



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ
ETİYOLOJİLERİNE GÖRE HLA DOKU
TİPLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Abide CANSIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Fahri UÇAR

TRABZON-2014



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ
ETİYOLOJİLERİNE GÖRE HLA DOKU
TİPLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Abide CANSIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Fahri UÇAR

TRABZON-2014

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Ersan KALAY

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Abide CANSIZ'ın hazırladığı “KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİLERİNE GÖRE HLA DOKU TİPLERİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Fahri UÇAR

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Fahri UÇAR

Prof. Dr. Şükrü ULUSOY

Prof. Dr. Ersan KALAY

Tarih: .../.../2014

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumları kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

..../.../...

Abide CANSIZ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan danışmanım sayın Prof. Dr. Fahri UÇAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ersan KALAY'a, çalışma kapsamındaki hastaların etiyolojilerine ulaşılmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Şükrü ULUSOY'a, sayın R. Kübra KAYNAR'a ve sayın Uzm. Dr. Muammer CANSIZ'a, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri sayın Prof. Dr. Figen CELEP EYÜPOĞLU'na, sayın Yrd. Doç. Dr. Tuba DİNÇER'e ve sayın Öğr. Gör. Dr. Bayram TORAMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Arş. Gör. Burcu YÜCEL'e, bölüm arkadaşlarım Arş. Gör. Orhan SEZGİN'e, Arş. Gör. Ceren SÜMER'e, Arş. Gör. Adem YILDIRIM'a, Arş. Gör. Gülden YORGANCIOĞLU'na, Arş. Gör. Pelin KÜÇÜK'e, Banu ÖZTÜRK'e, Figen SEYMEN'e, Esmâ CEYLAN'a, Sibel MOLLAMEHMETOĞLU'na, İdris ER'e ve diğer bölüm arkadaşlarıma, bizden şefkatlerini esirgemeyen Biyolog Tülay KÖSEAHMET'e ve Kimyager Fatmagül YENİSEY'e teşekkür ederim.

Laboratuvar aşamasında tecrübelerini paylaşan Doku Tipleme ve Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

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.

Abide CANSIZ

İÇİNDEKİLER

ONAY

BEYAN

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ

vii

ŞEKİLLER DİZİNİ

viii

KISALTMALAR SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ

ix

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ VE AMAÇ

3

4. GENEL BİLGİLER

4

4.1. Kronik Böbrek Hastalığı

4

4.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

4

4.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

5

4.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

5

4.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri

7

4.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Fizyopatolojisi

7

4.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Genetiği

8

4.2. Major Histokompatibilite Gen Kompleksi (MHC)

10

4.2.1. İnsan MHC Genleri ve Kalıtımı

10

4.2.2. HLA Sınıf I ve Sınıf II Moleküllerinin Yapı ve Fonksiyonu

12

4.2.3. HLA-Hastalık İlişkisi

14

4.2.4. HLA Doku Tiplemesi

15

5. GEREÇ VE YÖNTEM

17

5.1. Gereç

17

5.1.1. Çalışma Grupları

17

5.1.2. Kimyasallar

18

5.1.3. Cihazlar

18

5.2. Yöntemler

19

5.2.1. DNA İzolasyonu

19

5.2.2. HLA-A, B, DRB1 Alellerinin PCR-SSO Luminex Yöntemiyle Belirlenmesi

19

6. BULGULAR	21
6.1. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi	21
6.2. Hipertansiyona Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	24
6.3. Glomerülonefrite Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	26
6.4. Obstrüktif Nefropatiye Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	28
6.5. Diyabetik Nefropatili Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	30
6.6. Polikistik Böbrek Hastalığına Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	32
6.7. Diğer KBH Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları	34
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
8. SONUÇLAR	39
9. KAYNAKLAR	40
10. ETİK KURUL ONAYI	49
11. ÖZGEÇMİŞ	51

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri	4
Tablo 2. 2011 yılsonu itibariyle kronik Hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı	7
Tablo 3. Böbrek hasarına neden olan genler	8
Tablo 4. Mendeliyen kalıtmı bazı böbrek hastalıkları	9
Tablo 5. Hastalıklar ve ilişkili HLA bölgeleri	15
Tablo 6. HLA Nomenklatürü	16
Tablo 7. Kullanılan kimyasallar ve ürün kodları	18
Tablo 8. Çalışmada kullanılan araçlar, gereçler ve sarf malzemeler	18
Tablo 9. HLA-A, B, DR analizi için PCR döngü programı	20
Tablo 10. Çalışmadaki KBH'li hastalarda en sık etiyolojik nedenler	21
Tablo 11. KBH'li hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	22
Tablo 12. Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	24
Tablo 13. Glomerülonefritli hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	26
Tablo 14. Obstrüktif nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	28
Tablo 15. Diyabetik nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	30
Tablo 16. PKBH hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	32
Tablo 17. Diğer KBH'li hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. İnsanda MHC gen bölgesi	11
Şekil 2. Bir ailede MHC kalıtım modeli	12
Şekil 3. HLA sınıf I molekülü	13
Şekil 4. HLA sınıf II molekülü	14

KISALTMALAR SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AF	Allel frekansı
GFR	Glomerüler filitasyon hızı
HD	Hemodiyaliz
KBH	Kronik böbrek hastalığı
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması
NKF	Ulusal Böbrek Kuruluşu
ODPKBH	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
ORPKBH	Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
OR	Odd ratio
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PD	Periton diyalizi
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
RRT	Renal replasman tedavisi
SA-PE	Streptavin-phycoerythrin
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SSP	Diziye özgü primer
SSO	Diziye özgü oligonükleotid
TGF-β	Transforming growth faktör- β

1. ÖZET

Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojilerine Göre HLA Doku Tiplerinin Araştırılması

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen kronik, progressif ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize nefrolojik bir sendrom olarak bilinmektedir.

Çalışmamız KBH'li hastaların etiyolojik dağılımı ve sıklığını belirleyerek hastalarının HLA allel dağılımını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli Polikliniğinde KBH tanısı almış 237 hasta ve 550 sağlıklı kontrol bireyi dahil edilmiştir. Hastaların periferik kan örneklerinden elde edilen DNA'ların PCR-SSO (Polimeraz zincir reaksiyonu-Diziye özgü oligonükleotid) Luminex yöntemi kullanılarak HLA-A, B, DRB1 tiplendirmesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bölgemizde KBH'li hastalarda en sık görülen nedenler hipertansiyon, glomerülonefritler, obstrüktif nefropati, diyabetik nefropati ve polikistik böbrek hastalığı (PKBH) olarak sıralanmıştır. KBH'li hastalarda en sık HLA-A*02, B*35 ve DRB1*11 allelleri gözlenmiş ve HLA-A*26 ($p=0.018$) ve HLA-B*08 ($p=0.044$) alleli hastalıkla pozitif ilişkili, HLA-B*37 ($p=0.048$) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur. Glomerülonefritli hastalarda HLA-B*08 ($p=0.012$) ve HLA-DRB1*04 ($p=0.024$) allelleri, diyabetik nefropatili hastalarda HLA-A*25 ($p=0.009$), A*69 ($p=0.009$), B*08 ($p=0.006$) ve DRB1*03 ($p=0.003$) allelleri, obstrüktif nefropatili hastalarda HLA-B*51 ($p=0.042$) ve B*55 ($p=0.027$) allelleri, PKBH'li hastalarda HLA-A*25($p=0.007$), A*26 ($p=0.006$), A*30 ($p=0.034$) allelleri, diğer hastalarda HLA-A*26 ($p=0.032$) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. Sadece PKBH'li hastalarda HLA-DRB1*11 ($p=0.033$) alleli hastalıkla negatif ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Allel dağılımı, MHC, PCR-SSO, Son dönem böbrek yetmezliği

2. SUMMARY

Investigation of HLA Types in Patients with Chronic Kidney Disease According to Their Etiologies

Chronic Kidney Disease (CKD) is known as a chronic, progressive renal syndrome, characterized with irreversible loss of nephrons and is developed by various etiologic factors.

This study was conducted to determine etiologies and their frequencies in patients with CKD, and to find out the HLA allele frequencies in the patients with known etiology. 237 CKD patients diagnosed in the Karadeniz Technical University, School of Medicine Department of Nephrology, Organ Transplantation Clinic were included in this study with 550 healthy control subjects. HLA-A, B and DR genotyping was performed by PCR-SSO (Polymerase Chain Reaction, Sequence Specific Oligonucleotide) Luminex method using genomic DNA samples obtained from peripheral blood samples. Our results showed that most frequent etiologic factors in patients with CKD in this region are hypertension, glomerulonephrit, obstructive nephropathy, diabetic nephropathy and polycystic kidney disease (PCKD), respectively. Most frequent alleles were HLA-A*02, B*35 ve DRB1*11 in patients with CKF. HLA-A*26 ($p=0.018$) and HLA-B*08 ($p=0.044$) alleles were found positively associated with the disease, while HLA-B*37 ($p=0.048$) allele was negatively associated in CKD patients. HLA-B*08 ($p=0.05$) and HLA-DRB1*04 ($p=0.024$) alleles in patients with glomerulonephritis, HLA-A*25 ($p=0.009$), A*69 ($p=0.009$), B*08 ($p=0.006$) and DRB1*03 ($p=0.003$) alleles in diabetic nephropathy patients, HLA-B*51 ($p=0.042$) and B*55 ($p=0.027$) alleles in patients with obstructive nephropathy, HLA-A*25 ($p=0.007$), A*26 ($p=0.006$), A*30 ($p=0.034$) alleles in patients with PCKD, HLA-A*26 ($p=0.032$) allele in the other CKD patients were found positively associated with the disease. Only in PCKD patients, HLA-DRB1*11 ($p=0.033$).allele was found negatively associated with the disease. Our study will contribute to literature.

Key words: Allele distribution, PCR-SSO, MHC, End stage renal disease (ESRD)

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH); etiyolojisi ne olursa olsun 3 aydan daha uzun süren objektif böbrek hasarı veya glomeruler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumundaki böbrek hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1). Uzun süreli böbrek hasarı, nefronlarda kalıcı yıkıma ve böbrek kütlesinde azalmaya, GFR değerinin azalması idrarla atılan üre, kreatinin gibi azotlu maddeler ve diğer metabolizma artıkları atılamayarak kanda birikmesine neden olduğu bilinmektedir (2). KBH tüm dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır (1, 3). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1999-2004 yılları arasında gerçekleştirilen Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması (NHANES) çalışmasının sonuçlarına göre yetişkin toplumdaki KBH prevalansının %11 olduğu açıklanmıştır (4, 5). Ülkemizde 2009 yılında yapılan KBH Prevelans Çalışması'na (CREDİT) göre ise genel yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15.7 olarak bulunmuştur (6).

KBH multifaktöriyel kalıtmı poligenik hastalıklar grubunda yer almaktadır (7). Etiyolojisi farklı ülkelerde ve toplumlarda değişkenlik göstermekle beraber en sık görülen nedenler arasında diyabetik nefropati, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalıkları, glomerülonefritler ve ürolojik nedenler gelmektedir. Ayrıca hastalığın ortaya çıkmasında *PKD1*, *PKD2*, *UMOD* genleri gibi birçok gen sorumlu tutulmaktadır (8, 9, 10).

Human Lökosit Antijenleri (HLA) insanlarda 6. kromozomun kısa kolunda (6p21.31) yer alan MHC gen bölgesinde lokalizedirler (11). İnsan genomunun % 0.1'ini oluşturan MHC genleri, mendeliyan kalıtmı, ko-dominant ekspresyon gösteren poligenik, poli-alleleik ve insan genomundaki en polimorfik gen bölgesi olarak bilinirler (11, 12). HLA allel sıklığı ve haplotip dağılımı farklı toplumlarda değişkenlik göstermektedir (12). Tip-1 diyabetes mellitus'un neden olduğu KBH'de HLA-DR03/04 allellerinin sorumlu tutulduğu gibi, HLA allel ve haplotipleriyle diğer hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur (11, 13, 14, 15, 16).

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı Organ Nakli Polikiliğinde KBH tanısı almış hastaları, etiyolojilerine göre sınıflandırmayı ve elde edilen veriler ışığında etiyolojisi bilinen KBH'li hastaların HLA allel dağılımını belirlemeyi amaçlamaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen kronik, progressif ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan nefrolojik bir sendrom olduğu kabul edilmektedir (3). KBH tanımı ve evreleri 2002 yılında National Kidney Foundation (Kidney Disease Outcomes Quality İniatitive) (NKF/DOQI) tarafından yayınlanmış ve 2004 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tartışma konferansında modifiye edilmiştir (1, 17). Buna göre KBH:

a) Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun ya da olmasın 3 aydan daha uzun süre devam eden ve idrar, kan testleri, böbrek biyopsisi veya görüntüleme çalışmalarıyla gösterilen böbrek hasarının olması,

b) Böbrekte hasar olsun ya da olmasın GFR oranının 3 aydan daha uzun süre 60 ml /dk /1.73 m²'den düşük olması olarak tanımlanır (1, 17).

4.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

KBH glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu olarak böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma durumu olarak tanımlanmaktadır (18). GFR birim zamanda glomerülden filtre edilen plazma miktarıdır ve normal değeri erişkenlerde 125 ml/dk/1.73 m²'dir (19, 20). KBH'li hastalarda ise GFR yıllar içerisinde azalmaktadır.

KBH glomerüler filtrasyon değerine göre 5 evreye ayrılmıştır (Tablo 1) (1, 17).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri (NKF'den, 17)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
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

4.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

KBH, dünyada epidemi halini almış, sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur (4, 21). Amerika’da 1999-2004 yılları arasında gerçekleştirilen NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması) çalışmasının sonuçlarına göre yetişkin toplumdaki KBH prevalansı %11’dir (4, 5).

Türk Nefroloji Derneği’nin (TND) 2009 yılında tamamlamış olduğu KBH Prevelans Çalışması (CREDIT) KBH’nin ülkemiz açısından da önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymuştur (22). 18 yaşın üzerinde 10.872 bireyin dahil edildiği bu çalışmanın sonuçlarına göre, Türkiye’de genel yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15,7 olarak bulunmuştur. Diğer bir ifadeyle yaklaşık yetişkin 6-7 kişiden birinde KBH vardır. Evre III-V arasındaki hasta oranı ise yaklaşık %5.2 olup her 20 yetişkinin birinde kritik düzeyde KBH olduğu tespit edilmiştir (22, 23).

