

Multipl Sklerozda Human Lökosit Antijen Sıklığının İncelenmesi

Dr. Hüseyin ATEŞ¹, Dr. Gülten TUNALI¹, Dr. Belma DURUPINAR²,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji¹ ve Mikrobiyoloji² Anabilim Dalları, SAMSUN

- ✓ MS'de bireysel yatkınlığın poligenetik denetim altında olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Son yıllarda dikkatler, genel olarak Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) tarafından kodlanan Human Lökosit Antijenleri'ne (HLA) yönelmektedir. Bu çalışmada Poser kriterlerine göre kesin Multipl Skleroz (MS) tanısı alan 50 hastanın HLA dağılımlarını aynı bölgede yaşayan 125 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık. Hastalarda sınıf I grubunda HLA-A31 ve B41, sınıf II grubunda ise HLA-DR15 anlamlı olarak daha sık bulundu. Sınıf I grubundaki sonuçlarımız literatür sonuçlarıyla uyumsuzdu. Bu verimiz MS ile sınıf I antijenleri arasında ilişki olmadığına ilişkin genel kanıya ters düşmüştür. HLA-DR15 sıklığı ise ülkemizde yapılan bir çalışma ve bir kaç Akdeniz ülkesi sonuçlarıyla uyumlu bulundu. Sonuçlarımızın ülkemizde yapılan diğer çalışma sonuçları ile farklılık göstermesi, ülkemizin farklı bölgelerinde çeşitli etnik kökende insanların yaşamasına bağlı olarak farklı HLA dağılımlarının bulunması ile açıklanabilir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, doku uygunluk antijenleri

✓ **Human Leukocyte Antigen Frequency in Multiple Sclerosis**

It is commonly believed that the personal predisposition in Multiple Sclerosis (MS) is controlled by polygenetic factors. In the last few years, the attention is focused closely to the Human Leukocyte Antigens (HLA) which are encoded by Major Histocompatibility Complex (MHC). In this study, we compared the dispersion of HLA of 50 patients with the diagnosis of definite MS according to the Poser criteria, with 125 healthy volunteers from the same geographic region. From class I, HLA-A3 and B-41, and from class II, only HLA-DR15 were significantly high in the patient group. Our results related with class I group was discordant with the literature. This data did not support the conviction that there was no correlation between MS and class I antigens. The high frequency of HLA-DR15 was similar with the results of a study previously performed in Turkey and a few other studies of Mediterranean countries. The difference between the results of this and other studies performed in our country may be due to the variation of HLA distribution in different geographic regions, as a result of different ethnical origins.

Key words: Multiple sclerosis, major histocompatibility complex antigens

GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS), multifaktöriyel bir hastalık olup, patogenezdenden sorumlu bu faktörler çevresel ve genetik faktörler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hastalığın insidansı Japon asıllı Amerikalılarda düşüktür⁽¹⁾. Hastalığın bazı ırklarda sık, bazı ırklarda seyrek görülmesi, familial insidans göstermesi, bi-

rinci derece akrabalar arasında genel popülasyona, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla daha sık görülmesi, hastalığın oluşumunda genetik yatkınlığın söz konusu olduğunu göstermektedir^(2,3).

Doku uygunluk antijenleri, immün sistemde hücreler arası tanıma olaylarında rol oynarlar. MS gibi pek çok otoimmün ve ge-

netik kökenli olduğu bilinen hastalığın patogeneğinde, farklı insan lökosit antijenlerinin varlığının veya eksikliğinin önemli olduğu bilinmektedir⁽⁴⁾. Bugüne kadar MS hastalığı ile HLA ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışma bölgemizde MS hastalığı ile HLA ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Nöroloji Anabilim Dalı Kliniği'nde Mayıs 1998 ve Ekim 1999 tarihleri arasında Poser kriterlerine göre kesin MS teşhisi almış hastalarda yapılmıştır. İncelenen 50 hastanın 17'si erkek, 33'ü kadın olup, yaş ortalamaları 37.4 yıldır. Tüm hastalara nörolojik muayene yapıldı, laboratuvar ve paraklinik bulguları (multimodal uyarılmış potansiyeller ve MRG) değerlendirilerek Poser kriterlerine göre sınıflandırıldılar.

