

Doğu Anadolu Bölgesinde Kemik İliği ve Böbrek Nakli İçin Başvuran KBY'li Hastaların İnsan Lökosit Antijen Allel ve Haplotip Frekansı Dağılımı

Human Leukocyte Antigen Allele and Haplotype Frequency Distribution in Chronic Kidney Failure Patients Applying for Bone Marrow and Kidney Transplantation in the Eastern Anatolia Region

Mustafa GÜZELEL 
Hasan DOĞAN 

Department of Medical Biology,
Atatürk University, Faculty of
Medicine, Erzurum, Turkey



ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Doğu Anadolu Bölgesinde yaşayan ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doku Tipleme Laboratuvarına başvuran, kemik iliği (Kİ) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) sebebiyle böbrek nakli bekleyen hastaların HLA allellerinin dağılımı ve haplotip frekanslarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamızda 1000 hastanın, periferik kanlarından PCR-SSP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu- Sekansa Özgü Primer) ve PCR-SSO (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Sekansa Özgü Oligonükleotit) yöntemleri kullanılarak HLA-A-B-DR doku tiplerini elde edilmiştir. 2011-2019 yılları arasındaki doku tipleme laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak taranıp, HLA allelleri ve haplotip geçişlerini içeren bir tablo oluşturuldu, bölgemizdeki HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II moleküllerinin birlikte geçiş frekansları belirlendi.

Bulgular: HLA-A lokusunda A*24 (%19,3), A*02 (%19,2), HLA-B lokusunda B*35 (%19), B*51 (%17,5), HLA-DRB1 lokusunda DRB1*11 (%23), DRB1*04 (%15,5) en sık görülen alleller oldu. A*02-B*35-DRB1*04 (%1,4), A*24-B*51-DRB1*11 (%1,3) ve A*02-B*35-DRB1*11 (%1,2) ise en sık görülen haplotipler olarak saptandı.

Sonuç: Araştırmanın neticesinde; heterojen etnik alt grupların olduğu Erzurum ili ve Doğu Anadolu bölgesinde yaşayan 1000 hastanın HLA allel frekansları ve haplotip geçişleri tespit edilmiş oldu. Böylelikle bölgemizde en fazla tekrar eden allel ve haplotip geçişleri belirlendi. Çalışmamızın Türkiye'de yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikte olduğu ve literatüre katkı sağladığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Allel, frekans, haplotip, HLA, MHC

ABSTRACT

Objective: In this study, the distribution of human leukocyte antigen alleles of patients living in the Eastern Anatolia Region and applying to Atatürk University Medical Faculty Medical Biology Department Tissue Typing Laboratory and waiting for kidney transplantation due to bone marrow and chronic kidney failure are investigated and haplotype frequencies are determined.

Methods: In our study, human leukocyte antigen-A, B, DR tissue typing was done by using peripheral bloods obtained from 1000 patients using PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer) and PCR-SSO (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotide) tissue typing analysis methods. Tissue typing laboratory results between 2011 and 2019 were retrospectively scanned, and a table containing human leukocyte antigen alleles and haplotype transitions was created.

Results: By using the data in the table, the crossover frequencies of human leukocyte antigen Class I and HLA Class II molecules in our region were determined. As a result of the analyses, A*24

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 08.09.2022

Yayın Tarihi/Publication Date: 30.12.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Hasan DOĞAN
E-mail: dthdogan@gmail.com

Cite this article as: Güzelel, M., & Doğan, H. (2022). Human leukocyte antigen allele and haplotype frequency distribution in chronic kidney failure patients applying for bone marrow and kidney transplantation in the Eastern Anatolia region. *Journal of Midwifery and Health Sciences*, 5(3), 99-105.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

(19.3%) and A*02 (19.2%) are the most common alleles at the human leukocyte antigen-A locus. B*35 (19%) and B*51 (17.5%) are the most common alleles at the human leukocyte antigen -B locus. DRB1*11 (23%) and DRB1*04 (15.5%) are the most common alleles at the human leukocyte antigen-DRB1 locus. A*02-B*35-DRB1*04 (1.4%), A*24-B*51-DRB1*11 (1.3%), and A*02-B*35-DRB1*11 (%1.2) are detected to be the most common haplotypes.

Conclusion: As a conclusion of our research, it has been identified that there are some heterogeneous ethnic subgroups. Moreover, human leukocyte antigen allele frequencies and haplotype transitions of 1000 patients living in Erzurum province and Eastern Anatolia Region were detected. Thus, the most repetitive allele and haplotype transitions were determined in our region. It has been observed that our research supports other studies conducted in Turkey and contributes to the literature.

