

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BATI VE ORTA KARADENİZ BÖLGESİ HLA DAĞILIMI VE
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE HLA ARASINDAKİ
İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hilmi KODAZ

SAMSUN
2009

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BATI VE ORTA KARADENİZ BÖLGESİ HLA DAĞILIMI VE
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE HLA ARASINDAKİ
İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hilmi KODAZ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Kuddusi CENGİZ

SAMSUN
2009

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Prof.Dr. Kuddusi CENGİZ, Prof.Dr.Tülay BAKIR ve tüm iç hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Eğitimimi tamamlayabilmem için tüm imkanlarını seferber eden Prof.Dr. Mustafa SÜNBÜL, ablam Av.Günay KODAZ, İnönü Üniversitesi eski Rektörü Prof.Dr. Fatih HİLMİOĞLU' na ve Yüce Türk Yargısı mensuplarına sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Teşekkür	II
Tablo listesi	IV
Şekil listesi	V
Kısaltmalar	VI
Özet	VII
Abstract	VIII
1 . GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 . GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnsan Lökosit Antijenleri	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. İsimlendirme	2
2.1.3. HLA Antijen Sistemi	7
2.2. Major Doku Uyuşum Kompleksi	7
2.2.1. MHC Sınıf-I bölgesi	9
2.2.2. MHC Sınıf-II bölgesi	9
2.2.3. MHC Sınıf-III bölgesi	10
2.3. HLA Moleküllerinin Yapısı, Doku Dağılımları ve Fonksiyonları	10
2.4. HLA Antijenlerinin Genetiği	12
2.5. HLA ve Hastalık İlişkisi	13
2.6. HLA Antijenlerinin Kullanım Yerleri	14
2.7. HLA Genlerinin ve Antikorlarının Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	15
2.8. Kronik Böbrek Yetmezliği	16
2.8.1. Tanım	16
2.8.2. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Epidemiyolojisi	17
2.8.3. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Etyolojisi	18
2.8.4. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Patogenezi	18
2.8.5. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi	19
2.9. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Tedavisi	22
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	28
6. KAYNAKLAR	36

TABLO LİSTESİ

Tablo I : DSÖ HLA Adlandırma Komitesi'nce 2002'de açıklanan alleller	4
Tablo II : Serolojik ve hücresele yöntemlerle tanımlanabilmiş HLA antijenleri	5
Tablo III : Ekim 2009 itibariyle allellerin, genlerin, proteinlerin sayıları	6
Tablo IV : HLA ile ilişkilendirilen çeşitli hastalıklar	14
Tablo V : KBY nin K/DOQI klavuzlarına göre evreleri	17
Tablo VI : Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri	18
Tablo VII : Bölgelerimizin A antijen dağılımı	31
Tablo VIII : Bölgelerimizin B antijen dağılımı	32
Tablo IX : Bölgelerimizin HLA-DRB1 antijen dağılımı	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : MHC sisteminin 6. kromozomdaki lokalizasyonu	3
Şekil 2 : Antijenin APC'lere bağlanması sonrasında gelişen olaylar	8
Şekil 3 : Sınıf I ve Sınıf II HLA moleküllerin şematik görüntüsü	10

KISALTMALAR

KBY	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
TND	:	Türk Nefroloji Derneği
MHC	:	Majör Histocompatibility Complex
HLA	:	Human Leucocyte Antigen
Mbp	:	Mega Base Pairs
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
TCR	:	T-cell receptor
APC	:	Antigen Presenting Cell
Kb	:	Kilobaz
TNF	:	Tümör Nekroz Faktör
MW	:	Molecular Weight
NKF/DOQI	:	Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
SDBY	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
GFH	:	Glomeruler Filtrasyon Hızı
ARB	:	Anjiyotensin II reseptör blokörleri
ACE	:	Anjiotensin Konverting Enzim
TGF- β	:	Transforming Growth Factor Beta
RAS	:	Renin Anjiotensin Sistemi
RAAS	:	Renin anjiotensin aldosteron
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
PCR	:	Polymerase Chain Reaction

ÖZET

Ülkemizdeki genel yetişkin popülasyonunda Kronik Böbrek Yetmezliği sıklığı % 17,6 olup her 6 kişiden birisinin bu hastalıktan etkilendiği söylenebilir. Kritik evre olarak kabul edilen 3-5. evrelerdeki (düşük GFH :<60 ml/dk) hasta oranı ise % 5,4 düzeyinde olup yaklaşık 2,5 milyon kişiyi ilgilendirmektedir. En gelişmiş ülkelerde dahi son dönem böbrek yetmezliğinin etyolojisi çoğu kez tespit edilememektedir. İnsan lökosit antijenleri (HLA) 6. kromozomun kısa kolunda sentromere yakın bir yerde yerleşmiştir. HLA ile birçok hastalık arasında ilişki varlığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği ile HLA arasında olası bir ilişki varlığını ortaya koymayı ve bölgemizin HLA dağılımını belirlemeyi amaçladık. Çalışmamıza 156 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastası ve SDBY hastalığı bulunanlarla akraba olmayan, halen hastalısız 216 kişi alındı. Bölgemizin HLA dağılımı ; A allellerinde A*02 %40.3 , A*24 %32.9 , A*03 %25 , B allellerinde B*51 %28.7 , B*35 %26.4 , B*44 %10.6 , C allellerinde Cw*07 % 38 , Cw*12 %28.7 , Cw*06 %22.2 , DRB₁ allellerinde DRB1*11 %35.6 , DRB₁*04 %26.9 , DRB₁*13 %19.9 , DQB₁ allellerinde DQB₁*03 %63.4 , DQB₁*06 %32.7 , DQB₁*05 %36.6 şeklinde bir dağılıma sahipti. DRB3* bölgemizin %77.3'ünde DRB*4 %37.8'inde mevcuttu.

İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen değerler içerisinde SDBY olan hastalarımızda HLA B*52 (P: 0.013) ve HLA B*58 (P: 0.016) daha düşük , HLA B*40 (P :0.018), HLA Cw*04 (P: 0.033), HLA Cw05 (P: 0.041), HLA DRB1*12 (P: 0.028), HLA DQB1*03 (P: 0.032) daha yüksek frekansda bulunmaktaydı.

Bölgemizin HLA dağılımı diğer bölgelerin HLA dağılımına genel olarak benzemektedir. SDBY hastalarımızın HLA dağılımlarında daha önce yapılan çalışmalarla çok farklı bulgularımızın olması nedeniyle bu konuda çalışmaların artırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler : Son dönem böbrek yetmezliği , HLA , Karadeniz bölgesi

ABSTRACT

Even in most developed countries; the etiology of end stage renal disease often cannot be detected. Human leukocyte antigens was placed in the short arm of 6th chromosome near the centromere. Many disease have been identified with association between HLA. In our study, we aim to execute the relationship between end stage renal disease and HLA and determine the HLA distribution in our region. In our study we enrolled 156 patients with end stage renal disease and 216 healthy person who wasnt relative with end stage renal disease patient. We have found HLA distribution of our region; in the A allele A*02 %40,3 , A*24 %32.9 , A*03 %25 ; in the B allele B*51 % 28.7, B*35 % 26.4 B*44 %10.6; in the C allele CW*07 % 38, CW*12 %28.7, CW*06 %22.2; in the DRB₁ allele DRB₁*11 % 35.4, DRB₁*04 %26.9, DRB₁*13 %19.9; in the DQB₁ allele DQB₁*03 % 63.4, DQB₁*06 % 32.7, DQB₁*05 %36.6.

In our region patients; HLA B*52 (P: 0.013) and HLA B*58 (P: 0,016) allele frequency was significantly lower and HLA B*40 (P: 0.018), HLA CW*04 (P: 0.033), HLA CW*05 (p: 0.041), HLA DRB₁*12 (P: 0.028), HLA DQB₁*03 (P: 0.032) allele frequency significantly higher in end stage renal disease patients.

HLA distribution of our region was generally similar to other region. In our study HLA distribution of end stage renal disease is different with HLA distrubition of previous study. So we think that there must be more number of studies on this subject.

Key Words : End stage renal disease , HLA , Black sea region

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Türk Nefroloji Derneği tarafından yürütülen ve Türkiye'de 18 yaş üstü 10 bin 872 kişi arasında yapılan "Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı" Araştırması'nın ilk verilerine göre Ülkemizdeki genel yetişkin popülasyonundaki Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) sıklığı % 17,6 olup her 6 kişiden birisinin bu hastalıktan etkilendiği söylenebilir. Kritik evre olarak kabul edilen 3-5. evrelerdeki (düşük GFH :<60 ml/dk) hasta oranı ise % 5,4 düzeyinde olup yaklaşık 2,5 milyon kişiyi ilgilendirmektedir. KBY'nin kadınlarda daha sık olduğu, yaşlanma ile hastalık riskinin belirgin şekilde arttığı, kırsal bölgede yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu ve ayrıca Marmara ve Güneydoğu bölgesinde yaşayan insanlarımızda KBY oranlarının daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Böbrek hastalığı açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklığı da bu araştırmada incelenmekte olup Major risk faktörlerinden HT oranı: % 37,2, DM oranı: % 12,6, metabolik sendrom oranı: % 37,6, aktif sigara kullanımı: % 31,9 ve % 50' ler düzeyinde de hiperlipidemi oranları saptanmıştır. Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) kayıt sistemi verilerine göre sayısı 50.000 ' i bulmuş diyaliz hasta sayısı ve yıllık yüzde 3' ü geçen artış oranları ile birleştirildiğinde, KBY'nin ülkemizdeki en önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olduğu görülmektedir.

İnsanlardaki Majör Histocompatibility Complex (MHC) gen bölgesinden kodlanan moleküller Human Leucocyte Antigen (HLA) olarak isimlendirilmiştir. HLA antijenlerinin oluşumundan sorumlu genler 6. kromozomun kısa kolunda sentromere yakın bir bölgede (6p21.31) yerleşmiştir. Tanımlanabilen HLA sayısı ve HLA ile ilişkilendirilen hastalıkların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. HLA ile hastalık arasındaki iyi ilişki ankilozan spondilit ile HLA B27 birlikteliğidir.

Bu bilgiler ışığında düzenlenen çalışmamızın amacı ; Batı ve Orta Karadeniz bölgesinin HLA dağılımını belirlemek ve Kronik böbrek yetmezliği ile HLA arasında olası bir ilişki varlığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsan Lökosit Antijenleri (Human leucocyte antigens; HLA)

İnsanlardaki MHC gen bölgesinden kodlanan moleküller HLA (human leucocyte antigen) olarak isimlendirilmiştir. HLA antijenlerinin oluşumundan sorumlu genler 6. kromozomun kısa kolunda sentromere yakın bir bölgede (6p21.31) yerleşmiş olup, yaklaşık olarak 4 Mbp'lik bir yer kaplar (1,6). Farelerde bu gen bölgesi 17 numaralı kromozomun H-2 bölgesinde bulunur (9).

2.1.1. Tarihçe

Non-immünolojik ve immünolojik fonksiyonu olan bir dizi genden oluşan MHC gen bölgesi ilk kez Peter Gorer tarafından 1937 yılında farelerdeki transplantasyon çalışmaları ile ortaya çıkarılmıştır (1,2). 1958 yılında Jean Dausset tarafından bu genlerin ürünleri olan moleküller tanımlanmış, aynı yıl Van Rood çok doğum yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin serumlarında lökositlere karşı oluşan antikorların varlığını göstermişlerdir (1,2,3). İlk olarak lökositlerde saptandığı için doku antijenleri 1967 yılında İnsan lökosit antijenleri (Human Leucocyte Antigens: HLA) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraki yıllarda lökositlerin dışında bütün vücut hücrelerinde buldukları anlaşılmış ve bu grup antijen sistemine; Majör Histocompatibility Complex molekülleri veya MHC antijenleri olarak isimlendirilmiştir (4,5,6,7). MHC genel bir isimdir ve her bir türün ayrı bir MHC simgesi vardır. MHC bağışıklığı denetlemekte ve doku uygunluğunda rol oynamaktadır (8). 1999 yılında insan MHC bölgesi tamamen dizinlenmiştir.

2.1.2. İsimlendirme

HLA sisteminin nomenklatürü Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün denetiminde HLA- nomenklatür komitesi tarafından düzenlenmektedir. Bu komiteye göre 3 ana gruba ayrılan bu bölgede MHC Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G-H), MHC Sınıf-II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, -DN) ve MHC Sınıf-III (C2, C4A, C4B, PF, TNF-oc,P) antijenleri yer almaktadır (9). HLA-A,-B,-C; klasik Sınıf-I antijenleridir, hemen her dokuda eksprese olurlar, fonksiyonları daha iyi bilinmektedir. HLA-E,-F,-G non-klasik Sınıf-I antijenleridir, daha az sayıda dokuda eksprese olurlar. HLA-G' nin sadece plasental dokuda eksprese olduğu ve fonksiyonunun fetüsün canlılığı ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Aynı şekilde MHC Sınıf-II antijenlerinden HLA-DR,-DP ve DQ klasik

yazılarak ifade edilir (HLA-Bw1 gibi). Daha sonraki çalışmalarda kesin olarak tanımlanır ise, w harfi elimine edilir (13,14).

HLA allelleri ve ürünleri HLA antijeni olarak ifade edilirler. HLA antijenlerinden molekül üzerinde tek bir allel ile tanımlanan antijenlere özel HLA antijenleri denilir. Her biri özel HLA antijeni içeren moleküllerde genel olarak bulunan antijenlere genel HLA antijenleri adı verilir. Genel HLA antijenlerine örnek olarak HLA-BW4, HLA-BW6 verilebilir (9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) İsimlendirme Komitesi, Mayıs 2002'de; "13th International Histocompatibility Workshop and Congress" ardından, toplantıda saptanan kurallar doğrultusunda hem moleküler hem de serolojik tekniklerle adlandırmanın ayrıntılarını değerlendirerek, yeni ekler ve değişiklikler belirlemiştir. Mayıs 2002 itibariyle HLA-A lokusunu oluşturan 250, HLA-B için 490, HLA-C için 119, HLA-DR için 386, HLA-DP için 119, HLA-DQ için 75 antijen varlığı resmi olarak ortaya konulmuştur (15). DSÖ HLA isimlendirme Komitesi'nce 2002 yılında açıklanan allellerin sayısı Tablo I de, tanımlanmış HLA antijenlerinin listesi Tablo II de görülmektedir. Ekim 2009 itibariyle allellerin, genlerin, proteinlerin sayıları tablo III de görülmektedir.

Tablo I : DSÖ HLA Adlandırma Komitesi'nce 2002'de açıklanan alleller.