Hastaların HLA antijen dağılımı, yaş ortalaması 32.4 yıl olan, 84'ü erkek ve 41'i kadın 125 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

HLA-doku tipi tayini mikrolensitotoksisite yöntemi ile yapıldı⁽⁵⁾. Bu amaçla boş plaklar 5'er mikrolitre sıvı parafinle kaplandı. Liyofilize antiserumlar 0.5 ml distile su ile sulandırıldı. Her bir kuyuya parafinin altına gelecek şekilde 1'er mikrolitre antiserum kondu. Plaklar 2000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi. Hazırlanan plaklar -20 °C'de saklandı. 5 ml heparinize kan 1:1 oranında Hank's PBS ile karıştırıldı. Karışımın 5 ml'si başka bir tüpdeki 5 ml lymphoprep üzerine yavaşça yüklendi. 2500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Lenfosit tabakası pastör pipet ile dikkatlice toplandı. Hücreler Hank's PBS ile 1 kez 1700 rpm'de 5 dakika, 3 kez 1200 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Yıkanan hücreler 2500-3500 hücre/mm³ olacak şekilde sayıldı. Her bir kuyuya 1 mikrolitre hücre, antiserumun üzerine gelecek şekilde

koyuldu. Plaklar 30 dakika 20 °C'de inkübe edildi. Her kuyuya 5'er mikrolitre tavşan komplemanı eklendi. İnkübasyon sonunda 3'er mikrolitre %5'lik eozin solüsyonu eklenerek 5 dakika boyama yapıldı. Son olarak 5 mikrolitre formaldehit (pH 7.2-7.4) ile hücreler fikse edildi. Plaklar faz-kontrast mikroskop ile değerlendirildi. İzlenen kuyuda antijen-antikor kompleksi oluşumu ve kompleman atağı sonunda hücrelerin boya almaları pozitif olarak değerlendirildi.

HLA dağılımını analiz etmek için x² testi, Fisher kesin x² testi kullanıldı.

BULGULAR

Klinik seyire göre yapılan klasifikasyonda 22 hasta relaps ve remisyonlu, 17 hasta sekonder progresif ve 11 hasta primer progresif MS olarak belirlendi. Poser kriterlerine göre yapılan klasifikasyon sonucu hastalarımızın hepsi kesin MS hastasıydı. Kesin MS hastası kriterlerine uymayan hastalar çalışmaya alınmadı. MS hastalarımızın HLA antijen dağılımını karşılaştırmak için, aynı bölgede doğmuş, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı arşivinde kayıtlı 125 sağlıklı donörün HLA antijen dağılımı sonuçları karşılaştırıldı.

HLA-A grubunda, gerek hasta gerekse kontrol grubunda en sık tespit edilen antijenler HLA-A24 ve A2'ydi. HLA-A grubunda hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark sadece HLA-A31'de tespit edildi. HLA-A31 hasta grubunda anlamlı olarak daha sıklıkla (p<0.05). İki hastada HLA-A36'ya, bir hastada HLA-A74'e rastlanırken; kontrol grubunda bu antijenlere rastlanmadı. Buna karşılık kontrol grubunda bulunan HLA-A9, A23, A19, A34, A38 ve A68'e hastalarda rastlanmadı. Ancak istatistiksel analiz sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

