

Böbrek Nakli için Bekleyen Hastaların HLA-A, B ve Dr Tiplendirmesi

M. Erikoğlu, T. Çora, İ. Güney, M. Büyükdoğan, Ş. Tavlı, Z. Tonbul S. Türk

Özet

Amaç: Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların en önemli tedavisi böbrek naklidir. Organ nakli öncesi HLA uyumu hala önemini korumaktadır. HLA uyumunun daha iyi olması çok daha az rejeksiyon olayı ve çok daha uzun süreli graft survival i sağlamaktadır. Bu çalışmada amacımız Böbrek Nakli Ünitemizde kadavradan organ nakli için bekleme listesine kayıtlı olan 221 hastanın kan grubu, doku grubunu belirlemek ve Konya popülasyonuna ait etnik HLA antijen dağılımını tespit etmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Böbrek Nakli bekleme listesindeki hastaların doku grubu tayinleri, Klas I (HLA-A/B/C) mikrolenfositotoksitesite tekniğiyle, Klas II (HLA-DR) PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction-Single Strand Polymorphism) tekniği ile belirlenmiştir.

Sonuçlar: Hastaların 123'nü (%56) erkek, 98'i bayan (%44) idi. Yaş ortalaması 37,5 (11-66) olarak tespit edildi. Hastalardan 154'ü (%70'i) hemodiyaliz, 67'si (%30'u) periton diyalizi almaktadır. Hastaların 93'ü (%42) A kan grubu, 35(%16)'sı B grubu, 19(%9)'u AB grubu, 74 (%33) hasta 0 grubu idi. HLA (Human lokosit antijenleri) doku tipleri incelendiğinde sıklıkla rastlanan HLA tipleri olarak HLA-A2: 95 hastada, A3: 68 hastada ve A24: 68 hastada, A1:41 hastada tespit edildi. HLA-B grubunda sık rastlanınlara göre HLA-B35: 77 hastada, B51: 35 hastada, B44:30 hastada tespit edildi. HLA-DR grubundan ise DR11:77 hastada, DR4:72 hastada, DR3: 37, DR15:37, DR1:29 hastada tespit edildi.

Yorum: Doku gruplarına göre hastaların kadavra havuzunda toplanması ve bu bilgilerin güncelleştirilmesi çalışmaların verimliliğinin ve kadaora organ sayısını

arttırılmasında, bilimsel kurallara ve tıbbi etik anlayışa uygun, adaletli organ dağıtımının sağlanmasında oldukça önem arz etmektedir. Kadavra havuzunda bulunan hastalarımızın doku tipleri incelendiğinde etnik olarak Konya bölgesinde en sık görülen doku tipleri HLA-A2, HLA-B35, HLA-DR11 dir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, bekleme listesi, HLA

Summary

HLA-A, B and DR Typing For Patients On A Renal Transplantation Waiting List

Objective: Renal transplantation is the best treatment for patients with end-stage renal failure. Assessment of human lymphocyte antigen (HLA) matching prior to organ transplantation is still considered important. Closer HLA matching is associated with lower incidence of acute rejection and longer graft survival. The aim of this study was to determine blood groups, tissue groups, and HLA antigen profiles relative to ethnic background for patients on a waiting list for cadaveric renal transplantation in Turkey.

Materials and Methods: The study involved 221 patients who were on the kidney transplantation list at the renal transplantation unit of Selçuk University Hospital in Konya, Turkey. Tissue typing was done using the microlymphocytotoxicity technique for Class I antigens (HLA-A/B/C) and the polymerase chain reaction-single strand polymorphism technique for Class II antigens (HLA-DR).

Results: The subjects were 123 males (56%) and 98 females (44%) of average age 37.5 years (range, 11-66 years). One hundred and fifty-four patients (70%) were on hemodialysis and 67 (30%) were on peritoneal dialysis.