Lokus	Allel sayısı	Lokus	Allel sayısı
HLA-A	250	HLA-DRB8	1
HLA-B	490	HLA-DRB9	1
HLA-C	119	HLA-DQA1	22
HLA-E	6	HLA-DQB1	53
HLA-F	1	HLA-DPA1	20
HLA-G	15	HLA-DPB1	99
HLA-DRA	3	HLA-DOA	8
HLA-DRB1	315	HLA-DOB	8
HLA-DRB2	1	HLA-DMA	4
HLA-DRB3	38	HLA-DMB	6
HLA-DRB4	12	TAP1	6
HLA-DRB5	15	TAP2	4
HLA-DRB6	3	MICA	54
HLA-DRB7	2		

Tablo II : Serolojik ve hücresel yöntemlerle tanımlanabilmiş HLA antijenleri

<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>DR</i>	<i>DQ</i>	<i>DP</i>	
A1	B5	B50(21)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B51(5)	Cw2	Dw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	B5102	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	B5103	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	B52(5)	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B53	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B54(22)	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	B55(22)	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	B56(22)	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B57(17)	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18	B58(17)		Dw11(w7)	DR10		
A2403	B21	B59		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22	B60(40)		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27	B61(40)		Dw14	DR13(6)		
A28	B2708	B62(15)		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B35	B63(15)		Dw16	DR1403		
A30(19)	B37	B64(14)		Dw17(w7)	DR1404		
A31(19)	B38(16)	B65(14)		Dw18(w6)	DR15(2)		
A32(19)	B39(16)	B67		Dw19(w6)	DR16(2)		
A33(19)	B3901	B70		Dw20	DR17(3)		
A34(10)	B3902	B71(70)		Dw21	DR18(3)		
A36	B40	B72(70)		Dw22			
A43	B4005	B73		Dw23	DR51		
A66(10)	B41	B75(15)		Dw24	DR52		
A68(28)	B42	B76(15)		Dw25	DR53		
A69(28)	B44(12)	B77(15)		Dw26			
A74(19)	B45(12)	B78					
A80	B46	B81					
	B47						
	B48	Bw4					
	B49(21)	Bw6					

Tablo III : Ekim 2009 itibariyle allellerin, genlerin, proteinlerin sayıları.

HLA allel sayıları										
HLA Sınıf I allelleri	3.007									
HLA Class II allelleri	1.154									
HLA alleleri	4.161									
Diğer HLA allelleri	109									
Gizli alleller	5									
HLA sınıf I										
Gen	<i>Bir</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>				
Alleler	893	1.431	569	9	21	45				
Proteinler	681	1.165	431	3	4	15				
HLA sınıf II										
Gen	<i>DRA</i>	<i>DRB</i>	<i>DQA1</i>	<i>DQB1</i>	<i>DPA1</i>	<i>DPB1</i>	<i>DMA</i>	<i>DMB</i>	<i>DOA</i>	<i>DOB</i>
Alleler	3	814	35	106	28	136	4	7	12	9
Proteinler	2	637	26	77	16	118	4	7	3	4

HLA antijenlerinin yakın özgülük gösteren antijenik tiplerine "splits" adı verilir. Birbirleri ile yakın ilişkileri olan 2 veya 3 HLA antijeni tek bir genel HLA antijeni olarak düşünülürler. Örneğin, HLA-A29 (10) ve HLA-A30 (10), HLA-A10'un splitleri olan A29 ve A30 u içerirler. HLA-A10, molekül üzerinde HLA-A29 ve HLA-A30 özel antijenlerini içeren genel antijen olarak düşünülebilir. HLA antijenlerinden aynı lokusta olanlar ile HLA antijen splitleri arasında serolojik olarak çapraz reaksiyonlar görülür (16).

2.1.3. HLA Antijen Sistemi

Jan Klein 1977 yılında Class I, II, III şeklinde HLA ile ilgili ilk sınıflandırmayı yapmıştır (1). MHC en yüksek polimorfizme sahip olan ve insanlık tarihi boyunca en iyi korunmuş bölgelerden biridir (17).

2.2. Major Doku Uyuşum Kompleksi (MHC)

MHC moleküllerinin başlıca fonksiyonu, T-lenfositlerinin peptide bağlanmasını sağlamaktır. T hücrelerinin enfekte hücreleri tanıyabilmesi için; hücre yüzeyinde viral antijenlerle birlikte MHC antijenlerinin de olması gerekir. T hücrelerinin yabancı antijenleri tanınmasında; Herhangi bir bireyde olgun T hücreleri yabancı antijenleri tanıyıp onlara cevap verirken, vücudun kendi proteinlerine tepki göstermezler. Olgun T hücrelerinin antijen tanıma sistemi, vücûdun kendi MHC molekülleri ile birleşmiş kendi proteinlerine aktivite gösteren T hücrelerinin, daha timusdaki gelişim aşamasında eliminasyonu, buna karşın vücudun kendi MHC molekülleri ile birleşmiş yabancı peptidlere etki gösteren T hücrelerinin ise aynı aşamada seçilmesi ile meydana getirilir. MHC moleküllerinin olgun T hücresi meydana getirerek belirli antijenlere cevap vermede önemli bir yere sahip olabileceği düşünülmektedir (18, 19, 20).

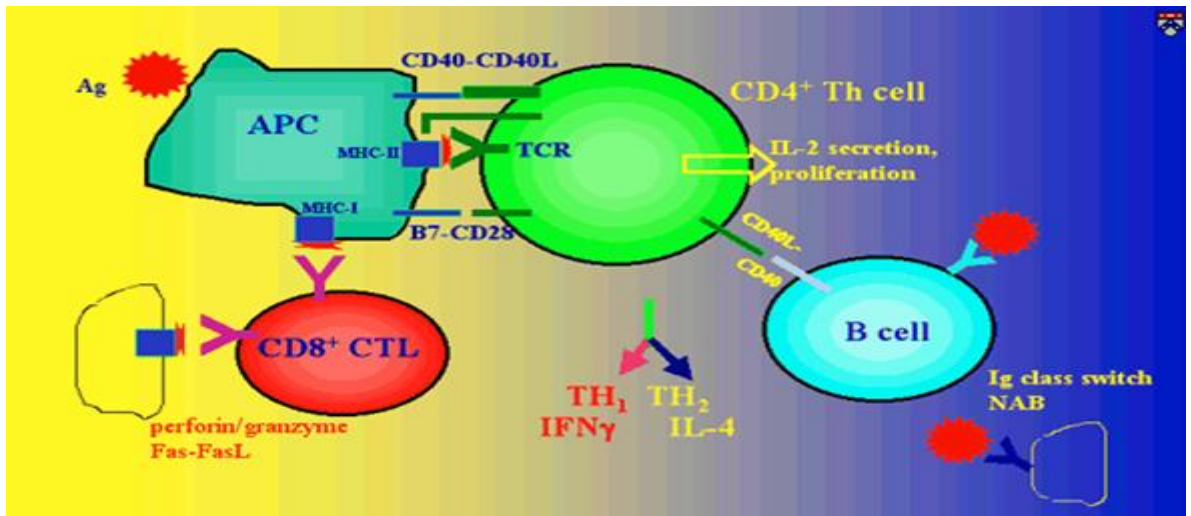
Bağışıklık yanıtının oluşması ve düzenlenmesinden esas olarak üç molekül sorumludur. Bunlar, MHC molekülleri, T hücre reseptörleri (T-cell receptor - TCR) ile bağışıklık yanıtının başlama ve sonlanmasında belirleyici rol oynayan peptid yapıdaki antijenlerdir (21, 22). Bu mekanizmanın çalışmasında rol oynayan 4 temel hücre; antijen sunucu hücreler (antigen presenting cell - APC), yardımcı T lenfositler (T-helper cell - Th, CD4+), B lenfositler (B) ve öldürücü / baskılayıcı T lenfositlerdir (cytotoxic / supressor T cell - Ts, CD8+). Antijen sunucu hücreler (APC); mikroglia, dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşur, ancak özel koşullarda diğer bağışıklık sistemi

hücreleri de (örneğin B lenfositler) APC olarak fonksiyon gösterebilirler. APC' ler yüzeylerinde MHC Sınıf II (MHC-II) moleküllerini taşırlar. Peptid yapısındaki antijen ile birlikte bir birleşik yapı oluşturan MHC-II ler, Th'leri TCR ler yoluyla uyarırlar. Bu uyarı için ayrıca yardımcı sinyaller (costimülatör) de gerekmektedir (23,24, 25). Uyarılan yardımcı T lenfositler (Th; CD4+) proliferasyon olarak "lenfokin" adı verilen çözünebilir maddeler (örneğin TNF) salgırlar. Uyarılan T lenfositleri bir dizi bağışıklık reaksiyonunun başlatılmasının yanı sıra B hücrelerini de uyararak antikor sentezlenmesine yardım ederler. Th lenfositlerin değişik altgrupları (Th0, Th1 veya Th2) değişik lenfokinler salgırlar ve lenfokin tipine göre de farklı etkiler gösterirler (26).

B lenfositlerin görevi antikor salgılamaktır ve uyarılmaları için 2 çeşit sinyal gerekmektedir. Bunlar :

- 1) İlgili antijen, B hücre yüzey reseptörlerine veya antikorlara bağlanmalıdır - T hücresinden bağımsız (T cell independent).
- 2) Uygun Th lenfosit B hücresi ile etkileşmeli ve lenfokinler yoluyla uyarıcı sinyaller göndermelidir - T hücresine bağımlı (Tcell dependent) (23, 24,26).

APC' lerin dışındaki diğer hücreler MHC-II yerine MHC-I leri taşırlar. Öldürücü /baskılayıcı T lenfositler (Ts,CD8+); patojen ile enfekte olan hücrelerin ortadan kaldırılmasından sorumludur ve Th lenfositlerin aksine, MHC-I molekülleri ile birleşen antijenik peptid moleküllerini tanıyarak aktif hale dönüşürler. Şekil II' de Antijenin APC'lere bağlanması sonrasında gelişen olaylar görülmektedir. CD8+ hücrelerin bir diğer rolü de; bağışıklık reaksiyonunu doğru zamanda durdurmak veya yavaşlatmaktır (T supressor'de olduğu gibi) (23, 24, 25).



Şekil II : Antijenin APC'lere bağlanması sonrasında gelişen olaylar

Bağışıklık sistemi dışındaki fonksiyonları arasında, önemli diğer bir fonksiyonu; hücre yüzeyindeki diğer reseptörlerle (değişik hormon reseptörleri, epidermal büyüme faktörü ve transferrin faktörle) etkileşimidir (21). MHC; insanlar, fareler ve sıçanların üreme süreçlerine etki eder (22).

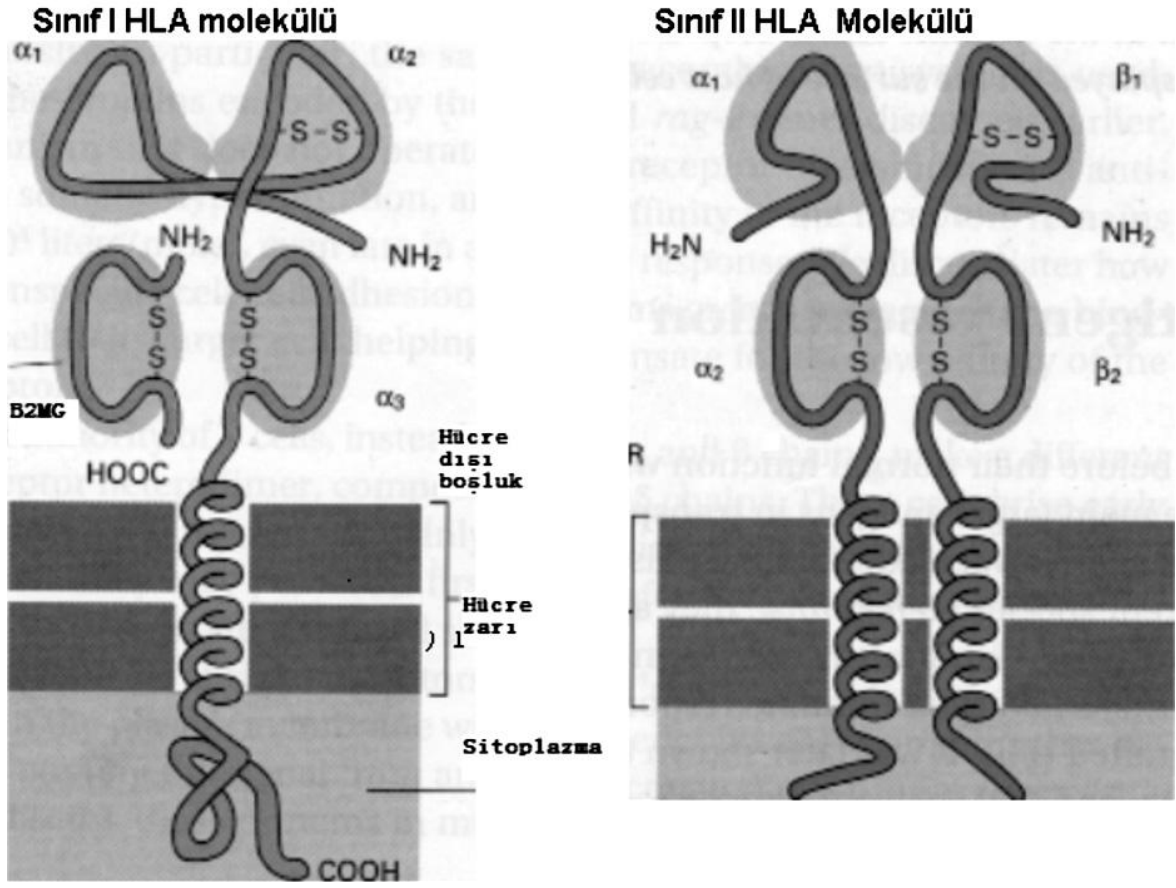
2.2.1. MHC Sınıf-I bölgesi

Class I bölgesi 3-6 kb uzunluğundadır. Tüm çekirdekli hücrelerde, kısmen de trombositlerde ve retikülositlerde bulunur. Klasik genler olarak nitelenen HLA-A, -B, -C ve non-klasik olarak tanımlanan HLA-E, -F, -G genlerinin ağır zincirlerini ve bunlara ek olarak MICA, MICB, çok sayıda psödogen ve ayrıca işlevleri iyi anlaşılmamış birçok geni kodlamaktadır. Klasik antijenleri kodlayan genler haricinde Class I bölgesindeki diğer genler; HLA-E, -F, -G, -H, -J, -K, -L dir. Bunlar arasından sadece HLA-E, -F, -G eksprese olmaktadır Bütün molekül 2 polipeptid zincirden oluşmuştur. Ağır zincir glikoproteindir. Ağır zincire eşlik eden B2-mikroglobulin molekülü ise MHC bölgesi dışında, kromozom 15'den kodlanmaktadır. Bunlar non-kovalent bağlarla birbirlerine bağlanmışlardır (1-27-28-29-30-31,32,33,34,35,36).