HLA-B grubunda; HLA-B41 hastalarda

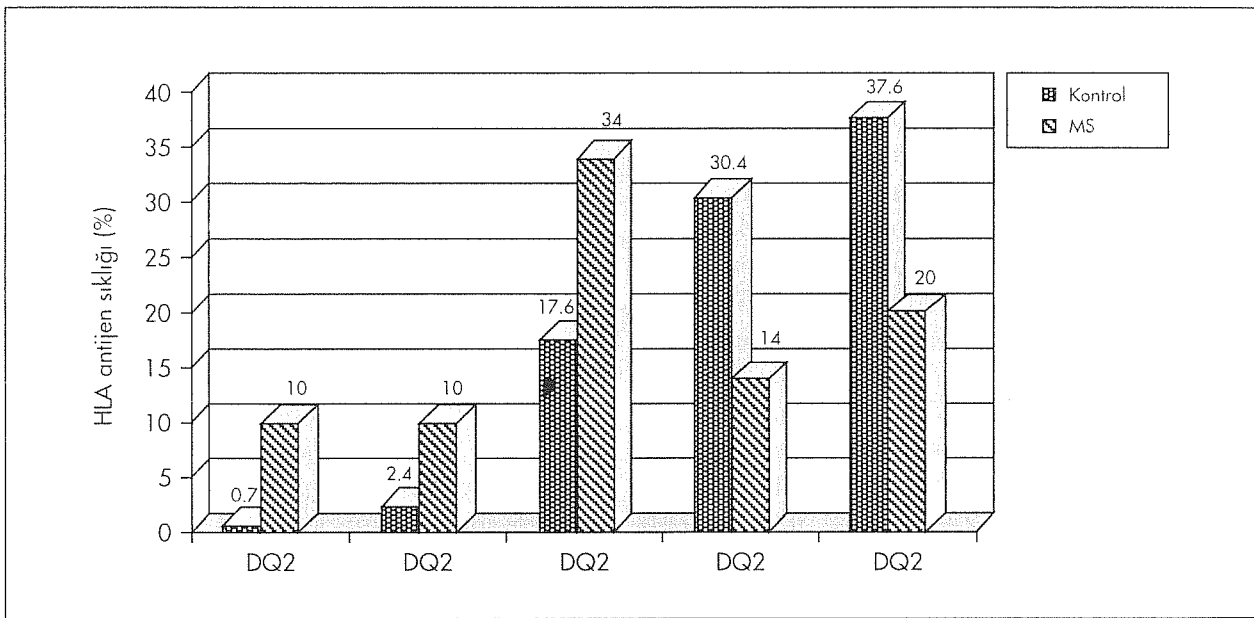
anlamli olarak fazla bulundu ($p < 0.05$). HLA B51(5) ve B35 hem hasta hem de kontrol gruplarında en sık rastlanan antijenlerdi.

HLA-C grubundan; her iki grupta en sık HLA-CW4 ve CW7 saptandı. Her iki grup arasında HLA-C yönünden istatistiki olarak anlamlı fark saptanamadı ($p > 0.05$).

HLA-DR grubunda; her iki grupta en sık

DR15 ve DR11'e rastlandı. Bunlar arasında HLA-DR15 hasta grubunda ($p < 0.05$), DR7 kontrol grubunda anlamlı olarak daha sık bulundu ($p < 0.05$).

Hastalar ve kontroller arasında HLA antijen dağılımı yönünden anlamlı fark tespit edilen HLA antijenleri ve bunların tahmini relatif riskleri (Odds Ratio) Tablo ve Grafik'de topluca gösterilmiştir.



Grafik . Hasta ve kontroller arasında anlamlı fark bulunan HLA tipleri.

Tablo. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Anlamlı Dağılım Farkı Olan HLA Tipleri ve Tahmini Relatif Risk Oranları (Odds Ratio).

HLA tipi	MS		Kontrol		OR	p
	Sayı (n=125)	(%) 100	Sayı (n=125)	(%) 100		
HLA - A31	5	(10.0)	1	(0.7)	13.78	<0.01
HLA - B41	5	(10.0)	3	(2.4)	4.52	<0.05
HLA - DR15	17	(34.0)	22	(17.6)	2.41	<0.05
HLA - DR7	7	(4.0)	38	(30.4)	0.37	<0.05
HLA - DQ2	10	(20.0)	47	(37.6)	0.41	<0.05

TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS); patolojik olarak santral sinir sisteminin multifokal yerleşimli, inflamasyon, demiyelinizasyon ve sekonder tipde aksonal kayıp ve gliyal skleroz ile karakterize olan, tekrarlayan semptomlar ve bulgularla seyreden, otoimmün bir hastalıdır⁽⁶⁾. Hastalığın prevalansı Türkiye'de özellikle kuzey kesimde 30-40/100000 oranındadır⁽⁷⁾. Her iki yarım kürede ekvatorun uzaklaştıkça prevalans artmaktadır. Ekvatorda 1/100000 sıklıkta iken, Kanada'da 30-80/100000 sıklıkta görülmektedir⁽⁶⁾. Farklı coğrafyalarda prevalans farklılığını iklim dışında; diyet (örneğin satüre veya ansatüre yağ tüketimi), çeşitli enfeksiyon kaynaklarının bulunması ve genetik yapı farklılığı etkiler⁽⁸⁾. MS'nin etyolojisi halen bilinmemektedir. Bu konuda ağırlıklı olarak; viral etkenler, immünite ve genetik duyarlılık üzerinde durulmakla birlikte, genel kanı olayın multifaktöriyel olduğu yönündedir⁽⁹⁾.

MS'li hastaların birinci derecede akrabalarında risk 5-15 kat fazladır^(6,10). Monozigotlarda konkordans %22-40 iken dizigot ikizlerde bu oran %2.6-12 olarak tespit edilmiştir. İkiz olmayan MS'li kardeşlerde MS'e yakalanma oranı ise yaklaşık %1 olarak bulunmuştur^(10,11). Japonlar ve Çinliler'de yaşadıkları yerden bağımsız olarak MS'ye karşı kısmi direnç vardır. Bu durum doğuda genetik etkinin koruyuculuğunu göstermektedir. MS'nin, Afrika zencilerinde ender olarak ortaya çıkarken Afrika kökenli Amerikalı zencilerde daha sık görülmesi, çevresel etkenler yanında Britanya genlerinin karışması ile açıklanabilir⁽⁸⁾.

Doku uygunluk antijenleri immün sistemde hücreler arası tanıma olaylarında rol oynarlar. İmmünolojik tanımda, genetik olarak programlanmış bir dizi kurula göre immün hücreler, başlamış ve devam eden uygun bir immün yanıtta kendinden ve kendinden olmayanın (self/nonsel) ayrımını

yapabilmektedir. Bireyin kendi antijenini tanıması işleminde bir bozukluk, otoimmün hastalıkla sonuçlanabilir. İnsanda 6. kromozom üzerindeki MHC gen bölgesi adı verilen bir gen bölgesinde (6p21.3), doku uygunluk antijenlerini kontrol eden genler bulunur. Doku uygunluk antijenlerine "MHC antijenleri" veya ilk kez lökositlerde tanımlandığından "insan lökosit antijenleri" (Human Leucocyte Antijens/HLA) adı da verilir⁽¹²⁾. HLA gen sistemi, insandaki en polimorfik gen sistemidir. Her insanın kendine özgü, bu sistem ile ilgili genleri vardır. HLA molekülleri ve onları kodlayan genler üç sınıfa ayrılır. HLA sınıf I Antijenleri (HLA-A,B,C) bütün çekirdekli hücrelerin zarında bulunurlar. Glukoprotein yapısındadırlar. CD8+ T lenfositler, endojen sentezlenen protein moleküllerini, HLA sınıf I antijeniyle tanır. Bu tanıma ve bağlanma sonucu CD8+ T lenfosit hedef hücreyi lizise uğratar.

HLA sınıf II Antijenleri (HLA DR, DQ) özellikle B lenfositler, makrofaj, dentritik hücre, endotel hücre ve bazı aktif T hücrelerinde bulunur ve makrofajlarla lenfositlerin etkileşiminde rol oynarlar. CD4+ T lenfosit, immünojen peptidi HLA sınıf II antijeniyle birlikte tanır. Bu tanıma ve bağlanma sonucu yabancı peptide karşı immün yanıt oluşur⁽¹²⁾.

