

Behçet Hastalığında HLA Doku Antijenlerinin Değerlendirilmesi

H.Kadircan KESKİNBORA¹, A.Baki MUDUN¹, İsmail AYOĞLU¹,
Gülay SÖNMEZ², Mahmut CARİN³, M.Okan ARSLAN⁴

ÖZET

Behçet hastalarımızda bulacağımız doku antijen frekans yoğunluğunu veya farklılığını araştırmak ve ortaya çıkacak bulgulardan Behçet hastalığı tanısında yararlanıp yararlanamayacağımızı anlamak üzere bu prospektif çalışmayı planladık. Behçet hastası olarak izleyip tedavi etmekte olduğumuz 43 hastamızın doku antijenlerini Terasaki mikrolenfosit sitotoksikite yöntemiyle çalıştık. HLA doku antijenlerinin 1.ci ve 2.ci sınıflarını hastalarımızda bulunabilecek alt gruplarını kapsayacak şekilde araştırdık. Antijenlerin relatif risk değeri ve bulunma oranlarını hesaplayarak, Chi-kare testi ve Fisher formülüyle p değerine göre istatistiksel analizini yaptık. Hasta ve kontrol gruplarımızda HLA 1. sınıf antijenlerini değerlendirdiğimizde HLA-A 2 nin relatif risk (RR) değerinin 1,89 (p=0,03), HLA-A 24 ün RR değerinin 2,69 (p=0,01), HLA-A 25 in RR değeri 15,35 (p=0,000) ve HLA-B 51 in RR değeri 8,75 (p=0,000) olarak saptadık. HLA 2.sınıf antijenlerini değerlendirdiğimizde HLA-DR 2 ve HLA-DR 3 ün yüzde oranlarındaki artışın istatistik olarak anlamsız olduğunu, fakat HLA-DR 11(5) antijeninin RR değerinin 4,01 (p=0,000) olduğunu saptadık. Buna karşın, A 11, A 28, B 44(12), B 13, B 35, DQW 1 ve DR 7 antijenlerinin frekansında oransal azalma saptadık. Kontrol grubumuzda varolmasına karşılık hastalarımızın hiçbirinde A 23, B 17, B 18 ve B52 allellere rastlamadık. Şimdiye kadar A 24 ve A 25 antijenlerinin öneminden söz edilmemişti. Bunun yeni bir bulgu olduğunu kaydediyoruz. A 11, A 28, B 44(12), B 13, B 35, DQW 1 ve DR 7 antijenlerinde frekans azlığını ve hastalarımızda bazı antijenlerin hiç bulunmamasını dikkat çekici buluyoruz. Bu konudaki çalışmaların artması ve bulguların birleştirilmesi, bizi tanısal değeri olan yeni bilgilere ulaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, HLA Antijenleri, HLA-B 51, HLA-A 24(9), HLA-A 25(10).

SUMMARY

HLA ANTIGENES IN BEHÇET'S DISEASE

Behçet's disease has been believed to be an immunological disorder. Differences and correlations among frequencies of HLA antigens in Behçet patients have been researched in this prospective study. HLA antigens with subgroups have been evaluated under Terasaki two-step microleucocyte cytotoxicity technique. The data of found antigens and their relative risk values analysed by Chi-square test and Fisher's p formula. Relative risk (RR) values were 1,89 (p=0,03) for HLA-A 2, RR=2,69 (p<0,01) for A 24, RR=15,35 (p=0,000) for A 25, RR=8,75 (p=0,000) for HLA-B 51 and

Geliş: 27.3.1995

Kabul:26.5.1995

Yazışma: Op.Dr.H.Kadircan KESKİNBORA İncirli Cad.Sinan Ap. 43/7 Bakırköy/İSTANBUL

- 1 Uz Dr SSK Okmeydanı Hast. Göz Kliniği
- 2 Yrd Doç Dr İstanbul Tıp Fak Tıbbi biyoloji ABD
- 3 Prof Dr İstanbul Tıp Fak Tıbbi biyoloji ABD
- 4 SSK Okmeydanı Hast. Göz Kliniği şefi