Blood grouping identified 93 patients (42%) as group A, 35 (16%) as group B, 19 (9%) as group AB, and 74 (33%) as group O. Regarding HLA tissue types, 95 patients were HLA-A2, 68 patients were HLA-A3, 68 patients were HLA-A24, and 41 patients were HLA-A1. The most common types of HLA-B antigens identified were HLA-B35 (77 patients), HLA-B51 (35 patients), and HLA-B44 (30 patients). Regarding HLA-DR antigens, 77 patients were positive for HLA-DR11, 72 were positive for HLA-DR4, 37 were positive for HLA-DR3, 37 were positive for HLA-DR15, and 29 were positive for HLA-DR1.

Conclusion: Categorizing cadavers according to tissue groups and updating the clinical information for each cadaver will allow for more judicious organ distribution and greater efficiency and success with cadaveric organ transplantation. The results of this study indicate that the most common tissue types in renal transplant candidates from the Konya region of Turkey are HLA-A2, HLA-B35, and HLA-DR11.

Key words: Renal transplantation, waiting list, HLA

Giriş

Tüm dünyada organ nakli konusundaki en büyük sorun kadavra donör yetersizliğidir. Gelişmiş ülkelerde organ vericilerinin %80'i kadavra donörden %20'si canlı donörden iken ülkemizde bu oran tam tersidir. Kadavra kısıtlılığının azaltılması ya da bulunan kadavra donörlerin uygun alıcıya verilmesi amacıyla tüm merkezlerde kadavra havuzu oluşturulmuştur.

Organ naklinin başarısı iyi bir organizasyona ve düzenli bir bekleme listesinin oluşturulmasına bağlıdır. Bu organizasyonda canlı ya da kadavra donörün tespitinden, aile izni alınması, ameliyat ekiplerinin koordinasyonu, hasta ve yakınlarının eğitimine kadar çeşitli basamaklar vardır. Bu basamaklardan birinin eksik olması organizasyonun başarısızlığı ile sonuçlanır. Bekleme listesinin oluşturulması ve güncel tutulması kadavradan organ nakli organizasyonunun başarı ile sağlanıp, uygun organın uygun alıcıya nakledilmesi için en önemli noktalardan birisidir. Bekleme listeleri organ bağıışı açısından da önem taşımaktadır. Organ bağıışlayan kişi ve ailelerin en önemli korkularından biri

bağıışladıkları organların kime nakledileceği konusudur. Organ nakli merkezlerinde tıbbi ve etik kurallara uygun olarak bilgisayar ortamında güncel tutulan bekleme listelerinin olması, bölgedeki tüm organ bekleyen hastaların bekleme listesinden haberdar edilip listeye alınmasının sağlanması organ bağıışlayanların bu konudaki şüphelerini gidebilecektir (1).

Son yıllarda moleküler biyolojideki gelişmeler, HLA tiplene tekniklerine de yansımış, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile sekansa spesifik primer (SSP) tekniğinin kullanılmasıyla hızlı, güvenilir ve kesin sonuçlara ulaşılmıştır. Ağustos 2002 tarihinde çalışmalarına başlayan Meram Tıp Fakültesi Doku Tiplene laboratuvarımızda serolojik tiplene ile birlikte bu son tekniklerde uygulanmaktadır.

Bu çalışmada amacımız Böbrek Nakli Ünitimizde kadavradan organ nakli için bekleme listesine kayıtlı olan 221 hastanın kan grubu, doku grubunu belirlemek ve Konya popülasyonuna ait etnik HLA antijen dağılımını tespit etmektir.

Materyal ve Metod

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Transplantasyon polikliniğinde takip edilmekte olan, 123 (%56) erkek, 98 (%44) kadın kadavra havuzunu oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 37.525 (11-66) olarak tespit edildi. Hastalardan 154 (%70)'üne hemodiyaliz, 67 (%30)'üne ise periton diyalizi uygulanmaktaydı. Hastaların doku grubu tayininde Class I için standart mikrolenfositotoksiste yöntemi (2), Class II için PCR-SSP yöntemi kullanıldı (3, 4). Kadın ve erkek HLA gruplarının istatistiksel değerlendirmesi Chi-Square (ki kare) testi ile yapıldı.

