

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MULTIPL MYELOMLU HASTALARDA
HLA SINIF-I VE HLA SINIF-II ALEL SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Biyolog Tarkan ÇEVİRGEN

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2005

T.C

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MULTIPL MYELOMLU HASTALARDA
HLA SINIF-I VE HLA SINIF-II ALEL SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Biyolog Tarkan ÇEVİRGEN

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fügen ERSOY**

ANKARA

2005

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma Jürimiz tarafından İmmünoloji Programında Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı ve Danışmanı:

Prof.Dr. Fügen Ersoy
Hacettepe Üniversitesi



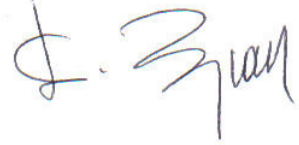
Üye:

Prof. Dr. Özden Sanal
Hacettepe Üniversitesi



Üye

Prof. Dr. İlhan Tezcan
Hacettepe Üniversitesi



Üye

Prof. Dr. Gülten Seçmeer
Hacettepe Üniversitesi



Üye

Prof. Dr. Meral Beksaç
Ankara Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan S. Orer
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmayı gerçekleştirirken benden her türlü desteğini ve yol göstericiliğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Fügen Ersoy'a, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Meral Beksaç' a, Doç. Dr. Yener Koç'a ve Uzm. Dr. Klara Dalva'ya minnettarlığımı bildiririm. İmmünoloji Bilim Uzmanlığı Programı süresince bana her konuda yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İmmünoloji Bilim Dalı ve Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Doku Tiplendirme Laboratuvarı çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim. Her zaman manevi ve maddi desteği ile yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çevirgen, T., Multipl miyelomlu hastalarda HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II alel sıklığının araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2005. Multipl Miyelomun gerçek etiyolojisi bilinmese de, genetik faktörler potansiyel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Miyelomu olan Türk hastalarında HLA fenotipleri karakterize edilmemiştir. Bu çalışmanın amacı multipl miyelomlu hastaların (n=92) HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II fenotiplerini / genotiplerini belirlemek ve sağlıklı kontrol grubunun (n=325) bulguları ile karşılaştırmaktır. Bizim bu çalışmamızda Sınıf I HLA antijenlerini saptamak için lenfositotoksitite deneyi, HLA-DRB₁ alellerini belirleyebilmek için PCR-SSP metodunu kullandık. Miyelom hastasının HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II analizi sonucunda (i) HLA B51 [(odds oranı (OR) 0.548 %95 güven aralığı (CI) 0,311-0,965; p<0.05)] HLA-A28 [(relatif risk (RR) 1,306 güven aralığı (CI) 1,236-1,379; p<0.05)] ve HLA-DR4 [odds oranı (OR) 0,447 güven aralığı (CI) 0,238-0,956 p<0,05)] alelleri hastalarda kontrollerden istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. (ii) Daha önce MM ile ilişkisi bildirilen HLA B5, HLA-B13, HLA-B18 ya da DR ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, multipl myelom grubu ile kontrol grubu arasında sadece HLA-B51, HLA-A28, HLA-DR4 ve HLA-B71 antijenlerinin frekansında anlamlı bir farklılık tesbit edilmiştir. B71'in toplumumuzda sık görülmeyen bir antijen olması nedeniyle bu antijen ile ilişkinin klinik bir değeri olmadığı düşünülmüştür: Tek antijen frekanslarının sonuçlarına göre yapılan çalışmada Sınıf I ve Sınıf II antijen birlikteliklerinde B35 DR11 (OR=3,051,p=0,004), A3 B51 (OR=0,296, p=0,06), A11 B35 DR11 (OR=3,839, p=0,042), A24 B35 DR11 (OR=3.180,p=0,053) frekanslarını hastalarda yüksek bulduk. Bu antijenlerin homozigotluğu MM hastalarında kontrole göre anlamlı olarak daha sık olduğu saptandı: A2(OR=7.614 p=0,01), B35(OR=19,630 p=0,001<), DR11(OR=14,667 p=0.009), ve bu antijenlerin MM için risk faktörlerinden biri olabileceği düşünüldü. HLA-B51, HLA-DR4 ve HLA-A28'in sıklığı kontrole kıyasla hastalarda daha düşük bulundu. Bu alellerin MM'a karşı koruyucu etkisi var gibi görülmesine rağmen aile HLA analizini de içerecek şekilde hasta çalışmalarının sayısı arttırılmalıdır. Klinik semptomlarının ve tedavi protokol sonuçlarının analizi, MM'da HLA antijenlerinin oluşturduğu riski ve koruyucu etkiyi açığa çıkaracaktır.

Anahtar Kelimeler: Etiyoloji, HLA ilişkileri, Multipl miyelom

ABSTRACT

Çevirgen,T., Investigation of HLA class I and HLA class II alleles frequencies among patients with Multiple myeloma. Hacettepe University Health Sciences Institute MSc Thesis in Immunology, Ankara, 2005. Although aetiology of multiple myeloma (MM) is unknown, genetic factors feature among the potential risk factors. The HLA phenotypes in Turkish patients with myeloma have not been studied. The aim of this study was to evaluate of HLA class I and HLA class II antigen frequencies among patients with multiple myeloma (n=92) and compare with healthy control groups (n=325) values. In our study, we performed lymphocytotoxicity test using for HLA Class I antigens and we used PCR-SSP method to detect HLA-DRB₁ alleles. Analysis of the HLA class I and class II phenotypes / genotypes in myeloma patients revealed: (i) HLA-B51 [(odds ratio (OR) 0.548 %95 confidence interval (CI) 0,311-0,965; p<0.05)], HLA-A28 [(relative risk (RR) 1,306 confidence interval (CI) 1,236-1,379; p<0.05)], and HLA-DR4 [odds ratio (OR) 0,447 confidence interval (CI) 0,238-0,956 p<0,05)], alleles were found significantly lower in the patient group than healthy controls. (ii) There was not statistically significant association was found with HLA-B5, HLA-B13, HLA-B18 antigens or any DR antigen which have been previously reported to be associated with increased MM risk. In this study, only HLAB51, HLA-A28, HLA-DR4 and HLAB71 antigen frequencies were determined to have significant differences between MM and control groups. As HLAB71 has a low frequency in our population it is considered that this antigen does not carry any clinical value. When combinations of the Class I and II antigens which were selected based on the results of previous studies or in our single antigen frequencies we found B35 DR11 (OR=3,051,p=0,004), A3 B51 (OR=0,296, p=0,06), A11 B35 DR11 (OR=3,839, p=0,042), A24 B35 DR11 (OR=3.180,p=0,053) to be more frequent among patients. Homozygosity for these antigens were detected to be significantly more common among myeloma patients than controls: A2(OR=7.614 p=0,01), B35(OR=19,630 p=0,001<), DR11(OR=14,667 p=0.009), and we thought that these antigens will be a risk factor for MM. The frequencies of HLA-B51, HLA-DR4 and HLA-A28 were found to be lower in patients comparing with controls. Although these alleles seem to be protective against MM; the number of the patient studies should be increased including their family HLA analysis. Analysis of clinical symptoms and the results of the treatment protocols will clarify the risk and protective effects of HLA-antigens in MM.

