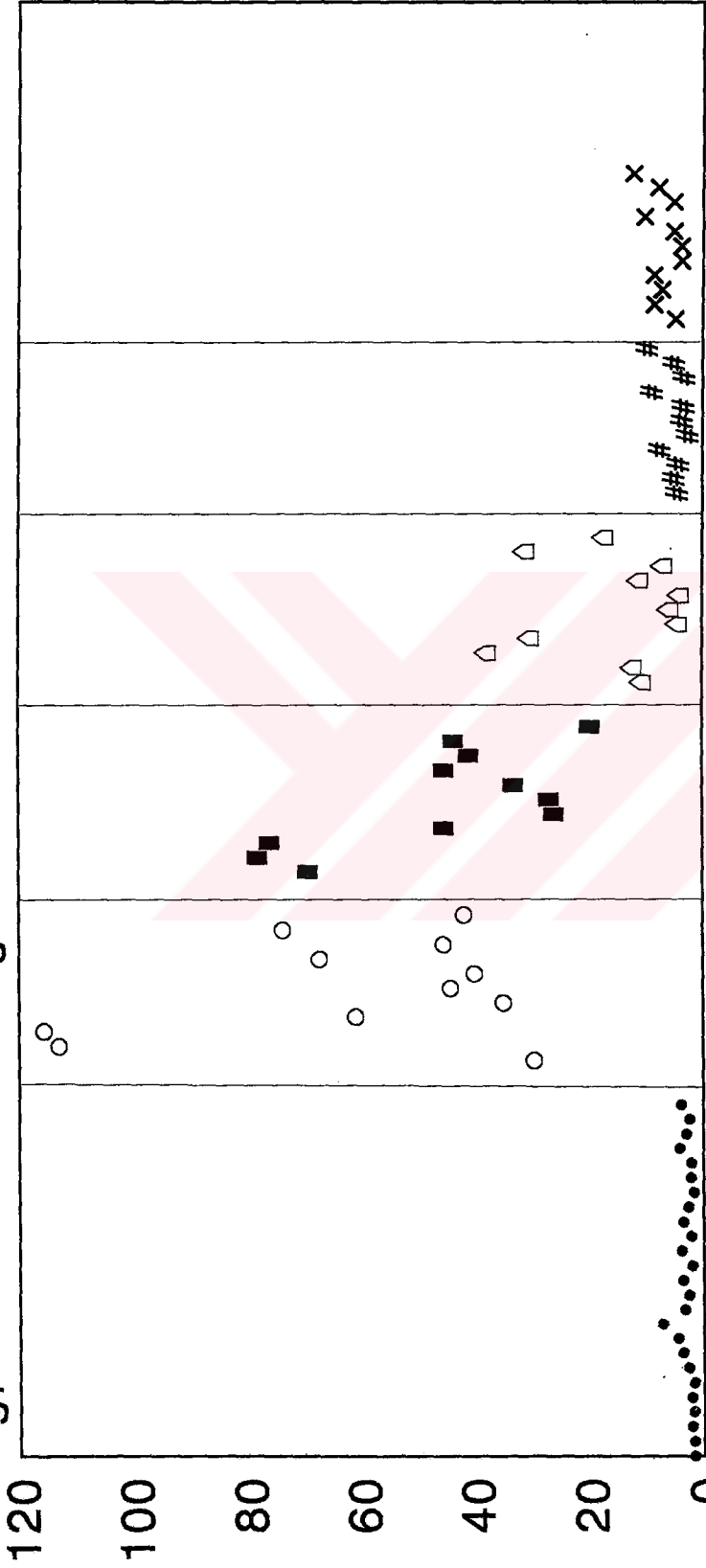
Tablo-X:Olgularımızın IgG,IgM,IgA değerleri arasındaki korelasyon(11 olgu).

