



İnsan Lökosit Antijenleri Yapı ve İşlevleri Human Leukocyte Antigens, Structure and Functions

Gülüzar Özbolat¹, Ebru Dünder Yenilmez¹, Abdullah Tuli¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Adana, Turkey

ABSTRACT

Major histocompatibility complex (MHC) is called 'Human Leukocyte Antigens (HLA)' in humans. This region consists of four main groups which are the MHC Class I (HLA-I, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Class II (HLADR, -DP, -DQ, -DO, DN), MHC Class III (C2, C4A, C4B, PF, TNF-H, I) and, MHC Class IV (SK12W, Hsp70, AIF-I, IC7, B144, LTB, TNF, LTA, IκBL, BATI, MICA, MICB) antigens. Class IV region has also been referred to "inflammatory region". HLA molecules present antigens to T lymphocytes and initiate a specific immune response. Class I HLA molecules present antigens to CD8+ cytotoxic T cells while Class II Molecules present to CD4+ helper T cells. Class III HLA molecules are not involved in antigen presentation. Class III and IV HLA molecules are primarily important in inflammation and autoimmune diseases. HLA are the most polymorphic genes of the genome. The most important field of use is the histocompatibility examination in tissue and organ transplantation. Lately, the most studied subject is the association of HLA antigens with diseases. Certain HLA types are more frequent in some diseases. In this review, it is given the information about structural functional features of HLA molecules and their clinical usage. Also, here is to give brief overview of HLA polymorphism and association of HLA antigens with diseases.

Key words: Major histocompatibility complex (MHC); Human Leukocyte Antigens (HLA), transplantation, autoimmune diseases

ÖZET

Doku Uygunluk Antijenleri Kompleksi (MHC) insanda, İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) adını alır. Dört ana gruba ayrılan bu bölgede MHC Sınıf I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Sınıf II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, -DN), MHC Sınıf III (C2, C4A, C4B, PF, TNF-α, -β) ve MHC Sınıf IV (SK12W, Hsp70, AIF-I, IC7, B144, LTB, TNF, LTA, IκBL, BATI, MICA, MICB) antijenleri yer almaktadır. Aynı zamanda MHC Sınıf IV bölgesi, inflamatuvar bölge olarak adlandırılmaktadır. HLA moleküllerinin temel görevi antijeni T lenfositlerine



sunmak ve spesifik immün cevabı başlatmaktır. Sınıf I HLA molekülleri CD8+ sitotoksik T hücrelere, Sınıf II HLA molekülleri ise CD4+ yardımcı T hücrelerine antijen sunarlar. Sınıf III HLA molekülleri antijen sunumunda görev almaz. Sınıf III ve IV HLA molekülleri asıl olarak enflamasyonda ve otoimmün hastalıklarda önemlidirler. HLA genleri, genomdaki en polimorfik genlerdir. En önemli kullanım yeri doku ve organ transplantasyonlarında, doku uygunluğunun araştırılmasıdır. Son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konu HLA antijenlerinin hastalıklarla olan bağlantısıdır. Belirli HLA tipleri bazı hastalıklarda yüksek sıklıkta görülmektedir.

Bu derlemede HLA moleküllerinin yapısı, işlevleri ve klinikte kullanım alanları hakkında bilgi verilmiştir. Aynı zamanda HLA polimorfizmleri ve bu antijenlerin hastalıkla olan bağlantısı hakkında özet bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Majör histokompatibilite kompleksi (MHC); İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) transplantasyon, otoimmün hastalıklar

Giriş

Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (MHC), bütün omurgalılarda bulunan, bağışıklıkla ilgili işlevi olan bir gen grubudur. Altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde sentromere yakın bölgede bulunur (6p21.31) ve 3,5-4 Mb'lık yer kaplar^{1,2,3}. MHC bağışıklığı denetlemede ve doku uygunluğunda rol oynamaktadır⁴. İnsanda MHC, İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) olarak adlandırılır⁵.