HLA sınıf III antijenlerini kodlayan gen bölgesi, HLA sınıf I ile sınıf II antijen bölgeleri arasındadır. Bu bölgede C4, C2 ve properdin-b faktörünü sentezleyen gen alt bölgeleri vardır.

MS hastalığının genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. MS'in otoimmün bir hastalık olduğuna dair kanıtların hayvan modellerinden elde edilmesinden sonra, immün sistemin regülasyonunu yapan MHC, immünooglobülin sabit ve değişken bölge genleri ve kompleman lokusları gibi genetik lokuslar önem kazanmışlardır. Bugüne kadar MS'de en iyi çalışılan immünojenetik işaretleyici, HLA antijenlerini kodlayan MHC lokuslarıdır.

MS ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi göstermek için çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalar gözden geçirildiğinde, topluluklar arasında farklı sonuçların elde edildiği görülmüştür.

Biz 50 MS hastasının HLA sonuçlarını, 125 kontrol ile karşılaştırdık. HLA sınıf I grubundan HLA-A31 ve B41 hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Çeşitli çalışmalarda farklı sınıf I HLA gruplarıyla MS arasında ilişkilerden bahsedilmektedir. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa çalışmalarında HLA-A3 ve B7 antijenleri ile MS arasında zayıf ilişki tesbit edilirken^(13,14), Çin'in orta kesiminde HLA-B16 ve BW22 ile MS arasında ilişki gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Kuzey İspanya'da HLA-B7 ve B27 ile MS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Kinnuran ve arkadaşları⁽¹⁷⁾ aynı ailede iki veya daha fazla MS'li bulunan 14 ailede 70 MS hastasında yaptıkları çalışmada, hastalarda HLA-A1, B8 azalmış, HLA-B7 ve B12 artmış olarak bulmuştur, fakat sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Ülkemizde ise İdman⁽¹⁸⁾ HLA-A1 ve B8, Zorlu⁽¹⁹⁾ HLA-A24, B38, B44, B51'i MS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, birkaç çalışmada tesbit edilen HLA-B7 anlamlı sıklığı dışında, sınıf I HLA antijenleri ile MS arasında ilişkiden söz etmek güçtür. Hastalarımızda HLA-B7 kontrol grubundan fazla bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çeşitli araştırmalarda MS ile sınıf II HLA antijenlerinden en sık HLA DR2, DR3 ve DR4 antijenleri arasında ilişki bildirilmektedir. Çalışmamızda sınıf II HLA antijenlerinden DR15 hastalarda, DR7 ve DQ2 ise kontrollerde anlamlı olarak sık bulundu. DR3 hastalarımızda, kontrollerden daha fazla olmakla birlikte anlamlı değildi. Buna karşılık, HLA-DR4 hasta ve kontrollerde yaklaşık aynı oranda bulundu.