Behçet Hastalığı, hipopiyonlu iritis, oral ve genital ülser triadından oluşan ve tekrarlayan inflamasyon ataklarıyla karakterli multisistem hastalığıdır. 1937'de bir Türk bilim adamı, Hulusi Behçet tarafından tanımlanan hastalığın etyolojisi halen aydınlatılmamıştır.¹ Hastalığın nedeniyle ilgili olarak, T-hücresi baskı-

RR=4,01 (p=0,000) for HLA-DR 11(5). Despite increase in above antigens, frequency of A 11, A 28, B 44(12), B 13, B 35, DQW 1 and DR 7 antigens were reduced. A 23, B 17, B 18 and B 52 antigens was not found in our Behçet patients, in spite of found in control group. Till now, HLA-A 24 and A 25 antigens have not been emphasized in Behçet disease. So, as a new finding, we want to point the importance of this antigens. Reducing of frequency of A 11, A 28, B 44(12), B 13, B 35, DQW 1 and DR 7 and finding none of some antigens (A 23, B 17, B 18, B 52) show the need for more about this subject.*Ret-vit, 1995; 3:170-6*

Key Words: Behçet s Disease, HLA Antigens, HLA-B 51, HLA-A 24, HLA-A 25.

layıcı sistemdeki sorunun ana rolü oynadığı, yaygın ve ağır bir immunolojik bozukluk olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır.^{1,2}

Histokompatibilite antijen çalışmaları, HLA-B 5 fenotipinin alt grubu olan HLA-B 51 in hastalıkla ilişkisi, etkiden şüphe edilmesine yol açmaktadır.^{3,4} Genetik çalışmalar, özellikle B 51 alt grubunun oküler bulgularla ilişkisini göstermektedir.^{5,6} Behçet hastalığı ile HLA-B 51 arasındaki ilişkinin Türkiye ve Japonya'da yoğun olarak görülmesi, HLA-B 5 geninin Türkler tarafından "İpek Yolu" ile taşındığı görüşüyle izah edilmeye çalışılmaktadır.²

Behçet hastalığının Japonya, Çin, Türkiye, Akdeniz ülkeleri ve Ortadoğuda sık görülüşü, genetik predispozisyon ihtimalini güçlendirmektedir.⁷⁻¹⁰ Nitekim Japonya, Türkiye, Fransa ve İsrail'de yapılan çalışmalar Behçet hastalarında HLA-B 5 geninin bulunma oranıyla ilgili olarak % 37,6-% 88,2 arasında değerler ortaya koymuştur.¹¹⁻¹⁷ Lehner'in çalışmasında, B 5 antijeninin pozitif olduğu oküler tipteki hastaların hepsinde B 51 spliti bulunmuştur.¹³ Yazıcı ve ark.¹⁷ Türk hastalarda B 51 frekansının arttığını göstermişlerdir.

Bu prospektif araştırmayı, Behçet hastalığıyla ilgili HLA doku antijenleri çalışmalarına katkıda bulunmak, Türk Behçet hastalarına özgü HLA doku antijenleri frekansına ışık tutabilmek ve bu yolla özellikle "şüpheli" ve "olası" Behçet hastalarının tanısında yardımcı olup olamayacağını anlamak amacıyla yaptık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

SSK Okmeydanı Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Uvea-Behçet Birimi tarafından Behçet hastası olarak izlenip tedavi edilmekte olan hastalarımızdan doku tipi tayinleri yapılabilen (laboratuvar tetkik ücreti karşılanabilen) 43 kişi çalışmaya alındı. Hastalarımızın doku tipi tayini, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Doku Tipi Tayin Laboratuvarında yapıldı. Sonuçlar değerlendirilirken, aynı laboratuvarın kontrol grubu olarak kullanılan, yurdun değişik kesimlerinden organ ve doku transplantasyonunda sağlıklı verici olarak seçilmiş 3731 kişiden oluşan liste ile karşılaştırıldı.

