

# R-R Tip Multipl Skleroz Hastalarında HLA DQ Antijenlerinin Dağılımı

## *Distribution of HLA DQ Antigens in R-R Type Multiple Sclerosis Patients*

C. Nalan Soyder Kuş\*  
Ufuk Şener\*

Yaşar Zorlu\*  
Özden Altinel\*

Işıl Çoker\*\*

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, İzmir  
\*Nöroloji Kliniği, \*\*Biyokimya Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Multipl sklerosis (MS), santral sinir sisteminin kronik inflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile karakterizedir. MS'in etiyolojisi bilinmemesine karşın, patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin katkısı epidemiyolojik çalışmalardan anlaşılmaktadır. Bir çok otoimmün hastalıkta olduğu gibi MS'de de genetik yatkınlığın HLA sınıf II bölgesi içinde kodlanan genlerle ilintili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, relapsing-remitting tip MS (RR MS) olgularında, HLA sınıf II DQ antijenlerinin dağılımının ve hastalık gelişimindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, 18-61 yaş arasındaki 135 RRMS olgusunda ve 891 sağlıklı kontrolde HLA sınıf II DQ antijenlerinin dağılımı mikrolenfotoksitate yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında ve relatif riskin hesaplanmasında Odds Ratio (OR) metodu kullanılmıştır.

**Bulgular:** DQ1, DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, DQ6, DQ7, DQ8 ve DQ9 antijenleri sırasıyla 35, 21, 9, 9, 14, 48, 56, 9 ve 2 hastada bulunmuştur. HLA DQ6 30.17'lik OR oranı ile hastalığa yatkınlıkta belirgin risk oluşturmuş, DQ1'in 0.51'lik OR oranı ile hastalık için koruyucu olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** HLA DQ1'in RRMS için koruyucu olduğu, HLA DQ4, HLA DQ6 ve HLA DQ8'in ise MS gelişim riskini anlamlı olarak arttırdığı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Multiple Skleroz, HLA DQ, HLA DR, genetik faktörler

### SUMMARY

**Aim:** Multiple Sclerosis (MS) is characterized by chronic inflammation and demyelination in central nervous system. Although the etiology of MS is unknown, both genetic and environmental contributions to the pathogenesis are inferred from epidemiologic studies. As with many autoimmune diseases, the genetic susceptibility to MS is determined by genes encoded within the HLA class II region. The aim of the study is to find out the distribution of Human Leukocyte Antigen (HLA) Class II DQ antigens and whether any particular HLA II DQ antigens are truly necessary for the development of relapsing-remitting type Multiple Sclerosis (RRMS).

**Methods:** In this retrospective study, we investigated HLA class II DQ antigens in 135 RRMS patients who were 18-61 years of age and 891 healthy controls using microlymphocytotoxicity method. The results were compared and relative risk was calculated by Odds Ratio (OR) method.

**Results:** DQ1, DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, DQ6, DQ7, DQ8 and DQ9 were found as positive in 35, 21, 9, 9, 14, 48, 56, 9 and in 2 patients respectively. DQ6 was found very high in patients with MS (OR=30.17; 15.86-58.05) and it was considered as the most striking result in the RRMS patients. The frequency of DQ1

was determined as 25.9% in the patient group and 41% in the control group. DQ1 has been determined to have a protective role in RRMS (OR=0.51; 0.32-0.76).

**Conclusions:** Our results have shown that, while HLA DQ1 is protective, HLA DQ4, DQ6 and DQ8 significantly increase the risk of MS development.