MHC Sınıf I moleküllerinin bir diğer görevi de, hücre içindeki peptidleri hücre yüzeyine taşımaktır. Burada amaçlanan, örneğin bir viral enfeksiyon sırasında sentezlenen viral peptidlerin hücre yüzeyine taşınmasını ve böylece bireye ait olmayan bu moleküllerin sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmasını sağlamak ve enfekte hücrelerin öldürülmesine giden süreci başlatmaktır (37).

2.2.2. MHC Sınıf-II bölgesi

4-11 kb uzunluğundadır. Daha az doku dağılımına sahiptir. Class II bölgesinde klasik antijenleri kodlayan HLA-DP, -DQ, -DR genlerinin a ve b zincirleri yanı sıra HLA-DM, -DN, -DO, TAP1, TAP2, LMP2 ve LMP7 gibi gen bölgeleri de bulunmaktadır. Bütün B hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerde bulunurlar. Birbiri ile non-kovalent bağlanmış Alfa ve Beta adlı iki polipeptid zincirinden oluşur (27,28,32,35,36). Şekil III' de bu moleküllerin şematik görünümü görülmektedir (50).



Şekil III : Sınıf I ve Sınıf II HLA moleküllerin şematik görüntüsü

2.2.3. MHC Sınıf-III bölgesi

Kompleman C4 ve C2, Faktör B, 21 hidroksilaz, TNF ve Ksp 70 genleri kodlanmaktadır. MHC içinde yer alması henüz anlaşılamamıştır (35). Gen yoğunluğu oldukça fazladır. Ancak bunların bir kısmı immün sistem ile ilişkili değildir. Bu gen bölgesi kompleman faktörleri (C2, C4a5 C4b, Tümör nekroz faktör (TNF a ve p), Properdin faktör) ve ısı şok proteinleri gibi immünolojik reaksiyonlarla ilişkili proteinleri kodlar. Bu antijenlerin immün sistemde önemli fonksiyonları olmasına karşın transplantasyon için önemi gösterilememiştir (28,29,33).

2.3. HLA Moleküllerinin Yapısı, Doku Dağılımları ve Fonksiyonları

HLA molekülleri ve onları kodlayan genler 3 kategori içerisinde bulunur (Class I, Class II ve Class III). Class I ve Class II HLA molekülleri hücre yüzey glikoproteinleridir ve aminoasit benzerliği gösterdiği için immunoglobulin süper ailesinin üyesidir (Bu aile T hücre reseptörleri, immunoglobulinler CD4 ve CD8 leri

içeren geniş bir hücre yüzey molekülleri yelpazesini kapsar) (10). Class I ve Class II molekülleri yapıları, doku dağılımları ve fonksiyon esaslarına göre ayırd edilebilirler. Class I molekülleri, HLA-A, B, ve C olarak, Class II molekülleride HLA-DR, DQ ve DP olarak ayrılırlar. Class III molekülleri klasik Kompleman sisteminin C2,C4 faktörleri ile alternatif yoldaki "Pro-perdin faktör-B" 'leri içerir (11,12).

Class III molekülleri çözünebilir değildirler ve transplantasyon antijenleri olarak rol oynamadıkları gibi, T hücrelerine antijen de tanıtmazlar. Kompleman genlerinin, HLA kompleksi içerisindeki lokalizasyonu hala açıklığa kavuşturulamamıştır (38,39).

MHC Sınıf-I bölgesi antijenleri glikoprotein yapısında olup vücutta tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunurlar. Bunların her biri iki polipeptit zincirden oluşmuştur. Ağır zincir veya a zincir 6. kromozomdaki HLA kompleksinden meydana gelen polimorfik bir glikoproteindir. Beta2 mikroglobulin ise a zincire non kovalent bağlarla bağlanmış, 15. kromozom tarafından regüle edilen küçük bir proteindir (40).

Class I HLA moleküllerinin Fonksiyonları Class I molekülleri fizyolojik rollerine uygun olarak bütün çekirdekli hücrelerde bulunurlar. Bir antijenin CD8 (killer) T lenfositlerce tanınabilmesi ancak Class I molekülü ile birarada tutulmuş olmasına bağlıdır. Bu olgu HLA restriksiyonu olarak isimlendirilir. Örneğin, bir virüs bir hücreyi enfekte ettiği zaman, viral antijenler peptid fragmanlarına ayrılırlar. Daha sonra Class I moleküllerince bağlanarak CD8 killer T hücrelerine sunulurlar. Belirli bir T lenfositin antijen resptörü, belirli bir viral peptide ancak belirli bir Class I molekülü bağlamında tanıyabilir. Bu reseptörler farklı bir Class I molekülü ile bağlı özgün bir peptidi özgün bir Class I molekülü ile bağlanmış farklı bir viral peptidi veya bağlı olmayan bir Class I molekülünü tanımazlar. Tanıma oluştuğunda Killer-T lenfositler (CD8) viral antijen taşıyan hedef hücreyi öldürürler (41,42).

Her bir Class II molekülü bir 34000 MW'lık alfa zinciri ve diğeri 29000 MW'lık beta zinciri olan iki glikoprotein zincirinin oluşturduğu bir heterodimer yapıdadır ve bu zincirler non kovalent bağlanmışlardır. Bütün Class II moleküllerinin yapısının benzer şekilde olması nedeniyle Class II HLA DR molekülünün ayrıntılı yapısı prototip olarak tanınır. alfa zinciri 229 beta zinciri 237 amino asitten oluşur. Class I moleküllerinin ağır zinciri gibi Class II alfa ve beta zincirlerinin herbiri bir ekstraselüler hidrofilik, bir transmembran, hidrofobik bölge ve intraselüler hidrofilik bölgeden ibarettir. Bunların son ikisi hücre membranı içine tutunmuşlardır. Ekstraselüler hidrofilik bölgedeki alfa zinciri alfa1 ve alfa2, beta zinciri de beta1 ve beta2 olarak iki ayrı bölgeyi oluştururlar.

Class II molekülünün fonksiyonu immün cevabın başlangıcında aktif antijenik peptid fragmanlarını CD4 T lenfositlere sunmaktır. Nasıl ki CD8 T lenfositleri peptid fragmanlarını ancak Class I'lere bağlanınca tanıyorsa CD8 T lenfositler de peptid fragmanlarını ancak Class II bağlanınca tanıyabilirler (41,42).

Virüsle infekte olan hücrenin veya neoplastik hücrelerin T- hücrelerinden kaçabilmek için kullandıkları bir yöntem de HLA moleküllerinin ekspresyonunda azalmaya gitme (down regulation) işlevi olduğu tespit edilmiştir (30). Bu konudaki en önemli işlevler şunlardır:

a. T-hücrelerine antijen sunumu: T hücrelerinin peptidleri tanıyabilmeleri için, antijenin öncelikle antijen sunan hücrelerde işlenip MHC üzerinden T hücrelerine sunulması gerekmektedir. Böylece işlenmiş antijenler Sınıf I molekülü ile CD8+ T hücrelerine sunulur ve hücrenin eliminasyonu sağlanır. HLA-DM ile de Sınıf II molekülüne bağlanarak bu kez CD4+ T hücrelerine sunulur ve eliminasyonu sağlanır.

b. Timustaki olgunlaşma sürecinde, T-hücre reseptörü (TCR)-Self MHC afinitesi düzeyinde kontrol edilen apoptozis işlemleri sonucu, yalnızca kendi MHC molekülleri üzerinde sunulan yabancı peptidleri tanıyıp yanıt vermesidir.

c- Doğal öldürücü hücre (Natural Killer cell- NK) aktivasyonunun düzenlenmesi.

d- Gebelikte, Plazental Trofoblastlar HLA A, B, C gibi Sınıf I molekülleri eksprese etmediklerinden, fetüsü T-lenfosit saldırısından korurlar.

e- Kendisinden farklı MHC antijenini taşıyan organizmayı tercih ederek yeni kuşaklara daha geniş çeşitlilik sağlanır (30).

2.4. HLA Antijenlerinin Genetiği

Genellikle MHC sistemine özgü olmak üzere kromozom üzerinde bulunan genleri ifade etmek için haplotip terimi kullanılmaktadır. Haplotip terimi, bir kromozom üzerinde çok yakın bağlantı gösteren ve dolayısıyla bir birim halinde kalıtılan bir gen grubuna verilen addır. HLA genleri kodominanttır, hem anne hem de baba 2 haplotip taşır ve bunlardan herhangi birini çocuklarına verebilir. Haplotiplerin kalıtımı Mendel yasalarına göredir (10). Tüm HLA genleri, Mendelian kalıtım ve eş baskın (co-dominant) özelliği gösterirler. Kalıtım haplotipler olarak birbirine bağlı gen blokları halindedir. Her birey bir anneden bir de babadan haplotip alarak her ikisini de eksprese eder (1,27, 35). Böylece herhangi bir HLA lokusundaki her iki allel de eksprese edilir.

Örneğin A lokusu için 24 den fazla farklı allellik gen vardır. Bir birey bu genlerden bir tanesini babasından diğerini annesinden almak suretiyle HLA-A alleli için heterozigot veya homozigot olmasına göre 1 veya 2 HLA-A hücre yüzey antijenine sahiptir. Benzer şekilde 1 veya 2 B, C, DR, DQ, DP antijenlerine de sahiptir. Basit Mendel kalıtımına göre iki kardeşle 2 haplotipin birden aynı olma şansı %25, bir haplotipin ortak olma şansı %50, tamamen farklı haplotip olma şansı %25'dir. HLA'da çok sayıda gen bölgeleri olduğuna göre normal bir populasyonda çok sayıda farklı haplotipler olacaktır (27,29,34).

2.5. HLA ve Hastalık İlişkisi

Polimorfik sistemlerle hastalıklar arasındaki ilişkiler eskiden beri araştırıla gelmiştir. ABO kan grubu ile çeşitli hastalıkların arasındaki bağlantının gösterilmesi bu konudaki ilk çalışmalardır. HLA ve hastalık ilişkileri konusunda birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan 3 tanesi kabul görmüştür.

a- İmmün cevap genleri: Hastalık etmenlerine karşı immünolojik cevabın kişinin genetik yapısıyla ilişkili olduğu, immün cevap genlerinin de HLA antijenleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür. İmmün cevabı farklı kılan bu gen yapısındaki değişikliklerin yakın komşuluk sebebiyle HLA antijenlerini regüle eden genler ile tanımlanabileceğini savunan teoridir.

b- Antijenik benzerlik teorisi: HLA antijenleri ile bazı hastalık etmeni antijenlerin arasında benzerlik bulunması sebebiyle immün cevabın tam olmadığını ve bu hastalık etkeninin kronik hastalığa neden olduğunu ileri süren teoridir.

c- Membran reseptörleri teorisi: Hücreler buldukları ortam ile ilişkilerini yüzeylerindeki reseptörler ile sağlarlar. HLA antijenleri de hücre yüzeyinde bulunan reseptörler olarak kabul edilirse, hücrelerin aynı etken karşısında farklı cevap vermeleri mümkündür (43).

İkiz ve üvey çalışmaları insanlarda enfeksiyona yatkınlıktan konağın genetik faktörlerinin sorumlu olduğunu, patojen antijenlere karşı hücrel ve humoral immün cevapta yüksek kalıtım söz konusu olduğunu göstermiştir. Genetik çalışmalarına göre insan enfeksiyon hastalıklarında immünogenetik polimorfizm söz konusudur (44). HLA varyasyonu ile malaryaya, hepatit virüslerine, tüberküloza, lepraya, AIDS'e dirençli ya da yatkın olma arasında ilişki gösterilmiştir (45,46).

Tablo IV' de HLA ile ilişkilendirilen hastalıklardan bazıları sıralanmış olarak gösterilmiştir. Rölatif risk, bir antijeni taşıyan bireyin, taşımayanlara göre herhangi bir hastalığa yakalanma şansını gösteren parametre olup iki veya üstü anlamlı kabul edilir. Rölatif risk ne kadar yüksek ise o antijene hasta popülasyonunda o kadar sık rastlanır (47).

Tablo IV : HLA ile ilişkilendirilen çeşitli hastalıklar.

Hastalık	HLA	Rölatif Risk
Ankilozan spondilit	B27	87.4
Herpetiformik dermatit	DR3	56.4
Reiter hastalığı	B27	37.0
Reaktif artrit	B27	29.7
Üveit	B27	14.6
Subakut tiroidit	B35	13.7
Sjögren sendromu	DR3	9.7
Amiloid ve romatoid artrit	B27	8.2
Tüberküloid lepra	DR2	8.1
Multipl sklerozis	DR2	4.8
Myastenia gravis	B8	4.4

2.6. HLA Antijenlerinin Kullanım Yerleri

En önemli kullanım yeri doku ve organ transplantasyonlarında transplantasyonun uygunluğunun araştırılmasıdır. Genellikle HLA-A, B ve HLA- D, DR tiplendirilmesi yapılarak haploid benzerlikler araştırılır. Babalık tayininde kan grubu antijenleri ile birlikte araştırılabilir. Kan grubu antijenlerinde olduğu gibi, babada bulunan bir antijenin bebekte bulunmasından ziyade, babada bulunmayan HLA tipinin çocukta bulunması, babalığın reddi bakımından önemlidir. Burada özellikle araştırılan HLA-DQ bölgesidir. Antropolojik araştırmalarda da kullanılmıştır. Son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konu HLA antijenlerinin hastalıklarla olan bağlantısıdır. Belirli HLA tipleri bazı hastalıklarda yüksek sıklıkta görülmektedir (9,40).

2.7. HLA Genlerinin ve Antikorlarının Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Serumda mevcut olan HLA antikorları genelde kombine teknikler kullanılarak incelenir. Organ nakilleri ya da transfüzyonlar nedeni ile sensitize olan kişilerde serumda mevcut olan HLA antikorları komplemana bağlı lenfositotoksite yöntemi ile belirleniyordu; son zamanlarda daha duyarlı ve güvenilir olan ELISA ve akım sitometresi kullanılmaya başlandı (48).