Çalışmamız "Terasaki mikrolenfosit sitotoksitesite" yöntemiyle yapılmıştır. Değerlendirme için kullanılan anti-serumlar Behring ve Biotest'ten temin edilmiş ve Panel Eurotransplant Foundation Doku Laboratuvarından alınan anti-serumlarla desteklenmiştir.

Hastalarımızın doku antijenleri, HLA 1.ci ve 2.ci sınıf antijenlerinin hastalarımızda bulunabilecek alt gruplarını da kapsayacak şekilde araştırıldı.

BULGULAR

Bulgularımızı, genlerin bulunma oranları, Chi kare testi ve Fisher formülüyle p değerine göre ayrı ayrı değerlendirdik. Buna göre toplu sonuçlar, 1.ci sınıf antijenler Tablo 1 de, 2.ci sınıf antijenler için Tablo 2 de, Relatif risk (RR) değeri 2'den yüksek olan antijenler Tablo

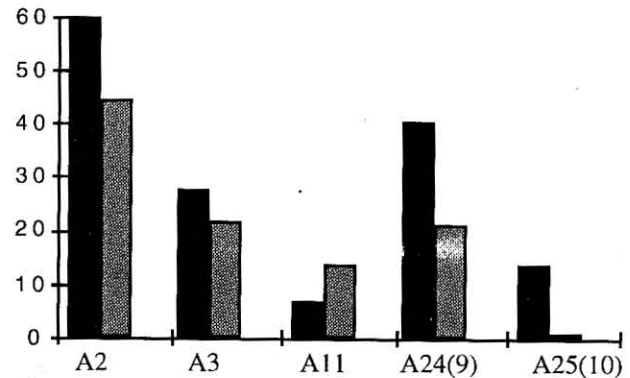
Tablo 1
HLA 1.sınıf antijenlerinin dağılımı ve değerlendirilmesi

Antijen	Hasta		Kontrol		X2	p	RR
	n:43	%	n:3731	%			
A1	9	21	764	20			
A2	26	60	1668	45	3.65	*0.03	1.89
A3	12	28	833	22	0.47	0.49	
A11	3	7	508	14			
A23 (A9)	0	0	147	4			
A24 (A9)	18	41	786	21	9.75	‡0.001	2.69
A25(A10)	6	14	39	1	49.66	†0.000	15.35
A26 (A10)	4	9	398	11			
A28	2	4	618	17			
A30	3	7	298	8			
B7	4	9	346	9			
B8	4	9	337	9			
B13	1	2	278	7			
B14	2	4	172	5			
B16	4	9	268	7			
B17	0	0	242	6			
B18	0	0	356	10			
B27	3	7	230	6			
B35	11	25	1225	33	0.71	0.39	
B40	5	12	333	9			
B44(B12)	1	2	372	10	1.99	0.15	
B49 (B21)	4	9	202	5			
B51 (B5)	27	62	603	16	63.15	†0.000	8.75
B52(B5)	0	0	67	2			
BW4	35	81	2534	68	2.95	0.08	
BW6	30	69	2703	72	0.04	0.82	
CW1	3	7	178	5	0.09	0.75	
CW2	6	13	300	8	1.28	0.25	
CW3	3	7	440	12	0.54	0.46	
CW4	10	23	1166	31	0.92	0.33	

*p<0.05, ‡p<0.01, †p<0.001, X2: Chi kare, RR: Relatif risk

3 te, frekansı oransal olarak azalan antijenler de Tablo 4 te sunulmaktadır. Grafik 1 de HLA-A antijenlerinin, Grafik 2 de HLA-B, Grafik 3 te HLA-C, Grafik 4 te HLA-DR DQ antijenlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı ve Grafik 5 te Behçet hastalarımızda anlamlı görülen HLA antijenleri gösterilmektedir.

Tablo 3 te gösterildiği gibi, hastalarımızda saptanan doku antijenlerinden A 24 için RR değeri 2,69 (p<0,01), A 25 için 15,35 (p=0,000), B 51 için 8,75 (p=0,000) ve DR 11 (5) için 4,01 (p=0,000) olarak saptanmıştır.