Key Words: Aetiology, HLA associations, Multiple myeloma.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multipl miyelom	2
2.2. Multipl miyelom tanısı	4
2.3. Tedavi	7
2.4. HLA ve doku tiplendirilmesi	8
2.5. HLA genlerinin ve antikorlarının saptanmasında kullanılan yöntemler	16
2.6. Hastalık ve HLA ilişkisi	17
BİREYLER VE YÖNTEMLER	22
3.1. Bireyler	22
3.2. Yöntemler	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	37
EKLER	
EK 1: Hastaların ve kontrollerin doku tipi sonuçları, ile klinik bilgileri.	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	Ankilozan Spondilit
CRP	C Reaktif Protein (Complement Reactive Protein)
dSU	Distile Su
df	Degrees of freedom (Serbestlik derecesi)
ELISA	Enzim Bağlı İmmün Deneyi (Enzyme Linked Immunsorbent Assay)
E	Erkek
FISH	Floresan İnSitu Hibridizasyon (Flourescent In-Situ Hybridization)
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
H	Hacettepe Üniversitesi
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leucocyte Antigens)
H-A	Hasta-Adı
H-K	Hasta-Kontrol
Ig-tipi	İmmunglobulin tipi
IDDM	İnsüline Bağlı Diyabet Hastalığı (Insuline Derived Diabetes Mellitus)
İ	İbni-Sina Hastanesi (Ankara Hastanesi)
K	Kadın
Kİ	Kemik İliği
Kont	Kontrol
LMP	Low molecular weight polypeptide
M-A	Merkez Adı
mHag	Minör Histokompatibilite Antijenleri (Minor Histocompatibility Antigens)
mHC	Minör Histokompatibilite Kompleks (Minor Histocompatibility Complex)
MGUS	Anlamı Açıklanamayan Monoklonal Gamapati (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)

MHC	Majör Histokompatibilite Kompleks (Major Histocompatibility Complex)
MLC	Miks Lenfosit Kültürü (Mix Lymphocyte Culture)
MM	Multiple Myelom
MR	Magnetik Rezonans
n	Birey sayısı
OR	Odss oranı
RA	Romatoid Artrid
Ref	Referans
RR	Relatif risk
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
SPA	Seronegatif Spodilo-Artropati
SSP	Tek zincir Polimorfizmi (Single Strand Polymorphism)
TAP	Transporters associated with antigen processing
Ted. yaşı	Tedavi yaşı
Non Hla	HLA içermeyen
WBC	White Blood Cell (Beyaz Kan Hücreleri)
χ^2	Ki Kare

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1	Majör Histokompatibilite Kompleksi	9
2.2	HLA Sınıf I- II Molekülleri	10
2.3	HLA molekülündeki peptid bağlanma bölgesinin şematik görünümü	11
2.4	HLA molekülünün endojen ve eksojen peptidler ile ilişkisi	12
2.5	HLA ile peptid bağlanma ilişkisi	14
2.6	HLA Sınıf I ile T hücre reseptör bağlantısı	15

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1 Multipl Miyelom Evrelendirilmesi (Durie ve Salmon)	7
2.6 Toplumlara göre HLA-B5 MM ilişkisi (Tiwari ve Terasaki)	21
3.1 Amplifikasyon değerleri tablosu	23
4.1 Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı	25
4.2 MM ve kontrol grubundaki antijen birlikteliklerinin görülme Sıklığı	26
4.3 MM ve kontrol grubunda HLA-A lokusunda kodlanan Antijenlerin görülme sıklığı	27
4.4 MM ve kontrol grubunda HLA-B lokusunda kodlanan Antijenlerin görülme sıklığı	28
4.5 HLA-DR Lokusunda yer alan HLA-DRB ₁ alellerinin MM ve kontrol grubunda görülme sıklığı	29

1. GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), M-protein üreten plazma hücrelerinin klonal neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir B hücre hastalığıdır. Plazma hücre klonu kemik iliğinde proliferasyon olarak ve sıklıkla komşu kemik dokularına yayılarak kemik harabiyetine, ağrıya ve patolojik kırıklara neden olur. Anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği sık görülür. En çok zenciler, Havailliler, İsrail Musevileri, Kuzey Avrupalılar, Amerika ve Kanada'da beyaz ırkta rastlanılmaktadır.

Hastalığın etiyolojisi bilinmemekle birlikte, iki veya daha fazla sayıda aile bireylerinde ve özdeş ikizlerde hasta kümelenmeleri bildirilmiştir. Bu durum, genetik faktörlerin, hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Pek çok otoimmün hastalık ve hematolojik malinite ile HLA antijenleri arasında ilişki kuran çalışmalar bulunmaktadır. MM ile HLA-B5 arasında ilişki gösteren geçmiş yıllarda yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır.

Amerikan zencilerinde MM' un sık oluşu nedeniyle yapılan popülasyon çalışmalarında HLA-Cw2 dağılımının siyah ve beyaz ırk arasında farklı olmasına rağmen, HLA-Cw2 taşıyan siyahların beyazlardan daha yüksek MM riski taşıdıkları gösterilmiştir. DQ lokusu ile MM arasında bir beraberlik olduğu da ileri sürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, HLA tayininde kullanılan farklı çalışma yöntemleri (serolojik ya da moleküler) ve toplumlar arası ırksal özellikler sonuçların farklılığını etkilemektedir.