Serolojik Yöntem; Lenfosit yüzeyindeki HLA antijenleri ile anti-HLA antikorlarının etkileşimine dayanan mikrolenfositotoksisite yönteminde, heparinli kandan Ficoll-Hypaque yöntemi ile izole edilen lenfositler, kuyucuklarında parafin ve anti-HLA antikorları içeren plaklara eklenir. İnkübasyonu takiben ortama tavşan serumundan elde edilen kompleman eklenir. Böylece antijen-antikor birleşmesi gerçekleşen hücrelerde hücre bütünlüğü kaybolur. Formaldehid eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve eosin eklenerek lizise uğramış hücrelerin boyayı alması sağlanır (49). Çoğu laboratuvar HLA polimorfizmini moleküler metodlar kullanarak test etmektedir. Böbrek transplantasyonu gibi çok hızlı sonuç gerektiren örneklerde, PCR tabanlı sekans spesifik primer analiz tekniği (PCR-SSP) kullanılır; eğer çok sayıda örneğin tiplendirilmesine ihtiyaç varsa PCR tabanlı sekans spesifik oligonükleotid proplar (PCR-SSO) kullanılarak tiplendirme yapılması tercih edilmelidir (48).

2.8. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.8.1 Tanım

Kronik böbrek yetersizliği (KBY), kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesiyle ortaya çıkan, kronik böbrek hastalığı ise, değişik etyolojilere bağlı olarak böbrek parankiminde kronik inflamatuvar ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı bir hastalık grubudur. Primer olayın tedavi edilebildiği veya ortadan kaldırılabilirdiği böbrek hasarının çok ileri olmadığı bazı hastalarda bu kronik değişikliklere rağmen, böbrekler vücudun gereksinimlerini karşılayabilir ve böbrek hastalığına bağlı herhangi bir klinik veya biyokimyasal anormallik gözlenmez. Kronik böbrek hastalıklarının pek çoğu ilerleyici bir şekilde seyrederek ve zamanla nefron sayısı giderek azalır. Bir süre sonra da hastada böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar. Hastaların az bir kısmında primer olayın ilerlemesi durdurulabilirse, hasta uzun bir süre bu böbrek fonksiyonu ile yaşamını idame ettirebilmektedir. Ancak çoğu hastada hastalığın kritik bir düzeye ilerlemesiyle nefronların sayısı giderek azalır ve kanda hastanın hayatını tehdit edecek düzeyde toksik madde birikir. Böbreklerin vücudun gereksinimlerini yeterince karşılayamadığı bu döneme son dönem böbrek yetersizliği denir. Bu dönemde hastayı hayatta tutabilmek için replasman tedavileri adı verilen kronik düzenli hemodiyaliz, kronik periton diyalizi veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birisinin uygulanması kaçınılmazdır (51).

Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) tarafından yapılan tanımlamaya göre KBY;

a) Üç ay veya daha fazla devam eden böbrek hasar bulgusunun olması (Böbrek hasar ;böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin GFH sinde azalma olsun ya da olmasın, klinikte patolojik anormallikler olması).

b) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, 3 ay veya daha uzun süreli GFH'nın 60 ml/dak/1.73 m² altında olması (52). Yine NKF/DOQI kılavuzlarında KBY evrelere ayrılmakta ve evre 5 olarak kabul edilen dönemde glomeruler filtrasyon hızının (GFH) diyabetik hastalarda 15 ml/dakika, diyabetik olmayan hastalarda 10ml/dk altına düştüğü bu döneme SDBY adı verilmektedir (52). Kronik renal hastalıklar sonrası hastaların %90 ndan fazlasında SDBY gelişir (53). KBY nin NKF/DOQI kılavuzlarına göre evreleri tablo V' de görülmektedir.

Tablo V : KBY nin K/DOQI klavuzlarına göre evreleri

Evre	Tanım	GFH(ml/dak/1.73m²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif düşük GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede düşük GFH	30-59
4	Ağır derecede düşük GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15 (veya diyaliz)

2.8.2. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Epidemiyolojisi

Türkiye'de kronik böbrek yetersizliği sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. TND tarafından yürütülen ve Türkiye'de 18 yaş üstü 10 bin 872 kişi arasında yapılan "Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı" Araştırması'nın ilk verilerine göre ülkemizdeki genel yetişkin popülasyonundaki KBY sıklığı % 17,6 olup her 6 kişiden birisinin bu hastalıktan etkilendiği söylenebilir. Kritik evre olarak kabul edilen 3-5. evrelerdeki (düşük GFH :<60 ml/dk) hasta oranı ise % 5,4 düzeyinde olup yaklaşık 2,5 milyon kişiyi ilgilendirmektedir. Böbrek hasarının bir göstergesi olan mikroalbuminüri oranı yüzde 11,5, makroalbuminüri oranı ise yüzde 2,3 bulunmuştur. KBY ile ilgili bu oranlar birçok Batı ülkesindeki (Örneğin ABD de % 13'dür) orandan yüksektir. KBY'nın kadınlarda daha sık olduğu, yaşlanma ile hastalık riskinin belirgin şekilde arttığı, kırsal bölgede yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu ve ayrıca Marmara ve Güneydoğu bölgesinde yaşayan insanlarımızda KBY oranlarının daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Böbrek hastalığı açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklığının da araştırmada incelenmekte olup major risk faktörlerinden HT oranı: % 37,2, DM oranı: % 12,6, metabolik sendrom oranı: % 37,6, aktif sigara kullanımı: % 31,9, % 50'ler düzeyinde de hiperlipidemi oranları saptanmıştır. Böbrek hastalığına neden olan ve aynı zamanda mevcut böbrek hastalığının ilerlemesini etkileyen söz konusu faktörlerin ülkemizde yüksek oranlarda bulunması, KBY'nın Türkiye' de neden yüksek olduğunu açıklamaktadır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Türk insanının günlük olarak

ortalama 18 gram tuz tükettiği bildirilmiştir. Bu yüksek tuz tüketim alışkanlığı tansiyon yüksekliğine ve KBY'nın yüksek oranına katkıda bulunuyor olabilir. Bu sonuçlar, TND'nin kayıt sistemi verilerine göre sayısı 50 bini bulmuş diyaliz hasta sayısı ve yıllık yüzde 3' ü geçen artış oranları ile birleştirildiğinde KBY'nın ülkemizdeki en önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olduğunu ve dolayısıyla kardiyovasküler ölümlere yol açan ciddi bir risk faktörü olduğunu kanıtlar nitelikte görünmektedir (54,55).

2.8.3. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Etyolojisi

TND verilerine göre 2007 yılı sonu itibariyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalardan %26.1' inde diabetes mellitus, %24.4' ünde hipertansiyon ve %9.4' ünde kronik glomerulonefrit son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında ilk üç sırayı almaktadırlar (56). Tablo VI' da ABD İngiltere ve Türkiyedeki kronik böbrek yetmezliği etyolojisi görülmektedir.

Tablo VI : Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri

Hastalık	ABD*	İngiltere**	Türkiye***
Diabetes Mellitus	46.8	18.1	23.7
Hipertansiyon	28.6	10.4	22.9
Glomerulonefrit	8.1	12.2	8.7
Kronik Tubulointerstisyel Nefrit	-	8.1	-
Kistik Böbrek Hastalığı	2.5	5.9	5.8
Veziko Ureteral Reflü	-	-	-
Ürolojik nedenler	2.1	-	6.2
Diğer nedenler	12.2	18.2	14.9
Etiyolojisi bilinmeyen	4.6	25.2	17.8

* : USRDS Annual Report 2007 ** : EDTA Registry 2005 *** : TND Registry 2007

2.8.4. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Patogenezi

Kronik böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkların hepsinde böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Altta yatan hastalığın ilerleyiş hızına göre değişen bir sürenin sonunda böbrekler vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaz ve üremik sendrom ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı

bulunanların uzun süreli takiplerinde önemli bir nokta dikkati çekmektedir. Böbrekler belli bir ölçüde hasara uğradıktan ve parankiminin kritik bir miktarı kaybedildikten sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile SDBY'ne gidiş önlenemez. Yani, böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz şekilde kritik bir düzeyin altına inmesinden sonra SDBY kaçınılmazdır. Bu düzey çoğu kez GFR'nin <30-35 ml/dak olmasıdır. Bu döneme gelmiş böbreklerin histopatolojik incelemesinde primer olaya bağlı olmaksızın birçok ortak bulgu saptanır. Kısaca; glomerüllerde skleroz, renal interstisyumda ise fibröz doku varlığı ile lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyon gelişimi söz konusudur. Bu bulgulara bakarak primer olayın ne olduğu söylenemez (57).

2.8.5. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

Deneysel olarak kısmi nefrektomi yapılan hayvanlarda hipertansiyon, albuminüri, kalan böbrekte hipertrofi ve azotemi gözlenmiştir. Histopatolojik çalışmalarda, nefrektomi sonrasında böbreklerinde mezangiyal bölgede hyalin birikimi olduğu, kapiller lümenlerde hyalin madde depolandığı, bowman aralığının yok olduğu ve sonuçta glomerülosklerozun olduğu saptanmıştır (58).

2.8.5.1. Hemodinamik Faktörler

Böbrek ablasyonu yapılan hayvan çalışmalarında glomerüler filtrasyon hızında artış ve glomerüler kapiller yumakta hipertansiyon saptanmıştır. Hiperfiltrasyon ve glomerüller kapiller yatakta basınç artışı, visseral epitel hücre sitoplazmalarında daralma, protein damlacıkları, ayaksı çıkıntılarda birleşme mezangiyal genişleme ve endotel hücrelerinin bazal membrandan ayrılması benzeri morfolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bu sonuçlar kronik böbrek hastalığı olanlarda hemodinamik değişiklikler sonucunda hastalığın ilerlediğini ve glomerülosklerozun geliştiğini düşündürmektedir. ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) glomerüler kapiller yatakta basıncı düşürerek glomerüloskerozu engellemekte, proteinüriyi azaltmakta hastalık ilerlemesini durdurmaktadır (59).

Glomerüler kapiller yatakta basınç artışı kapiller duvarda gerilime yol açmakta ve glomerüllerin üç önemli hücresine zarar vermektedir. Endotel hücrelerinde mekanik gerilme sonucunda bazal membrandan ayrılma gerçekleşir. Bu tablo fibrin depolanmasına, trombosit agregasyonuna, mikrotrombüs gelişimine neden olur. Aynı zamanda glomerüler hiperperfüzyon, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin

(ICAM-1 vb), anjiotensin II, endotelin ve sitokinlerin (TNF-alfa, Δ L-I vb) salınmasında artışa sebep olmaktadır. Hiperperfüzyonun oluşturduğu gerilim mezangiyal hücrelerde proliferasyona ve kollajenden oluşan matrikste artışa neden olmaktadır. Mezangiyal hücrelerden gerilim sonucunda fibrozis yapıcı etkileri bilinen TGF-beta salınımı artmaktadır. Angiotensin II ve mezangiyal hücrelerden sitokin sentezini artırdığı bilinen büyüme faktörlerinin de (Platelet derived growth factor, PDGF, MCP-1 vb) mezangiyal hücrelerde sentezinin arttığı gözlenmiştir. Nefron kaybı olan böbrekte glomerüler hücrel infiltrasyon, glomerülosklerozun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Endotel hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisi ile glomerüllere taşınan makrofajlar ve lenfositler sitokinlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin etkisini arttırmaktadır (60).

2.8.5.2. Hemodinamik Olmayan Faktörler

a-) Transforming Growth Factor Beta

TGF- β ile fibrozis arasındaki ilişki birçok hastalıkta gösterilmiştir. Diyabetik nefropati, glomerülo nefritler ve kronik allograft nefropatisi benzeri sebeplerle gelişen kronik böbrek hastalığında mezangiyal hücrelerden TGF- β 'nın yüksek düzeyde salındığı görülmüştür. Artan TGF- β ile hücre dışı matriks yapımında artış arasında ilişki olduğu bilinmektedir.

b-) Angiyotensin II

Angiyotensin II'nin nefron kaybı sonrasında glomerüler hemodinamik değişikliklerin merkezinde yer almaktadır. Hemodinamik etkilerine ilave olarak angiyotensin II, endotel hücreleri, mezangiyal hücreler ve glomerüler geçirgenlik üzerindeki etkileri nedeni ile de kronik böbrek hastalığı ilerlemesinde rol oynamaktadır (61).

c-) Hipertrofi

Kronik böbrek hastalığında ilerleyen böbrek basarında glomerüler hipertrofinin rolü olabileceği yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Glomerüler hipertrofi kapiller duvar gerginliğinde artışa yol açar. Artan duvar gerilimi epitelyal, mezangiyal ve endotelial hücrelerde hasra yol açmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda glomerüler hipertrofi ve glomerüler hemodinamik değişiklikler arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte glomerüloskleroz gelişimi ile hipertrofi arasında direk ilişki olmadığını öne

süren çalışmalar da vardır. Glomerüloskleroza neden olan hemodinamik değişikliklerin en önemlisi glomerüler kapiller duvardaki basınç artışıdır. Hipertrofi ve kapiller duvar gerilimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok deneysel çalışma bildirilmiştir. Sonuç olarak hipertrofinin direk glomerüloskeroz etkisi gösterilememiş olmakla birlikte hemodinamik etkiler ile kronik böbrek hastalığında ilerlemeye neden olduğu söylenebilir (70).

d-) Proteinüri

Proteinüri glomerüler hasarın belirteci olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Çalışmalar proteinürinin kendisinin de böbrek hasarına yol açtığını göstermektedir. İdrar proteinlerinden albumin, immunoglobulin ve komplemanlar (C3,C5b-9) tübüler dejenerasyon, interstisiyel lökosit infiltrasyonu ve böbrek hasarının ilerlemesinden sorumlu tutulan başlıca proteinlerdir. ACE inhibitörleri proteinüriyi azaltmakta ve glomerüler filtrasyon hızında iyileşmeyi sağlamaktadır. Bu etkisini kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak sağlamaktadır. Proteinürinin azaltılması, kronik böbrek hastalığı ilerlemesini engellemek için hedeflenecek tedavi parametresi olmalıdır (62,63).

e-) Günlük Protein Alımı

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde yüksek protein alımının uzun dönemde hasara yol açtığı ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı artırdığı gözlemlenmiştir. Protein bu etkisi angiotensin II ve endotelin benzeri mediyatörlerin üzerinden yapmaktadır. Yüksek protein alan kronik böbrek hastalarında mortalite daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda diyet ayarlanırken malnütrisyon riskini de akılda tutmak gereklidir çünkü malnütrisyon da mortaliteyi etkilemektedir (64).

f-) Kalsiyum ve Fosfor Etkisi

Kronik böbrek hastalarında böbrek parankimine kalsiyum fosfat depoları normal popülasyona göre yüksek düzeyde saptanmaktadır. Kalsiyum fosfat bileşiği böbrek parankiminde, tübüllerde ve bazal membranda birikerek fibrozise neden olmaktadır. Fosfor düzeyinin düşük olması kalsiyum fosfat oluşumunu azaltarak böbrek hasarının ilerlemesini engeller (65).

