

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARININ**  
**ETİYOLOJİLERİNE GÖRE HLA DOKU TİPİNİN**  
**BELİRLENMESİ VE ANTİKOR DÜZEYLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

Burcu KARAKUŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

2017-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARININ**  
**ETİYOLOJİLERİNE GÖRE HLA DOKU TİPİNİN**  
**BELİRLENMESİ VE ANTİKOR DÜZEYLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

Burcu KARAKUŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Fahri UÇAR**

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 1176 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2017-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;**

Bu alışma j¼rimiz tarafından Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Programında y¼ksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 22/06/2017

İmza

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Fahri UÇAR  
**Akdeniz niversitesi**

**ye** : Prof. Dr. İbrahim KESER  
**Akdeniz niversitesi**

**ye** : Yrd. Doç. Dr. Burcu YÜCEL  
**İstanbul Medeniyet Üniversitesi**

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun .....tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstit¼ M¼d¼r¼

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Burcu KARAKUŞ

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Fahri UÇAR

## TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmam süresince her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, desteğini ilgisini ve yardımını esirgemeyen danışmanım sayın Prof. Dr. Fahri UÇAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. İbrahim KESER, çalışma kapsamındaki hastaların etiyojilerine ulaşılmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK ve tüm organ nakli ekibine, Uzm. Nilgün KEÇECİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar aşamasında tecrübelerini paylaşan Doku Tipleme Laboratuvarı'ndaki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Anabilim dalımız sekreterine ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere ulaşmam için bana her türlü maddi ve manevi destek veren, her zaman yanımda olmaları bana güç veren sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma kronik böbrek hastalığı tanısı almış 1079 hastanın ve 1111 sağlıklı kontrol bireylerinin HLA allel dağılımı ile etiyolojik alt tiplerinin ilişkili olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca greft yetmezliği ve rejeksiyon gelişimine neden olduğu bilinen anti-HLA antikorlarının varlığı ile HLA allellerinin bir bağlantısının olup olmadığı araştırılması hedeflenmiştir.

**Yöntem:** HLA-A, B, DRB1 alellerinin belirlenmesi PCR-SSOP ve Luminex yöntemi ile (Gen-Probe) Lifecodes HLA-A, B, DR kitleri kullanarak yapıldı. PRA (panel reaktif antikor) testi HLA Sınıf I ve II antijenlerine karşı oluşan immunoglobulin G (IgG) antikorlarının tespiti için dizayn edilmiş boncuk temelli bir immunoassay bir yöntem olan Luminex yöntemiyle yapıldı. İstatistiksel analiz için Arlequin v3.5.1.2 kullanıldı.

**Bulgular:** Kronik böbrek hastası bireylerinin tamamının olduğu grupta yapılan istatistiksel verilere göre HLA-A\*01 (p=0.0002), HLA-A\*03 (p=0.003), HLA-A\*11 (p=0.0007), HLA-B\*35 (p=0.001), HLA-B\*27 (p=0.001), HLA-B\*57 (p=0.005), HLA-DRB1\*01(p=0.001), HLA-DRB1\*04 (p=0.009), HLA-DRB1\*14 (p=0.001) hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-A\*02 (p=0.001), HLA-A\*24 (p=0.0001), HLA-A\*26 (p=0.0001), HLA-B\*07 (p=0.001), HLA-B\*08 (p=0.003), HLA-B\*51 (p=0.001), HLA-DRB1\*13 (p=0.001), DRB1\*11 (p=0.001), HLA-DRB1\*03 (p=0.001) alleleri hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur. Hastalığın etiyolojik alttiplerinde daha farklı sonuçlar elde edilmiştir.

**Sonuç:** Çalışma sonuçlarımızdan elde ettiğimiz hastalıkla pozitif veya negatif ilişkili HLA allellerinin alttiplerinin belirlenmesi literature katkı sağlayacaktır. HLA alleleri ve PRA pozitifliği arasındaki ilişkinin aydınlatılması nakil başarısında önemli rol alacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Böbrek Hastalığı, HLA, PRA

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate the association of HLA allele distribution with etiologic subtypes in 1079 patients with chronic kidney disease and 1111 healthy controls. It was also aimed to investigate the association of HLA alleles with the presence of anti-HLA antibodies known to cause graft failure and rejection development.

**Method:** HLA-A, B, DRB1 alleles were determined (PRA) by PCR-SSOP method and Luminex (Gen-Probe) LIFECODES HLA-A, B, DR kits. PRA TEST for the detection of G (IgG) antibodies against HLA class I and class II antigens was performed by the luminex method which was designed as A bead-based immunoassay. For statistical analysis, arlequin v3.5.1.2 was used.

**Results:** Statistical data suggest that the etiologic subgroups of patients with CKD HLA-A\*01 (p=0.0002), HLA-A\*03 (p=0.003), HLA-A\*11 (p=0.0007), HLA-B\*35 (p=0.001), HLA-B\*27 (p=0.001), HLA-B\*57 (p=0.005), HLA-DRB1\*01(p=0.001), HLA-DRB1\*04 (p=0.009), HLA-DRB1\*14 (p=0.001) alleles are positively associated with disease, HLA-A\*02 (p=0.001), HLA-A\*24 (p=0.0001), HLA-A\*26 (p=0.0001), HLA-B\*07 (p=0.001), HLA-B\*08 (p=0.003), HLA-B\*51 (p=0.001), HLA-DRB1\*13 (p=0.001), DRB1\*11 (p=0.001), HLA-DRB1\*03 (p=0.001) alleles were found to be negatively related. Different results were obtained in the etiologic subtypes of the disease.

**Conclusion:** HLA alleles with positive or negative association with the disease from our study results will contribute to the literature. Shedding light to the relationship between PRA positivity and HLA alleles will have an important role in transplant success.

**Key words:** Chronic Kidney Disease, HLA, PRA

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	ix
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Evreleri	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	4
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri ve Fizyopatolojisi	8
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Genetiği	9
2.5. İnsan Major Histokompatibilite Gen Kompleksi (MHC) Ve Kalıtımı	12
2.5.1. HLA Sınıf I ve Sınıf II Moleküllerinin Yapı ve Fonksiyonu	14
2.5.2. HLA-Hastalık İlişkisi	16
2.5.3. HLA Doku Tiplemesi	17
2.5.4. Panel Reaktif Antikor Ve HLA İlişkisi	19
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	
3.1. Gereç	21
3.1.1. Çalışma Grupları	21
3.1.2. Kimyasallar	21
3.1.3. Cihazlar	21
3.2. Yöntemler	22
3.2.1. Panel Reaktif Antikor Testi	22



3.2.2. DNA İzolasyonu	25
3.2.3. HLA-A, B, DRB1 Alellerinin PCR-SSO Luminex Yöntemiyle Belirlenmesi	25
3.3. İstatistik Analiz	26

#### **4. BULGULAR**

4.1. Çalışma Grubumuzdaki Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının Alt Tipleri	28
4.1.1. Hipertansiyona Bağlı KBH Görülen Hasta Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	29
4.1.2. Diyabetik Nefropati'e Bağlı KBH Görülen Hastala Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	31
4.1.3. Nefrolitiazis' e Bağlı KBH Görülen Hasta Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	34
4.1.4. Amiliodozis'e bağlı Bağlı KBH Görülen Hastala Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	36
4.1.5. Glomerulonefrit e bağlı Bağlı KBH Görülen Hastala Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	39
4.1.6. Konjenital Böbrek Hastalıklarına Bağlı KBH Görülen Hasta Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	41
4.1.7. Polikistik Böbrek Hastalığına Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	44
4.1.8 Tübülointerstisyel Nefrit'e Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	46
4.1.9. Diyabetik nefropati ve Hipertansiyon'a Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	48
4.1.10. Ürolojik Anomalilere Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	51
4.1.11. Genetik Hastalıklara Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	54

4.1.12. Ailesel Akdeniz Ateşine Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	56
4.1.13. Etiyolojisi Bilinmeyen KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	58
4.1.14. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanısı Almış Tüm Hasta Grubunda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	61
4.2. PRA Sınıf I Pozitif, PRA Sınıf II Negatif Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	63
4.3. PRA Sınıf II Pozitif, PRA Sınıf I Negatif Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	65
4.4. PRA Sınıf I ve PRA Sınıf II Her İkiside Pozitif Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	66
<b>5. TARTIŞMA</b>	68
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	74
<b>KAYNAKLAR</b>	77
<b>EKLER</b>	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	89

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığının evreleri	4
Tablo 2.2. Ülkemizde 2015 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı	8
Tablo 2.3. Böbrek hasarına neden olan genler	10
Tablo 2.4. Mendeliyen kalıtmılı bazı böbrek hastalıkları	10
Tablo 2.5. Hastalıklar ve ilişkili HLA bölgeleri	17
Tablo 3.1. HLA Nomenklatürü	19
Tablo 3.2. Kullanılan kimyasallar ve ürün kodları	22
Tablo 3.3. Çalışmada kullanılan araçlar, gereçler ve sarf malzemeler	22
Tablo 3.4. MHC Lokusundaki HLA-A, B, DR analizi için PCR döngü programı	26
Tablo 4.1. KBH tanısı almış hastalarda yapılan çalışmada en sık gözlenen nedenler	28
Tablo 4.2 Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	29
Tablo 4.3. Diyabetik nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	32
Tablo 4.4. Nefrolitiazis hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	34
Tablo 4.5. Amiliodozis hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	37

Tablo 4.6. Glomerülonefrit hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	39
Tablo 4.7. Konjenital böbrek hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	42
Tablo 4.8. Polikistik böbrek hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	44
Tablo 4.9. Tübülointerstisyel nefrit hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	47
Tablo 4.10. Diyabetik nefropati ve hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	49
Tablo 4.11. Ürolojik anomali hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	52
Tablo 4.12. Genetik hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	54
Tablo 4.13. Ailesel akdeniz ateşi hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	56
Tablo 4.14. Etiyolojisi bilinmeyen hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	59
Tablo 4.15. Tüm KBH hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	61
Tablo 4.16. PRA Class I pozitif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	64
Tablo 4.17. PRA Class II pozitif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	65
Tablo 4.18. PRA Class I ve PRA Class II Her İkisinde pozitif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 Allel frekansları	67

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. MHC gen bölgesi	13
Şekil 2.2. MHC kalıtım modeli	14
Şekil 2.3. HLA sınıf I ve HLA sınıf II molekülleri ve yapısı	16



## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>AF</b>	:Allel frekansı
<b>APOL1</b>	:Apolipoprotein L1
<b>GANAB</b>	:Glukozidaz II alfa alt birimi
<b>GFR</b>	:Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HD</b>	:Hemodiyaliz
<b>HLA</b>	:İnsan lökosit antijen
<b>IgG</b>	:İmmunoglobulin G
<b>IMGT</b>	:İnternational Immunogenetics
<b>KBH</b>	:Kronik böbrek hastalığı
<b>KDOQI CKD</b> Foundation	:Kidney Disease Outcomes Quality İniatitive National Kidney
<b>MHC</b>	:Büyük doku uygunluk kompleksi
<b>MYH9</b>	:Miyozin ağır zinciri 9
<b>NHANES</b>	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması
<b>NKF</b>	:Ulusal Böbrek Kuruluşu
<b>ODPKBH</b>	:Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
<b>ORPKBH</b>	:Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
<b>OR</b>	:Odd ratio

<b>OD</b>	:Otozomal dominant
<b>OR</b>	:Otozomal resesif
<b>PBHH1</b>	:Polikistik böbrek ve hepatik hastalık 1
<b>PCR</b>	:Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PKBH</b>	:Polikistik böbrek hastalığı
<b>PKD1</b>	:Polisistin-1 geni
<b>PKD2</b>	:Polisistin-2 geni
<b>RRT</b>	:Renal replasman tedavisi
<b>SA-PE</b>	:Streptavin-phycoerythrin
<b>SDBY</b>	:Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SSP</b>	:Diziye özgü primer
<b>SSO</b>	:Diziye özgü oligonükleotid
<b>TGF-β</b>	:Transforming growth faktör-β
<b>TND</b>	:Türk Nefroloji Derneği
<b>UMOD</b>	:Uromodulin
<b>IHWS</b>	:İnternational Histocompatibility Workshop

## 1.GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) fonksiyonel ve yapısal böbrek hasarı ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 3 aydan daha uzun 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır (Levey ve ark., 2011; Jha ve ark., 2013). Yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması, bireylerin ve yakınlarının yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemesi, yüksek tanı ve tedavi maliyeti ile ekonomiye getirdiği yük nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu haline almıştır (Coresh ve ark., 2003). KBH multifaktöriyel-poligenik kalıtmıli hastalıklar grubunda yer almaktadır Literatürde KBH gelişmesine sebep olan bir çok neden belirtilmiştir (Freedman ve Satko, 2000). Bu nedenlerin sıklığı ülkelerin sosyo-ekonomik düzeylerine göre değiştiği belirtilmektedir. Amerika'da 25 milyon insan kronik böbrek hastası iken 500.000'den fazla insan ise son dönem böbrek hastalığı tanısı almıştır. ABD'de kronik böbrek yetmezliğine neden olan hastalıklar artan sıklık sırasına göre diabetik nefropati (%44), hipertansif nefropati (%28), glomerülo nefritler (%7) ve daha az oranda intersitisyel nefritler ile polikistik böbrek hastalığı şeklinde sıralanmaktadır (<http://usrds.org/>, Erişim tarihi: 15 mayıs 2017).

Ülkemizde KBH ile ilgili etiyolojik bilgiler Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından çalışılıp düzenlenmiştir. TND 2008 yılı verilerine göre Türkiye'de belirlenen olgularda kronik böbrek hastalığı görülen ilk üç neden diabet, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit olarak bulunmuştur. Son dönem böbrek yetmezliği yaş, cinsiyet, genetik faktörler, proteinüri, hipertansiyon gibi etmenler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu etmenlerle birlikte böbrek hastalıklarının kökeni ve hastalığın ilerlemesinin mekanizmasının açıklanmasında bağışıklık sisteminin rolüne dikkat çekilmektedir (Walker ve ark., 1992). Günümüzde hastalığın ortaya çıkmasında APOL1, MYH9, UMOD genleri gibi birçok gen bölgeleri sorumlu tutulmaktadır (Go ve ark., 2004; Kottgen ve ark., 2009). Ayrıca HLA sistemi ile böbrek hastalıklarını büyük oranda ilişkili olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda HLA sisteminin otoimmün hastalıkların, inflamatuvar barsak hastalığının, alerjilerin ve bazı diyabetik nefropati, IgA nefropati ve glomerulonefrit gibi böbrek hastalıklarının patogenezi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Cao ve ark., 2014).



HLA sınıf I ve sınıf II allelleri serolojik yöntemle belirlenirken toplam HLA allel sayısı 140 iken, günümüzde moleküler yöntemlerin kullanılmasıyla HLA isimlendirmesiyle tanımlanan ve IMGT / HLA Veri Tabanına dahil edilen sınıf I allel sayısı 12,351 sınıf II allel sayısı 4,404 olmak üzere toplam allel sayısı 16.755 olarak bilinmektedir. (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/stats.html>, Erişim tarihi: 25 Mayıs 2017).

Literatürde ki çalışmalar HLA ile kronik böbrek hastalığı arasında anlamlı bir ilişkinin olabileceğini belirtmiştir (Kohara ve ark., 1985; Vuong ve ark., 2013; Karnes ve ark., 2017). Ülkemizde HLA ve KBH ilişkisini araştıran sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalar daha çok bölgeseldir. Bizim çalışmamız ise ülkemizin her yerinden Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezine başvuran kronik böbrek hastalarının ülke ortalamasını yansıtacağından bu hastalığın bilinen etiyolojilerine dayanarak istatistiksel olarak elde edilen veriler aracılığıyla HLA allel dağılımı ile PRA ilişkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Evreleri

KBH, pek çok etiyolojik sebebe bağlı olarak, nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile glomerüler filtrasyon hızında'da ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz azalmayla karakterize, 3 aydan daha fazla süren, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik, kalıcı ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanmaktadır (Hishida, 2002; Parmar, 2002). Böbrek fonksiyonları klinikte 2 formülle ölçülür (Goolsby, 2002):

1. Böbrek fonksiyon kaybının belirlenmesinde; glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) < 60 mL/dk /1.73 m<sup>2</sup>

2. Böbreğin kalıcı hasarının ( kreatinin klirensi ) belirlenmesinde ise; İdrar kreatinini (mg/dl) \* idrar hacmi(ml) / serum kreatinin(mg/dl) \* 1440 formülü ile bulunur.

Böbrek yetmezliğinin derecesinin belirlenmesinde kullanılan en güvenilir parametre GFR'nin ölçülmesi olarak kabul edilmektedir (Bailie ve ark., 2005).

Böbrek hastalığı kronik ve geri dönüşümsüz olduğundan hastalığın çeşitli evrelerinde farklı spesifik semptomlar gözlenir. Çoğu nefrolog bu yaygın semptom ve aşamaları belirlemek için KDOQI CKD (Kidney Disease Outcomes Quality İniatitive National Kidney Foundation (2002) sisteminden yararlanır (Tablo 2.1.)(Goolsby, 2002).. Kronik böbrek yetmezliği tanısı hastalığın ön tanısına bakılmaksızın glomerüler filtrasyon hızına (GFR) ve böbrek hasarına bağlıdır (Bailie ve ark., 2005; Hogg ve ark., 2003). GFR değeri cinsiyet ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte normal değeri 70-145 ml/dakika arasındadır (Parmar, 2002).

**Tablo 2.1.** Kronik böbrek hastalığının evreleri (Goolsby, 2002)

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

## 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

KBH'nın, ABD nüfusunun %11'ini ve dünya genelinde 50 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilen yaygın bir durumdur. KBH sıklıkla asemptomatiktir, prevalansını belirlemeye yönelik çalışmalar toplum baz alınarak yapılmakta, kullanılan yöntemlere ve araştırılan populasyona bağlı olarak prevalansa ilişkin önemli farklılıklar belirtilmektedir (Coresh ve ark., 2003). Avrupa ve Amerika'da son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan hastaların sayısı geçtiğimiz son 15 yılda 2 katına çıkarak artış göstermiştir (Brück ve ark., 2015)

Kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı 1/1000 olup, bu yüksek oran ilgili ülkelerdeki kronik böbrek yetmezliğinin yaygın olarak görülen nedenleriyle bağlantılıdır. Güvenilir veriler gelişmekte olan birçok ülke için sınırlı sayıda olup, bu ülkelerdeki verileri elde etmek için yapılan araştırmalar Uluslararası Nefroloji Derneği tarafından desteklenmektedir (Coresh ve ark., 2003). 2015 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek hastalığı nokta prevalansı milyon nüfus başına 935.4 olarak saptanmıştır (Süleymanlar ve ark., 2016).

Yaş, cinsiyet, genetik, ırk, proteinüri, lipidler, hipertansiyon ve sigara, son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili faktörler arasında yer almaktadır. KBH ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık görülen neden diyabetik nefropati (Kimmelstiel-Wilson sendromu, diyabetik glomerüloskleroz olarak da literatürde bilinir) 'dir. Diyabetik nefropatili hastalık grubu tek başına tüm KBH hastaların %30-40'ını oluşturur. Hastaların yaklaşık %20'sinde ise hipertansif nefropati görülmektedir. Glomerülo nefrit vakalarının neredeyse %15'inden sorumludur ve genellikle erken yaşta görülmektedir. Bunlara ek olarak polikistik böbrek hastalığı yaklaşık %10 ve tübülointerstisyel nefrit yaklaşık %10 civarındadır. Bu etiyolojilere ek olarak konjenital böbrek hastalıkları, kronik tekrarlayan nefrolitiazis ve amiloidozis böbreklere kalıcı olarak hasarlar bırakarak ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir (<https://www.lecturio.com/magazine/chronic-renal-failure>, Erişim tarihi: 30 Ocak 2017).

Özellikle son yirmi yılda KBH'nin etiyolojisinde göreceli bir değişim olmuş, geçmişte KBH'e neden olan en sık sebep glomerulonefrit iken, günümüzde ise sıklıkla altta yatan etiyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir (Tablo 2.1) (Süleymanlar ve ark., 2016).

Çeşitli risk faktörleri arasında öne çıkan hipertansiyon, son dönem böbrek hastalığının önemli bir nedeni olup, hastalığın çoğunlukla kötü yönde ilerlemesine sebep olur (Inker ve ark., 2014). Hipertansiyon, KBH olan yetişkin hastaların %80-85'inde mevcuttur. (Judd ve Calhoun, 2015). Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan kişilerde hipertansiyon yaygınlığı %60 iken, kronik renal yetmezlikli hastalarda %90 gibi yüksek bir oranda olabilir (Jurkowitz ve ark., 2008). Hipertansiyon ve KBH birbirine neden ve sonuç ilişkisi ile yakından ilişkilidir. Böbrek fonksiyonların da ki azalmaları ile kan basıncı belirgin olarak yükselir ve kan basıncındaki sürekli yükselmeler böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırır (James ve ark., 2014).

KBH gelişiminde bir diğer risk faktörü olan Diyabetik nefropati uzun süredir diyabet hastası olan kişilerde proteinüride ilerleyici bir artışa sebep olan ve ardından da son dönem böbrek hastalığına yol açabilen hastalık olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik

nefropatinin en erken safhası hiperfiltrasyon olup bu aşamada glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normalden önemli derecede yüksektir (Looker ve ark., 2015).

Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 milyon insan ve dünya genelinde 171 milyon kişilik prevalans tahminleri ile salgın bir hastalık olarak değerlendirilir (Wild ve ark., 2004). Diyabetli kişilerin yaklaşık üçte biri kronik böbrek hastalığına yakalanabileceği, yaşın 60 ve üzerinde olması, hipertansiyon, ailede böbrek yetmezliği hikayesi gibi etmenler böbrek hastalığına yakalanma riskini diğerlerinden daha yüksek olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Goolsby, 2002). Diyaliz tedavisi gören KBH hastalarının %45'inde böbrek yetmezliğinin başlıca nedeni diyabettir (<http://www.usrds.org>, Erişim tarihi: 22 Kasım 2016). Ayrıca, hastalığın orta-ağır seviyedeki KHB'lıların %15-23'ünde diyabet görülmektedir (Coresh ve ark., 2003). Son zamanlarda, Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığının Kalite Girişimi Sonuçlandırılan Diyabet ve Kronik Böbrek Hastalığı Çalışma Grubu (KDOQI), diyabetin sebep olduğu düşünülen kronik böbrek hastalığının tanımının "Diyabetik böbrek hastalığı (DBH)" olarak yapılmasını ve "diyabetik nefropati" teriminin böbrek biyopsisi ile ortaya çıkarılan histopatolojik yaralanma ile diyabete atfedilen böbrek hastalığı için kullanılmasını önermektedir (Nelson ve Tuttle, 2007).

Glomerülo nefrit, böbreğin kanı filtreleyen kısmına zarar veren Nefrit veya Nefrotik Sendrom olarak bilinen bir hastalıktır. Glomerülo nefrit hastalarında eğer vücut metabolik atıklardan ve ekstra sıvıdan kurtulamaz ise ekstra sıvılar ve tuz birikimine giderek ödem oluşturur. Bu hastalık tedavi edilmezse böbrekler tamamen çalışmayabilir ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, immün aracılı hipertansiyon, amiloidozis ve genetik hastalıklar glomerülo nefrit hastalıklarının sebepleri arasında sayılmaktadır ( <https://www.kidney.org/atoz/content/glomerul>, Erişim tarihi: 2 Mayıs 2017 ).

Polikistik böbrek hastalıkları (PKBH), nefron boyunca sıvı dolu kistlerin oluşumu ile karakterize olup kalıtsal nefropati hastalıklarındandır (Ilatovskaya ve ark., 2016).

PKBH 'nın otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Kalıtsal böbrek hastalıklarında en sık (%85) görülen otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH)'dır (Wilson, 2004).