Bu çalışmanın amacı toplumumuzdaki MM' lu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II allel sıklığını belirliyerek , MM ile HLA ilişkisinin mevcut olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Miyelom

MM, terminal differansiye B- lenfosit hücrelerinin (plazma hücrelerinin) klonal bir neoplazisi olup; serum ve idrarda monoklonal immünglobulinlerin varlığı ve litik kemik lezyonları ile karakterizedir (1). Bu hastalığı diğer lenfomalardan ayıran önemli biyolojik tümör karakteristikleri vardır. Miyelom hücreleri, tanı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmeleri açısından büyük önem taşıyan şu özellikleri gösterirler (2):

1. Kemik İliğinde ya da Nadir Olarak İlik Dışında (ekstramedüller)

Yayılma: Kemik iliğinin infiltrasyonu sonucunda sitopeni, anemi, kemik infiltrasyonu ile litik lezyonlar ve patolojik kırıklar meydana gelebilir (2).

2. İmmünglobülinler ya da Hafif Zincirlerin Üretimi: IgG, IgA ve

hafif zincirli miyelom (*Bence-Jones* Miyelomu) sık görülürken, IgD ya da IgM miyelom oldukça nadir görülmektedir. Asekretuar miyelom adı verilen tipte, immünfiksasyon yöntemi ile monoklonal protein bulunamamasına rağmen, bu tip miyelomların yüzde 50 sinde yeni ve daha hassas metodlar ile serumda monoklonal protein bulunabilmektedir. İmmünglobülin üretimindeki artışın bir sonucu olarak, hipervizkozite sendromu ortaya çıkabilir. Özellikle *Bence-Jones* Miyelomu, sık olarak böbreklerde fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Miyelom hastalığında klonal olmayan B lenfositlerinin azalması sonucu, immünglobülinler azalır (örneğin bir IgA miyelomunda IgM ve IgG konsantrasyonunun azalması) ve antikor eksikliği sendromunu ortaya çıkabilir. Ayrıca, immünglobülinler artmalarına rağmen, fonksiyonel açıdan yetersiz olduğundan tekrarlayan enfeksiyonlar sık görülür (2).

3. Osteoklastların Aktivasyonu: Aktivasyon, genellikle osteolizis

oluşmasına neden olmakta, nadiren de osteopeni ve hiperkalsemi meydana gelmektedir (2).

Miyelomun bu üç temel özelliği, hastada paralel şekilde gelişmeyebilir ve hastalık aktivitesinin tesbitinde ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir. Bazı hastalarda, miyelom hücrelerinin immünglobülin yapma kapasiteleri, hastalık süreci içinde azalır ve bu nedenle serumdaki immünglobülin konsantrasyonu,

hastalık aktivitesini yansıtmayabilir. Hastalığın aktivitesi ve yayılımı konusunda, yanığıya düşmemek için düzenli aralıklarla kemik radyografileri ve kemik iliğı incelemeleri yapılmalıdır.

2.2. Multipl Miyelom Tanısı

Tanı için aşağıdaki incelemelerin yapılması gereklidir:

1. Laboratuvar:

- Kan sayımı,
- Kan kreatinin, kalsiyum, protein düzeyleri,
- immünelektroforez,
- immünfiksasyon,
- Serum IgG, IgA, IgM düzeylerinin kantitatif ölçümü
- C reaktif protein (CRP),
- β_2 -mikroglobülin miktarının belirlenmesi.
- 24 saatlik idrarda günlük protein ve hafif zincir atılımı, immünfiksasyon (3).

Bence-Jones miyelomunda, serumdaki serbest hafif zincirlerin kantitatif olarak tayini tercih edilir, çünkü hafif zincirlerin idrarda belirlenmesi problemlili bir yöntemdir. Böbreklerde glomerüllerden filtre edilen hafif zincirlerin, günde 1 ila 30 gram arasında değişebilen bir bölümü böbrekte tübüler olarak absorbe edilir, dolayısıyla idrarda ölçülen miktar, hafif zincir üretimini yansıtmaz. Serbest hafif zincirlerin, serumda kantitatif tayini, immünfiksasyona kıyasla 100 kat daha hassastır ve böylece hafif zincir üretimi açısından asekretuar olarak adlandırılan miyelomlu hastaların yarısından fazlası saptanabilmektedir (4). Serbest hafif zincirlerin, serumdaki yarı ömürleri 2-6 saat olduğu için, yarılanma ömrü yaklaşık 3 hafta olan IgG'ye kıyasla, bunların ölçümü, tedavi etkisinin takibinde daha hızlı bir değerlendirme sağlamaktadır (3).

2. Kemik iliği incelemesi: Kemik iliği sitoloji ve histolojisinin incelenmesi, ilik aspiratlarının immün tiplemesi, Sitogenetik ve Floresan-İn-Situ Hibridizasyon (*FISH*) yöntemleriyle yapılmaktadır. Kemik iliğinin infiltrasyon düzeyinin belirlenmesi açısından, ilik histolojisi sitolojiden daha değerli bir yöntemdir (3, 5).

3. İskelet radyografisi: Kafatası grafisi, kalça, toraks, her iki tarafta humerus ve femur radyografileri değerlendirilir. İskelet sintigrafisi ise aktif osteoblastları gösterir ve solid tümörlerin kemik metastazlarının aksine miyelomda osteoblastların aktivitesi artmadığından, kemik sintigrafisi miyelom tanısında kullanılmamalıdır. Geleneksel radyografide görülen osteoliz oluşumu, geç ortaya çıkan bir bulgudur. Omurganın magnetik rezonansı (MR) geleneksel radyografiye kıyasla daha hassas bir yöntemdir (3, 6).