g-) Hipertansiyon

Hipertansiyonun böbrek hasarını başlatıcı etkisi ve hastalığın ilerlemesindeki rolü son yıllarda yapılan çalışmalarda kesin olarak ortaya konulmuştur. Alttaki hastalık hangi nedenle olursa olsun yüksek kan basıncı, glomerüler kapiller hipertansiyona neden olarak nefron kaybına ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesine sebep olmaktadır. Diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı olan hastalardaki çalışmalar, GFH' daki düşüşle yüksek kan basıncı arasında ters orantılı bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. RAS' ni bloke eden ajanların kan basıncını kontrol altına almada , GFH' daki düşüşü ve proteinürüyi azaltmada oldukça başarılı olduğu tespit edilmiştir (66).

h-) Anemi

Kronik böbrek hastalığı sürecinde demir eksikliği ve eritropoietin yetersizliğine bağlı anemi, sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Hematokrit düzeyine bağlı glomerüllerde hemodinamik değişiklikler oluşmaktadır. Artan hematokrit düzeyi filtrasyon fraksiyonunun artmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, evre 2-4 kronik böbrek hastalarında aneminin düzeltilmesinin böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı, çalışma kapasitesini ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Ayrıca aneminin düzeltilmesi kardiyak fonksiyonları olumlu etkileyerek mortalite üzerinde azaltıcı etki göstermektedir (67 ,68).

i-) Sigara

Kronik böbrek hastalarında, sigara hastalığın ilerlemesine, proteinürüde artışa neden olmaktadır. Bu nedenlerle sigaranın bırakılması KBY ilerlemesini durdurmak amaçlı tedavi yöntemlerinden bir tanesi olarak kabul edilmektedir (69)

2.9. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Tedavisi

a-) Konservatif Tedavi

Böbrek fonksiyonlarında belirli bir oranda azalmanın olduğu, ancak vücudun ihtiyaçlarını kısmen de olsa karşılayabildiği hastalarda konservatif tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

b-) Predispozan nedenlerin ortadan kaldırılması

Böbrek yetersizliğinin ciddi boyutlara geldiği ve vücudun gereksinimlerini ancak karşılayabildiği bir dönemde araya giren bazı faktörler böbrek fonksiyonlarında hızlı bir kötüleşmeye yol açar. Bu faktörlerin hemen farkedilip tedavi edilememesi durumunda son döneme gidiş hızlanır. Predispozan nedenler olarak adlandırılan faktörlerden bazıları şunlardır: Sıvı ve elektrolit dengesizliği, sistemik ve üriner enfeksiyonlar, anemi, kalp yetersizliği, arteriyel kan basıncının düşüklüğü veya yüksekliği, üriner obstrüksiyon, nefrotoksik ilaçların ve/veya radyokontrast ajanların kullanılması, hiperkalsemi, hiperürisemi, gastrointestinal sistem kanaması, altta yatan böbrek hastalığının alevlenmesi, gebelik cerrahi girişimler ve travmalar. Eğer yeterli rezerv hala varsa, bu faktörlerin düzeltilmesiyle böbrekler bir süre daha fonksiyon yapabilir. O nedenle, KBY bulunan ve fonksiyonları beklenenden daha hızlı bir şekilde bozulan tüm hastalarda sayılan faktörleri ekarte edebilmek için klinik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerini kullanarak ayrıntılı incelemeler yapılmalı, varlığı saptanan faktörler tedavi edilmelidir (70).

c-) Diyet tedavisi

Proteinden kısıtlı bir diyet, böbrek hastalıklarının ilerlemesini yavaşlatır. Protein kısıtlaması aynı zamanda hiperfosfatemi ve metabolik asidozun daha hafif olmasına da katkıda bulunur. Günlük 0.4-0.6 gr/kg miktarında yüksek biyolojik değerli protein içeren diyetler verilmelidir.

d-)Sistemik ve intraglomerüler hipertansiyonun tedavisi

Böbrek yetersizlikli hastaların hipertansiyonunda ön planda rol oynayan iki faktör sodyum ve su retansiyonu ile RAAS'nin aktivasyonudur. Normalde sistemik kan basıncı artınca glomerülün afferent arteriyolünde vazokonstriksiyon ortaya çıkar ve bu yüksek basıncın glomerül içine iletilmesine engel oluşturur. Ancak bazı hastalarda bu otoregülasyon yeterli değildir. Sistemik kan basıncının 140/90 mmHg dolayında olması halinde bile intraglomerüler basınç çok artar. O nedenle bu hastalarda hedeflenen kan basıncı düzeyi daha da düşük tutulmalıdır. Hipertansiyon tedavisinin ilk aşamasında tuz kısıtlaması yapılır. Bu amaçla günlük tuz alımının 3 gr'ın, bazı hastalarda 2 gr'ın altına indirilmesi şarttır. Konverting enzim inhibitörleri, böbrek yetersizliğinin başlangıcında hipertansiyonun kötü etkilerini en iyi şekilde önleyen ilaçlardır, çünkü sistemik etkileri

yanında glomerül efferent arteriyolünde selektif vazodilatasyon yaptıkları için intraglomerüler kan basıncını da etkin şekilde düşürürler. Bilateral renal arter stenozunda bu ilaçların kullanımı kontrendikedir (71,72). Kalsiyum kanal blokerleri KBY'li hastalarda güvenle kullanılabilir. Beta blokerler, renin inhibisyonu da yaparak hipertansiyonu etkin şekilde tedavi edebilir. Alfa-metildopa, böbrek fonksiyonları çok bozulmuş hastalarda seçkin bir ilaçtır. Böbrek kan akımını olumlu yönde etkilemesi ve karaciğerde metabolize olması nedeniyle doz ayarlama gerekliliği yoktur.

e-) Proteinürinin azaltılması

Diyet ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleri selektif bir şekilde intraglomerüler basıncı, proteinüriyi azaltır (73,74).

f-) Hiperfosfateminin tedavisi

Hastalar diyetle en fazla 800 mg fosfor almalıdır. Bazı durumlarda yalnızca diyet uygulaması ile hiperfosfatemi önlenemez; bu durumda gıdalardaki fosfor emilimini önlemek üzere barsakta fosfor bağlayıcı ajanlar kullanılır. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar, oral yoldan alınan alüminyum hidroksit veya kalsiyum karbonat ya da asetat tuzlarıdır (51).

g-) Hiperlipideminin tedavisi

Kronik böbrek yetersizliğinin tipik histopatolojik bulgusu olan glomerülosklerozun aterosklerozla birçok benzerliği vardır. O nedenle, kan lipid düzeylerinin düşürülmesiyle böbrek hastalığının seyri de olumlu yönde etkilenebilmektedir (51,70).

h-) Replasman Tedavileri

Yetersizliğin çok ilerlediği ve böbreklerin vücudun ihtiyaçlarını hiçbir şekilde karşılayamadığı durumlarda hastayı hayatta tutabilmek için böbreğin görevlerini yerine getirecek alternatif tedavi yöntemlerine başvurulur. Bunlar, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Tüm bu tedavi seçenekleri hastaya sunulur ve her hasta için ayrı ayrı değerlendirilerek uygun olan replasman tedavisine başlanır. Her bir replasman seçeneğinden zamanla bir diğerine geçmek mümkündür (51,70).

3. MATERYAL VE METOD

Hasta Grubu

2007-2009 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalına kadavradan böbrek nakli için veya Renal transplantasyon amacıyla başvuran, kronik böbrek yetmezliği tanısı almış hastalardan; DNA izolasyonları spin kolon yöntemi kullanılarak, lokusların genotiplendirilmesi ise düşük çözünürlükte PCR-SSO (luminex) yöntemiyle gerçekleştirilerek doku grubu çalışılanlar hasta grubu olarak belirlendi.

Kontrol Grubu

2007-2009 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalına doku grubu çalışılması için başvuran ve herhangi bir hastalığı olmayan, hematolojik hastalığı bulunan hastalarla akraba olan veya olmayan kişilerden; DNA izolasyonları spin kolon yöntemi kullanılarak, lokusların genotiplendirilmesi ise düşük çözünürlükte PCR-SSO(luminex) yöntemiyle gerçekleştirilerek doku grubu çalışılanlar kontrol grubu olarak belirlendi.

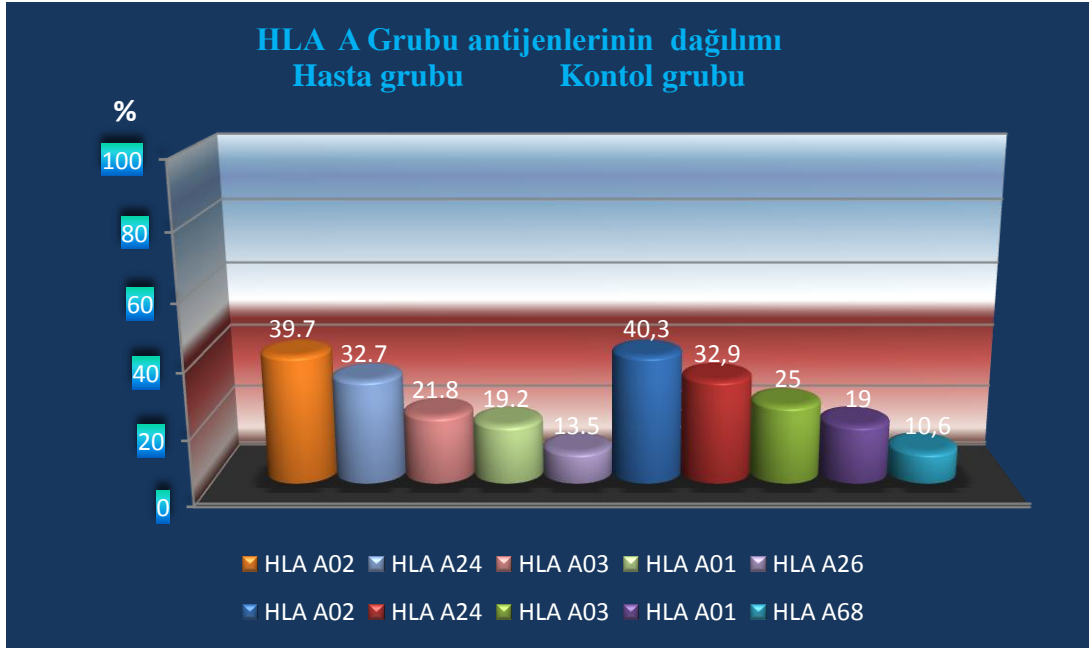
İstatistiksel değerlendirme

Hastalara ve kontrol grubuna ait değerler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Verilerin analizinde SPSS for Windows 15,0 programı kullanıldı. Analiz öncesinde tüm verilerin normal dağılımları test edildi. Tüm veriler normal dağılım gösterdiğinden grupların karşılaştırılmasında oransal veriler için Khi-kare testi uygulandı. $P \leq 0.05$ olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

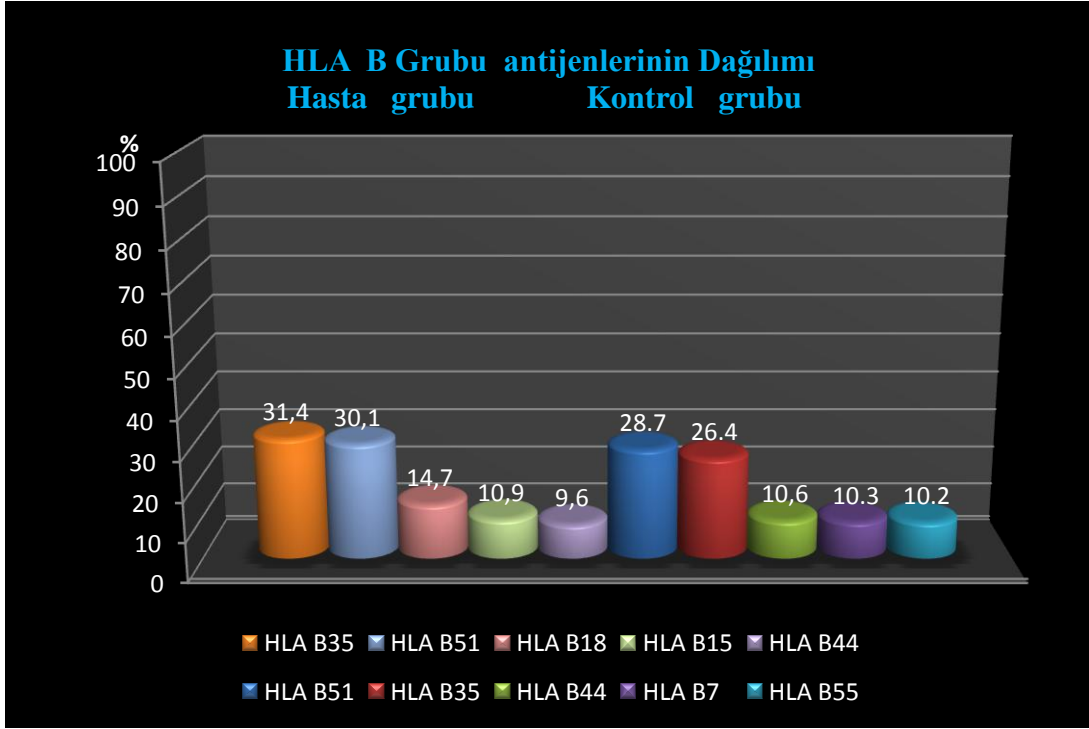
4. BULGULAR

Çalışmamızdaki 156 kronik böbrek yetmezliği hastasının % 42.9' u kadın % 57.1' i erkek, kontrol grubumuzun % 54.2' si kadın % 45.8' i erkeklerden oluşuyordu. Ortalama yaş ise hasta grubumuzda $40,6 \pm 15,7$ kontrol grubumuzda $41,5 \pm 12,6$ idi.