ODPKH, ilerleyici böbrek kist oluşumu ve böbrek büyümesi ile karakterize olan kalıtsal bir hastalıktır (Grantham ve ark., 2006). ODPKBH popülasyonun 1/400 - 1/1000'ini etkilediği gösterilen ve en yaygın görülen kalıtsal böbrek bozukluğudur ve böbrek yetmezliğinin dördüncü önde gelen nedenidir (Torres ve ark., 2007). ODPKBH 2 farklı gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Kromozom16p13.3'de bulunan polisistin-1 (PKD1) geni vakaların %80-85'ini, polisistin-2 (PKD2) geni de kromozom 4q21-22 de bulunan %15-20'sinde görülmektedir (Grantham ve ark., 2006). PKD1 ve PKD2 mutasyonu negative olan hastalarda üçüncü bir gen, glukozidaz II alfa alt biriminin (GANAB) ODPKBH ile ilişkisi yakın zamanda bulunmuştur ve bu hastalığın görüldüğü vakaların sadece az bir kısmını oluşturduğu ortaya konmuştur (Porath ve ark., 2016). PKD1 ve PKD2, böbrek tübüler epitel hücrelerinin primer yapısında yer alan polisistin-1 ve polisistin-2 membran proteinlerini kodlar. Bu genlerdeki mutasyonlar nedeniyle hücreler arası kalsiyum sinyalinin bozulması ile, hücre proliferasyonunda artışın neden olduğu normal parankima dokusunun bozulması sonucu sıvı dolu kistler gelişir sonunda böbrek fonksiyonunun kaybına neden olur (Alam, 2015).

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH) kromozom 6p21de bulunan polikistik böbrek ve hepatik hastalık 1 geninde (PBHH1) bir mutasyonun neden olduğu bir genetik bozukluktur. ORPKBH % 15 oranla popülasyonda daha nadir görülmektedir (Gabow, 1993).

**Tablo 2.2.** Ülkemizde 2015 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı: 60 merkezden elde edilen verilere göre (Süleymanlar ve ark., 2016)

Hastalıklar	N	Yüzde %
Diabetes mellitus	1804	34.61
Tip 1 Diabetes mellitus	362	6.94
Tip 2 Diabetes mellitus	1442	27.67
Hipertansiyon	1405	26.96
Glomerülonefrit	309	5.93
Polikistik böbrek hastalıkları	238	4.57
Amiloidozis	98	1.88
Tübülointerstiyel nefrit	94	1.80
Obstrüktif nefropati	87	1.67
Renal vasküler hastalık	52	1.00
Diğer	426	8.17
Etiyolojisi bilinmeyen	699	13.41
<b>Toplam</b>	<b>5212</b>	<b>100.00</b>

### 2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri ve Fizyopatolojisi

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Kronik böbrek hastalığının tanımı ve evrelendirilmesi, GFR, proteinüri ve böbrek hastalığının diğer belirteçlerinin değerlendirilmesine bağlıdır. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir (Risoni ve Remuzzi, 2001). Son dönem böbrek yetmezliğinde, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. GFR'nın normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen inaktif hale gelse bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar. SDBY olan hastalarda renal replasman

tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal transplantasyondur (Akaoglu ve ark., 1996).

Böbreklerin geri dönüşümsüz olarak yıkımı KBH evrelerine bağlı olarak; erken safha-nefronlarda %60 kayıp, orta safha-böbrek yetmezliğinde nefronlarda % 75 kayıp, son safha-böbrek yetmezliğinde ise yada üremi durumunda nefronlarda % 90' dan fazla kayıp olarak yansır. KBH'ye neden olan birçok hastalığın başlangıç hasar mekanizmaları farklı da olsa sonuçta glomerülosklerozis ve tübülointerstisyel fibrozu gelişir (Klahr ve ark., 1988) Glomerül endotel hasarı sonrası makromoleküllerin geçişi ve mezangiyal hücrelerin aktivasyonu sonucunda fokal ve segmental glomerüloskleroza gider (Cerasola ve ark., 2011; Hunley ve Kon, 1997).

#### **2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Genetiği**

Monogenik hastalıklar olarak da bilinen tek gen bozukluklarında, bir genin bir mutasyonu, hastalığa neden olmak için yeterlidir ve genellikle Mendeliyen kalıtım kalıbı gösteren hastalıklardır. Aksine, poligenik bozukluklara birkaç farklı genin mutasyonları neden olur (Machuca ve ark., 2009). KBH multifaktöriyel ve poligenik bir hastalık olup, (Freedman ve Satko, 2000) yapılan çalışmalarda KBH 'na neden olduğu ortaya konan diyabet, hipertansiyon, otoümmün hastalıkların da aslında kendilerinde multifaktöriyel genetik hastalıklar grubundan olduğu ortaya konulmuştur (Altshuler ve ark., 2008). Son 10 yılda KBH' da riskli allel ve genleri belirlemek için tüm-genom tarama tekniği öne çıkmıştır (Tablo 2.3)(Altshuler ve ark., 2008). KBH multifaktöriyel ve poligenik bir hastalık olduğu, glomerül ve tübüllerde hastalık oluşturan birçok gende mutasyonlar sebebiyle ortaya çıktığı belirlenmiştir (Tablo 2.4)(Hilderbant, 2010).



**Tablo 2.3.** Böbrek hasarına neden olan genler (Altshuler ve ark., 2008)

<i>GEN</i>	<b>LOKUS</b>	<i>GEN</i>	<b>LOKUS</b>
<i>UMOD</i>	16p12.3	<i>TFDP2</i>	3q23
<i>MYH9</i>	22q13.1	<i>DAB2</i>	5p13
<i>SHROOM3</i>	4q21.1	<i>SLC34A1</i>	5q35
<i>ELMO1</i>	7p14	<i>VEGFA</i>	6p12
<i>TCF7L2</i>	10q25.3	<i>PRKAG2</i>	7q36.1
<i>CNDP1;CNDP2</i>	18q22.3	<i>PIP5K1B</i>	9q13
<i>FRMD3</i>	9q21-22	<i>ATXN2</i>	12q24.1
<i>CARS</i>	11p15.5	<i>DACHI</i>	13q22
<i>GREM1</i>	15q13.3	<i>UBE2Q2</i>	15q24.2
<i>ACACB</i>	12q24.1	<i>SLC7A9</i>	19q13.1
<i>LASS2</i>	1q21.3	<i>ALMS1/NAT8</i>	2p13
<i>GCKR</i>	2p23	<i>ACE</i>	17q23.3
<i>STC1</i>	8p21.2	<i>ATXN2</i>	12q24.12
<i>NAT8</i>	2p13.	<i>SOX11</i>	2p25.2
<i>SLC7A9</i>	19q13.11	<i>DACHI</i>	13q21.33
<i>ANXA9</i>	1q21.3	<i>GATM</i>	15q21.1

**Tablo 2.4.** Mendeliyen kalıtlı bazı böbrek hastalıkları (Hilderbant, 2010)

<b>Gen</b>	<b>Lokus</b>	<b>Kistik, interstitiyal ve tümörlü böbrek hastalığı</b>	<b>Kalıtm türü</b>	<b>Gen ürünü</b>	<b>Karakteristik belirtileri</b>	<b>OMIM</b>
<i>PKD1</i>	16p13.3	ODPKBH, tip 1	OD	Polikistin 1	Polikistik böbrek, akciğer kistleri, KBY	601313
<i>PKD2</i>	4q21-q23	ODPKBH, tip 2	OD	Polikistin 2	Polikistik böbrek, KBY	173910
<i>PKDH1</i>	6p12.3-p12.2	ORPKBH	OR	Fibrokistin	Polikistik böbrek, KBY	263200
<i>NPHP<sub>1</sub>-NPHP<sub>9</sub></i>	2q13, 9q31.1	Nefronofitizis tipleri 1-9	OR	Nefrokistin	Poliüri, polidipsi, anemi, KBY	256100
<i>UMOD</i>	16p12	Medüller kistik böbrek hastalığı	OD	Uromodulin	KBY, hiperürisemia, FJHN	174000
<i>MKS1; MKS3</i>	17q22	Meckel-Gruber Sendromu (MKS) (OR)	OR	Meckelin	Polikistik böbrek	249000
<i>BBS1-BBS12</i>	1p35.1 2p15	Bardet-Biedl sendrom tipleri 1-12	OR	BBS proteinleri	Retinitis pigmentosa, polidaktili, obezite	209900
<i>TSC1</i>	9q34.13	Tüberus sklerozis tip 1	OD	Hamartin	Böbrek anjiyomiyolipaları, deri değişiklikleri, nöbetler	191100
<i>TSC2</i>	16p13.3	Tüberus sklerozis tip 2		Tuberin		191092
<i>VHL</i>	3p23.3 11q13.3	Von-Hippel-Lindau sendromu	OD	Tümör supresör gene7	Lindau tümörü, böbrek tümörü	193300
<i>WT1</i>	11p13	Wilms tümör aniridia sendrom	OD	WT supresör geni	Wilmstümörü, aniridia, büyüme bozuklukları	194072
<i>MET</i>	7q31.2	Papiller böbrek hücre karsinoması	OD	Protoonkogen	Papiller böbrek hücre karsinoması	164860

**Tablo 2.4.** Mendeliyen kalıtmımlı bazı böbrek hastalıkları (devam) (Hilderbant, 2010)

<b>Glomerüler hastalıklar</b>						
<b>Gen</b>	<b>Lokus</b>	<b>Böbrek tübüler hastalıklar ve metabolik bozukluklar</b>	<b>Kalıtm türü</b>	<b>Gen ürünü</b>	<b>Karakteristik belirtileri</b>	<b>OMIM</b>
<i>NPHS1</i>	19q13	Fin tip konjenital SRNS	OR	Nefrin	Konjenital NS, KBY	256300
<i>NPHS2</i>	1q25-2	SRNS tip 2	OR	Podosin	SRNS, FSGS, KBY	600995
<i>PLCE1</i>	10q23.3	SRNS tip 3	OR	Fosfolipaz C	SRNS, DMS, FSGS	610725
<i>NPHS2</i>	1q25.2	SRNS adult-onset	OD	$\alpha$ -aktinin-4	Adult onset SRNS, FSGS, CKD	600995
<i>TRPC6</i>	11q22.1	FSGS 2	OD	-	Adult onset SRNS, FSGS ,KBY	603965
<i>SCARB2</i>	4q21.1	SRNS'lu lizozomal sendrom	OR	Lizozomal integral protein(LIMP2)	Myoclonus hareketi, SRNS, KBY	254900
<i>COL4A5</i>	Xq22.3	Alport sendromu	X	$\alpha$ 5(IV) kollajen	Nefrit, duysal bozukluk, CKD	301050
<i>COL4A4</i>	2q36.3	Alport sendromu	OR	$\alpha$ 4(IV) kollajen	Nefrit, duysal bozukluk, KBY	120131
<i>COL4A6</i>	Xq22.3	Alport sendromu	X	$\alpha$ 6(IV)kollajen	KBY	308940
<i>SCNN1B</i>	16p12.2	Liddle sendromu	OD		Hipertansiyon, pseudoaldosteronizm	177200
<i>SLC12A3</i>	16q13	Gitelman sendromu	OR	Tiyazid duyarlı Na-Cl cotransportu	Hipokalsiüri, hipotansiyon Hipomagnezemi,	263800
<i>WNK4; WNK1</i>	1q31-q42	Gordon sendromu (PHA tip 2)		Wnk kinazlar	Pseudohipoaldosteronizm tip2, K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , asidozis	145260
<i>GLA</i>	Xq22.1	Fabry hastalığı	X	$\alpha$ galaktozidaz A	Angiokeratoma, FSGS, adult onset KBY	301500
<i>SLC12A1</i>	15q21.1	Bartter sendromu tip1	OR	-	Hipokalsemik alkaloz, hiperkalsiüri, poliüri, büyüme bozuklukları	601678

## 2.5. İnsan Major Histokompatibilite Gen Kompleksi (MHC) ve Kalıtımı

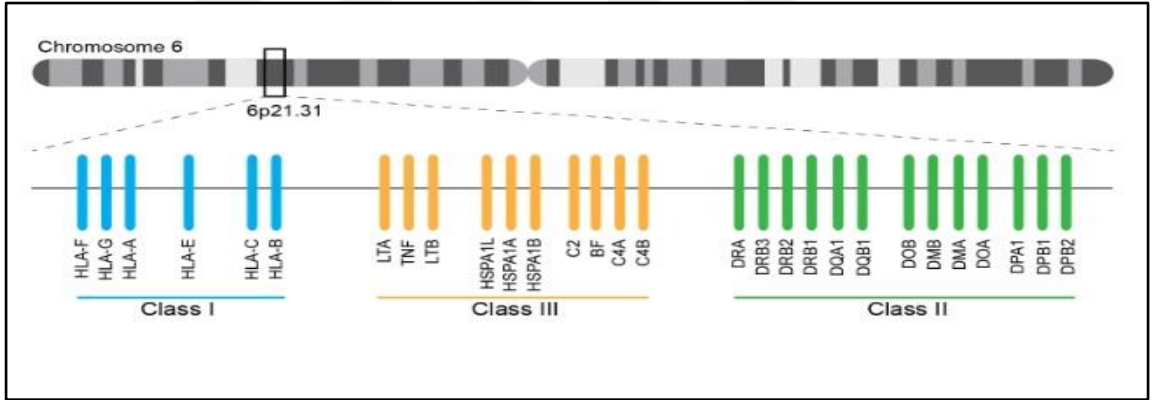
1936'da ilk olarak farede keşfedilen büyük doku uyuşum kompleksi (MHC) gen ürünleri ilk olarak lökosit hücrelerinin yüzeyinde keşfedildiği için insan lökosit antijeni (HLA) olarak da bilinir (Elmer ve McAllister, 2012). 1940 yılında Dr. George Snell ve arkadaşları farelerde deri nakilleri üzerine bir çalışma yapmış ve genetik açıdan birbirinden farklı fareler arasında yapılan deri nakillerinin rejeksiyonla sonuçlandığını, ancak genetik olarak birbirine benzer farelerde deri nakillerinin başarılı olduğunu göstermişlerdir. Bu farklılığın nedenini bulmak için araştırmalar yapılmış ve genomda bulunan bir gen kompleksinden kaynaklandığını bulmuşlardır. Bunları doku kabul ve reddinden sorumlu olmaları nedeniyle doku uygunluk genleri olarak adlandırmışlardır. Sonraki çalışmalarda ise Dr. Snell ve arkadaşları farelerde buldukları bu gen kompleksinin insanda da mevcut olduğunu göstermiş ve buna da MHC olarak adlandırmışlar (Snell, 1981). George Snell, Jean Dausset ve Baruj Benacerraf farelerde ve insanlarda MHC'nin keşfine katkılarından ötürü 1980'de Nobel Ödülü almışlardır (Medawar, 1991). MHC sınıf I ve sınıf II proteinleri, adaptif bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynamaktadır. MHC sınıf I molekülleri çekirdekli hücreler üzerinde sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından tanınmak üzere peptitlerin sunumu sağlar. Diğer taraftan, MHC sınıf II molekülleri, dendritik hücreler, makrofajlar tarafından CD4+ T hücrelerini aktive edebilir (Wieczorek ve ark., 2017).

MHC gen ürünleri olan proteinler bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı ayırt etmesini sağlar. Bu genler ve ürünleri bir immün cevap oluşturmadan bir kişinin doku veya hücreleri kabul etme yeteneği olan doku uyumluluğunu belirler (Klein ve Sato, 2000). MHC moleküllerinin esas görevi peptit antijenini, T lenfositlerine antijen sunan hücreler aracılığıyla sunulması ve bağışıklık tepkisinin düzenlenmesini, vücudun mikroorganizmalara karşı savunmasını sağlamaktır (Wieczorek ve ark., 2017).

Genomun %0,1'ini temsil eden MHC, kromozom 6p21 de bulunan 7.6 milyon baz çifti içeren bir bölgedir. Bu lokus yaklaşık 400 gen içermektedir. Klasik ve transplantasyon HLA genlerini kodlamaktadır, fakat aynı zamanda birçok diğer immün ve immün dışı geni kodlar (Horton ve ark., 2004; Neefjes ve ark., 2011). MHC gen bölgesi yapısal ve

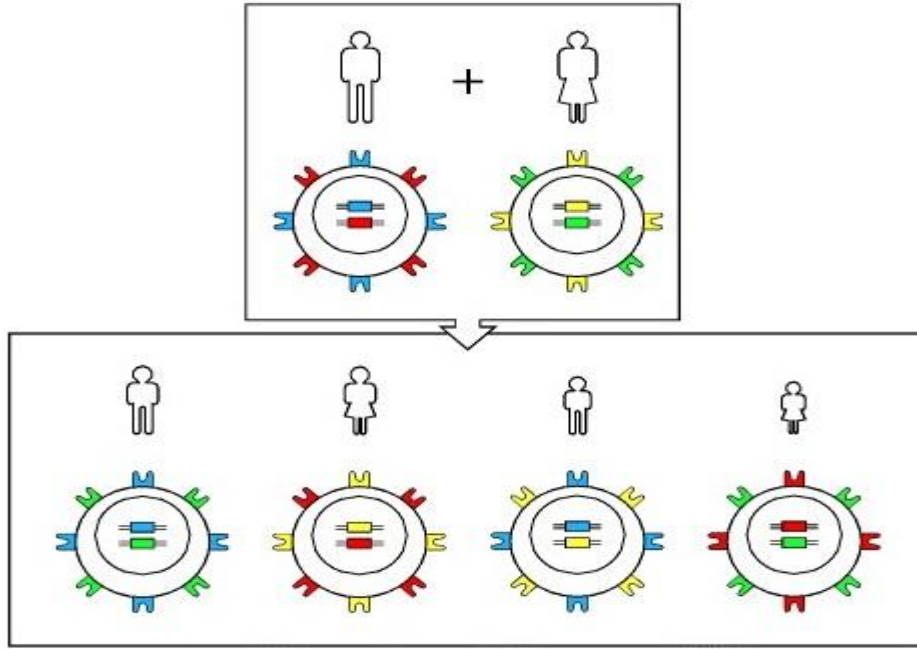
fonksiyonel farklılıkları temel alınarak 3 alt bölgeye ayrılmıştır. Bu üç sınıftan ikisi olan sınıf I ve sınıf II İnsan lökosit antijenlerini kodlar. Sınıf III genleri ise kompleman sisteminin elemanlarını, sitokinleri, ısı şok proteinlerini, diğer sinyal moleküllerini, transfer RNA'larının ve koklama reseptörlerinin bileşenlerini ve çoğunlukla immün cevapta yer alan enzim 21-OH hidroksilaz enzimini kodlar (Robinson ve ark., 2013; Saini ve ark., 2013).

MHC sınıf I bölgesi, MHC'nin telomerik ucunda bulunur ve buradan HLA sınıf I molekülleri, HLA-A, HLA-B ve HLA-C'yi kodlanır. MHC Sınıf II sentromerik bölgeye yakın bulunur ve HLA-DRA, HLA-DRB1 HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1 genlerini kodlar (Şekil 2.1)(<http://sciscogenetics.com/technology/human-leukocyte-antigen-complex/>, Erişim Tarihi: 20 Nisan 2017 ).



Şekil 2.1. MHC gen bölgesi

HLA genleri Mendelyen kalıtım gösteren, genomda poligenik ve oldukça polimorfik olarak bulunan, kodominant olarak aktarılan genlerdir. Her birey maternal ve paternal haplotip olarak ikisini de eksprese eder (Şekil 2.2)(Janeway ve ark., 2001).



Şekil 2.2. MHC kalıtım modeli (Janeway ve ark., 2001).

### 2.5.1 HLA Sınıf I ve Sınıf II Moleküllerinin Yapı ve Fonksiyonu

HLA Sınıf I antijenleri tüm çekirdekli hücreler (merkezi sinir sistemi hücreleri hariç) ve trombositlerde bulunurken, HLA sınıf II antijenleri antijen sunan hücreler; örneğin B lenfositleri, dendritik hücreler, makrofajlar, monositler, langerhans hücreleri, endotel hücreleri ve timik epitel hücrelerinde bulunur (Paul ve ark., 2013).

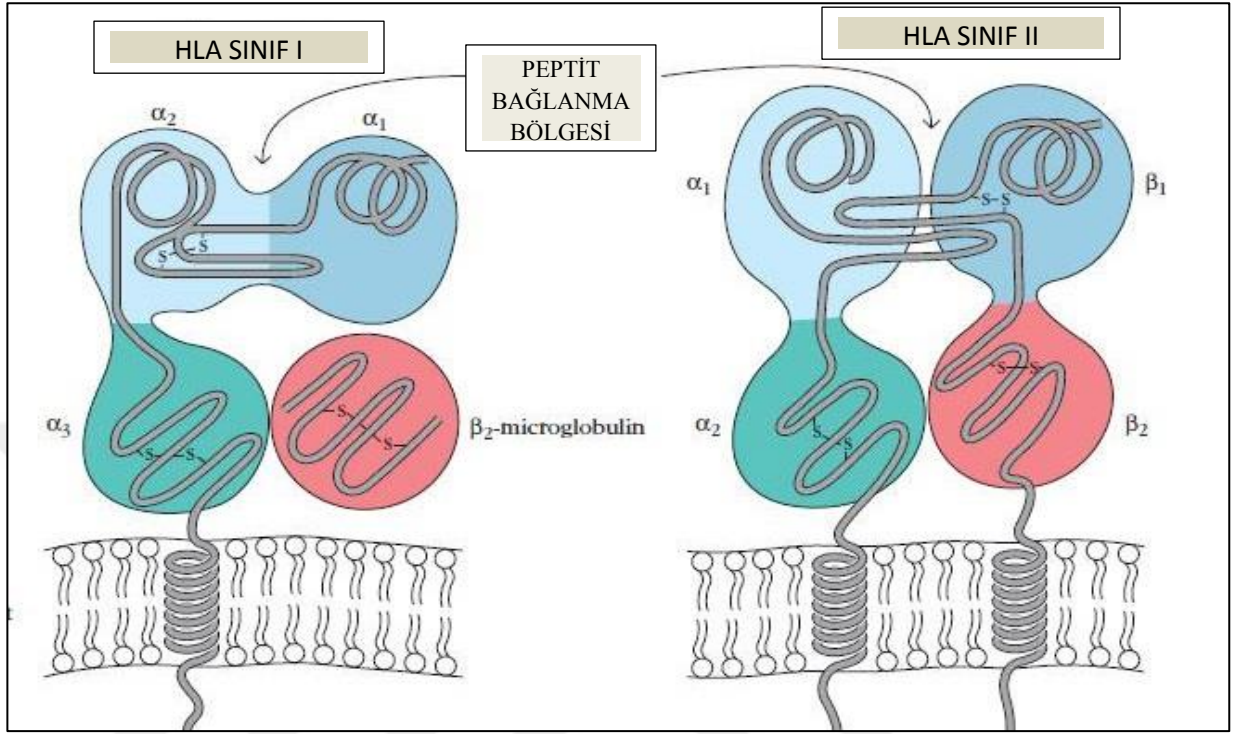
HLA sınıf I ve HLA sınıf II molekülleri yapıca birbirine çok benzer; ekstraselüler, transmembranöz ve intraselüler olmak üzere 3 bölümden oluşur. Ekstraselüler bölümde peptid bağlayan bir yarık ve immüoglobulin benzeri yapılar vardır. Peptit bağlanma bölgesi HLA sınıf I molekülün tek bir ağır  $\alpha$  zincirinden oluşurken, HLA sınıf II  $\alpha$ -zinciri ve  $\beta$  zinciri olmak üzere iki zincirden oluşur. Transmembranöz bölge hidrofobiktir. Bunu takip eden intraselüler bölge ise az sayıda aminoasitten oluşan kısa bir segmenttir (van den Elsen, 2011).

HLA sınıf I molekülleri birbirine kovalen olmayan bağlarla bağlı bir  $\alpha$  ve bir  $\beta$ 2 mikroglobulin zincirinden oluşur. Polimorfik özellik gösteren zincir  $\alpha$  zinciridir. Polimorfik olmayan  $\beta$ 2 mikroglobulini ise MHC dışında bir bölgede bulunan genler

tarafından kodlanan sabit bir zincir olup tüm MHC I moleküllerinde aynıdır.  $\alpha$  zinciri üç yerde kıvrım yapar:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  ve  $\alpha 3$ . Bunlardan  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  kıvrımlarının tepesi, zincirin en polimorfik olan kısımlarıdır. Bu iki kıvrımın arasında oluşan yarık ise peptid yapıdaki antijenin MHC molekülüne bağlandığı bölgedir.  $\alpha 3$  kıvrımı nonpolimorfiktir ve MHC molekülünün T hücre koreseptörlerinden birisi olan CD8'e bağlanma bölgesidir.  $\beta 2$  mikroglobulin,  $\alpha$  zinciri ile non kovalent bağlarla bağlanır ve görevi MHC ile antijenin bağlantısını güçlendirmek ve stabilize etmektedir (Şekil 2.3) (van den Elsen, 2011; Morris ve ark., 1994).