Miyelom teşhisinin konulmasında, Durie ve Salmon (7), Mayo Kliniği, İngiliz Columbia Kanser Grubu için çeşitli araştırmacılar ve kurumlar, değişik tanı sistemleri tanımlamışlardır. Son zamanlarda, primer olarak hastanın tedavi gereksinimlerini hedefleyen tanı kriterleri de yayınlanmıştır (3). Özet olarak bu sınıflandırmada aşağıdaki tanımlar kullanılmıştır:

MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*):

Monoklonal gammopati olarak değerlendirilebilmesi için açıklanan tüm kriterlerin oluşması gerekir. Monoklonal protein < 30 g/l, kemikiliğindeki klonal plazma hücreleri < %10, MM ya da başka bir B-hücreli neoplazi kanıtı olmamalı, amiloidoz bulunmamalıdır. MGUS' u, MM' dan ayırt etmek için kemik iliği aspiratlarından, akım sitometrik immünofenotiplendirme yapmak faydalı olur. MM' da kemikiliğinde normal olmayan fenotip gösteren plazma hücrelerinin oranı yaklaşık % 90' dır ve MGUS' da bu oran çok daha düşüktür.

Asemptomatik Multiple Miyelom: Paraproteinemi ≥ 30 g/l ve/veya kemik iliğindeki klonal plazma hücreleri $\geq 10\%$, paraprotein kaynaklı organ hasarı olmamalıdır.

Semptomatik MM: Serum ve/veya idrarda monoklonal bir protein bulunması, kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin olması ve paraprotein kaynaklı organ hasarı bulunması şeklinde tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmada monoklonal proteinin boyutu ve kemik iliğindeki plazma hücre infiltrasyonu düzeyi önemsizdir. Hastalığın yaptığı hasarlar, önemlidir. Bu hasarlar, (i) serum kalsiyumu >2.75 mmol/l, (ii) kreatinin >2 mg/dl, (iii) Hb' nin, normalin standart sınırının 2g/dl daha altında olduğu anemi şeklinde

tanımlanmıştır. Kemiklerde kırıklarla birlikte osteoliz ya da osteoporoz, amiloidoz görülür. Asekretuar MM, serum ve idrarda immüfiksasyonun negatif olması dışında, semptomatik MM' un karakteristiklerini gösterir (3).

Durie ve Salmon (7). tarafından yapılan sınıflamaya göre MM birbirlerinden prognostik açıdan farklı olan 3 evreye ayrılmıştır (Tablo 2.1.). Kriterler, klasik prognostik faktörler, tümör kitlesi ile bağlantılı olan β_2 -mikroglobülin ve karaciğerde interlökin-6 (IL-6) etkisi altında oluşan CRP' yi içermektedir. IL-6 miyelom hücrelerini uyaran önemli bir faktördür. CRP, genellikle IL-6 üretiminin bir belirteci olarak kullanılabilir (8). Miyelom hastalarında yaşam beklentisini araştırmak amacıyla, β_2 -mikroglobülin ve CRP' ni kullanılabilir (9). Ayrıca, periferik kandaki plazma hücrelerinin sayısı da prognostik bir anlama sahiptir. Son yıllarda, sitogenetik ve/veya moleküler genetik değişikliklerin çok büyük öneme sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu değişikliklerden, özellikle 13. kromozomun monozomisi ya da delesyonunun kötü prognoz habercisi olduğu saptanmıştır (10).

2.3. Tedavi

Bakteriyel enfeksiyonlar, MM hastalarındaki sık görülen ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Kemoterapi veya yüksek doz deksametazon ile tedavi edilen hastalarda, özellikle tedavinin ilk aylarında enfeksiyon oranı yüksektir. Tedavinin ilk aylarında profilaktik olarak Trimetoprim-Sulfametoksazol kullanılarak ağır bakteriyel enfeksiyonların oranı azaltılabilir (11).

Tablo 2.1. : Multiple Miyelom evrelendirmesi Durie ve Salmon (7).

Evre I	tüm kriterler uygun değildir
Hb > 10 g/dL Serum kalsiyum normal aralık içinde Osteoliz yok ya da 1 tek osteoliz Düşük paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG<50 g/dL, IgA< 30 g/dL, İdrarda hafif zincirler < 4g/gün	
Evre II	Evre I ve III arası bulgular
Evre III	En az 1 kriterin karşılanması gerekir
Hb < 8.5 g/dL Serum kalsiyumu > 3 mmol/L İleri düzeyde kemik lezyonları Yüksek paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG>70 g/dL, IgA> 50 g/dL İdrarda hafif zincirler >4 g/gün	
A serum kreatinini <2mg/dL, B serum kreatinini ≥ 2 mg/dL	

2.4. HLA ve Doku Tiplendirilmesi

2.4.1. HLA Gelişimi, Yapısı ve İşlevleri

Yaklaşık 100 yıl kadar önce araştırmacılar, farelerde spontan gelişen tümörlerin yine aynı farede kendiliğinden kaybolabildiğini fark edilince, bu tümörleri hasta fareden alıp sağlıklı fareye aktarma girişiminde bulunuldu. Ancak tümör transplantasyonu, farelerin çoğunda hüsrarla sonuçlandı. Akraba fareler arasında transplantasyonun başarılı olduğunun fark edilmesi, bugünkü bilgilerimizin temelini oluşturmaktadır (12).