Ülkemizde renal replasman tedavisinin (RRT) gerekli olduğu SDBY hasta sayısı giderek artmaktadır. TND kayıt sistemi verilerine göre 2011 yılsonu itibariyle 60.443 hastanın RRT aldığı belirlenmiştir. 2011 yılı SDBY prevalansı ise milyon nüfus başına 809, insidansı milyon nüfus başına 236 olarak hesaplanmıştır (24).

Türkiye’de KBH’nin kadınlarda daha fazla görüldüğü, yaşlanma ile hastalık riskinin arttığı, kırsal bölgede yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu, ayrıca Güneydoğu ve Marmara bölgesinde yaşayanlarda, diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir (22, 23).

4.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

İnsanlarda KBH birçok nedenle gelişebilir (25, 26). Bu nedenlerin sıklığı farklı ülkelere, ırka ve cinsiyete göre değişmektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında kronik glomerülonefritler, hipertansiyon, diyabet, PKBH, obstrüktif üropati, interstisiyel nefritler gelmektedir. Ülkemizde son 20 yılda hastalık etiyolojisinde değişme olmuştur. Geçmişte KBH’ye götüren en sık neden glomerülonefritler iken günümüzde ise yerini diyabet ve hipertansiyon almıştır (Tablo 2) (2, 22).

Hipertansiyonun böbrekteki hasarı ‘hipertansif nefropati’ olarak isimlendirilir (27). Yapılan çalışmalarla hipertansiyonun böbrek hasarını başlatıcı etkisi ve hastalığın

ilerlemesinde rolü olduğu kesin olarak ortaya konmuştur. Altta yatan hastalık nedenine bakılmaksızın yüksek kan basıncı, glomerüler kapillerde de hipertansiyona neden olarak nefron kaybına ve böylece KBY'nin ilerlemesine sebep olmaktadır (28, 29).

Glomerülonefritler, böbrek glomerüllerinin inflamasyonu olarak bilinmektedir. Hastalığın ortaya çıkmasında hümmoral ve hüccresel bağışıklık mekanizmaları önemli rol oynamaktadır. Glomerülün bir kısmının tutulması fokal glomerülonefritlere, bazal membranın yaygın kalınlaşması membranöz glomerülonefritlere, endokarpiller hücre artışı ve bazal membranda yaygın kalınlaşma membranoproliferatif glomerülonefritlere neden olmaktadır (30, 31).

Diyabetin neden olduğu böbrek hasarı olarak bilinen diyabetik nefropati, bazal membranda kalınlaşma, mezengiyumda genişleme, epitel hücrelerde hipertrofi, albüminüride artış ile karakterize bir hastalık olarak bilinmektedir. Glikoz böbrek hücrelerine doğrudan toksik etkide bulunabildiğı gibi, polyol yolu aktivasyonu ile, şekerlerin karbonil grupları ile proteinlerin azotlu grupları arasında non-enzimatik glikasyon sonucu oluşan AGE (advanced glycation end-product) ile de böbrekte hasara neden olabilmektedir (32).

PKBH kalıtsal böbrek hastalığı olup otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Kalıtsal böbrek hastalıklarında en sık (%85) görülen ODPKBH'dır. Hastalık membran proteinleri olan polikistin-1 ve polikistin-2 proteinlerini kodlayan *PKD1* (16p13.3) ve *PKD2* (4q21-q23) genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. ORPKBH daha nadir (%15) görülmektedir. Hastalığa fibrokistin proteinini kodlayan *PKHD1* genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Kist oluşumu, farklılaşmasını tamamlayamamış tübül epitel hücrelerinin düzensiz çoğalmasıyla oluşmaktadır (33, 34, 35).

Obstrüktif, tıkanma anlamında kullanılmaktadır. Obsrükatif nefropati böbrekten mesaneye kadar olan kısımlarda idar akımındaki tıkanmaya bağılı oluşan hastalıktır. Obstrüksiyon sonucu üriner sistemin proksimaline doğru basıç artışı böbrek dokusunda hasara neden olmaktadır (36, 37).

Tablo 2. 2011 yılsonu itibariyle kronik Hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı (TND’ den, 24). n: Hasta sayısı

Hastalıklar	<u>n</u>	%
Diyabetes mellitus	13193	32.4
Tip 1 Diyabetes mellitus	10926	26.8
Tip 2 Diyabetes mellitus	2267	5.6
Hipertansiyon	11380	27.9
Glomerülonefrit	2842	7.0
Polikistik böbrek hastalıkları	1949	4.8
Piyelonefrit	1210	3.0
Amiloidoz	702	1.7
Renal vasküler hastalık	449	1.1
Diğer	2902	7.1
Etiyoloji bilinmiyor	5662	13.09
Kayıp (bilgi yok)	483	1.2
Toplam	40772	100
Yanıt yok	914	

4.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri

Kronik böbrek hastalığından birçok organ ve sistem etkilenir. GFR 30 ml/dk’nın altına düşmedikçe hastalar klinik bulgu vermeyebilir. Erken klinik ve laboratuvar bulguları noktüri, aneminin neden olduğu halsizlik, iştah azalması, kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki anormalliklerdir (38, 39). GFR 15 ml/dk’nın altına indiğinde SDBY’den bahsedilir ve hastalar bu dönemde hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon gibi renal replasman tedavileri almaya başlarlar (38, 39, 40).

4.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Fiziopatolojisi

KBH’ye neden olan hastalıkların başlangıç hasar mekanizmaları farklı da olsa sonunda gelişen glomerülosklerozis ve interstitial fibrozis aynıdır. Yapılan çalışmalarla glomerülosklerozun gelişmesinde belirli evrelerin olduğu bilinmektedir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon, ikinci evrede mezengiyal proliferasyon ve son evrede de glomerüloskleroz meydana gelmektedir. Bu durum renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), Transforming growth faktör- β (TGF- β), Platelet-derived growth faktör (PDGF), İnsulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulmaktadır. İnterstisyumdaki değişiklikler ise, matriks artışı, interstisyel

fibroblast proliferasyonu, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonunu kapsamaktadır (41, 42, 43).

4.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Genetiği

Multifaktöriyel hastalıklar, bir ya da daha fazla gendeki allelik varyantların çevresel faktörlerin de etkisiyle kişinin hastalığa yatkın olmasına neden olan hastalıklar olarak bilinmektedir. Tüm-genom tarama kullanılarak yapılan çalışmalarda KBH’de riskli alleler ve genleri belirlenmiştir (Tablo 3) (8, 44, 45, 46).

Tablo 3. Böbrek hasarına neden olan genler (McKnight dan 8)

GEN	LOKUS	GEN	LOKUS
UMOD	16p12.3	TFDP2	3q23
MYH9	22q13.1	DAB2	5p13
SHROOM3	4q21.1	SLC34A1	5q35
ELMO1	7p14	VEGFA	6p12
TCF7L2	10q25.3	PRKAG2	7q36.1
CNDP1;CNDP2	18q22.3	PIP5K1B	9q13
FRMD3	9q21-22	ATXN2	12q24.1
CARS	11p15.5	DACH1	13q22
GREM1	15q13.3	UBE2Q2	15q24.2
ACACB	12q24.1	SLC7A9	19q13.1
LASS2	1q21.3	ALMS1/NAT8	2p13
GCKR	2p23	ACE	17q23.3

Tek gen hastalıkları, hastalığın ortaya çıkması için tek allelde ya da her iki allelde de mutasyonun olduğu ve genellikle mendeliyen kalıtım kalıbı gösteren hastalıklardır. KBH’de glomerül ve tübüllerde hastalık oluşturan birçok gende mutasyon ve buna bağlı hastalık tanımlanmıştır (Tablo 4).(8, 9, 45).

Tablo 4. Mendeliyen kalıtmı bazı böbrek hastalıkları (Hildebrant'dan 9)

Gen	Lokus	Kistik, interstitiyal ve tümörlü böbrek hastalığı	Kalıtım türü	Gen ürünü	Karakteristik belirtileri	OMIM
<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	Fibrokin	Polikistik böbrek, KBY	263200
<i>NPHP1-NPHP9</i>	2q13, 9q31.1	Nefronofitizis tipleri 1-9	OR	Nefrokin	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
		Glomerüler hastalıklar				
<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	α -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	α 5(IV) kollajen	Nefrit, duyuusal bozukluk, CKD	301050
<i>COL4A4</i>	2q36.3	Alport sendromu	OR	α 4(IV) kollajen	Nefrit, duyuusal bozukluk, KBY	120131
<i>COL4A6</i>	Xq22.3	Alport sendromu	X	α 6(IV)kollajen	KBY	308940
		Böbrek tübüler hastalıklar ve metabolikbozukluklar				
<i>SCNN1B</i>	16p12.2	Liddle sendromu	OD	Na kanalı işlev kazanımı	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 ⁺ , Cl ⁻ , asidozis	145260
<i>GLA</i>	Xq22.1	Fabry hastalığı	X	α galaktozidaz A	Angiokeratoma, FSGS, adult onset KBY	301500
<i>SLC12A1</i>	15q21.1	Bartter sendromu tip1	OR	-	Hipokalsemik alkaloz, hiperkalsiüri, poliüri, büyüme bozuklukları	601678

4.2. Major Histokompatibilite Gen Kompleksi (MHC)

MHC, bütün omurgalılarda bulunan, bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan antijenleri kodlayan bir dizi gen bölgesidir (47, 48).

1931 yılında eritrositlerde kan grubu antijenlerini keşfeden Landsteiner, kişiden kişiye kan transfüzyonu yapılırken herhangi bir alerjinin gelişmemesi için kan grubu uyumunun gerekli olduğunu savunmuş ve bu düşünceden hareketle doku ve organ transplantasyonu için hücrelerin yüzey antijenlerinin uyumundan söz etmiştir. 1937 yılında Peter Gorer ve George D. Snell farelerde doku grubu antijenlerinin varlığından söz ederek bu bölgeye doku uyuşum kompleksi (tissue histocompatibility loci) adını vermişlerdir (49, 50). Daha sonra yapılan çalışmalarla da MHC gen kompleksinin tüm memelilerde bulunduğu gösterilmiştir. 1958’de Daussel tarafından insanlarda bu gen kompleksinin ürünleri olan antijenler tanımlanmış, yine aynı yıl Van Rood ve Payne tarafından çok kan transfüzyonu olmuş lösemi hastalarının ve çok doğum yapmış kadınların serumlarında lökositlere karşı oluşmuş antikorlar tespit edilmiştir (50, 51, 52). Devam eden çalışmalarda kendilerine karşı antikor gelişen antijenlerin sadece lökositlerle sınırlı olmadığı, doku hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Bu antijenler Doku Uygunluk antijenleri ya da Transplantasyon Antijenleri olarak adlandırılmıştır. 1967’de isimlendirmede görüş birliğine varılarak ilk kez lökositlerde gösterildiklerinden dolayı ‘HLA; Human Leukocyte Antigens’ kısıltması kullanılmıştır (53, 54).

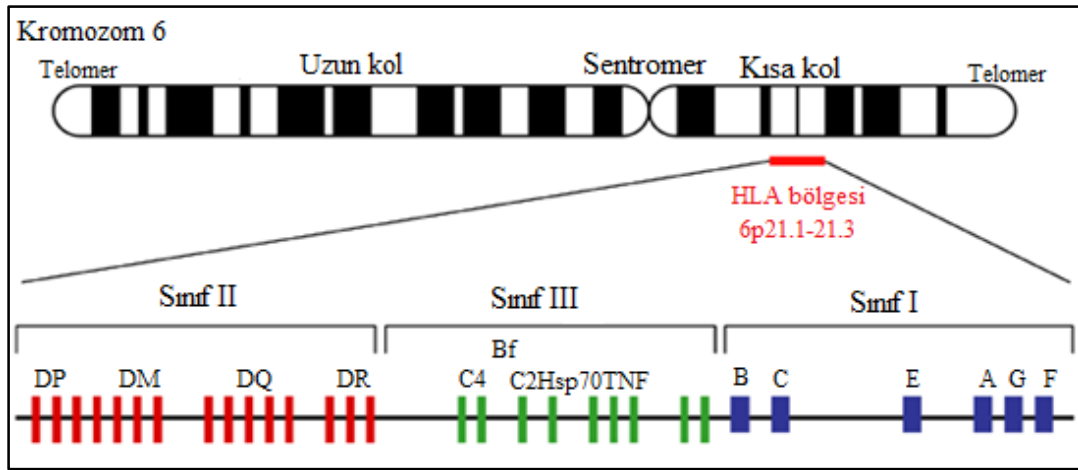
MHC molekülleri, bir bireyin hücrelerini toplumdaki diğer bireylerin hücrelerinden ayırt etmeye yarayan immünojenik belirleyicilerdir. Peptid antijenlerini T hücrelerine sunarak patojenlere karşı immün korumayı sağlarlar. T hücreler antijeni direkt tanıyamaz, sadece MHC moleküllerine bağlanmış küçük peptidler halinde sunulduğuda tanıyabilirler (53, 55).

4.2.1. İnsan MHC Genleri ve Kalıtımı

MHC tüm omurgalıların genomunda yer alan yüksek heterojeniteye sahip bölgedir. İlk kez farelerde 17. kromozomda gösterilmiş ve H-2 lokusu olarak isimlendirilmiştir. İnsanlarda 6. kromozomun kısa kolunda 6p21.3 bölgesine yerleşmiş

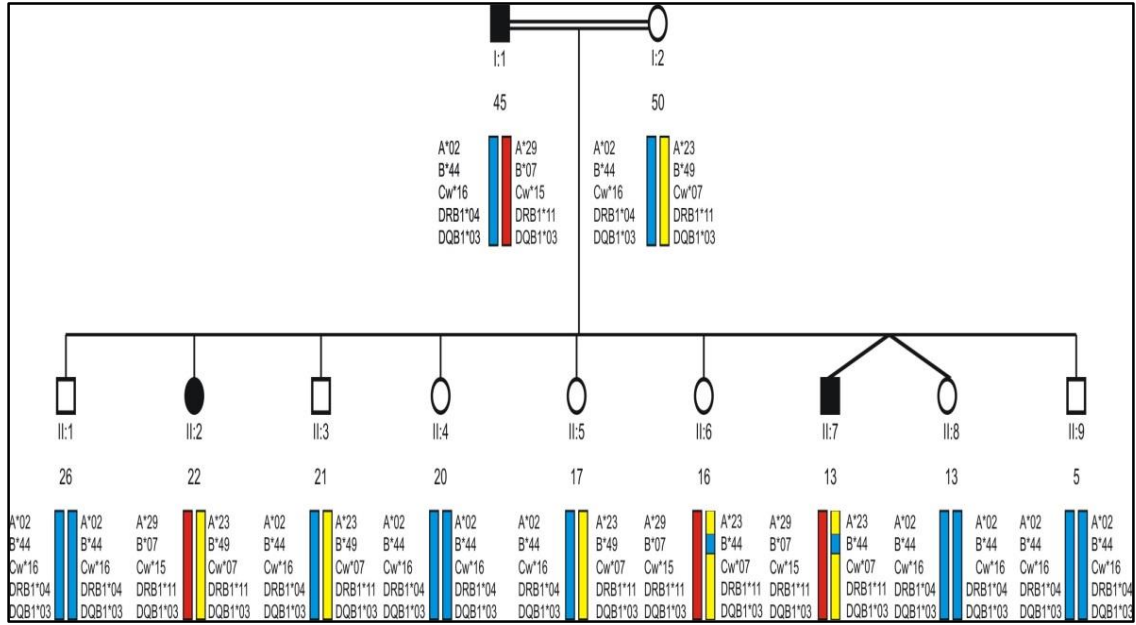
olup yaklaşık 4 milyon DNA baz çiftinden (3.838.986bp=4Mb) oluşmuştur ve insan genomunun % 0.1 kadarını oluşturur (53, 55).