		IgG-IgM	IgM-IgA	IgG-IgA
Ameliyat öncesi	p	>0.05	>0.05	<0.01
	r	0.212	0.155	0.931
Ameliyattan sonra	p	>0.05	>0.05	<0.01
	r	0.096	0.144	0.906
24 saat sonra	p	>0.05	>0.05	<0.01
	r	0.175	0.060	0.853
Bir hafta sonra	p	>0.05	>0.05	<0.01
	r	0.168	-0.034	0.822
Bir ay sonra	p	>0.05	>0.05	<0.02
	r	-0.277	0.095	0.688

Tablo-XI:Renal transplant hastalarının serum β_2 -mikroglobulin değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması

β_2 -Mikroglobulin	Olgu sayısı	p değeri
Ameliyat öncesi-hemen sonrası	11	<0.05
Ameliyat öncesi-24 saat sonrası	11	<0.005
Ameliyat öncesi-bir hafta sonrası	11	<0.005
Ameliyat öncesi-bir ay sonrası	11	<0.005
Ameliyat sonrası-24 saat sonrası	11	<0.005
Ameliyat sonrası-bir hafta sonrası	11	<0.005
Ameliyat sonrası-bir ay sonrası	11	<0.005
24 saat sonrası-bir hafta sonrası	11	<0.005
24 saat sonrası-bir ay sonrası	11	<0.01
Bir hafta sonrası-bir ay sonrası	11	<0.005

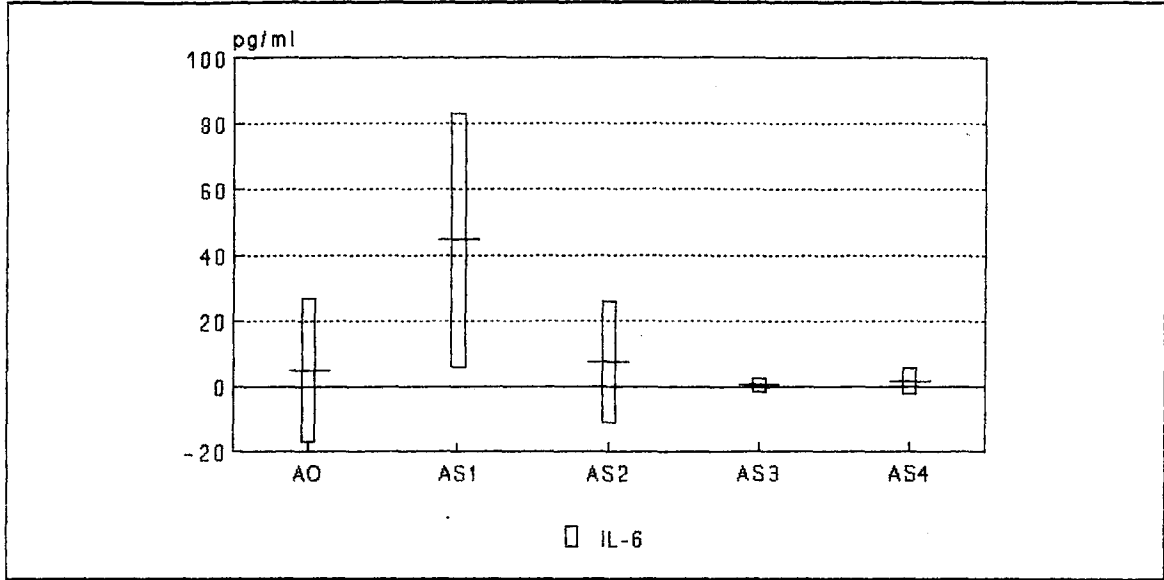
mg/L Beta-2 Mikroglobulin



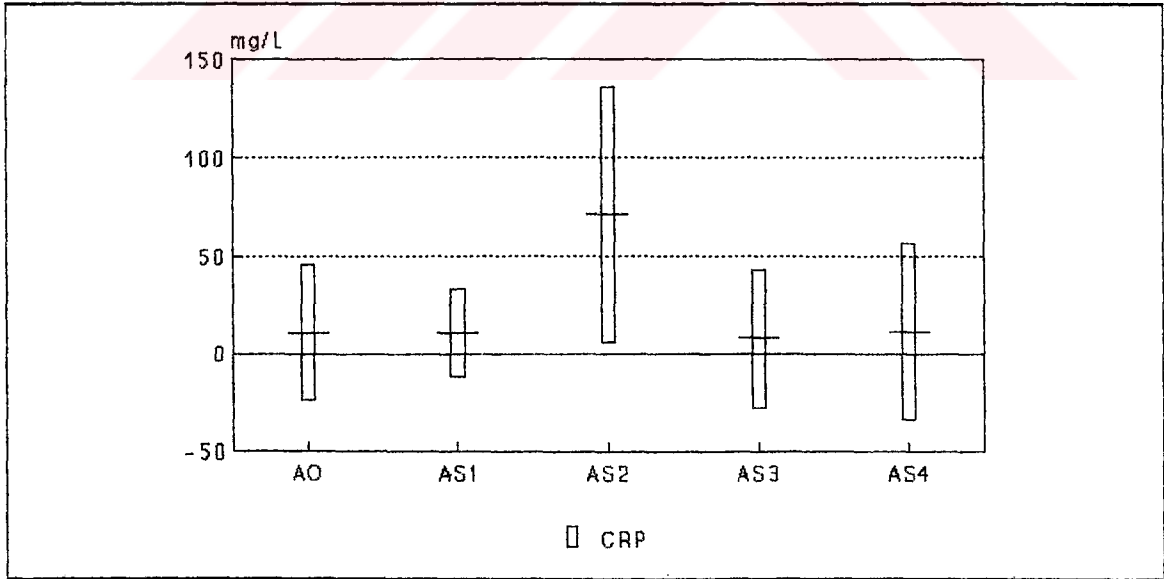
• Kontrol ○ Ameliyat Öncesi ■ Ameliyat Sonrası (AS) 1. saat