HLA aynı tür içinde bireysel farklılık gösteren bir allo antijendir. Daha sonraki yıllarda bütün vücut hücrelerinde buldukları anlaşılmış ve doku nakillerinde de çok önemli rollerinin olduğu, transplantasyonun başarısını belirledikleri gösterilmiştir. Bu sisteme MHC antijenleri, sentezini sağlayan gen bölgesine de MHC kompleksi denmiştir. Belli bir doku tipine sahip insanların bazı hastalıklara daha yatkın olduğu 1970'li yıllarda saptanmıştır⁶. Son yıllar içerisinde MHC molekülleri kristalize edilmiş rekombinant DNA yöntemleri kullanılarak MHC kompleksi genlerinin baz dizilimi ve bu genlerin sentezini sağladığı MHC antijenlerinin amino asit dizileri ortaya konulmuştur⁷.

Sınıflandırma

Günümüzde insan MHC gen bölgesi tamamen dizilenmiş olup 3.673.800 nükleotit, 224 gen ve 10.533 farklı allel içermektedir. MHC, kodlanan proteinlerin özelliklerine göre sınıf (Class) I, II, III, IV olarak alt bölgelere ayrılır⁸.

Sınıf I bölgesi, MHC'nin telomerik ucunda yer alır. HLA-A, -B, -C olarak da tanınan klasik transplantasyon antijenlerini ve HLA-E, -F, -G gibi klasik olmayan sınıf I antijenleri kodlayan gen lokuslarını, HLA-H, -J, -K, -L, -X gibi psödogenleri ve gen segmentlerini içermektedir.

Sınıf II bölgesi ise sentromere yakın yerleşmiş olup; HLA-DRA, -DRB, -DQA, -DQB, -DPA, -DPB, -DNA, -DMA, -DOB lokuslarının yanı sıra çeşitli psödogenleri, Düşük Molekül Ağırlıklı Protein-1 ve -2 (LMP1 ve LMP2; "Low Molecular Weight Protein"), Antijen İşlenmesi ile İlişkili Taşıyıcı-1 ve -2 (TAP1 ve TAP2; "Transporter Associated with Antigen Processing") gibi antijen işlenmesinde rol alan genleri içermektedir.

HLA-DRB ile HLA-B bölgeleri arasında Sınıf III genleri bulunur ve C4B, C4A, Bleferidin, C2, Isı Şok Proteini-70 (HSP-70), Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), Tümör Nekroz Faktör-beta (TNF- β) bu bölgede kodlanan bazı genlerin ürünüdür^{9,10,11}. MHC sınıf III bölgesi immünolojik öneme sahiptir. Pek çok kompleman bileşeninin yapısal genleri burada kodlanır. Glukokortikoidlerin biyosentezi için kritik bir enzim olan 21-Hidroksilaz genleri de burada kodlanır^{12,13}.

MHC sınıf III'ün distalinde ve MHC sınıf I' in proksimalinde yer alan bölge MHC sınıf IV olarak adlandırılır. MHC sınıf III' de yer alan 7 geni (C4A, C4B, HSP, LT, MICA, MICB ve TNF vb.) içermesinden dolayı, MHC sınıf IV bölgesi aynı zamanda inflamasyon bölgesi olarak adlandırılmaktadır^{14,15} (Şekil 2).