MHC gen bölgesi yapısal, fonksiyonel ve gen ürünlerinin allo-reaktivitesine göre 3 alt bölgeye ayrılmıştır (53). Telomerden sentromere doğru dizilim sırasıyla Sınıf-I, III, ve II şeklindedir. Sınıf-I bölgesi klasik genler olarak adlandırılan HLA-A, B, C ve non-klasik olarak tanımlanan HLA-E, F, G genlerini kapsamaktadır. Sınıf-II bölgesi HLA-DR, DQ, DP, DM, genlerini kodlamaktadır. Sınıf-III bölgesinde ise kompleman C4B, C4A, C2, TNF, ve HSP-70 genleri yer almaktadır (Şekil 1) (56, 57).



Şekil 1. İnsanda MHC gen bölgesi (Schwartz'tan 53)

MHC genleri Mendelian kalıtmımlı, ko-dominant özellik gösteren poligenik, poliallelik ve polimorfiktirler (57). HLA allel ve haplotipleri birbirine bağlı gen blokları halinde kalıtılırlar (Şekil 2). Her birey maternal ve paternal haplotip olarak ikisini de eksprese eder. Genetik geçişler sırasında mayozdaki crossing-over'e bağlı olarak yaklaşık %2 oranında rekombinasyon görülebilir (58).

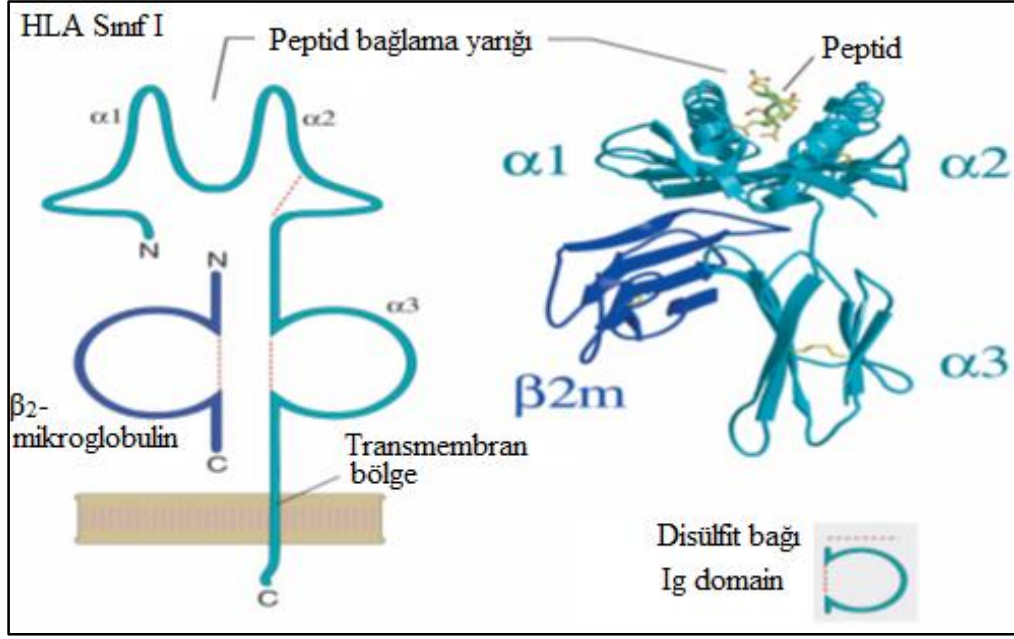


Şekil 2. Bir Ailede MHC Kalıtım Modeli (Marsh'tan 57)

4.2.2. HLA Sınıf I ve Sınıf II Moleküllerinin Yapı ve Fonksiyonu

HLA, insanlarda MHC gen bölgesi tarafından kodlanan ve plazma membranında yer alan transmembran glikoproteinlerdir.

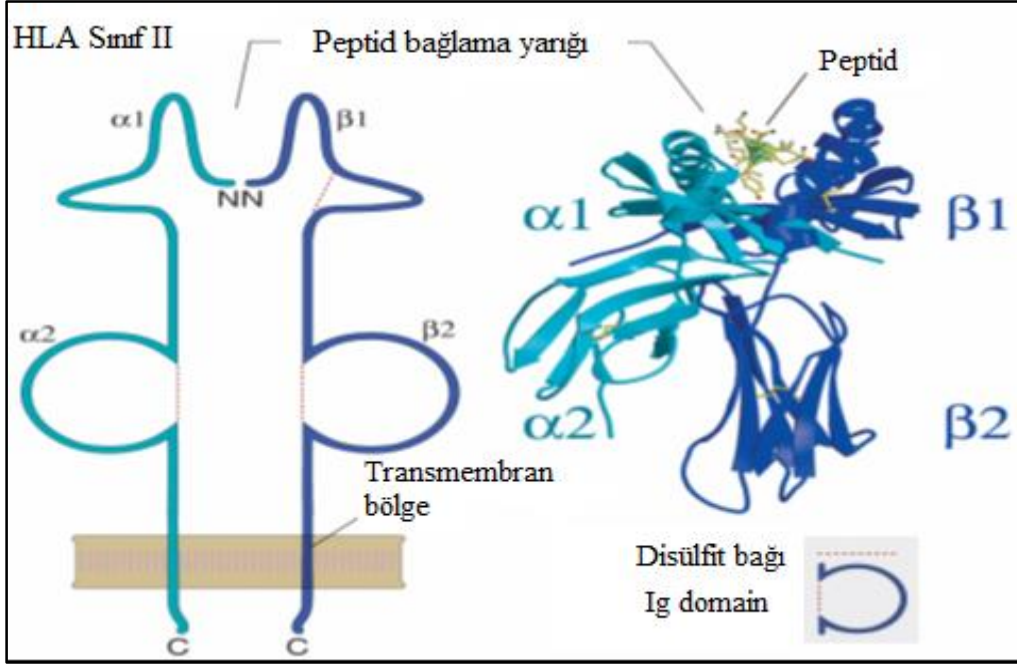
HLA sınıf I antijenleri klasik doku uygunluk antijenleri olarak da bilinirler. HLA-A, -B, -C bu grupta bulunurlar. Tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunan glikoprotein yapısında moleküllerdir (53, 54). İki polipeptid zincirinden oluşurlar. Bunlardan alfa (α ve β) zinciri (ağır zincir) 44 kDa mol ağırlıkta polimorfik bir glikoproteindir. Alfa zinciri 2 peptid bağlama bölgesi, 1 immun-globulin benzeri bölge, transmembran bölge ve stoplazmik kuyruk bölgesi olmak üzere 5 bölgeden oluşmuştur. 6. kromozomdaki MHC gen bölgesinden sentezlenir. β zinciri ise 12 kDa mol ağırlıkta olup alfa zincire non-kovalent bağlarla bağlanmıştır (Şekil 3). 15. kromozomdaki β 2 mikroglobulin geni tarafından kodlanırlar ve polimorfik değildir (54, 55, 59). Molekülün üç boyutlu yapısının korunmasında rol almaktadır (48). Alfa zincirinden ayrıldığında ya da konjenital olarak yokluğu söz konusu olursa HLA sınıf-I molekülü fonksiyonunu kaybeder (54). Sınıf-I molekül genleri 8 ekzon ve 7 introndan oluşur. Polimorfik yapı gösteren α 1 ve α 2 bölgeleri ekzon 2-3 tarafında kodlanır (48).



Şekil 3. HLA sınıf-I molekülü (Abbas'dan, 58)

HLA sınıf II antijenlerine immunité ile ilişkili (immun-associated) antijenler de denir. Bu grupta HLA-DR, -DQ, -DP antijenleri yer alır. Özellikle makrofaj, B lenfositleri, dentritik hücre, endotel hücreleri ve aktif T hücrelerde bulunurlar (54, 55). Birbirlerine non-kovalent bağlarla bağlı α ve β olmak üzere iki adet polipeptid zincirlerinden oluşmuşlardır. Her iki zincirin ekstraselüler bölgesinde sırasıyla $\alpha 1$, $\beta 1$ ve $\alpha 2$, $\beta 2$ olmak üzere iki domainleri bulunur. Membranın distalinde yer alan ve polimorfizm gösteren $\alpha 1$, $\beta 1$ zincirleri antijenlere ait peptidlerin yerleşebileceği oluk benzeri yapı oluştururlar. Molekülün ikinci bölgesinde non-polimorfik olan $\alpha 2$ ve $\beta 2$ zincirleri bulunur. Molekülün üçüncü bölgesi hücre membranına tutunmayı sağlayan hidrofobik transmembran kısmıdır. Dördüncü bölge ise hidrofilik özellikte olan sitoplazmik bölgedir (Şekil 4) (54, 55, 60).

Alfa zinciri A, beta zinciri B genleri tarafından kodlanır. DR genlerinin ancak % 6' sı kodlama yapar ve ekzon 1-6 olarak sıralanmışlardır. Ekzon 1 sinyal peptidi için kodlama yaparken, ekzon 2 polimorfik $\beta 1$ domainini, ekzon 3 ise $\beta 2$ domainini kodlar (48, 60).



Şekil 4. HLA sınıf II molekülü (Abbas'dan, 58)

4.2.3. HLA-Hastalık İlişkisi

HLA ve hastalık ilişkisi, bağlantı (linkeage) analizi ve ilişkilendirme (association) çalışmaları yapılarak gösterilmektedir. Ailesel veriler kullanıldığında bağlantı, popülasyon tabanlı veriler kullanıldığında ise ilişkilendirme çalışmaları yapılmaktadır. Aile çalışmaları HLA lokusu ile hastalığı kontrol eden genler arasında bir beraberlik olup olmadığını göstermek için yapılmaktadır (2).

Popülasyon çalışmalarında bir hastalık ile HLA antijenleri arasındaki ilişki, hasta ve kontrol grupları kullanılarak belirlenmektedir. Popülasyonda hastalıktan etkilenmiş bireylerin etkilenmemişlere göre belirli allellerin sıklığının (allel frekansı) artmış olup olmadığı araştırılmaktadır (2).

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 5) (61).

HLA-hastalık ilişkisi ile ilgili birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan sadece 3 tanesi kabul görmüştür.

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 (54).

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 (54).

Membran reseptörleri teorisi: Hücreler bulundukları 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 (62).

Tablo 5. Hastalıklar ve ilişkili HLA bölgeleri (Uçar'dan, 49)

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

4.2.4. HLA Doku Tiplemesi

HLA doku tiplemesi bazı hastalıkların tanısına yardımcı olmakta birlikte diğer birçok alanda da kullanılmaktadır. Kan grubu antijenleri ile birlikte doku ve organ

transplantasyonlarında, özellikle HLA-A, B, DR antijenleri tiplendirilmesi yapılarak haploid benzerliklerin araştırılmasında, babalık tayininde, antropolojik çalışmalarda HLA tiplendirilmesi kullanılmaktadır (60).

HLA allellerinin belirlenmesi için serolojik, hücresel ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde ise yaygın olarak moleküler yöntemler (PCR-SSO/SSP/SBT) kullanılmaktadır. Bu yöntemler güvenilirlikleri ve hassaslıkları nedeniyle tercih edilmekte olup, sonuçta bireyin HLA tipi evrensel nomenklatüre uygun olarak fenotip şeklinde rapor edilmektedir (Tablo 6) (48, 60).

Tablo 6. HLA Nomenklatürü

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

PCR-SSP Yöntemi; hedef bölgeyi (allel) amplifiye edecek primerler kullanılarak yapılan bir yöntemdir. Kitlerle yapılan çalışmalarda pleytin her bir kuyucuğunda polimorfik olmayan bir proteini kodyan gene özgü bir primer seti daha mevcuttur. Primerler DNA' nın o alleli taşıyan kısmına bağlanmasıyla PCR reaksiyonu başlamış olur. Böylelikle pozitif reaksiyon gerçekleşen kuyucukta 2 adet ürün gözlenmektedir (48).

PCR-SSO Luminex Yöntemi; hedef DNA dizisinin belirlenmesi için 100 farklı floresan veren boncuğun (mikrobead) herbirine farklı oligonükleotid problemler bağlanarak floresan ölçümüne dayalı bir yöntemdir. İstenilen DNA bölgesi, 5' ucu biotin ile işaretlenmiş primerler kullanılarak PCR ile amplifiye edilmektedir. Oluşan ampliconları takiben, küçük boncukların üzerine bağlanmış olan oligonükleotid problemler ile PCR ürünleri komplementer ise ikisi arasında hibridizasyon gerçekleşmektedir. Bir sonraki aşamada ise ortama, streptavin-phycoerythrin (SA-PE) eklenerek küçük boncuklara bağlanan PCR ürünlerinin işaretlenmesi sağlanmaktadır (63, 64).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma 2008–2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli polikliniklerine başvuran KBH tanısı konan 237 hastanın, fakültenin Sağlık Bakanlığından onaylı Doku Tipleme Laboratuvarında periferik kan örneklerinden izole edilen DNA'larından yapıldı. Sağlıklı kontrol grupları ise Doku Tipleme Laboratuvarında doku grupları belirlenen KBH öyküsü olmayan kemik iliği transplantasyonu hastalarının sağlıklı kemik iliği vericileri (550) arasından seçilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların klinik olarak değerlendirilmesi KTÜ Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şükrü Ulusoy, Prof. Dr. R. Kübra Kaynar ve Uzm. Dr. Muammer Cansız tarafından yapılmıştır. KBH hastaları için bilgilendirme dosyaları oluşturulmuş olup, yaş, cinsiyet, aile ve akrabaları ile ilgili bilgiler uzman hekimler tarafından dosyalarına kaydedildi. Çalışma grubundaki 237 hastanın ve KBH hastası olmayan yukarıda sözü edilen 550 sağlıklı bireyin her birinden EDTA'lı tüplere 3 ml kan alındı, DNA'ları izole edilip -20°C'de çalışma yapılana kadar saklandı. Bu çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından (2013/44) onaylanmıştır.