△ AS. 24. saat # AS. 7. Gün × AS. 30. Gün

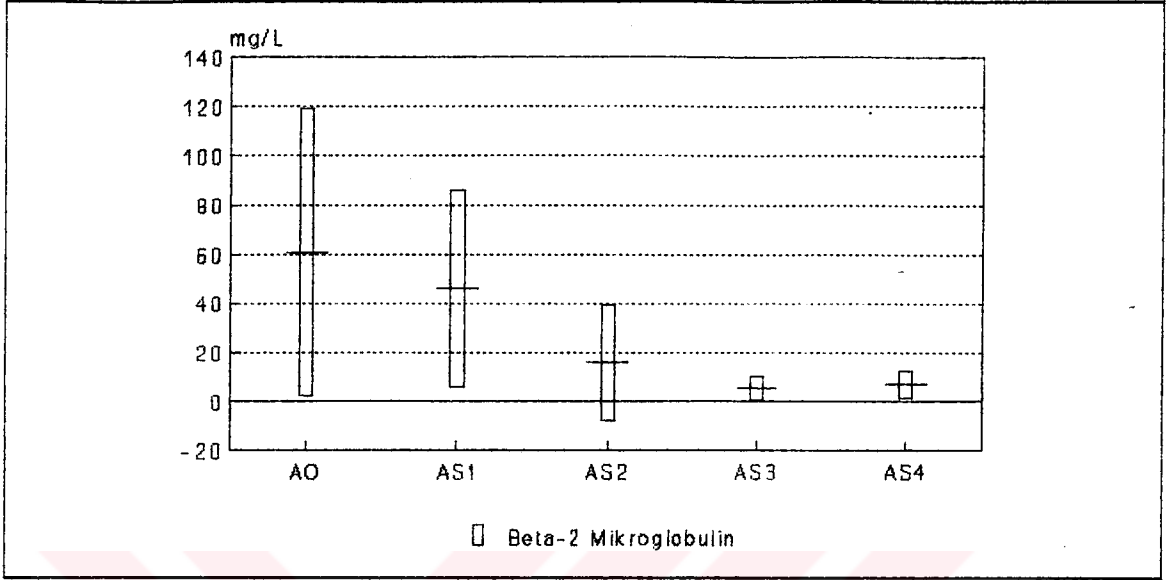
Şekil 3: Kontrol grubu ve renal transplant hastalarının ameliyattan önce ve sonraki değişik dönemlerdeki serum Beta 2 mikroglobulin düzeylerinin dağılımı.