Sonuçlar

Hastaların 93'ü (%42) A kan grubu, 35(%16)'sı B grubu, 19(%9)'u AB grubu, 74 (%33) hasta 0 grubu idi. HLA doku tipleri incelendiğinde sıklıkla rastlanan HLA tipleri olarak HLA-A2: 95 hastada, A3: 68 hastada ve A24: 68 hastada, A1:41 hastada tespit edildi. HLA-B grubunda sık rastlanana göre HLA-B35: 77 hastada, B51: 35 hastada, B44:30 hastada tespit edildi. HLA-DR grubundan ise DR11:77

hastada, DR4:72 hastada, DR3: 37, DR15:37, DR1:29 hastada tespit edildi. Bu en sık rastlanan HLA grupları arasında yapılan değerlendirmede kadın ve erkek arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.005$).

Kadavra havuzunda bulunan hastaların doku tipleri incelendiğinde etnik olarak Konya bölgesinde en sık görülen doku tipleri HLA-A2, HLA-B35, HLA-DR11 dir. Bu bulgular tablo-2 (A,B,C) de detaylı olarak gösterilmektedir.

Tablo-1: Bekleme listesindeki hastalarımızın sıklık sırasına göre HLA dağılımları

HLA-A	Hasta(n)	HLA-B	Hasta(n)	HLA-B	Hasta(n)	HLA-DR	Hasta(n)
A2	95	B35	77	B62	5	DR11	77
A3	68	B51	35	B39	4	DR4	72
A24	68	B44	30	B53	4	DR3	37
A1	41	B18	24	B70	4	DR15	37
A11	21	B7	22	B6	2	DR1	29
A26	16	B8	20	B15	2	DR13	27
A23	13	B38	19	B16	2	DR14	26
A28	11	B49	14	B17	2	DR7	22
A32	11	B27	10	B22	2	DR16	14
A29	10	B50	10	B45	2	DR10	9
A30	9	B52	9	B48	2	DR12	7
A33	8	B13	7	B54	2	DR8	6
A19	4	B14	7	B2	2	DR9	4
A31	4	B58	6	B2	1	DR17	2
A68	3	B37	5	B47	1	DR6	1
A25	2	B41	5	B61	1	DR17	1
A35	1	B55	5	B73	1		
A43	1	B57	5				

Tablo-2-A: En sık rastlanan HLA –A grupları

HLA-A	Hasta(n)	Erkek (%)	Kadın(%)
A2	95	60 (%63)	35 (%37)
A3	68	38 (%55)	30 (%45)
A24	68	43 (%63)	25 (%37)
A1	41	24 (%58)	17 (%42)
A11	21	14 (%66)	7 (%34)

HLA-A grubu açısından kadın ve erkekler arasında fark saptanmadı ($p>0.005$).

Tablo-2-B: En sık rastlanan HLA –B grupları

HLA-B	Hasta(n)	Erkek (%)	Kadın (%)
B35	77	49 (%63)	28 (%37)
B51	35	20 (%57)	15 (%43)
B44	30	17 (%56)	13 (%44)
B18	24	12 (%50)	12 (%50)
B7	22	12 (%54)	10 (%46)

HLA-B grubu açısından kadın ve erkekler arasında fark saptanmadı ($p>0.005$).

Tablo-2-C: En sık rastlanan HLA –DR grupları

HLA-DR	Hasta(n)	Erkek (%)	Kadın (%)
DR11	77	40 (%51)	37 (%49)
DR4	72	41 (%56)	31 (%44)
DR3	37	24 (%64)	13 (%36)
DR15	37	20 (%54)	17 (%46)
DR1	29	18 (%62)	11 (%38)

HLA-DR grubu açısından kadın ve erkekler arasında fark saptanmadı ($p>0.005$).