5.1.2. Kimyasallar

Çalışmamızda kullanılan kitler çeşitli ticari firmalardan temin edilmiştir.

Tablo 7. Kullanılan kimyasallar ve ürün kodları

Kimyasal Malzeme	Şirket	Ürün kodu
DNA İzolasyon Kiti	Qiagen	951034
Dilution Solution	Gen-Probe	628155
Lifecodes HLA-A Master Mix	Gen-Probe	628405
Lifecodes HLA-A Probe Mix	Gen-Probe	628453
Lifecodes HLA-B Master Mix	Gen-Probe	628556
Lifecodes HLA-B Probe Mix	Gen-Probe	628553
Lifecodes HLA-DRB1 Master Mix	Gen-Probe	628753
Lifecodes HLA-DRB1 Probe Mix	Gen-Probe	628752
Lifecodes Nuclease-free water (20mL)	Gen-Probe	757003
Lifecodes Luminex Sheath Fluid (1x veya 20x)	Gen-Probe	628005
Lifecodes R-Phycoerythrin Conjugated Streptavidin (SA-PE)	Gen-Probe	628511
Taq® DNA Polimeraz	Promega	M1661

5.1.3. Cihazlar

Tablo 8. Çalışmada kullanılan araçlar, gereçler ve sarf malzemeler

Cihazlar	Marka
Buzdolabı	Arçelik, Türkiye
Derin dondurucu (-25)	Bosh, Türkiye
DNA izolasyon cihazı	BioRobot®EZ1, Qiagen, Almanya
Luminex cihazı	Luminex®xMAP; Austin, USA
Manyetik karıştırıcı	Branson B200
Otoklav	Tuttnauer 3150 ELV, İtalya
Otomatik pipet seti	Rainin; USA
Termocycle	Corbett, Qiagen; Almanya
Vorteks	Nüve NM110; Türkiye
Sarf Malzemeler	
Çeşitli boyutlarda pipet uçları	Muhtelif firma
PCR tüpleri	Thermo Strip, AB0451/C
Falkon Tüpler (50 ml)	Greiner Bio-One, Almanya
Microseal Film	Bio-Rad, MSA-5001
96 well plate	Costar®, 6509

5.2. Yöntemeler

5.2.1. DNA İzolasyonu

Çalışmamızda insan 6. kromozomunun üzerinde bulunan MHC geninin sınıf-I bölgesindeki HLA-A, B ve sınıf-II bölgesindeki HLA-DRB1 gen polimorfizmlerini belirlemek amacıyla hastalardan ve kontrol grubundan 3 ml periferik kan örnekleri alınarak QIAGEN EZ 1 DNA Blood Kit kullanılarak otomatize magnetik bead yöntemi ile DNA izolasyonu yapılmıştır.

5.2.2. HLA-A, B, DRB1 Alellerinin PCR-SSO Luminex Yöntemiyle Belirlenmesi

KBH'li hastaların ve sağlıklı kontrol bireylerinin DNA örneklerinin HLA tiplendirilmesi Hematoloji Laboratuvarında kullanılan PCR-SSO Luminex yöntemi ile ve LIFECODES HLA-SSO Typing Kit kullanılarak aşağıdaki gibi yapılmıştır;

DNA amplifikasyonu (PCR);

DNA amplifikasyonu 1X 50µl için aşağıdaki gibi hazırlanmıştır.

	<u>1X</u>
DNA (30 ng/µl)	10 µl
Master miks (+4 °C)	15 µl
dH ₂ O	24,5 µl
Taq polimeraz (2.5U/µl)	<u>0,5 µl</u>
Toplam 50 µl	

Hazırlanan master miksler hafifçe vortekste karıştırıldı ve her bir hasta için 96 kuyucuklu PCR pleytlerine paylaştırıldı. Tablo 8' de verilen PCR döngü programına uygun olarak amplifiye edildi.

Tablo 9. HLA-A, B, DR analizi için PCR döngü programı

Başlangıç denatürasyonu	95 ⁰ C	1 dakika	1 döngü
Denatürasyon	95 ⁰ C	30 saniye	8 döngü
Bağlanma	60 ⁰ C	45 saniye	
Uzama	72 ⁰ C	45 saniye	
Denatürasyon	95 ⁰ C	30 saniye	32 döngü
Bağlanma	60 ⁰ C	45 saniye	
Uzama	72 ⁰ C	45 saniye	
Son uzama	72 ⁰ C	1 dakika	1 döngü
Bekleme	4 ⁰ C	5 dakika	1 döngü

Hibridizasyon;

1. 5 µl PCR ürünü Costar pleytlere alıktılandı.
2. Her bir kit için ayrı ayrı tasarlanan siyah tüp içerisindeki Bead mix, ısı bloğunda 55⁰C’ de 7dk ısıtıldı. 15 sn. sonıke edılıp vortekslendikten sonra 15 µl’ si PCR ürününün üzerine eklendi. Pleytelerin üzeri seal (yapıştırıcı) ile kaplandı.
3. Thermal cycle’ dan hibridizasyon programı seçilerek reaksiyon başlatıldı. Hibridizasyon işlemi 97°C’ de 5 dk, 47°C’ de 30 dk. 56°C’ de 10 dk ve 56°C’ de 10 dk koşullarında gerçekleştirildi.

SA-PE reaksiyonu;

4. Reaksiyonun ikinci 56⁰C’ lik kısmına gelindiğinde (4 of 4) cihaz açıldı ve 170 µl *dilüsyon solüsyonu* + 0.85 µl *SA-PE (1X)* karışımı örnekler üzerine eklendi.
5. Hibridizasyon aşaması sonlandığında pleyt Luminex cihazına yerleştirildi ve sonuçlar Quick-Type for LifeMatch programıyla analiz edildi.

5.3. İstatistik Analiz

HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımının hesaplanması Arlequin v3512 bilgisayar programıyla gerçekleştirildi (63). Elde edilen frekanslara ki-kare testi uygulandı ve P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

Bu çalışmaya 237 KBH tanısı almış hasta ve 550 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Hasta bireyler etiyolojilerine göre sınıflandırıldığında 78 (%32.9) hastada hipertansiyon, 27 (%11.4) hastada glomerülonefrit, 26 (%11) hastada obstrüktif nefropati, 23 (%9.7) hastada diyabetik nefropati, 22 (%9.3) hastada PKBH, 61 (%25.7) hastada diğer böbrek hastalıkları (etiyojisi bilinmeyenler, idrar yolu enfeksiyonu, amiloidoz, atrofik böbrek) tespit edilmiştir.

Tablo 10. Çalışmadaki KBH'li hastalarda en sık etiyolojik nedenler

Nedenler	Hasta sayısı (n)	%
Hipertansiyon	78	32.9
Glomerülonefritler	27	11.4
Obstrüktif nefropati	26	11
Diyabetik nefropati	23	9.7
Polikistik böbrek hastalığı	22	9.3
Diğer	61	25.7
Toplam	237	100

6.2. Kronik Böbrek Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

KBH'li hastalarda 17 farklı HLA-A alleli, 26 farklı HLA-B alleli ve 13 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir.

KBH'li hastalarda 2n üzerinden yapılan hesaplamalara göre HLA-A, B, DRB1 gruplarında en sık gözlenen alleller sırasıyla HLA-A*02 (%33.75), HLA-B*35 (%17.51) ve HLA-DRB1*11 (%17.51) olarak bulunmuştur. HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A*02 (%33.75), A*24 (%14.34), A*01 (%8.86) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-B*35 (%17.51), B*51 (%16.45), B*44 (%9.07) olarak sıralanmıştır. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık gözlenen alleller HLA-DRB1*11 (%17.51), DRB1*04 (%16.87), DRB1*07 (%12.02) olarak bulunmuştur.

Bulguların istatistiksel analizinin ışığında HLA-A*26 ($p=0.018$) ve HLA-B*08 ($p=0.044$) alelleri hastalıkla pozitif ilişkili, HLA-B*37 ($p=0.048$) alleli ise negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

Tablo 11. KBH'li hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları, AF: Allel frekansı, CI: Confidence interval, OR: Odd ratio, 2n: Allel sayısı

HLA	Kontrol, 2n=1100		KBH, 2n=474		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 01	100	9.09	42	8.86	0.97 (0.65-1.44)	0.959
A* 02	336	30.54	160	33.75	1.16 (0.91-1.47)	0.230
A* 03	113	10.27	40	8.43	0.81 (0.54-1.19)	0.301
A* 11	50	4.54	26	5.48	1.22 (0.73-2.03)	0.503
A* 23	32	2.90	9	1.89	0.65 (0.28-1.42)	0.326
A* 24	169	15.36	68	14.34	0.92 (0.67-1.26)	0.659
A* 25	2	0.18	4	0.84	4.67 (0.74-36.75)	0.071
A* 26	79	7.18	51	10.75	1.56 (1.06-2.29)	0.018
A* 28	1	0.09	-	-	-	-
A* 29	20	1.81	5	1.05	0.58 (0.19-1.63)	0.372
A* 30	35	3.18	12	2.53	0.79 (0.38-1.60)	0.593
A* 31	12	1.09	5	1.05	0.97 (0.30-2.97)	0.839
A* 32	50	4.54	17	3.58	0.78 (0.43-1.41)	0.466
A* 33	34	3.09	12	2.53	0.81 (0.40-1.65)	0.659
A* 34	2	0.18	-	-	-	-
A* 39	1	0.09	-	-	-	-
A* 66	3	0.27	1	0.21	0.77 (0.03-8.29)	1.000
A* 68	51	4.63	19	4.00	0.86 (0.48-1.51)	0.673

Tablo 11. KBH'li hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Devam)

HLA	Kontrol,2n=1100		KBH,2n=474		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 69	2	0.18	2	0.42	2.33 (0.23-23.08)	0.588
A*74	7	0.63	1	0.21	0.33 (0.02-2.65)	0.448
A* 80	1	0.09	-	-	-	-
B* 07	59	5.36	22	4.64	0.86 (0.50-1.45)	0.637
B* 08	26	2.36	20	4.21	1.82 (0.97-3.42)	0.044
B* 13	30	2.72	14	2.95	1.09 (0.54-2.15)	0.933
B* 14	17	1.54	3	0.63	0.41 (0.09-1.47)	0.215
B* 15	54	4.90	26	5.48	1.12 (0.68-1.86)	0.724
B* 18	62	5.63	26	5.48	0.97 (0.59-1.59)	0.999
B* 21	2	0.18	-	-	-	-
B* 22	1	0.09	-	-	-	-
B* 27	47	4.27	14	2.95	0.68 (0.35-1.29)	0.270
B* 33	1	0.09	-	-	-	-
B* 35	188	17.09	83	17.51	1.03 (0.77-1.38)	0.896
B* 37	18	1.63	2	0.42	0.25 (0.04-1.14)	0.048
B* 38	42	3.81	14	2.95	0.77 (0.40-1.47)	0.483
B* 39	38	3.45	21	4.43	1.30 (0.73-2.30)	0.429
B* 40	71	6.45	24	5.06	0.77 (0.47-1.27)	0.343
B* 41	20	1.81	10	2.10	1.16 (0.50-2.64)	0.851
B* 44	92	8.36	43	9.07	1.09 (0.73-1.62)	0.717
B* 47	3	0.27	-	-	-	-
B* 48	4	0.36	1	0.21	0.58 (0.02-5.47)	1.000
B* 49	32	2.90	7	1.47	0.50 (0.20-1.19)	0.133
B* 50	22	2.00	12	5.12	1.27 (0.59-2.72)	0.633
B* 51	145	13.18	78	16.45	1.30 (0.95-1.77)	0.103
B* 52	27	2.45	11	2.32	0.94 (0.44-2.00)	0.983
B* 53	7	0.63	2	0.42	0.66 (0.09-3.47)	0.731
B* 55	28	2.54	20	4.21	1.69 (0.90-3.13)	0.106
B* 56	6	0.54	4	0.84	1.55 (0.37-6.22)	0.499
B* 57	22	2.00	11	2.32	1.16 (0.53-2.54)	0.829
B* 58	12	1.09	3	0.63	0.58 (0.13-2.20)	0.573
B* 59	6	0.54	2	0.42	0.77 (0.11-4.22)	1.000
B* 60	2	0.18	-	-	-	-
B* 63	10	0.90	-	-	-	-
B* 64	1	0.09	-	-	-	-
B* 67	1	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.09	-	-	-	-
B* 78	3	0.27	1	0.21	0.77 (0.03-8.29)	1.000
DRB1* 01	42	3.81	17	3.58	0.94 (0.51-1.72)	0.938
DRB1* 03	69	6.27	37	7.80	1.27 (0.82-1.95)	0.315
DRB1* 04	146	13.27	80	16.87	1.33 (0.98-1.80)	0.073
DRB1* 07	117	10.63	57	12.02	1.15 (0.81-1.63)	0.472
DRB1* 08	34	3.09	10	2.10	0.68 (0.31-1.44)	0.359
DRB1* 09	13	1.18	5	1.05	0.89 (0.28-2.70)	0.967
DRB1* 10	33	3.00	7	1.47	0.48 (0.19-1.15)	0.112
DRB1* 11	217	19.72	83	17.51	0.86 (0.65-1.15)	0.338
DRB1* 12	16	1.45	10	2.10	1.46 (0.61-3.43)	0.471
DRB1* 13	177	16.09	61	12.86	0.77 (0.56-1.07)	0.118
DRB1* 14	74	6.72	39	8.22	1.24 (0.81-1.89)	0.341
DRB1* 15	92	8.36	31	6.54	0.77 (0.49-1.19)	0.256
DRB1* 16	70	6.36	37	7.80	1.25 (0.81-1.92)	0.350

6.2. Hipertansiyona Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Hipertansiyon nedeniyle KBH görülen bireylerde 16 farklı HLA-A alleli, 24 farklı HLA-B alleli ve 12 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir.

HLA-A grubu allellerinden hastalarda allel frekansı yüksek olanlar HLA-A*02 (%32.69), A*03 (%14.10) ve A*24 (%13.46) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda ise HLA-B*35 (%21.79), B*51 (%13.46) ve B*44 (%8.33) allelleri yüksek sıklıkta görülmüştür. HLA-DRB1 grubunda ise HLA-DRB1*11(%21.15), DRB1*04 (%14.74), DRB1*07 (%13.46) ve DRB1*13 (%13.46) allelleri yüksek sıklıkta gözlenmiştir.