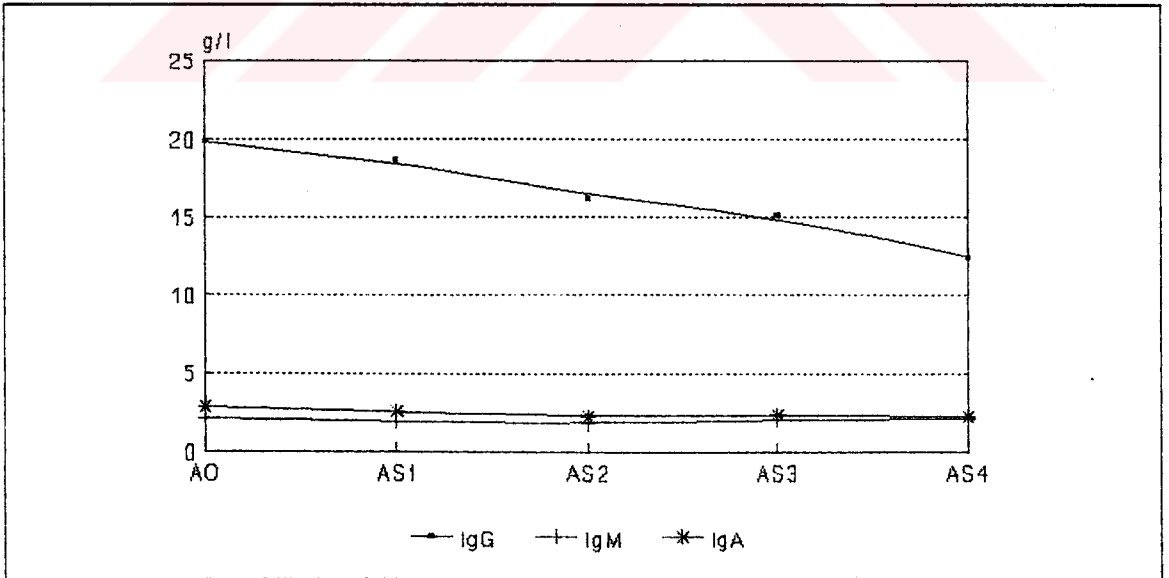
Sekil 4- Renal transplant olgularında ameliyat öncesi(AO),ameliyattan hemen sonrası(AS1),24 saat sonrası(AS2),bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum IL-6 düzeyleri



Sekil 5- Renal transplant olgularında ameliyat öncesi(AO), ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2),bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum CRP düzeyleri.



Sekil 6- Renal transplant olgularında ameliyat öncesi(AO), ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2), bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri.



Sekil 7- Renal transplant olgularında ameliyat öncesi(AO), ameliyattan hemen sonrası(AS1), 24 saat sonrası(AS2), bir hafta sonrası(AS3) ve bir ay sonrası(AS4) serum IgG, IgM ve IgA düzeyleri.

5. TARTISMA VE SONUC

Daha önce yapılan bir çalışmada renal transplant hastalarında transplantasyondan hemen sonra ve rejeksiyon ataklarında serumda ve idrarda IL-6'nın normal kontrollere göre arttığı gözlenmiştir (34). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da transplantasyondan hemen sonra alınan kan örneklerinde serum IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır ($p < 0.0001$) (Şekil 1). Ayrıca ameliyattan hemen sonra alınan kan örneklerindeki IL-6 düzeylerinin ameliyat öncesi, ameliyattan 24 saat, bir hafta ve bir ay sonraki IL-6 düzeylerine oranla anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir, sırasıyla ($p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$) (Şekil 4).

Ameliyattan hemen sonrası ve 24 saat sonrası dışındaki diğer kan örneklerimizin serum IL-6 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermemiştir (herbiri için $p > 0.05$). Ameliyattan 24 saat sonraki IL-6 değerleri kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek olmakla birlikte ($p < 0.001$), ameliyattan hemen sonraki değere oranla çok anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p < 0.005$). Ameliyattan hemen sonraki IL-6 yükselmesinin alıcının verici antijenleriyle karşılaşmasıyla ortaya çıkan ilk immün tepkilerden birini yansıttığı düşünülebilir. Hastalarımızın hiçbirinde rejeksiyonun klinik belirtisi olmadığından, IL-6 açısından bu konuda önceki çalışmalarda olduğu gibi yorum yapmamız mümkün değildir. Kontrol grubu ile hastaların CRP değerleri kıyaslandığında, hastaların tüm örneklerinde ortalama CRP değerleri kontrollere oranla yüksek bulunmuştur (Şekil 2). Ameliyattan bir ay sonraki örnekler hariç ilk dört grubun CRP değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (tüm gruplar için p değerleri sırası ile şöyledir: $p < 0.0005$, $p < 0.0005$, $p < 0.0001$, $p < 0.05$). Son grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması, üç olguda CRP değerlerinin nisbeten fazla yüksek olması ve böylece bu grubun standart sapmasının artması ile açıklanabilir. CRP'nin yüksek bulunduğu bu olgularda rejeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Belirlenmemiş bir enfeksiyon gibi diğer değişkenler burada etkili olabilir. Çalışmamız 11 olgu ile sınırlı

olduğundan, hastalarımızda transplanttın bir ay sonraki CRP'nin kontrolden farklı olmadığını düşünmemiz mümkün değildir. Hastalarımızın tüm örneklerinde CRP'nin kontrol grubuna oranla yüksek bulunması ise kronik böbrek hastalarında mevcut çeşitli diğer faktörlere bağlı olabilir.