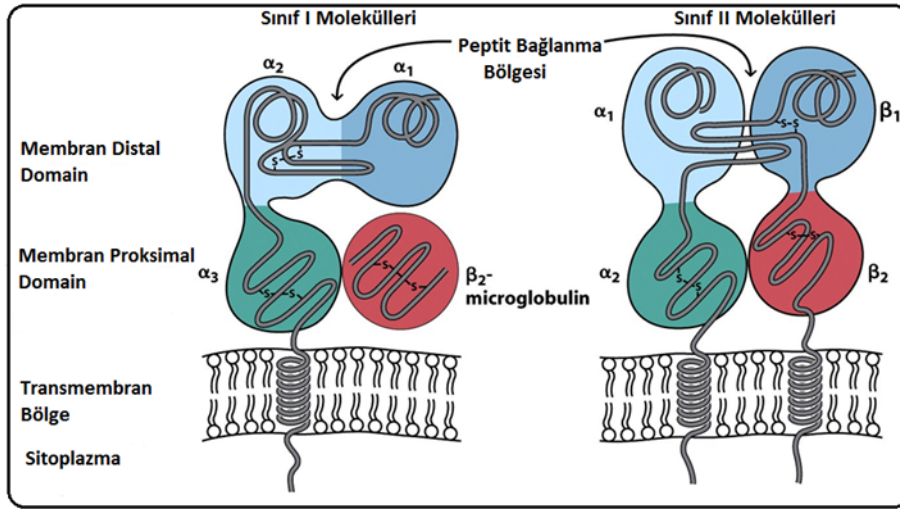
MHC Sınıf I Molekülleri

MHC Sınıf-I bölgesi antijenleri glikoprotein yapısında olup, vücutta tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunurlar. Bunlar birbirine kovalen olmayan bağlarla bağlı bir α (44-47 kD) ve bir β_2 mikroglobulin (12 kD) zincirinden oluşmaktadır¹⁶.

Polimorfik özellik gösteren zincir α zinciridir. Polimorfik olmayan, 15. kromozom tarafından düzenlenen küçük bir protein olan β_2 mikroglobulini ise MHC dışında bir bölgede bulunan genler tarafından kodlanan sabit bir zincir olup, tüm MHC I moleküllerinde aynıdır. β_2 mikroglobulin, alfa zincirinden ayrılır ya da konjenital olarak bulunmaz ise HLA sınıf I molekülü işlevini kaybeder¹⁷.

Sınıf I moleküllerinin hücre yüzeyine yerleşebilmeleri için β_2 mikroglobuline gereksinimleri vardır. β_2 mikroglobulin molekülün üç boyutlu yapısının korunmasında rol almaktadır¹⁵.

α zinciri 3 bölgeye ayrılır. Bu bölgeler; Ekstraselüler hidrofilik bölge, Transmembran hidrofobik bölge ve İntraselüler hidrofilik bölgelerdir. Ekstraselüler bölge, hidrofilik olup N terminali ile sonlanır. Ekstraselüler bölge α_1 , α_2 ve α_3 zincirleri olarak bilinen 3 bölümden meydana gelmiştir. Molekülün N ucundaki α_1 ve α_2 birimlerinin amino asit sıralamalarındaki farklılıklar molekülün polimorfizmini oluşturur. Burası peptit bağlama bölgesi olup, işlevsel olarak molekülün en önemli yeridir. T lenfosit tanıma olaylarında T hücreninin CD8 molekülünün bağlandığı α_3 birimi ile transmembran ve intraselüler bölgeler polimorfik olmayıp bütün HLA Sınıf I tiplerinde aynıdır^{18,19} (Şekil 1).



Şekil 1. MHC Sınıf I ve II moleküllerinin şematik yapısı²¹.