Grafik 1: HLA-A antijenlerinin Behçet ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Tablo 2
HLA 2.sınıf antijenlerinin dağılımı ve değerlendirilmesi

Antijen	Hasta		Kontrol		X2	p	RR
	n:43	%	n:3731	%			
DR1	5	11	393	11	0.00	0.98	
DR2	14	32	811	22	2.31	0.12	
DR3	14	32	901	24	1.21	0.27	
DR4	13	30	1157	31	0.00	0.95	
DR7	9	21	1033	28	0.66	0.41	
DR9	2	4	354	9			
DR11 (DR5)	21	48	717	19	21.86	†0.000	4.01
DRW52	12	28	1426	38	1.50	0.21	
DRW53	12	28	1169	31	0.09	0.75	
DQW1	3	11	657	18	0.68	0.41	

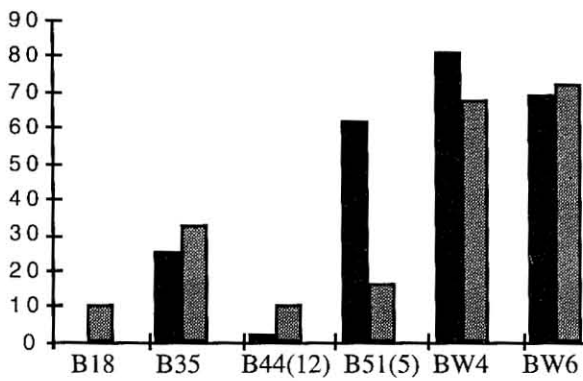
†p<0.001, X2: Chi kare, RR: Relatif risk

Tablo 3
Relatif risk değeri yüksek antijenler

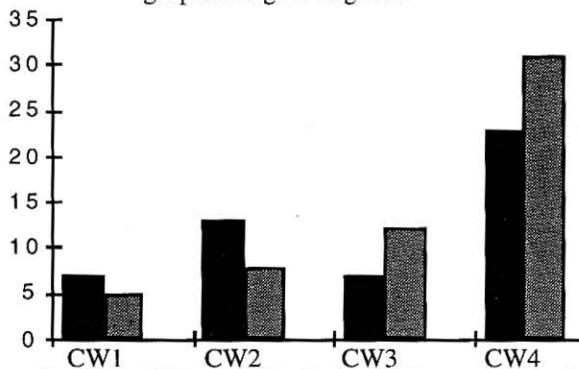
HLA	Relatif risk	p
A24	2.69	<0.001
A25	15.35	=0.000
B51	8.75	=0.000
DR11 (5)	4.01	=0.000

Tablo 4
Frekansları azalan antijenlerin dağılımı

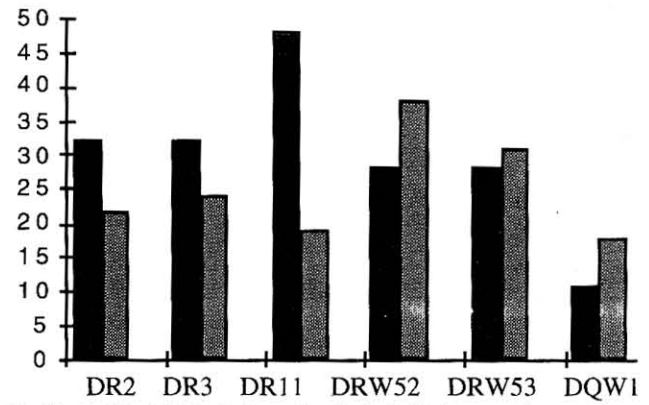
HLA	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
A 11	3	7	508	14
A 28	2	4	618	17
B 44 (12)	1	2	512	14
B 13	1	2	278	7
B 35	11	25	1225	33
DQW 1	5	11	657	18
DR 7	9	21	1033	28