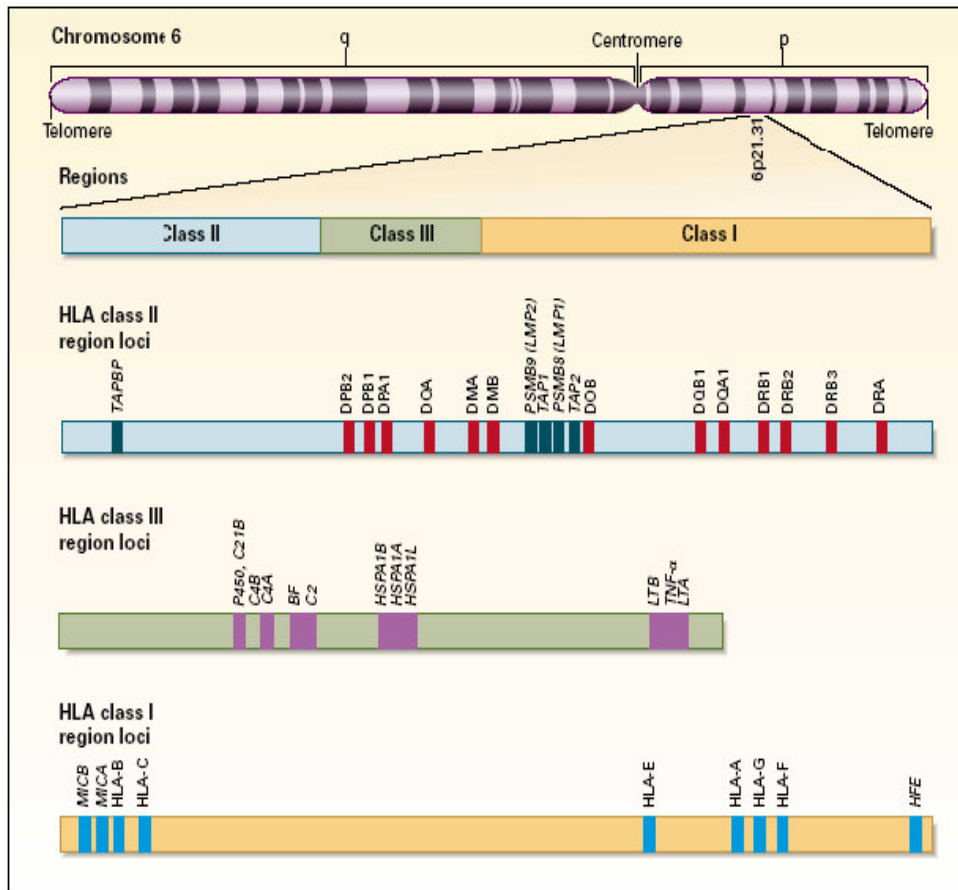
Bu sonuçları, doğal olarak doku naklindeki ret olayının, sadece tümör dokusuna karşı mı yoksa aynı zamanda sağlıklı dokulara karşı da olup olamayacağı sorusu izledi. Nitekim, birbirine çok yakın veya daha uzak akrabalık gösteren fareler arasında yapılan transplantasyon deneyleri, doku reddinde rol oynayan gen bölgelerinin saptanmasını sağladı. Böylece, farelerde bir bölgenin çok güçlü etkisi olduğu, bunun dışında yer alan 10-20 daha zayıf etkide bölgenin bulunduğu anlaşıldı ve bu genlerin tümüne doku uyum bölgesi (*tissue histocompatibility loci*) adı verildi. Farelerdeki bu ilk çalışmalar sonucunda, bu genlere histokompatibilite karşılığı olarak H-2 adı verildi (12).

İnsanlarda ise en güçlü etkiye sahip olan bölge, esas doku uyum bölgesi (*majör histocompatibility loci* = MHC) olarak adlandırılırken diğerleri de küçük doku uyum bileşkesi (*minör histocompatibility complex* = mHC) olarak tanımlandı (13). *Jean Dausset, Jan van Rood*, ve diğ. (14), multipar kadınlarda transfüzyon ve transplant alıcılarında alloantijenlerin varlığını ortaya koydular. Bu antijenler insan lökositleri üzerinde eksprese oldukları için *human leukocyte antigens* (HLAs) olarak adlandırıldı (14). MHC' yi oluşturan gen bölgesi bugün için oldukça iyi tanımlanmış bulunmaktadır (Şekil 2.1.).

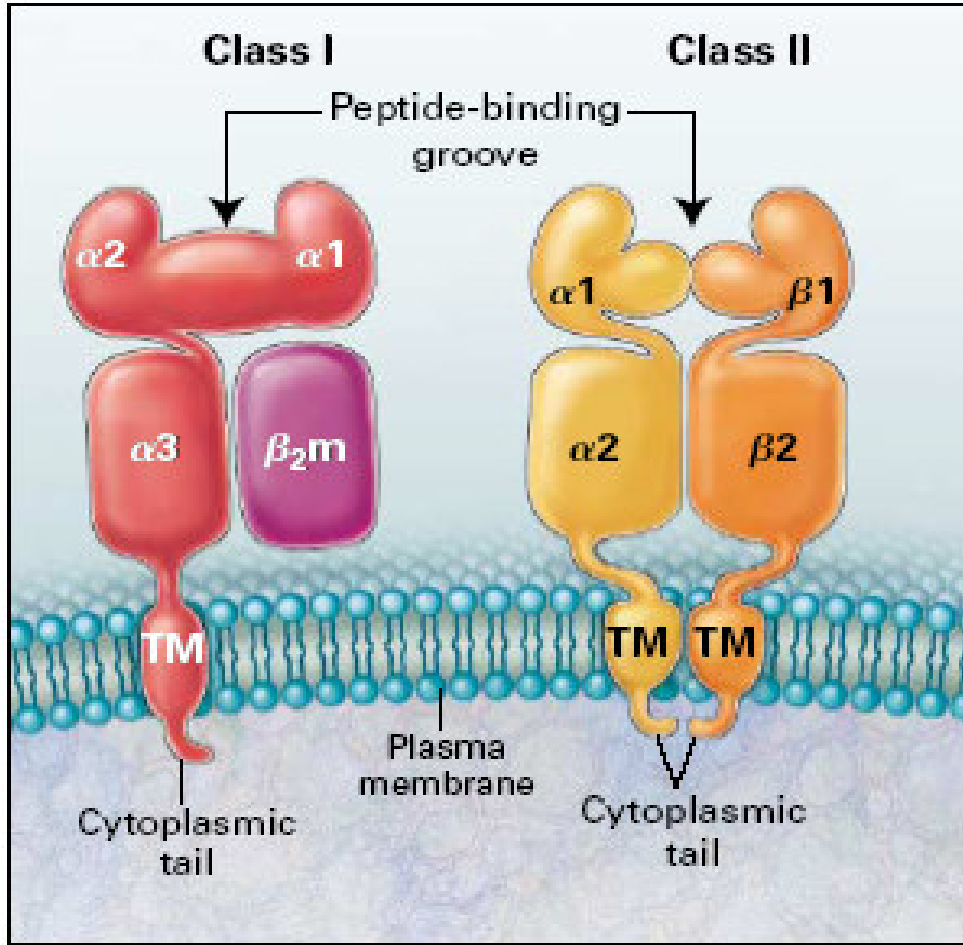
Klein (15), MHC antijenlerini ekspresyon özellikleri ve birbirleri ile ilişkilerine göre iki sınıfa ayırmıştır:

Sınıf I antijenler, tüm çekirdekli hücrelerin membranında taşınır ve CD8 (sitotoksik / supresör T) lenfositlerine peptid-MHC sınırlı immün yanıtın

ortaya çıkmasını sağlarlar. Sınıf I molekülünün, tüm bireylerde ortak olan, 15. kromozomda kodlanan ve hafif zincir (beta) özelliğinde bir alt birimi vardır: β -2 mikroglobulin. Bunun dışında 6. kromozom üzerindeki MHC bölgesi tarafından kodlanan bir ağır α zinciri bulunmaktadır (Şekil 2.2.). Ağır zincirleri kodlayan Sınıf I genleri HLA-A, -B, -C, -E, -F ve -G işlevsel HLA izoformlarını oluşturur. Bunlardan ilk üçü klasik Sınıf I antijenlerini sentezler.