**Key Words:** Multiple sclerosis, HLA DQ, HLA DR, genetic factors

Başvuru tarihi: 26.04.2004

SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(2):95-100

Multiple Skleroz (MS) etkenin multifaktoriyel olduğu kabul edilen, genetik ve çevresel faktörler tarafından tetiklenen otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1,2). MS prevalansının aynı ortamda yaşayan etnik gruplar arasında farklı bulunması, birinci derece akrabalarda MS görülme olasılığının genel popülasyondan 30-50 kat yüksek olması, hastalık görülme oranının monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden 6 kat fazla görülmesi MS'e yatkınlıkta ve hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir (3-5). Çalışmalarda kompleks bir poligenetik kalıtımın hastalığın gelişimde rol oynadığı gösterilmiş ve bir çok gen bölgesi incelenmiştir (6). Bunlardan en önemlisi Majör Histokompatibilite Kompleksinin (MHC) içinde bulunduğu genler ve bunların kodladığı insan lökosit antijenleri (HLA)'dir. Antijen sunumunda HLA moleküllerinin önemi ve selektivitesinin anlaşılmasıyla çalışmalar MHC ve HLA üzerinde yoğunlaşmıştır (7,8). HLA molekülleri fonksiyonları, yapıları ve ekspresyon paternlerindeki farklılık nedeniyle sınıf I, sınıf II ve sınıf III olarak ayrılmıştır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MS'de de genetik yatkınlığın HLA sınıf II bölgesi antijenleriyle ilgili olduğu saptanmıştır (9-11). Sınıf II bölgesi DR, DQ ve DP ve son zamanlarda tanımlanan, fonksiyonel olarak farklı olan DM lokuslarından oluşmaktadır (9,12). Özellikle HLA sınıf II DR2 ve DQ6 antijenleri ile MS arasında güçlü bağıntılar bulunmuştur. Bu bölgenin aşırı polimorfizm göstermesi ve dengesiz bağıntı (linkage disequilibrium) gelişmesinden dolayı tam olarak hastalığa yakınlık bölgesi bilinmemektedir (13,14).

Bu çalışmada hastanemiz Nöroloji Kliniğinde RRMS tanısıyla izlenen hastalarda HLA sınıf II antijenlerinden DQ'nun dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Hastanemiz Nöroloji Kliniğinde izlenen, Poser ölçütlerine göre kesin MS tanısı almış ve aralarında akrabalık bağı bulunmayan 135 (75 kadın ve 56 erkek) RRMS olgusu çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların yaş ortalamaları 35.4 (18-61) ve ortalama hastalık süresi 3.5 (1-7 yıl) yıldır. Kontrol grubu olarak hastanemiz doku tipi laboratuvarında organ donörü olarak incelenen sağlıklı 891 kişi alınmıştır. Kontrol grubu oluşturulurken aralarında akrabalık olmayan, aile öyküsünde immunolojik hastalık bulunmayan ve yaşları ile cinsiyetleri hasta grubuna uygun bireyler seçilmiştir. Doku tipi antijenlerinin belirlenmesinde mikrolenfotoksisite yöntemi kullanılmıştır. 10 ml heparinli periferik kandan dansite gradient solüsyonu kullanılarak lenfositler izole edilmiş, antiCD-19 antikoru ile kaplı manyetik partiküller (Fluorobeads-B One Laubde CA, USA) kullanılarak B lenfositler izole edilmiştir. Elde edilen B lenfositler Sınıf II antikoru kaplı plaklara ilave edilerek sınıf II antijenleri saptanmıştır. Sonuçların karşılaştırılmasında ve relatif risk Odds Ratio (OR) istatistiksel yöntemi kullanılarak hesaplandı.

## BULGULAR

HLA sınıf II DQ antijenlerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi DQ1, DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, DQ6, DQ7, DQ8 ve DQ9 antijenleri sırasıyla 35, 21, 9, 9, 14, 48, 56, 9 ve 2 olguda tespit edilmiştir. Olgu gurubumuzda HLA DQ6 en yüksek olmak üzere, HLA DQ4 ve HLA DQ8 antijenleri belirgin yüksek bulunmuştur. DQ1 ise kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında daha düşük oranlarda bulunmuştur.

**Tablo 1.** Olgu ve kontrol grubunda DQ antijenlerinin dağılımı.

DQ	Olgu		Kontrol		OR	
	Sayı	%	Sayı	%		
DQ1	35	25.9	369	1.4	0.51	(0.32-0.76)
DQ2	21	15.5	138	15.4	1.00	(0.59-1.70)
DQ3	9	6.6	105	11.7	0.53	(0.25- 1.12)
DQ4	9	6.6	25	2.8	2.47	(1.05- 5.71)
DQ5	14	10.3	61	6.8	1.57	(0.81-3.0)
DQ6	48	35.5	16	1.7	30.17	(15.8- 58.0)
DQ7	56	41.4	293	32.8	1.45	(0.98-2.13)
DQ8	9	6.6	20	2.2	3.11	(1.28-7.39)
DQ9	2	1.2	0	-	-	-

## TARTIŞMA

Multipl Skleroz'da Mendeliyen olmayan poligenik kalıtımın varlığı ve hastalığa yatkınlığın bir çok gen tarafından kontrol edildiği ileri sürülür. 6. kromozomun kısa kolunda bulunan MHC bölgesi ve bunun kodladığı HLA antijenlerinin MS'in genetik etiyopatogenezinde %17-62 arasında rol oynadığı açıklanmıştır (4,5). İmmünglobulinlerin sabit ve değişken bölge genleri, kompleman lokusları ve T-reseptör genleri etiyopatogenezde araştırılan diğer gen bölgeleri arasındadır (15).