HLA sınıf II molekülleri birbirine non-kovalent bağlarla bağlı polimorfik bir  $\alpha$  ve polimorfik bir  $\beta$  zincirden oluşur. Bu zincirlerin her biri  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  ve  $\alpha 2$ ,  $\beta 2$  olacak şekilde iki bölgede kıvrım yapar.  $\alpha 1$  ve  $\beta 1$  kıvrımlarının tepe noktası molekülün en polimorfik kısmıdır ve bunların arasında oluşan yarık antijenin bağlandığı bölgedir. Antijen bağlanma yarığı aynı zamanda  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinin birbiri ile non kovalent olarak bağlandığı.  $\alpha 2$  kıvrımı MHC ile antijenin bağlantısını güçlendirir ve stabilize eder.  $\beta 2$  kıvrımı ise MHC molekülünün T hücre koreseptörü olan CD4'e bağlanma bölgesidir. MHC II moleküllerinin görevi fagositozla internalize edilen bakterileri CD4+ yardımcı T hücrelerine sunmaktır (Campbell ve ark., 2012; Ugolini ve Vivier, 2000). Başlangıçta, vücuda giren bakterilerle karşılaşan ve onları fagosite eden APC'ler antijeni işleyip yüzeylerindeki HLA sınıf II molekülleri ile komşu lenf bezinde bulunan olgunlaşmamış CD4 + yardımcı T hücrelerine sunarlar (Campbell ve ark., 2012; de Almeida ve Holoshitz, 2011).

HLA sınıf I moleküllerinin ana görevi intrasitoplazmik yerleşim gösteren (tümör antijenleri ve virüsler) yabancı antijenleri CD8 + sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. Başlangıçta, intrasitoplazmik antijeni içeren bu hücreler antijen sunan hücreler tarafından işlenir ve yüzeylerinde bulunan HLA sınıf I ve II molekülleri aracılığıyla komşu lenf bezlerindeki olgunlaşmamış T hücrelerine sunulur. Daha sonraki aşamada ise efektör hale gelen CD8 + sitotoksik T hücreleri antijenin asıl bulunduğu bölgeye gider ve ilgili antijeni yüzeyindeki MHC I molekülleri ile eksprese eden hücreleri tespit edip bunları içindeki antijenle birlikte öldürür (Kazansky, 2008).



Şekil 2.3. HLA sınıf I ve HLA sınıf II molekülleri ve yapısı (van den Elsen, 2011; Morris ve ark., 1994)

### 2.5.2. HLA-Hastalık İlişkisi

Spesifik HLA tiplerinin birçok otoimmün hastalık, alerji ve inflamatuvar barsak patogeneziyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Megiorni ve Pizzuti, 2012). Spesifik HLA tiplerinin saptanması ankilozan spondilit, multiple sklerozis gibi hastalıkların teşhisi veya taranmasında önemli bir araçtır (Kallaur ve ark., 2011). Yapılan birkaç çalışma, HLA ve diyabetik nefropati, IgA nefropati ve glomerülonefrit gibi bazı böbrek hastalıkları arasında anlamlı korelasyonlar olduğunu tespit etmiştir (Vuong ve ark., 2013; Kohara ve ark., 1985)

HLA-hastalık ilişkisi ile ilgili birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan sadece 3 tanesi kabul görmüştür (Akçam F., 2005)

İmmün cevap genleri: Hastalık etmenlerine karşı immünolojik cevabın bireyin genetik yapısıyla ilişkili olduğu, immün cevap genlerinin de MHC genleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre immün cevabı farklı

kılan bu gen yapısındaki değişiklikler, yakın komşuluk nedeniyle HLA antijenlerini regüle eden genlerin tanımlanmasıyla ortaya çıkarılabilir (Oguz ve ark., 1999).

Antijenik benzerlik teorisi: HLA antijenleri ile bazı hastalık ajanları arasında benzerlik bulunması sebebiyle immün yanıtın tam oluşmadığı ve hastalık ajanının kronik hastalığa neden olduğunu ileri süren teoridir (Oguz ve ark., 1999).

Membran reseptörleri teorisi: Hücreler buldukları ortam ile ilişkilerini yüzeylerinde bulunan reseptörler ile sağlarlar. HLA antijenleri de hücre yüzeyinde reseptör görevi gördüğü için hücrelerin de aynı hastalık ajanı karşısında farklı yanıt oluşmasına neden olacaktır (Dick H., 1978).

Günümüzde belirli HLA alleleline sahip olanların diğer bireylere göre bazı hastalıklara yatkın olduğu, HLA ile birlikte çok sayıda gen ve çevresel faktörlerin de hastalıklara katkı sağladığı bilinmektedir (Tablo 2.4)(Uçar F ve ark., 2001).

**Tablo 2.5.** Hastalıklar ve ilişkili HLA bölgeleri

Hastalık	HLA antijeni	Rölatif Risk
Akut anterior üveit	B27	8
Ankilozan spondilit	B27	81.8
Behçet Hastalığı	B5	3.3
Goodpasture	DQ57	0.1
Hematokromozis	A3	-
Hodking hastalığı	B18/DR4	-/-
İnsulin bağımlı DM	DR3/DR4/DQ8	31.8
Kronik hepatit	B8	
Multiple skleroz	DR2	20
Myastenia gravis	DR2/B8/A2	6
Narkolepsi	DR2	-
Psoriatik spondilit	B27	10
Reiter sendromu	B27	40
Romatoid artrit	DR4	6.4
Sjögren sendromu	DR3	5.6



### 2.5. 3. HLA Doku Tiplemesi

HLA allellerinin belirlenmesi için günümüzde moleküler yöntemler (PCR-SSO/SSP/SBT) kullanılmaktadır. 1964 yılında bilimsel işbirliği, deneylerin karşılaştırılması ve deneysel verilerin toplanması için bir fırsat yaratma adına ilk Uluslararası Histocompatibility Workshop (IHWS) düzenlendi. Bu çalıştaydan elde edilen önemli veriler gelecekteki araştırmaların yönünü şekillendirdi ve özellikle erken gözlemlerden sonra HLA sisteminin böbrek ve doku uyumluluğunu etkilediğini klinik transplantasyonda histokompatibilite testlerinin katılımına yol açtı (Bontadini, 2012).

**PCR-Sekans spesifik primer (PCR-SSP)yöntemi:** Klinik uygulamada serolojik doku tiplendirmesine alternatif olarak HLA tiplmeyi gerçekleştirmek için doksanlı yılların başlarında yeni bir moleküler biyoloji tekniği tanımlandı (Hoshino ve ark., 1992). Bu yöntemin prensibi, çoğaltılmak istenen kalıp bölgedeki baz dizilimine tamamen uyumlu bir primer ile kalıp sekans dizisinin tamamen eşleşmesi durumunda gerçekleşmesine dayanır. Böylece primerin 3' ucu ile çoğaltılmak istenen bölge arasında bir nükleotid değişimi olması durumunda amplifikasyonu engellenir. Primerlerin uzaması kalıp DNA dizilimi ile tamamen uyumlu olduğu zaman gerçekleşir (Testi ve Andreani, 2015). Bu yaklaşım, tekli örneklerin çalışılması için basit, hızlı ve idealdir. Fakat çok sayıda yeni allelerin bulunması ve buna göre primerlerin dizaynı, bu yöntem çok sayıdaki örneği yazmak için dezavantajlı kılar (Olerup ve Zetterquist, 1991).

**PCR-Sekans spesifik oligonükleotit (PCR-SSO) yöntemi:** HLA allellerinin saptanmasında yaygın olarak kullanılan ilk yöntemlerden biri PCR-SSO yöntemidir. Bu yöntemde, PCR primerleri seçici bir amplifikasyon sağlamak için belirli bir lokusun ekzonu üzerinde korunan bir bölgeden seçilir. Bu yöntem HLA sınıf I için ekzon 2 ve 3'e, sınıf II için ekzon 2' ye özgü primerler kullanılarak HLA polimorfik bölgelerinin lokus spesifik amplifikasyonuna ve amplifiye olan DNA üzerine sekans spesifik oligonükleotit propların bağlanmasına ile hibridizasyonuna dayanır. Hibridizasyon spesifik HLA sekansına tamamlayıcı olan tüm oligonükleotit primerlerinin bağlanmasına izin vermek için, tek bir sıcaklıkta gerçekleştirilir (Picascia ve ark., 2016). Genellikle, oligonükleotidler 20 nükleotidden oluşur. Bu nükleotid sayısı, oligonükleotitin tek bir diziyi tanıyabilmesini sağlar, ancak bir uyumsuzluk ortaya

çıkarsa da primerin stabilitesi bozulabilir. Hibridizasyonda kullanılan SSO problemleri, renk kodlu mikro boncuklar şeklinde hareketsiz kılınmıştır. Bu oligonükleotit problemlere bağlanan PCR ürünleri fitoeritrin boya ile konjuge edilmiş streptavidin (SA-PE) ile tespit edilir (Bontadini, 2012). Artan sayıda allele uyarlanabilen bu yöntem, yürütme süreleri SSP'den daha uzun olsa bile çok sayıda adıma ihtiyaç duyması nedeniyle çok sayıda örnek test etmeyi mümkün kılar.

DNA bazlı yazmanın serolojik tekniğe göre üç önemli avantajı vardır: daha spesifiktir, çünkü primerler ve problemler gibi reaktifler daha belirgin ve belirli bir nükleotid sekansa dayalıdır. Daha esnekler çünkü yeni primerler yeni alleller keşfedildiğinde tasarlanabilir ve testler, doku talebine bağlı olarak çeşitli çözünürlük düzeylerinde gerçekleştirilebilir, daha sağlamdır çünkü belirli bir hücre tipi veya canlılığı gerektirmez ve hastanın sağlığından daha az etkilenir (Cano ve ark., 2007). HLA tipi evrensel nomenklatüre uygun olarak fenotip şeklinde rapor edilmektedir (Tablo 2.6) (Etiz., 2009).

**Tablo 2.6.** HLA Nomenklatürü (Etiz., 2009)

<b>Terminoloji</b>	<b>İfade ettiği bilgi</b>
HLA	Gen Bölgesi
HLA-DRB1	Gen Lokusu
HLA-DRB1*04	Belli bir alleli kodlayan bölge
HLA-DRB1*0401	Spesifik allelin alt tipi

#### **2.5.4. Panel Reaktif Antikor (PRA) ve HLA İlişkisi**

MHC ve gen ürünleri immün cevapta önemli rol oynamaktadır. Oldukça polimorfik olan HLA antijenlerinin hasta ve donör arasındaki uyumsuzluğu rejeksiyonunun başlıca nedenidir. Ayrıca MHC genleri CD4 + ve CD8 + T hücrelerine sunulan peptit epitoplarnı kodlar (Uygun ve ark., 2015). PRA, bilinen insan lökosit antijenlerine karşı hastanın serumlarında bulunan antikor aralığını tanımlayabilen bir tarama testidir. Bu antijenler, serumda dolaşan HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlara ve bu antikorların antijenlere bağlanma riskine dayanılarak oluşturulan bir program ile tanımlanır (Karadeniz ve ark., 2017). PRA pozitifliği solid faz platformunda çalışılıp Luminex cihazında ölçülen spesifik HLA allelerine karşı oluşan antikorların belirlenmesi esasına dayanır (Guichard-Romero ve ark., 2016). Program PRA pozitiflik

oranını, bilinen mevcut antijen gruplarının sayısı ve paneldeki antijenlerin toplam sayısı dikkate alınarak tanımlanır. Tam PRA pozitifliği oranı tanımlanamamıştır, çünkü paneldeki antijen sayıları popülasyonun antijen profilini yansıtmamaktadır (Cecka, 2010).Solid fazlı PRA tarama ve tanımlama için Luminex yöntemi önceden oluşturulmuş veya de novo oluşturulan antikoları tespit etmek için çok hassas ve spesifiktir (Tambur ve ark., 2009).

PRA sınıf I pozitifliği, HLA sınıf I HLA-A, HLA-B, HLA-C antijenlerine karşı antikoları belirtirken, PRA sınıf II pozitifliği HLA sınıf II HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP antijenlerine karşı antikoların seviyesini belirtir.

PRA seviyesini etkileyen faktörler gebelik kan transfüzyonu, enfeksiyon ve nakil öyküsüdür. Bu faktörlere birlikte maruz kalınması HLA antikolarını geliştirme riski çok yüksektir; Bununla birlikte, bu etmenler ayrı olarak değerlendirildiğinde, bir önceki nakil, HLA antikolarını üreten en önemli uyarıdır bunu gebelikler ve en sonunda transfüzyon izler (Guichard-Romero ve ark., 2016). Geçmişteki gebelikler sensitizasyonun ana nedenlerinden biridir. Yapılan araştırmalar transfüzyon olsun ya da olmasın, daha önce gebelik hikayesi olan kadınlarda PRA yüzdesinin, erkeklere ve gebelik hikayesi olmayan kadınlara göre daha fazla olduğu göstermiştir (Kakaiya ve ark., 2010). Gebelik sayısı ile antikoların gelişimi ve sürekliliği arasında herhangi bir ilişki olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (van Kampen ve ark., 2002; Regan ve ark., 1991).

Bu çalışmamızda kronik böbrek hastalığı tanısı almış 1079 hastanın ve 1111 sağlıklı kontrol bireylerinin HLA allel dağılımı ile etiyolojik alt tiplerinin ilişkili olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca greft yetmezliği ve rejeksiyon gelişimine neden olduğu bilinen anti-HLA antikolarının varlığı ile HLA allelerinin bir bağlantısının olup olmadığı araştırılması hedeflenmiştir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Çalışma Grupları

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (126 / 2015) onaylanan çalışma, 2010-2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı ve Prof. Dr. Tuncer Karpuzoğlu Organ Nakli Merkezi polikliniklerine başvuran KBH tanısı konan 1079 hastanın periferal kan örneklerinden retrospektif olarak izole edilen DNA'larından yapıldı. Kontrol grubu olarak ise KBH öyküsü olmayan pediyatrik ve yetişkin kemik iliği transplantasyonu hastalarının sağlıklı kemik iliği vericileri (1111) arasından seçildi. Moleküler çalışmalar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinin Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılan Doku Tipleme Laboratuvarında yapıldı.

Çalışma grubundaki hastaların klinik olarak değerlendirilmesi Akdeniz üniversitesi Nefroloji bilim dalı ve organ nakli biriminde bulunan öğretim üyeleri tarafından değerlendirilmiştir. KBH hastaları için bilgilendirme dosyaları oluşturulmuş olup, yaş, cinsiyet, aile ve akrabaları ile ilgili bilgiler uzman hekimler tarafından dosyalarına kaydedildi. Çalışma grubundaki 1079 hastanın ve KBH hastası olmayan yukarıda sözü edilen 1111 sağlıklı bireyin her birinden EDTA'lı tüplere 3 ml kan alındı, DNA'ları izole edilip -20C'de çalışma yapılana kadar saklandı.

### 3.1.2. Kimyasallar

Çalışmamızda kullanılan kitler çeşitli ticari firmalardan temin edilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kullanılan kimyasallar ve ürün kodları

Kimyasal Malzeme	Şirket	Ürün kodu
Lifecodes HLA-A Master Mix	Lifecodes	628405
Lifecodes HLA-A Probe Mix	Lifecodes	628453
Lifecodes HLA-B Master Mix	Lifecodes	628556
Lifecodes HLA-B Probe Mix	Lifecodes	628554
Lifecodes HLA-DRB1 Master Mix	Lifecodes	628753
Lifecodes HLA-DRB1 Probe Mix	Lifecodes	628752
Lifecodes Nuclease-free water (20mL)	Lifecodes	757003
Lifecodes Luminex Sheath Fluid (1x veya 20x)	Lifecodes	B55159
DNA İzolasyon Kiti	Qiagen	951034
Dilution Solution	Lifecodes	951034
Lifecodes R-Phycoerythrin Conjugated Streptavidin (SA-PE)	Lifecodes	62854
Taq® DNA Polimeraz	Lifecodes	628075

### 5.1.3. Cihazlar

**Tablo 3.2.** Çalışmada kullanılan araçlar, gereçler ve sarf malzemeler

Cihazlar	Marka
Buzdolabı	Beko, Türkiye
Derin dondurucu (-25)	Beko, Türkiye
DNA izolasyon cihazı	BioRobot®EZ1 adanced XL, Qiagen, Almanya
Luminex cihazı	Luminex®xMAP; Austin, USA
Manyetik karıştırıcı	Optosonic , 297400,type 10
Otomatik pipet seti	Rainin; USA
Termocycle	Sensequest, ATQ; Almanya
Vorteks	Biosan, biovortex v1 ; Türkiye
<b>Sarf Malzemeler</b>	
Çeşitli boyutlarda pipet uçları	Muhtelif firma
PCR tüpleri	Thermo Scientific , UK
Falkon Tüpler (50 ml)	Costar , USA
Microseal Film	Costar, 6524
96 well plate	Costar®,6509

## 3.2. Yöntemeler

### 3.2.1. Panel Reaktif Antikor Testi

Panel reaktif HLA IgG antikorlarını tanımlamak için boncuk(microbead) bazlı bir yöntemdir. Kullanılan kimyasal malzemeler;

**HLA tarama boncukları(bead):** HLA sınıf I ve sınıf II antijenlerine IgG antikorları saptamak için saf HLA sınıf I ve HLA sınıf II glikoproteinlerinden ve buna ek olarak 4 kontrol bocuğundan oluşur.

**HLA sınıf I tanımlama boncukları (bead):** HLA sınıf I glikoproteinlerine IgG antikorlarını saptamak için değişik bireylerden elde edilen sınıf I glikoproteinlerinden ve buna ek olarak 4 kontrol bocuğundan oluşan birbirinden farklı boncuklardır.

**HLA sınıf II tanımlama boncukları:** HLA sınıf II glikoproteinlerine IgG antikorlarını saptamak için değişik bireylerden elde edilen sınıf II glikoproteinlerinden ve buna ek olarak 4 kontrol bocuğundan oluşan birbirinden farklı boncuklardır.

**Konsantre konjugat:** goat anti-human IgG kaplanmış fikoeritin, NaCl, Tween-20, sığır serum albumin, fosfat tabanlı bir tampon içindedir. Kullanılmadan önce yıkama solüsyonunda 1'e 10 dilüe edilir. 2-8 °C arasında saklanır. ışığa duyarlıdır. Uzun süre ışığa tutulmaz.

**Yıkama solüsyonu:** NaCl, Tween-20, sığır serum albumin, fosfat tabanlı bir tampon içindedir.2-8 °C arasında saklanır kullanılmadan önce oda ısısına getirilir.

**Pozitif kontrol serumu:** bu serum farklı bireylerden alınmış HLA antijenleri karşı alloimmüze gösterir. (PRA > %85) 2-8 °C arasında saklanır.

**Negatif kontrol serumu:** bu serum farklı bireylerden alınmış HLA antijenlerine karşı antikor içermez. (PRA < %10). 2-8 °C arasında saklanır.

KBH olan bireylerde PRA tarama testi lifecodes kiti kullanılarak aşağıdaki gibi yapılmıştır;

1. Hasta bireylerden alınan kan örnekleri 2.500 rpm de 7 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri alındı.
2. Hasta serumları 2 dakika vortexlendikten sonra 2.500 rpm de 5 dakika santifüj edildi.
3. Lifecodes PRA tarama kitinden çıkan yıkama solüsyonu +4 °C den çıkarılıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
4. Millipore multiwell filtreli plaklar üzerinde pozitif, negatif kontrol kuyucukları ve hasta sayısı kadar kullanılacak toplam kuyucuk sayısı belirledi.Kullanılmayan kuyucular uygun bir plastik kaplayıcı ile kapatıldı.
5. Multiwell plakta belirlenen kuyucuklar 300 µl distile su ile 5 dakika süreyle ıslatılır.
6. Süre sonunda fazla su vakum cihazı ile kuyucuklardan uzaklaştırıldı.
7. 40 µl yıkama solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi.
8. 12,5 µl hasta serumu kuyucuğun dışına veya etrafına bulaşmasını önleyerek konuldu.
9. Lifecodes PRA tarama kitinden çıkan PRA tarama beadleri kısa bir vortex yapıldıktan sonra 5 µl olacak şekilde her bir hasta serumunun olduğu kuyuya ayrı ayrı eklendi.
10. Multiwell plate uygun bir kapakla kapatıldı ve kapalı kutuya koyup ışıktan koruyarak 20-24 °C de dakikada 200 rotasyon olacak şekilde 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
11. 30 dakikalık inkübasyon sonrasında 100 µl yıkama solüsyonu eklenir. Multiwellin yanlarına hafifçe vurarak karıştırıldı ve sonrasında plak vakum cihazı ile aspire edildi.

12. Her kuyuya 250 µl yıkama solüsyonu koyuldu ve vakum cihazı ile aspire edilerek bu işlem toplamda 3 kez olacak şekilde 2 kez tekrarlandı.
13. 1/ 10 oranında (her hasta için 5 µl konjugat , 45 µl yıkama solüsyonu) dilüe edilip ısı geçirmeyen ve karanlık ortamda saklanan konjugate 50 µl kuyulara eklendi.
14. Plate uygun kapakla kapatılıp ışığa maruz kalmaması için kapalı bir kutuya konulup 30 dakika (dakikada 200 rotasyon) inkübe edildi.
15. Her bir kuyuya 150 µl yıkama solüsyonu eklenip karışması sağlandı.
16. Örnekler Luminex 200 cihazına yüklenip, sonuçlar LifeCodes programıyla değerlendirildi.

### **3.2.2. DNA İzolasyonu**

Çalışmamız da insan 6. kromozomunun üzerinde bulunan MHC geninin sınıf-I bölgesindeki HLA-A, B ve sınıf-II bölgesindeki HLA-DRB1 gen polimorfizmlerini (doku grupları) belirlemek amacıyla hastalardan ve kontrol grubundan 3 ml periferal kan örnekleri alınarak QIAGEN EZ 1 DNA Blood Kit kullanılarak otomatize magnetik bead yöntemi ile her bir hasta ve kontrol örneğinden 200 µl DNA izolasyonu yapılmıştır.

### **3.2.3. HLA-A, B, DRB1 Alellerinin PCR-SSO Luminex Yöntemiyle Belirlenmesi**

Sağlıklı kontrol bireylerinin ve KBH'li hastala bireylerden elde edilen DNA örneklerinin HLA tiplendirilmesi Doku Tipleme Laboratuvarında kullanılan PCR-SSO Luminex yöntemi ile ve LIFECODES HLA-SSO Typing Kit kullanılarak aşağıdaki gibi yapılmıştır;



*DNA amplifikasyonu (PCR);*

DNA amplifikasyonu 1X 30µl için aşağıdaki gibi hazırlanmıştır.

	<u>1X</u>
DNA (30 ng/µl)	4 µl
Master miks (+4 °C)	16 µl
dH <sub>2</sub> O	9.8 µl
Taq polimeraz (2.5U/µl)	<u>0,2 µl</u>
Toplam 30 µl	

Hazırlanan master mikser hafifçe vortekste karıştırıldı ve her bir hasta için 96 kuyucuklu PCR pleytlerine paylaştırıldı. Tabloda verilen PCR döngü programına uygun olarak amplifiye edildi.

**Tablo 3.3.** MHC Lokusundaki HLA-A, B, DR analizi için PCR döngü programı

Başlangıç denatürasyonu	95 <sup>0</sup> C	3 dakika	1 döngü
Denatürasyon	95 <sup>0</sup> C	15 saniye	12 döngü
Bağlanma	60 <sup>0</sup> C	30 saniye	
Uzama	72 <sup>0</sup> C	30 saniye	
Denatürasyon	95 <sup>0</sup> C	15 saniye	28 döngü
Bağlanma	60 <sup>0</sup> C	30 saniye	
Uzama	72 <sup>0</sup> C	30 saniye	
Son uzama	72 <sup>0</sup> C	1 dakika	1 döngü
Bekleme	4 <sup>0</sup> C	5 dakika	1 döngü

**Hibridizasyon;**

1. 5 µl PCR ürünü Costar pleytlere alıktlandı.
2. Her bir kit için ayrı ayrı tasarlanan siyah tüp içerisindeki Bead mix, ısı bloğunda 55 °C de 7dk ısıtıldı. 15 sn. sonike edilip vortekslendikten sonra 15 µl ' si PCR ürününün üzerine eklendi. Pleytelerin üzeri seal (yapıştırıcı) ile kaplandı.
3. PCR cihazından hibridizasyon programı seçilerek reaksiyon başlatıldı. Hibridizasyon işlemi 97°C'de 2 dk, 47°C'de 10 dk. 56°C'de 8 dk ve 56°C'de 10 dk koşullarında gerçekleştirildi.