Keywords: Allele, frequency, haplotype, HLA, MHC

Giriş

İnsanlarda ilk kez lökositlerde gözlemlenen HLA, İnsan Lokosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigens) olarak bilinmektedir. Ayrıca HLA için, immün sisteminin vücuda giren yabancı antijenleri tanımasını sağlayan "Transplantasyon Antijenleri" terimleri de kullanılmaktadır. İmmün sisteminin dış veya kendinden olan uyarınları ayırt etmesini sağlayan HLA molekülü, insanlarda 6. kromozomun kısa kolu üzerine entegre olmuştur. Bu bölge aynı zamanda, Büyük Doku Uyum Kompleksi (MHC/Major Histokompatibility Complex) adını almaktadır (Akçam, 2005; Chinen & Buckley, 2010). MHC kompleksi, 4000 kb büyüklüğünde olup 3.673.800 nükleotit, 224 kadar gen ve 30.000 farklı allelden oluşmaktadır. Ayrıca bu bölgede immün yanıtta rolleri tanımlanamayan bazı genler de yer almaktadır (Özbolet ve ark., 2014). MHC, kodlanan proteinlerin yapı ve özelliklerine göre; MHC Sınıf I (HLA-A, B, C, E, F, G), MHC Sınıf II (HLA-DR, DP, DQ, DO, DN) ve MHC Sınıf III olmak üzere alt bölümlere ayrılmaktadır (Yılmaz, 2014).

MHC Sınıf I ve Sınıf II molekülleri, T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu olan moleküllerdir. Hücre yüzeyine yerleşmiş MHC molekülleri, yabancı antijenleri bağlayarak immün sisteminin efektör hücrelerine sunar ve immün yanıtın başlamasını sağlar. HLA antijenlerinin en önemli kullanım yeri, doku ve organ nakillerindeki doku uyumunun sağlanmasıdır (Yılmaz, 2014). Bu özelliklerinden dolayı hücre, doku, organ nakillerinde alıcı ve verici arasındaki HLA uyumu nakilin başarısında son derece önemlidir. MHC Sınıf III olarak isimlendirilen HLA-A, HLA-B, HLA-DR bölgeleri arasında yer alan kompleman proteinlerinden; C2, C4A, C4B Faktör B, TNF- α , - β ısı şok proteinlerini kodlayan genler de tespit edilmiştir. Ayrıca MHC Sınıf I, II ve III moleküllerinin yanı sıra, MHC Sınıf IV bölgesi de saptanmıştır ve (MICA, MICB, SK12W, AIF-1, IC7, Hsp70, B144, LTB, ıkBL, TNF, LTA, BATI) antijenleri yer almaktadır. Bu bölge, inflamatuvar bölge olarak da tanımlanmaktadır (Özbolet ve ark., 2014).

MHC Sınıf I ve Sınıf II genleri, insan genomundaki en polimorfik gen grubudur. Bu gruptaki bazı genler için 200 allelik varyasyonlar tanımlanmıştır. Toplam HLA allelleri 30.039 olup HLA Sınıf I için 21.904, Sınıf II için 8.136 alleli bulunmaktadır. Bunun dışında 483 HLA olmayan allel ve 1 tane de gizli allel olduğu tespit edilmiştir (Immuno Polymorphism Database, 2022).

Böbrek ve Kemik iliği (Kİ) nakillerinde HLA uyumu gereklidir. Özellikle kemik iliği ve böbrek nakillerinde HLA Sınıf I ve Sınıf II moleküllerinin uyumu önemli bir yer teşkil etmektedir. Kalp ve akciğer nakillerinde DR lokusundaki HLA uyumuna bakılır, bunun yanı sıra doku ve organ nakillerinde; donör bulma, iskemik süre, alıcının klinik ihtiyaçlarını karşılamada zorluklar, trasplantasyon sürecini

olumsuz etkileyebilmektedir. Vasküler bir yatağa nakledilmeyen kornea greftlerinde HLA uyumuna bakılmaksızın nakiller yapılabilir (Sheldon & Poulton, 2006). HLA uyumsuz nakilleri alıcıda humoral ve hücresele düzeylerde immün yanıtın oluşmasını tetikler bu da beraberinde doku reddini kemik iliği nakillerinde ise Greft Versust Host (GVHD) hastalığının ortaya çıkmasına sebep olur (Mahdi, 2013).

Böbrek nakillerindeki HLA (insan lökosit antijeni) uyumu, uzun peryotlarda nakli yapılan dokunun hayatta kalma sürecine etki eden en önemli unsurdur. HLA antijenlerinde görülen yüksek seviyedeki polimorfizimler böbrek naklinde tamamen uyumlu olmasa da kısmen uyumlu olabilecek donör bulma ihtimalini artırır. Ancak bu durum doku nakilleri için tek başına yeterli değildir (Marsh, 2014; Opelz & Döhler, 2007; Thorogood ve ark., 1992).

Günümüze kadar olan HLA eşleşmeleri böbrek nakli referans alınarak; HLA-A, -B ve -DR antijenlerini kapsayacak şekilde yapılmış, o dönemde bile bireylerin büyük çoğunluğu, en az 1 veya daha fazla sayıda HLA antijeni için uyumsuz alıcı olarak gözlemlenmiştir. Nakil için uygun olmayan HLA dokusunun nakil yapılacak kişide, düşük allogreft sağkalımı ile ilgili donöre özgü antikoları (DSA) geliştirme şansı artar, bu da naklin başarısını olumsuz etkiler (Everly ve ark., 2013; Lachmann ve ark., 2009).

Bu araştırma; Doğu Anadolu Bölgesinde yaşayan kemik iliği ve böbrek nakli bekleyen hastaların "İnsan Lokosit Antijenleri" (HLA) molekülü allel ve haplotip frekanslarının geçişlerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Yöntemler

Materyal: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü (SAUMM) Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doku Tipleme Laboratuvarı'na başvuran ve akraba olmayan 1000 hastanın 2011-2019 yılları arasındaki kan veya doku örneklerinden, SSP (Sekansa Spesifik Primer) ve SSO (Sekansa Spesifik Oligonükleotit) düşük çözünürlükteki DNA dizisi analiz yöntemleri kullanılarak elde edilen doku tipleme laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak taranmıştır.