İlginc olarak, hastalarımızın CRP düzeyleri ameliyattan 24 saat sonra ani bir yükselme göstermiştir (Şekil 5). Bu yükselmenin ameliyattan hemen sonraki IL-6 artışı ile bağlantısını kurabiliriz. IL-6'nın karaciğerden akut faz proteinlerinin salınmasını arttırdığı bilinen bir gerçektir (31).

Ameliyattan 24 saat sonraki CRP düzeyleri ile ameliyat öncesi, ameliyattan hemen sonra, bir hafta ve bir ay sonraki CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla; $p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$). 24 saat sonraki örnek hariç diğer grupların CRP değerleri kendi aralarında anlamlı bir fark göstermemiştir (tümü için $p > 0.05$). Bu durum 24 saat sonraki CRP yükselmesinin transplantasyon sonrası immün uyarı sonucu oluşan akut faz reaksiyonuna bağlı olduğunu göstermektedir. Ameliyattan hemen sonraki IL-6 yükselmesi, CRP'nin 24 saat sonra artmasına neden olmuştur. Ameliyattan hemen sonraki IL-6 ile 24 saat sonraki CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamakla birlikte ($r = 0.496$, $p > 0.05$), arada dikkate değer bir ilişki gözlenmiştir (Şekil 4, Şekil 5). Olgu sayımızın az olması ve transplantasyonda immünolojik parametreleri etkileyen değişkenlerin fazla olması burada istatistik sonuçlarını etkilemiş olabilir. Daha çok sayıda olguda inceleme yapılırsa ameliyat sonrası IL-6 ile 24 saat sonraki CRP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanabileceği kanısındayız.

Hastalarımızın immünoglobulin düzeyleri kitin kendi normal değerlerine oranla ya normal, ya da hafif artmış olarak bulunmuştur (Tablo VI, VII, VIII). 11 olgunun ameliyat öncesi ve sonraki seri kan örneklerindeki immünoglobulin düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; IgM düzeyleri açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (tüm gruplar için $p > 0.05$) (Tablo IX, Şekil 7).

Ameliyat öncesi IgG değerleri ile ameliyattan hemen ve 24 saat sonraki IgG değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p > 0.05$), ameliyattan bir hafta ve bir ay sonraki IgG değerlerinin ameliyat öncesine oranla anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$). Benzer şekilde ameliyattan hemen sonrası ve bir ay sonrası, ameliyattan 24 saat sonrası ve bir ay sonrası örnekler arasında da anlamlı bir fark bulunmuş (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$) (Tablo IX) ve IgG değerlerinin giderek azaldığı saptanmıştır. Başlangıçta muhtemelen primer hastalığıyla ilişkili olabilen hafif IgG yüksekliği ameliyat sonrası immunosupresif ilaçların da baskılamasıyla normal değerlere inmiştir (Tablo VII, Şekil 7). Hastalarımızda rejeksiyon olmaması nedeniyle de aşırı immün uyarı olmadığı için IgG değerlerinde zaman içinde artış gözlenmemiştir.

IgA değerleri açısından ise ameliyat öncesi değerlere oranla ameliyattan 24 saat ve bir ay sonraki değerler arasında anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.05$), genel olarak 11 olgunun tüm IgA ölçümleri birbirine yakındı, ancak ameliyat öncesine oranla sonraki tüm ölçümlerde hafif bir azalma gözlenmekteydi (Tablo VIII, Şekil 7). Bu azalma yine transplant sonrası kullanılan immunosupresif ilaçların etkisi ile olabilir. Ayrıca hastalarımızda rejeksiyon olmayışı ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Seri örneklerde çeşitli immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında, ameliyat öncesi ve sonrası dört grup serum örneklerinin tümünde IgG ve IgA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu (gruplarda sırasıyla $r = 0.931$ $p < 0.001$; $r = 0.906$ $p < 0.001$; $r = 0.853$ $p < 0.01$; $r = 0.822$ $p < 0.01$; $r = 0.688$ $p < 0.02$) (Tablo X). Bu bulgu olgularımızdaki çeşitli immünolojik uyarıların IgG ve IgA yapımı üzerine etkilerinin birbirine paralel olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak seri kan örneklerindeki IgG ile IgM, ya da IgM ile IgA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (tümü için $p > 0.05$).