SA-PE reaksiyonu;

4. Reaksiyonun ikinci 56 °C'lik kısmına gelindiğinde cihaz açıldı ve 1360 ml dilüsyon solüsyonu + 6.8 µl SA-PE (1X) karışımı örnekler üzerine eklendi.

Sonuçlar Quick-Type for LifeMatch programıyla analiz edildi.

### **3.3. İstatistik Analiz**

Arlequin v3.5.1.2 populasyon genetiği istatistik programıyla MHC gen lokusunda bulunan HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı hesaplandı (Excoffier ve Lischer., 2010). Elde edilen alt grupların frekanslarına ki-kare testi yapıldı ve  $P < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubundaki allel frekansı yüksek olan HLA alleleri hastalık ile pozitif ilişkili, kontrol grubunda, hasta grubuna kıyasla yüksek olan HLA allelerin ise negatif ilişkili olarak değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Çalışma Grubumuzdaki Kronik Böbrek Hastalarının Alt Tipleri

Bu çalışmaya 1079 KBH tanısı almış hasta ve 1111 sağlıklı yetişkin kemik iliği vericisi dahil edilmiştir. KBH tanısı almış hasta bireyler etiyojilerine göre sınıflandırılmaları tablo.4.1 'de belirtilmiştir.

**Tabl 4.1.** KBH Tanısı Almış Hastalarda Yapılan Çalışmada En Sık Gözlenen Nedenler

Nedenler	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Bilinmeyen	399	36,9
Hipertansiyon	181	16,8
Ürolojik anomali	179	16,6
Tübuloelinterstisyel nefrit	21	9,9
Diyabetik nefropati	31	2,4
Diyabetik nefropati ve hipertansiyon	18	1,7
Nefroloitiyazis	71	6,6
Polikistik böbrek hastalıkları	68	6,4
Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)	29	2,9
Glomerüler hastalıklar	26	2,5
Amilodozis	12	1,1
Konjenital böbrek hastalıkları	20	1,8
Genetik hastalıklar	24	2,3

#### 4.1.1 Hipertansiyona Bağlı KBH Görülen Hasta Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Etiyolojisinde Hipertansiyona bağlı KBH tanısı almış hasta bireylerde 18 farklı HLA-A alleli, 23 farklı HLA-B alleli ve 16 farklı HLA-DRB1 alleli bulunmuştur (Tablo 4.2).

Hipertansiyona bağlı KBH hastalarında HLA-A grubu allellerinden allel frekansı yüksek olanlar sırasıyla HLA-A\*02 (%24.75), A\*24 (%15.93) ve A\*03 (%13.18) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda ise HLA-B\*35 (%21.79) ve B\*51 (%13.46) allelleri yüksek sıklıkta görülmüştür. HLA-DRB1 grubunda ise HLA-DRB1\*11(19.23), DRB1\*04 (%15.93), DRB1\*03 (%11.26) ve DRB1\*13 (%10.16) allelleri yüksek sıklıkta gözlenmiştir.

İstatistiksel analizinin ışığında HLA-A\*02 ( $p=0.032$ ), HLA-DRB1\*01 ( $p=0.005$ ), HLA-DRB1\*03 ( $p=0.001$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili olarak tespit edilmiştir. HLA-DRB1\*13 ( $p=0.007$ ) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=2222		Hipertansiyon, 2n=362		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	16	9.89	1.07 (0.73-1.58)	0.777
A* 02	673	28.66	89	24.75	10.75 (0.58-0.98)	0.032
A* 03	245	11.02	48	13.18	1.23 (0.87-1.74)	0.248
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	4	1.09	1.29 (0.80-2.07)	0.330
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	10	4.67	0.87 (0.42-21.77)	0.816
A* 24	334	15.03	58	15.93	1.08 (0.79-1.48)	0.683
A* 25	7	0.31	4	1.09	3.54 ( 0.87-13.48 )	0.055
A* 26	154	6.93	10	7.14	1.04 (0.66-1.63)	0.358
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	5	1.37	1.33 (0.57-3.01)	0.604
A* 30	75	3.37	10	4.67	1.41 (0.79-2.48)	0.269
A* 31	28	1.26	2	0.54	1.10 (0.37 -3.01 )	0.800

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.2.** Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol, 2n=2222		Hipertansiyon, 2n=362		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 32	108	4.86	8	2.19	0.61 (0.31-1.19)	0.162
A* 33	70	3.15	5	1.37	0.43 (0.15-1.12)	0.090
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 36	-	-	1	0.27	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	2	0.54	2.05(0.29-11.22)	0.311
A* 68	99	4.45	4	1.09	0.86 (0.47-1.57)	0.712
A* 69	4	0.18	2	0.54	3.08 (0.39- 19.51 )	0.200
B* 07	114	5.13	10	2.74	0.53 (0.26-1.04)	0.068
B* 08	60	5.13	17	4.67	1.78 (0.98-3.17)	0.506
B* 12	-	-	1	0.27	-	-
B* 13	84	3.78	17	4.67	1.25 (0.71-2.19)	0.491
B* 14	34	1.53	9	2.47	-	-
B* 15	99	4.45	15	4.12	0.63 (0.51-1.66)	0.896
B* 18	129	5.80	22	6.04	1.05 (0.64-1.71)	0.933
B* 21	4	0.18	1	0.27	-	0.530
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	8	2.19	0.52 (0.23-1.13)	0.105
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	72	21.79	1.23 (0.92-1.64)	0.176
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	3	1.37	1.02 (0.35-2.79)	1.000
B* 38	83	3.73	7	1.92	1.27 (0.72-2.22)	0.464
B* 39	72	3.42	2	0.54	0.17 (0.03-0.69)	0.086
B* 40	121	5.44	10	5.76	1.02 (0.60-1.69)	0.949
B* 41	42	1.89	7	1.92	1.02 (0.42-2.39)	0.877
B* 44	182	8.19	15	6.31	0.76 (0.47-1.21)	0.273
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	1	0.27	0.85 (0.27-1.60)	0.254
B* 48	30	0.36	2	0.54	0.41(0.07-1.75 )	0.303
B* 49	66	2.97	3	1.37	0.83 (0.38-1.75)	0.733
B* 50	50	2.25	14	3.84	0.96 (0.23-3.43)	1.000
B* 51	282	12.69	39	10.71	0.83 (0.57-1.20)	0.347
B* 52	74	3.33	14	3.84	1.17 (0.62-2.15)	0.714
B* 53	2	0.09	3	1.37	15.55 (2.68-115.62 )	0.251
B* 55	60	2.7	14	3.84	1.45 (0.77-2.70)	0.287
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	3	1.37	12.53 (3.41-49.63)	0.563
B* 58	25	1.12	5	1.50	1.23 (0.41-3.41 )	0.600
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 62	-	-	1	0.27	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.2.** Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol, 2n=2222		Hipertansiyon,2n=362		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
<b>B* 73</b>	1	0.04	1	0.27	-	-
<b>B* 78</b>	7	0.31	1	0.27	?	0.260
<b>DRB1* 03</b>	149	6.7	41	11.26	1.83 (1.25-2.67)	0.001
<b>DRB1* 04</b>	278	12.51	57	15.93	1.13 (0.68-1.86)	0.705
<b>DRB1* 07</b>	237	10.66	34	9.34	0.92 (0.62-1.37)	0.755
<b>DRB1* 08</b>	66	2.97	6	1.50	0.55 (0.21-1.33)	0.216
<b>DRB1* 09</b>	27	1.21	1	0.20	0.23 (0.01-1.55 )	0.166
<b>DRB1* 10</b>	64	2.88	8	2.19	0.76 (0.34-1.66)	0.584
<b>DRB1* 11</b>	438	19.71	69	19.23	0.96 (0.72-1.28)	0.827
<b>DRB1* 12</b>	34	1.53	4	1.00	0.72(0.22-2.14)	0.698
<b>DRB1* 13</b>	350	15.75	37	10.16	0.61 (0.42-0.88)	0.007
<b>DRB1* 14</b>	146	6.57	5	1.50	1.19 (0.76-1.85)	0.479
<b>DRB1* 15</b>	194	8.73	2	0.54	1.19 (0.81-1.75)	0.411
<b>DRB1* 16</b>	147	6.61	2	0.54	0.48 (0.25-0.91)	0.251

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.2. Diyabetik Nefropati'e Bağlı KBH Görülen Hastala Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Etiyolojisinde diyabetik nefropati tanısı almış KBH hastalarında 14 farklı HLA-A alleli, 18 farklı HLA-B alleli ve 8 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Diyabetik nefropatiye bağlı KBH görülen hasta bireylerde HLA-A grubunda en sık görülen allel HLA-A\*02 (% 17.74) iken A\*03 (%12.90) ve A\*24 (%12.90) allelleri eşit olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-B\*35 (%17.74) ve B\*55 (%11.29) olarak tespit edilmiştir. HLA-DRB1 grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-DRB1\*04 (% 27.41), HLA-DRB1\*03 (%17.39), DRB1\*13 (%14.01), HLA-DRB1\*11 (%13.04) olarak tespit edilmiştir.

Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*66 ( $p=0.018$ ), HLA-B\*55 ( $p=0.029$ ), HLA-B\*08 ( $p=0.029$ ) ve HLA-DRB1\*04 ( $p=0.001$ ), HLA-DRB1\*03 ( $p=0.009$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*07 ( $p=0.036$ ) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.3.** Diyabetik Nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol ,2n=2222		Diyabetik nefropati,2n=62		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	4	6.45	1.04 ( 0.40 -2.56 )	0.900
A* 02	673	28.66	11	17.74	0.54 (0.26-1.07 )	0.081
A* 03	245	11.02	8	12.90	1.20 (0.52- 2.64)	0.795
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	2	3.22	1.25 ( 0.38-3.67 )	0.565
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	3	4.83	1.56 (0.38-5.34)	0.447
A* 24	334	15.03	8	12.90	0.84 (0.37-1.85)	0.777
A* 25	7	0.31	-	-	-	-
A* 26	154	6.93	2	3.22	0.93 (0.28-2.70 )	1.000
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	1	1.61	4.07 ( 1.19-12.47 )	0.235
A* 30	75	3.37	3	4.83	1.46 (0.36-4.96)	0.468
A* 31	28	1.26	1	1.61	?	0.552
A* 32	108	4.86	4	6.45	1.35 (0.41-3.96)	0.543
A* 33	70	3.15	2	3.22	?	1.000
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	2	3.22	12.31 (1.68-69.27 )	0.018
A* 68	99	4.45	2	3.22	0.71 (0.12 - 3.03)	1.000
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	1	1.62	0.30 (0.02-2.05)	0.369
B* 08	60	5.13	5	8.06	3.16 (1.07-8.59)	0.029
B* 13	84	3.78	1	1.62	0.42 (0.02-2.83)	0.727
B* 14	34	1.53	2	3.22	?	0.255
B* 15	99	4.45	1	1.61	1.48 ( 0.45 – 4.35 )	1.000
B* 18	129	5.80	1	1.61	0.27(0.01-1.79)	0.259
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	-	-	-	-
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	11	17.74	1.07 (0.52-2.14)	0.986
B* 36	1	0.04	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.3.** Diyabetik Nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol ,2n=2222		Diyabetik nefropati,2n=62		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	-	-	-	-
B* 39	72	3.42	-	-	-	-
B* 40	121	5.44	2	3.22	0.58 (0.10-2.45)	0.771
B* 41	42	1.89	1	1.61	?	1.000
B* 44	182	8.19	2	3.22	0.77 (0.24-2.25)	0.796
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	-	-	-	-
B* 49	66	2.97	1	1.61	0.54 ( 0.03-3.65 )	1.000
B* 50	50	2.25	4	6.45	3.00 ( 0.89- 9.02 )	0.056
B* 51	282	12.69	2	3.22	0.63 (0.24-1.52)	0.358
B* 52	74	3.33	2	3.22	?	1.000
B* 53	2	0.09	-	-	-	-
B* 55	60	2.7	5	11.29	3.16 ( 1.07- 8.59 )	0.029
B* 56	10	0.45	1	1.61	?	0.261
B* 57	4	0.18	1	1.61	?	0.128
B* 58	25	1.12	1	1.61	?	0.513
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	2	3.22	0.57 ( 0.20 -1.49 )	0.305
DRB1* 03	149	6.7	12	19.35	3.34 (1.65-6.64)	0.009
DRB1* 04	278	12.51	17	27.41	2.64 (1.43 -4.83 )	0.001
DRB1* 07	237	10.66	1	1.61	0.14 (0.01-0.92)	0.036
DRB1* 08	66	2.97	-	-	-	-
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	-	-	-	-
DRB1* 11	438	19.71	11	17.74	0.88 (0.43-1.76)	0.823
DRB1* 12	34	1.53	1	1.61	?	0.621
DRB1* 13	350	15.75	9	14.51	0.91 (0.41-1.93)	0.930
DRB1* 14	146	6.57	-	-	-	-
DRB1* 15	194	8.73	1	1.61	0.53 (0.13-1.78)	0.396
DRB1* 16	147	6.61	1	1.61	0.72 (0.18-2.41)	0.795

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı



#### 4.1.3. Nefrolitiazis' e Bağlı KBH Görülen Hasta Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Etiyolojisinde Nefrolitiazis tanısı almış KBH hastalarında 16 farklı HLA-A alleli, 23 farklı HLA-B alleli ve 10 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Nefrolitiazis'e bağlı KBH görülen hasta bireylerde HLA-A grubunda en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02 (%22.60) , A\*24 (%17.80) ve A\*01 (%14.38) alleleri bulunmuştur. HLA-B grubunda hastalarda en sık görülen alleller sırasıyla HLA-B\*35 (%15.06), B\*51 (%14.38), B\*18 (%12.32) olarak tespit edilmiştir. HLA-DRB1 grubunda hastalarda en sık görülen alleller sırasıyla, HLA-DRB1\*11 (%22.60), HLA-DRB1\*07 (%10.27) olarak tespit edilmiştir.

Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*24( $p=0.013$ ), HLA-B\*52 ( $p=0.003$ ), HLA-B\*18( $p=0.005$ ) ve HLA-DRB1\*01( $p=0.005$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13( $p=0.030$ ) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** Nefrolitiazis hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		NEFROLİTİAZİS,2n=142		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	20	14.38	1.60 (0.94-2.68)	0.084
A* 02	673	28.66	32	22.60	0.67 (0.44-1.02)	0.062
A* 03	245	11.02	3	2.05	1.17 (0.68-2.00)	0.639
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	10	6.84	1.38 (0.66-2.78)	0.456
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	5	3.42	1.12 (0.39-2.95)	0.802
A* 24	334	15.03	25	17.80	1.82 (1.12-2.91)	0.013
A* 25	7	0.31	1	0.68	?	0.391
A* 26	154	6.93	3	2.05	0.29 (0.07-0.95)	0.039
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	1	0.68	0.42 (0.42-2.86)	0.725
A* 30	75	3.37	2	1.36	0.79 (0.38-1.60)	0.593
A* 31	28	1.26	1	0.68	0.56 (0.03-3.85)	1.000
A* 32	108	4.86	12	8.21	1.81 (0.92-3.47)	0.090

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.4.** Nefrolitiazis hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		NEFROLİTİAZİS,2n=142		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 33	70	3.15	2	1.36	0.44 (0.07-1.84)	0.318
A* 34	4	0.18	1	0.68	?	0.266
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	1	0.68	?	0.352
A* 68	99	4.45	2	1.36	1.28 (0.56-2.79 )	0.655
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	1	0.68	0.13 (0.01-0.87)	0.123
B* 08	60	5.13	2	1.36	1.59 (0.61-3.91)	0.286
B* 13	84	3.78	1	0.68	0.74 (0.23-2.13)	0.719
B* 14	34	1.53	2	1.36	?	1.000
B* 15	99	4.45	7	4.79	1.11 (0.46-2.54)	0.955
B* 18	129	5.80	17	12.32	2.21 (1.24-3.87)	0,005
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	1	0.68	0.67 (0.21-1.93)	0.578
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	21	15.06	0.86 (0.52-1.41)	0.605
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	1	0.68	1.58 (0.38-5.49)	0.445
B* 38	83	3.73	2	1.36	1.54 (0.67-3.37)	0.360
B* 39	72	3.42	-	-	-	-
B* 40	121	5.44	2	1.36	0.25 (0.04-1.03)	0.320
B* 41	42	1.89	6	4.10	2.29 (0.86-5.74)	0.064
B* 44	182	8.19	3	2.05	0.58 (0.25-1.31)	0.218
B* 45	1	0.04	2	1.36	31.73 (2.25-888.63 )	0.010
B* 46	-	-	1	0.68	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	-	-	-	-
B* 49	66	2.97	3	2.05	0.71 (0.17-2.36)	0.796
B* 51	282	12.69	20	14.38	1.13 (0.67-1.88)	0.724
B* 52	74	3.33	12	8.21	2.68 (1.35-5.23)	0.003
B* 53	2	0.09	2	1.36	15.86 (1.59-158.32)	0.019
B* 55	60	2.7	2	1.36	0.51 (0.09-2.17)	0.583
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	2	1.36	16.07 (3.35-77.17)	0.045
B* 58	25	1.12	1	0.68	0.62 (0.03-4.35)	1.000
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	1	0.21	?	0.391

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.4.** Nefrolitiazis Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		NEFROLİTİAZİS,2n=142		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
DRB1* 01	297	4.05	7	4.79	0.34 (0.14-0.75)	0.005
DRB1* 03	149	6.7	2	1.36	1.05 (0.51-2.11)	0.986
DRB1* 04	278	12.51	1	0.68	1.15 (0.68-1.91)	0.676
DRB1* 07	237	10.66	14	10.27	0.92 (0.50-1.66)	0.871
DRB1* 08	66	2.97	2	1.36	0.47 (0.08-1.96)	0.434
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	1	0.68	1.23(0.43-3.25)	0.604
DRB1* 11	438	19.71	32	22.60	1.18 (0.77-1.81)	0.478
DRB1* 12	34	1.53	1	0.68	0.46 (0.02-3.13)	0.720
DRB1* 13	350	15.75	12	8.21	0.50 (0.26-0.94)	0.030
DRB1* 14	146	6.57	2	1.36	1.34 (0.67-2.50)	0.486

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.4. Amiloidozis'e bağlı Bağlı KBH Görülen Hastala Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Etiyolojisinde amiloidozis olan KBH hastalarında 6 farklı HLA-A alleli, 6 farklı HLA-B alleli ve 4 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Amiloidozis' e bağlı KBH görülen hasta bireylerde HLA-A grubunda en sık görülen allel sırasıyla HLA-A\*01 (% 29.00) ve A\*24 (%12.05) alleleri eşit sayıda bulunmuştur. HLA-B grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-B\*35 (%20.83) iken B\*27 (%12.50) ve B\*51 (%12.50) alleleri eşit sayıda olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hastalarda en sık görülen alleller sırasıyla HLA-DRB1\*04(%20.83), HLA-DRB1\*03 (% 12.05), HLA-DRB1\*11 (% 12.05), HLA-DRB1\*13(% 12.05) alleleri ise eşit sayıda olarak tespit edilmiştir.

Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*01 ( $p=0.005$ ) ve HLA-DRB1\*04 ( $p=0.024$ ) alleleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

**Tablo 4.5.** Amiloidozis Hastalarında Ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		AMILOİDOZİS,2n=24		İstatistiksel Analiz	
	Allel	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 01	207	9.31	6	29.00	4.01 (1.49-10.39)	0.005
A* 02	673	28.66	1	4.16	0.21(0.03-0.92)	0.034
A* 03	245	11.02	1	4.16	0.73 (0.12-3.24)	1.000
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	-	-	-	-
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	-	-	-	-
A* 24	334	15.03	2	12.5	0.81 (0.19-2.87)	1.000
A* 25	7	0.31	-	-	-	-
A* 26	154	6.93	-	-	-	-
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	-	-	-	-
A* 30	75	3.37	1	4.16	-	0.564
A* 31	28	1.26	-	-	-	-
A* 32	108	4.86	-	-	-	-
A* 33	70	3.15	2	12.5	4.39 (1.02-16.00)	0.040
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	-	-	-	-
A* 68	99	4.45	-	-	-	-
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	-	-	-	-
B* 08	60	5.13	-	-	-	-
B* 13	84	3.78	-	-	-	-
B* 14	34	1.53	-	-	-	-
B* 15	99	4.45	-	-	-	-
B* 18	129	5.80	1	4.16	0.64 (0.11-2.78)	0.763
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	2	12.5	1.32 (0.32-4.60)	0.504
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	4	20.83	1.24 (0.59-2.55)	0.661
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	1	4.16	0.48 (0.02-3.30)	0.717
B* 39	72	3.42	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.5.** Amiliodozis Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		AMILOİDOZİS,2n=24		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
B* 40	121	5.44	1	4.16	0.85 (0.21-2.93)	1.000
B* 41	42	1.89	-	-	-	-
B* 44	182	8.19	-	-	-	-
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	-	-	-	-
B* 49	66	2.97	-	-	-	-
B* 50	50	2.25	-	-	?	0.310
B* 51	282	12.69	2	12.5	0.98 (0.40-2.31)	0.873
B* 52	74	3.33	-	-	-	-
B* 53	2	0.09	-	-	-	-
B* 55	60	2.7	-	-	-	-
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	-	-	-	-
B* 58	25	1.12	-	-	-	-
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	-	-	?	1.000
DRB1* 03	149	6.7	2	12.5	1.20 (0.36-3.58)	0.771
DRB1* 04	278	12.51	4	20.83	2.07 (1.03-4.11)	0.024
DRB1* 07	237	10.66	-	-	-	-
DRB1* 08	66	2.97	-	-	-	-
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	-	-	-	-
DRB1* 11	438	19.71	2	12.5	0.51 (0.19-1.26)	0.164
DRB1* 12	34	1.53	-	-	-	-
DRB1* 13	350	15.75	2	12.5	1.19 (0.55-2.50)	0.776
DRB1* 14	146	6.57	-	-	-	-
DRB1* 15	194	8.73	-	-	-	-
DRB1* 16	147	6.61	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.5. Glomerulonefrit'e Bağlı KBH Görülen Hastala Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Etiyolojisinde glomerülonefrit tanısı almış KBH hastalarında 10 farklı HLA-A alleli, 16 farklı HLA-B alleli ve 11 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Glomerülonefrit'e bağlı KBH görülen hasta bireylerde HLA-A grubunda en sık görülen allel HLA-A\*24 (%36.53) iken A\*02 (%19.23) ve A\*03 (%13.46) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hastalarda en sık görülen alleller sırasıyla HLA-B\*35 (%17.39) ve HLA-B\*51 (%15.38) olarak tespit edilmiştir. HLA-DRB1 grubunda hastalarda en sık görülen alleller ise sırasıyla HLA-DRB1\*11 (%30.76), HLA-DRB1\*04 (%15.38), HLA-DRB1\*15 (%13.46) olarak bulunmuştur.

Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*24 ( $p=0.003$ ) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

**Tablo 4.6.** Glomerülonefrit Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		Glomerülonefrit,2n=52		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 01	207	9.31	2	5.76	0.65(0.11-2.81)	0.763
A* 02	673	28.66	6	19.23	0.53 (0.20-1.36)	0.223
A* 03	245	11.02	4	13.46	1.15 (0.34-3.49)	0.774
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	1	3.84	0.59 (0.03-4.05)	1.000
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	-	-	-	-
A* 24	334	15.03	12	36.53	9.35 (4.20-20.57)	0.003
A* 25	7	0.31	-	-	-	-
A* 26	154	6.93	3	9.61	1.39 (0.33-4.84)	0.485
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	-	-	-	-
A* 30	75	3.37	1	3.84	-	1.000
A* 31	28	1.26	-	-	-	-
A* 32	108	4.86	1	1.92	0.63 (0.03-4.37)	1.000
A* 33	70	3.15	-	-	-	-
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.6.** Glomerülonefrit Hastalarında Ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları  
(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		Glomerülonefrit,2n=52		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 66	6	0.27	-	-	-	-
A* 68	99	4.45	1	3.84	-	1.000
A* 69	4	0.18	1	1.92	-	0.201
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 14	34	1.53	-	-	-	-
B* 15	99	4.45	2	7.69	-	0.652
B* 18	129	5.80	2	5.76	-	0.709
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	-	-	-	-
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	5	17.30	0.53 (0.13-1.83)	0.413
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	1	1.92	-	0.359
B* 38	83	3.73	2	7.69	-	0.341
B* 39	72	3.42	1	3.84	-	1.000
B* 40	121	5.44	1	3.84	0.56 (0.03-3.87)	1.000
B* 41	42	1.89	-	-	-	-
B* 44	182	8.19	3	9.61	01.16 (0.28-.4.03)	0.742
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	1	1.92	-	0.359
B* 49	66	2.97	2	5.76	-	0.251
B* 50	50	2.25	-	-	-	-
B* 51	282	12.69	5	15.38	0.49 (0.08-2.13)	0.575
B* 52	74	3.33	-	-	-	-
B* 53	2	0.09	-	-	-	-
B* 55	60	2.7	1	1.92	?	0.586
B* 56	10	0.45	1	1.92	?	0.145
B* 57	4	0.18	1	1.92	?	0.069
B* 58	25	1.12	-	-	-	-
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.6.** Glomerülonefrit Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları  
(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		Glomerülonefrit,2n=52		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
<b>DRB1* 01</b>	297	4.05	-	-	-	-
<b>DRB1* 03</b>	149	6.7	3	11.53	1.44 (0.35-5.01)	0.472
<b>DRB1* 04</b>	278	12.51	5	15.38	1.29 (0.43-3.57)	0.588
<b>DRB1* 08</b>	66	2.97	1	1.92	?	0.621
<b>DRB1* 10</b>	64	2.88	1	3.84	0.61 (0.03-4.28)	1.000
<b>DRB1* 11</b>	438	19.71	10	30.76	1.85 (0.81-4.13)	0.161
<b>DRB1* 12</b>	34	1.53	1	1.92	?	0.396
<b>DRB1* 13</b>	350	15.75	2	7.69	0.36(0.06-1.54)	0.215
<b>DRB1* 14</b>	146	6.57	3	9.61	1.47 (0.35-5.13)	0.465
<b>DRB1* 15</b>	194	8.73	4	13.46	1.49 (0.44-4.53)	0.521
<b>DRB1* 16</b>	147	6.61	1	1.92	0.46 (0.02-3.14)	0.719

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.6. Konjenital Böbrek Hastalıklarına Bağlı KBH Görülen Hasta Bireylerde ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Etiyolojisinde konjenital böbrek hastalığı tanısı almış KBH hastalarında 8 farklı HLA-A alleli, 9 farklı HLA-B alleli ve 5 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Hasta bireylerde HLA-A grubunda en sık görülen allel HLA-A\*02 (% 22.00) iken HLA-A\*01 (%12.00), HLA-A\*03 (%12.00) ve HLA-A\*24 (%12.00), alleleri eşit sayıda bulunmuştur. HLA-B grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA- B\*07 (%12.00), HLA-B\*51 (%12.00) olup aynı sayıda bulunmaktadır. HLA-DRB1 grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-DRB1\*04 (% 12.50) ve HLA-DRB1\*15 (% 12.50) alleleri eşit olarak bulunmuştur.

Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*23 ( $p=0.0002$ ), HLA-A\*24 ( $p=0.004$ ), HLA-A\*29 ( $p=0.0009$ ), HLA-A\*32 ( $p=0.007$ ), HLA-DRB1\*14 ( $p=0.0001$ ) hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13 ( $p=0.0001$ ) negatif ilişkili olarak bulunmuştur.



**Tablo 4.7.** Konjenital Böbrek Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=2222		KONJENİTAL BÖBREK HASTALIKLARI, 2n=40		İstatistiksel analiz	
	Allel sayısı	AF	Allel sayısı	AF	OR (%95 CI)	P
A* 01	207	9.31	5	12.5	1.39 (0.47-3.77)	0.417
A* 02	673	28.66	9	22.5	0.67 (0.29-1.47)	0.373
A* 03	245	11.02	5	12.5	1.15 (0.39-3.12)	0.797
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 09	-	-	1	2.5	-	-
A* 11	116	5.22	2	5	?	1.000
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	0.04	3	7.5	180.00 (16.15-460.4)	0.0002
A* 24	334	3.15	5	12.5	4.39 (1.46-12.20)	0.004
A* 25	7	15.03	1	2.5	0.14 (0.01-0.98)	0.469
A* 26	154	0.31	1	2.5	-	0.133
A* 28	1	6.93	-	-	-	-
A* 29	37	0.04	2	5	116.89 (0.08-	0.0009
A* 30	75	1.66	1	2.5	-	0.495
A* 31	28	3.37	1	2.5	-	1.000
A* 32	108	1.26	3	7.5	6.35(1.47-23.24)	0.007
A* 33	70	4.86	-	-	-	-
A* 34	74	3.15	-	-	-	-
A* 39	3	0.18	-	-	-	-
A* 66	6	-	-	-	-	-
A* 68	99	0.13	1	2.5	?	-
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A*74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	5	12.5	2.64(0.89-7.23)	0.057
B* 08	60	5.13	-	-	-	-
B* 13	84	3.78	1	2.5	0.65 (0.03-4.49)	1.000
B* 14	34	1.53	-	-	-	-
B* 15	99	4.45	1	2.5	0.55 (0.03-3.7)	1.000
B* 18	129	5.80	4	10	1.80 (0.54-5.40)	0.292
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	1	2.5	?	0.123

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.7.** Konjenital Böbrek Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		KONJENİTAL BÖBREK HASTALIKLARI ,2n=40		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
<b>B* 49</b>	66	2.97	3	7.5	2.65 (0.63-9.26)	0.120
<b>B* 50</b>	50	2.25	1	2.5	?	0.601
<b>B* 51</b>	282	12.69	5	12.5	0.98(0.34-2.65)	0.836
<b>B* 52</b>	74	3.33	-	-	-	-
<b>B* 53</b>	2	0.09	-	-	-	-
<b>B* 54</b>	-	-	1	2.5	-	-
<b>B* 55</b>	60	2.7	-	-	-	-
<b>B* 56</b>	10	0.45	-	-	-	-
<b>B* 57</b>	4	0.18	-	-	-	-
<b>B* 58</b>	25	1.12	-	-	-	-
<b>B* 59</b>	12	0.54	-	-	-	-
<b>B* 60</b>	1	0.01	-	-	-	-
<b>B* 63</b>	20	0.9	-	-	-	-
<b>B* 64</b>	2	0.09	-	-	-	-
<b>B* 67</b>	2	0.09	-	-	-	-
<b>B* 73</b>	1	0.04	-	-	-	-
<b>B* 78</b>	7	0.31	1	0.21	?	0.133
<b>DRB1* 01</b>	297	4.05	1	2.5	0.17 (0.01-1.13)	0.075
<b>DRB1* 03</b>	149	6.7	1	2.5	0.36 (0.02-2Ç43)	0.516
<b>DRB1* 04</b>	278	12.51	7	17.5	1.48 (0.59-3.54)	0.482
<b>DRB1* 07</b>	237	10.66	6	15	1.48 (0.55-3.73)	0.433
<b>DRB1* 08</b>	66	2.97	1	2.5	?	1.000
<b>DRB1* 09</b>	27	1.21	2	5	?	0.091
<b>DRB1* 10</b>	64	2.88	1	2.5	?	1.000
<b>DRB1* 11</b>	438	19.71	10	25	1.36(0.62-2.92)	0.527
<b>DRB1* 12</b>	34	1.53	-	-	-	-
<b>DRB1* 13</b>	350	15.75	19	7.5	4.84 (2.47-9.49)	0.0001
<b>DRB1* 14</b>	146	6.57	19	7.5	12.86 (6.46-25.58)	0.0001
<b>DRB1* 15</b>	194	8.73	6	12.5	1.84 (0.69-4.67)	0.159
<b>DRB1* 16</b>	147	6.61	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.7. Polikistik Böbrek Hastalığına Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

PKBH'a bağlı KBH görülen bireylerde 9 farklı HLA-A alleli, 14 farklı HLA-B ve 111 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-A\*02 (%27.00), A\*24(%13.23), HLA-A\*03 (%13.00), olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-B\*35 (%16.91) ve B\*51 (%13.23) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-DRB1\*04 (%18.08), DRB1\*15 (%11.29), ve DRB1\*03 (%10.29) DRB1\*14 (%10.23) olarak bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-A\*24 ( $p=0.0003$ ), A\*26 ( $p=0.0006$ ) ve A\*03 ( $p=0.001$ ), A\*32 ( $p=0.001$ ), HLA-B\*57 ( $p=0.0001$ ), HLA-B\*51 ( $p=0.001$ ), HLA-B\*41 ( $p=0.009$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13 ( $p=0.005$ ), HLA-DRB1\*01 ( $p=0.0009$ ), HLA-DRB1\*11 ( $p=0.007$ ) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili bulunmuştur.

**Tablo 4.8.** Polikistik Böbrek Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=2222		PKBH, 2n=136		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	10	8.82	0.98 (0.51-1.86)	0.926
A* 02	673	28.66	17	27.00	0.86(0.57-1.29)	0.506
A* 03	245	11.02	11	13.00	0.45(0.27-0.74)	0.001
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22				
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15				
A* 24	334	15.03	14	13.23	0.30 (0.18-0.49)	0.0003
A* 25	7	0.31				
A* 26	154	6.93	8	8.18	0.31 (1.14-0.65)	0.0006
A* 28	1	0.04	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.8.** Polikistik Böbrek Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları  
(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		PKBH,2n=136		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 29	37	1.66	2	1.47	0.66(0.20-1.96)	0.580
A* 30	75	3.37	2	1.47	0.49 (019-1.17)	0.118
A* 31	28	1.26	-	-	-	-
A* 32	108	4.86	4	2.94	0.22(0.07-0.62)	0.001
A* 33	70	3.15	2	1.47	0.26(0.06-0.85)	0.220
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	2	1.47	1.00 (0.42-2.28)	0.879
B* 08	60	5.13	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	-	-	-	-
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	23	16.91	1.01 (0.62-1.63)	0.925
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	2	1.47	1.61(0.71-3.53)	0.301
B* 39	72	3.42	-	-	-	-
B* 40	121	5.44	5	3.67	0.66(0.23-1.72)	0.487
B* 41	42	1.89	7	5.14	2.82(1.13-6.69)	0.009
B* 44	182	8.19	5	3.67	0.89 (0.43-1.78)	0.852
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	1	0.73	0.54(0.03-3.74)	1.000
B* 49	66	2.97	2	1.47	1.75(0.88-3.39)	0.117
B* 50	50	2.25	2	1.47	0.65(0.11-2.75)	0.766
B* 51	282	12.69	21	13.23	2.03 (1.31-3.15)	0.001
B* 52	74	3.33	3	2.20	0.65(0.16-2.19)	0.623
B* 53	2	0.09	-	-	-	-
B* 55	60	2.7	2	1.47	1.96(0.80-4.55)	0.105
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	6	4.41	25.59(6.32-109.28)	0.0001
B* 58	25	1.12	3	2.20	1.98(0.47-7.00)	0.216
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	2	1.47	0.10(0.02-0.40)	0.0009
DRB1* 03	149	6.7	10	10.29	1.60 (0.86-2.93)	0.153
DRB1* 04	278	12.51	15	18.00	1.57 (0.98-2.52)	0.047
DRB1* 07	237	10.66	2	1.47	0.66 (0.32-1.32)	0.279

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.8.** Polikistik Böbrek Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları  
(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		PKBH,2n=136		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
<b>DRB1* 08</b>	66	2.97	1	0.73	0.74(0.18-2.47)	0.795
<b>DRB1* 09</b>	27	1.21	-	-	-	-
<b>DRB1* 10</b>	64	2.88	-	-	-	-
<b>DRB1* 11</b>	438	19.71	3	2.20	0.09 (0.02-0.30)	0.0007
<b>DRB1* 12</b>	34	1.53	1	0.73	0.48(0.02-3.27)	0.719
<b>DRB1* 13</b>	350	15.75	8	6.02	0.38 (0.18-0.78)	0.005
<b>DRB1* 14</b>	146	6.57	10	10.23	1.76 (0.96-3.18)	0.045
<b>DRB1* 15</b>	194	8.73	14	11.29	1.20 (0.65-2.18)	0.639
<b>DRB1* 16</b>	147	6.61	2	1.47	0.77 (0.32-1.73)	0.621

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### **4.1.8 Tübülointerstisyel Nefrit'e Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları**

Tübülointerstisyel Nefrit'e bağlı KBH görülen bireylerde 6 farklı HLA-A alleli, 6 farklı HLA-B ve 5 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02 (%23.81), A\*24(%16.66), A\*01(%11.90) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-B\*35 (%16.66), B\*38 (%11.90) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-DRB1\*04 (%20.95) iken DRB1\*01 (%14.28) ve DRB1\*03 (%14.28) allelleri eşit sayıda olarak bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-A\*24 ( $p=0.002$ ), HLA-B\*38 ( $p=0.021$ ), HLA-DRB1\*04 ( $p=0.0009$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

**Tablo 4.9.** Tübülointerstisyel Nefrit Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		TIN,2n=42		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	3	11.9	1.32 (0.45-3.55)	0.588
A* 02	673	28.66	10	23.81	0.72 (0.33-1.53)	0.461
A* 03	245	11.02	-	-	-	-
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	-	-	-	-
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	-	-	-	-
A* 24	334	15.03	4	16.66	4.36(1.69-10.83)	0.002
A* 25	7	0.31	-	-	-	-
A* 26	154	6.93	1	2.38	1.92 (0.65-5.22)	0.198
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	-	-	-	-
A* 30	75	3.37	-	-	-	-
A* 31	28	1.26	-	-	-	-
A* 32	108	4.86	1	2.38	0.50 (0.03-3.44)	1.000
A* 33	70	3.15	1	2.38	2.49(0.60-8.70)	0.136
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	-	-	-	-
A* 68	99	4.45	-	-	-	-
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	-	-	-	-
B* 08	60	5.13	-	-	-	-
B* 13	84	3.78	-	-	-	-
B* 14	34	1.53	-	-	-	-
B* 15	99	4.45	-	-	-	-
B* 18	129	5.80	3	7.14	1.25 (0.30-4.78)	0.733
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	-	-	-	-
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	5	16.66	0.99 (0.40-2.34)	0.857
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	3	11.9	3.48 (1.17-9.58)	0.021
B* 39	72	3.42	-	-	-	-
B* 40	121	5.44	1	2.38	1.34(0.32-4.58)	0.498

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.9.** Tübülointerstisyel Nefrit Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		TIN,2n=42		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
B* 41	42	1.89	-	-	-	-
B* 44	182	8.19	-	-	-	-
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	-	-	-	-
B* 49	66	2.97	-	-	-	-
B* 50	50	2.25	-	-	-	-
B* 51	282	12.69	2	4.76	0.72 (0.22-2.14)	0.705
B* 52	74	3.33	-	-	-	-
B* 53	2	0.09	-	-	-	-
B* 55	60	2.7	1	2.38	2.77(0.66-9.69)	0.109
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	-	-	-	-
B* 58	25	1.12	-	-	-	-
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	4	14.28	1.08(0.41-2.71)	0.955
DRB1* 03	149	6.7	4	14.28	1.46 (0.44-4.36)	0.523
DRB1* 04	278	12.51	5	20.95	3.13 (1.53-6.35)	0.0009?
DRB1* 07	237	10.66	1	2.38	0.20 (0.01-1.38)	0.121
DRB1* 08	66	2.97	-	-	-	-
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	-	-	-	-
DRB1* 11	438	19.71	-	-	-	-
DRB1* 12	34	1.53	-	-	-	-
DRB1* 13	350	15.75	3	7.14	0.41 (0.10-1.39)	0.190
DRB1* 14	146	6.57	-	-	-	-
DRB1* 15	194	8.73	-	-	-	-
DRB1* 16	147	6.61	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.9. Diyabetik Nefropati ve Hipertansiyon ‘a Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Diyabetik nefropati ve Hipertansiyon ‘a bağlı KBH görülen bireylerde 8 farklı HLA-A alleli, 3 farklı HLA-B ve 7 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.10).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-A\*01 (%16.66), A\*11 (%16.66) eşit sayıda olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-B\*51 (%25.00) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta

bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-DRB1\*11 (%22.22), DRB1\*13 (%19.44), DRB1\*03 (%12.00) iken HLA-DRB1\*04 (%11.11) ve HLA-DRB1\*15 (%11.11) alleleri eşit sayıda olarak bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-A\*11 ( $p=0.001$ ), alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

**Tablo 4.10.** Diyabetik nefropati ve Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		DM,HT,2n=36		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	6	16.66	1.95 (0.72-4.97 )	0.144
A* 02	673	28.66	3	8.33	0.77 (0.33-1.72)	0.615
A* 03	245	11.02	3	8.33	0.73 (0.18-2.52)	0.791
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	6	16.66	3.63 (1.33-9.37)	0.001
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	-	-	-	-
A* 24	334	15.03	2	5.55	0.33 (0.05-1.42)	0.177
A* 25	7	0.31	-	-	-	-
A* 26	154	6.93	2	5.55	0.79 (0.13-3.41)	1.000
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	-	-	-	-
A* 30	75	3.37	1	2.77	2.60 (0.62-9.12)	0.125
A* 31	28	1.26	-	-	-	-
A* 32	108	4.86	-	-	-	-
A* 33	70	3.15	-	-	-	-
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	-	-	-	-
A* 68	99	4.45	1	2.77	0.61 ( 0.03- 4.22 )	1.000
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	-	-	-	-
B* 08	60	5.13	1	2.77	3.28 (0.78-11.57)	0.076
B* 13	84	3.78	-	-	-	-
B* 14	34	1.53	-	-	-	-



**Tablo 4.10.** Diyabetik Nefropati, Hipertansiyon Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		DM,HT,2n=36		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
B* 18	129	5.80	2	5.55	-	1.000
B* 15	99	4.45	-	-	-	-
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	-	-	-	-
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	-	-	-	-
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	-	-	-	-
B* 39	72	3.42	-	-	-	-
B* 40	121	5.44	-	-	-	-
B* 41	42	1.89	-	-	-	-
B* 44	182	8.19	-	-	-	-
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	-	-	-	-
B* 49	66	2.97	-	-	-	-
B* 50	50	2.25	-	-	-	-
B* 51	282	12.69	7	25.00	2.29 ( 0.99-5.16)	0.041
B* 52	74	3.33	-	-	-	-
B* 53	2	0.09	-	-	-	-
B* 55	60	2.7	-	-	-	-
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	-	-	-	-
B* 58	25	1.12	-	-	-	-
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	-	-	-	-
DRB1* 03	149	6.7	4	12.00	2.24 (0.76-6.16)	0.940
DRB1* 04	278	12.51	3	11.11	0.87 (0.26-2.61)	1.000
DRB1* 07	237	10.66	1	2.77	0.49 (0.08-2.12)	0.422
DRB1* 08	66	2.97	-	-	-	-
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.10.** Diyabetik Nefropati ve Hipertansiyon Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		DM,HT,2n=36		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
<b>DRB1* 11</b>	438	19.71	6	22.22	1.16 (0.49-12.69)	0.859
<b>DRB1* 12</b>	34	1.53	-	-	-	-
<b>DRB1* 13</b>	350	15.75	4	19.44	1.29(0.51 –3.11)	0.709
<b>DRB1* 14</b>	146	6.57	-	-	-	-
<b>DRB1* 15</b>	194	8.73	3	11.11	1.31 ( 0.39 – 3.92 )	0.551
<b>DRB1* 16</b>	147	6.61	1	2.77	0.40 ( 0.02-2.76 )	0.728

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.10. Ürolojik Anomaliler'e Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Ürolojik Anomaliler'e bağlı KBH görülen hasta bireylerde 13 farklı HLA-A alleli, 26 farklı HLA-B ve 13 farklı HLA-DRB1 alleli bulunmuştur (Tablo 4.11).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02 (%20.94), A\*24(%17.87), HLA-A\*01 (%14.80), olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-B\*35 (%17.03) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-DRB1\*11 (%22.90) , DRB1\*04 (%13.68) olarak tespit edilmiştir.

İstatistiksel verilere göre HLA-A\*02 ( $p=0.0003$ ), HLA-A\*01 ( $p=0.001$ ), HLA-B\*08 ( $p=0.001$ ), HLA-B\*45 ( $p=0.008$ ), HLA-B\*57 ( $p=0.003$ ), HLA-DRB1\*01 ( $p=0.0001$ ), HLA-DRB1\*03 ( $p=0.003$ ), HLA-DRB1\*13 ( $p=0.004$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-A\*02( $p=0.0003$ ), HLA-DRB1\*01( $p=0.0001$ ), HLA-DRB1\*13 ( $p=0.004$ ) allelleri negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.11.** Ürolojik Anomali Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		ÜROLOJİK ANOMALİLER,2n=358		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR(95%CI)	p
A* 01	207	9.31	13	14.8	1.69 (1.21-2.47)	0.001
A* 02	673	28.66	25	20.94	0.61 (0.46-0.81)	0.0003
A* 03	245	11.02	5	3.63	0.87 (0.59-1.29)	0.539
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	10	8.37	1.66 (1.07-2.57)	0.022
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	2	0.55	0.61 (0.26-1.40)	0.286
A* 24	334	15.03	34	17.87	1.23 (0.91-1.67)	0.192
A* 25	7	0.31	-	-	-	-
A* 26	154	6.93	12	9.35	0.47 (0.24-0.87)	0.014
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	1	0.27	0.67 (0.20-1.97)	0.588
A* 30	75	3.37	1	0.27	1.17 (0.62-2.14)	0.719
A* 31	28	1.26	2	0.55	1.34 (0.49-3.41)	0.459
A* 32	108	4.86	5	3.63	1.41 (0.87-2.27)	0.180
A* 33	70	3.15	1	0.27	0.81 (0.40-1.65)	0.659
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	2	0.55	2.07 (0.29-11.35)	0.307
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	7	4.18	0.92 (0.53-1.59)	0.860
B* 08	60	5.13	12	8.14	2.36 (1.38-3.99)	0.001
B* 13	84	3.78	1	0.27	1.11 (0.61-2.00)	0.821
B* 14	34	1.53	1	0.27	1.66 (0.73-3.64)	0.259
B* 15	99	4.45	7	4.18	1.07 (0.61-1.86)	0.911
B* 18	129	5.80	4	2.11	1.17 (0.72-1.87)	0.584
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.11.** Ürolojik Anomali Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları  
(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		ÜROLOJİK ANOMALİLER,2n=358		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR(95%CI)	p
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	60	17.03	0.99 (0.73-1.35)	0.966
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	4	2.11	0.83 (0.25-2.48)	1.00
B* 38	83	3.73	1	0.27	1.21 (0.67-2.15)	0.586
B* 39	72	3.42	5	2.23	0.42 (0.15-1.09)	0.080
B* 40	121	5.44	7	4.18	0.35 (0.15-0.771)	0.004
B* 41	42	1.89	5	2.23	1.19 (0.51-2.65)	0.816
B* 44	182	8.19	1	0.27	0.56(0.32-0.95)	0.030
B* 45	1	0.04	2	0.55	12.48(0.89-349.09)	0.008
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	1	0.27	0.20 (0.01-1.40)	0.112
B* 49	66	2.97	3	0.90	0.28 (0.07-0.91)	0.032
B* 50	50	2.25	2	0.55	1.51 (0.75-2.96)	0.281
B* 51	282	12.69	3	0.90	1.47 (1.08-2.00)	0.014
B* 52	74	3.33	8	3.02	1.54 (0.87-2.67)	0.145
B* 53	2	0.09	2	0.55	6.24 (0.63-61.88)	0.095
B* 55	60	2.7	9	5.51	0.93 (0.43-1.96)	0.979
B* 56	10	0.45	1	0.27	0.62 (0.03-4.68)	1.000
B* 56	10	0.45	1	0.27	0.62 (0.03-4.68)	1.000
B* 57	4	0.18	5	2.23	7.85 (1.83-34.89)	0.003
B* 58	25	1.12	1	0.27	0.25 (0.01-1.70)	0.246
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	6	3.46	0.30 (0.17-0.52)	0.0001
DRB1* 03	149	6.7	20	11.17	1.75 (1.19-2.57)	0.003
DRB1* 04	278	12.51	29	13.68	1.11 (0.79-1.55)	0.592
DRB1* 07	237	10.66	3	0.90	0.82 (0.55-1.23)	0.368
DRB1* 08	66	2.97	3	0.90	0.56 (0.22-1.35)	0.227
DRB1* 09	27	1.21	3	0.90	0.69 (0.17-2.38)	0.789
DRB1* 10	64	2.88	1	0.27	0.97 (0.46-1.97)	0.936
DRB1* 11	438	19.71	42	22.90	1.21 (0.92-1.59)	0.184
DRB1* 12	34	1.53	4	2.11	0.73 (0.22-2.16)	0.714
DRB1* 13	350	15.75	15	9.77	0.58 (0.39-0.85)	0.004
DRB1* 14	146	6.57	11	6.86	0.89 (0.54-1.45)	0.698
DRB1* 15	194	8.73	10	5.78	1.31 (0.90-1.91)	0.163
DRB1* 16	147	6.61	4	2.11	0.79 (0.47-1.32)	0.412