Metot: Çalışmaya dahil edilen 1000 hastanın retrospektif tarama neticesinde elde edilen doku tipleme laboratuvar sonuçlarındaki HLA allelleri ve haplotip dağılımları verilerini içeren bir tablo oluşturulmuş, bu tablodaki veriler "SPSS 20 İstatistiksel analiz yöntemi" kullanılarak Doğu Anadolu Bölgesindeki HLA Sınıf I ve Sınıf II allellerinin birlikte geçiş frekansları ve yüzdelik dağılımlarının belirlenmesi sağlanmıştır.

Yapılan çalışma için Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih:26.12.2019, Karar No: 8/14) onay alındı.

Bulgular

Bu çalışmada Doğu Anadolu Bölgesinde yaşayan ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü (SAUMM) Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doku Tipleme Laboratuvarına başvuran Kİ ve Böbrek nakli bekleyen 1000 hastanın, periferik kan örneklerinden SSP ve SSO yöntemleri kullanılarak HLA-A-B-DRB1 doku tipleri elde edilmiştir. 2011-2019 yılları arasındaki doku tiplene laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak taranmış, HLA allelleri ve haplotip geçişlerini içeren bir tablo oluşturulmuştur. Tablodaki veriler SPSS20 kullanılarak bölgemizdeki HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II moleküllerinin birlikte geçiş frekansları belirlenmiştir. Bu çalışmada akraba olmayan 1000 bireyin haplotip geçişleri analiz edilip değerlendirilmiştir.

Doku tipleri incelenen 1000 hastadan Böbrek yetmezliği olan 522 (%52,2) hastanın 214 (%40,99) tanesi kadın, 308 (%59,01) tanesi erkekti ve yaş ortalaması, kadınlarda; $43,1 \pm 17,17$ iken, erkeklerde $46,4 \pm 16,05$ idi. Kİ hastası 478 (%47,8) hastanın 201 (%42,05) tanesi kadın, 277 (%57,95) tanesi erkekti ve yaş ortalaması kadınlar için $30,8 \pm 20,15$ iken erkekler için $28,7 \pm 21,04$ idi.

Klinik	Sayı (n=)	Cinsiyet (K/E)	Yaş ortalaması(K/E)
KBY	522 (%52,2)	214(%40,99)/308(%59,01)	$43,1 \pm 17,17/$ $46,4 \pm 16,05$
Kİ hastası	478 (%47,8)	201(%42,05)/277(%57,95)	$30,8 \pm 20,15/$ $28,7 \pm 21,04$
Toplam	1000 (%100)	415 (%41,5)/585 (%58,5)	$37,43 \pm 19,56/$ $38,34 \pm 20,48$

HLA-A*	Sayı	(%)	Frekans
HLA-A*24	386	19,3	0,193
HLA-A*02	383	19,2	0,192
HLA-A*03	252	12,6	0,126
HLA-A*11	226	11,3	0,113
HLA-A*01	191	9,6	0,0955
HLA-A*68	106	5,3	0,053
HLA-A*26	101	5,1	0,0505
HLA-A*32	94	4,7	0,047
HLA-A*30	75	3,8	0,0375
HLA-A*29	56	2,8	0,028
HLA-A*23	54	2,7	0,027
HLA-A*33	32	1,6	0,016
HLA-A*31	21	1,1	0,0105
HLA-A*69	9	0,4	0,0045
HLA-A*66	5	0,3	0,0025
HLA-A*25	4	0,2	0,002
HLA-A*74	4	0,2	0,002
HLA-A*43	1	0,1	0,0005
Toplam	2000	100	

Toplamda 1000 hastanın 415 (%41,5)'i kadın, 585 (%58,5)'i erkek ve yaş ortalaması kadınlarda; $37,43 \pm 19,56$ iken erkeklerde $38,34 \pm 20,48$ olarak tespit edildi (Tablo 1).

Yapılan analizler neticesinde; toplam 2000 allelde gözlemlenen 18 farklı HLA-A allelinin geçiş frekansları tablosu Tablo 2'de gösterilmiştir. En çok geçişi olan 3 HLA-A alleli ise sırasıyla A*24 ($n=386$) (%19,3), A*02 ($n=383$) (%19,2), A*03 ($n=252$) (%12,6), olarak gözlemlendi. Ayrıca en az tespit edilen HLA-A allelleri ise A*43 ($n=1$) (%0,1), A*74 ($n=4$) (%0,2), A*28 ve A*25 ($n=4$) (%0,2) olarak sıralandı.

HLA-B lokusunda toplamda 2000 allel içinde gözlemlenen 30 farklı HLA allelinin geçiş frekansları tablosu Tablo 3'de gösterilmiştir. HLA-B lokusunda en fazla tekrar eden 3 allelin geçişleri ise sırasıyla B*35 ($n=379$) (%19), B*51 ($n=350$) (%17,5), B*49 ($n=126$) (%6,3) olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca en az tekrarı görülen HLA-B allelleri ise B*78 ($n=1$) (%0,1), B*62 ($n=1$) (%0,1), B*54 ($n=1$) (0,1) olarak sıralandı.