HLA'nın MS'e yatkınlık oluşturmaya ilişkin çalışmalar 30-35 yıl önce başlamıştır. İlk kez 1970 yılında HLA A3 ve B7 molekülleri ile MS arasında ilişki olduğu tanımlanmıştır (16). Daha sonra HLA DW2 allelinin MS riskini büyük oranda arttırdığı ileri sürülmüştür (7). Bundan sonraki çalışmalar HLA sınıf II antijenleri üzerine yoğunlaşmış ve diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MS'in patogenezinde büyük öneme sahip oldukları düşünülmüştür (17). Bu ilişkinin homojen olmadığı çeşitli populasyonlarda yapılan çalışmalarda MS ile farklı DR allelleri arasında bağıntılar ile gösterilmiştir (7,15, 18-22) (Tablo 2,3). Sonuçlar MS'e yatkınlıkta bu bölgede bulunan farklı bir allelin sorumlu olabileceğini akla getirmiştir. DNA tipleme metodları ile bulunan DRB1, DQA1 ve DQB1 genlerinin allelleri (DR2=DR15 ve DQW1=DQ6'ya

karşılık) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (14). Varthel ve ark. (23), çalışmalarında, Norveçli hasta grubunun %97'sinde HLA DR2-DR4 ya da DR6 proteinlerinin birinin bulunduğu ve bu haplotiplerde sıklıkla yer alan DQ6, DQ8 ve DQ9 moleküllerinin bazı amino asit dizilerinin aynı olması nedeniyle MS'e yatkınlıkta farklı haplotiplerin rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Macarlarda yapılan çalışmada DR2 pozitif olan MS'li hastaların %95'inde DR15 ve DQ6 pozitifliği gösterilmiştir (14). Bazı çalışmalarda, çoğunlukla DR2 ile aynı haplotip üzerinde yer alan HLA DQB1 (DQB1\*0602) allelinin tek başına DR2'den daha yüksek oranda risk oluşturduğu gösterilmiştir (24,25). Fakat DR genlerine yakın komşuluktaki DQ genleri arasında yüksek denge bağıntı bulunduğu bilinmektedir. Bu denge bağıntı nedeniyle MS'le olan ilişkinin öncelikle hangisi ile olduğunu belirlemek zordur (26). Farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi bunu desteklemektedir (27-36) (Tablo 2,3). HLA sınıf II antijenlerinin hem MS'e yatkınlıkta rol oynadığı hem de koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Marrasu ve ark. (2) HLA DQA ve HLA DQB genlerinin MS'e hem genetik yatkınlık hem de direnç oluşturduğunu bildirmişlerdir. Sardinyalılarda DR2 haplotipinin koruyucu olduğu saptanmıştır (37). HLA sınıf II antijenlerinin MS'e yatkınlık ve hastalığın seyrine etkisinin araştırıldığı çalışmada DR15-DQ6 ve DR13-DQ7 ile MS ile pozitif

**Tablo 2.** Bazı çalışmalarda HLA antijenlerinin dağılımı.

Araştırmacılar	Yıl	Ülke-Irk	HLA
Kurdi ve ark. 16	1977	Yahudiler	A9,B21
Natio ve ark. 19	1978	Japonlar	DR2-DR4
Gorodezky ve ark. 20	1986	Meksikalılar	DR6
Marrasu ve ark. 21	1988	Sardinya	DR4
Hohlfield ve ark. 22	1989	Amerika ve Kuzey Avrupa	DR2
Vartdal ve ark. 23	1989	Norveçliler	DR2,DR4,DR6 DQ6,DQ8,DQ6
Francis ve ark. (27)	1991	Kuzey Avrupa	DRw15- DQ6
Clerici ve ark. (28)	1992	İspanyolar	DR2,DQw
Haegert DG (29)	1993	Kanadalılar	DQ*0102 DQB1*0602
Hillert ve ark. (30)	1993	İsveçliler	DR15,DQ6,DW2
Runmaker ve ark. (31)	1994	Almanlar	DR15,DQ6
Ebers ve ark. (32)	1995	Kuzey Avrupa	DR2-DQ1
Weinshenker ve ark. (33)	1998	Amerika	DR15- DQ6 DR13-DQ7
Marrasu ve ark. (34)	1998	Sardinya	DR3- DR4
Kwon ve ark. (10)	1999	Yahudiler	DRB1*1501
Borrea ve ark. (3)	2000	Meksikalılar	DR2-DQ6 DR3-DQ6
Yamasaki ve ark. (35)	2000	Japonlar	DP*5010 DRB1*1501
Perrini ve ark. (6)	2001	İtalyanlar	DR2