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.11. Genetik Hastalıklar'a Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Genetik Hastalıklar'a bağlı KBH görülen hasta bireylerde 11 farklı HLA-A alleli, 4 farklı HLA-B ve 6 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.12).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-B\*35 (%15.32), HLA-B\*44 (%13.46) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-DRB1\*11 (%13.46) , DRB1\*03 (%11.53)olarak bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-A\*33 ( $p=0.008$ ) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

**Tablo 4.12.** Genetik hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		GENETİK HASTALIKLAR,2n=48		İstatistiksel Analiz	
	Allel	AF (%)	Allel	AF (%)	OR(95%CI)	p
A* 01	207	9.31	3	6.25	1.54 (0.46-6.27 )	0.618
A* 02	673	28.66	2	4.16	1.30 (0.65-2.66)	0.582
A* 03	245	11.02	2	4.16	1.07 (0.40-3.09 )	0.920
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	-	-	-	-
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	-	-	-	-
A* 24	334	15.03	2	4.16	0.88 (0.39-2.06)	0.912
A* 25	7	0.31	1	2.08	0.15 (0.02 -3.28 )	0.157
A* 26	154	6.93	2	4.16	1.71 (0.40-10.30)	0.769
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	-	-	-	-
A* 30	75	3.37	1	2.08	1.64 (0.24-32.45)	1.000
A* 31	28	1.26	1	2.08	0.60 (0.08-12.09)	0.464
A* 32	108	4.86	2	4.16	1.18 ( 0.27 – 7.09 )	1.000
A* 33	70	3.15	4	8.33	46.13(10.81-185.53)	0.0008
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	-	-	-	-
A* 68	99	4.45	3	6.25	0.70(0.20-2.87 )	0.474

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.12.** Genetik Hastalık gurubu ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları  
(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		GENETİK HASTALIKLAR,2n=48		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	-	-	-	-
B* 08	60	5.13	-	-	-	-
B* 13	84	3.78	-	-	-	-
B* 14	34	1.53	1	2.08	0.36 (0.08-2.22)	0.175
B* 15	99	4.45	-	-	-	-
B* 18	129	5.80	-	-	-	-
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	1	2.08	0.49(0.02-3.6)	0.720
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	8	15.32	1.47(0.70-3.02)	0.359
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	-	-	-	-
B* 44	182	8.19	5	13.46	0.77 (0.29-2.23)	0.590
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	-	-	-	-
DRB1* 03	149	6.7	4	11.53	0.62 (0.23-1.80)	0.374
DRB1* 04	278	12.51	2	3.84	0.76 (0.32-1.87)	0.660
DRB1* 07	237	10.66	-	-	-	-
DRB1* 08	66	2.97	-	-	-	-
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	2	3.84	0.68 (0.16-4.15)	0.649
DRB1* 11	438	19.71	5	13.46	0.54 (0.28-1.05)	0.072
DRB1* 12	34	1.53	-	-	-	-
DRB1* 13	350	15.75	-	-	-	-
DRB1* 14	146	6.57	-	-	-	-
DRB1* 15	194	8.73	1	1.92	0.67(0.27-1.77 )	0.309
DRB1* 16	147	6.61	1	1.92	3.33(0.49-65.42)	0.367

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.12. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne bağlı KBH görülen bireylerde 8 farklı HLA-A alleli, 6 farklı HLA-B ve 6 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.13).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-A\*02 (%29.31) iken A\*01 (%13.79) ve A\*03 (%13.79) allelleri ise eşit olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel sırasıyla HLA-B\*35 (%15.50), HLA-B\*51 (%10.06) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-DRB1\*04 (%18.96), DRB1\*11 (%10.06) ve DRB1\*15 (%10.06) allelleri eşit sayıda olarak bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-B\*52 ( $p=0.002$ ) alleli hastalıkla pozitif ilişkili olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.13.** Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=2222		FMF,2n=58		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	6	13.79	1.54 (0.46-6.27 )	0.618
A* 02	673	28.66	12	29.31	1.30 (0.65-2.66)	0.582
A* 03	245	11.02	6	13.79	1.07 (0.40-3.09 )	0.920
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	1	1.72	0.83 (0.24-3.38)	0.737
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	2	3.44	1.53 (0.22-30.24)	1.000
A* 24	334	15.03	2	3.44	0.88 (0.39-2.06)	0.912
A* 25	7	0.31	-	-	-	-
A* 26	154	6.93	1	1.72	1.71 (0.40-10.30)	0.769
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	-	-	-	-
A* 30	75	3.37	-	-	-	-
A* 31	28	1.26	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.13.** Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları'nda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		FMF,2n=58		İstatistiksel Analiz	
	Allel	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 32	108	4.86	-	-	-	-
A* 33	70	3.15	1	1.72	0.54(0.03-3.68)	1.000
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	-	-	-	-
A* 68	99	4.45	-	-	-	-
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
B* 14	34	1.53	-	-	-	-
B* 15	99	4.45	1	1.72	2.03(0.30-40.03 )	0.720
B* 18	129	5.80	1	1.72	2.03(0.30-40.03 )	0.720
B* 21	4	0.18	-	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	-	-	-	-
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	7	15.5	0.68 (0.33-1.43)	0.359
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	-	-	-	-
B* 39	72	3.42	-	-	-	-
B* 40	121	5.44	-	-	-	-
B* 41	42	1.89	-	-	-	-
B* 44	182	8.19	-	-	-	-
B* 45	1	0.04	-	-	-	-
B* 47	6	0.27	-	-	-	-
B* 48	30	0.36	-	-	-	-
B* 49	66	2.97	-	-	-	-
B* 50	50	2.25	-	-	-	-
B* 51	282	12.69	5	10.06	1.02 (0.41-2.68)	0.857
B* 52	74	3.33	3	3.44	0.63(2.04-18.15)	0.002
B* 53	2	0.09	-	-	-	-
B* 55	60	2.7	1	1.72	0.64 (0.15-3.89)	0.379
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	-	-	-	-
B* 58	25	1.12	-	-	-	-
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı



**Tablo 4.13.** Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		FMF, 2n=58		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
DRB1* 01	297	4.05	2	3.44	0.48(0.15-1.39)	0.214
DRB1* 03	149	6.7	1	1.72	0.62 (0.23-1.80)	0.374
DRB1* 04	278	12.51	6	18.96	0.76 (0.32-1.87)	0.660
DRB1* 07	237	10.66	-	-	-	-
DRB1* 08	66	2.97	-	-	-	-
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	1	1.72	0.68 (0.16-4.15)	0.649
DRB1* 11	438	19.71	5	10.06	0.54 (0.28-1.05)	0.072
DRB1* 12	34	1.53	-	-	-	-
DRB1* 13	350	15.75	-	-	-	-
DRB1* 14	146	6.57	-	-	-	-
DRB1* 15	194	8.73	5	10.06	0.67(0.27-1.77)	0.309
DRB1* 16	147	6.61	1	1.72	3.33(0.49-65.42)	0.367
DRB1* 51	1	0.04	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.13. Etiyolojisi Bilinmeyen KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Etiyolojisi bilinmeyen KBH görülen hasta bireylerde 16 farklı HLA-A alleli, 21 farklı HLA-B ve 13 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir(Tablo 4.14).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleler sırasıyla HLA-A\*24 (%18.50) iken A\*02(%13.57) ve A\*03(%10.14) allelleri olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel sırasıyla HLA-B\*51(%17.14), HLA-B\*35 (%12.42), B\*44(%11.42) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen allelleri sırasıyla HLA-DRB1\*11 (%16.71), ve DRB1\*04 (%15.42), DRB1\*15(%13.00) allelleri bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-A\*11 ( $p=0.0003$ ), HLA-DRB1\*15 ( $p=0.018$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-A\*02 ( $p=0.0003$ ), HLA-DRB1\*01 ( $p=0.001$ ), HLA-DRB1\*13 ( $p=0.030$ ) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.14.** Etiyolojisi Bilinmeyen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=2222		BİLİNMEYEN,2n=798		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	33	9.00	1.08 (0.59-1.97)	0.904
A* 02	673	28.66	119	13.57	0.36 (0.21-0.60)	0.0003
A* 03	245	11.02	94	10.14	1.12(0.64-1.93)	0.787
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 11	116	5.22	71	12.85	2.68(1.52-4.67)	0.0003
A* 13	-	-	1	-	-	-
A* 20	-	-	1	-	-	-
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	7	2.85	1.62(0.67-3.74)	0.218
A* 24	334	15.03	126	18.50	1.29 (0.81-2.04)	0.312
A* 25	7	0.31	4	1.42	1.59(0.39-6.06)	0.495
A* 26	154	6.93	17	8.56	0.29(0.17-0.50)	0.008
A* 28	1	0.04	-	-	-	-
A* 29	37	1.66	12	4.71	1.20(0.57-2.46)	0.736
A* 30	75	3.37	-	-	-	-
A* 31	28	1.26	12	4.71	2.30(0.68-7.03)	0.117
A* 32	108	4.86	11	3.71	0.58 (0.18-1.65)	0.380
A* 33	70	3.15	13	5.40	0.22(0.01-1.48)	0.124
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 66	6	0.27	5	-	-	-
A* 68	99	4.45	11	3.85	1.13 (0.47-2.57)	0.927
A* 69	4	0.18	-	-	-	-
A* 74	14	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	14	3.57	1.29 (0.31-4.51)	0.728
B* 08	60	5.13	6	1.42	1.61 (0.62-3.97)	0.281
B* 13	84	3.78	3	1.42	2.61 (0.61-9.45)	0.129
B* 14	34	1.53	4	1.42	?	1.000
B* 15	99	4.45	8	3.57	0.79 (0.28-2.07)	0.777
B* 18	129	5.80	4	1.42	0.93 (0.13-3.47)	1.000
B* 21	4	0.18	2	-	-	-
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	13	2.14	0.51(0.13-1.68)	0.344
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	-	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	120	12.42	0.97 (0.60-1.57)	0.994
B* 37	30	1.35	-	-	-	-
B* 38	83	3.73	21	5.71	1.56(0.68-3.42)	0.340
B* 39	72	3.42	6	1.42	0.43 (0.07-1.82)	0.318
B* 40	121	5.44	25	1.42	0.25(0.4-1.05)	0.602

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.14.** Etiyolojisi Bilinmeyen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları(Tablonun devamı)

HLA	Kontrol, 2n=2222		BILINMEYEN, 2n=798		İstatistiksel Analiz	
	Allel	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
B* 41	42	1.89	11	0.71	0.37(0.02-2.54)	0.514
B* 44	182	8.19	22	11.42	1.45 (0.81-2.55)	0.236
B* 48	30	0.36	3	0.78	0.53(0.03-3.63)	1.000
B* 49	66	2.97	29	0.78	1.21(0.42-3.19)	0.609
B* 50	50	2.25	-	-	-	-
B* 51	282	12.69	10	16.71	1.42 (0.88-2.29)	0.164
B* 52	74	3.33	-	-	-	-
B* 53	2	0.09	3	-	-	-
B* 55	60	2.7	12	1.42	0.52(0.09-2.20)	0.582
B* 56	10	0.45	-	-	-	-
B* 57	4	0.18	11	1.42	8.04(1.01-51.32)	0.044
B* 58	25	1.12	-	-	-	-
B* 59	12	0.54	-	-	-	-
B* 60	1	0.01	-	-	-	-
B* 63	20	0.9	-	-	-	-
B* 64	2	0.09	-	-	-	-
B* 67	2	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.04	-	-	-	-
B* 78	7	0.31	-	-	-	-
DRB1* 01	297	4.05	24	3.57	0.24(0.09-0.61)	0.001
DRB1* 03	149	6.7	41	3.57	1.67 (0.91-3.01)	0.101
DRB1* 04	278	12.51	115	15.42	1.59 (1.00-2.54)	0.051
DRB1* 07	237	10.66	13	0.78	0.71 (0.36-1.38)	0.363
DRB1* 08	66	2.97	5	2.14	0.72(0.18-2.39)	0.796
DRB1* 09	27	1.21	-	-	-	-
DRB1* 10	64	2.88	4	1.42	0.49(0.08-2.06)	0.431
DRB1* 11	438	19.71	114	16.71	1.06 (0.68-1.65)	0.857
DRB1* 12	34	1.53	1	-	-	-
DRB1* 13	350	15.75	38	1.42	0.50 (0.26-0.94)	0.030
DRB1* 14	146	6.57	5	1.42	0.98 (0.46-2.03)	0.912
DRB1* 15	194	8.73	19	13.00	1.84 (1.10-3.07)	0.018
DRB1* 16	147	6.61	33	3.57	0.52 (0.19-1.35)	0.212

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

#### 4.1.14. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanısı Almış Tüm Hasta Grubunda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

KBH görülen hasta bireylerde 17 farklı HLA-A alleli, 30 farklı HLA-B ve 11 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir (Tablo 4.15).

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleler sırasıyla HLA-A\*03(%22.00), HLA-A\*02 (%15.01), A\*01(%12.00) , A\*24(%11.70), allelleri olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-B\*35 (%24.00) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-DRB1\*12 (%20.43), DRB1\*04 (%12.00) allelleri bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-A\*01(p=0.0002), HLA-A\*03(p=0.003), HLA-A\*11(p=0.0007), HLA-B\*35(p=0.001), HLA-B\*27(p=0.001), HLA-B\*57(p=0.005), HLA-DRB1\*01(p=0.001),HLA-DRB1\*04(p=0.009),HLADR1\*14(p=0.001),hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*01(p=0.001)HLA-A\*02(p=0.001), HLA-A\*24(p=0.0001), HLA-A\*26(p=0.0001), HLA-B\*07(p=0.001), HLA-B\*08(p=0.003), HLA-B\*51(p=0.001), HLA-DRB1\*13(p=0.001), DRB1\*11(p=0.001), HLA-DRB1\*03(p=0.001) allelleri hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.15.** Tüm Kronik Böbrek Hastaları'nda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=2222		KBH, 2n=2158		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 01	207	9.31	112	12.00	10.53 (0.42-0.68)	0.0002
A* 02	673	28.66	118	15.01	0.13 (0.11-0.16)	0.001
A* 03	245	11.02	150	22.00	0.60(0.48-0.75)	0.003
A* 08	1	0.04	-	-	-	-
A* 09	-	-	2	-	-	-
A* 11	116	5.22	50	5.91	1.40(0.34-4.80)	0.0007
A* 22	1	0.04	-	-	-	-
A* 23	70	3.15	52	6.52	0.76(0.52-1.11)	0.162
A* 24	334	15.03	103	11.70	0.20(0.22-0.36)	0.0001
A* 25	7	0.31	13	0.60	1.92(0.71-5.31)	0.235
A* 26	154	6.93	20	1.50	0.13 (0.08-0.22)	0.0001

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.15.** Tüm Kronik Böbrek Hastaları'nda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol, 2n=2222		KBH, 2n=2158		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
A* 28	1	0.04	1	0.18	1.03(0.02-37.59)	1.000
A* 29	37	1.66	28	1.89	0.78(0.46-1.31)	0.378
A* 30	75	3.37	23	1.61	0.31(0.19-0.50)	0.125
A* 33	70	3.15	19	4.00	0.27(0.16-0.46)	0.122
A* 34	4	0.18	-	-	-	-
A* 39	3	0.13	-	-	-	-
A* 69	4	0.18	5	0.55	1.29(0.30-5.69)	0.750
A* 74	14	0.63	2	0.23	0.15(0.02-0.67)	0.127
A* 80	1	0.04	-	-	-	-
B* 07	114	5.13	31	4.62	0.27(0.18-0.41)	0.001
B* 08	60	5.13	30	4.05	0.51(0.32-0.81)	0.003
B* 13	84	3.78	22	3.82	0.26(0.16-0.43)	1.000
B* 14	34	1.53	41	5.00	1.25(0.77-2.02)	0.408
B* 15	99	4.45	29	4.00	0.29(0.19-0.45)	1.000
B* 18	129	5.80	37	6.00	0.28 (0.19-0.42)	0.733
B* 21	4	0.18	1	0.18	0.26(0.01-2.42)	0.374
B* 22	2	0.09	-	-	-	-
B* 25	1	0.04	-	-	-	-
B* 27	92	4.14	29	5.00	0.32(0.20-0.49)	0.001
B* 30	1	0.04	-	-	-	-
B* 31	1	0.04	-	-	-	-
B* 33	2	0.09	-	-	-	-
B* 35	374	16.83	157	24.00	0.39 (0.32-0.47)	0.001
B* 36	1	0.04	-	-	-	-
B* 37	30	1.35	10	0.69	0.34(0.16-0.73)	0.003
B* 38	83	3.73	10	0.69	0.12 (0.06-0.24)	0.235
B* 39	72	3.42	13	0.74	0.18(0.10-0.34)	1.000
B* 40	121	5.44	25	2.65	0.20(0.12-.32)	0.498
B* 41	42	1.89	26	3.00	0.63(0.38-1.06)	0.860
B* 44	182	8.19	39	7.68	0.21 (0.14-0.30)	1.000
B* 45	1	0.04	1	0.18	?	1.000
B* 47	6	0.27	2	0.27	0.34(0.05-1.86)	0.289
B* 48	30	0.36	10	0.69	0.34(0.16-0.73)	0.003
B* 49	66	2.97	16	2.00	0.24(0.14-0.43)	0.123
B* 50	50	2.25	21	4.00	0.43(0.25-0.73)	0.251
B* 51	282	12.69	20	3.70	0.06 (0.04-0.10)	0.001
B* 52	74	3.33	20	3.70	0.27(0.16-0.46)	0.265
B* 53	2	0.09	10	0.69	5.17(1.07-34.15)	0.382
B* 54	-	-	1	0.23	-	-
B* 55	60	2.7	24	4.86	2.77(0.66-9.69)	0.109
B* 56	10	0.45	4	0.13	0.41(0.11-1.42)	0.198
B* 57	4	0.18	27	5.62	7.03(2.34-23.69)	0.005
B* 58	25	1.12	18	2.43	0.74(0.39-1.41)	0.410
B* 59	12	0.54	-	-	-	-

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

**Tablo 4.15.** KBH hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Tablonun devamı)

HLA	Kontrol,2n=2222		KBH,2n=2158		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR ( 95%CI)	p
<b>B* 60</b>	1	0.01	-	-	-	-
<b>B* 63</b>	20	0.9	-	-	-	-
<b>B* 64</b>	2	0.09	-	-	-	-
<b>B* 67</b>	2	0.09	2	0.09	1.30(0.10-10.19)	1.000
<b>B* 73</b>	1	0.04	2	0.09	2.06(0.15-57.36)	0.619
<b>B* 78</b>	7	0.31	-	-	-	-
<b>DRB1* 01</b>	297	4.05	21	5.00	0.06(0.04-0.10)	0.001
<b>DRB1* 03</b>	149	6.7	35	6.00	0.23 (0.16-0.34)	0.001
<b>DRB1* 04</b>	278	12.51	100	12.00	3.13 (1.53-6.35)	0.009
<b>DRB1* 07</b>	237	10.66	20	3.70	0.20 (0.01-1.38)	0.121
<b>DRB1* 08</b>	66	2.97	24	2.00	0.37(0.22-0.60)	1.000
<b>DRB1* 09</b>	27	1.21	11	0.41	0.42(0.19-0.88)	0.018
<b>DRB1* 10</b>	64	2.88	13	2.19	0.20(0.11-0.38)	1.000
<b>DRB1* 11</b>	438	19.71	45	6.34	0.09 (0.06-0.12)	0.001
<b>DRB1* 12</b>	34	1.53	18	20.43	0.54(0.29-0.99)	0.046

AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

Çalışmamızdaki bulgularımızın bir özeti tablo 4.16 'da verilmiştir.

**Tablo 4.16.** Kronik Böbrek Hastalarının Etiyolojilerine Göre HLA Doku Tipleri

Hastalık	HLA Allel Frekansı (%)	Pozitif İlişkili Alleller	Negatif İlişkili Alleller
Bilinmeyen	HLA-A*24 (%18.50), HLA-B*51(%17.14), HLA-DRB1*11(%16.71)	HLA-A*11 (p=0.0003), HLA-DRB1*15 (p=0.018)	HLA-A*02(p=0.0003), HLA-DRB1*01(p=0.001), HLA-DRB1*13 (p=0.030)
Hipertansiyon	HLA-A*02 (%24.75), HLA-B*35 (%21.79), HLA-DRB1*11 (19.23)	HLA-A*02 (p=0.032), HLA-DRB1*01 (p=0.005) HLA-DRB1*03 (p=0.001)	HLA-DRB1*13 (p=0.007)
Ürolojik Anomaliler	HLA-A*02 (%20.94), HLA-B*35 (%17.03), HLA-DRB1*04 (%20.95)	HLA-A*02 (p=0.0003), HLA-A*01 (p=0.001), HLA-B*08 (p=0.001), HLA-B*45 (p=0.008), HLA-B*57 (p=0.003), HLA-DRB1*01(p=0.0001), HLA-DRB1*03(p=0.003),	HLA-A*02 (p=0.0003), HLA-DRB1*13(p=0.004)
Tübülointerstisyel nefrit	HLA-A*02 (%23.81), HLA-B*35 (%16.66), HLA-DRB1*04 (%20.95)	HLA-A*24 (p=0.002), HLA-B*38 (p=0.021), HLA-DRB1*04 (p=0.0009)	-

**Tablo 4.16.** Kronik Böbrek Hastalarının Etiyolojilerine Göre HLA Doku Tipleri(Tablonun devamı)

<b>Hastalık</b>	<b>HLA Allel Frekansı (%)</b>	<b>Pozitif İlişkili Alleller</b>	<b>Negatif İlişkili Alleller</b>
Konjenital Böbrek Anomalisi	HLA-A*02 (% 22.00) , HLA- B*07 (% 12.00), HLA-DRB1*04 (% 12.50)	HLA-A*23 (p=0.0002), HLA-A*24 (p=0.004), HLA-A*29 (p=0.0009), HLA-A*32 (p=0.007), HLA-DRB1*14 (p=0.0001)	HLA-DRB1*13 (p=0.001)
Diyabetik Nefropati ve Hipertansiyon	HLA-A*01 (%16.66), HLA-B*51 (%25.00), HLA-DRB1*11 (%22.22)	HLA-A*11 (p=0.001)	-
Nefroloitiazis	HLA-A*02 (%22.60), HLA-B*35 (%15.06), HLA-DRB1*11 (%22.60)	HLA-A*24(p=0.013), HLA-B*52 (p=0.003), HLA-B*18(p=0.005), HLA-DRB1*01(p=0.005)	HLA-DRB1*13(p=0.030)
Polikistik Böbrek Hastalıkları	HLA-A*02 (%27.00), HLA-B*35 (%16.91), HLA-DRB1*04 (%18.08)	HLA-A*24 (p=0.0003), HLA- A*26 (p=0.0006), HLA-A*03 (p=0.001) , HLA-A*32 (p=0.001), HLA-B*57 (p=0.0001), HLA-B*51 (p=0.001), HLA-B*41 (p=0.009)	HLA-DRB1*13(p=0.005), HLA-DRB1*01(p=0.0009), HLA-DRB1*11(p=0.007)



**Tablo 4.16.** Kronik Böbrek Hastalarının Etiyolojilerine Göre HLA Doku Tipleri(Tablonun devamı)

<b>Hastalık</b>	<b>HLA Allel Frekansı (%)</b>	<b>Pozitif İlişkili Alleller</b>	<b>Negatif İlişkili Alleller</b>
Genetik hastalıklar	HLA-B*35 (% 15.32), HLA-DRB1*11 (% 13.46)	HLA-A*33 (p=0.008)	-
Diyabetik nefropati	HLA-A*02 (% 17.74), HLA-B*35(%17.74), HLA-DRB1*04 (% 27.41)	HLA-A*66 (p=0.018), HLA-B*55 (p=0.029), HLA-B*08 (p=0.029), HLA-DRB1*04 (p=0.001), HLA-DRB1*03 (p=0.009)	HLA-DRB1*07(p=0.036)
Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)	HLA-A*02 (% 29.31), HLA-B*35 (% 15.50), HLA-DRB1*04 (% 18.96)	HLA-B*52 (p=0.002)	-
Glomerüler hastalıklar	HLA-A*24 (% 36.53), HLA-B*35 (% 17.39), HLA-DRB1*11 (% 30.76),	HLA-A*24 (p=0.003)	-
Amiloidozis	HLA-A*01 (% 29.00), HLA-B*35 (% 20.83), HLA-DRB1*04(%20.83)	HLA-A*01 (p=0.005), HLA-DRB1*04 (p=0.024)	-

**Tablo 4.16.** Kronik Böbrek Hastalarının Etiyolojilerine Göre HLA Doku Tipleri(Tablonun devamı)

<b>Hastalık</b>	<b>HLA Allel Frekansı (%)</b>	<b>Pozitif İlişkili Alleller</b>	<b>Negatif İlişkili Alleller</b>
Kronik Böbrek Hastalarının Tamamı	HLA-A*03(% 22.00), HLA-B*35 (% 24.00), HLA-DRB1*12 (% 20.43)	HLA-A*01(p=0.0002), HLA-A*03(p=0.003), HLA-A*11(p=0.0007 HLA-B*35(p=0.001), HLA-B*27(p=0.001), HLA-B*57(p=0.005), HLA-DRB1*01(p=0.001), HLA-DRB1*04(p=0.009), HLA-DRB1*14(p=0.001)	HLA-A*02(p=0.001), HLA-A*24(p=0.0001), HLA-A*26(p=0.0001), HLA-B*07(p=0.001), HLA-B*08(p=0.003), HLA-B*51(p=0.001), HLA-DRB1*03(p=0.001), HLA-DRB1*11(p=0.001),

#### 4.2. PRA Sınıf I Pozitif, PRA Sınıf II Negatif Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

2010-2015 Yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalına başvurmuş, KBH tanısı almış hastaların %3'ünü oluşturan PRA Class I pozitif PRA Class II negatif 35 hastanın HLA allel frekansları tablo 4.17'de gösterilmiştir.