Tablo 3.
HLA-B allelleri geçiş frekansları tablosu

HLA-B*	Sayı	(%)	Frekans
HLA-B*35	379	19	0,1895
HLA-B*51	350	17,5	0,175
HLA-B*49	126	6,3	0,063
HLA-B*18	105	5,3	0,0525
HLA-B*07	101	5,1	0,0505
HLA-B*44	100	5	0,05
HLA-B*08	98	4,9	0,049
HLA-B*55	95	4,8	0,0475
HLA-B*52	85	4,3	0,0425
HLA-B*38	81	4,1	0,0405
HLA-B*40	66	3,3	0,033
HLA-B*50	58	2,9	0,029
HLA-B*13	56	2,8	0,028
HLA-B*15	48	2,4	0,024
HLA-B*27	48	2,4	0,024
HLA-B*41	44	2,2	0,022
HLA-B*57	34	1,7	0,017
HLA-B*14	30	1,5	0,015
HLA-B*39	26	1,3	0,013
HLA-B*58	18	0,9	0,009
HLA-B*53	14	0,7	0,007
HLA-B*37	13	0,7	0,0065
HLA-B*45	8	0,4	0,004
HLA-B*56	7	0,4	0,0035
HLA-B*46	3	0,2	0,0015
HLA-B*73	3	0,2	0,0015
HLA-B*48	1	0,1	0,0005
HLA-B*54	1	0,1	0,0005
HLA-B*62	1	0,1	0,0005
HLA-B*78	1	0,1	0,0005
Toplam	2000	100	

Tablo 4.

HLA-DRB1 allelleri geçiş frekansları tablosu

HLA-DRB1*	Sayı	(%)	Frekans
HLA-DRB1*11	460	23	0,23
HLA-DRB1*04	309	15,5	0,155
HLA-DRB1*15	254	12,7	0,127
HLA-DRB1*13	243	12,1	0,121
HLA-DRB1*03	198	9,9	0,099
HLA-DRB1*14	132	6,6	0,066
HLA-DRB1*07	117	5,9	0,0585
HLA-DRB1*01	99	5	0,0495
HLA-DRB1*16	64	3,2	0,032
HLA-DRB1*10	37	1,8	0,0185
HLA-DRB1*08	36	1,8	0,018
HLA-DRB1*09	27	1,4	0,0135
HLA-DRB1*12	24	1,2	0,012
Toplam	2000	100	

HLA-DRB1 lokusunda tespit edilen ilk 13 HLA allelinin geçişi Tablo 4'te gösterilmiştir. HLA-DRB1 lokusunda en fazla geçiş yapan ilk 3 allel ise sırasıyla; DRB1*11 ($n=460$) (%23), DRB1*04 ($n=309$) (%15,5), DRB1*15 ($n=254$) (%12,7) olarak gözlemlenmiş, en az geçişi görülen HLA-DRB1 allelleri ise sırasıyla DRB1*12 ($n=24$) (%1,2), DRB1*09 ($n=27$) (%1,4), DRB1*08 ($n=36$) (%1,8) olarak sıralandığı görülmüştür.

Yaptığımız çalışma neticesinde tespit edilen ve en sık geçişleri olan HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allel haplotipleri birlikte geçiş frekansları Tablo 5'te gösterilmiştir. En fazla tekrar eden 3 haplotip ise sırasıyla A*02 B*35 DRB1*04 ($n=28$) (%1,4), A*24 B*51 DRB1*11 ($n=26$) (%1,3), A*2 B*35 DRB1*11 ($n=24$) (%1,2) olarak gözlemlenmişti. En az tekrar eden HLA haplotipleri ise sırasıyla A*74 B*55 DRB1*14 ($n=1$) (%0,1), A*74 B*35 DRB1*08 ($n=1$) (%0,1), A*69 B*58 DRB1*14 ($n=1$) (%0,1) olarak saptandı.

Bulgularımız sonucunda en fazla tekrar eden haplotip olan A*02 B*35 DRB1*04 içinde en sık görülen allel olan HLA-A*24 bulunmamakla beraber, ikinci sırada en fazla görülen HLA-A*02 alleli bulunmaktadır. HLA-B lokusunda en fazla görülen HLA-B*35 alleli bu haplotip geçiş içinde de bulunmaktadır. HLA-DRB1 lokusunda en fazla tespit edilen HLA-DRB1*11 alleli bu haplotip geçiş içinde bulunmamakla beraber, ikinci sırada en fazla görülen HLA-DRB1*04 alleli bulunmaktadır.

En fazla tekrar eden ikinci haplotip olan A*24 B*51 DRB1*11 içinde en fazla tekrar eden A*24 alleli bulunurken, B lokusunda en fazla tekrar eden B*35 alleli bulunmamakla birlikte ikinci en fazla tekrar eden B*51 alleli bulunmaktadır. DRB1 lokusunda ise en fazla tekrar eden DRB1*11 alleli bulunmaktadır.

En fazla tekrar eden üçüncü haplotip olan A*02 B*35 DRB1*11 geçişi içinde en fazla tekrarı olan A*24 alleli bulunmayıp, ikinci en fazla tekrarı görülen A*02 alleli bulunmaktadır. HLA-B ve HLA-DRB1 lokuslarında ise en fazla tekrarı görülen B*35 ve DRB1*11 allelleri bulunmaktadır.