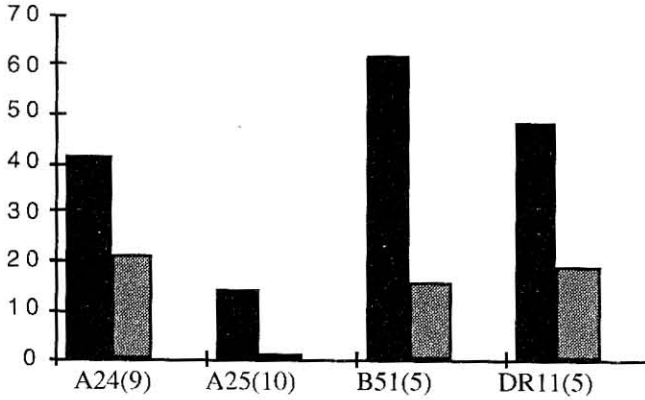
Grafik 2: HLA-Bantijenlerinin Behçet ve kontrol gruplarına göre dağılımı



Grafik 3: HLA-C antijenlerinin Behçet ve kontrol gruplarına göre dağılımı



Grafik 4: HLA-DR, DQ antijenlerinin Behçet ve kontrol gruplarına göre dağılımı



Grafik 5: Behçet hastalarında anlamlı görülen HLA antijenleri

Tablo 4 te frekansı azalan antijenler sunulmaktadır: A11 antijeni, kontrol grubunda % 14 oranında bulunuyorken hasta grubunda % 7 oranında bulunmuştur. A 28 antijeni, kontrol grubunda % 17, hasta grubunda % 4; B 44 (12) antijeni, kontrol grubunda % 14, hasta grubunda % 2; B 13 antijeni, kontrol grubunda % 7, hasta grubunda % 2; B 35 antijeni, kontrol grubunda % 33, hasta grubunda % 25; DQW 1 antijeni, kontrol grubunda %18, hasta grubunda % 11 ve DR 7 antijeni, kontrol grubunda % 28, hasta grubunda % 21 oranında bulunmuştur.

Kontrol grubumuzda sırasıyla, A 23 (% 4), B 17 (% 6), B 18 (% 10) ve B 52 (% 2) oranlarında varolmasına rağmen, A 23, B 17, B 18 ve B 52 antijenleri hastalarımızın hiçbirinde saptanamamıştır.

TARTIŞMA

İnsanda doku antijenleri, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunurlar. Bu kromozom üzerindeki HLA gen bölgesi bugün 3 esas bölüme ayrılır. Bunlardan 1. bölümde 1.ci sınıf antijenleri HLA - B,C,A olarak üç adet bulunur. 2. bölümde 2.ci sınıf antijenleri DP, DQ ve DR alt bölümleri yer alır. 3. bölüm genler kompleman C3, C4, faktör B ve 21-hidroksilaz izoenzimini içine alır.^{18,19} Genlerin bulunma oranları ve frekansı değişkenlik gösterir. Bunun iklim, çevresel farklılıklar ve benzeri varyasyonların etkisi ve gen geçişinin eşit olmamasıyla gerçekleştiği gözlenmektedir.²⁰ Bir hastalıkla ilgili HLA antijeni verilirken yanında mutlaka relatif riski de verilir. Relatif risk, o antijeni taşıyan kişinin, aynı

doku grubu antijenini taşımayan kişiye göre belli bir hastalığı gösterme oramıdır.²¹

Zouboulis ve ark.nın Almanya'da yaptıkları araştırma, HLA-B 5 in özellikle şiddetli göz bulguları olan erkeklerde daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Ancak, Zouboulis ve ark, Alman Behçet hastalarında, hastalığın bütün bulgularının HLA A, B ve C alleleriyle bariz bir korelasyon göstermediğini düşünmektedirler.²² Oysa, Ülkemizde ve Orta-Doğu ülkelerinde yapılan araştırmalar ve bizim söz konusu çalışmamız HLA-B 5 fenotipinin Behçet hastalığı gelişimiyle ilgisini vurgulamaktadır.^{11-14,17,23-25}

Arber ve ark.nın araştırması, HLA- B 51 ve 52 antijenlerinin Behçet hastalığı için önemini vurgulamaktadır.²⁵ Buna karşın, araştırmamızda B 51 genini biz de önemli bulduk; ama, hiçbir hastamızda B 52 antijenine rastlamadık.