MHC Sınıf II Molekülleri

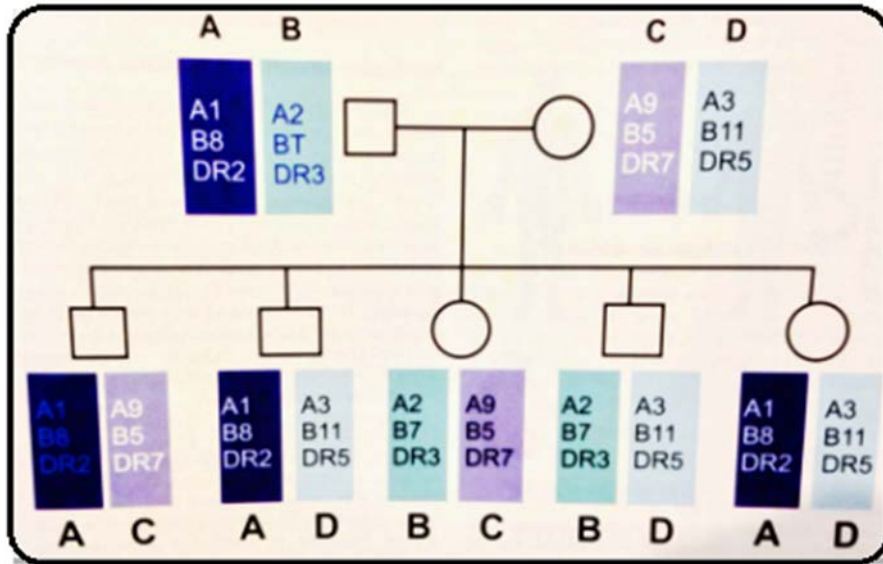
Sınıf II antijenlerine, immunité ile ilişkili (immun-associated) antijenler de denir. Sınıf II HLA molekülleri sınırlı bir hücresel dağılım göstermektedir. Bunlar immün sistemle ilişkili olan hücreler, B-lenfositleri, antijen sunan hücreler (makrofajlar, dentritik hücreler, kupffer hücreleri) ve insanlarda uyarılmış T hücreleri üzerinde bulunurlar. Ayrıca normal şartlarda Sınıf II moleküllerini ifade etmeyen hücreler (istirahat halindeki T hücreleri, endotelial hücreler ve tiroit hücreleri) uyarıldıklarında Sınıf II HLA moleküllerini ifade ederler²⁰.

MHC Sınıf IV Molekülleri

MHC sınıf III'ün distalinde ve MHC sınıf I'in proksimalinde yer alır. Sınıf IV MHC molekülleri doku uyumu ile doğrudan ilişkili değildir. Ancak HLA gen bölgesinde ifade edilen antijenler olup, bazı kompleman komponentlerini, inflamasyon moleküllerini (SK12W, Hsp70, AIF-I, IC7, B144, LTB, TNF, LTA, IkBL, BATI, MICA, MICB) içerirler²³ (Şekil 2).

HLA Antijenlerinin Kalıtımı

Genellikle MHC sistemine özgü olmak üzere kromozom üzerinde bulunan genleri ifade etmek için haplotip terimi kullanılmaktadır. HLA haplotipleri Sınıf I, II, III, IV alellerinden oluşur. Bir bireyde bulunan 2 haplotip o bireyin HLA genotipini oluşturur. Haplotipler, Mendel kurallarına uygun olarak kalıtılır. HLA genleri kodominanttır, hem anne hem de baba 2 haplotip taşır ve bunlardan herhangi birini çocuklarına verebilir. Bir çocukta her değişik haplotipin görülme şansı %25'dir. Bu durumun istisnası, yaklaşık %2 oranında rastlanan genetik rekombinasyonlardır²⁵(Şekil 3).



Şekil 3. HLA antijenlerinin Kalıtımı (A1, B8, DR2 bir haploittir)²⁹.