Tartışma

Başarılı cerrahi teknikler, ilerleyen immunosupresif tedavi yöntemleri ve yoğun bakım şartlarındaki gelişmeler sonucunda son dönem böbrek yetmezlikli hastaların tedavisinde en ideal yöntem böbrek nakli olmuştur. Böbrek yetmezliğine yaklaşım ve transplantasyon konusunda hızla artan bilgi, tecrübe ve teknolojik gelişmelere karşın bekleme listelerindeki hasta sayısının artışı, buna rağmen bağışla-

nan organ sayısının aynı hızda artmaması arz ve talep dengesini talebin artışı yönünde bozmaktadır. Böbrek naklinin ilk başarılı operasyonu 1954 yılında gerçekleştirildiğinden beri, böbrek yetmezliği olan hastalar için böbrek nakli öncelikli tedavi yöntemi haline gelmiştir (5). Böbrek nakli fizyolojik görevini yapamayan böbrekleri nedeniyle diyaliz yöntemleriyle destek gerektiren kronik böbrek yetmezlikli hastaların yaşamlarına olumlu etkiler sağlamıştır. Böbrek nakli kronik böbrek yetmezlikli hastaların yaşamlarında diyalize oranla daha rahat bir yaşam imkanı vermiştir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en uzun ve en kaliteli yaşam süresini sağlayan tedavi şekli olmuştur (6, 7, 8, 9).

Tüm dünyada organ nakli konusundaki en büyük sorun kadavra donör yetersizliğidir. Gelişmiş ülkelerde organ vericilerinin %80'i kadavra donörden %20'si canlı donörden iken ülkemizde bu oran tam tersidir. Ülkeler arasında ortalama organ bekleme süreleri farklılıklar göstermektedir. Bekleme süresindeki farklılıklar organ nakli koordinasyon sisteminin başarısı ile ilişkilidir. Kadavra kısıtlılığının azaltılması ya da bulunan kadavra donörlerin uygun alıcıya verilmesi amacıyla tüm merkezlerde kadavra havuzu oluşturulmuştur. Türkiye'de 01/06/2001 tarih ve 24066 sayılı resmi gazetede yayınlanan Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği ve 30.01.2001 tarih ve 950 sayılı Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesine göre her organ için organ ve doku dağıtım ilkeleri belirlenmiştir (10).

Bölgemizde organ bağıışı oldukça düşük olduğundan nakiller çoğunlukla canlı vericilerden yapılmaktadır. Bu durum HLA uyumunun önemini daha da artırmaktadır (11,12). Özdemir ve ark. böbrek nakli için bekleyen 340 hastanın HLA- spesifik antikorları ile, panel reaktif antikor (PRA) hassasiyeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve en sık rastlanan HLA antikorları klas I için B56, A2, A34, A1, A23, A24ve B61 iken klas II antikorları DR11, DR14, DQ7, DR10, DQ, DR1 ve DR7 olarak saptamışlardır (13). Ülkemizin güneyinde nefrotik sendromlu 78 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ise HLA-A31, B8, B13, B17, DR4, DR7 antijenlerine sık rastlanmıştır (14). Ağustos 2002- Ağustos 2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine başvuran 221 böbrek alıcı adayın doku

grupları sıklık sırasına göre, Klas I için; HLA- A2, A3, A24, A1 , A11 ve HLA- B35, B51, B44, B18, B7 doku tiplerini, Klas II için; HLA- DR11, DR4, DR3, DR15 ve DR1 doku tiplerine rastlandı. Kan grupları açısından hastalarımız değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre %42 hasta A, %33 hasta 0, %16 hasta B ve %9 hasta AB grubu olarak tespit edildi. Mevcut çalışmada belirtilen HLA-A;B;DR antijenlerinin dağılımı, Konya bölgesinin etnik özelliklerini yansıtmakla birlikte, Kronik Böbrek yetmezlik (KBY) li hastalarında HLA profilini de sergilemektedir. Bu çalışmada fakülte hastanemize başvuran KBY hastalarının doku tipleri değerlendirildiğinde en sık rastlanan HLA alellerinin, HLA-A2, HLA-B35, HLA- DR11 olduğu tespit edilmiştir.