Hastalıkla pozitif ya da negatif ilişkili olan hiçbir allel tespit edilmemiştir.

Tablo 12. Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=1100		Hipertansiyon, 2n=156		İstatistiksel Analiz	p
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	
A* 01	100	9.09	12	7.69	0.83 (0.42-1.60)	0.671
A* 02	336	30.54	51	32.69	1.10 (0.76-1.60)	0.652
A* 03	113	10.27	22	14.10	1.43 (0.85-2.40)	0.191
A* 11	50	4.54	10	6.41	1.44 (0.67-3.01)	0.411
A* 23	32	2.90	4	2.56	0.88 (0.26-2.65)	1.000
A* 24	169	15.36	21	13.46	0.86 (0.51-1.43)	0.616
A* 25	2	0.18	1	0.64	?	0.328
A* 26	79	7.18	15	9.61	1.37 (0.74-2.53)	0.358
A* 28	1	0.09	-	-	-	-
A* 29	20	1.81	3	1.92	1.06 (0.25-3.81)	0.758
A* 30	35	3.18	1	0.64	0.20 (0.01-1.35)	?
A* 31	12	1.09	2	1.28	?	0.689
A* 32	50	4.54	3	1.92	0.41 (0.10-1.39)	0.189
A* 33	34	3.09	5	3.20	1.04 (0.35-2.83)	0.809
A* 34	2	0.18	-	-	-	-
A* 39	1	(0.09	-	-	-	-
A* 66	3	0.27	1	0.64	?	0.412
A* 68	51	4.63	4	2.56	0.54 (0.16-1.59)	0.329
A* 69	2	0.18	1	0.64	?	0.328
A* 74	7	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.09	-	-	-	-
B* 07	59	5.36	8	5.12	0.95 (0.41-2.12)	0.945
B* 08	26	2.36	5	3.20	1.37 (0.45-3.82)	0.577
B* 13	30	2.72	4	2.56	0.94 (0.28-2.84)	1.000
B* 14	17	1.54	-	-	-	-

Tablo 12. Hipertansiyon hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Devam)

HLA	Kontrol, 2n=1100		Hipertansiyon, 2n=156		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
B* 15	54	4.90	12	7.69	1.61 (0.80-3.20)	0.205
B* 18	62	5.63	7	4.48	0.79 (0.32-1.82)	0.687
B* 21	2	0.18	-	-	-	-
B* 22	1	0.09	-	-	-	-
B* 27	47	4.27	6	3.84	0.90 (0.34-2.23)	0.971
B* 33	1	0.09	-	-	-	-
B* 35	188	17.09	34	21.79	1.35 (0.88-2.08)	0.183
B* 37	18	1.63	2	1.28	0.78 (0.12-3.54)	1.000
B* 38	42	3.81	4	2.56	0.66 (0.20-1.97)	0.580
B* 39	38	3.45	3	1.92	0.55 (0.13-1.88)	0.443
B* 40	71	6.45	8	5.12	0.78 (0.34-1.73)	0.643
B* 41	20	1.81	5	3.20	1.79 (0.58-5.14)	0.225
B* 44	92	8.36	13	8.33	1.00 (0.52-1.88)	0.887
B* 47	3	0.27	-	-	-	-
B* 48	4	0.36	1	0.64	?	0.485
B* 49	32	2.90	1	0.64	0.22 (0.01-1.48)	0.111
B* 50	22	2.00	3	1.92	0.96 (0.23-3.43)	1.000
B* 51	145	13.18	21	13.46	1.02 (0.61-1.71)	0.976
B* 52	27	2.45	5	3.20	1.32 (0.44-3.66)	0.584
B* 53	7	0.63	2	1.28	?	0.309
B* 55	28	2.54	6	3.84	1.53 (0.56-3.96)	0.301
B* 56	6	0.54	1	0.64	?	0.605
B* 57	22	2.00	3	1.92	0.96 (0.23-3.43)	1.000
B* 58	12	1.09	-	-	-	-
B* 59	6	0.54	1	0.64	?	0.605
B* 60	2	0.18	-	-	-	-
B* 63	10	0.90	-	-	-	-
B* 64	1	0.09	-	-	-	-
B* 67	1	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.09	-	-	-	-
B* 78	3	0.27	1	0.64	?	0.412
DRB1* 01	42	3.81	6	3.84	1.01 (0.38-2.53)	0.836
DRB1* 03	69	6.27	13	8.33	1.36 (0.70-2.60)	0.422
DRB1* 04	146	13.27	23	14.74	1.13 (0.68-1.86)	0.705
DRB1* 07	117	10.63	21	13.46	1.31 (0.77-2.20)	0.358
DRB1* 08	34	3.09	5	3.20	1.04 (0.35-2.83)	0.809
DRB1* 09	13	1.18	-	-	-	-
DRB1* 10	33	3.00	3	1.92	0.63 (0.15-2.19)	0.610
DRB1* 11	217	19.72	33	21.15	1.09 (0.71-1.68)	0.756
DRB1* 12	16	1.45	3	1.92	1.33 (0.30-4.91)	0.721
DRB1* 13	177	16.09	21	13.46	0.81 (0.48-1.35)	0.467
DRB1* 14	74	6.72	9	5.76	0.85 (0.39-1.80)	0.780
DRB1* 15	92	8.36	9	5.76	0.67 (0.31-1.41)	0.338
DRB1* 16	70	6.36	10	6.41	1.01 (0.48-2.07)	0.878

6.3. Glomerülonefrite Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Glomerülonefrit nedeniyle KBH olan hastalarda 9 farklı HLA-A alleli, 17 farklı HLA-B alleli, 12 farklı HLA-DRB1 alleli bulunmuştur.

HLA-A grubu allellerinden hastalarda allel frekansı en yüksek olanlar sırasıyla HLA-A*02 (%42.59), A*24 (%20.37), A*01 (%14.81) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık tespit edilen alleller HLA-B*35 (%20.37), B*51 (%12.96), B*08 (%9.25) olarak sıralanmıştır. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık tespit edilen alleller HLA-DRB1*04 (%24.07), DRB1*13 (%18.51), DRB1*07 (%11.11) ve DRB1*11 (%11.11) 'dir.

Bulguların istatistiksel analizinin ışığında allel frekanslarına göre HLA-B*08 ($p=0.012$) ve HLA-DRB1*04 ($p=0.024$) allelleri KBH ile pozitif ilişkili bulunmuştur.

Tablo 13. Glomerülonefritli hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=1100		Glomerülonefrit, 2n=54		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 01	100	9.09	8	14.81	1.74 (0.74-3.96)	0.241
A* 02	336	30.54	23	42.59	1.69 (0.94-3.03)	0.086
A* 03	113	10.27	4	7.40	0.70 (0.21-2.06)	0.652
A* 11	50	4.54	1	1.85	0.40 (0.02-2.74)	0.509
A* 23	32	2.90	-	-	-	-
A* 24	169	15.36	11	20.37	1.41 (0.67-2.90)	0.424
A* 25	2	0.18	-	-	-	-
A* 26	79	7.18	2	3.70	0.50 (0.08-2.13)	0.580
A* 28	1	0.09	-	-	-	-
A* 29	20	1.81	-	-	-	-
A* 30	35	3.18	-	-	-	-
A* 31	12	1.09	-	-	-	-
A* 32	50	4.54	2	3.70	0.81 (0.13-3.52)	1.000
A* 33	34	3.09	1	1.85	0.59 (0.03-4.15)	1.000
A* 34	2	0.18	-	-	-	-
A* 39	1	0.09	-	-	-	-
A* 66	3	0.27	-	-	-	-
A* 68	51	4.63	2	3.70	0.79 (0.13-3.44)	1.000
A* 69	2	0.18	-	-	-	-
A* 74	7	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.09	-	-	-	-
B* 07	59	5.36	4	7.40	1.41 (0.42-4.25)	0.531
B* 08	26	2.36	5	9.25	4.22 (1.36-12.21)	0.012

Tablo 13. Glomerülonefritli hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Devam)

HLA	Kontrol,2n=1100		Glomerülonefrit,2n=54		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
B* 13	30	2.72	3	5.55	2.10 (0.49-7.52)	0.197
B* 14	17	1.54	-	-	-	-
B* 15	54	4.90	-	-	-	-
B* 18	62	5.63	2	3.70	0.64 (0.11-2.78)	0.763
B* 21	2	0.18	-	-	-	-
B* 22	1	0.09	-	-	-	-
B* 27	47	4.27	3	5.55	1.32 (0.32-4.60)	0.504
B* 33	1	0.09	-	-	-	-
B* 35	188	17.09	11	20.37	1.24 (0.59-2.55)	0.661
B* 37	18	1.63	-	-	-	-
B* 38	42	3.81	1	1.85	0.48 (0.02-3.30)	0.717
B* 39	38	3.45	3	5.55	1.64 (0.39-5.80)	0.435
B* 40	71	6.45	3	5.55	0.85 (0.21-2.93)	1.000
B* 41	20	1.81	2	3.70	?	0.275
B* 44	92	8.36	3	5.55	0.64 (0.16-2.20)	0.615
B* 47	3	0.27	-	-	-	-
B* 48	4	0.36	-	-	-	-
B* 49	32	2.90	1	1.85	0.63 (0.03-4.43)	1.000
B* 50	22	2.00	2	3.70	?	0.310
B* 51	145	13.18	7	12.96	0.98 (0.40-2.31)	0.873
B* 52	27	2.45	1	1.85	?	1.000
B* 53	7	0.63	-	-	-	-
B* 55	28	2.54	2	3.70	?	0.647
B* 56	6	0.54	-	-	-	-
B* 57	22	2.00	1	1.85	?	1.000
B* 58	12	1.09	-	-	-	-
B* 59	6	0.54	-	-	-	-
B* 60	2	0.18	-	-	-	-
B* 63	10	0.90	-	-	-	-
B* 64	1	0.09	-	-	-	-
B* 67	1	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.09	-	-	-	-
B* 78	3	0.27	-	-	-	-
DRB1* 01	42	3.81	2	3.70	?	1.000
DRB1* 03	69	6.27	4	7.40	1.20 (0.36-3.58)	0.771
DRB1* 04	146	13.27	13	24.07	2.07 (1.03-4.11)	0.024
DRB1* 07	117	10.63	6	11.11	1.05 (0.40-2.63)	0.908
DRB1* 08	34	3.09	-	-	-	-
DRB1* 09	13	1.18	1	1.85	?	0.490
DRB1* 10	33	3.00	1	1.85	0.61 (0.03-4.28)	1.000
DRB1* 11	217	19.72	6	11.11	0.51 (0.19-1.26)	0.164
DRB1* 12	16	1.45	1	1.85	?	0.559
DRB1* 13	177	16.09	10	18.51	1.19 (0.55-2.50)	0.776
DRB1* 14	74	6.72	3	5.55	0.82 (0.20-2.80)	1.000
DRB1* 15	92	8.36	2	3.70	0.42 (0.07-1.80)	0.309
DRB1* 16	70	6.36	5	9.25	1.50 (0.51-4.09)	0.390

6.4. Obstrüktif Nefropatiye Bağlı KBH Görülen Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Obstrüktif nefropati nedeniyle KBH görülen hastalarda 12 farklı HLA-A alleli, 18 farklı HLA-B alleli, 12 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir.

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-A*02 (%42.30) ve HLA-A*01 (%11.53) olarak tespit edilmiştir. HLA-B grubunda hasta bireylerde HLA-B*51 (%23.07), HLA-B*35 (%15.38), HLA-B*18 (%7.69), HLA-B*44 (%7.69) ve HLA-B*55 (%7.69) ün allel frekansları yüksek bulunmuştur. HLA-DR grubunda sık görülen alleller HLA-DRB1*11 (%19.23), HLA-DRB1*04 (% 15.38), HLA-DRB1*13 (%13.46) ve HLA-DRB1*14 (%13.46) olarak tespit edilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinin ışığında HLA-B*51 ($p=0.042$) ve HLA-B*55 ($p=0.027$) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

Tablo 14. Obstrüktif nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol,2n=1100		Obstrüktif nefropati,2n=52		İstatistiksel	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 01	100	9.09	6	11.53	1.30 (0.49-3.28)	0.468
A* 02	336	30.54	22	42.30	1.67 (0.91-3.03)	0.101
A* 03	113	10.27	1	1.92	0.17 (0.01-1.16)	-
A* 11	50	4.54	4	7.69	1.75 (0.51-5.32)	0.300
A* 23	32	2.90	1	1.92	0.65 (0.03-4.61)	1.000
A* 24	169	15.36	4	7.69	0.46 (0.14-1.35)	0.188
A* 25	2	0.18	-	-	-	-
A* 26	79	7.18	4	7.69	1.08 (0.32-3.22)	0.784
A* 28	1	0.09	-	-	-	-
A* 29	20	1.81	-	-	-	-
A* 30	35	3.18	1	1.92	0.60 (0.03-4.18)	1.000
A* 31	12	1.09	2	3.84	?	0.128
A* 32	50	4.54	3	5.76	1.29 (0.31-4.48)	0.728
A* 33	34	3.09	2	3.84	?	0.675
A* 34	2	0.18	-	-	-	-
A* 39	1	0.09	-	-	-	-
A* 66	3	0.27	-	-	-	-
A* 68	51	4.63	2	3.84	?	1.000
A* 69	2	0.18	-	-	-	-
A* 74	7	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.09	-	-	-	-
B* 07	59	5.36	1	1.92	0.35 (0.02-2.38)	0.516
B* 08	26	2.36	-	-	-	-

Tablo 14. Obstrüktif nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Devam)