Şekil 2.1. Major Histokompatibilite Kompleksi- Klein J Sato A (15)' den alınmıştır.

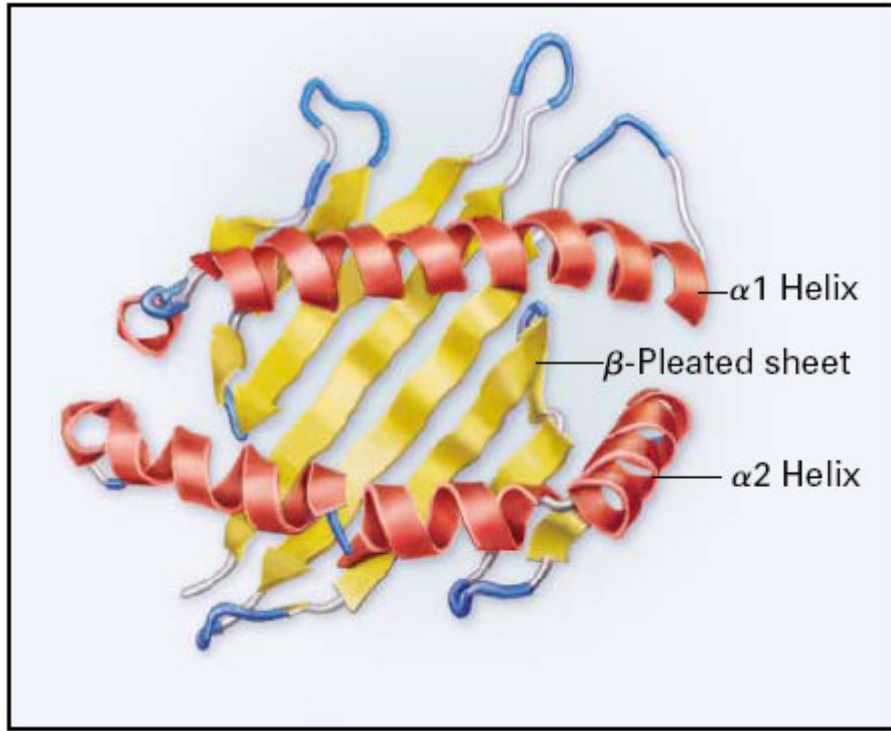


Şekil 2.2. HLA Sınıf I ve Sınıf II Molekülleri - Klein J Sato A (15)' den alınmıştır.

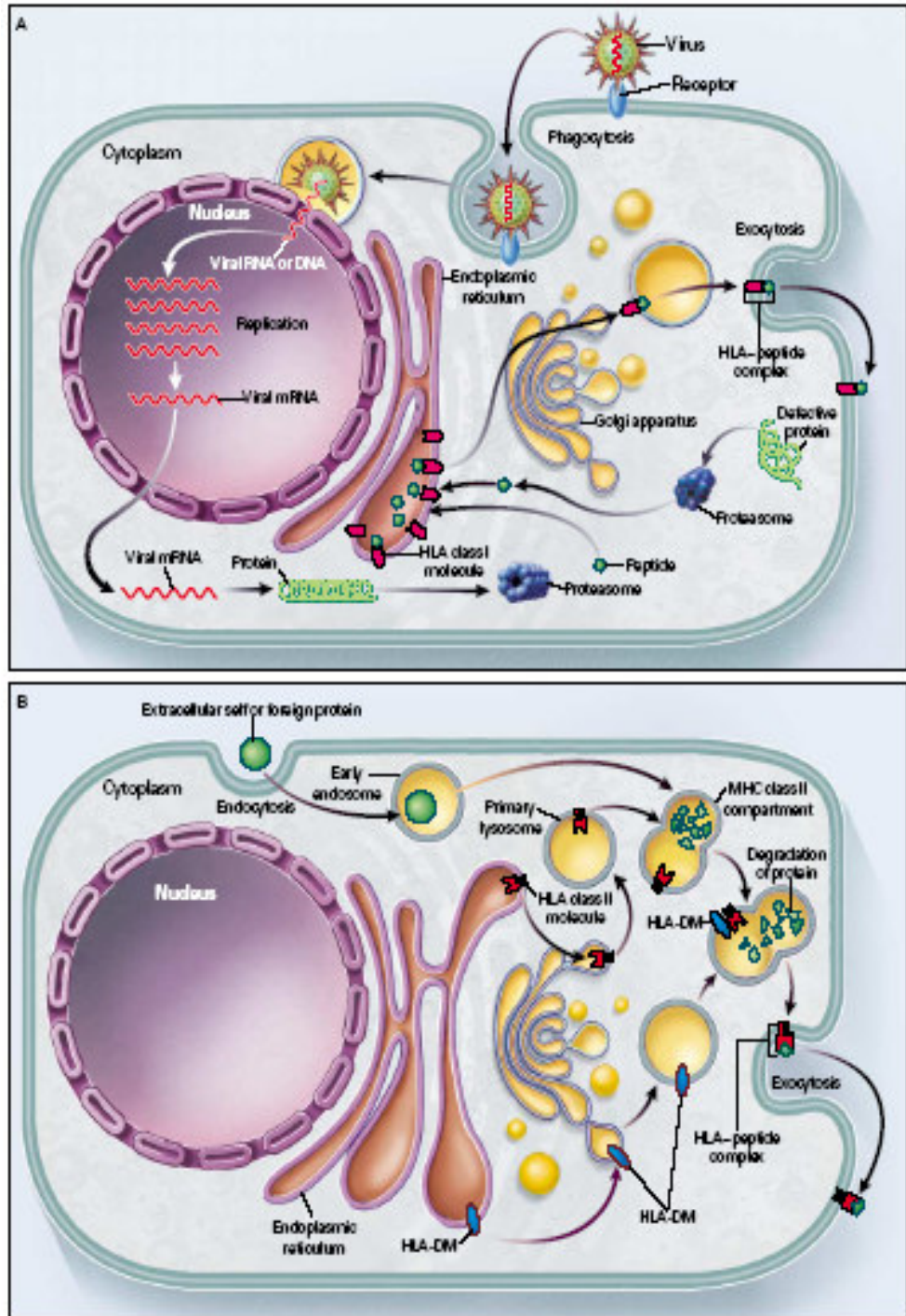
MHC Sınıf I moleküllerinin bir görevi, hücre içindeki peptidleri hücre yüzeyine taşımaktır. Burada amaçlanan, örneğin bir viral enfeksiyon sırasında sentezlenen viral peptidlerin hücre yüzeyine taşınmasını ve böylece bireye ait olmayan bu moleküllerin sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmasını sağlayarak enfekte hücrelerin öldürülmesine giden süreci başlatmaktadır (Şekil 2.3. ve 2.4.a.).