Kuzey Amerika'da ve Kuzey Avrupa ülkelerinde HLA-DR2 ve DQ2 antijenleri ile MS arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur^(13,14,20,21). Yeni Zelanda'da HLA-DR2 ile⁽²²⁾, Brezilya'da HLA-DR2, DQ2, DQ6 ile ilişki kurulmuştur. Azerbaycan'da yapılan çalışmada HLA-DR2 ve DR4 anlamlı olarak artmış olarak bulunurken, HLA-DR4 ile ilişki Japonlarda, Araplar ve Sardunyalılarda da gösterilmiştir^(16,23). Ono ve ark.'arı⁽²⁴⁾ yaptığı çalışmada; hastalar, optik nevrit ve spinal tutulumlu Asya tipi MS ve üst SSS tutulumlu olanlar Batı tipi MS olarak ayrılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HLA-DR2 ile Batı tipi MS arasında pozitif ilişki kurulmuştur. MS ile HLA-DR15 arasında da bir çok çalışmada ilişki kurulmuştur. Frederiksen ve ark.'nın⁽²⁵⁾ klinik kesin MS hastalarında yaptıkları çalışmada, DR15 ile anlamlı birliktelik tesbit edilmiştir. Kanarya Adaları'nda ise HLA-DQ alt grubunda ilişki kurulamazken, primer olarak HLA-DR4 olmak üzere, HLA-DR15 ile de anlamlı ilişki kurulmuştur. Bu sonuç Akdeniz ülkelerinde daha önceden bilinen HLA-DR4 ilişkisine HLA-DR15 ilişkisini de eklemiştir⁽²⁶⁾. Runmarker ve ark.'ları⁽²⁷⁾ Göteburg'da yaptıkları çalışmada, MS ile HLA-DR15 ve DQ6 arasında ilişki kurulmuş, buna karşılık HLA-DR1 ve DQ5 MS'lilerde daha az bulunmuştur. Ülkemizde yapılan sınıf II HLA antijen duyarlılığını değerlendiren çalışmalarda, HLA-DR15 ve DR4⁽²⁸⁾, HLA-DR2⁽¹⁹⁾, DQ1⁽¹³⁾, DQ8 ve DQ7 MS'lilerde sık olarak bulunmuştur. Birçok çalışmada anlamlı ilişki kurulan HLA-DR2, hastalarımızda da anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastalarımızda HLA-DR2 nin alt grubunu oluşturan HLA-DR15'in fazlalığı da anlamlıydı. Bu sonuç Direskeneli ve arkadaşlarının⁽²⁸⁾ ülkemizde yaptıkları çalışma sonuçları ve Akdeniz ülkelerinin sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. MS ile HLA birlikteliğini araştıran birçok çalışmada farklı

birlikteliklerin bulunması, MS'in tek formda olmayıp, klinik heterojeniteye sahip olması ve HLA tayininde farklı yöntemlerin kullanılması ile açıklanmaktadır. Bizim sonuçlarımız ile ilgili diğer bir özellik ise, bölgemizin etnik olarak çok heterojen olmasıdır. Bu nedenle sonuçlarımızın Tunalı ve Özerkan'ın⁽²⁹⁾ aynı yörede yaşayan hastalarda elde ettikleri sonuçlardan farklı olarak bulunması, etnik köken farklılığı ile açıklanabilir. HLA ve hastalık ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalarda hasta ve kontrollerin aynı etnik kökenden olmaları istenir. Çalışmamızda her ne kadar hasta ve kontrollerin aynı coğrafik bölgeden olmasına özen gösterilmişse de etnik kökenler hakkında bilgi edinmek mümkün olmamıştır.

SONUÇ

Sonuçlarımız literatür bulgularımızın tersine HLA sınıf I antijenleri ile MS arasında ilişki olduğunu göstermiştir. HLA sınıf II grubundan HLA-DR15(2) hastalarda anlamlı olarak sıklığı. Bu bulgumuz Akdeniz ülkelerindekine benzer şekilde bölgemizde de HLA-DR15(2) antijenine sahip kişilerde MS'ye duyarlılığın arttığını düşündürmektedir. Kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunan DR7 ve DQ2 antijenleri ise koruyucu antijenler olarak görülmektedirler.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın makale haline getirilmesindeki değerli katkılarından dolayı Dr.Levent Güngör'e teşekkür ederiz.

Geliş tarihi : 16.07.2001

Yayına kabul tarihi : 24.09.2001

Yazışma adresi:

Dr. Gülten TUNALI

Ondokuz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Detels R, Vischer BR, Mangren RM. Evidence for Lower Susceptibility to Multiple Sclerosis in Japanese-Americans Am J Epidemiol 1977; 105: 303-310.
2. Williams A, Eldrige R, McFarland H. Multiple Sclerosis in Twins. Neurology 1980; 30: 1139-1147.
3. McDonald WI. Multiple Sclerosis: The Present position. ACTA Neurol Scand 1983; 68: 65-76.
4. Batchelor JR, Compston DAS, McDonald WI. The Significance of the Association Between HLA and Multiple Sclerosis. Br Med Bull 1978; 34: 279-284.
5. Terasaki PI, Bernoco D, Park MS et al. Microdroplet testing for HLA A, B, C and D antigens. Am J Clin Pathol 1978; 69: 103-120.
6. Adams RD, Maurice V. Principles of Neurology. Sixth Edition. Newyork, Mc Graw Hill Inc. 1997: 902-925.
7. Zembilci N. Sinir Sistemi Hastalıkları. Merkezi Sinir Sisteminin Demiyelinizan Hastalıkları, 3. baskı. İstanbul, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi. 1995: 248-267.
8. Ebers GC, Sadovnick AD. The Role of Genetic Factors in Multiple Sclerosis Susceptibility. Journal of Neuroimmunology 1994; 54: 1-17.
9. Sorensen TL, Ransohoff RM. Etiology and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Seminare in Neurology 1998; 18: 287-293.
10. Robertson NP, Clayton D, Fraser M, et al. Clinical Concordance in Sibling Pairs with Multiple Sclerosis. Neurology 1996; 47: 347-352.
11. Antel JP, et al. Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics 1995; 13: 1-119.
12. Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmünoloji. Doku Uygunluk Antijenleri. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık. 1994; 29-408.
13. Engell T, Raun NE, Thomsen M, et al. HLA and Heterogeneity of Multiple Sclerosis. Neurology 1982; 32: 1043-1046
14. Visscher BR, Myers LW, Ellison GW, et al. HLA Types and Immunity in Multiple Sclerosis. Neurology 1979; 29: 1561.
15. Hawkins BR, Yu YL, Woo E, et al. No Apparent

- Association Between HLA and Multiple Sclerosis in Southern China. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1988; 51: 443-445.
16. Lopez-Larrea C, Uria DF, Colo E. HLA Antigens in Multiple Sclerosis of Northern Spanish Population. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989; 52: 434-435.
 17. Kinnunen E, Koskimies S, Lagerstedt A, et al. Histocompatibility Antigens in Familial Multiple Sclerosis in a High-Risk Area of The Disease. *Journal of Neurological Sciences* 1984; 65:147-155.
 18. İdiman E, Gülay Z, Balkan B. XXIX. Ulusal Nöroloji Kongresi özet kitabı, 1993.
 19. Zorlu Y, Güven F, Kesken S, ve ark. Multipl Sklerozda HLA Doku Antijenleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 1996; 3-4: 89-92.
 20. Hillert J, Oellerup O. HLA and MS. *Neurology* 1993; 43: 2426-2427.
 21. Liblau R, Van Endert PM, Sandberg-Wollheim M. Antigen Processing Gene Polymorphisms in HLA-DR2 Multiple Sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 1192-1197.
 22. Miller DH, Hornamrook RW, Danger J, et al. Class II HLA Antigens in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989; 52: 575-577.
 23. Marrosu MG, Muntoni F, Murru MR, et al. Sardinian multiple sclerosis is associated with HLA-DR4: a serologic and molecules analysis. *Neurology* 1988; 38: 137-139.
 24. Ono T, Zambenedetti MR, Yamasaki K, et al. Molecular analysis of HLA class I (HLA-A and B) and HLA class II (HLA-DRB1) genes in Japanese patients with multiple sclerosis (Western type and Asian type). *Tissue Antigens* 1998; 52: 539-542.
 25. Frederiksen JL, Madsen HO, Ryder LP, et al. HLA Typing in Acute Optic Neuritis. *Archives of Neurology* 1997; 54: 76-80.
 26. Coraddu F, Reyes-Yanes MP, Parra A, et al. HLA associations with multiple sclerosis in the Canary Islands. *Journal of Neuroimmunology* 1998; 87: 130-135.
 27. Runmarker B, Martinsson T, Wahlström, et al. HLA and Prognosis in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology* 1994; 241: 385-390.
 28. Direskeneli GS, Kurt BB, Örnek İ. Nöropsikiyatri Arşivi 1995; 32: 17-23.
 29. Tunah G, Özerkan K. Türk toplumunda Multipl skleroz hastalarında HLA antijenleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 1990; 8: 309-313.