Önceki çalışmalarda serum ve idrar β_2 -mikroglobulin düzeylerinin renal transplantın durumunu değerlendirmede ve subklinik rejeksiyonu belirlemede yararlı olduğu bildirilmiştir (12,38).

Çalışmamızda alınan seri kan örneklerinde serumda β_2 -mikroglobulin düzeyleri incelenmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası tüm örneklerin β_2 -mikroglobulin düzeyleri sağlıklı kontrollere oranla yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.001$, $p < 0.0001$) (Şekil 3). Seri örnekler kendi aralarında kıyaslandığında ameliyat öncesi ile ameliyattan sonraki tüm örnekler arasında serumda β_2 -mikroglobulin düzeyi açısından anlamlı bir fark (azalma) görülmüştür (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$). Ameliyattan hemen sonraki serum örnekleri ile 24 saat, 7 gün ve 1 ay sonraki örneklerin β_2 -mikroglobulin düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$). Ameliyattan 24 saat sonraki serum örneği ile 1 hafta ve 1 ay sonraki örneklerin β_2 -mikroglobulin düzeylerindeki fark da anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.005$, $p < 0.01$). 24 saat ve 1 ay sonraki örnekler arasındaki fark da anlamlıdır ($p < 0.005$) (Tablo XI).

Bu bulgulara göre serum β_2 -mikroglobulin düzeylerinin giderek anlamlı bir şekilde azalması, olgularımızın renal fonksiyonunun iyi olduğunu ve rejeksiyon belirtisi olmadığını ortaya koymaktadır (Şekil 6).

Maury tarafından yapılan bir çalışmada serum amiloid A (SAA), CRP ve β_2 -mikroglobulin düzeylerinin renal allogreftin izlenmesinde ve rejeksiyonun tanısında önemli belirleyiciler olduğu gösterilmiştir (28). Bizim çalışmamızda da IL-6 düzeyindeki akut yükselmeyi takiben ilk 24 saatte akut faz cevabı şeklinde ortaya çıkan CRP artışının daha sonra bir hafta ve bir ay sonraki ölçümlerde normale yakın değerlere dönmüş olması ve IL-6'nın da cut off değerinin altına inmesi hastalarımızın organ nakline uyumlu bir immün yanıt verdiğini ortaya koymaktadır. Laboratuvar parametresi olarak da IL-6 ve CRP'de akut faz dışında yükselme gözlemlenmemiş olmamız klinikte rejeksiyon bulgusu olmayışı ile uyumludur.

β_2 -mikroglobulin düzeyleri de ameliyattan sonra serumda giderek azalmış bir hafta ve bir ay sonraki değerler cut off'a yakın sınırlara gelmiştir. Bu da yine renal allogreftin iyi tolere edildiğini ve rejeksiyon olmadığını göstermektedir.

Transplantasyon sonrası alıcıda verici antijenlerine karşı çeşitli antikolar gelişebilir (44). Özellikle hastalara uygulanan immünosupresyon tedavi ve HLA uygunluğu ile bu antikor yapımı nisbeten engellenebilir. Çalışmamızda IgG ve IgM düzeylerinde ameliyat öncesi ve sonrası herhangi bir değişiklik saptamadık. Başlangıçta muhtemelen primer hastalığı ile yorumlayabileceğimiz anlamlı IgG artışının da ameliyat sonrası dönemlerde giderek azalması hatta ortalama IgG değerinin birinci ayın sonunda normal sınırlara gelmesi hastalarımızda immünosupresyonun yeterli olduğunu ve alıcıların allogreftte yeterince immün uyum sağladığını göstermektedir.