HLA	Kontrol,2n=1100		Obstrüktif nefropati,2n=52		İstatistiksel	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
B* 13	30	2.72	1	1.92	-	-
B* 14	17	1.54	1	1.92	?	0.567
B* 15	54	4.90	2	3.84	0.77 (0.13-3.37)	1.000
B* 18	62	5.63	4	7.69	1.40 (0.41-4.20)	0.534
B* 21	2	0.18	-	-	-	-
B* 22	1	0.09	-	-	-	-
B* 27	47	4.27	2	3.84	?	1.000
B* 33	1	0.09	-	-	-	-
B* 35	188	17.09	8	15.38	0.88 (0.38-1.99)	0.895
B* 37	18	1.63	-	-	-	-
B* 38	42	3.81	-	-	-	-
B* 39	38	3.45	3	5.76	1.71 (0.41-6.05)	0.426
B* 41	20	1.81	1	1.92	?	1.000
B* 44	92	8.36	4	7.69	0.91 (0.27-2.72)	1.000
B* 47	3	0.27	-	-	-	-
B* 48	4	0.36	-	-	-	-
B* 49	32	2.90	1	1.92	0.65 (0.03-4.61)	1.000
B* 50	22	2.00	1	1.92	?	1.000
B* 51	145	13.18	12	23.07	1.98 (0.96-4.01)	0.042
B* 52	27	2.45	1	1.92	?	1.000
B* 53	7	0.63	-	-	-	-
B* 55	28	2.54	4	7.69	3.19 (0.91-10.07)	0.027
B* 56	6	0.54	-	-	-	-
B* 57	22	2.00	2	3.84	?	0.295
B* 58	12	1.09	1	1.92	?	0.453
B* 59	6	0.54	-	-	-	-
B* 60	2	0.18	-	-	-	-
B* 63	10	0.90	-	-	-	-
B* 64	1	0.09	-	-	-	-
B* 67	1	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.09	-	-	-	-
B* 78	3	0.27	-	-	-	-
DRB1* 01	42	3.81	1	1.92	0.49 (0.02-3.44)	0.717
DRB1* 03	69	6.27	2	3.84	0.60 (0.10-2.58)	0.765
DRB1* 04	146	13.27	8	15.38	1.19 (0.51-2.69)	0.819
DRB1* 07	117	10.63	4	7.69	0.70 (0.21-2.07)	0.656
DRB1* 08	34	3.09	-	-	-	-
DRB1* 09	13	1.18	1	1.92	?	0.478
DRB1* 10	33	3.00	1	1.92	0.63 (0.03-4.45)	1.000
DRB1* 11	217	19.72	10	19.23	0.97 (0.45-2.04)	0.927
DRB1* 12	16	1.45	1	1.92	?	0.546
DRB1* 13	177	16.09	7	13.46	0.81 (0.33-1.91)	0.754
DRB1* 14	74	6.72	7	13.46	2.16 (0.86-5.20)	0.086
DRB1* 15	92	8.36	5	9.61	1.17 (0.40-3.15)	0.796
DRB1* 16	70	6.36	5	9.61	1.57 (0.53-4.27)	0.379

6.5. Diyabetik Nefropatili Hastalarda ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Diyabetik nefropatili hastalarda 11 farklı HLA-A alleli, 18 farklı HLA-B alleli ve 11 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir.

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller sırasıyla HLA-A*02 (% 39.13), A*26 (%13.04), A*03 (%13.04) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-B*51 (%17.39), B*08 (%10.86), B*35 (%10.86) olarak tespit edilmiştir. HLA-DRB1 grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-DRB1*04 (% 19.56), HLA-DRB1*03 (% 17.39), HLA-DRB1*11 (% 13.04), HLA-DRB1*14 (% 13.04) olarak tespit edilmiştir.

Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda HLA-A*25 ($p=0.009$), HLA-A*69 ($p=0.009$), HLA-B*08 ($p=0.006$) ve HLA-DRB1*03 ($p=0.003$) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

Tablo 15. Diyabetik nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol ,2n=1100		Diyabetik nefropati,2n=46		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 01	100	9.09	5	10.86	1.22 (0.41-3.32)	0.604
A* 02	336	30.54	18	39.13	1.46 (0.76-2.78)	0.283
A* 03	113	10.27	6	13.04	1.31 (0.49-3.32)	0.466
A* 11	50	4.54	2	4.34	?	1.000
A* 23	32	2.90	-	-	-	-
A* 24	169	15.36	3	6.52	0.38 (0.09-1.31)	0.151
A* 25	2	0.18	2	4.34	24.73 (2.42-252.58)	0.009
A* 26	79	7.18	6	13.04	1.94 (0.72-4.96)	0.145
A* 28	1	0.09	-	-	-	-
A* 29	20	1.81	-	-	-	-
A* 30	35	3.18	1	2.17	0.68 (0.03-4.76)	1.000
A* 31	12	1.09	-	-	-	-
A* 32	50	4.54	1	2.17	0.47 (0.02-3.24)	0.717
A* 33	34	3.09	1	2.17	?	1.000
A* 34	2	0.18	-	-	-	-
A* 39	1	0.09	-	-	-	-
A* 66	3	0.27	-	-	-	-
A* 68	51	4.63	-	-	-	-
A* 69	2	0.18	1	2.17	?	0.009
A* 74	7	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.09	-	-	-	-
B* 07	59	5.36	1	2.17	0.39 (0.02-2.71)	0.509

Tablo 15. Diyabetik nefropatili hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Devam)

HLA	Kontrol ,2n=1100		Diyabetik nefropati,2n=46		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
B* 08	26	2.36	5	10.86	5.04 (1.61-14.74)	0.006
B* 13	30	2.72	-	-	-	-
B* 14	17	1.54	1	2.17	?	0.524
B* 15	54	4.90	2	4.34	?	1.000
B* 18	62	5.63	4	8.69	1.59 (0.47-4.84)	0.332
B* 21	2	0.18	-	-	-	-
B* 22	1	0.09	-	-	-	-
B* 27	47	4.27	-	-	-	-
B* 33	1	0.09	-	-	-	-
B* 35	188	17.09	5	10.86	0.59 (0.20-1.59)	0.366
B* 37	18	1.63	-	-	-	-
B* 38	42	3.81	3	6.52	1.76 (0.42-6.22)	0.421
B* 39	38	3.45	2	4.34	?	0.672
B* 40	71	6.45	1	2.17	0.32 (0.02-2.21)	0.357
B* 41	20	1.81	2	4.34	?	0.219
B* 44	92	8.36	4	8.69	1.04 (0.31-3.13)	0.790
B* 47	3	0.27	-	-	-	-
B* 48	4	0.36	-	-	-	-
B* 49	32	2.90	2	4.34	?	0.643
B* 50	22	2.00	1	2.17	?	0.613
B* 51	145	13.18	8	17.39	1.39 (0.58-3.17)	0.547
B* 52	27	2.45	1	2.17	?	1.000
B* 53	7	0.63	-	-	-	-
B* 55	28	2.54	1	2.17	?	1.000
B* 56	6	0.54	-	-	-	-
B* 57	22	2.00	2	4.34	?	0.250
B* 58	12	1.09	1	2.17	?	0.414
B* 59	6	0.54	-	-	-	-
B* 60	2	0.18	-	-	-	-
B* 63	10	0.90	-	-	-	-
B* 64	1	0.09	-	-	-	-
B* 67	1	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.09	-	-	-	-
B* 78	3	0.27	-	-	-	-
DRB1* 01	42	3.81	2	4.34	?	0.695
DRB1* 03	69	6.27	8	17.39	3.15 (1.30-7.36)	0.003
DRB1* 04	146	13.27	9	19.56	1.59 (0.70-3.51)	0.316
DRB1* 07	117	10.63	3	6.52	0.59 (0.14-2.01)	0.469
DRB1* 08	34	3.09	1	2.17	?	1.000
DRB1* 09	13	1.18	-	-	-	-
DRB1* 10	33	3.00	-	-	-	-
DRB1* 11	217	19.72	6	13.04	0.61 (0.23-1.53)	0.351
DRB1* 12	16	1.45	1	2.17	?	0.504
DRB1* 13	177	16.09	5	10.86	0.64 (0.22-1.71)	0.457
DRB1* 14	74	6.72	6	13.04	2.08 (0.77-5.33)	0.128
DRB1* 15	92	8.36	1	2.17	0.24 (0.01-1.67)	0.170
DRB1* 16	70	6.36	4	8.69	1.40 (0.41-4.23)	0.533

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

PKBH'a bağlı KBH görülen bireylerde 12 farklı HLA-A alleli, 12 farklı HLA-B ve 11 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir.

HLA-A grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-A*02 (%20.45), A*24 (%20.45), A*26 (%18.18) olarak bulunmuştur. HLA-B grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-B*35 (%18.18), B*51 (%18.18), B*44 (%15.90) olarak bulunmuştur. HLA-DRB1 grubunda hasta bireylerde en sık görülen alleller HLA-DRB1*04 (%20.45), DRB1*07 (%18.18), DRB1*15 (%15.90) olarak bulunmuştur.

İstatistiksel verilere göre HLA-A*25 ($p=0.007$), A*26 ($p=0.006$) ve A*30 ($p=0.034$) allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1*11 ($p=0.03$) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili bulunmuştur.

Tablo 16. PKBH hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=1100		PKBH, 2n=44		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF(%)	Allel sayısı	AF(%)	OR (95%CI)	p
A* 01	100	9.09	3	6.81	0.73 (0.18-2.52)	0.791
A* 02	336	30.54	9	20.45	0.58 (0.26-1.28)	0.206
A* 03	113	10.27	-	-	-	-
A* 11	50	4.54	2	4.54	?	1.000
A* 23	32	2.90	2	4.54	?	1.000
A* 24	169	15.36	9	20.45	1.42 (0.62-3.14)	0.483
A* 25	2	0.18	1	2.27	?	0.007
A* 26	79	7.18	8	18.18	2.87 (1.19-6.71)	0.006
A* 28	1	0.09	-	-	-	-
A* 29	20	1.81	1	2.27	?	0.564
A* 30	35	3.18	4	9.09	3.04 (0.87-9.54)	0.034
A* 31	12	1.09	-	-	-	-
A* 32	50	4.54	1	2.27	0.49 (0.02-3.40)	0.717
A* 33	34	3.09	1	2.27	?	1.000
A* 34	2	0.18	-	-	-	-
A* 39	1	0.09	-	-	-	-
A* 66	3	0.27	-	-	-	-
A* 68	51	4.63	3	6.81	1.51 (0.36-5.29)	0.458
A* 69	2	0.18	-	-	-	-
A* 74	7	0.63	-	-	-	-
A* 80	1	0.09	-	-	-	-
B* 07	59	5.36	3	6.81	1.29 (0.31-4.51)	0.728
B* 08	26	2.36	3	6.81	3.02 (0.70-11.07)	0.096

Tablo 16. PKBH hastalarında ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Devam)

HLA	Kontrol,2n=1100		PKBH,2n=44		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
B* 13	30	2.72	3	6.81	2.61 (0.61-9.45)	0.129
B* 14	17	1.54	-	-	-	-
B* 15	54	4.90	3	6.81	1.42 (0.34-4.97)	0.478
B* 18	62	5.63	2	4.54	0.80 (0.13-3.47)	1.000
B* 21	2	0.18	-	-	-	-
B* 22	1	0.09	-	-	-	-
B* 27	47	4.27	-	-	-	-
B* 33	1	0.09	-	-	-	-
B* 35	188	17.09	8	18.18	1.08 (0.45-2.46)	0.987
B* 37	18	1.63	-	-	-	-
B* 38	42	3.81	-	-	-	-
B* 39	38	3.45	3	6.81	2.04 (0.48-7.29)	0.206
B* 40	71	6.45	-	-	-	-
B* 41	20	1.81	-	-	-	-
B* 44	92	8.36	7	15.90	2.07 (0.82-5.02)	0.095
B* 47	3	0.27	-	-	-	-
B* 48	4	0.36	-	-	-	-
B* 49	32	2.90	-	-	-	-
B* 50	22	2.00	2	4.54	?	0.234
B* 51	145	13.18	8	18.18	1.46 (0.61-3.36)	0.465
B* 52	27	2.45	-	-	-	-
B* 53	7	0.63	-	-	-	-
B* 55	28	2.54	1	2.27	?	1.000
B* 56	6	0.54	1	2.27	?	0.240
B* 57	22	2.00	-	-	-	-
B* 58	12	1.09	-	-	-	-
B* 59	6	0.54	-	-	-	-
B* 60	2	0.18	-	-	-	-
B* 63	10	0.90	-	-	-	-
B* 64	1	0.09	-	-	-	-
B* 67	1	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.09	-	-	-	-
B* 78	3	0.27	-	-	-	-
DRB1* 01	42	3.81	2	4.54	?	0.684
DRB1* 03	69	6.27	6	13.63	2.36 (0.86-6.09)	0.062
DRB1* 04	146	13.27	9	20.45	1.68 (0.74-3.73)	0.254
DRB1* 07	117	10.63	8	18.18	1.87 (0.78-4.31)	0.134
DRB1* 08	34	3.09	-	-	-	-
DRB1* 09	13	1.18	1	2.27	?	0.424
DRB1* 10	33	3.00	1	2.27	?	1.000
DRB1* 11	217	19.72	3	6.81	0.30 (0.07-1.01)	0.033
DRB1* 12	16	1.45	-	-	-	-
DRB1* 13	177	16.09	2	4.54	0.25 (0.04-1.06)	0.038-
DRB1* 14	74	6.72	3	6.81	1.01 (0.24-3.52)	1.000
DRB1* 15	92	8.36	7	15.90	2.07 (0.82-5.02)	0.095
DRB1* 16	70	6.36	2	4.54	0.70 (0.11-3.04)	1.000

6.7. Diğer KBH Hastalarında ve Kontrol Grubunda HLA-A, B, DRB1 Allel Frekansları

Diğer KBH'li hastalarda 16 farklı HLA-A alleli, 26 farklı HLA-B alleli ve 13 farklı HLA-DRB1 alleli tespit edilmiştir.

HLA-A grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-A*02 (%30.32), A*24 (%16.39), A*26 (%13.11) dır. HLA-B grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-B*51 (%18.03), B*35 (%13.93), B*44 (%9.83) olarak görülmüştür. HLA-DRB1 grubunda hastalarda en sık görülen alleller HLA-DRB1*11 (%20.49), DRB1*04 (%14.75) ve DRB1*07 (%12.29) olarak tespit edilmiştir.

HLA-A*26 ($p=0.032$) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.