**Tablo 3.** Türkiyede HLA Sınıf II antijenleri ve MS arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmaların sonuçları.

Çalışmacılar	Yıl	HLA Sınıf II antijenlerinin dağılımı
İdiman ve ark. (26)	1993	DR2
Direskeneli ve ark. (7)	1995	DR15 ve DR4
Zorlu ve ark. (15)	1996	DR 51 ve DR 15
Direskeneli ve ark. (22)	2000	DRB1*1101,*0301,*0701, DQA1*0501,*0101,03 ve DQB1*0301,*02

bir ilişki ve DR1 ve DQ5 haplotipleri arasında negatif bir ilişki saptanmışlardır(33). Fransız Kanadalılarında MS ile DQA\*0102 ve DQB1\*0602 ile pozitif bir ilişki olduğu, fakat Sardinyalı MS'lilerde benzer ilişkinin olmadığı, bu grupta DQB1\*0302, \*0201 ve DQ\*0301 ile pozitif bir ilişki olduğu, oysa Fransız Kanadalılarda bu allellerin hiç birinin bulunmadığı bildirilmiştir (29). Satgiu ve ark. (37) tarafından DR2'nin Sardinyalılarda koruyucu olduğunun bildirilmesi ve Sardinya'nın farklı bölgelerinde HLA'leri arasında farklılıklar saptanması ayrıca

önemli bir sonuçtur. Sardinya kapalı bir popülasyon ve MS prevalansının yüksek olduğu bilinen bir bölgedir. MS prevalansının yüksek olduğu diğer toplumlarda farklı sonuçların elde edilmesi hastalığa yatkınlıkta HLA ile hastalık ilişkisinin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

MS'de hastalığın başlangıç yaşı, klinik tablonun şiddeti ile seyri farklılar göstermektedir. MS'in klinik özelliklerinde de genetik faktörlerin rolü açık değildir. HLA ile olan ilişkisi araştırılmış

ancak henüz tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (Tablo 2). Bunun en iyi örneği, asyalılarda optikospinal MS olarak tanımlanan farklı klinik tip ile HLA-DP\*5010 arasında bir ilişki varken, Western tip MS ile DRB1\*1501 arasında bağıntı olduğunun gösterilmesidir (35). Bu sonuç MS'e yatkınlıkta rol oynadığı ileri sürülen HLA antijenlerinin irksal farklılıklar gösterdiği ve bunun da kliniğine yansıdığını düşündürmektedir. HLA DR ve DQ polimorfiziminin MS'in şiddeti ve seyri ile ilişkisi olmadığı ileri sürülmüştür. Hatta yakın zamanlı çalışmalarda, hastalığın seyri IL-1 $\beta$  reseptör ve IL-1 $\beta$  reseptör antagonist genleri, immunglobulin Fc genleri, apolipoprotein genleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulguların doğrulanması gerekmektedir (5).

Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda İdman ve ark. (18), DR2, Direskeneli ve ark. (7), DR15 ve DR4 ile, Zorlu ve ark. (15), DR51 ve DR15 ile ilişki saptamışlardır. Direskeneli ve ark. (36) diğer bir çalışmalarında MHC Sınıf II polimorfizmi değerlendirmişler ve en sık DRB1 \*1101, \*0301,0701, DQA1\*0501,\*0101,03 ve DQB1\*0301,\*02,\*0302 allellerini bulduklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, DQ4 hasta grubunda %6.6 kontrol grubunda ise %2.8 olarak saptanmıştır. DQ4'ün varlığının hastalık riskini 2.5 kat artırdığı tespit edilmiştir. DQ6 ise hasta grubunda %35.5, kontrol grubunda %1.7 olarak saptanmıştır. DQ6 sıklığı RRMS hastalarında oldukça yüksek oranda bulunmuş, bu durum dikkat çekici bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca DQ8'in olgularımız için riski 3.1 kat arttırdığı görülmüştür. Yukarıda bahsedilen çalışmalar bu sonuçları desteklemektedir. DQ1'in oranı hasta grubunda %25.9 ve kontrol grubunda %41 olarak bulunmuştur. DQ1'in RRMS'de koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmüştür. Ebers ve ark. (32) Kuzey Avrupa ülkelerini kapsayan çalışmalarında, DR2 kadar DQ1'in de yaygın olduğunu vurgulamışlardır. Grubumuzda DQ9 ise yalnızca iki hastada bulunmuştur. Kontrol grubunda yer almadığından hastalık için riski hesaplanamamıştır.

Sonuç olarak RRMS'de DQ antijenlerinden DQ4, DQ6, DQ8'in genetik yatkınlıkta rolleri

olabileceği, DQ1'in ise genetik dirençle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle, olgu grubumuzdaki DQ6 oranının yüksekliği dikkat çekicidir. Ancak DQ ve DR alleleri arasındaki bağlantı dengesizliğinin kuvvetli olması nedeniyle DQ6'nın tek başına hastalığa yatkınlık oluşturduğunu söylebilmek olası değildir. Ayrıca, HLA antijenlerinin dağılımının etnik guruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermesi nedeniyle daha büyük gruplarda, dengesiz dağılım göz önüne alınarak yapılacak çalışmaların gerçek sonuçlara ulaşmada faydalı olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Compston DAS. Genetic factors in the aetiology of multiple sclerosis. McAlpine's Multiple Sclerosis. New York: 1991.p.301-19
2. Marrosu MG, Muntoni F, Murru MR, Costa G, Congis M, Marrosu G. et al. Role of predisposing and protective HLA-DQA and HLA-DQB alleles in Sardinian Multiple Sclerosis. *Arch Neurology* 1993; 50:256-60.
3. Barrera CA, Ramos JZ, Ruiz-Morales, Estanol B, Granados J, Llorente L. HLA class II genotypes in Mexican Mestizos with familial and nonfamilial multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 1897-00.
4. Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER, et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggest genetic heterogeneity. *Hum Mol Gen* 1998;7:1229-34.
5. Noseworthy JH, Lucchinetti, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *NEJM* 2000;343:938-51.
6. Perini P, Tagliaferri C, Belloni M, Biasi G, Gallo P. The HLA-DR13 haplotype is associated with "benign" multiple sclerosis in northeast Italy. *Neurology* 2001; 57:158-9.
7. Saruhan-Direskeneli G, Baykan-Kurt B, Örnek İ, Esin S, Eraksoy M. Türkiye popülasyonunda sağlıklı bireyler ve multipl skleroz hastalarında HLA II dağılımının serolojik yöntem ile araştırılması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1995;32:17-23.
8. Martin R, McFarland HF. Multiple Sclerosis: Are HLA Class I molecules involved in disease pathogenesis? *Ann Neurol* 1995;38:137-9.
9. Kılıçturgay K. İmmunoloji. İstanbul: Güneş&Nobel Kitabevleri; 1997.
10. Kwon OJ, Karni A, Israel S, Brautbar C, Amar A, Meiner Z. et al. HLA Class II susceptibility to multiple sclerosis among Ashkenazi and Non-Ashkenazi Jews. *Arch Neurol* 1999;56:555-60.

11. Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE, Brown CK, Folk JC. The association of HLA-B8, B51, DR2 and Multiple Sclerosis in Pars Planitis. *Ophthalmology* 1993;100:1199-1205.
12. Janeway Ca, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.
13. Robertson NP, Compston DAS. Prognosis in multiple sclerosis: genetic factors. In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ editors. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. London: Martin Dunitz Ltd; 1999.p. 51-61.
14. Kalman B, Lublin FD. The genetics of Multiple Sclerosis (review). *Biomed & Pharmacother* 1999; 53:358-70.
15. Zorlu Y, Güven F, Kesken S. Multipl Sklerozda HLA doku antijenleri. *Türk Nör Derg* 1996;3-4: 89-92.
16. Kurdi A, Ayesh I, Abdallat A, Maayta U, McDonald W, Compston DAS, Batchelor JR. Different B lymphocyte alloantigens associated with multiple sclerosis in Arabs and North Europeans. *Lancet* 1977;28:1123-5.
17. Nepom GT, Erlich H. MHC class II molecules and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1991;9:493.
18. Genç KK. Multipl Scleroz Genetiği. *Nörol Bil D* 1994; 11:219-25.
19. Natio S, Kuroiwa Y, Itoyoma T, Tsubaki T, Horikawa A, Sasazuki T, et al. HLA and Japanese MS. *Tissue Antigens* 1978;12: 19.
20. Gorodezky C, Najera R, Rangel BE, Castro LE, Flores J, Velazquez G, et al. Immunogenetic profile of multiple sclerosis in Mexicans. *Hum Immunol* 1986; 16:364.
21. Marrosu MG, Muntoni F, Murru MR, Spinicci G, Pischedda MP, Goddi F, et al. Sardinian multiple sclerosis is associated with HLA-DR4: a serologic and molecular analysis. *Neurology* 1988;38:1749.
22. Hohlfield R. Neurological autoimmune disease and trimolecular complex of T lymphocytes. *Ann Neurol* 1989; 25:531.
23. Vartdal F, Sollid LM, Vandvik B. Patients with multiple sclerosis carry DQB1 genes which encode shared polymorphic amino acid sequences. *Hum Immunol* 1989;25;103-10.
24. Cohen D, Cohen O, Marcadet A. Class II DR B chain DNA restriction fragments differentiate among HLA DR2 individuals in insülin-dependent diabetes and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:1774.
25. Spurkland A, Ronningen KS, Vandik B, Thorsby E, Vartdal F. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes may jointly determine susceptibility to develop multiple sclerosis. *Hum Immunol* 1991;30: 69-75.
26. Dorak MT, Yeğın O. İnsan doku antijenleri (HLA). Doğa-Tr. *J of Medical Sciences* 1990;14:686-702.
27. Francis DA, Thompson AJ, Brookes P, Davey N, Lechler RI, McDonald WI, et al. Multiple sclerosis and HLA: is the susceptibility gene really HLA-DR or -DQ ? *Hum Immunol* 1991;32:119-24.
28. Clerici N, Fernandez M. Restriction fragment length polymorphism analysis of HLA DR- and DQ-linked alleles in multiple sclerosis in Spain. *J Neuroimmunol* 1992;41;245-8.
29. Haegert DG, Muntoni F, Murru MR, Costa G, Francis GS, Marrosu MG. HLA-DQA1 and DQB1 associations with multiple sclerosis in Sardinia and French Canada: Evidence for immunogenetically distinct patient groups. *Neurology* 1993;43:548-52.
30. Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis is associated with genes within or close to the HLA-DR-DQ subregion on a normal DR15, DQ6, Dw2 haplotype. *Neurology* 1993;43:163-8.
31. Runmarker B, Martinsson T, Wahlstrom J, Andersen O. HLA and prognosis in Multiple Sclerosis. *J Neurol* 1994;24,6;385-90.
32. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility; A critical review. *J Neuroimmunology* 1994;54:1-98.
33. Weinshenker BG, Santrach P, Bissonet AS, McDonnell SK, Schald D, Moore SB. et al. Major Histocompatibility Complex Class II and the course outcome of MS. *Neurology* 1998;51:742-7.
34. Marrasu MG, Murru MR, Costa G, Murru R, Muntoni F, Cucca F. DR-DQA1-DQB1 loci and multiple sclerosis predisposition in the Sardinian population. *Hum Mol Genet* 1998;7:1235 -7.
35. Yamasaki K, Horiuchi İ, Minoraha M, Kawano Y, Ohyaki Y, Yamada T, et al. HLA-DPB\* 0501- associated opticospinal multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122:1686-9.
36. Saruhan-Direskeneli G, Uyar FA, Bakar S. Molecular analysis of HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 polymorphism in Turkey. *Tissue Antigens* 2000;55: 171-4.
37. Sotgiu NJ, Pugliatti M, Solinas G, Castiglia P, Sanna A, Rosati G. Immunogenetic heterogeneity of multiple Sclerosis in Sardinia. *Neurol Sci* 2001;22:167-70.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. C. Nalan Soyder KUŞ  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği  
Yenişehir / İZMİR  
Tel: O 232 469 69 69-2204  
e-posta: soyder@superonline.com

---