İspanya'da Villanueva ve ark, Behçet hastalığı bulunan bir ailenin bütün bireylerinde B 51 genini saptamışlardır. Erkek bireylerin tutulmadığı bu ilginç ailede B 51 geninden başka A 2, A 11, B 44, Cw 5, Cw 6, DR 4, DRw 13, DRw 52, DRw 53, DQw 6, DQw 7 allelleri de bulunmuştur.²⁶

Japonya'da Mizuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-B 51 antijeninde bariz artma ve HLA-DQW 1 geninde bariz azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada, PCR-RLFP (polimerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) yöntemiyle genotip belirlenmesinde kontrol grubuyla hastalar arasında 2.ci sınıf antijenlerinde bariz bir farklılık saptamamışlardır. Bundan, Behçet hastalığı ve özellikle bu hastalığın oküler bulgularından sorumlu genlerin HLA 2.ci sınıf genleri bölgesinde lokalize olmadığını, bu genlerin 1.ci sınıf antijenlerinden HLA-B lokusunda veya yakınında bulunduğu sonucunu çıkardıklarını ifade etmekte.²⁷ Biz de, bu çalışmamızda A 24, A 25 ve DR 11 antijenlerinin yanısıra HLA-B 51 antijeninde bariz bir artış, DQW 1 antijeni frekansında azalma (kontrol grubunda % 18, hasta grubunda % 11) saptadık.

Mizuki ve ark. tarafından Behçet hastalığının immunogenetik mekanizmasını araştırmak üzere lenfosit sitotoksikite testi kullanılarak yapılan bir çalışmada, Behçet hastalarında HLA-B 51 antijeninde bariz yükselme gözlen-

miştir. Ancak, HLA-A 11, Aw 33, B 35, B 44 ve DQW 1 antijenleri kontrollere göre düşük bulunmuş, HLA-DP antijenleri arasında farklılık gözlenmemiştir.²⁸ Bizim çalışmamızdaki B 51 antijenindeki önemli artmaya karşı, A 11, B 35, B 44 ve DQW 1 frekanslarında azalma bulgularımızla bu çalışmanın bulguları oldukça uyumludur. Mizuki ve ark., bu sonuçlara göre, Behçet hastalığının, 1.ci sınıf bölgesindeki HLA-B geninin içinde veya çok yakınında gösterilen hastalığa yatkınlık ve hastalığa karşı direnç faktörleri ile ilgili olduğunu gösterdiğine ve HLA-DQ antijeninin hastalığa karşı direnç faktörleriyle ilişkili olduğuna inanmaktadır.²⁸

Sun ve ark., Çin'li Behçet hastalarında HLA-DR ve DQ antijenleriyle ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda, DRw 8 in mukokutanöz lezyonların fazla olduğu tipteki Behçet hastalarında, reküran oral aft bulunan Behçet hastalarına göre daha yoğun bulunduğunu (RR 17,7; p<0,005) ve HLA-DRw 8 in mukokutanöz lezyonlardan kısmen sorumlu olabileceğini belirttikler.²⁹

Mineshita ve arkadaşlarının Çin'in Sarı Irmak kuzeyindeki "Kuzey Han" bölgesindeki Çin'li hastalardaki çalışmasında HLA-B 51 ve C4Aqo frekanslarının arttığı saptanmıştır.³⁰ Yine Mizuki ve ark. B 51 geniyle 2.ci sınıf antijenleri arasındaki ilişkiyle ilgili olarak PCR-RLFP yöntemiyle saptadıkları HLA-DRB, DQA, DQB 1 ve DPB 1 genotiplerini incelemişler. Kimi alt gruplarda artma, kimi alt gruplarda azalma tespit etmişlerdir. B 51 frekansındaki anlamlı artışa karşı, 2.ci sınıf antijenlerinin kimisinin fazla, kimisinin az saptanmasını, B 51 geninin genetik geçişiyle, 2.ci sınıf antijenlerinin genetik geçişinin eşit olmamasına bağlamışlardır.³¹

Yukarıda örneklerini sunduğumuz araştırmalarda HLA antijenlerinin sınıfları vurgulanırken, Amerika Birleşik Devletlerinde ki çalışmalarda aynı bulgulara varılmamıştır.^{4,32}