Homolog kromozomlar arasında bir segment değişiminin olması ise rekombinasyon olarak tanımlanır. İki gen lokusu arasındaki rekombinasyon, lokusların birbirleri arasındaki uzaklık ile ilgilidir. Örneğin, HLA-A ile HLA-DP lokusları arasındaki mesafe fazla olduğu için bu iki lokus arasında rekombinasyonlar fazla görülürken birbirlerine komşu olan HLA-DQ ve HLA-DR lokusları arasında nadiren görülmektedir. Her bölgede yer alan alellerin sayısı göz önüne alındığında, toplumlarda beklenen kuramsal değerden daha az sayıda haplotip bulunduğu görülür. "Linkage Disequilibrium" (Bağlantı Dengesizliği) olarak bilinen bazı alellerin birlikteliğinin rastgele olmadığını destekleyen bu durum, bazı haplotiplerin korunma çabası ile açıklanmaktadır^{13,26,27}. Bağlantı Dengesizliği, iki yakın komşu allelin şansla beklenenden daha az veya daha fazla olmak üzere bir arada bulunmalarıdır. Örneğin A1 allelinin sıklığı 0,17 ve B8 allelinin sıklığı da 0,11 ise A1B8 genotipinin sıklığının, bunların çarpımına eşit olması gerekir, yani $0,17 \times 0,11 = \%1,9$ olur. Oysa bu sıklığın değişik toplumlarda %13 ile %40 arasında oynaması, iki alelin asosiyasyon göstermesindedir. Bunu sonucu da HLA genleri polimorfik olup haplotip olasılığı yüksetmesidir²⁸ (Şekil 3).

HLA Polimorfizmi

Polimorfizm, bir genin birden fazla çeşidi (allel) olması halidir. Polimorfizmler kısaca organizmada patoloji yaratmayan mutasyonlar olarak da tanımlanabilir. HLA lokusu bilinen en polimorfik gen bölgesidir. Patojen mikroorganizmalar, memeli türlere oranla mutasyonlara daha açıktır. Bunun bir sonucu olarak, memeli organizmaların immün sistemlerinde adaptasyon gerektiren sürekli bir çevre baskısı söz konusudur. Evrim boyunca MHC sisteminde görülen polimorfizmin temel avantajı savunma sistemindeki bu adaptasyondur. MHC bölgesindeki zengin polimorfizm, türlerin farklı mikroorganizmalara karşı maksimum koruma yanıtı oluşturmasını sağlamaktadır. Beraberinde sunduğu dezavantaj ise transplantasyon hastalarına verici bulmakta ortaya çıkardığı güçlülüdür. Polimorfizmin nedenleri arasında; Nokta Mutasyonları, Rekombinasyon ve Gen Dönüşümü (conversion) mekanizmaları vardır. Nokta mutasyonları, DNA replikasyonu sırasında HLA allellerinde sıklıkla ortaya çıkan tek nükleotit değişimleridir. Rekombinasyon, HLA allelleri arasında segmentlerin yer değişmesidir. Gen dönüşümü mekanizmasında ise bir dizinin başka bir allel veya genden değişimi söz konusudur³⁰.

HLA' nın Hastalıkla İlişkisi

HLA allelleri hakkındaki bilgiler arttıkça, HLA allelleri ve hastalıklar arasındaki ilişkiler de ortaya konmaya başlanmıştır. Bu hastalıklar; otoimmün, viral, alerjik, nörolojik, endokrin vs. kökenli olabilir. Bu grup hastalıkların pek çoğunda, HLA dışında çok sayıda gen ve çevresel etkenler rol oynamaktadır. Bu yüzden hastalıklar ile HLA'nın tek başına ilişkisini belirlemek zordur. Yine de bazı HLA gruplarıyla hastalıklar arasındaki kuvvetli ilişkilerin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarında, bazı HLA allellere sahip olan bireylerde belli hastalıkların daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Örneğin, HLA-B51 ile Behçet hastalığı ya da HLA-B27 ile ankilozan spondilitin ilişkisi gibi^{31,32}.

HLA ve hastalık ilişkileri konusunda birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan 3 tanesi kabul görmüştür.

İmmün yanıt genleri: Hastalık etmenlerine karşı immünolojik yanıtın kişinin genetik yapısıyla ilişkili olduğu, immün yanıt genlerinin de HLA antijenleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür.

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

Membran reseptörleri teorisi: Hücreler buldukları ortam ile ilişkilerini yüzeylerindeki reseptörler ile sağlarlar. HLA antijenleri de hücre yüzeyinde bulunan reseptörler olarak kabul edilirse, hücrelerin aynı etken karşısında farklı yanıt vermeleri mümkündür³³.