Sonuc olarak transplantasyonda ameliyattan sonra yabancı antijenle karşılaşmaya bağlı olarak IL-6 ve bir akut faz proteini olan CRP'de ani yükselme olduğu, uygun immünosupresyonun da katkısıyla bu yüksek değerlerin kısa zamanda düştüğü gözlenmektedir. Immüoglobulinler fazla etkilenmemekle birlikte akut fazın geçmesi ve uygun immünosupresyon etkisiyle özellikle IgG'nin kademeli olarak azaldığı saptanmıştır. Serumda β_2 M düzeyleri ise iyi fonksiyon gören greftlerde kısa zamanda normale dönmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Austyn JM, Wood KJ: Principles of cellular and molecular immunology, Oxford University Press, Oxford, 1993, p:218-230.
- 2- Balkwill FR: Interferons. Lancet 1989 1(8646):1060-1063.
- 3- Bilgehan H: Temel Mikrobiyoloji ve Bağısıklık Bilimi. 5. Baskı, Barıs Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir, 1992, p: 340-344, 361-372.
- 4- Braun WE: The immunobiology of different types of renal allograft rejection. Renal Transplantation. Brenner BM, Stein JH, Milford EL(eds),(contemporary Issues in Nephrology series Vol 19), Churchill Livingstone, Network 1989 p: 45-96.
- 5- Cantürk Z, Gültekin F, Turkey C: Interferonlar. Sendrom 1995 7:29-32.
- 6- Chizzonite R, Truitt T, Podlaski FJ et al:IL-12: Monoclonal antibodies specific for the 40-kDa subunit block receptor binding and biologic activity on activated human lymphoblasts. J. Immunol. 1991 147(5): 1548-1556.
- 7- Chizzonite R, Truitt T, Desai BB: IL-12 Receptor: Characterization of the receptor on phytohemagglutinin-activated human lymphoblasts. J. Immunol 1992 148(10): 3117-3124.
- 8- Desai BB, Quinn PM, Wolitzky AG et al: IL-12 Receptor: Distribution and regulation of receptor expression. J. Immunol 1992 148(10):3125-3132.
- 9- Dıcamelli R, Potempa LA, Siegel J, Suyehıra L, Petras K,Gewurz H: Binding Reactivity of C-Reactive Protein for Polycations. J. Immunol. 1992 149:445-453.
- 10- Dinarello CA, Mier JV: Lymphokines. N.Eng.J.Med. 1987 317(15):940-945.
- 11- Donahue RE: Interleukine-9. Blood 1990 75(12): 2271-2275.
- 12- Edwards LC, Helderman JH, Hamm LL, Ludwin D, Gallunas P, Hull AR : Noninvasive monitoring of renal transplant function by analysis of beta-2 mikroglobulin. Kid. Int. 1983 23: 767-770.
- 13- Erek E: Nefroloji. 2. Baskı, Istanbul, 1984, p: 238-241.
- 14- Erganis O, Istanbulluoğlu E: İmmunoloji. Mimoza Yayınları Sağlık Bilimleri Dizisi, Konya, 1993, p: 57-64, 81-92, 237-243.

- 15- Goodman JW: Immunoglobulin Structure and Function, Basic and Clinical Immunology(Eds Stites DP, Terr AI). Seventh Edition, Canada, 1991, p:109-121.
- 16- Gülmezoğlu E, Ergüven S: İmmünoloji. Hacettepe Tas Kitapçılık, Ankara, 1994, p:41-47, 142-149, 243-250.
- 17- Gür A: Pratik Nefroloji. 2. Baskı, Ankara, 1980, p: 18-21.
- 18- Hack CE, De Groot ER et al: Increased plasma Levels of Interleukin-6 in Sepsis. Blood 1989 74:1704-1710.
- 19- Hayry P: Molecular Pathology and Possibilities of Prevention of Chronic Allograft Rejection. Türkiye Organ Nakli Derneği İkinci Bilimsel kongresi, Ankara, Türkiye, 8-9 Kasım, 1994.
- 20- Hogquist KA, Unanue ER, Chaplin DD: Release of IL-1 from mononuclear phagocytes. J.Immunol 1991 147: 2181-2186.
- 21- Kaplan MH: C-reactive protein: Relation to disease and pathological Significance. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1982 389:419-422.
- 22- Kılıçturgay K: İmmünolojiye Giriş. 3. Baskı, Bursa Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 1994, p:22-23,33-39,46-48,72-81.
- 23- Kishimoto T: The Biology of Interleukin-6. Blood 1989 74:1-10.
- 24- Kobayashi M, Fitz L, Ryan M et al : Identification and purification of NK cell stimulatory factor(NTSF) a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. J. Exp. Med. 1989 170: 827-842.
- 25- Köttgen E, Hell B, Kage A, Tauber R: Lectin Specificity and Binding Characteristics of Human C-Reactive Protein. J.Immunol. 1992 149:445-453.
- 26- Liu TY, Robey FA, Wang CM:Structural studies on C-Reactive protein. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1982 389:151-162.
- 27- Macintyre SS, Schultz D, Kushner I: Biosynthesis of C-reactive protein. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1982 389: 76-87.
- 28- Maury CPJ, Teppo A.M: Comparative study of serum amyloid related protein SAA, C-reactive protein and B₂-mikroglobulin as markers of renal allograft rejection. Clin.Neph. 1984 22:284-292.
- 29- Müftüoğlu E: İmmünoloji. Saray Medikal Yay.İzmir,1993,p:79-98
- 30- Naume B, Gately M, Espevik T: A comparative study of IL-12