Tablo 17. Diğer KBH'li hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları

HLA	Kontrol, 2n=1100		Diğer, 2n=122		İstatistiksel Analiz	
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	p
A* 01	100	9.09	8	6.55	0.70 (0.31-1.54)	0.442
A* 02	336	30.54	37	30.32	0.99 (0.65-1.51)	0.956
A* 03	113	10.27	7	5.73	0.53 (0.22-1.22)	0.150
A* 11	50	4.54	7	5.73	1.28 (0.52-3.02)	0.714
A* 23	32	2.90	2	1.63	0.56 (0.09-2.42)	0.569
A* 24	169	15.36	20	16.39	1.08 (0.63-1.84)	0.867
A* 25	2	0.18	-	-	-	-
A* 26	79	7.18	16	13.11	1.95 (1.05-3.57)	0.032
A* 28	1	0.09	-	-	-	-
A* 29	20	1.81	1	0.81	0.45 (0.02-3.17)	0.713
A* 30	35	3.18	5	4.09	1.30 (0.44-3.56)	0.588
A* 31	12	1.09	1	0.81	?	1.000
A* 32	50	4.54	7	5.73	1.28 (0.52-3.02)	0.714
A* 33	34	3.09	2	1.63	0.52 (0.09-2.27)	0.571
A* 34	2	0.18	-	-	-	-
A* 39	1	0.09	-	-	-	-
A* 66	3	0.27	-	-	-	-
A* 68	51	4.63	8	6.55	1.44 (0.62-3.25)	0.473
A* 69	2	0.18	-	-	-	-
A* 74	7	0.63	1	0.81	?	0.570
A* 80	1	0.09	-	-	-	-
B* 07	59	5.36	5	4.09	0.75 (0.26-2.00)	0.703
B* 08	26	2.36	2	1.63	0.69 (0.11-3.03)	1.000
B* 13	30	2.72	3	2.45	0.90 (0.22-3.14)	1.000
B* 14	17	1.54	1	0.81	0.53 (0.03-3.79)	1.000

Tablo 17. Diğer KBH'li hastalarda ve kontrol grubunda HLA-A, B, DRB1 allel frekansları (Devam)

HLA	Kontrol, 2n=1100		Diğer, 2n=122		İstatistiksel Analiz	p
	Allel sayısı	AF (%)	Allel sayısı	AF (%)	OR (95%CI)	
B* 15	54	4.90	7	5.73	1.18 (0.48-2.77)	0.857
B* 18	62	5.63	7	5.73	1.02 (0.42-2.38)	0.872
B* 21	2	0.18	-	-	-	-
B* 22	1	0.09	-	-	-	-
B* 27	47	4.27	3	2.45	0.56 (0.14-1.92)	0.470
B* 33	1	0.09	-	-	-	-
B* 35	188	17.09	17	13.93	0.79 (0.44-1.38)	0.448
B* 37	18	1.63	-	-	-	-
B* 38	42	3.81	3	2.45	0.64 (0.15-2.17)	0.614
B* 39	38	3.45	7	5.73	1.70 (0.68-4.09)	0.203
B* 40	71	6.45	9	7.37	1.15 (0.52-2.46)	0.843
B* 41	20	1.81	-	-	-	-
B* 44	92	8.36	12	9.83	1.20 (0.60-2.33)	0.702
B* 47	3	0.27	-	-	-	-
B* 48	4	0.36	-	-	-	-
B* 49	32	2.90	2	1.63	0.56 (0.09-2.42)	0.569
B* 50	22	2.00	3	2.45	1.24 (0.29-4.43)	0.731
B* 51	145	13.18	22	18.03	1.45 (0.86-2.43)	0.179
B* 52	27	2.45	3	2.45	1.00 (0.24-3.53)	1.000
B* 53	7	0.63	-	-	-	-
B* 55	28	2.54	6	4.91	1.98 (0.72-5.15)	0.141
B* 56	6	0.54	2	1.63	3.04 (0.42-16.82)	0.186
B* 57	22	2.00	3	2.45	1.24 (0.29-4.43)	0.731
B* 58	12	1.09	1	0.81	?	1.000
B* 59	6	0.54	1	0.81	?	0.522
B* 60	2	0.18	-	-	-	-
B* 63	10	0.90	-	-	-	-
B* 64	1	0.09	-	-	-	-
B* 67	1	0.09	-	-	-	-
B* 73	1	0.09	-	-	-	-
B* 78	3	0.27	-	-	-	-
DRB1* 01	42	3.81	4	3.27	0.85 (0.26-2.54)	1.000
DRB1* 03	69	6.27	4	3.27	0.51 (0.15-1.48)	0.261
DRB1* 04	146	13.27	18	14.75	1.13 (0.64-1.97)	0.752
DRB1* 07	117	10.63	15	12.29	1.18 (0.64-2.15)	0.684
DRB1* 08	34	3.09	4	3.27	1.06 (0.31-3.21)	0.786
DRB1* 09	13	1.18	2	1.63	?	0.655
DRB1* 10	33	3.00	1	0.81	-	-
DRB1* 11	217	19.72	25	20.49	0.27 (0.01-1.84)	0.244
DRB1* 12	16	1.45	4	3.27	2.30 (0.64-7.47)	0.130
DRB1* 13	177	16.09	16	13.11	0.79 (0.44-1.40)	0.468
DRB1* 14	74	6.72	11	9.01	1.37 (0.67-2.76)	0.450
DRB1* 15	92	8.36	7	5.73	0.67 (0.28-1.53)	0.404
DRB1* 16	70	6.36	11	9.01	1.46 (0.71-2.94)	0.354

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

KBH'nin dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunu olduğu ve sıklığının giderek artmakta olduğu bilinmektedir (6). TND verilerine göre son 10 yılda SDBY prevalansında beş kat ve insidansında iki kat artış gözlenmiştir (3). Hastalığın etiyolojisinin bilinmesi ve erken tanısı, komplikasyonların önlenmesi, hastalığın ilerlemesinin geciktirilmesi ve RRT için zamanında hazırlık yapılması açısından çok önemli olduğu belirtilmektedir (66, 67). Günümüzde HLA ile hastalıklar arasındaki ilişkilerin araştırılması giderek önem arz etmektedir. Ülkemizde çeşitli hastalıklar ile HLA arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli yayınlar mevcut olsada KBH ile HLA arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (13, 14, 15, 16). Bölgemizde ise KBH'nin primer hastalık nedenleri ile HLA ilişkisini araştıran hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Önceki yıllarda Türkiye'de SDBY'li hastalarda en yaygın primer hastalık nedeni kronik glomerülonefritler iken 2011 kayıt verilerine göre diyabetes mellitus (%36.2) ve hipertansiyon (%28.2) olduğu yayınlarda belirtilmiştir (24, 66, 68). Karahan ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada ise SDBY'li hastalarda görülen etiyolojik nedenler kronik glomerülonefrit (%22.8) ve hipertansif nefroskleroz (%16.9) olarak bulunmuş (61), bizim çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Organ Nakli polikliniklerine başvuran KBH tanısı konan hastalardaki etiyolojik nedenler hipertansiyon (%32.9) ve glomerülonefrit (%11.3) ve obstrüktif nefropati (%11), diyabetik nefropati (%9.7) olarak tespit edilmiştir. TND'nin 2011 kayıt verilerinden farklı olarak bizim çalışmamızdaki diyabetli hasta sayısı düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin diyabetik komplikasyonlardan dolayı diyabetli hastalarda organ naklinin düşük olması ve bu nedenle de organ polikliniğine başvuran hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir düşüncesindeyiz.

1993 yılında Yasavul ve ark. yapılan çalışmada KBH'li hastalar ile bu hastaların akraba ve olmayan sağlıklı donörlerinde doku grubu antijenlerinin HLA haplotiplerinin ve bağlantı dengesizliğinin sıklıkları karşılaştırmışlar ve sonuçta KBH ile HLA arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Bunun nedeni o yıllarda tanımlanan ve çalışılabilen HLA antijenlerinin sayısının az olması ve doku tiplendirme yöntemi olarak moleküler yöntemin kullanılmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir düşüncesindeyiz

(69). Crispim ve ark. SDBY'li hastalarda HLA-A*26 ve HLA-DR11 allellerinin yüksek sıklıkta, HLA-B*35 allelinin ise düşük sıklıkta olduğunu fakat bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdi (70). Karahan ve ark. yaptığı çalışmada SDBY'li hastalarda HLA-B*35 allelini hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur (71). Bizim çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak HLA-A*26 ($p=0.018$) ve HLA-B*08 ($p=0.044$) allelleri KBH ile pozitif ilişkili, HLA-B*37 ($p=0.048$) alleli ise negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

Karahan ve ark. SDBY'li hastalarda en sık görülen HLA-A*02 (%43.8), HLA-DRB1*11 (%43.8) ve HLA-B*35 (%32.4) allelleri olmuştur (71). Bizim çalışmamızda KBY' li hastalarda en sık HLA-A*02 (%33), HLA-B*35 (%17.51) ve eşit sıklıkta görülen HLA-DRB1*11 (%17.51) allelleri tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da farklı sıklıkta aynı alleller gözlenmiştir. Her iki çalışmada da allelerin istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve aynı allellerin kontrol gruplarında da yüksek sıklıkta gözlenmiş olması bu allellerin KBH ile bir ilişkisinin olmadığı anlamına gelmektedir. Bizim kontrol grubumuzda en sık görülen HLA-A*02 (%30.54), HLA-DRB1*11 (%19.72) ve HLA-B*35 (%17.09) allelleri olmuştur.

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda glomerülonefritli olan hastalarda belirli HLA-DR genlerinin hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İdiyopatik membranöz glomerulonefritli (IMGN) hastalarla yapılan çalışmalarda Japon popülasyonunda HLA-DR2 alleli, Kafkasyalılarda ise HLA-DR3 alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur (72). İdiyopatik membranöz nefropatili (IMN) İngiliz ve Yunan hastalarda yapılan çalışmada HLA-DRB1*0301 alleli İngiliz hastalarda yüksek sıklıkta (%80) gözlenmiştir. IMN' li Yunan hastalarda HLA-DR*16 alleli düşük sıklıkta tespit edilmiştir (73). Anti-glomeruler bazal membran nefritinde HLA-DRB1*15 ve DRB1*04 allellerinin hastalığa yatkınlıkta, HLA-DRB1*03 allelinin nötr ve HLA-DRB1*07 allelinin ise hastalıkta koruyucu rol oynadığı tespit edilmiştir (74). Çin' de Han popülasyonunda İmmünglobulin-A (IgA) nefropatili hastalarda HLA-DRB1*04 alleli yüksek sıklıkta gözlenmiştir (75). Hollanda popülasyonunda yine aynı hastalarda (IgA nefropatili) HLA-B35 ve HLA-DR5 allelleri yüksek sıklıkta gözlenmiştir. HLA-B7, -B8, DR2 ve DR3 allelleri ise hastalarda düşük sıklıkta gözlenmiştir (76). Bizim

çalışmamızda HLA-B*08 alleli glomerülonefrit ile pozitif ilişkili, HLA-DRB1*04 alleli ise negatif ilişkili bulunmuştur. Elde edilen bu veriler literatürle uyumlu bulunmuştur.

Literatürde diyabetik nefropatinin HLA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Amerikan ve kafkas toplumunda yapılan çalışmada tip-1 diyabete bağlı nefropatili hastalarda HLA-DR3 ve HLA-DR4 allelleri hastalıkla pozitif ilişkili, HLA-DR2, DR5, DR6 ve DR7 allelleri hastalıkla negatif ilişkili bulunmuştur (77). Fakat kafkas toplumunda yapılan diğer bir çalışmada tip-1 diyabet ve nefropati arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (78). Hint toplumunda yapılan çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda HLA-A2 alleli hastalarda yüksek sıklıkta gözlenmiştir (79). Papua Yeni Gine popülasyonunda yapılan çalışmada HLA-B62 alleli hastalıkla ilişkili bulunmuştur (80). Yeni Zellanada toplumunda yapılan çalışmada tip 2 diyabetli ve renal yetmezlikli hastalarda HLA-B48 ve -B60 allelleri yüksek sıklıkta gözlenmiştir (81). Meksika toplumunda yapılan çalışmada tip-2 diyabete bağlı SDBY tanısı alan hastalarda HLA-DRB1*1502 alleli hastalığa yatkınlıkta, HLA-DRB1*0407 alleli ise hastalıkta koruyucu allel olarak tespit edilmiştir (82). Bizim çalışmamızda HLA-A*25, A*69 ve -B*08 allelleri diyabetik nefropati ile pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1*03 alleli ise hastalıkla negatif ilişkili olarak bulunmuştur.

PKBH ile HLA genleri arasındaki ilişki olup olmadığı hakkında sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Çin’de 10 aile üyesinin 4’ü PKBH olan bir ailede HLA-A9(Aw24), Bw22 ve DR5 haplotipi hastalıkla ilişkili bulunmuştur (83). Karahan ve ark. yaptığı çalışmada HLA-A1, B58, DRB1*08 ve DRB1*14 allelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-B35 alleli ise hastalıkta koruyucu allel olarak tespit edilmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise HLA-A*25, A*26 ve A*30 allelleri PKBH’ta pozitif ilişkili, HLA-DRB1*11 alleli ise negatif ilişkili bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmemiz PKBH ile KBH’nin ilişkili olduğunu göstermektedir.

8. SONUÇLAR

1. Toplam KBH'li hastalarda HLA-A*26 ($p=0.018$) ve HLA-B*08 ($p=0.044$) alelleri hastalıkla pozitif ilişkili, HLA-B*37 ($p=0.048$). alleli ise negatif ilişkili olarak bulunmuştur.
2. Hipertansiyona bağlı KBH görülen hastalarda hastalıkla pozitif ya da negatif ilişkili hiçbir allel tespit edilememiştir.
3. Glomerülonefrite bağlı KBH görülen hastalarda HLA-B*08 ($p=0.012$) ve HLA-DRB1*04 ($p=0.024$) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
4. Obstrüktif nefropatili hastalarda HLA-B*51 ($p=0.042$) ve HLA-B*55 ($p=0.027$) alelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
5. Diyabetik nefropatili hastalarda HLA-A*25 ($p=0.009$), HLA-A*69 ($p=0.009$), HLA-B1*08 ($p=0.006$) ve HLA-DRB1*03 ($p=0.003$) alelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
6. PKBH'ye bağlı KBH görülen hastalarda HLA-A*25 ($p=0.007$), A*26 ($p=0.006$) ve A*30 ($p=0.034$) alelleri hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
7. PKBH'ye bağlı KBH görülen hastalarda HLA-DRB1*11 ($p=0.03$) alleli ise hastalıkla negatif ilişkili bulunmuştur.
8. Diğer KBH'li hastalarda HLA-A*26 ($p=0.032$) alleli hastalıkla pozitif ilişkili bulunmuştur.
9. İleriki çalışmalarda yukarıda bahsedilen, hastalıkla pozitif veya negatif ilişkili HLA alellerinin alttipleri belirlenebilir. Böylece KBH tanısı alan bireylerde ise klinik verilerle ek olarak riskli HLA allelini taşıyor olması, hastanın SDBY evresine ulaşmadan hastalığın tespit edilmesine ve erken tedaviye başlanılmasında yardımcı olacaktır. Ayrıca ailesinde KBH öyküsü olan sağlıklı bireylerin ileride hastalığa yakanma riski olup olmadığı hakkında genetik danışma verilmiş olacaktır.
10. Tüm bölgelerden hasta toplanarak yapılacak çalışmalar, ülkemiz açısından KBY-HLA ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80(1): 17-28.
2. Dönmez İ (2012). Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda hematolojik bazı parametrelerin değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Dumlupınar Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
3. Süleymanlar G (2007). Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 3(38): 1-7.
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Leve AS (2003). 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* 41(1): 1-12.
5. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS (2007). Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298(17): 2038-2047.
6. Süleyman G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabaş AR, Serdengeçti K (2011). A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDİT study. *Nephrol Dial Transplant* 20(6): 1862-1871.
7. Freedman BI, Satko SG (2000). Genes and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 273-277.
8. McKnight AJ, Currie D, Maxwell AP (2010). Unravelling the genetics basis of renal renal diseases; from single gene to multifactorial disorders. *J Pathol* 220: 198–216.