HLA'nın Temel Klinik Uygulamaları

HLA tiplendirmesinin en sık kullanıldığı alan, kan grupları tayiniyle birlikte organ ve doku nakilleridir. Nakillerde en çok HLA-A, -B, -DR gruplarının alıcı ve verici arasındaki uyumuna bakılır. Örneğin; böbrek nakillerinde graft sağkalımında HLA-DR uyumunun HLA-B ve -A uyumundan daha belirleyici olduğu, Pankreas nakillerinde de HLA-DR uyumunun ön planda olduğu görülürken karaciğer nakillerinde HLA uyumunun önemi hakkında farklı görüşler vardır. HLA uyumunun graft sağkalımı kısaltabildiği, HLA-A ve -B uyumunun olumlu etkileri varken HLA-DR uyumunun etkisi olmadığı yönünde yayınlar vardır. Kalp nakillerinde de uyumsuz antijen sayısı azaldıkça graft sağkalımın uzadığına dair çalışmalar bulunup, HLA-

DR'nin daha önemli olabileceği vurgulanmaktadır. Kornea nakillerinde HL-A, -B uyumu önemli bulunurken HLA-DR hakkında farklı görüşler vardır. Hematopoetik kök hücre nakillerinde ise tek haplotip uyumu ile (haploidentik) nakil uygulamaları başlamış olsa bile halen hedeflenen tam uyum gösteren bir vericinin kullanılmasıdır¹⁴.

Babalık tayininde kan gruplarının tayini ile birlikte kullanılmaktadır. Burada özellikle araştırılan HLA-DQ bölgesidir. Babalığın kanıtlanması için çocuğun babada bulunan haplotiplerden en azından birini taşıması gerekmektedir³⁴. Toplumların göçleri ve kökeni hakkında bilgi toplamak için antropolojik araştırmalarda kullanılmaktadır. Hastalıklara yatkınlığın belirlenmesinde tanı amacıyla kullanılır. Örneğin HLA-B27 pozitifliği ankilozan spondilitli hastaların tanısını %90 oranında destekleyen bir laboratuvar bulgusudur. Birden fazla trombosit transfüzyonu almış ya da alacak olan kişilerde gelişebilecek red yanıtlarını önceden kestirmek için vericilerin ve alıcının HLA tiplerini bilmek önemlidir³⁵.

Sonuç

Sonuç olarak polimorfik MHC genleri tarafından kodlanan HLA antijenleri immün sistemin en önemli elemanlarından birisidir. Yüksek polimorfizm özeliğine ek olarak MHC genlerinin kodominant kalıtım göstermesi ve bu genlerdeki mutasyonların devam ediyor olması toplumdaki bireyler arasında immünolojik olarak yüksek düzeyde çeşitlilik oluşmasına neden olmaktadır. Bunun dünya üzerindeki yaşamın kesintisiz olarak devam etmesini sağlamasında katkısı yanında evrimsel olarak önemini de vurgulamaktadır. Ancak HLA allellerinde bu kadar çok çeşitlilik olması, başta otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık ya da direnç oluşturmada ve doku transplantasyonlarının başarısını engellemede en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir¹⁷. Bu yüzden; HLA gen bölgelerinin, HLA moleküllerin yapısının ve işlevinin daha iyi bilinmesi; hastalığa yatkınlık, direnç oluşturma, transplantasyon ve tıp dünyasındaki çalışmalara ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Trowsdale J. Both Comparative organization of MHC. Immunogenetics. 1995;41:1-17.
2. Gruen JR, Weissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. Blood. 1997;90:4252-65.
3. Browning M, Mc Michael A. MHC and HLA: Genes, Molecules and Function, 2th Edition. New York, Bios Scientific Publishers, 1996.