Görülüyor ki, araştırmacıların Behçet hastalığıyla ilgili HLA çalışmaları sonucu vurguladıkları bulgular tümüyle uyuşmayabiliyor, hatta, bazen^{14,15,17,33} birbirleriyle çelişebiliyor. Aynı ülkenin farklı bölgelerindeki çalışmalar^{29,30} tamamen benzer sonuçlar vermeyebiliyor. Çalışmaların farklı topluluklarda yapıldığı göz önüne alınırsa, bulguların uyuşmazlığına topluluklar arası genetik farklılıkların yol açtığı kuvvetle muhtemeldir.

Bu durumda çalışmamızın istatistiksel analizleri sonucunda:

1- 1.ci sınıf antijenlerinden HLA-A 24 , A 25 ve B 51, 2. sınıf antijenlerinden HLA-DR 11 in Behçet hastalarımızda fazla bulunduğu anlaşılmaktadır. Şimdiye kadar A 24 ve A 25 antijenleriyle ilgili herhangi bir çalışma veya yayına rastlamadık. Bu bulgu, üzerinde durulması gereken ve yeni araştırmalara konu olabilecek yeni bir bulgudur.

2- A 11, A 28, B 44(12), B 13, B 35, DQW 1 ve DR 7 antijenlerinin frekansının azalması da ilgi çekicidir.

3-Bazı diğer araştırmalarda ve bizim kontrol grubumuzda var olmasına rağmen, hastalarımızın hiçbirinde bulunmayan (A 23, B 17, B 18, B 52) antijenler araştırılabilecek üçüncü ilginç bulgu olarak dikkatimizi çekmektedir.

Ülkemizde ve dünyanın çeşitli yörelerinde yapılacak çalışmalar, bu bulguları destekleyecek veya desteklemeyecektir. Ne varki, farklı ülkeler arasında yapılan çalışmalarda^{13-18,22-32} gerek frekans yüzdesi, gerek relatif risk oranları ve gerek bulunan alleller arasında farklar vardır.Topluluklar arası genetik farklılıkların, bu farklı bulgulara yol açtığı kanaatindeyiz. Buna benzer çalışmalar arttıkça, belki de her topluluğun relatif risk değeri önemli olan " topluma özgü " allel genleri belirlenecektir.

KAYNAKLAR

1. Faris BM, Foster CS: Behçet's Disease.In Albert DM,Jacobi FA: Principles and Practice of Ophthalmology. WB Saunders Co. Philadelphia, 1994, p:1018-26
2. Nussenblatt RB, Palestine AG: Behçet's disease and other retinal vasculitides. In Uveitis. Fundamentals and clinical practice. Year Book Medical Publishers. Chicago,1989, p:212-47
3. Raizman MB, Foster CS: Plasma exchange in the therapy of Behçet's disease. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1989; 27:360-6
4. Opremcak EM:Collagen disorders: Retinal manifestations of collagen vascular diseases. In Albert DM,Jacobi FA: Principles and Practice of Ophthalmology. WB Saunders Co. Philadelphia , 1994, p:992
5. Mann ES, Katz B: The uveo-meningeal syndromes. Ophthalmol Clin of North America 1992; 5:577
6. Ohno S, Oguchi M, Hirase S: Close association of HLA-Bw 51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol 1982; 100:1455-8