Tartışma

Çalışmamızda 1000 hastanın HLA doku tiplemesi laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak taranıp, incelenmiştir. HLA-A,

Tablo 5.

En fazla geçişi görülen HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allelleri haplotip geçiş frekansları tablosu

HLA-A*HLA-B*HLA-DRB1	Sayı (n=)	(%)	Frekans
A*02-B*35-DRB1*04	28	1,4	0,014
A*24-B*51-DRB1*11	26	1,3	0,013
A*02-B*35-DRB1*11	24	1,2	0,012
A*03-B*35-DRB1*11	19	0,95	0,0095
A*02-B*51-DRB1*11	19	0,95	0,0095
A*24-B*35-DRB1*11	17	0,85	0,0085
A*24-B*52-DRB1*15	16	0,8	0,008
A*01-B*08-DRB1*03	16	0,8	0,008
A*24-B*08-DRB1*03	16	0,8	0,008
A*24-B*35-DRB1*04	15	0,75	0,0075
A*02-B*08-DRB1*03	15	0,75	0,0075
A*03-B*08-DRB1*03	15	0,75	0,0075
A*11-B*49-DRB1*11	14	0,7	0,007
A*03-B*44-DRB1*04	14	0,7	0,007
A*11-B*51-DRB1*11	14	0,7	0,007
A*11-B*52-DRB1*15	14	0,7	0,007
A*24-B*18-DRB1*11	14	0,7	0,007
A*24-B*51-DRB1*13	13	0,65	0,0065
A*24-B*51-DRB1*04	12	0,6	0,006
A*02-B*51-DRB1*04	12	0,6	0,006

HLA-B, HLA-DRB1 haplotipleri belirlenen ve akraba olmayan bu hastaların verileri yani 2000 allel Microsoft Excel programı yardımıyla liste haline getirilmiş, listedeki veriler SPSS 20 paket programı kullanılarak istatistiksel temel veri analizleri yapılmıştır. Seçici bir profil oluşturmak ve akraba içi geçiş tekrarlarını dahil etmemek için akraba bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bilimdeki gelişmelere paralel olarak yeni allellerin keşfiyle allel sayısı artsa da tek popülasyonlar örnek alındığında doku tipleme çözünürlüğü ve örnek sayısındaki azlık nedeniyle genlerdeki değişkenliğin küçük bir kısmı saptanabilmektedir. Çalışmalar neticesinde her popülasyondaki çoğu lokusta düşük çözünürlükte 10-30 arasında farklı allelin görüldüğü saptanmıştır. En fazla allel içeren HLA-B lokusunda ortalama 30-32 allelin varlığı tespit edilmiştir (Sanchez-Mazas ve ark., 2011).

Bölgemizde yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarına göre; HLA-A lokusunda 18, HLA-B lokusunda 30, HLADR-B1 lokusunda 13 farklı allelin olduğu tespit edilmiştir. HLA-A lokusunda; A*24 (%19,3), A*02 (%19,2), A*03(%12,6) en sık tekrar eden 3 HLA-A alleli olduğu belirlenmiştir. HLA-B lokusunda en fazla tekrar eden 3 allel ise sırasıyla B*35(%19), B*51(%17,5), B*49(%6,3) olduğu görülmüştür. HLA-DRB1 lokusunda ise; DRB1*11(%23), DRB1*04 (%15,5), DRB1*15 (%12,7) en sık tekrar eden DRB1 allelleri olarak saptanmış, ayrıca A*02-B*35-DRB1*04, A*24-B*51-DRB1*11, A*02-B*35-DRB1*11 sırasıyla en fazla geçişi görülen ilk üç haplotip olmuştur.

Ülkemizde ve dünyada yapılan HLA allel frekansları ile ilgili popülasyon çalışmalarını incelediğimizde birden fazla çalışmanın olduğu gözlemlenmiştir.

Kayhan ve arkadaşlarının Doğu Anadolu Bölgesinde Malatya ili içerisinde 408 diyaliz hastasını kapsayan çalışma neticesinde

ise; HLA-A lokusunda A*02, A*24, A*11, HLA-B lokusunda B*35, B*51, B*44, HLA-DRB1 lokusunda DRB1*11, DRB1*04 ve DRB1*13 allellerinin en sık tekrar eden alleller olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada en fazla tekrar eden haplotip geçişleri ise sırasıyla; A*02-B*51-DRB1*11, A*11-B*35-DRB1*11, A*24-B*35-DRB1*11 dir (Kayhan ve ark., 2013).

Ülkemizdeki diğer bir çalışma ise Ege bölgesinde Akman B. tarafından yapılmıştır. 2341 bireyi kapsayan çalışmanın sonucuna göre; HLA-A lokusunda sırasıyla A*02, A*24, A*03 allelleri en fazla tekrar eden ilk üç allel iken, HLA-B lokusunda en sık tekrar eden ilk üç allel ise sırasıyla B*35 B*51 B*44 olmuş, HLA-DRB1 lokunda ise DRB1*11, DRB1*04, DRB1*15 en fazla tekrar eden alleller olmuştur. Çalışmadaki haplotip geçişlerine bakıldığında ise en fazla geçişi görülen ilk üç haplotip ise sırasıyla A*24-B*35-DRB1*11, A*01-B*08-DRB1*03, A*03-B*44-DRB1*04 olmuştur (Akman, 2016).