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-A\*03 (%11.05)dir. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-DRB1\*04 (%11.05) olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.17.** PRA class I pozitif, PRA class II negatif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (AF: allel frekansı)

HLA	PRA CLASS I POZİTİF, 2n=70	
	Allel sayısı	AF (%)
A* 01	2	2.71
A* 02	9	13.50
A* 03	7	11.05
A* 11	2	3.05
A* 23	1	2.71
A* 24	1	2.00
A* 26	2	2.00
A* 28	1	1.00
A* 29	2	2.85
A* 30	1	1.00
A* 31	1	1.28
A* 32	1	1.71
A* 66	2	2.05
A* 68	2	2.05
B* 07	1	1.70
B* 08	2	2.05
B* 13	1	1.22
B* 15	2	2.85
B* 18	1	1.00
B* 27	2	3.28
B* 35	2	2.00
B* 41	2	2.85
B* 44	1	1.71
B* 46	1	1.42
B* 48	2	2.85
DRB1* 01	1	0.71
DRB1* 03	1	4.28
DRB1* 04	7	11.05
DRB1* 07	2	10.0

**Tablo 4.17.** PRA class I pozitif, PRA class II negatif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (AF: allel frekansı)(Tablonun devamı)

HLA	PRA CLASS I POZİTİF, 2n=70	
	Allel sayısı	AF (%)
DRB1* 08	1	1.42
DRB1* 10	1	1.42
DRB1* 11	1	2.14
DRB1* 12	1	1.42
DRB1* 13	2	2.14

#### 4.3. PRA Sınıf II Pozitif, PRA Sınıf I Negatif Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

2010-2015 Yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalına başvurmuş, KBH tanısı almış hastaların %4'ünü oluşturan PRA Class I pozitif, PRA class II negatif 51 hastanın HLA allel frekansları tablo 4.18' de gösterilmiştir.

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02 (%22.58), HLA-A\*24 (%19.60) dür. HLA-B grubunda en sık görülen allel HLA-B\*35 (%10.68) olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.18.** PRA class II pozitif, PRA class I negatif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (AF: allel frekansı)

HLA	PRA CLASS II POZİTİF, 2n=102	
	Allel sayısı	AF (%)
A* 01	2	2.08
A* 02	22	22.58
A* 03	2	2.90
A* 11	2	2.90
A* 23	1	1.96
A* 24	19	19.60
A* 25	1	0.98
A* 26	2	2.00
A* 32	1	1.02
A* 33	2	2.94
B* 07	1	1.20
B* 08	1	1.20
B* 15	1	1.92
B* 18	2	2.04
B* 27	1	0.98
B* 35	15	15.68

**Tablo 4.18.** PRA class II pozitif, PRA class I negatif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (AF: allel frekansı)(Tablonun devamı)

HLA	PRA CLASS II POZİTİF, 2n=102	
	Allel sayısı	AF (%)
<b>B* 38</b>	2	2.06
<b>B* 40</b>	1	1.02
<b>B* 41</b>	2	2.90
<b>B* 51</b>	2	2.62
<b>B* 52</b>	2	2.94
<b>DRB1* 01</b>	2	2.90
<b>DRB1* 03</b>	2	2.90
<b>DRB1* 04</b>	1	1.66
<b>DRB1* 07</b>	2	2.90
<b>DRB1* 08</b>	1	0.98
<b>DRB1* 10</b>	1	0.98
<b>DRB1* 11</b>	1	1.66
<b>DRB1* 12</b>	1	1.96
<b>DRB1* 13</b>	5	5.62
<b>DRB1* 14</b>	2	2.04

#### **4.4. PRA Sınıf I ve PRA Sınıf II Her İkiside Pozitif Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları**

2010-2015 Yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalına başvurmuş, KBH'nın %5'ini oluşturan PRA Class I ve PRA Class II pozitif 62 hastanın HLA allel frekansları tablo 4.19' de gösterilmiştir.

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02(%22.58), HLA-A\*24 (%10.10) dür. HLA-B grubunda en sık görülen allel HLA-B\*35(%12.38) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda en sık görülen allel HLA-DRB1\*11(%20.19) olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.19.** PRA class I ve PRA class II pozitif olan hastalarda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları af: allel frekansı

HLA	PRA CLASS I VE CLASS II	
	Allel sayısı	AF(%)
A* 01	2	6.45
A* 02	21	22.58
A* 03	2	2.74
A* 11	2	2.45
A* 23	2	2.22
A* 24	10	10.16
A* 25	1	0.80
A* 26	2	2.83
A* 29	1	1.61
A* 30	1	1.61
A* 31	1	1.61
A* 32	1	1.61
A* 33	1	1.83
A* 66	2	2.61
A* 68	2	2.83
B* 07	1	1.22
B* 08	1	1.22
B* 13	2	1.61
B* 15	1	1.03
B* 18	1	1.22
B* 27	5	4.06
B* 35	12	12.38
B* 38	2	2.45
B* 40	2	2.03
B* 41	2	2.41
B* 44	3	3.45
B* 48	1	0.80
B* 49	1	0.80
B* 50	1	1.64
B* 51	1	1.51
B* 52	2	2.41
B* 53	1	0.80
B* 54	1	0.80
B* 55	1	0.80
B* 56	2	1.61
DRB1* 01	3	3.64
DRB1* 03	2	2.45
DRB1* 04	5	5.93
DRB1* 07	1	1.06
DRB1* 08	2	2.41
DRB1* 10	2	2.22
DRB1* 11	20	20.19

## 5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığının ülkemizde ve dünyada sosyo-ekonomik maaliyeti yüksek, yaygın bir hastalık olduğu ve insidansının giderek arttığı yayınlarda bildirilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının (SDBH), hayatını tehdit eden bir durum olan üremiden kaçınmak için hastaların zorunlu olarak böbrek nakline ihtiyacı vardır (van Dijk ve ark., 2001). Günümüzde moleküler tekniklerin gelişmesiyle insan genomundaki en polimorfik gen bölgesi olan HLA ile hastalıklar arasındaki ilişkilerin araştırılması giderek önem kazanmaktadır. Bölgemizde ve ülkemizde birçok hastalık ile HLA arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli yayınlar literatürde mevcut olsada KBH ile HLA arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Ucar ve ark., 2012; Sonmez ve ark., 2010). Bizim çalışmamız da ise Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli birimine başvuran KBH'nın ülkemizin her bölgesinden başvurusu nedeniyle ülke ortalamasını yansıtacağından HLA allel dağılımı ile ve PRA arasındaki ilişkinin olup olmadığını belirlemeyi hedefledik.

Ülkemizde KBH ile ilgili etiyolojik bilgiler Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından araştırılmaktadır. Özellikle son yirmi yılda KBH'nin etiyolojisinde göreceli bir değişim olduğu TND tarafından bildirilmiştir. Geçmişte KBH'nın en önemli sebebi kronik glomerulonefrit iken (Yildirim ve ark., 2007) günümüzde aynı derneğin yaptığı çalışmalar ile 2015 yılı sonu itibarıyla KBH hastalarının etiyolojik nedenlere göre dağılımı diyabet %34.61, hipertansiyon %26.96, glomerulonefrit %5.93 olarak belirlenmiştir. 2009 yılında Süleymanlar ve ark. yaptığı bir çalışmada önde gelen etiyolojik neden diabetes mellitus'dur (%35), bunu sırasıyla hipertansiyon (%27), glomerulonefrit (%7), polikistik böbrek hastalığı (%3), piyelonefrit (%3), amiloidoz (%2) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %15'inde birincil hastalık belli değildir (Süleymanlar ve Rıza altıparmak, 2011). Bizim çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalına Organ Nakli polikliniklerine başvuran 1079 kronik böbrek yetmezliği hastalarının etiyolojik dağılımı etiyolojisi bilinmeyen %36.9, hipertansiyon %16.8, ürolojik anomaliler %16.6 olarak bulunmuştur.

Literatürde HLA sisteminin otoimmün hastalıkların, inflamatuvar barsak hastalığının, alerjilerin ve bazı diyabetik nefropati, IgA nefropati ve glomerülonefrit gibi böbrek hastalıklarının patogenezi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Dai ve ark., 2015) .

HLA polimorfizminin tanımlanması ve analizi, sadece SDBH yatkınlığı çalışmaları için değil, aynı zamanda SDBH'da doku naklinde doku alıcıları ve vericilerinin seçiminde kritik olan doku tiplene testidir. 2014 yılında Cao ve ark. yaptığı çalışmada HLA-A\*24, HLA-B\*55, HLA-B\*54, HLA-B\*40, HLADRB1\*04 alleleri Asya ülkelerinde SDBH ile ilişkilendirilmiştir (Cao ve ark., 2014). Bir başka çalışmada ise SDBH görülen bireylerde HLA-DRB1\*11 ve HLA-DRB1\*03 alleleri KBH ile pozitif ilişkili olarak bulunmuşken, HLA-DRB1\*08 allelini hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur (Dai ve ark., 2015). Crispim ve ark. SDBY'li hastalarda HLA-A\*78 ve HLA-DRB1\*11 allellerinin yüksek sıklıkta, HLA-B\*14 allelinin ise düşük sıklıkta olduğunu fakat bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Crispim ve ark., 2008).

Ayrıca yapılan araştırmalara göre Afrika, Amerika, İspanya, Asya gibi ülkelerde KBH riski daha yüksektir (<https://www.kidney.org/atoz/content/diabetes>, Erişim tarihi: 2 Mayıs 2017)

Türkiye de 2010 yılında Karahan ve ark. KBH görülen hasta gruplarında yaptığı çalışmada en sık rastlanan HLA alellerinin HLA-A\*02 (%43.8), HLA-DRB1\*11 (%43.8) ve HLA-B\*35 (%32.4) olduğu tespit edilmiştir (Karahan ve ark., 2010). Bizim çalışmamız da ise en sık görülen HLA alleleri HLA-A\*03 (%22.00), HLA-B\*35 (%24.00), HLA-DRB1\*12 (%20.43) olarak bulunmuştur. Bu allellerden HLA-A\*03 (p=0.003), HLA-B\*35 (p=0.001) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. HLA-A\*24 (p=0.0001), HLA-A\*26 (p=0.0001), HLA-B\*07 (p=0.001), HLA-B\*08 (p=0.003), HLA-B\*51 (p=0.001), HLA-DRB1\*13 (p=0.001), DRB1\*11 (p=0.001), HLA-DRB1\*03 (p=0.001) alleleri hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

Çin, Fransa, Güney Amerika, İngiltere gibi ülkelerde HLA-DR3 allelinin membranöz ve diyabetik nefropatinin gelişmesinde pozitif ilişkili olduğu fakat idiopatik IgA nefropati gelişiminde ise koruyucu etkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Chevrier ve



ark., 1997; Watts ve ark., 1992; Doxiadis ve ark., 2001). Ayrıca HLA-DRB1\*03 ve HLA-DRB1\*11'in Mısır popülasyonunda diyabetik nefropati ile ilişkili olduğunu da belirtilmiştir (El-Gezawy ve ark., 2010). Meksika'da HLA- DRB1\*15 ve DQB1\*05 allelleri tip 2 diyabete bağlı SDBH ile pozitif ilişkide iken ABD ve Meksika da HLA-DRB1\*04 koruyucu olarak belirlenmiştir (Perez-Luque ve ark., 2000; Cordovado ve ark., 2008). Türkiye'de 2009 yılında Karahan ve ark. yaptığı bir çalışmada HLA-B\*58 ve HLA-DRB1\*03 allellerinin diyabetik nefropati ve amiliodozis hastalıklarıyla pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Karahan ve ark., 2009).

Bizim çalışmamızda diyabetik nefropatili KBH grubunda en sık görülen HLA allelleri HLA-A\*02 (%17.74), HLA-B\*35 (%17.74), HLA-DRB1\*04 (%27.41) olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*66 (p=0.018), HLA-B\*55 (p=0.029), HLA-B\*08 (p=0.029), HLA-DRB1\*04 (p=0.001) ve HLA-DRB1\*03 (p=0.009) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*07 (p=0.036) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur. HLA-DRB1\*03 (p=0.009) allelleri literatüre uygun olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, diğerleri ise farklılık göstermiştir.

Çin, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkelerdeki popülasyonlarında yapılan çalışmalarda immün kompleks aracılı glomerülonefrit ile HLA-DR4 ilişkilendirilmiş (Yang ve ark., 2009; Chang ve ark., 2012), Çin'de Han popülasyonunda İmmünglobulin-A (IgA) nefropatili hastalarda ise HLA-DRB1\*04 alleli yüksek sıklıkta gözlenmiştir (Jiyun ve ark., 2012). Japonlarda IgA nefropati oluşumu ve Breziya popülasyonunda idiopatik fokal sklerozan glomeruloskleroz ile kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Gerbase-DeLima ve ark., 1998). 2016 yılında yapılan yeni bir çalışmada ise nefrotik sendrom ile DRB1\*07, DQB1\*02, allelleri kuvvetli ilişkili olarak bulunmuşken, DRB1\*10, DQB1\*05, DQB1\*06 allelleri hastalığa karşı koruyucu olarak tespit edilmiştir (Ramanathan ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda glomerülonefrit grubundaki hasta bireylerde HLA-A grubunda en sık görülen allelleri HLA-A\*24 (%36.53), HLA- B\*35 (%17.39), HLA-DRB1\*11 (%30.76) olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*24 (p=0.003) allelleri

hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu farklı durumun popülasyonlarda polimorfizimden kaynaklanabileceği kanaatine vardık.

Literatürde Hipertansiyon ve KBH arasındaki ilişkiyi araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. ABD' de HLA-B\*35 ve HLA-DRB1\*03 allellerini taşıyan bireylerde hipertansif nefropatiye bağlı KBH görülen bireylerde allel frekansları yüksek bulunmuş ve istatistiki olarak anlamlı olarak gözlenmiştir (Freedman ve ark., 1991). Bizim çalışmamızda etyolojisinde hipertansiyon olan KBH hastalarında allellerinden HLA allel frekansı istatistiksel olarak HLA-A\*02 (p=0.032), HLA-DRB1\*01 (p=0.005), HLA-DRB1\*03 (p=0.001) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili olarak tespit edilmiş, HLA-DRB1\*13 (p=0.007) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulguların bir kısmı literatür ile uyumlu bazıları ise farklı bulunmuştur.

Çin'de 4 kişide PKBH hikayesi olan 9 kişilik bir ailede PKBH ve HLA ilişkisinin serolojik olarak araştırıldığı bir çalışmada HLA-A9-B22 -HLA-DR5 haplotipinin PKBH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Xu, 1990). Bizim çalışmamız da ise PKBH olan bireylerde HLA-A\*24 (p=0.0003), A\*26 (p=0.0006) ve A\*03 (p=0.001) , A\*32 (p=0.001), HLA-B\*57 (p=0.0001), HLA-B\*51 (p=0.001), HLA-B\*41 (p=0.009) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuş, HLA-DRB1\*13 (p=0.005), HLA-DRB1\*01 (p=0.0009), HLA-DRB1\*11 (p=0.007) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

K.T.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında 2014 yılında yapılan bir tez çalışmasında KBH olan bireylerde en sık HLA-A\*02 (%33), HLA-B\*35 (%17.51) ve eşit sıklıkta görülen HLA-DRB1\*11 (%17.51) allelleri tespit edilmiştir. Fakat bu allellerin kontrol grubunda da sık görülmesi nedeniyle (HLA-A\*02 (%30.54), HLA-DRB1\*11 (%19.72), HLA-B\*35 (%17.09) KBH ile HLA allelleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada HLA-A\*25, A\*69 ve -B\*08 allelleri diyabetik nefropati ile pozitif ilişkili, HLA-DRB1\*03 alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur. HLA-B\*08 alleli glomerülonefrit ile pozitif ilişkili, HLA-DRB1\*04 alleli ise negatif ilişkili olarak veriler literatürle uyumlu bulunmuştur. Buna ek olarak çalışmadan Hipertansiyona bağlı KBH görülen hastalarda hastalıkla pozitif ya da negatif ilişkili

hiçbir allel tespit edilememiştir. Ayrıca HLA-A\*25, A\*26 ve A\*30 allelleri PKBH'ta pozitif ilişkili, HLA-DRB1\*11 alleli ise negatif ilişkili bulunmuştur (Cansız., 2014)

Çalışmamızdaki KBH'nın diğer etiyolojik grupları ise Nefrolitiazisli hasta gruplarında istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*24 (p=0.013), HLA-B\*52 (p=0.003), HLA-B\*18 (p=0.005) ve HLA-DRB1\*01 (p=0.005) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13 (p=0.030) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur. Amiliodozis'e bağlı KBH görülen hasta grubunda yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*01 (p=0.005) ve HLA-DRB1\*04 (p=0.024) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. Glomerülonefrit'e bağlı KBH görülen hasta grubunda yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*24 (p=0.003) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. Konjenital böbrek hasarlarına bağlı KBH görülen hasta grubunda yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*23 (p=0.0002), HLA-A\*24 (p=0.004), HLA-A\*29 (p=0.0009), HLA-A\*32 (p=0.007), HLA-DRB1\*14 (p=0.0001) hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13 (p=0.0001) negatif ilişkili olarak bulunmuştur. Tübülüinterstisyel nefrit 'e bağlı KBH görülen bireylerde İstatistiksel verilere göre HLA-A\*24 (p=0.002), HLA-B\*38 (p=0.021), HLA-DRB1\*04 (p=0.0009) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. Diyabet ve hipertansiyona bağlı KBH görülen hasta grubunda İstatistiksel verilere göre HLA-A\*11 (p=0.001), alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. Genetik hastalıklara bağlı KBH görülen hasta grubunda HLA-A\*33 (p=0.008) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. Ailesel akdeniz ateşine bağlı KBH görülen hasta gruplarında İstatistiksel verilere göre HLA-B\*52 (p=0.002) alleli hastalıkla pozitif ilişkili olarak bulunmuştur. Etiyolojisi bilinmeyen KBH görülen hasta grubunda İstatistiksel verilere göre HLA-A\*11 (p=0.0003), HLA-DRB1\*15 (p=0.018), allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-A\*02 (p=0.0003), HLA-DRB1\*01 (p=0.001), HLA-DRB1\*13 (p=0.030) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur. Bu etiyolojiler ve KBH arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde çalışma olmadığından kıyaslama yapılamamıştır.

HLA allel frekansı ile yüksek PRA pozitifliği arasında olası ilişki hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kreisler ve ark. HLA-DRB1\*02 alleleline sahip olmanın artmış PRA pozitifliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Kreisler ve ark., 1988). Heise ve

ark. ise HLA-B\*44, B\*53 ve A\*02 ile birlikte HLA-DR\*02 pozitifliğinin yüksek PRA pozitifliği ile korele olduğunu göstermiştir (Heise ve ark., 2001).

Fuller ve ark. DRB1\*01 ve DRB1\*03'ün PRA pozitifliği ile korele olduklarını (Fuller ve Fuller, 1999) Karahan ve ark., ise HLA-A\*03, HLA-A\*66 ve HLA-B\*18'in PRA pozitif olan hastalar ile PRA negatif olanlar karşılaştırıldığında PRA pozitif olan hastalarda bu allelerin sıklığında daha fazla olduğunu bulmuşlardır (Karahan ve ark., 2010). Türkiye'de 2015 yılında yapılan bir çalışmada PRA'sı pozitif hastalar ile PRA'sı negatif olan hastaların HLA allel frekansları belirlenerek 2 grubunda arasında yapılan istatistiksel verilere göre PRA pozitif olan hasta grubunda HLA-A\*24 (p=0.029), HLA-B\*50 (p=0.042), HLA-DRB1\*01 (p=0.031) allel frekansları negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Uygun ve ark., 2015).