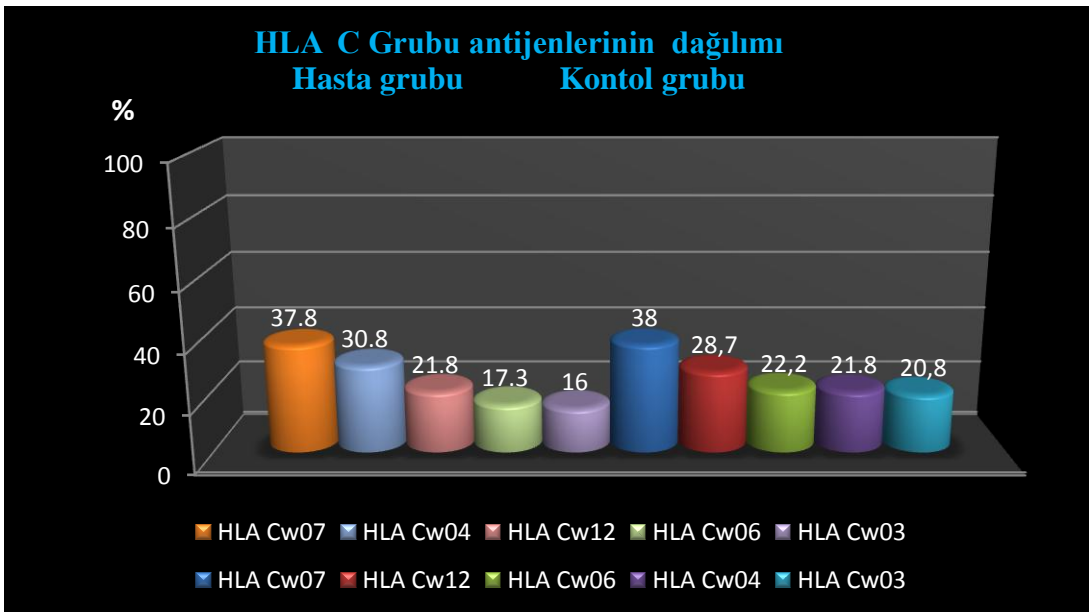
Hasta grubunda en sık görülen HLA A grubu antijenleri % 39,7 ile A*02 , % 32.7 ile A*24 , % 21.8 ile HLA A*03 , % 19.2 ile A*01 , % 13.5 ile A*26, Kontrol grubumuzda ise % 40.3 ile HLA A*02 , % 32.9 ile A*24 , % 25 ile A*03 , % 19 ile A*01, % 10.6 ile A*68 olarak sıralanmaktaydı.



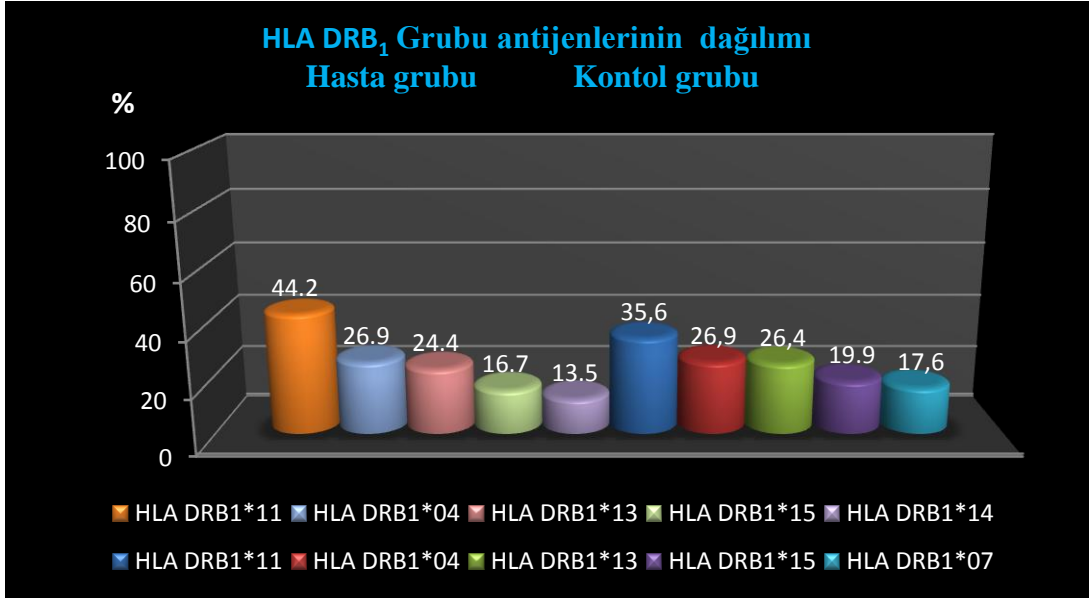
B grubu antijenlerinden hasta grubumuzda ilk 5 sırayı % 31.4 ile B*35 , % 30.1 ile B*51 , % 14.7 ile B*18 , % 10.9 ile B*15 , % 9.6 ile B*44, kontrol grubumuzda % 28.7 ile B*51 , % 26.4 ile B*35 , % 10.6 ile B*44 , % 10.3 ile B*07 ve % 10.2 ile B*55 almıştı.



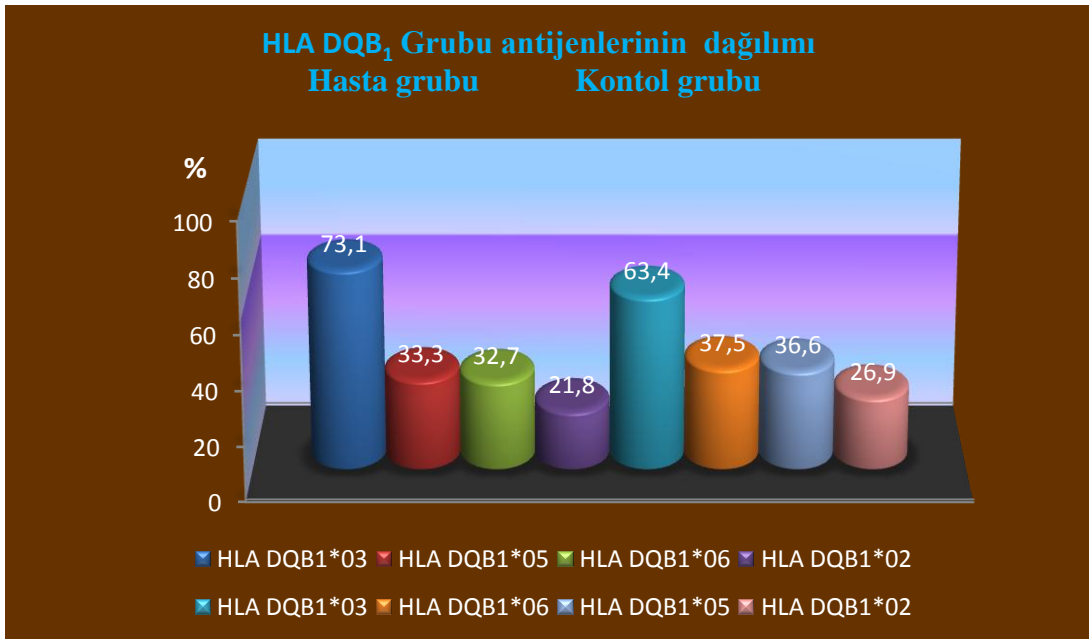
C grubu antijenlerinin hasta grubumuzdaki sıralaması ; % 37.8 Cw07 , % 30.8 Cw04 , % 21.8 Cw12 , % 17.3 Cw06 , % 16 Cw03, kontrol grubumuzda % 38 Cw07 , %28.7 Cw12 , % 22.2 Cw06 ,% 21.8 Cw04 , % 20.8 Cw03 şeklindeydi.



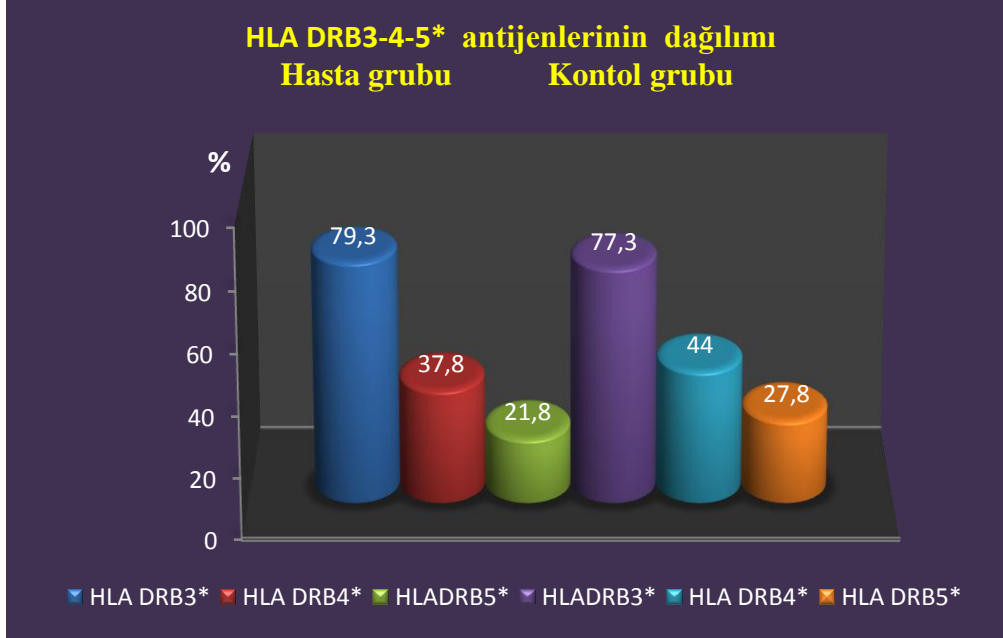
HLA DRB₁ grubunda ; % 44.2 ile DRB₁*11 ilk sırayı alırken onu % 26.9 ile DRB₁*04 , , % 24.4 ile DRB₁*13, %16.7 ile DRB₁*15 ve % 13.5 ile DRB₁*14 izledi. Kontrol grubumuzda bu sıralama ; % 35.6 DRB₁*11 , % 26.9 DRB₁*04 , % 26.4 DRB₁*13, % 19.9 DRB₁*15 , %17.6 DRB₁*07 şeklindeydi.



HLA DQB₁ hasta grubunda ; DQB₁*03 % 73.1 , DQB₁*05 %33.3 , DQB₁*06 %32.7 , DQB₁*02 %21.8 ve kontrol grubunda ; DQB₁*03 % 63.4 , DQB₁*06 % 32.7 , DQB₁*05 %36.6 , DQB₁*02 %26.9 şeklinde sıralandı.



DRB3* (HLA DR52) hastaların % 79.3 ünde kontrol grubunun % 77.3' ünde
DRB4* Hastaların 37.8' inde kontrol grubumuzun % 44 'ünde
DRB5* Hastaların % 21.8 Kontrol grubunun % 27.8' inde bulunmaktaydı.



HLA B*52 hastalarımızın % 1.9' unda (n: 3) kontrol grubumuzun % 7.4' ünde (n: 16) bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (P : 0.013)

HLA B*58 hasta grubumuzun % 3.8' inde (n: 6) kontrol grubumuzun % 10.2 sinde (n: 22) bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (P : 0.016)

HLA B*40 hastalarımızın % 9.6' sında (n: 15) kontrol grubumuzun % 3.7' sinde (n:8) bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (P : 0.018)

HLA Cw*04 hasta grubumuzun % 30.8' inde (n: 48) kontrol grubumuzun % 21.8' inde (n :47) bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (P : 0.033)

HLA Cw*05 hasta grubumuzun % 5.8' inde (n: 9) kontrol grubumuzun % 1.9' unda (n: 4) bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (P : 0.041)

HLA DRB₁*12 hasta grubumuzun % 8.3 ' ünde (n: 13) kontrol grubumuzun % 3.2' sinde (n:7) bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (P: 0.028)

HLA DQB₁*03 hasta grubumuzun % 73.1 'inde (n: 114) kontrol grubumuzun % 63.4' ünde (n: 137) bulunmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (P : 0.032)

5. TARTIŞMA

Ülkemiz dünyanın en kozmopolit coğrafyasında bulunmaktadır. Jeopolitik konumu itibariyle bu bölge tarih boyunca birçok medeniyete ev sahipliği yapmıştır. Hititlerden modern Türkiye'ye kadar pek çok uygarlığın kurulduğu bu coğrafya en eski ticaret yolu olan ipek yolu ile dünyayı birbirine bağlayan bir köprü olmuştur. Bu nedenle sosyokültürel açıdan ve tarihi kökenleri birbirinden çok farklı özellikler taşıyan toplumlar bu coğrafyada varolmuşlar ve halende bir arada yaşamaktadırlar. Bu sebeple Türkiye popülasyonu kendi içinde bölgesel genetik farklılıklar gösterebilmektedir.

Prim ve ark.(75) Doğu anadolu bölgesinde , Haydardedeoğlu ve ark.(76) Orta Anadolu bölgesinde , Taştan ve ark.(77) tüm Türkiye'de, Pala ve ark.(78) Trakya bölgesinde, Temiz ve ark.(79) Akdeniz bölgesinde popülasyon tabanlı HLA antijenlerinin sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalar yapmışlardır. Ancak Karadeniz bölgesinde yapılmış benzer bir çalışmaya rastlamadık. Üniversite Hastanemiz bölge hastanesi olma özelliğine sahiptir. Hasta popülasyonumuz Samsun ve çevre illerden gelen hastalardan oluşturmaktadır. Bu nedendir ki çalışmamızdaki kontrol grubunun Batı ve Orta Karadeniz bölgesi HLA dağılımı olarak kabul edilebilir olduğunu düşünmekteyiz.

HLA frekanslarını incelediğimizde Trakya bölgesinde en sık görülen HLA A allelleri ; A*02 (%20.5), A*11 (%13.3) ve A*24 (%12.4), HLA-B allelleri B*35 (%22.9), B*51 (%12.4) ve B*07 (%8.1), DR allelleri DR*11 (%17.6), DR*13 (%13.3), DR*15 (%12.9) ve DR*04 (%12.4) şeklinde sıralanmıştır (78).

Akdeniz bölgesinde en sık görülen HLA allelleri A*02 (37.39), A*03 (21.3), A*01 (22.8), Bw6 (%75,38), Bw04 (%65.6), B5 (%38.9), DR52 (%42.97), DQ7 (%28.68), Cw04 (%27.25) , DR11 (%27.14) olarak tespit edilmişti (79). Bu çalışmanın verilerinin hangi yöntemle çalışıldığı belirtilmediği için * (moleküler yöntemle çalışıldığına dair belirteç) işareti bu bölge ile ilgili karşılaştırmalarda kullanılmamıştır.

1993 yılında Yasavul ve arkadaşları tarafından yapılan ve Hacettepe Üniversitesine renal transplantasyon amacıyla başvuran hastaların ve donörlerinin incelendiği çalışmadaki verilere bakıldığında ; iç anadolu bölgesi için HLA allelleri A02, A24, A03 , B35, BS1, B44 , DR11, DR4, DR15, DQ7, DQ6, DQ2 olarak sıralanmaktadır (80).

Bizim kontrol grubumuzda HLA A allelleri içinde en sık görülen A*02 (%40.3) dir. Bunu A*24 (%32.9) ve A*03 (%25) izlemiştir. HLA A allellerinin dağılımı diğer

bölgelerimizle oranları farklı olmakla birlikte benzerlik göstermekteydi. Özellikle en sık görülen allelin A02 olması bölgelerin ortak özelliği idi (Tablo VII).