Bölgemizde yaptığımız çalışma, Akman. B'nin çalışmasıyla kıyaslandığında HLA-A lokusundaki en fazla tekrar eden ilk üç allelden ilk ikisinin benzer fakat yerlerinin farklı olduğu üçüncü en fazla tekrar eden allel olan A*03'ün benzer olduğu görülmüştür. HLA- B lokusunda ilk iki sıradaki B*35, B*51 allelleri ile benzer fakat çalışmada üçüncü en fazla tekrar eden B*44 ten farklı olarak çalışmamızda B*49 alleli görülmektedir. B*44 alleli çalışmamızda en fazla tekrar eden alleller arasında 6. Sırada olup çalışmalarını destekler niteliktedir. HLA-DRB1 lokusundaki alleller incelendiğinde ise en fazla tekrar eden ilk üç allel olan DRB1*11, DRB1*04, DRB1*15 allelleri ile tamamen benzerlik göstermektedir. HLA haplotip geçişleri incelendiğinde ise iki çalışmada da en fazla tekrar eden ilk üç geçişin birbirinden farklı olduğu, Akman'ın çalışmasında en fazla geçişi görülen; A*24 B*35 DRB1*11, A*01-B*08-DRB1*03, A*03-B*44-DRB1*04 haplotipleri çalışmamızda da en fazla tekrar eden haplotip geçişleri arasında bulunmaktadır.

Yurtdışında yapılan HLA haplotip geçişleri ve allel analiz çalışmaları ile çalışmamız karşılaştırıldığında;

Ramosaj-Morina ve arkadaşlarının Kosova'daki Arnavut popülasyonundan 124 bireyle yaptıkları HLA allel ve haplotip geçişlerini içeren çalışması ele alındığında şu şekilde verilerin elde edildiği gözlenmiştir. Çalışmada HLA- A lokusunda toplamda 22 allel bulunmuş bu allellerden en fazla tekrar eden ilk üç allel sırasıyla A*02, A*24, A*03 olmuştur. HLA-B lokusunda görülen yüksek polimorfizim gösteren 37 allel tespit edilmiş bu allellerden en fazla tekrar eden ilk üçü sırasıyla B*51, B*18 ve B*38 olmuştur. HLA-DRB1 lokusunda toplam 27 allel gözlemlenmiş bu allellerin en fazla tekrar eden ilk 3 allel ise sırasıyla DRB1*11, DRB1*16, DRB1*03 olmuştur. Aynı çalışmada HLA haplotip geçişlerine bakıldığında en fazla geçiş gösteren ilk 3 haplotip sırasıyla A*02-B*18-DRB1*11, A*02-B*51-DRB1*16, A*02-B*51-DRB1*11 olmuştur (Ramosaj-Morina ve ark., 2021).

Ameen R. ve arkadaşlarının 595 sağlıklı ve akraba olmayan gönüllü bireyin venöz kanlarını kullanarak Kuveyt popülasyonundaki HLA allel ve haplotip geçişleri ile genetik profillerin belirlenmesini amaçladığı çalışmanın sonuçlarına göre ise HLA-A lokusunda en fazla tekrarı görülen ilk üç allel A*02, A*24, A*01 olmuştur. Bunu takiben B*50, B*51, B*08 allelleri ise HLA-B lokusunda en fazla tekrar eden ilk üç allel olurken, DRB1*07, DRB1*03, DRB1*13 allelleri ise HLA-DRB1 lokusunda en fazla tekrar eden üç allel olmuştur. Aynı çalışmadaki HLA haplotip geçişleri göz önüne alındığında ise A*02-B*50-DRB1*07, A*26-B*08-DRB1*03, A*33-B*58-DRB1*03 haplotiplerinin en sık tekrar eden haplotipler olduğu görülmüştür (Ameen ve ark., 2020).

Bölgemizde yaptığımız çalışmanın sonuçları ile Ameen R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında ise; HLA- A lokusunda A*02, A*24 allellerinin benzer olduğu üçüncü allel olan A*01 yerine çalışmamızda A*03 alleli en fazla tekrar eden üçüncü allel iken, A*01 alleli çalışmamızda 5. en fazla tekrar eden allel olmuştur. Çalışmada HLA-B lokusundaki alleller kıyaslandığında en fazla tekrar eden B*51'in her iki çalışmada ikinci en fazla tekrar eden allel olduğu, birinci ve üçüncü allellerin ise birbirinden farklı fakat B*50, B*08 allellerinin çalışmamızda da en fazla tekrar eden alleller arasında olduğu gözlenmiştir. En fazla tekrar eden HLA-DRB1 lokusundaki alleller kıyaslandığında her iki çalışmadaki en fazla geçişi görülen ilk 3 allelin birbirinden farklı olduğu görülmüş, fakat çalışmada en fazla geçişi görülen DRB1*07, DRB1*03, DRB1*13 allelleri yapmış olduğumuz çalışmada da en fazla tekrar eden alleller arasında olduğu görülmüştür. HLA haplotip geçişlerini değerlendirdiğimizde ise; Ameen R. ve arkadaşlarının çalışmasında en fazla tekrar eden haplotipler A*02-B*50-DRB1*07, A*26-B*08-DRB1*03, A*33-B*58-DRB1*03 iken bizim çalışmamızda en fazla tekrar eden ilk üç haplotip olan A*02-B*35-DRB1*04, A*24-B*51-DRB1*11, A*02-B*35-DRB1*11 ile benzerlik göstermediği görülmüş, ayrıca A*02-B*50-DRB1*07, A*26 B*08-DRB1*03, A*33-B*58-DRB1*03 haplotiplerine çalışmamızda en fazla tekrar eden 20 haplotip geçişi içinde de bulunmadığı görülmüştür.