Doku grubu tayini ve hasta özelliklerinin belirlenmesi transplantasyon koordinasyonunu olumlu yönde etkileyecektir. Bekleme listesi organ bekleyen hasta ve bulunan organın bulunduğu ortak noktadır. Doku grubu ve hasta özelliklerinin bilinmediği bir bekleme listesi büyük çabalarla sağlanan organın ya uygun hastaya nakledilmemesi ya da transplantasyon sonrası ciddi sorunlar yaşanmasına neden olur (1).

Bekleme listesinin oluşturulması organ bağıışı açısından da önem taşımaktadır. Bekleme listelerinin sağlıklı, güncel tutulması ve tüm hasta bilgilerine hızlı ve doğru erişim için iyi bir bilgisayar ağı kurulmalıdır. İdeal olan bu sistemin ulusal düzeyde olmasıdır. Organ naklini arttırmanın birinci yolu kadavradan alınan organ sayısını arttırmaktır. Bunu sağlamanın tek yolu da eğitimli organ nakli koordinatörlerinin çalıştığı ve ekip zihniyetinin ön planda tutulduğu bir organ nakli koordinasyonu ile mümkündür. Doku gruplarına göre hastaların kadavra havuzunda toplanması ve bu bilgilerin güncelleştirilmesi çalışmaların verimliliğinin ve kadavra organ sayısını arttırılmasında, bilimsel kurallara ve tıbbi etik anlayışa uygun, adaletli organ dağıtımının sağlanmasında oldukça önem arz etmektedir. Bekleme listesinin güncelleştirilmesi konusunda Organ Nakli Ünitesi Koordinatörlüğümüzün çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Keçecioglu N. Bekleme listesinin önemi ve oluşturulması. Yüceçetin L ed. Organ Nakli Koordinasyonu El Kitabı, 1. basım, 2002, syf:138-9.
2. Terasaki PI, Mc Clelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 1964; 204:998- 1000.
3. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence specific primers (PCR-SSP) in 2 hours:an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. Tissue Antigens 1992; 39:225-35.
4. Donadi EA, Smith AG, Louzada-Junior P, Voltarelli JC, Nepom GT. HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. J Neurol 2000; 247:122-8.
5. Talbot D. Renal transplantation: origins and future. Int Surg. 1999; 84 :291-6.
6. Shapiro R. Outcome after renal transplantation. in : Shapiro R, Simmons RL, Starzl TE. Renal Transplantation. London. Appleton Lange. p:1, 1997.
7. Shapiro R. Outcome after renal transplantation. in : Shapiro R, Simmons RL, Starzl TE. Renal Transplantation. London. Appleton Lange. p:15, 1997.
8. Yu L, Xu J, Ye G, Fu S, Ma J, Deng W, Du C, Wang Y, Yao B. Retrospective evaluation of 2123 cases of kidney transplantation. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. , 2002; 40: 248-50
9. Kasiske BL. The evaluation of prospective renal transplant recipients and living donors. Surg. Clin. North Am. 1998; 78 :27
10. Yüceçetin L. Organ Nakli ve koordinatörlüğünün tarihçesi. Yüceçetin L. ed. Organ Nakli Koordinasyonu El Kitabı, 1. basım, 2002, syf:18-19.
11. Panigrahi A, Agarwal SK, Kanga U et al. Influence of HLA compatibility on renal graft survival using live unrelated & cadaver donors in India. Indian J Med Res. 2002; 115:158-64.
12. Iniotaki-Theodoraki A. The role of HLA class I and class II antibodies in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2002; 16 :150-2.
13. Özdemir FN, Sezer S, Akçay A, Arat Z, Turan M, Gülmüş S, Külah E, Haberal M. Panel reaktif antibody pozitifite and associated HLA antibodies in Turkish population. Transplant İmmünol. 2004;12,: 85-188
14. Karabay-Bayazit A, Noyan A, Bayazit Y. Özel A, Anarat A. HLAs in children with minimal change disease and other types of nephrotic syndrome in the southern part of Turkey. Turk J Pediatr 2001; 43: 24-28.