Bizim çalışmamızda PRA sınıf I pozitif, sınıf II negatif olan KBH tanısı almış hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-A\*03 (%11.05), HLA-DRB1\*04 (%11.05) olarak bulunmuştur. PRA sınıf II pozitif, PRA sınıf I negatif olan KBH görülen bireylerde en sık görülen alleller HLA-A\*02 (%22.58), HLA-A\*24 (%19.60), HLA-B\*35 (%10.68) olarak bulunmuştur. PRA sınıf I ve sınıf II her ikisinde pozitif olan KBH tanısı almış hasta bireylerde ise en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02 (%22.58), HLA-A\*24 (%10.10), HLA-B\*35 (%12.38), HLA-DRB1\*11 (%20.19) olarak bulunmuştur. HLA-A\*03 (%11.05) ve A\*02 (%22.58) ve HLA-A\*24 (%19.60) alleleri literatür ile uyumlu olarak yüksek frekansta olup diğerleri farklılık arz etmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- ❖ Toplam KBH görülen hastalarda HLA-A\*01 (p=0.0002), HLA-A\*03 (p=0.003), HLA-A\*11 (p=0.0007), HLA-B\*35 (p=0.001), HLA-B\*27 (p=0.001), HLA-B\*57 (p=0.005), HLA-DRB1\*01 (p=0.001), HLA-DRB1\*04 (p=0.009), HLA-DRB1\*14 (p=0.001) hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-A\*02 (p=0.001), HLA-A\*24 (p=0.0001), HLA-A\*26 (p=0.0001), HLA-B\*07 (p=0.001), HLA-B\*08 (p=0.003), HLA-B\*51 (p=0.001), HLA-DRB1\*13 (p=0.001), DRB1\*11 (p=0.001), HLA-DRB1\*03 (p=0.001) alleleri hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.
- ❖ Etiyolojisinde hipertansiyon olan KBH görülen hasta gruplarında İstatistiksel analizinin ışığında HLA-A\*02 (p=0.032), HLA-DRB1\*01 (p=0.005), HLA-DRB1\*03 (p=0.001) alleleri hastalıkla pozitif ilişkili olarak tespit edilmiştir. HLA-DRB1\*13 (p=0.007) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak değerlendirilmiştir
- ❖ Diyabetik nefropatiye bağlı KBH görülen hasta grubunda istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*66 (p=0.018), HLA-B\*55 (p=0.029), HLA-B\*08 (p=0.029) ve HLA-DRB1\*04 (p=0.001), HLA-DRB1\*03 (p=0.009) alleleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*07 (p=0.036) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.
- ❖ Nefrolitiazisli hasta gruplarında istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*24 (p=0.013), HLA-B\*52 (p=0.003), HLA-B\*18(p=0.005) ve HLA-DRB1\*01 (p=0.005) alleleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13 (p=0.030) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.
- ❖ Amiloidozis'e bağlı KBH görülen hasta grubunda yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*01 (p=0.005) ve HLA-DRB1\*04 (p=0.024) alleleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
- ❖ Glomerülonefrit'e bağlı KBH görülen hasta grubunda Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*24 (p=0.003) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

- ❖ Konjenital böbrek hasarlarına bağlı KBH görülen hasta grubunda yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A\*23 ( $p=0.0002$ ), HLA-A\*24 ( $p=0.004$ ), HLA-A\*29 ( $p=0.0009$ ), HLA-A\*32 ( $p=0.007$ ), HLA-DRB1\*14 ( $p=0.0001$ ) hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13 ( $p=0.0001$ ) negatif ilişkili olarak bulunmuştur.
- ❖ Polikistik böbrek hastalıklarına bağlı KBH görülen hasta bireylerde İstatistiksel verilere göre HLA-A\*24 ( $p=0.0003$ ), A\*26 ( $p=0.0006$ ) ve A\*03 ( $p=0.001$ ), A\*32 ( $p=0.001$ ), HLA-B\*57 ( $p=0.0001$ ), HLA-B\*51 ( $p=0.001$ ), HLA-B\*41 ( $p=0.009$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1\*13 ( $p=0.005$ ), HLA-DRB1\*01 ( $p=0.0009$ ), HLA-DRB1\*11 ( $p=0.007$ ) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili bulunmuştur.
- ❖ Tübülüinterstisyel nefrit 'e bağlı KBH görülen bireylerde İstatistiksel verilere göre HLA-A\*24 ( $p=0.002$ ), HLA-B\*38 ( $p=0.021$ ), HLA-DRB1\*04 ( $p=0.0009$ ) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
- ❖ Diyabet ve hipertansiyona bağlı KBH görülen hasta grubunda İstatistiksel verilere göre HLA-A\*11 ( $p=0.001$ ), alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
- ❖ Genetik hastalıklara bağlı KBH görülen hasta grubunda HLA-A\*33 ( $p=0.008$ ),) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
- ❖ Ailesel akdeniz ateşine bağlı KBH görülen hasta gruplarında İstatistiksel verilere göre HLA-B\*52 ( $p=0.002$ ) alleli hastalıkla pozitif ilişkili olarak bulunmuştur.
- ❖ Etiyolojisi bilinmeyen KBH görülen hasta grubunda İstatistiksel verilere göre HLA-A\*11 ( $p=0.0003$ ), HLA-DRB1\*15 ( $p=0.018$ ), allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-A\*02 ( $p=0.0003$ ), HLA-DRB1\*01 ( $p=0.001$ ), HLA-DRB1\*13 ( $p=0.030$ ) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.
- ❖ PRA sınıf I pozitif sınıf II negatif olan KBH tanısı alan hasta grubunda HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-A\*03 (%11.05)dir. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen allel HLA-DRB1\*04 (%11.05) olarak bulunmuştur.

- ❖ PRA sınıf II pozitif sınıf I negatif olan KBH tanısı alan hasta grubunda HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02 (%22.58), HLA-A\*24 (%19.60)dür. HLA-B grubunda en sık görülen allel HLA-B\*35 (%10.68) olarak bulunmuştur.
- ❖ PRA sınıf II ve sınıf II pozitif olan KBH tanısı alan hasta grubunda HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A\*02 (%22.58), HLA-A\*24 (%10.10)'dür. HLA-B grubunda en sık görülen allel HLA-B\*35 (%12.38) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda en sık görülen allel HLA-DRB1\*11 (%20.19) olarak bulunmuştur.

HLA alt gruplarının çalışılması, ilişkili bulunan allelerin hangisinin hastalıkla pozitif ilişkili hangisinin negatif ilişkili olduğu konusunda açıklayıcı olacaktır. Ayrıca HLA haplotiplerinin ve homozigot allelerin belirlenmesi organ naklinde başarıyı attıracaktır.

Hastane kayıt sonuçları Türkiye ortalamasını göstermektedir. Ülkemizdeki transplant merkezleri ile iletişime geçilip verilerin tamamının değerlendirilmesiyle daha anlamlı ve gerçekçi sonuçlar elde edilebilir.

## KAYNAKLAR

- Akçam FZ. HLA Sistemi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005 May;25: 829-834.
- Alam A. Risk factors for progression in ADPKD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24: 290-294.
- Altshuler D., Daly M. J. ve Lander E. S. Genetic mapping in human disease. *Science*. 2008 Nov 07;322: 881-888.
- Excoffier L. and H.E. L. Lischer. Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Molecular Ecology Resources*. 2010 Apr 10: 564-567.
- Bailie G. R., Uhlig K. ve Levey A. S. Clinical practice guidelines in nephrology: evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2005 Apr;25: 491-502.
- Bontadini A. HLA techniques: typing and antibody detection in the laboratory of immunogenetics. *Methods*. 2012 Apr;56: 471-476.
- Campbell E. C., Antoniou A. N. ve Powis S. J. The multi-faceted nature of HLA class I dimer molecules. *Immunology*. 2012 Aug;136: 380-384.
- Cano P., Klitz W., Mack S. J., Maiers M., Marsh S. G., Noreen H., Reed E. F., Senitzer D., Setterholm M., Smith A. ve Fernandez-Vina M. Common and well-documented HLA alleles: report of the Ad-Hoc committee of the american society for histocompatibility and immunogenetics. *Hum Immunol*. 2007 May;68: 392-417.
- Cansız A. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojilerine Göre Hla Doku Tiplerinin Araştırılması. K.T.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, TRABZON (Danışman: Prof. Dr. Uçar F.)



Cao Q., Xie D., Liu J., Zou H., Zhang Y., Zhang H., Zhang Z., Xue H., Zhou J. ve Chen P. HLA polymorphism and susceptibility to end-stage renal disease in Cantonese patients awaiting kidney transplantation. *PLoS One*. 2014 9: e90869.

Cecka J. M. Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant*. 2010 Jan;10: 26-29.

Cerasola G., Nardi E., Palermo A., Mule G. ve Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol*. 2011 Jan-Feb;24: 1-10.

Chang D. Y., Luo H., Zhou X. J., Chen M. ve Zhao M. H. Association of HLA genes with clinical outcomes of ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug;7: 1293-1299.

Chevrier D., Giral M., Perrichot R., Latinne D., Coville P., Muller J. Y., Souillou J. P. ve Bignon J. D. Idiopathic and secondary membranous nephropathy and polymorphism at TAP1 and HLA-DMA loci. *Tissue Antigens*. 1997 Aug;50: 164-169.

Cordovado S. K., Zhao Y., Warram J. H., Gong H., Anderson K. L., Hendrix M. M., Hancock L. N., Cleary P. A. ve Mueller P. W. Nephropathy in Type 1 Diabetes Is Diminished in Carriers of HLA-DRB1\* 04. *Diabetes*. 2008 57: 518-522.

Coresh J., Astor B. C., Greene T., Eknoyan G. ve Levey A. S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41: 1-12.

Dai C.-S., Chu C.-C., Chen S.-F., Sun C.-Y., Lin M. ve Lee C.-C. Association between human leucocyte antigen subtypes and risk of end stage renal disease in Taiwanese: a retrospective study. *BMC nephrology*. 2015 16: 177.

Dai C. S., Chu C. C., Chen S. F., Sun C. Y., Lin M. ve Lee C. C. Association between human leucocyte antigen subtypes and risk of end stage renal disease in Taiwanese: a retrospective study. *BMC Nephrol.* 2015 Oct 30;16: 177.

Dick HM. HLA and disease. *Br Med Bull.* 1978 34: 271-4.

Almeida D. E. ve Holoshitz J. MHC molecules in health and disease: At the cusp of a paradigm shift. *Self Nonsel.* 2011 Jan;2: 43-48.

Doxiadis I., De Lange P., De Vries E., Persijn G. ve Claas F. Protective and susceptible HLA polymorphisms in IgA nephropathy patients with end-stage renal failure. *Tissue Antigens.* 2001 57: 344-347.

El-Gezawy E., Baset H., Nasif K., Osama A., AbdelAzeem H., Ali M. ve Khalil R. Human leukocyte antigens as a risk factor for the primary diseases leading to end stage renal disease in Egyptian patients. *The Egyptian journal of immunology/Egyptian Association of Immunologists.* 2010 18: 13-21.

Elmer B. M. ve McAllister A. K. Major histocompatibility complex class I proteins in brain development and plasticity. *Trends Neurosci.* 2012 Nov;35: 660-670.

Freedman B. I., Espeland M. A., Heise E. R., Adams P. L., Buckalew V. M., Jr. ve Canzanello V. J. Racial differences in HLA antigen frequency and hypertensive renal failure. *Am J Hypertens.* 1991 May;4: 393-398.

Freedman B. I. ve Satko S. G. Genes and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000 May;9: 273-277.

Fuller T. C. ve Fuller A. The humoral immune response against an HLA class I allodeterminant correlates with the HLA-DR phenotype of the responder. *Transplantation.* 1999 Jul 27;68: 173-182.

Gabow P. A. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993 Jul 29;329: 332-342.

Gerbase-DeLima M., Pereira-Santos A., Sesso R., Temin J., Aragao E. S. ve Ajzen H. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HLA antigens. *Braz J Med Biol Res.* 1998 Mar;31: 387-389.

Go A. S., Chertow G. M., Fan D., McCulloch C. E. ve Hsu C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351: 1296-1305.

Goolsby M. J. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract.* 2002 Jun;14: 238-242.

Grantham J. J., Torres V. E., Chapman A. B., Guay-Woodford L. M., Bae K. T., King B. F., Jr., Wetzel L. H., Baumgarten D. A., Kenney P. J., Harris P. C., Klahr S., Bennett W. M., Hirschman G. N., Meyers C. M., Zhang X., Zhu F., Miller J. P. ve Investigators C. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 May 18;354: 2122-2130.

Guichard-Romero A., Marino-Vazquez L. A., Castelan N., Lopez M., Gonzalez-Tableros N., Arvizu A., De Santiago A., Alberu J. ve Morales-Buenrostro L. E. Impact of pretransplant exposure to allosensitization factors generating HLA antibodies in the Luminex era. *Transpl Immunol.* 2016 Sep;38: 33-39.

Heise E., Manning C. ve Thacker L. HLA phenotypes of ESRD patients are risk factors in the panel-reactive antibody (PRA) response. *Clin Transplant.* 2001 15 Suppl 6: 22-27.

Hiki Y., Kobayashi Y., Tateno S., Sada M. ve Kashiwagi N. Strong association of HLA-DR4 with benign IgA nephropathy. *Nephron.* 1982 32: 222-226.

Hishida A. [Diagnosis and treatment of kidney failure]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2002 Mar 20;91 Suppl: 127-131.

Hogg R. J., Furth S., Lemley K. V., Portman R., Schwartz G. J., Coresh J., Balk E., Lau J., Levin A., Kausz A. T., Eknoyan G., Levey A. S. ve National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality I. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003 Jun;111: 1416-1421.

Horton R., Wilming L., Rand V., Lovering R. C., Bruford E. A., Khodiyar V. K., Lush M. J., Povey S., Talbot C. C., Jr., Wright M. W., Wain H. M., Trowsdale J., Ziegler A. ve Beck S. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004 Dec;5: 889-899.

Hoshino S., Kimura A., Fukuda Y., Dohi K. ve Sasazuki T. Polymerase chain reaction--single-strand conformation polymorphism analysis of polymorphism in DPA1 and DPB1 genes: a simple, economical, and rapid method for histocompatibility testing. *Hum Immunol*. 1992 Feb;33: 98-107.

Hunley T. E. ve Kon V. Endothelin in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997 Jul;6: 394-400.

Ilatovskaya D. V., Palygin O. ve Staruschenko A. Functional and therapeutic importance of purinergic signaling in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Dec 01;311: F1135-F1139.

Inker L. A., Astor B. C., Fox C. H., Isakova T., Lash J. P., Peralta C. A., Kurella Tamura M. ve Feldman H. I. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63: 713-735.

James P. A., Oparil S., Carter B. L., Cushman W. C., Dennison-Himmelfarb C., Handler J., Lackland D. T., LeFevre M. L., MacKenzie T. D., Ogedegbe O., Smith S. C., Jr., Svetkey L. P., Taler S. J., Townsend R. R., Wright J. T., Jr., Narva A. S. ve Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults:

report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 05;311: 507-520.

Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., Saran R., Wang A. Y. ve Yang C. W. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382: 260-272.

Judd E. ve Calhoun D. A. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Mar;22: 116-122.

Jurkovitz C. T., Qiu Y., Wang C., Gilbertson D. T. ve Brown W. W. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP): program design and demographic characteristics of the population. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51: S3-12.

Kakaiya R. M., Triulzi D. J., Wright D. J., Steele W. R., Kleinman S. H., Busch M. P., Norris P. J., Hillyer C. D., Gottschall J. L., Rios J. A., Carey P., Glynn S. A., National Heart L. ve Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor S., II. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion*. 2010 Jun;50: 1328-1334.

Kallaur A. P., Kaimen-Maciel D. R., Morimoto H. K., Watanabe M. A., Georgeto S. M. ve Reiche E. M. Genetic polymorphisms associated with the development and clinical course of multiple sclerosis (review). *Int J Mol Med*. 2011 Oct;28: 467-479.

Karadeniz S. T., Akgul S. U., Ogret Y., Ciftci H. S., Bayraktar A., Bakkaloglu H., Caliskan Y., Yelekci K., Turkmen A., Aydin A. E., Oguz F. S., Carin M. ve Aydin F. Corrected Panel-Reactive Antibody Positivity Rates for Hypersensitized Patients in Turkish Population With Calculated Panel-Reactive Antibody Software. *Transplant Proc*. 2017 Apr;49: 445-447.

Karahan G. E., Seyhun Y., Oguz F. S., Kekik C., Onal A. E., Yazici H., Turkmen A., Aydin A. E., Sever M. S. ve Eldegez U. Impact of HLA on the underlying primary

diseases in Turkish patients with end-stage renal disease. *Renal failure*. 2009 Jul;07: 44-49.

Karahan G. E., Kekik C., Oguz F. S., Onal A. E., Bakkaloglu H., Caliskan Y. K., Yazici H., Turkmen A., Aydin A. E., Sever M. S., Eldegez U. ve Carin M. N. Association of HLA phenotypes of end-stage renal disease patients preparing for first transplantation with anti-HLA antibody status. *Ren Fail*. 2010 Jan;32: 380-383.

Karnes J. H., Bastarache L., Shaffer C. M., Gaudieri S., Xu Y., Glazer A. M., Mosley J. D., Zhao S., Raychaudhuri S., Mallal S., Ye Z., Mayer J. G., Brilliant M. H., Hebring S. J., Roden D. M., Phillips E. J. ve Denny J. C. Phenome-wide scanning identifies multiple diseases and disease severity phenotypes associated with HLA variants. *Sci Transl Med*. 2017 May 10;9:

Kazansky D. B. MHC restriction and allogeneic immune responses. *J Immunotoxicol*. 2008 Oct;5: 369-384.

Klahr S., Schreiner G. ve Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med*. 1988 Jun 23;318: 1657-1666.

Klein J. ve Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Sep 14;343: 782-786.

Kohara M., Naito S., Arakawa K., Miyata J., Chihara J., Taguchi T. ve Takebayashi S. The strong association of HLA-DR4 with spherical mesangial dense deposits in IgA nephropathy. *J Clin Lab Immunol*. 1985 Dec;18: 157-160.

Kottgen A., Glazer N. L., Dehghan A., Hwang S. J., Katz R., Li M., Yang Q., Gudnason V., Launer L. J., Harris T. B., Smith A. V., Arking D. E., Astor B. C., Boerwinkle E., Ehret G. B., Ruczinski I., Scharpf R. B., Chen Y. D., de Boer I. H., Haritunians T., Lumley T., Sarnak M., Siscovick D., Benjamin E. J., Levy D., Upadhyay A., Aulchenko Y. S., Hofman A., Rivadeneira F., Uitterlinden A. G., van Duijn C. M., Chasman D. I., Pare G., Ridker P. M., Kao W. H., Witteman J. C., Coresh J., Shlipak M. G. ve Fox C.

S. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2009 Jun;41: 712-717.

Kreisler J. M., Rementeria M. C., de Pablo R. ve Moreno M. E. HLA-DR2, a marker for class I antigen sensitization. *Transplantation.* 1988 Jun;45: 1071-1074.

Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J., El Nahas M., Astor B. C., Matsushita K., Gansevoort R. T., Kasiske B. L. ve Eckardt K. U. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul;80: 17-28.

Looker H. C., Colombo M., Hess S., Brosnan M. J., Farran B., Dalton R. N., Wong M. C., Turner C., Palmer C. N., Nogoceke E., Groop L., Salomaa V., Dunger D. B., Agakov F., McKeigue P. M., Colhoun H. M. ve Investigators S. Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2015 Oct;88: 888-896.

Machuca E., Benoit G. ve Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum Mol Genet.* 2009 Oct 15;18: R185-194.

Medawar P. B. The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1960. Immunological tolerance. *Scand J Immunol.* 1991 Apr;33: 337-344.

Megiorni F. ve Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* 2012 Oct 11;19: 88.

Morris A., Hewitt C. ve Young S. The major histocompatibility complex: its genes and their roles in antigen presentation. *Mol Aspects Med.* 1994 15: 377-503.

Neefjes J., Jongsma M. L., Paul P. ve Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol.* 2011 Nov 11;11: 823-836.

Nelson R. G. ve Tuttle K. R. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif.* 2007 25: 112-114.

Olerup O. ve Zetterquist H. HLA-DRB1\*01 subtyping by allele-specific PCR amplification: a sensitive, specific and rapid technique. *Tissue Antigens.* 1991 May;37: 197-204.

Parmar M. S. Chronic renal disease. *BMJ.* 2002 Jul 13;325: 85-90.

Paul S., Kolla R. V., Sidney J., Weiskopf D., Fleri W., Kim Y., Peters B. ve Sette A. Evaluating the immunogenicity of protein drugs by applying in vitro MHC binding data and the immune epitope database and analysis resource. *Clin Dev Immunol.* 2013 2013: 467852.

Perez-Luque E., Malacara J. M., Olivo-Diaz A., Alaez C., Debaz H., Vazquez-Garcia M., Garay M. E., Nava L. E., Burguete A. ve 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: 1031-1038.

Picascia A., Grimaldi V. ve Napoli C. From HLA typing to anti-HLA antibody detection and beyond: The road ahead. *Transplant Rev (Orlando).* 2016 Oct;30: 187-194.

Porath B., Gainullin V. G., Cornec-Le Gall E., Dillinger E. K., Heyer C. M., Hopp K., Edwards M. E., Madsen C. D., Mauritz S. R., Banks C. J., Baheti S., Reddy B., Herrero J. I., Banales J. M., Hogan M. C., Tasic V., Watnick T. J., Chapman A. B., Vigneau C., Lavainne F., Audrezet M. P., Ferec C., Le Meur Y., Torres V. E., Genkyst Study Group H. P. o. P. K. D. G., Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney D. ve Harris P. C. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIalpha Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016 Jun 02;98: 1193-1207.



Ramanathan A. S., Senguttuvan P., Chinniah R., Vijayan M., Thirunavukkarasu M., Raju K., Mani D., Ravi P. M., Rajendran P., Krishnan J. I. ve Karuppiyah B. Association of HLA-DR/DQ alleles and haplotypes with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Sep;21: 745-752.

Regan L., Braude P. R. ve Hill D. P. A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Hum Reprod*. 1991 Feb;6: 294-298.

Robinson J., Halliwell J. A., McWilliam H., Lopez R., Parham P. ve Marsh S. G. The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jan;41: D1222-1227.

Saini S. K., Ostermeir K., Ramnarayan V. R., Schuster H., Zacharias M. ve Springer S. Dipeptides promote folding and peptide binding of MHC class I molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Sep 17;110: 15383-15388.

Snell G. D. Studies in histocompatibility. *Science*. 1981 Jul 10;213: 172-178.

Süleymanlar G. ve Rıza Altıparmak M. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2009 Annual Registry Report. *Turk Neph Dial Transplant*. 2015; 24 (1): 10-16

Tambur A. R., Ramon D. S., Kaufman D. B., Friedewald J., Luo X., Ho B., Skaro A., Caicedo J., Ladner D., Baker T., Fryer J., Gallon L., Miller J., Abecassis M. M. ve Leventhal J. Perception versus reality: Virtual crossmatch--how to overcome some of the technical and logistic limitations. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9: 1886-1893.

Testi M. ve Andreani M. Luminex-Based Methods in High-Resolution HLA Typing. *Methods Mol Biol*. 2015 1310: 231-245.

Torres V. E., Harris P. C. ve Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007 Apr 14;369: 1287-1301.

Ugolini S. ve Vivier E. Regulation of T cell function by NK cell receptors for classical MHC class I molecules. *Curr Opin Immunol*. 2000 Jun;12: 295-300.

Van den Elsen P. J. Expression regulation of major histocompatibility complex class I and class II encoding genes. *Front Immunol*. 2011 2: 48.

Van Dijk P. C., Jager K. J., de Charro F., Collart F., Cornet R., Dekker F. W., Gronhagen-Riska C., Kramar R., Leivestad T., Simpson K., Briggs J. D. ve registry E.-E. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Jun;16: 1120-1129.

Van Kampen C. A., Versteeg-vd Voort Maarschalk M. F., Langerak-Langerak J., Roelen D. L. ve Claas F. H. Kinetics of the pregnancy-induced humoral and cellular immune response against the paternal HLA class I antigens of the child. *Hum Immunol*. 2002 Jun;63: 452-458.

Vuong M. T., Lundberg S., Gunnarsson I., Wramner L., Lundstrom E., Fernstrom A., Alfredsson L., Jacobson S. H. ve Padyukov L. Genetic evidence for involvement of adaptive immunity in the development of IgA nephropathy: MHC class II alleles are protective in a Caucasian population. *Hum Immunol*. 2013 Aug;74: 957-960.

Walker W. G., Neaton J. D., Cutler J. A., Neuwirth R. ve Cohen J. D. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA*. 1992 Dec 02;268: 3085-3091.

Watts G., Taub N., Gant V., Wilson I. ve Shaw K. The immunogenetics of early nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: association between the HLA-A2 antigen and albuminuria. *QJM*. 1992 83: 461-471.

Wieczorek M., Abualrous E. T., Sticht J., Alvaro-Benito M., Stolzenberg S., Noe F. ve Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2017 8: 292.

Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R. ve King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27: 1047-1053.

Wilson P. D. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2004 Jan 08;350: 151-164.

Xu L. Association of polycystic kidney disease and an HLA haplotype within a family clan. *Urological research.* 1990 18: 239-240.

Yang R., Cui Z., Zhao J. ve Zhao M. H. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility of Chinese patients with anti-GBM disease. *Clin Immunol.* 2009 Nov;133: 245-250.

Yildirim A., Ogutmen B., Bektas G., Isci E., Mete M. ve Tolgay H. I. Translation, cultural adaptation, initial reliability, and validation of the Kidney Disease and Quality of Life-Short Form (KDQOL-SF 1.3) in Turkey. *Transplant Proc.* 2007 Jan-Feb;39: 51-54.

Yin Y., Li Y. ve Mariuzza R. A. Structural basis for self-recognition by autoimmune T-cell receptors. *Immunol Rev.* 2012 Nov;250: 32-48.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Burcu	<b>Uyruğu</b>	T.C.
<b>Soyadı</b>	Karakuş	<b>Tel no</b>	05444353848
<b>Doğum tarihi</b>	11.04.1990	<b>e-posta</b>	bburcukarakus@gmail.com

### Eğitim Bilgileri

	<b>Mezun olduğu kurum</b>	<b>Mezuniyet yılı</b>
<b>Lise</b>	Sokullu Mehmet Paşa Lisesi	2007
<b>Lisans</b>	Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2013
<b>Yüksek Lisans</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı	Devam ediyor
<b>Doktora</b>		

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Sınav türü</b>	<b>Puanı</b>
İngilizce	yökdil	61

### Proje Deneyimi

<b>Proje Adı</b>	<b>Destekleyen kurum</b>	<b>Süre (Yıl-Yıl)</b>

### Burslar-Ödüller:

### Yayımlar ve Bildiriler: