

İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİ VE PERİYODİK HASTALIK

Negüz Sümer*

İnsanda major histokompatibilite kompleksi (MHK) kavramı, serolojik çalışmalar sonucunda HLA antijenlerinin bir genetik bölgede bulunan genler tarafından kontrol edildiğinin tesbit edilmesi ile önem kazanmıştır. MHK sisteminde lokusların tesbiti ve etki ve fonksiyonlarının anlaşılması sonucunda insanda ve diğer memelilerde hücre sel immünite ve bazı hastalıklara eğilim nedenleri daha iyi anlaşıl-
mıştır (4,7,14).

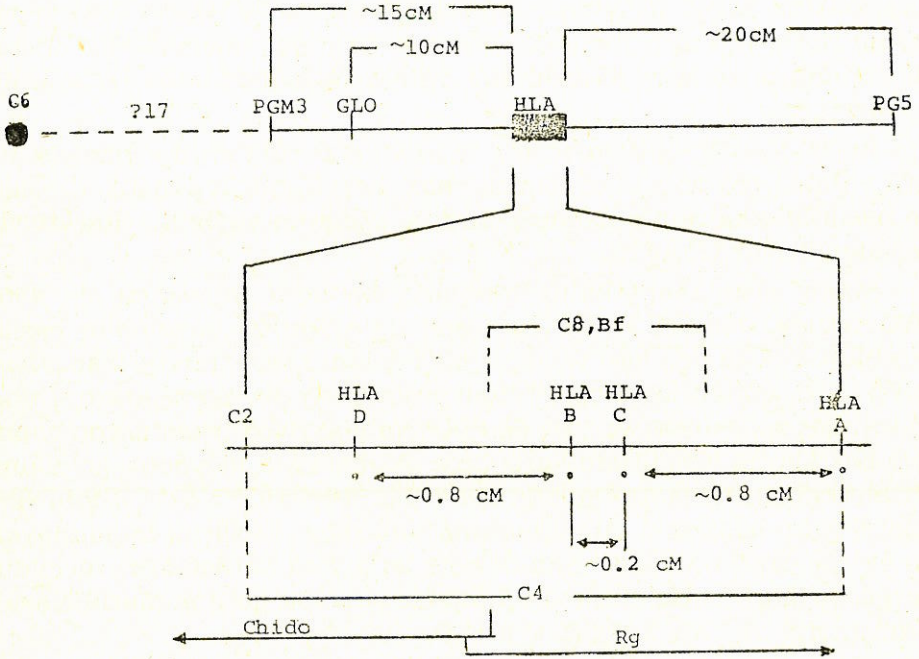
İnsan lökosit antijenlerinin tesbiti ve özelliklerinin anlaşılması için yapılan çok sayıda araştırma, bazı hastalıkların genetik yapısını ve hastalıkla kalıtım arasındaki ilişkiyi gösteren yayımlar literatürde yer almaktadır (17,19,20).

Major histokompatibilite kompleksi ile ilgili çalışmalar ilk defa 1952 yılında Dausset ve Nenna isimli iki araştırmacı tarafından başla-
mış olup, çok sayıda kan verilmiş bir hastanın serumunda, lökositlere karşı bazı antikorların geliştiğini göstermeyi başarmışlardır. Daha sonra 1954 de Dausset ve 1958 de Rofls ve Von Rood transfüzyon yapılmış hastalarda lökositlere karşı bazı antikorların meydana geldiğini, bir başka çalışmada ise Dausset lökositler üzerinde HLA-A2 ismini verdiği yeni bir antijenin bulunduğunu bildirdiler. Birbirini tamamlayan bu çalışmalarda A lokusunda değişik bazı yeni antijenlerin var olduğu gösterilmiştir. Bu antijenler bulunuş sırasına göre numaralanarak isimlendirler. A1, A2, A3 gibi. (5,6,9,14).

1966 da Engelfriet insan fibroblastlarında, Dausset ve Von Rood ise kan hücrelerinden başka, doku hücrelerinde de bu tip antijenlerin bulunduğunu bildirdiler. İnsanda bulunan lökosit antijenlerinin, HLA-A'nın farelerdeki H-2 sisteminin homoloğu olduğu anlaşılmıştır. Farede en az 20 lokusun var olduğu ancak H-2 ile isimlenen lokusun ise diğerlerinden fonksiyon olarak üstün olduğu ve transplantasyon antijenlerini kontrol ettiği gösterilmiştir (4,8,17).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Doçenti

Kromozomal bölgede bulunan genlerin immün cevaplarda önemli etkinlikleri gösterilmiştir. Bu genler, MHK genleri ve diğer genler olup, bazıları kompleman sisteminin komponentleridir. Bu günkü bilgilerimize göre, kromozomal bölgede birbirine yakın 5 ayrı gen vardır. HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR olup A,B,C,D ve DR nin bulunduğu yerlere lokus adı verilir (Şekil 1). Şekil 1 : 6. kromozom da HLA antijenleri ve lokuslar gösterildi. HLA-A ve HLA-B antijenleri pek çok hücrede : lenfosit, lökosit, trombosit ve retikülositlerde bulunduğu gibi kalb, böbrek, karaciğer ve deri hücrelerinde de bulunur. Düşük miktarlarda idrar ve plasmada vardır. HLA antijenleri hücre membranında serbest ve hareketli bir şekilde yerleşirler. Bir glikopro-



Şekil 1 : 6. kromozom üzerindeki HLA bölgesinin şematik gösterilişidir. Şeklin üst kısmında 6. kromozomun haritası gösterilmiştir. HLA kompleksi şeklin alt kısmında büyütülerek verilmiştir. Bazı lokusların yeri kesinlikle saptanamamıştır.

- PGM3 = Phosphoglucomutase-3
- GLO = Glyoxylase
- PG5 = Urinary pepsinogen-5
- C2, C4, C8 = Kompleman faktörleri
- Bf = Properdin-Faktör B
- Chido ve Rg = Chido ve Roger kan grubu
- cC = Sentimorgan

tein olan bu antijenleri, yüksek konsantrasyondaki tuzlar ve ayrıca deterjan ve bazı proteolitik enzimlerle hücre membranından kolayca ayrılabilirler.

HLA-A ve HLA-B antijenleri başlıca iki subüniteden, 44.000 molekül ağırlıklı bir glikoprotein ile 15.000 molekül ağırlıklı bir polipeptid'den oluşur. Polipeptid bir beta 2 globulindir ve 15. nci kromozomdaki bir gen de bulunduğu gösterilmiştir (4,17).

Major histokompatibilite komplek antijenleri 6. kromozomda yerleşirler ve sentromeri HLA-B tarafından olduğu kabul edilmekle birlikte 6. kromozomun kısa veya uzun kolunun hangisinde yerleştiği iyi bilinmemektedir. HLA geninde bulunan 5 farklı lokusun her birinde ise ortalama 20 allel bulunmaktadır. Bu durum çok sayıda haplotip, genotip ve fenotip imkanını verir. MHK de bulunan genlerin önemli fonksiyonlarının olduğu bilinmekle birlikte bu gün pek çok genin henüz tesbit edilmediği kabul edilmiştir (4,19,17,20).

Bu günkü bilgilere göre HLA antijenleri ile ilgili çok sayıda subtipler vardır ve ayrıca bazı antijenlerde aralarında kross reaksiyon verirler. 1977 de kabul edilen major histokompatibilite kompleksi lokusları Tablo 1. de gösterildi.

Tablo 1 : Major Histokompatibilite Kompleks Lokusları

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR	
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Bw42	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DRw1
HLA-A2	B7	Bw44	Cw2	Dw2	DRw2
HLA-A3	B8	Bw45	Cw3	Dw3	DRw3
HLA-A9	B12	Bw46	Cw4	Dw4	DRw4
HLA-A10	B13	Bw47	Cw5	Dw5	DRw5
HLA-A11	B14	Bw48	Cw6	Dw6	DRw6
HLA-Aw19	B15	Bw49		Dw7	DRw7
HLA-Aw23	Bw16	Bw50		Dw8	
HLA-Aw24	B17	Bw51		Dw9	
HLA-A25	B18	Bw52		Dw10	
HLA-A26	Bw21	Bw53		Dw11	
HLA-A28	Bw22	Bw54			
HLA-A29	B27				
HLA-Aw30	Bw35				
HLA-A31	B37				
HLA-Aw32	Bw38				
HLA-Aw33	Bw39				
HLA-Aw34	B40				
HLA-Aw36	Bw41	HLA-Bw4			
HLA-Aw43		Bw6			

Tablo 2. de HLA antijen subtipleri gösterildi.

Tablo 3. de Kross reaksiyon veren antijenler gösterildi.

Tablo 2 : HLA antijenleri Subtipleri

Orijinal antijen	Bölemleri
HLA-A9	HLA-Aw23, Aw24
HLA-A10	HLA-A25, A26, Aw34
HLA-Aw19	HLA-A29, Aw30, Aw31, Aw32, Aw33
HLA-B5	HLA-Bw51, Bw52, Bw53
HLA-B12	HLA-Bw44, Bw45
HLA-Bw16	HLA-Bw38, Bw39
HLA-Bw21	HLA-Bw49, Bw50
HLA-Bw22	HLA-Bw54

Tablo 3 : Kross reaksiyon

HLA-A1	Aw36
HLA-A2	A28
HLA-A3	A11
HLA-B5	B18, Bw35
HLA-B7, B27	Bw22, Bw42
HLA-B8	B14
HLA-B13, B40	Bw41, Bw47, Bw48
HLA-B15	B17

Major histokompatibilite antijenlerine ait bilgilerin açıklık kazanmasından sonra antijenlerin hastalıklarla olan ilgileri aşikar bir önem kazanmıştır.

Antijenlerle hastalık arasındaki ilk önemli ilişki Hodgkin hastalığı ile 4c antijeni arasında bulundu. Ancak 4c antijeninin B5, Bw35 ve B18 ile kross reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Multibl skleroz, ankilozan spondilitis, çöliak şpru gibi çeşitli hastalıklarda görülen antijen tipleri Tablo 4. de gösterildi.

Ülkemizde sık görülen bir hastalık olan Periyodik hastalıkta bazı immün değişimlerin meydana geldiği son 15 yıl içinde çok sayıda yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Otosomal resesif bir hastalık olduğu için HLA antijenleri ile ilişkilerinin incelenmesi hastalık hak-

Tablo 4 : HLA Antijenleri İle Hastalıklar Arasındaki İlişki

Hastalık	Antijen	Relatif Risk
Ankilozan Spondilitis	B27	90.1
Reiter Sendromu	B27	35.9
A. Anterior Uveitis	B27	9.4
Romatoid Artritis	Dw4	3.9
Çöliak Hastalığı	Dw3	73.0
	B8/DR3	8-11
D. Herpetiformis	Dw3	13.5
Diabetes Mellitus	Dw3	2.5
	B15/DR4/DOw3	2-3
	B7/DR2	0.5 - 0.25
Graves Hastalığı	Dw3	4.4
Hemakromatozis	A3	7.4
Kr. A Hepatitisi	Dw3	6.8
Psoriasis Vulgaris	Cw6	14.9
Periyodik Hastalık	A9	2.49
	A10	3.17
	B18	2.38
	B40	2.57

kinda yeni görüşlerin meydana gelmesine neden olacağı şüphesizdir.

Periyodik hastalıkla HLA antijenleri arasındaki ilişki ilk defa İsrailli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve önemli bir yaklaşımın olmadığı kabul edilmiştir (11). Bununla birlikte profilaktik kolşisin tedavisinden önce amiloidosis gelişen grupta HLA-A1 antijen sıklığının azaldığı yayımlanmıştır.

HLA antijenlerinin ülkelere göre, keza yaşa ve cinse göre, hatta yüksek veya alçak rakımlı bölgelerde yaşamaya bağlı olarak değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle Türk toplumunda HLA antijen tiplerinin dağılımında ve hastalıkla ilişkisinde farklılıklar olabileceği beklenmelidir.

1970 li yıllardan beri kliniğimizde izlediğimiz Periyodik hastalıklı vakalarda HLA antijen dağılımını ve hastalıkla olan ilişkisini gösterebilmek amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Hastaların seçimi : Kesin olarak Periyodik hastalık tanısı almış 35 vakada bu çalışma yapılmıştır. Vakaların 25 i erkek diğerleri kadındı. En küçük yaş 15 ve en büyük yaş 42 olup yaş ortalaması 32.1 olarak tesbit edildi. Çalışma bir komplikasyon göstermeyen, amiloid gelişmemiş hastalarda uygulanmıştır. Kan alınmadan bir hafta öncesine kadar hiç bir ilaç almamaları hastalara dikkatle önerildi. Sürekli ve yüksek dozda kolışisin kullananlar çalışmaya dahil edilmelidir. Bu çalışma A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği ve İmmünoloji araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

METOD

Araştırma NİH ve TERASAKİ metodu ile yapılmıştır (1). Doku tiplendirilmesi : HLA-A ve HLA-B lokus antijenleri lenfositler kullanılarak mikrolenfositotoksisite testi yardımı ile tayin edilir. Çalışma taze kan örneklerinde yapılmıştır.

Gerekli malzemler : Acımalı (Swing-out rotorlu santrifüj, invert mikroskop, 70°C lık Deep Freeze, Terasaki plağı, mikrolitrelik Hamilton enjektörü ve Repeating Dispenser, HLA antiserumları, Tavşan komplemanı, Ficoll- İsoaque, Hanks solusyonu, Eosin (% 5 lik), Formaldehit (% 35-40, ph : 7.0-7.4).

A — Taze Periferik Venöz Kandan Lenfositlerin Ayırımı :

1 — Hastadan 5 ml heparinli kan alınır. Eşit miktarda Hanks çözeltisi ile dilüe edilir. Bir sartrifüj tüpüne 3-4 ml Ficoll-İsoaque konularak üzerine 6-8 ml dilüe kan tabakalandırılır.

2 — 1000xg de 20 dakika santrifüjlenir. Lenfositten zengin tabaka başka bir tüpe aktarılarak üzerine Hanks eklenip 160xg de 10 dakika santrifüjlenir. Bu işlem iki kez daha tekrarlanarak lenfositler yıkanır.

3 — Lenfositler 0.5 ml Hanks ile resüspanse edilip sayılır ve hücre sayısı mililitrede 2.0×10^6 ya ayarlanır.

B — Terasaki ve NİH e göre mikrolenfositotoksisite testi :

1 — Daha önce HLA antiserumları ekilerek üzerleri mineral-oil ile kaplanmış Terasaki plağının kuyucuklarına birer mikrolitre lenfosit süspanسیونları konularak oda ısısında 30 dakika inkübe edilir.

2 — Tüm kuyucuklar 5 mikrolitre tavşan komplemanı eklenerek 1 saat beklenir.

3 — Tüm kuyucuklara 3 mikrolitre % 5 lik eosin 2 dakika sonra da 8 mikrolitre formaldehit konulur. En az 30 dakika beklendikten son-

ra mikroskopta değerlendirilir. Ölü hücreler boya alır ve daha büyük ve daha koyu renkli görülürler (Positif reaksiyon) Canlı hücreler ise daha parlak ve küçüktür (Negatif reaksiyon). Kuyucuklardaki ölü hücrelerin yüzdesi tesbit edilir. En az % 30 ve daha fazla ölüm oranı olan kuyucuklar positif olarak değerlendirilir.

BULGULAR

Çalışma 50 sağlıklı kişide ve 35 Periyodik hastalıklı vakada yapılmıştır. Tesbit edilen bulgular Tablolar halinde gösterilmiştir.

Tablo 5. ve Tablo 6. da 50 sağlıklı kişide HLA-A ve HLA-B antijen dağılımları gösterildi.

Tablo 5 : Sağlıklı Kişilerde HLA Antijenleri

1 — A1, A3, B8, B35, Bw6
2 — A10, A11, B27, B35, Bw6, Cw2, Cw4
3 — A9, A30-31, B13, Bw4, Bw6
4 — A2, A25, Bw4
5 — A1, A28, B12, Bw4, Bw6
6 — A1, A9, B35, B22, Bw6, Bw4
7 — A10, B5, Bw4
8 — A2, A10, Bw4, Bw6
9 — A2, A3, B18, Bw6 Cw3, Cw4
10 — A9, A10, Bw4, Bw6
11 — A3, B35, Bw6, Cw6
12 — A2, A11, B18, Bw6
13 — A2, A9, B21, B27, Bw4, Bw6, Cw4
14 — A9, B12, A2, Bw4, Bw6, Cw4
15 — A9, B5, B12, Bw4, Cw4
16 — A1, A10, B35, Bw6, Cw3
17 — A2, B12, Bw4, Bw6, Cw3
18 — A3, A28, B7, B35, Bw4, Bw6, Cw4
19 — A2, B5, B27, Bw6, Cw2
20 — A3, B35, Bw6, Cw4
21 — A2, A9, B5, Bw4, Bw6
22 — A2, A9, B5, Bw4, Bw6
23 — A2, A9, B12, B35, Bw4, Cw4
24 — A1, B35, B40, Bw6, Bw4
25 — A1, Bw6, Bw4

Tablo 6 : Sağlıklı Kişilerde HLA Antijenleri

26	—	A28, A30-31, B5, Bw4, Bw6
27	—	B5, Bw6, Cw4
28	—	A2, A10, B5, B14, Bw4, Bw6
29	—	A2, B7, B40, Bw6
30	—	A1, A3, B8, B35, Bw6, Cw4
31	—	B5, Bw4, Bw6, Cw4
32	—	A9, B12, B35, Bw4, Bw6, Cw4
33	—	A9, B12, B35, Bw4, Bw6
34	—	A1, B8, B12, Bw4, Bw6
35	—	A9, B27, B35, Bw4, Bw6
36	—	A2, A3, B5, B7, Bw4
37	—	A1, B5, B18, Bw4, Bw6
38	—	A9, B12, Bw4
39	—	A1, A11, B5, Bw4, Bw6, Cw4
40	—	A1, A3, B12, Bw6
41	—	A1, A2, B7, B35, Bw4, Bw6, Bw4
42	—	A26, B5, Bw4
43	—	A9, B40, B35, Bw4, Bw6
44	—	A10, A26, Bw4, Bw6, Cw3
45	--	A2, A9, B12, Bw3
46	—	A3, A30-31, B5, B12, Bw4
47	—	A9, B5, B40, Bw6
48	—	A30-31, Bw4, Bw6
49	—	A1, B12, Bw4, Bw6, Cw2
50	—	A2, B12, B40, Bw4, Bw6

Tablo 7. Periyodik hastalık HLA antijenleri gösterildi.

Tablo 8. Periyodik hastalıkta HLA-A antijenleri sıklığı gösterildi.

Tablo 8 de görüldüğü gibi kontrol gruba göre Periyodik hastalıkta A2, A9, A10 ve A11 de anlamlı yükseklik tesbit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 9. Periyodik hastalıkta HLA-B antijenleri sıklığı gösterildi.

Tablo 9 dan anlaşıldığı gibi Periyodik hastalıkta yalnızca B12, B35 ve B40 da kontrol gruba göre anlamlı bir yükseklik bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 7 : Periyodik Hastalıkta HLA Antijen Dağılımı

1	—	A9, A10, Bw4, Bw6, Bw35
2	—	A9, Bw6
3	—	A9, B12, Bw6
4	—	A9, A29
5	—	A9, A3, B5, Bw4, Cw3, Cw4
6	—	A9, A10, B5, Bw4, Bw6, Cw4
7	—	A9, A28, B7, B12, Bw4, Bw6
8	—	A9, B8, B27, Bw4, Bw6
9	—	A9, A11, B40, Bw4
10	—	A9, A2, B5, Bw4
11	—	A9, A28, Bw6
12	—	A9, A30-31, Bw6
13	—	A9, A2, B7, B18, Bw6, Cw4
14	—	A9, A10, Bw6
15	—	A9, A1, B5, Bw4
16	—	A11, A28, B7, B12, Bw4
17	—	A3, A28, B12
18	—	A10, B8, Bw6, Bw40, Cw4
19	—	A1, A26, B8, B12, Cw4
20	—	A2, B5, B12, Bw4
21	—	A3, A26, B7, B12, Bw4
22	—	A1, A28, Bw6, Cw4
23	—	A26, B40, Bw2, Bw4, Bw6
24	—	A2, B35, B40, Bw2, Bw4, Bw6
25	—	A2, A10, Bw4, Bw6
26	—	A1, A3, B6, B13, Bw6
27	—	A3, A10, B8, Bw4, Bw6
28	—	A10, A26, B8, B40, Bw4, Bw6
29	—	A28, B27, Bw4, Bw6, Cw2
30	—	A2, Bw4
31	—	A2, A28, Bw6
32	—	A2, B35, B40, Bw4, Bw6, Cw4
33	—	A1, Bw6, Bw4
34	—	A3, B8, B12, B35, Bw6, Cw2
35	—	A1, B12, Bw6, A28, Cw4

Tablo 8 : Periyodik Hastalıkta HLA-A Antijenleri Sıklığı (%)

Kontrol		Periyodik Hastalık	
A1	22	17	P > 0.05
A2	34	20	< 0.05*
A3	20	17.3	> 0.05
A9	32	42.7	< 0.05*
A10	4	20	< 0.05*
A11	6	11.4	< 0.05*
A25	2	5.7	> 0.05

Tablo 9 : Periyodik Hastalıkta HLA-B Antijenleri Sıklığı (%)

Kontrol		Periyodik Hastalık	
B5	18	17.1	P > 0.05
B8	10	14.2	> 0.05
B7	8	11.2	> 0.05
B12	6	20	< 0.05*
B13	8	4.2	> 0.05
B18	6	5.7	> 0.05
B27	8	8.6	> 0.05
B35	20	8.5	< 0.05*
B40	6	14.2	< 0.05*

Tablo 10. Periyodik hastalıkta HLA-A ve HLA-B antijenleri dağılımı ve relatif risk oranı gösterildi.

Tablo 10. dan anlaşıldığı gibi Periyodik hastalıkla HLA antijenleri arasında güçlü olmayan bir yaklaşım görülmektedir.

Çalışmamızda A9, A10, B18 ve B40 da diğer antijenlere göre relatif risk değerleri dikkat çekicidir.

Elde edilen sonuçlardan anlaşıldığı gibi, A9, A10, B18 ve B40 tiplerinin diğer tiplere göre düşük oranda bir relatif risk göstermesi önemsiz bir sonuç olarak kabul edilmemelidir kanımızca. Çünkü literatürde görüldüğü gibi, bazı hastalıklarda relatif risk oranı düşük olmakla birlikte dikkate değer bulunmuştur. Vaka sayımızın çoğalması halinde ileri yıllarda muhtemelen daha anlamlı ve önemli sonuçlar alınması beklenebilir.

Tablo 10 : Periyodik Hastalıkta HLA-A ve HLA-B Antijenleri Dağılımı ve Relatif Risk (RR)

HLA-A	%	RR	HLA-B	%	RR
A1	14.26 (5)	0.69	B5	14.28 (5)	0.39
A2	17.14 (6)	0.45	B7	11.43 (4)	0.93
A3	14.18 (5)	1.08	B8	14.28 (5)	1.79
A9	42.85 (15)	2.49*	B12	22.86 (8)	1.72
A10	20.0 (7)	3.27*	B13	2.8 (1)	0.77
A11	8.57 (3)	1.19	B18	2.86 (1)	2.38*
A25	—	—	B27	5.71 (2)	0.56
A28	20.0 (7)	1.61	B35	5.71 (2)	0.56
A30-31	2.86 (1)	0.77	B40	14.28 (5)	2.57*
			Bw4	62.86 (22)	1.3
A9 < 0.05			Bw6	59.29 (19)	0.54
A10 < 0.05					

(Bu çalışmada istatistiki değerlendirmeler Q quare testi ve Student's T testine göre İstatistik bölümünde yapılmıştır).

TARTIŞMA

İnsan lökosit antijenleri bir amino asit yapısında olup ilk defa insan B lenfositlerinden purifiye edilen materyelden elde edilmiştir. HLA antijenleri 6. kromozom üzerinde 5 komşu lokus halinde yerleşirler. HLA-A ve HLA-B antijenleri vücudun pek çok hücresinde bulunur. Ancak herhangi bir doku için spesifik olmadığı anlaşılmıştır.

Major histokompatibilite kompleks genlerinin insanda bazı hastalıklarla yakından ilişkili olabileceği fikri ilk defa 1967 de Amiel ve arkadaşlarının Hodgkinli hastalarda 4c antijen sıklığının artmış olduğunu göstermesi ile önem kazanmıştır (2,12). Ancak diğer bazı araştırmacılar, Kissmeyer-Nielso, Morris ve Forbes, Hodgkinli hastalarda 4c antijeninin B5, Bw35 ve B8 ile kross reaksiyon veren bir antijen olduğunu göstermişlerdir (3,15,12). Bununla birlikte farklı etnik gruplarda Hodgkinli hastalarda farklı bazı antijenlerin mevcut olabileceği literatürden anlaşılmıştır. Amiel ve arkadaşlarına göre Hodgkin

hastalığında HLA-A lokusu ile hastalık arasında bir bağlantı görülmez. Ancak hastalıkla HLA-B lokusu arasında ilginç bir bağlantı düzensizliği meydana gelmektedir. Forbes ve Morris ise Hodgkinli hastalarda 4c sıklığının W5 artımına bağlı olduğunu kabul ederler (12,21).

Dousset, Forbes, Kissenger ve Christine gibi çok sayıda araştırmacı Hodgkin hastalığı dışındaki diğer bazı hastalıklarda da HLA sisteminde önemli değişimlerin meydana geldiğini ve genellikle kanser veya lenfomalarda ve diğer bazı immün hastalıklarda veya enfeksiyon hastalıklarının bazı tiplerinde HLA sistemi ile ilgili bazı farklılıkların meydana geldiğini gösterdiler (14,19).

Son yıllarda HLA antijenlerinin hastalıklarla ilişkisini açıklamak için çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Bu görüşlere göre kısmi immün yetmezlik veya spesifik immün genlerinin ters etkileri, yapısal benzerlik-bazı mikrobial antijenlerle bazı HLA antijenleri arasındaki benzerlik-, bazı virüsler için bu antijenlerin spesifik reseptör özelliği göstermeleri veya genetik olarak HLA sistemi tarafından belirlenen bir veya bir kaç kompleman komponentinin anormal fonksiyon yapması veya antijenlerin ayrılması sırasında meydana gelen düzensizlik hastalıklarla genler arasındaki ilişkinin sorumlusu olarak kabul edilir. (9,12,14,17,20).

Hastalığın gelişiminde HLA sisteminde görülen bağlantı düzensizliğini açıklamak erken çalışmalarda oldukça güçlükler meydana getirmiştir. Bilindiği gibi bağlantı düzensizliği bir kromozom üzerinde birbirine yakın genlerin harmanlanması sırasında tesadüfi bir dağılım gösterecekleri yerine birlikte kalma eğilimi göstermesi durumudur ve bazı hastalıkların genetik yatkınlığını gösterir. Multibl sklerozda B7 alleli veya A1 ve B8 ile ilişki gösteren Myastenia Gravis, yetişkin Çöliak hastalığı veya çocuk astımı gibi (17,18).

Bağlantı düzensizliği gösteren Multibl sklerozda A3 ve B7, Anki-lozan spondilitis de B27 ilişkisinin araştırmalarda yüksek oranda mevcut olduğu saptandı. Ülseratif kolitis, Behçet hastalığı veya diabetes mellitusda dikkate değer bulgular tesbit edilmiştir. Ayrıca enfeksiyöz hastalıklarla HLA antijenleri arasındada kuvvetli bir ilişkinin olduğu bilinmektedir.

Uzun yıllardan beri bazı hastalıklarla spesifik kan markerleri arasında bir korelasyonun olduğu bilinmektedir. Bu beraberliğin iki farklı mekanizma ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Bir hastalığın herediter olu-

şunu göstermek amacı ile kan antijenleri ile hastalık arasındaki ilişki kan antijenlerinin tesbiti ile yapılmaktadır. Bazı hastalıklarda spesifik kan markerları sık olarak bulunur.

Hastalık için sorumlu gen ile kan markerları aynı kromozom üzerinde birbirine yakın olduğu durumlarda hastalık bulgularının açığa çıktığı gösterilmiştir. Peptik ulkusta O kan grubunun ve mide kanserlerinde ise A kan grubunun sık görülmesi gibi., Kan grubu ile hastalık arasındaki bu yaklaşım istatistiki olarak anlamlı olduğu halde prognosu belirlemediği kabul edilir (4,15,16,18).

İnsan lökosit antijenlerinin bazı hastalıklarda sık oranda görüme değeri relatif risk oranı ile belirlenir ve bu oranın yüksek olması halinde antijenin hastalığın genetik olmasından sorumlu olabileceğini işaret eder. Ancak antijen-hastalık beraberliği her zaman kesin bir ilişkiyi göstermediği gibi hastalığın farklı kişilerde, yaş, cins ve ülkelere göre farklı değerler ve özellikler gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle bir hastalıkla HLA genleri arasında mevcut olan bağlantının aynı hastalıkta bir başka ülkede veya cinste değişik özellikler gösterdiği kolayca anlaşılabilir.

Periyodik hastalıklar HLA sistemi arasındaki yaklaşım ise ilk defa İsrailli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (11). Periyodik hastalıkta A1 antijeninde belirgin bir azalma tesbit ettikleri halde genelde hastalıkla antijenler arasında önemli bir bağlantının olmadığını kabul ederler.

Periyodik hastalıkla ilgili yapılan bu çalışmada ise biz A9, A10, B18 ve B40 antijenleri ile hastalık arasında çok düşük oranda bir yaklaşımın var olduğunu tesbit etmiş bulunuyoruz. Ancak bütün lokuslardaki antijenleri incelemek mümkün olamadığı için kesin bir sonuca varmak mümkün olamaz. Bu çalışmaların geniş bir hasta grubunda yaparak memleketimize ait hasta-HLA antijen sistemi arasındaki ilişkinin önem derecesi ve genetik özelliği tesbit edilmelidir.

ÖZET

Major histokompatibilite kompleksi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar son yılların en önemli araştırmalarından biri olmuştur.

İnsan lökosit antijenleri 6. kromozom üzerinde 5 ayrı lokusta bulunurlar. İnsan lökosit antijenlerinin bazı tipleri ile bazı hastalıklar

arasında önemli yaklaşımlar bulunduğu anlaşılmıştır. Bu antijenler hastalığın genetik markeri olarak resesif veya dominant özelliğini verir.

Periyodik hastalıkta yapılan bu çalışmada A9, A10, B18 ve B40 gibi bazı antijen tiplerinde relatif risk oranı çok yüksek olmamakla birlikte anlamlı bulunmuştur.

SUMMARY

The Human Leucocyte Antigens And Periodic Disease

One of the most remarkable discoveries in recent years is the involvement of the major histocompatibility complex in immunologic reactions.

The human leucocyte antigens (HLA) system represents a similar set of genes in man and comprises 5 closely linked genetic loci on chromosome 6. Transplantation antigens coded for the HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-C and HLA-DR loci are readily identified with the use of serologic technic.

The connection with a particular HLA type may make it possible to distinguish different clinical forms of a disease.

In some disease the HLA region served as a genetic marker for recessive or dominantly inherid disease genes. Gen frequency and disease association differ in different geographic regions.

In this investigation, we have come to conclusion that : Some of HLA antigens, A9, A10, B18 and B40 antigens showed a relative risk, although it was at a lower rate, compared with the other types antigens.

It will be possible to attain a more meaningful result as the number of cases increase.

KAYNAKLAR

1. Albert ED, Mickey MR, Nicholas AC, Teresaki PF : Seven new HLA specificities and their distribution in three rael Teresaki PI : Histocompatibility testing 1070, Copenhageu-Munsgoard publishers, 221, 1970.
2. Amiel FL, Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease in histocompatibility testing. Copenhageu, Munsgoard publishers, 79, 1967.

3. Christina MS, Hall PJ, Bedford PA, Booth CC. HLA antigens in coeliac disease associated with malignancy. *Gut* 24, 925, 1983.
4. Crumpton MY. Scientific editor. HLA in medicine. 1987.
5. Dausset J, Nenna A. Presence d'une leuco-agglutinine dans le serum d'un cas d'agranulocytose chronique. *C R Soc Biol (Paris)*, 146 : 1539, 1952.
6. Dausset J : Leucocytes and tissue groups. *Vox Song* 11 263, 1966.
7. Dausset J : The HLA-A system. genetic and biological implication. *Acta Pathol. Microbiol Scand LBJ* 78, 529, 1970.
8. Dausset J, Colombanif, Legronal L et al. Le deuxieme sub-locus du systeme HL-A. *Nouv Rev Fr Hematol* 8, 841, 1968.
9. Dick HM, Patch BMRC : HLA and disease. *British Med Bull* 34, 3, 271, 1978.
10. Engelfriet CP, Heersche FN, Eijvoogel VP : Demotration of leucocyte iso-antigens on skin fibroblasts by mean of the cytotoxic antibody test. *Vox Song* 11 : 625, 1976.
11. Fradkin A, Pras M, Zemer D. Gazit E. Famial mediterranean fever : No association of HLA with amyloidosis or colchicine treatment response *Isr J Med Sci* 21 : 757-758, 1985.
12. Forbes JF, Morris PJ : Leucocyte antigens in Hodgkin disease *Lancet* 2 : 849, 1970.
13. Hawkins BR, Hovliston JB, Dawkins RL : Distrubtion of HLA-A, B and C antigens in an Australian population. *Hum Genet* 52, 193, 1979.
14. HLA and disease. Editorials. *Arch Intern Med* 138, 527, 1978.
15. Kissmeyer-nielson F, Thorsby E : Human transplantation antigens. Appendix, method in histocompatibility testing. *Transplant Tip/cerrahi bülteni* 7, 1, 83, 1974.
17. Perkins AH. Human major histocompatibility complex. *Basic Immunology* 181, 1982.
18. Roodff Von, Lecuwen A, Schippens AMJ. Leucocyte groups, the normal lymphocyte transfer test and homograft sensivity in Balmer H, Eleton FJ, Eernise JC. *Histocompatibility testing Copenhagen, Munksgoard publishers* 37, 1965,

19. Walford RL, Antibody diversity, histocompatibility system disease states and ageing. *Lancet* 2, 1226, 1970.
20. William C, De Wolf MD, Bodupant MD, Edward J Yunis : HLA and disease Current concepts *Human Path* 11, 4, 332, 1980.
21. Zervas JD, Delomore IW, Israels MC. Leucocyte phenotypes in Hodgkin disease. *Lancet* 2 : 634, 1970.