Sonuç ve Öneriler

Her bir etnik grupta ve coğrafik bölgede farklılık gösteren HLA allel ve haplotip frekanslarının bilinmesi HLA doku gruplarının belirlenmesinde klinisyen ve araştırmacılar için günümüzde daha çok önem kazanmıştır. Böbrek ve hematopoietik kök hücre nakillerinde hasta ve donör arasındaki HLA uyumunun greft versus host hastalığı (GVHD) riskini düşürdüğü, daha başarılı nakiller yapıldığı ve greft surveyini uzattığı bilinmektedir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü (SAUMM) Doku Tipleme Laboratuvarı'nın yaklaşık 10 yıllık verileri kullanarak yapılan bu çalışma sonucunda; heterojen etnik alt grupların olduğu Erzurum ili ve Doğu Anadolu bölgesine ait kullanıma açık iyi ve gerekli bir data elde edilmiş oldu. Yaptığımız araştırma neticesinde; Doğu Anadolu Bölgesinde yaşayan Kİ ve Böbrek nakli bekleyen 1000 hastanın HLA allel frekansları ve haplotip geçişleri tespit edildi. Böylelikle bölgemizde en fazla tekrar eden allel ve haplotip geçişleri belirlenmiş oldu. Çalışmamızın Türkiye'de yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikte olduğu ve literatüre katkı sağladığı gözlemlendi.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 26.12.2019, Karar No: 8/14) alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – H.D., M.G.; Tasarım – H.D.; Denetleme – H.D.; Kaynaklar – M.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.G.; Analiz ve/veya Yorum – H.D., M.G.; Literatür Taraması – M.G.; Yazıyı Yazan – H.D., M.G.; Eleştirel İnceleme – H.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from Atatürk University Clinical Research Ethics Committee (Date: 26.12.2019, Decision No: 8/14).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.D., M.G.; Design – H.D.; Supervision – H.D.; Materials – M.G.; Data Collection and/or Processing – M.G.; Analysis and/or Interpretation – H.D., M.G.; Literature Review – M.G.; Writing – H.D., M.G.; Critical Review – H.D.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: The authors declare that this study had received no financial support.

Kaynaklar

- Akçam, F. Z. (2005). HLA Sistemi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 25, 829–834.
- Akman, B. (2016). *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi doku tiplere laboratuvarına başvuran bireylerin insan lökosit antijen (HLA) allellerinin ve haplotiplerinin frekansları*. (Yüksek Lisans Tezi), İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Ameen, R., Al Shemari, S. H., & Marsh, S. G. E. (2020). HLA haplotype frequencies and genetic profiles of the Kuwaiti population. *Medical Principles and Practice*, 29(1), 39–45. [\[CrossRef\]](#)
- Chinen, J., & Buckley, R. H. (2010). Transplantation immunology: Solid organ and bone marrow. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S324–S335. [\[CrossRef\]](#)
- Everly, M. J., Rebellato, L. M., Haisch, C. E., Ozawa, M., Parker, K., Briley, K. P., Catrou, P. G., Bolin, P., Kendrick, W. T., Kendrick, S. A., Harland, R. C., & Terasaki, P. I. (2013). Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*, 95(3), 410–417. [\[CrossRef\]](#)
- Immuno Polymorphism Database. (2022). <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>. Mayıs, 30.
- Kayhan, B., Kurtoglu, E., Taskapan, H., Piskin, T., Sahin, I., Otlu, G., & Unal, B. (2013). In HLA-A-B-DRB1 allele and haplotype frequencies and comparison with blood group antigens in dialysis patients in the east Anatolia region of Turkey. *Transplantation Proceedings*, 2123–2128.
- Lachmann, N., Terasaki, P. I., Budde, K., Liefeldt, L., Kahl, A., Reinke, P., Pratschke, J., Rudolph, B., Schmidt, D., Salama, A., & Schönemann, C. (2009). Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by Luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation*, 87(10), 1505–1513. [\[CrossRef\]](#)
- Mahdi, B. M. (2013). A glow of HLA typing in organ transplantation. *Clinical and Translational Medicine*, 2(1), 6. [\[CrossRef\]](#)
- Marsh, S. G. (2014). Nomenclature for factors of the HLA system, update March 2014. *Tissue Antigens*, 83(6), 444–453. [\[CrossRef\]](#)
- Opelz, G., & Döhler, B. (2007). Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: Comparative analysis of two decades. *Transplantation*, 84(2), 137–143. [\[CrossRef\]](#)
- Özbolat, G., Yenilmez, E. D., & Abdulah, T. (2014). İnsan Lökosit Antijenleri, Yapı ve İşlevleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23, 387–397.
- Ramosaj-Morina, A., Burek Kamenaric, M., Keka Sylva, A., Baloku, A., Grubic, Z., & Zunec, R. (2021). HLA-A,-C.,& -B-DRB1,-DQA1, and-DQB1 allele and haplotype repertoires in the Albanian population from Kosovo. *Immunological Investigations*, 1–11.
- Sanchez-Mazas, A., Fernandez-Viña, M., Middleton, D., Hollenbach, J. A., Buhler, S., Di, D., Rajalingam, R., Dugoujon, J. M., Mack, S. J., & Thorsby, E. (2011). Immunogenetics as a tool in anthropological studies. *Immunology*, 133(2), 143–164. [\[CrossRef\]](#)
- Sheldon, S., & Poulton, K. (2006). HLA typing and its influence on organ transplantation. *Methods in Molecular Biology*, 333, 157–174. [\[CrossRef\]](#)
- Thorogood, J., Van Houwelingen, J. C., Van Rood, J. J., Zantvoort, F. A., Schreuder, G. M., & Persijn, G. G. (1992). Factors contributing to long-term kidney graft survival in Eurotransplant. *Transplantation*, 54(1), 152–158. [\[CrossRef\]](#)
- Yılmaz, M. (2014). Doku Uygunluk Antijenleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(1), 8–13. [\[CrossRef\]](#)