Sınıf II molekülleri ise, sadece bazı hücrelerin örneğin monositler, aktive T lenfositleri ve B lenfositleri ile Langerhans ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunabilmektedirler. Bu bölge genleri, 6. kromozom üzerinde yerleşmiş olan beş izoform (HLA-DM, -DO, -DP, -DQ ve DR) ve her birinin hem alfa hem beta zincir genleridir (Şekil 2.1., 2.2. ve 2.4.b.). Sonuçta klasik Sınıf II antijenleri olan HLA-DR, DQ ve DP' nin sentezlenmesini sağlarlar.

Sınıf II antijen ve genlerinin hepsinde ortak D harfinin bulunmasının nedeni bu antijenlerin varlığını gösteren serolojik yöntem dışında, farklı bir yöntem olarak hücre kültürüne dayanan bir çeşit *Mixed Lymphocyte Culture* (MLC) reaksiyonu ile gösterilen HLA-A, B ve C den sonra gösterilen antijenin, HLA-D olarak adlandırılmasından kaynaklanmaktadır. Daha ileriki tarihlerde HLA-DR ve DQ antijenleri tanımlanabilmiştir (14-15). HLA-DP için bu yöntem geçerli olamamıştır. HLA-DQ' nun α ve β zincirlerini sentezleyen genler, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 olarak adlandırılır. A1 ve B1 genleri peptid bölgelerini kodlarken, A2 ve B2 bölgeleri ise immunglobuline benzer yapıda molekülleri kodlar. DRB genlerinin ancak % 6 kadarı kodlama yapar ve ekson 1-6 olarak sıralanmışlardır. Ekson 1, sinyal peptidi için kodlama yaparken, ekson 3 korunan β_2 bölgesi, ekson 4-6 ise transmembran ve sitoplazmik bölümler için kodlama yaparlar (15).



Şekil 2.3. HLA ile Peptid Bağlanma bölgesinin şematik görünümü Klein J Sato A (15)' den alınmıştır.



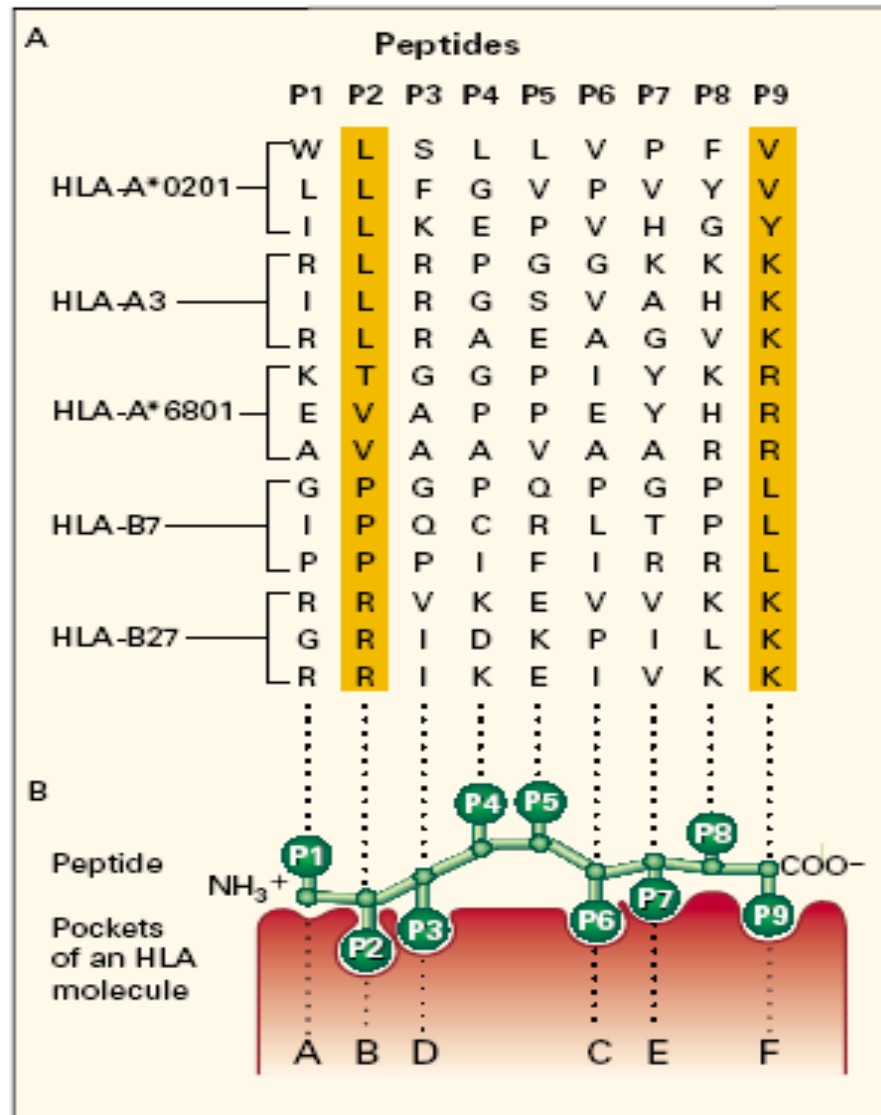
Şekil 2.4. HLA molekülünün endojen ve eksojen peptidler ile ilişkisi