(cytotoxic lymphocyte maturation factor), IL-2 and IL-7 induced effects on immuno-magnetically purified CD56+NK cells.

J.Immunol 1992 148(8): 2429-2436.

- 31- Nijsten MW, De Groot ER et al: Serum Levels of Interleukin-6 and Acute Phase Responses. *Lancet* 1987 11:921.
- 32- O'Garra A: Interleukins and Immune system 2, *Lancet* 1989 1(8645): 1003-1005.
- 33- Olsson I: the cytokine network. *J. Internal. Med.* 1993 233:103-105.
- 34- Overs V, Heyden VD, Aarden LA: Interleukin-6(IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin.exp.Immunol.* 1988 71:314-319.
- 35- Ozbal Y: Temel Immünoloji. 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Kayseri, 1994, p:30, 56-63, 103-112.
- 36- Roitt I: Essential Immunology. Eighth Edition, Blackwell scientific publications, London, 1994, p:43-63.
- 37- Rolfe MV, Kunkel SL, Demeester SR, Swiderski DL, Lincoln PM, Deeb GM, Strieter RM: Expression of Interleukin-6 in Association with Rat Lung Reimplantation and Allograft Rejection. *Am.Rev.Respir Dis* 1993 147: 1010-1016.
- 38- Roxe DM, Siddiqui F, Santhanam S, Greco F, Wolf J: Rationale and Application of Beta-2 mikroglobulin measurements to detect acute transplant rejection. *Nephron* 1981 27:260-264.
- 39- Rubin LA: Soluble Interleukin-2 Receptor in Rheumatic Disease. *Arth. Rheum.* 1990 33(8): 1145-1148.
- 40- Schardun GC, Statius LW: β_2 -mikroglobulin:Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int.* 1987 32:635-641.
- 41- Sedmak DD, Orosz CG: The Role of Vascular Endothelial Cells in Transplantation. *Arch Pathol Lab Med.* 1991 115: 260-265.
- 42- Serdengecti S, Melikoglu M: Sitokinler. *Sendrom* 1993 5(1):75-79
- 43- Shea PH, Maher JF, Horak E: Prediction of Glomerular Filtration Rate by Serum Creatinine and β_2 -Mikroglobulin. *Nephron* 1981 29:30-35.
- 44- Toledo-Pereyra.H.L: Kidney Transplantation, F.A.Davis Company, 1988, p:265-268.

- 45- Tosato G, Jones K, Breinig MK, McWilliams HP, McKnight JC: Interleukin-6 Production in Posttransplant Lymphoproliferative Disease. *J.Clin.Invest* 1993 91: 2806- 2814.
- 46- Türel Ö: Organ Transplantasyonları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1985, p: 16-18.
- 47- Waage A, Kaufmann C, Espevik T, Husby G: Interleukin-6 in synovial fluid from patients with Arthritis. *Clin.Immunol.Path.* 1989 50:394-398.
- 48- Yegin Ö: Temel İmmünoloji ve İmmün Eksiklik Hastalıkları. Akdeniz Un. Yay. Akdeniz Un. Basımevi, Antalya, 1992, p: 59-75, 99-104, 133-149.

UZGECMIS

15.3.1969 yılında Adana'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adana'da tamamladım. 1987 yılında C.U.Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde öğrenimime başlayıp, 1991 yılında mezun oldum. 1993 yılında İmmünoloji Bilim Dalında Yüksek Lisansa başladım.