Extended Abstract

HLA, which was first observed in leukocytes in humans, is known as Human Leukocyte Antigens. In addition, the terms “Transplantation Antigens” are also used for HLA, which enable the immune system to recognize foreign antigens entering the body. The HLA molecule, which enables the immune system to distinguish between external and internal stimuli, is integrated on the short arm of chromosome 6 in humans. This region is also called the MHC/Major Histocompatibility Complex. The MHC complex is 4,000 kb in size and consists of 3,673,800 nucleotides, 224 genes, and 30,000 different alleles. In addition, there are some genes whose roles in the immune response have not been defined in this region. MHC, according to the structure and properties of the encoded proteins; It is subdivided into MHC Class I (HLA - A, B, C, E, F, G), MHC Class II (HLA - DR, DP, DQ, DO, DN) and MHC Class III.

HLA matching is required in kidney and bone marrow transplants. Especially in bone marrow and kidney transplants, the compatibility of HLA Class I and Class II molecules has an important place. HLA incompatible transplants trigger the immune response at the humoral and cellular levels in the recipient, which causes tissue rejection and the emergence of Graft Versus Host (GVHD) disease in bone marrow transplants. HLA (human leukocyte antigen) compatibility in kidney transplants is the most important factor affecting the survival of the transplanted tissue in long periods. The high level of polymorphisms seen in HLA antigens increases the probability of finding a partially compatible donor in kidney transplantation, if not fully compatible. However, this situation alone is not sufficient for tissue transplantation. HLA tissue that is not suitable for transplantation increases the chance of developing donor-specific antibodies (DSA) related to low allograft survival in the transplant recipient, which negatively affects the success of the transplant. This research was performed to determine the transitions of the “Human Leukocyte Antigens” (HLA) molecule allele and haplotype frequencies of patients living in the Eastern Anatolia Region and waiting for bone marrow and kidney transplantation.

In our study, human leukocyte antigen A, B, DR tissue typing was done by using peripheral bloods obtained from 1000 patients using PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer) and PCR-SSO (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotide) tissue typing analysis methods. Tissue typing laboratory results between 2011 and 2019 were retrospectively scanned, and a table containing human leukocyte antigen alleles and haplotype transitions was created.

By using the data in the table, the crossover frequencies of human leukocyte antigen Class I and HLA Class II molecules in our region were determined. As a result of the analyses, A*24 (19.3%) and A*02 (19.2%) are the most common alleles at the human leukocyte antigen-A locus. B*35 (19%) and B*51 (17.5%) are the most common alleles at the human leukocyte antigen -B locus. DRB1*11 (23%) and DRB1*04 (15.5%) are the most common alleles at the human leukocyte antigen-DRB1 locus. A*02-B*35-DRB1*04 (1.4%), A*24-B*51-DRB1*11 (1.3%), and A*02-B*35-DRB1*11 (%1.2) are detected to be the most common haplotypes.

In our study, HLA tissue typing laboratory results of 1000 patients were retrospectively scanned and examined. The data of these unrelated patients whose HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 haplotypes were determined, that is, the 2000 alleles were listed with the help of Microsoft Excel program, and the data in the list were analyzed using the SPSS 20 package program. Relatives were not included in the study in order to create a selective profile and not include inbreeding repetitions.

Although the number of alleles increases with the discovery of new alleles in parallel with the developments in science, a small part of the variability in the genes can be detected due to the tissue typing resolution and the low number of samples when single populations are taken as samples. As a result of the studies, it was determined that between 10-30 different alleles were seen at low resolution at most loci in each population. An average of 30-32 alleles were detected in the HLA-B locus containing the most alleles.

As a conclusion of our research, it has been identified that there are some heterogeneous ethnic subgroups. Moreover, human leukocyte antigen allele frequencies and haplotype transitions of 1000 patients living in Erzurum province and Eastern Anatolia Region were detected. Thus, the most repetitive allele and haplotype transitions were determined in our region. It has been observed that our research supports other studies conducted in Turkey and contributes to the literature.