7. Jorizzo JL: Blood vessel-based inflammatory disorders. In Moschella SL, Hurley HJ: *Dermatology*, 5 th ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1992, p:577-93
8. Chamberlain MA: Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36:491-9
9. Arnold HL, Odom RB, James WD: *Andrew's Diseases of the Skin*, 8th ed., WB Saunders Co, Philadelphia, p:940-2
10. Woodrow JC, Graham DR, Evans CC: Behçet's syndrome in HLA identical siblings. *Br J Rheumatol* 1990; 29:225-7
11. Koçak AG, Sargın M, Sungur G, Duman S: Behçet sendromunda paterji deri testinin diğer bulgularla ilişkisi. *T Oft Gaz* 1992; 22:234-6
12. Tezel TH, Tezel G: Behçet hastalığında okuler tutulum: sıklık ve risk faktörleri. *Oftalmoloji* 1993; 2:242-9
13. Ersoy F: Üveanın immünolojisi ve immünopatolojisi, HLA antijenleri. V. Ulusal Oft Kursu. Ed. Turaçlı ME: Üvea iltihapları ve Behçet Hastalığı, Ankara 1985; s:9-17
14. Soyulu M, Ersöz TR, Erken E: The association between HLA B5 and ocular involvement in Behçet's disease in southern Turkey. *Acta Ophthalmol* 1992; 70:786-9
15. Oğuz V, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H, Yurdakul S, Serdaroğlu S: Valeur pronostique de l'antigène HLA-B 5 dans les uvéites antérieures isolées de la maladie de Behçet. *J Fr Ophthalmol* 1989; 12:431-32.
16. Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Kavala M, Nişancı P, Sarıca R, Saylan T, Carin M, Sönmez G: Behçet hastalarında doku grubu HLA-B 5 ve Paterji ilişkisi. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1987; 21:13-5.
17. Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B, Müftüoğlu A: The high prevalence of HLA-B 5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; 30:259-61
18. Rovitt IM, Brostoff J, Male DK: Antigen recognition. In: *Immunology*, Mosby Year Book, St Louis, 1993, chap. 6:1-13.
19. Devitt HO: The major histocompatibility complex and disease susceptibility. In Wyngaarden JB, Smith LH: *Cecil Textbook of Medicine*. WB Saunders Co. Philadelphia 1985; p:1877-83
20. Wyngaarden JB: Principles of human genetics. In: Wyngaarden JB, Smit LB: *Cecil Textbook of Medicine*. WB Saunders Co. Philadelphia 1985; p:117-23
21. Kazokoğlu H: Doku grupları. *Oftalmoloji* 1992; 1:111-2
22. Zouboulis CC, Buttner P, Djawari D, Kirch W, Keitel W, Garbe C et al.: HLA-Muster bei morbus Adamantiades-Behçet in Deutschland. Assoziation zum auftreten, der klinischen symptomatik und dem krankheitsverlauf bei 39 patienten. *Hautarzt* 1993; 44:81-5
23. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A: Close association of HLA-B 51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74:455-8
24. Sanchez BJ, Grana GJ, Rosales RM, Atanes SA, Alonso BC, Galdo FF: HLA and Behçet's disease in northern Spain: their lack of correlation with arthritis pattern. *Clin Rheumatol* 1992; 11:261-4
25. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A: Close association of HLA-B 51 and B 52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:351-3
26. Villanueva JL, Gonzales DJ, Gonzales FR, Prada JL, Pena J, Solana R: HLA antigen familial study in complete Behçet's syndrome affecting three sisters. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:155-7
27. Mizuki N, Inoko H, Mizuki N, Kera J, Tsuiji K, Ohno S: Human leucocyte antigen serologic and DNA typing of Behçet's disease and its primary association with B 51. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3332-40
28. Mizuki N, Ohno S, Kamata K, Nakamura S, Ishihara M, Sato K et al.: Immunogenetic mechanism of Behçet's disease. *Nippo Ganka Gakkai Zasshi* 1991; 95:783-9
29. Sun A, Lin SC, Chu CT, Chiang CP: HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:60-3
30. Mineshita S, Tian D, Wang LM, Jian XY, Li SY, Fang GZ et al.: Histocompatibility antigens associated with Behçet's disease in northern Han Chinese. *Intern Med* 1992; 31:1073-5
31. Mizuki N, Ohno S, Tanaka H, Sugimura K, Seki T, Mizuki N et al.: Association of HLA-B 51 and lack of association of class II alleles with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1992; 40:22-30
32. Numaga J, Kazumasas M, Mochizuki M: An HLA-D region restriction fragment associated with refractory Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:528-31
33. Müftüoğlu A, Yazıcı H, Yurdakul S, Yalçın B: Behçet's disease: Lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981; 17:226-8