9. Hildebrant F (2010). Genetic kidney disease. *Lancet* 375 (9722): 1287-1295.
10. O'Seaghdha CM, Fox CS (2011). Genetics of Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract* 118: 55-63.
11. Gorodezky C, Alaez C, Murguia A, Rodriguez A, Balladares S, Vazquez M, Flores H, Robles C (2005). HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmun Rev* 5: 187–194.
12. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernandez-Vina MA (2001). Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol* 62: 1009–1030.
13. Uçar F, Capkin E, Karkucak M, Yücel B, Sönmez M, Alver A, Kaklıkkaya N, Tosun M, Alemdaroğlu E, Solak M (2012). Associations of HLA-DRB1 alleles with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in northern east part of Turkey. *International Journal of Rheum Dis.* 15: 538–545.
14. Sonmez M, Erkut N, Ucar F, Buruk K, Cobanoglu U, Bahce M, Ural AU (2010). Familial Hodgkin's lymphoma from the perspective of HLA. *Intern Med* 49(6): 607-10.
15. Uçar F, Sönmez M, Erkut N, Balcı M, Yücel B, Yılmaz M, Erduran E, Ovalı E (2011). The Relation of HLA-A, B, DRB1 Alleles and Haplotypes in Patients with Acute Leukemia: A case control study. *Arch Med Res* 42(4): 305-310.
16. Uçar F, Karkucak M, Alemdaroğlu E, Capkin E, Yücel B, Sönmez M, Tosun M, Karaca A (2012). HLA-DRB1 allele distribution and its relation to rheumatoid arthritis in eastern Black Sea Turkish population. *Rheumatol Int* 32: 1003–1007.
17. National Kidney Foundation (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: 1-266.

18. Akpolat T, Utaş C, Süleymanalar G (2007). Nefroloji El Kitabı. 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
19. Lippi G, Tescitore N, Gammora L, Rugiu C, Maschio G, Guidi G (2001). Cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thrombosis research* 101: 517-519.
20. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz A, Levin A, Steffes M, Hogg R.J, Perrone R, Lau J, Eknoyan G (2003). National kidney foundation practise guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147.
21. Glassock RJ, Winearls C (2008). An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 23: 1117–1121.
22. Türk Nefroloji Derneği (2011). Türk Nefroloji Derneği 2008-2011 Dönemi Faaliyet Raporu. İstanbul.
23. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K (2011). A population- based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 20(6): 1862-1871.
24. Türk Nefroloji Derneği (2011). Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul.
25. Türk Nefroloji Derneği (2004). Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey.
26. Özkan A (2010). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tiroid hormonlarının çinko ve selenyum ile ilişkisi Yüksek lisans tezi Yüzüncü yıl Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Van.
27. Chi-yuan Hsu (2002). Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence based perspective. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 11: 267-72.

28. Ruilope LM, Rodicio JL (1999). Renal surrogates in essential hypertension. Clin and Exper Hypertension 21 (5&6): 609-614.
29. Sezer S, Külah E, Özdemir FN (2003). Hipertansiyonun renal komplikasyonlar ve böbrek hastalığının progresyonundaki rolü. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 12(2): 67-73.
30. R Saxena, C Johansson, P Bygren, J Wieslander (1992). Autoimmunity and glomerulonephritis. Postgrad Med J 68 (798): 242-250.
31. Palandüz A (2010). Çocukluk çağı glomerülonefritleri. İstanbul Üniveritesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul.
32. Sugiyama S, Miyata T, Horie K (1996). Advanced glycation endproducts in diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 11: 91-4.
33. Gabow PA (1993). Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 329: 332-42.
34. Woo D (1995). Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. N Engl J Med 333: 18-25.
35. Wilson PD (2004). Polycystic kidney disease N Engl J Med 350: 151-64.
36. Klahr S (1998). Obstructive nephropathy. Kidney Int 54: 286-300.
37. Palmieri PA (2002). Obstructive nephropathy: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. Nephrol Nurs J 29: 15-21.
38. Bektaş S (2009). Kronik böbrek yetmezliğinde preptin, apelin, ghrelin düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkisinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.
39. Biçer H (2010). Cerrahi olarak kronik böbrek yetmezliği oluşturulan ratların mesane düz kas şeritlerinde kolinerjik ve pürinerjik sistem değişikliklerinin in-vitro olarak araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Sivas.

40. Akar G (2010). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyalize girme süresinin kardiyovasküler risk belirteçleri üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi Selçuk Üniversitesi, Konya.
41. Kavaklı B. Kronik Böbrek Yetmezliği Fizyopatolojisi.
42. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I (1988). The progression of renal disease. N Eng L Med 318: 1657-66.
43. Bladwin DS, Neugarten J (1990). Blood pressure control and progression of renal insufficiency. Mitch WE, Brenner BM, eds. The progressive nature of renal disease. New York Churchill Livingstone 81-110.
44. Sellick GS, Longman C, Tolmie J, Newbury-Ecob R, Geen-halgh L, Hugnes Sloci, Whiteford M, Garrett C, Houlston RS (2004). Genomewide linkage searches for Mendelian disease loci can be efficiently conducted using high-density SNP genotyping arrays. Nucleic Acids Res 32(20): 164
45. George AL, Neilson EG (2000). Genetics of Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases 35(4): 160-169.
46. Pattaro C, Aulchenko YS, Isaacs A, Vitart V, Hayward C, Faranklin CS, Polasek O, Kolcic I, Biloglav Z, Campbell S, Hastie N, Lauc G, Meitinger T, Oostra BA, Gyllensten U, Wilson JF, Pichler I, Hicks AA, Campbell H, Wright AF, Rudan I, van Duijn CM, Riegler P, Marroni F, Pramstaller PP; EUROSPAN Consortium (2009). Genom-wide linkage analysis of serum creatinine in three isolated European populations. Kidney Int 76 (3): 297-306.
47. Trowsdale J (1995). “ Both man & bird & beast” : comparative organization of MHC genes. Immunogenetics review 41: 1-17.
48. Dalva K (2004). Her yerde karşımda; nedir bu HLA tiplendirimi. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi. IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu Ankara, 42-52.
49. Uçar F, Ovalı E, Değer O, Önder E, Kartı SS (2001). MHC gen kompleksi ve HLA doku tiplemesi testlerinin önemi. İbn-i Sina Tıp Dergisi 6: 117-124.
50. Dausset J (1958). Iso-leuko-anticorps. Acta Haemat 20: 156-66.

51. Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A (1958). Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 181: 173-1736.
52. Payne R, Rolfs MR (1958). Fetomaternal leukocyte incompatibility. *J Clin Invest* 37: 1756-1762.
53. Schwartz BD (1996). The major histocompatibility complex. *Clinical Immunology Principle and Practice* (Ed: Rich RR). St Louis Missouri Lange Medical 95-113.
54. Akçam FZ (2005). HLA Sistemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 25: 829-834.
55. Klein J, Sato A (2000). HLA System First of Two Parts. *N Eng J Med* 343: 702-709.
56. Oguz FS, Çarın M (1999). MHC genlerinin organizasyonu. *Sendom* 11: 126-7.
57. Marsh SGE, Parham P, Barber LD (2000). *The HLA FactsBook*. Academic Press, London.
58. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2011). *Cellular and Molecular Immunology*. 7th. edition. Elsevier
59. Kubi, J (1992). Major Histocompatibility Complex. *Immunology* 9: 187-214.
60. Etiz P (2009). Bölgeimizde HLA (Human Lökosit Antijenleri) dağılımı. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.
61. Çevirgen T (2005). Multipl Myelomlu Hastalarda HLA sınıf I ve sınıf II allel sıklığının araştırılması. *Hacettepe Üniversitesi*, 8-20.
62. Dick HM (1978). HLA and disease. *Br Med Bull* 34: 271-4.
63. Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, Azuma F, Itakura M, Kashiwase K, Kikkawa E, Kulski JK, Satake M, Inoko H (2005). High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOP-Luminex method in the Japanese population. *Immunogenetics*. 57(10): 717-29.
64. Heinemann FM (2009). HLA Genotyping and Antibody Characterization Using the Luminex™ Multiplex Technology *Transfus Med Hemother* 36 (4): 273-278.

65. Excoffier, L.G. Laval, and S. Schneider (2005). Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics*. Online 1: 47-50.
66. Nadir I, Topçu S, Gültekin F, Yöner Ö (2002). Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etiyolojik Değerlendirme. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 24(2): 62-64.
67. Pereira BJ (2002). Overcoming barriers to the early detection and treatment of chronic kidney disease and improving outcomes for end-stage renal disease. *Am J. Manag Care* 8(4): 122-35.
68. Türk Nefrology Derneği 2000 Registry raporu.
69. Yasavul Ü, Erdem Y, Oymak O, Hayran M, Turgan Ç, Çağlar Ş. HLA haplotype and tissue type in live related and unrelated donors and renal transplant patients. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*.4. 1W..i.v7-M.
70. Crispim JC, Mendes-Júnior CT, Wastowski IJ, Palomino GM, Saber LT, Rassi DM, Donadi EA (2008). HLA polymorphisms as incidence factor in the progression to end-. stage renal disease in Brazilian patients awaiting Kidney transplant. *Transplant Proc* 40(5): 1333-6.
71. Karahan GE, Seyhun Y, Oguz FS, Kekik C, Onal AE, Yazici H, Turkmen A, Aydın AE, Sever MS, Eldegez U, Carin MN (2009). Impact of HLA on the underlying primary diseases in Turkish patients with end-stage renal disease. *Renal Failure* 31(1): 44-49.
72. Ogahara S, Naito S, Abe K, Michinaga I, Arakawa K (1992). Analysis of HLA class II genes in Japanese patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 41-175.
73. Vaughan RW, Tighe MR, Boki K, Alexopoulos S, Lanchbury JS, Welsh KI, Williams DG (1995). An analysis of HLA class II gene polymorphism in British and Greek idiopathic membranous nephropathy patients. *Eur J Immunogenet* 22-179.

74. Fisher M, Pusey ChD, Vaughan RW, Rees A (1997). Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int* 51: 222.
75. Jiyun Y, Guisen L, Li Z, Yi S, Jicheng L, Fang L, Xiaoqi L, Shi M, Cheng J, Ying L, Haiyan W, Li W, Hong Z, Zhenglin Y (2012). The genetic variants at the HLA-DRB1 gene are associated with primary IgA nephropathy Han Chinese. *BMC Med Genet* 14: 13-33
76. Doxiadis II, De Lange P, De Vries E, Persijn GG, Claas FH (2001). Protective and susceptible HLA polymorphism in IgA nephropathy patients with end-stage renal failure. *Tissue Antigens* 57: 344-347.
77. Freedman BI, Spray BJ, Dunston GM, Heise ER (1994). HLA associations in end-stage renal disease due to membranous glomerulonephritis: HLA-DR3 associations with progressive renal injury. *Am. J Dis* 23(6): 797-802.
78. Chowdhury TA, Dyer PH, Mijovic CH, Dunger DB, Barnett AH, Bain SC (1999). Human leucocyte antigen and insulin gene regions and nephropathy in type 1 diabetes *Diabetologia* 42: 1017.
79. Williams RC, Knowler WC, Butler WJ (1981): HLA-A2 and type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. An association of allele frequency with age. *Diabetologia* 21: 460
80. Bathia K, Patel M, Gorogo M (1984.). Type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus and HLA antigens in Papua New Guinea. *Diabetologia* 27: 370.
81. Dittimer I, Woodfield G, Simpson I (1998). Non-insulin-dependent diabetes mellitus in New Zealand Maori: a relationship with class I but not class II histocompatibility locus antigens *N Z Med J* 111: 294.
82. Pérez-Luque E, Malacara JM, Olivo-Díaz A, Aláez C, Debaz H, Vázquez-García M, Garay ME, Nava LE, Burguete A, Gorodezky C (2000). Contribution of HLA class II genes to end stage renal disease in Mexican patients with type 2. *Hum Immunol.* 61(10): 1031-8.

83. Xu LX (1990). Association of polycystic Kidney disease and an HLA haplotype within a family clan. Urol Res 18(3): 239-40.

10. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL

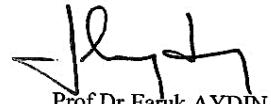
Sayı: 17522305/ 334
Konu:

Tarih:28/05/2013

Sayın; Prof.Dr.Fahri UÇAR
Tıbbi Biyoloji ABD.

“Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının Etiyolojilerine Göre HLA Doku Tiplerinin Araştırılması” başlıklı etik kurul 2013/44 no’lu tez çalışmasının raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik Kurul Başkanı

Eki : 1 onay belgesi

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1	Tarih: 22/04/2013
	Prof.Dr.Fahri UÇAR'm sorumluluğunda yürütülen Yük.Lis.Öğr.Abide CANSIZ'a ait "Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının Etiyolojilerine Göre HLA Doku Tiplerinin Araştırılması" başlıklı 2013/44 no'lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	Özel Yıldızlı Güven Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Hafız AYDIN Üye:	Ortopedi ve Travmatoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Prof.Dr.Yüksel ALİYAZICIOĞLU Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Hülya ULUSOY Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gülay KARAGÜZEL Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Y.Doç.Dr. Evrim ÖZKORUMAK Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	RTE Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mirac ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Tufan SAĞLAM Üye:	Tekstil	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER:

Soyadı, Adı : CANSIZ, Abide
Doğum tarihi ve yeri : 20.07.1985/ Çaykara
Telefon : 0 462 377 79 57
E-Posta : abide_cansiz@hotmail.com
Yazışma adresi : KTÜ SABE Tıbbi Biyoloji AD

EĞİTİM BİLGİLERİ:

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	: KTÜ SABE Tıbbi Biyoloji AD	Halen
Lisans	: Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2009
Lise	: Çaykara Çok Programlı Lisesi	2002

YABANCI DİL

İngilizce