Bizim kontrol grubumuzda sık görülen B grubu allellerinde ; %28.7 ile B*51, % 26.4 ile B*35 ve % 10.6 ile B*44 sıralaması vardı. Bu dağılım Trakya bölgesi ve kısmende İç anadolu bölgesi ile benzer ancak Akdeniz bölgesi ile farklılık göstermekteydi. Bir diğer dikkat çekici nokta ise HLA B*51 frekansının %28.7 ile ilk sırada yer almasıydı (Tablo VIII).

Bizim kontrol grubumuzda HLA DR allellerinde % 35.6 DRB₁11 , %26.9 DRB₁04, % 26.4 DRB₁13 sıralaması oluşmuştu. HLA DRB₁ allellerindeki bu dağılım diğer bölgelerimizdeki dağılımlarla en çok benzerlik gösteren lokus olma özelliğini taşımaktaydı. Ayrıca bu lokusta en sık gözlenen DRB₁11 diğer bölgelerimizde de en sık gözlenen allel olarak göze çarpılmaktaydı. Prim ve ark.(75), Haydardedeoğlu ve ark.(76), Taştan ve ark.(77) tarafından yapılan çalışmalarda da DRB₁11 en sık görülen HLA DR alleli olmuştu. Bizim çalışmamızdaki oranlar ve sıralama bu çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (tablo IX). DRB₁11 Türk toplumunda en sık görülen DRB₁ alleli olma özelliğini taşımaktadır. Bu allelin en sık görüldüğü diğer bir toplum Yunanlılardır(81,82). Papassavas ve ark.(81) İle Pratsidou-Gertsis ve ark.(82) Yaptıkları Yunan 1 ve Yunan 2 çalışmalarında bu oranları sırasıyla % 52 ve % 27.5 olarak bulmuşlardır. Hristova-Dimceva ve ark.(83) Makedonyalılarda DRB₁11 dağılımını % 29 , Grubić Z ve ark.(84) Hırvatlarda bu oranı % 15 olarak bulmuşlardır.

Tablo VII : Bölgelerimizin A antijen dağılımı

HLA A alleli	1. sıklık	2. sıklık	3. sıklık
Trakya Bölgesi	A*02 (% 20.5)	A*11 (% 13.3)	A*24 (% 12.4)
Akdeniz Bölgesi	A 02 (% 37.3)	A 03 (% 21.3)	A01 (% 22.8)
İç Anadolu Bölgesi	A*02 (% ?)	A*24 (% ?)	A*03 (%?)
Karadeniz Bölgesi	A*02 (% 40.3)	A*24 (% 32.9)	A*03 (% 25)

Tablo VIII : Bölgelerimizin B antijen dağılımı

HLA-B alleli	1. sıklık	2. sıklık	3. sıklık
Trakya Bölgesi	B*35 (% 22.9)	B*51 (% 12.4)	B*07 ((% 8.1)
Akdeniz Bölgesi	Bw6 (% 75,3)	Bw04 (%65.6)	B5 (% 38.9)
İç Anadolu Bölgesi	B35 (% ?)	BS1 (% ?)	B44 (% ?)
Karadeniz Bölgesi	B*51 (% 28.7)	B*35 (% 26.4)	B*44(% 10.6)

Tablo IX : Bölgelerimizin HLA-DRB₁ antijen dağılımı

HLA-DRB ₁ alleli	1. sıklık	2. sıklık	3. sıklık
Trakya Bölgesi	DR*11 (% 17.6)	DR*13 (% 13.3)	DR*15 (% 12.9)
Akdeniz Bölgesi	DR 11 (% 27.1)	DR 04 (% 18.3)	DR 15 (% 15.4)
İç Anadolu Bölgesi	DR 11 (% ?)	DR 04 (% ?)	DR 15 (% ?)
Karadeniz Bölgesi	DR*11 (% 35.6)	DR*04 (% 26.9)	DR*13 (% 26.4)

HLA C ve DQ allelleri sadece Temiz ve ark.(79) Tarafından çalışılmış ve burda en sık gözlenen HLA C alleli % 27.25 ile Cw04 ve % 18.4 ile Cw07 olmuştur. Bizim kontrol grubumuzda C allelleri büyükten küçüğe doğru ; % 38 ile Cw07, %28.7 ile Cw012, % 22.2 ile Cw06, %21.8 ile Cw04 olarak dağılım gösterdi. DQ allellerinden Akdeniz bölgesinde DQ7 % 28.6 ile ilk sırada yer alırken bizde % 63 ile DQ 03 ilk sıradaydı.

Atasoy ve ark. Türkiye'nin değişik bölgelerinden, birbiri ile akrabalık ilişkisi olmayan 973 bireyin HLA-A ve HLA-B antijenlerini standart iki basamaklı mikrolenfositotoksinite yöntemi ile tiplendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, lökosit antijenlerinin dağılımında bölgesel farklılıklar olduğu belirtilmiştir (85).

Toplumların birbirleriyle akrabalıklarını ortaya koymak açısından HLA'lar arasında daha ayırt edici ve bilgi verici olması sebebiyle II. Sınıf antijenlerden olan HLA-DR tercih edilmektedir. Machulla ve ark.(86) HLA-A, -B, -CW, DRB1 ve DQB1 lokuslarını Moğol populasyonlarında PCR-SSP yöntemi ile tiplendirmişlerdir. Sonuçlar; Khalka, Tsactan, Dold, Alman, ve Anadolu Türkleri populasyonlarıyla

karşılaştırılmıştır. Khalka ve Tsactan populasyonlarının benzerlik gösterdiği; Türkler ve Almanların ise Moğol populasyonlarından farklı olduğu saptanmıştır.

Arnaiz-Villena ve ark. Akdeniz ve Sahra populasyonlarında HLA allellerini çalışmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre; Türklerin (Anadolulular) diğer Akdeniz populasyonlarından önemli farklılık göstermediği, Ermeni populasyonunun ise genetik olarak Türk ve diğer Orta Doğu populasyonlarına benzediği bulunmuştur(87). Literatürde bu ve benzeri birçok çalışma mevcuttur.

Bizim verilerimizdeki HLA A lokusunda A02 den sonra A24 ve A03 şeklindeki sıralama Çin ve Japon toplumu verilerine uymaktadır (88). DRB₁ dağılımı açısından bakıldığında Yunan ve Makedon toplumlarının verileriyle benzerdir.

Yasavul ve ark.(80) 1993 yılında kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ile bu hastaların akraba olan ve olmayan sağlıklı donörlerinde doku grubu antijenlerinin HLA haplotiplerinin ve dengesiz bağlantı sıklıklarını karşılaştırmışlar ve çalışmada kronik böbrek yetmezliğinde HLA ile kronik böbrek yetmezliği arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada doku tiplendirme tekniği olarak moleküler yöntem kullanılmamıştı. Tan ve ark. Çin toplumunda serolojik yöntemler ile moleküler yöntemleri karşılaştırmışlar ve uyumsuzluk oranının HLA-A ve -B için %9 ve %12.2 olduğunu bildirmişlerdir (89). Benzer bir çalışmada Mytilineos ve ark. HLA-A ve -B için uyumsuzluk oranlarını %4.8 ile %10.5 olarak bildirmişlerdir (90). Li ve ark. kordon kanından hazırlanan örneklerde karşılaştırma testleri uygulamış ve serolojik yöntemin hata oranını %13.8 olarak bildirmiştir (91).

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen farklılıkların olmasının nedeni o yıllarda HLA antijenlerinden tanımlananların ve çalışılabilenlerin sayısının az olması ve-veya çalışma tekniğinden kaynaklanıyor olabilir.

Karahan ve ark. (92) Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ile hastalıksız normal populasyonun HLA dağılımları arasındaki farkları incelemişler ve HLA A11-23-24-26-30-32-66-68-69 allellerini hasta grubunda daha düşük bulmuşlardır (92). Bizim çalışmamızda HLA A allellerinin dağılımında hasta grubumuzla kontrol grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca bizim hasta grubumuzda 2. en sık görülen A antijeni %32.7 ile A24 olmuştu. HLA A26 ise hasta grubumuzda kontrol grubumuza nazaran daha yüksek düzeyde bulunmaktaydı. Karahan ve ark. B grubu allellerinden HLA B58' i hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak

anlamli bir sekilde yuksek bulmuslardi (92). Bizim calismadaki sonuc tam aksi yondeydi. Calismamizda HLA B58 ' i hasta grubumuzda daha dusuk bulduk ve bu istatistiki olarak anlamliydi. Karahan ve ark. HLA B7 ve B57' yi hasta grubunda daha dusuk bulmuslardi bizim calismamizda da Hasta grubunda B7 ve B57 kontrol grubumuza gore % olarak daha dusuk duzeyde bulunmaktaydi ancak bu istatistiki olarak anlamlilik kazanmamişti. Karahan ve ark. DRB₁₁ duzeyini hasta grubunda daha dusuk bulmuslardi. Tam aksine bizim calismada DRB₁₁ hasta grubumuzda kontrol grubumuza nazaran % 9 daha fazlaydi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Crispim ve ark.(94) HLA A78 ve DR*11 allellerinin son donem bubrekle yetmezlikli hastalarda daha yuksek, HLA B14' ün ise daha dusuk oldugunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı duzeyde olmadigini bildirmislerdi. Bizim calismamizda da DR*11 istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte son donem bubrekle yetmezlikli hastalarda daha yuksek ve HLA B14 ise son donem bubrekle yetmezlikli hastalarda daha dusuk duzeydeydi. HLA A78 ise hastalarimizin hic birinde mevcut değildi. Crispim ve ark. DR11 ve HLA B14 ile ilgili verileri bizim verilerimizle ortusuyordu. Ancak crispim ve ark. Son donem bubrekle yetmezligi ile HLA arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir sonuc tespit etmediklerini bildirmislerdi.

Gorodezky ve ark.(93) HLA DRB₁*1502 ve HLA DQB₁*0501 alleli taşıyan Tip II Diabetli hastalarda diabetik nefropati gelism riskinin yuksek DRB₁*0407 alleli taşıyanlarda diabetik nefropati gelisme olasılığının az oldugunu tespit etmislerdi.

Dyc ve ark.(95) yaptıkları calismada HLA A2 allelinin son donem bubrekle yetmezlikli genç diyabetik hastalarda daha fazla goruldugu yonunde bir sonuca ulastıklarını bildirmislerdi.

Freedman ve ark.(96) hipertansif beyazlarda DR3 allelinin fazla oldugunu , Beyazlarda ise A1 ve B8 allellerinin daha az, HLA B35 allelinin daha fazla oldugu yonunde bir sonuca ulasmislardı.

Tonbul ve ark.(97) Tip I diabetli hastalarda ; HLA-A2, B8 ve A2+B8 antijenleri bulunan vakalarda bu antijenleri taşımayanlara gore mikroalbuminuri gorulme riskini sirasiyla 5, 3.5 ve 10 kat daha yuksek bulmuslardi. Bizim hasta kayıt sistemimizin

eskiden sağlam olmaması dolayısıyla ve son evrede hastaneye başvuran hasta sayımızın fazla olmasından dolayı etyolojilerine göre bir ayırım yapamadık.

Bizim alışmamızda hasta grubumuzda HLA B*52 ve HLA B*58 düşük, HLA B*40 , HLA Cw*04 , HLA Cw*05 , HLA DRB₁*12 ve HLA DQB₁*03 yüksek frekanslarda bulunmaktaydı. Bulgularımız istatistiki olarak anlamlıydı.

Literatürü taradığımızda son dönem böbrek yetmezliği ile HLA arasında ilişki olduğuna dair başka bir veriye rastlamadık.

SONUÇ

- 1- Polimorfik sistemlerin dağılımı ve frekansları populasyonların genetik yapılarını ortaya çıkarmakta toplumların birbirleriyle olan akrabalıklarını incelemek için kullanılmaktadır. Türkiye' nin çok kozmopolit bir toplum yapısına sahip olması dolayısıyla HLA dağılımları bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Küreselleşen dünyada HLA dağılımları arasında büyük farklılıkların yıllar içersinde azalarak belirli bir dengeye geleceği aşıkardır. Küreselleşmeyle birlikte Gen havuzları değişecek ve bu zamana kadar hiç yan yana gelmemiş olan HLA antijenleri bir araya gelebilecektir. Daha önce bir arada bulunmamış olan HLA allerinin bir bireyde bulunması ile yeni hastalıklar ortaya çıkabilir. Küreselleşme ile birlikte HLA ile ilişkili olarak tanımlanmış olan hastalıkların sayısı belki de giderek azalacaktır ancak HLA ile ilişkili yeni tanımlanmamış hastalıkların da doğması olasıdır.
- 2- Hastalıkların etyolojisini bildiğimiz zaman bizlerin asli görevi olan koruyucu hekimlik daha kolay olmakta ve tedavi yöntemleri konusundada ilerlemeler sağlamaktayız. Bu alışmamızda halen en gelişmiş ülkelerde bile gerçek etyolojisinin çoğu kez bulunamadığı Kronik böbrek yetmezliği ile HLA arasında olası bir etyolojik ilişki varlığını araştırdık. Buna benzer çalışmaların KBY ve diğer hastalıkların etyolojisinin ortaya çıkarılmasına yönelik olarak yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Schwartz BD. The human major histocompatibility HLA complex. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV, eds. Basic and Clinical Immunology. 6th ed. California: Appleton and Lange; 1987. p.50-64.
2. Halloran PF. The clinical importance of alloantibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2003; 3: 639-640.
3. Kılıçturgay K. Majör histokompatibilite kompleksi. İmmünolojiye Giriş. 3. Baskı. İstanbul: Güneş ve Nobel Tıp Yayınevi; 1994. p.33-40.
4. Benacerraf B and Germain RN. The immune response genes of the majör histocompatibility complex. Immunol Rev. 1978; 38: 70-119.
5. Choo SY. Immunogenetics of the HLA system. Yonsei Med J.1991; 32:1
6. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology. Tercüme: Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel İmmünoloji; İmmün sistemin işlev ve bozuklukları. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul Tıp Kitapevi. 2007; 41-177
7. Humar A, Dunn D. Transplantation. Ed: F.C Brunicardi. Schwartz's Principles of Surgery, 8th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc; New York USA 2008; 295-333.
8. Snell GD. Studies in histocompatibility. Science 1981; 213: 172-178.
9. Kubly J. Major histocompatibility complex. Immunology. 3th ed. New York: Van Hoffman Press; 1997. p.223-48.
10. Kim YK, Oh SY, Oh HB, Lee BJ, Son JW, Cho SH, Kim YY, Min KU. Positive association between HLA-DRB1*07 and specific IgE responses to purified major allergens of D. pteronyssinus (Der p 1 and Der p 2). Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 170-4.
11. Abbas AK, Lichtman JS. Ed: A.K Abbas. Cellular and molecular immunology. W.B.Saunders, Philadelphia USA. 2nd. Ed. 1994; 102-114.
12. Stites DP, Terr AI. Ed: D.P Stites. Basic and clinical immunology, 7th edition. Appleton and Lange, Stanford California USA 1991; 102-103.

13. Bodmer WF, Albert ED, Bodmer JG. Nomenclature for factors of HLA system. *Tissue Antigens* 1984;24:73-80.
14. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, et al. Nomenclature for factors of the HLA, system, 1998. *Tissue Antigens* 1999;53(4 Pt 2):407-6.
15. Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens* 2002;60:407-64.
16. Schwartz BD. The human major histocompatibility HLA complex. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV, eds. *Basic and Clinical Immunology*. 6th ed. California: Appleton and Lange; 1987. p.50-64.
17. Yiğitbaşı E, Bek D, Kansu E. *Transplantasyon İmmunobiyolojisi*. Ed: İ Sayek. Temel Cerrahi, 3.Baskı. Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti. Ankara, 2004; 747-751.
18. Lobo PI, Spencer CE, Isaacs RB, McCullough C. Hyperacute renal allograft rejection from anti-HLA class 1 antibody to B cells--antibody detection by two color FCXM was possible only after using pronase-digested donor lymphocytes. *Transpl Int* 1997; 10:69-73.
19. Ikuta Y, Katayama N, Wang L, Okugawa T, Takahashi Y, Schmitt M, Gu X, Watanabe M, Akiyoshi K, Nakamura H, Kuribayashi K, Sunamoto J, Shiku H. Presentation of a major histocompatibility complex class 1-binding peptide by monocyte-derived dendritic cells incorporating hydrophobized polysaccharide-truncated HER2 protein complex: implications for a polyvalent immuno-cell therapy. *Blood* 2002; 99: 3717-3724.
20. Bainbridge DR, Ellis SA, Sargent IL. HLA-G suppresses proliferation of CD4(+) T-lymphocytes. *J Reprod Immunol* 2000; 48:17-26.
21. Edidin M. Function by association? MHC antigens and membrane receptor complexes. *Immunology Today* 1988; 9: 218-219.
22. Temiz N. Akdeniz Bölgesinde HLA (Human Leucocyte Antigen) Tipleri ve Sıklığının Saptanması. Yüksek Lisans Tezi, K.S.Ü Kahramanmaraş, 2008.
23. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. Ed: A.K Abbas. *Cellular and Molecular Immunology*, WB Saunders Comp. Philadelphia USA, Second ed. 1994; 115-135.

24. Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Otoimmün nörolojik hastalıklarda tedavi stratejileri. *Türk Nörol. Derg.* 1996; 2: 70-78.
25. Roitt I, Brostoff J, Male D. Regulation of the immune response. Ed: IM Roitt. *Immunology*. Mosby-Year Book Europa Ltd. London, 1993; 1-13.
26. Bartlett PF, Kilpatrick TJ. Neuroimmunology of demyelinating disease. *Current opinion in neurology and neurosurgery* 1991; 4:181-185.
27. Uçar F, Ovalı E, Değer O, Önder E, Kartı SS. MHC gen kompleksi ve HLA doku tiplemesi testlerinin önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi*. 2001; 6: 117-124.
28. Choo SY. Immunogenetics of the HLA system. *Yonsei Med J*. 1991; 32:1.
29. Jing P and Wang E. Polymorphism in clinical immunology - Form HLA typing to immunogenetic profiling. *J Trans Medicine*. 2003; 1: 1-8.
30. Lawlor DA, Zemmour J, Enis PD and Parham P. Evolution of class I MHC genes and proteins: from natural selection to thymic selection. *Annu Rev Immunol*. 1990; 8: 23-63.
31. Geraghty DE. Structure of HLA class I region and expression of resident genes. *Curr Opin Immunol*. 1993;5: 3-7.
32. Rollini P, Mach B, Gorski J. Linkage map of three HLA-DR beta chain genes: evidence for a recent duplication event. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1985; 82: 7197-7201.
33. Benacerraf B and Germain RN. The immune response genes of the major histocompatibility complex. *Immunol Rev*. 1978; 38: 70-119.
34. Navarrete CV. The HLA system in blood transfusion. *Bailliere's Clin Haematol*. 2000; 13:511-532.
35. Yiğitbaş E, Bek D, Kansu E. *Transplantasyon İmmunobiyolojisi*. Ed: İ Sayek. *Temel Cerrahi*, 3.Baskı. Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti. Ankara, 2004;747-751.
36. Emekçioğlu S, Altun M, Sönmez G, Hamizade N.M, Çarın N. Meme Kanserlerinde HLA Antijenlerinin Dağılımı. *Türk Onkoloji Dergisi* 1989; 4:774-777.
37. Klein, J., Sato, A., HLA System First of Two Parts. *N. Eng. J. Med.* 343, 702-709, 2000.

38. Matsuzaka Y, Makino S, Nakajima K, Tomizawa M, Oka A, Bahram S, Kulski JK, Tamiya G, Inoko H. New polymorphic microsatellite markers in the human MHC class III region. *Tissue Antigens* 2001; 57: 397-404.
39. Milner CM, Campbell RD. Genetic organization of the human MHC class III region. *Front Biosci* 2001; 6 : 914-26.
40. Gülmezoğlu E, Ergüven S. Doku uygunluk antijenleri. *İmmünoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 1994. p.29-40.
41. Abbas AK, Lichtman JS. *Cellular and molecular immunology*. W.B.Saunders, USA. 2nd. edition, 1994; p: 102-14.
42. Fujiwara H, El Ouriaghli F, Grube M, Price DA, Rezvani K, Gostick E, Sconocchia G, Melenhorst J, Hensel N, Douek DC, Barrett AJ. Identification and in vitro expansion of CD4+ and CD8+ T cells specific for human neutrophil elastase. *Blood* 2004; 103: 3076-83.
43. Dick HM. HLA and disease. *Br Med Bull* 1978;34:271-4.
44. Hill AV. The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol* 1998;16:593-617.
45. Zavaglia C, Bortolon C, Ferrioli G, et al. HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. *J Hepatol* 1996;24:658-65.
46. Luscher MA, Choy G, Embree JE, et al. Anti-HLA alloantibody is found in children but does not correlate with a lack of HIV type 1 transmission from infected mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14:99-107.
47. Bender K. Immunogenetics. *Experientia* 1986;42:1138-47.
48. Turner, D., The human leucocyte antigen (HLA) system., *Vox Sanguinis.*, 87, (Suppl. 1), S.87-90, 2004
49. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*. 1964;204:998-1000.)
50. Dalva K. Her yerde karşında: Nedir bu HLA tiplendirimi. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu. 23-28 Eylül 2004, Antalya, Turkey. Antalya; 2004. s. 42-52.
51. National Kidney Foundation. DOQI kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.

52. K/ DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39(suppl 2):S1-246.
53. Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Issalbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison s Principles of Internal Medicine. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S:1513-1520.
54. http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/salt_160608.ppt#256,1,SALTurk
Çalışması (çevrim içi)
55. [http://www.ekspresgazete.com/?/haber/oku/11507\(çevrim içi\)](http://www.ekspresgazete.com/?/haber/oku/11507(çevrim içi))
56. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N, Sifil A: Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2007. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2008.
57. Hohenstein B, Daniel C, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Aman K and Hugo C. Correlation of enhanced thrombospondin-1 expression, TGF- β signalling and proteinuria in human type-2 diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(12): 3880-7.
58. Luycks yA, Brenner BM. The renal consequences of progressive nephron loss. in Seldin DW, Giebisch G, eds. The Kidney: Physiology and Pathophysiology 3rd edition. Philadelphia: Lww Comp Pres; 2000: 2411-2435.
59. Remuzzi G, Perico N, Macia M et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl 2005; 68: 57-65.
60. Bailey JL, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. in Brenner BM, Saunders WB, eds. The Kidney 6th edition. Comp Pres; 2000: 2059-2077.
61. Burnier M, Zanchi A. Blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system: A key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. J. Hyperten. 2006; 24:11-15.
62. Fukui, M, Nakamura, T, Ebihara, I, et al. Lowprotein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming.
63. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG et al: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. Kidney Int 1982; 22: 112-126.

64. Mitch, WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: Nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1991; 2:823.
65. Plante GE: Urinary phosphate excretion determines the progression of renal disease. *Kidney Int* 36 (suppl 27):128-132, 1989.
66. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
67. Grabe DW. Update on clinical practice recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *Am J Health Sys Pharm* 2007; 64 (13 suppl 8): 8-14.
68. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002;347: 1505-1511
69. Orth SA, Stockmann A, Conradt O et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54:926-931.
70. Görgülü N. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda böbrek yetersizliğinin progresyona etkisi
71. Esnault VL, Brown EA, Apetrei E, Bagon J, Calvo C, DeChatel R, Holdaas H, Krcmery S, Kobalava Z; Amlodipine Versus Enalapril in Renal failure (AVER) Study Group. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2008; 30(3):482-98.
72. Blake R, Raij L, Hernandez Schulman I. Renal protection: are all antihypertensive drugs comparable? *Curr Hypertens Rep.* 2007; 9(5):373-9.
73. Mori-Takeyama U, Minatoguchi S, Murata I, Fujiwara H, Ozaki Y, Ohno M, Oda H, Ohashi H. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of angiotensin II receptor blockade in chronic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2008; 12(1):33-40.
74. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008; 148(1):30-48.

75. Pirim I, Atasoy M, Ikbal M, Erdem T, Aliagaoglu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behcet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens* 2004;64:293-7.
76. Haydardedeoğlu FE, Tutkak H, Köse K, Düzgün N. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. *Tissue Antigens* 2006;68:293-6.
77. Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, Inal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 2004;17:181-4.
78. Pala FS, Tabakçioğlu K, Algüneş Ç, Ömürlü İK, trakya'da yaşayan popülasyonun hla-a, b ve dr sıklığı yönünden değerlendirilmesi ve balkan popülasyonları ile akrabalığının gösterilmesi. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2008;25(3):189-195.
79. Temiz N. Akdeniz Bölgesinde HLA (Human Leucocyte Antigen) Tipleri ve Sıklığının Saptanması. Yüksek Lisans Tezi, K.S.Ü Kahramanmaraş, 2008.
80. Yasavul Ü, Erdem Y, Oymak O, Hayran M, Turgan Ç, Çağlar Ş. hla haplotype and tissue type in live related and unrelated donors and renal transplant patients. *Türk Nefroloji ve transplantasyon dergisi*. 1W4:i:v7-M.
81. Papassavas EC, Spyropoulou-Vlachou M, Papassavas AC, Schipper RF, Doxiadis IN, Stavropoulos-Giokas C. MHC class I and class II phenotype, gene, and haplotype frequencies in Greeks using molecular typing data. *Hum Immunol* 2000;61:615-23.
82. Pratsidou-Gertsi P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spyropoulou M, Germenis A, Adam K, Taparkou A, et al. Nationwide collaborative study of HLA class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *Eur J Immunogenet* 1999; 26:299-310.
83. Hristova-Dimceva A, Verduijn W, Schipper RF, Schreuder GM. HLA-DRB and -DQB1 polymorphism in the Macedonian population. *Tissue Antigens* 2000; 55:53-6.
84. Grubić Z, Zunec R, Cecuk-Jelicić E, Kerhin-Brkljacić V, Kastelan A. Polymorphism of HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1 and -DQB1 haplotypes in a Croatian population. *Eur J Immunogenet* 2000;27:47-51.

85. Atasoy S, Abacı – kalfoğlu E. 1997. polymorphism of conventional genetic markers and HLA system in Turkey. *HLA research*. 55 (1): 55-61.
86. Machulla HK, Batnasan D, Steinhorn F, Uyar FA, Saruhandireskeneli G, Oğuz FS, Çarın MN, Dorak MT. 2003. genetic affinities among mongol ethnic groups and their relationship to turks. *Tissue antigens*. 61 (4): 292-9.
87. Arnaiz-Villena D, İllakıs P, Gonzales-hevilla M, Longas J, Gomez-Casado E, Seyridakı K, Trapaga J, Silvera-Redondo C, Matsouka C, Martinez-Laso J. 1999. The origin of cretan populations As determined by characterization of hla alleles. *Tissue antigens*. 53 (3): 213-26.
88. The Central Data Analysis Committee. Allele Frequencies, Section 6.3 Splits Combined. (Five Loci). In: *The Data Book of the 11th International Histocompatibility Workshop*, 2:807-14,1991.
89. Tan J, Tang X, Xie T. Comparison of HLA class I typing by serology with DNA typing in a Chinese population. *Transplant Proc*. 2000;32(7):1859-61.
90. Mytilineos J, Lempert M, Scherer S, Schwarz V, Opelz G. Comparison of serological and DNA PCR-SSP typing results for HLA-A and HLA-B in 421 Black individuals: a Collaborative Transplant Study report. *Hum Immunol*. 1998;59(8):512-7.
91. Li D, Liu H, Yu Y, Xi B. Comparison of serological and DNA typings for HLA-AB of cord blood samples. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2000;21(8):397-9.
92. Karahan GE, Seyhun Y, Oguz FS, Kekik C, Onal AE, Yazici H. Impact of HLA on the underlying primary diseases in Turkish patients with end-stage renal disease. *Renal failure*. 2009;31(1):44-9.
93. Pérez-Luque E, Malacara JM, Olivo-Díaz A, Aláez C, Debaz H, Vázquez-García M, Garay ME, Nava LE, Burguete A, Gorodezky C. Contribution of HLA class II genes to end stage renal disease in mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Hum Immunol*. 2000 Oct;61(10):1031-8.
94. Crispim JC, Mendes-Júnior CT, Wastowski IJ, Palomino GM, Saber LT, Rassi DM, Donadi EA. HLA polymorphisms as incidence factor in the progression to end-stage renal disease in Brazilian patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc*. 2008 Jun;40(5):1333-6.

95. Dyck R, Bohm C, Klomp H. Increased frequency of HLA A2/DR4 and A2/DR8 haplotypes in young saskatchewan aboriginal people with diabetic end-stage renal disease. *Am J Nephrol.* 2003 May-Jun;23(3):178-85. Epub 2003 Apr 16.
96. Freedman BI, Espeland MA, Heise ER, Adams PL, Buckalew VM Jr, Canzanello VJ. Racial differences in HLA antigen frequency and hypertensive renal failure. *Am J Hypertens.* 1991 May;4(5 Pt 1):393-8.
97. Tonbul HZ, San A, Selçuk NY The Relationship Between Diabetic Nephropathy And Human Leucocyte Antigens İn Patients With Type I Diabetes Mellitus. *Turk J Med Res* 1996; 14(2):67-70