4. Snell G.D. Studies in histocompatibility. Science. 1981;213: 172-8.
5. Dorak M.T. Major Histocompatibility Complex. HLA review. Genes and Immunity. 2002;10:1-3.
6. Uçar F, Ovalı E, Değer O, Önder E, Kartı S. MHC Gen Kompleksi ve HLA Doku Tipleme Testlerinin önemi. İbni Sina Tıp Dergisi, 2001;6:117-24.
7. Margulies DH. The Major histocompatibility complex. In Fundamental Immunology. Philadelphia, Lippincott Raven Puplichers, 1999.
8. The IMGT/HLA Database ; <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html> Erişim tarihi:27.03.2014.
9. Trowsdale J. The MHC, disease and selection. Immunol Lett. 2011;137:1-8.
10. Pross S. Major Histocompatibility Complex. Compr Pharmacol Ref. 2007;1-7.
11. Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. Curr Opin Immunol. 2012;24:105-11.
12. Male D. T-cell receptors and major histocompatibility complex molecules. Immunology. 2001;126:91-189.
13. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. Nature. 1999;401:921-3.
14. Davla K. Her Yerde Karsımda; Nedir Bu HLA Tiplendirimi. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu Antalya. 2004.
15. Deakin J, Papenfuss A, Belov K, Cross JGR, Coghill P, Palmer S, Sims S, Speed TP, Beck S, Graves J.A.M. Evolution and comparative analysis of the MHC Class III inflammatory region. BMC Genomics. 2006;7:281.
16. Yalçın B. Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. Türkderm 2013;47(Özel Sayı 1): 12-7.
17. Van den Elsen PJ. Expression regulation of major histocompatibility complex class II encoding genes. Front Immunol. 2011;2:48.
18. Gülmezoglu E, Ergüven S. Doku uygunluk antijenleri. İmmünoloji. 1994;29-40.
19. Oğuz FS, Çarın M. MHC genlerinin organizasyonu. Sendrom. 1999;11:126-7.
20. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. New York, Elsevier, 2007.
21. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF. Nomenclature for factors of the HLA system. Tissue Antigens. 2010;75:291-455
22. Todd JA, Acha-Orbea H, Bell JI, Chao N, Fronck Z, Jacob CO et al. A molecular basis for MHC class II--associated autoimmunity. Science. 1988;240(4855):1003-9.
23. Stites DP, Terr AI. Basic and Clinical Immunology. USA, Appleton&Lange,1990.
24. Gruen JR, Weissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. Blood. 1997;90:4252-65..
25. Jeffrey GR, Weissman SM. Human MHC Class III and IV genes and disease associations. Front Biosci. 2001;6:960-72.

26. Klein, J., ve Sato, A., The HLA system. First of two parts, N Engl J Med. 2000;343:702-9.
27. Rodney, G. E., HLA Beyond Tears. Houston, Texas, De Novo Inc., 2000.
28. Basaran N. Tıbbi Genetik, 6. Baskı. Eskişehir, Bilim Teknik Kitabevi. 1996.
29. Lüleyap Ü. Moleküler Genetiğin Esasları. Adana, Nobel Kitabevi, 2008.
30. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. 3. Baskı. İstanbul, Günes ve Nobel Tıp Yayınevi, 1994.
31. Yiğitbaş E. Türk popülasyonunda yüksek rezolusyon MHC Class I Related chain (MICA) genotiplemesi, HLA-B-MICA haplotiplerinin incelenmesi ve yeni MICA alellerinin araştırılması (Doktora tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi. 2008
32. Maldini C, Layalley MP, Cheminant M. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatology. 2012;51:887-900.
33. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondilitis and axial spondyloarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38:539-53.
34. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T et al. HLA-B*51 allele analysis by the PCRSBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behçet's disease. Tissue Antigens. 2001;58:181-4.
35. Dick HM. HLA and disease. Br Med Bull. 1978;34:271-4.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Gülizar Özboilat
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: guluzarozbolat@gmail.com