a. HLA-Sınıf I molekülleri ile Endojen peptidlerin ilişkisi

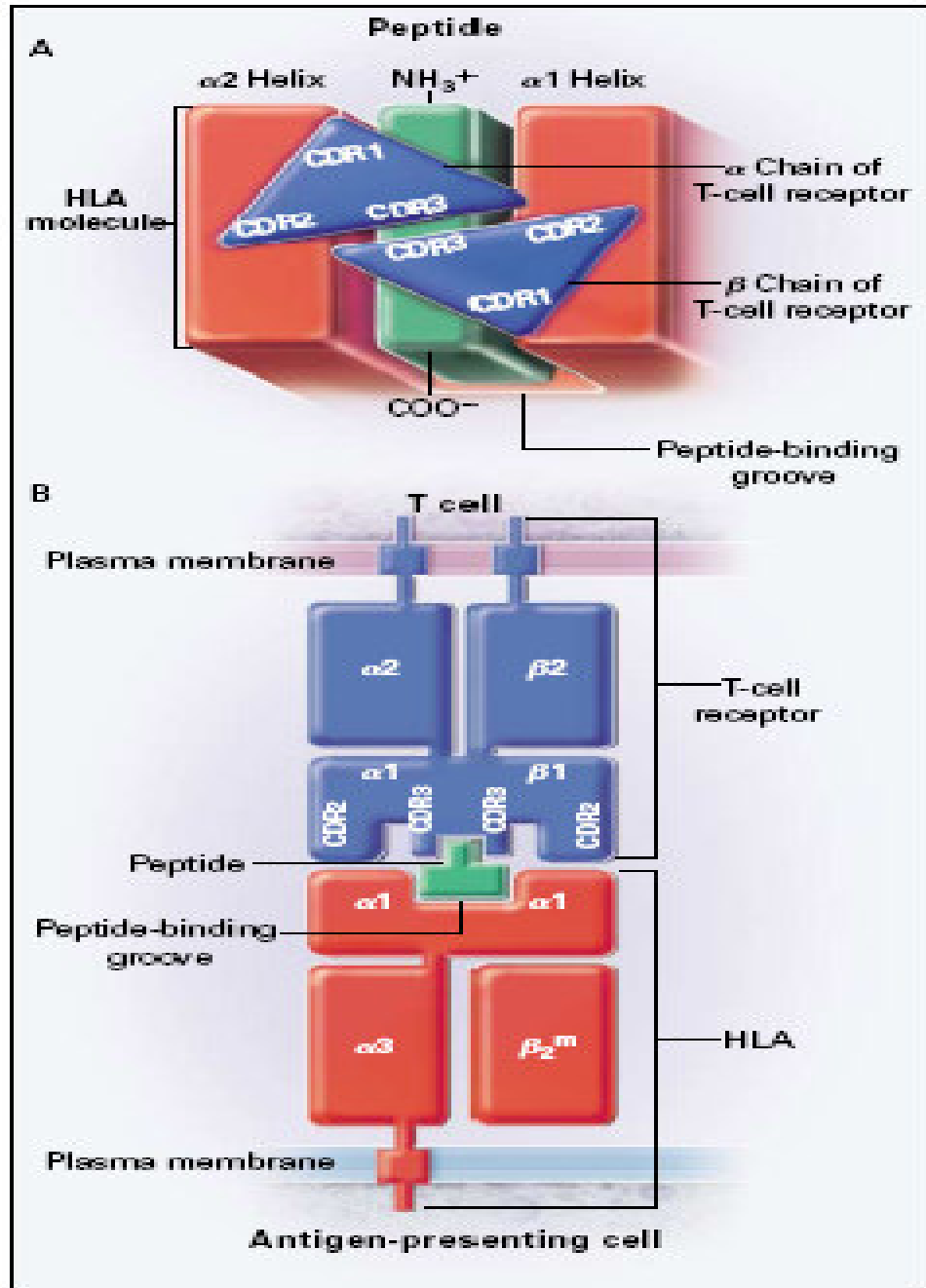
b. HLA-Sınıf II molekülleri ile eksojen peptidlerin ilişkisi - Klein J Sato A (15)' den alınmıştır.

Terminolojik olarak HLA-DRB1*0401 gibi bir örnek verildiğinde anlatılmak istenen şudur: Moleküler tiplendirme sonucunda Sınıf II' nin R ailesinde β_1 zincir geninde 0401 allelik varyantı saptanmıştır. Bu allele karşılık gelen bir serolojik antijen, HLA-DR 04' tür (15).

Sınıf II moleküllerinin de, Sınıf I moleküllerine benzer görevleri vardır. Burada en önemli farklılık: Sınıf I moleküllerinin genellikle endojen kökenli peptidleri, Sınıf II moleküllerin ise ekzojen kökenli peptidleri bağlayarak hücre membranına taşıması ve eliminasyonunda rol oynamalarıdır. Ayrıca, Sınıf I ve II moleküllerinin yapısal farklılıkları da bağlayacakları peptidin özelliklerini ve bağlanma gücünü farklı kılmaktadır. Sınıf I' in daha kıvrımlı ve uçları kapalı yapısı, Sınıf II' ye oranla daha küçük peptidleri bağlamaya olanak verir. Oysa, Sınıf II daha açık ve daha düz ucu ile büyük peptidleri, kenarları dışa taşsa da, bağlamaya uygundur. Monosit, B lenfosit gibi, Sınıf II molekülleri sentezleyebilen hücrelere fagositozla alınan ve lizozomlarda peptidlere parçalanan proteinler HLA-DM molekülünün yardımı ile Sınıf II molekülüne bağlanır. Oluşan MHC-peptid kompleksi, ekzositozla hücre membranına taşınır. Burada devreye CD4 yardımcı lenfositler girer. T lenfosit reseptörü ile Sınıf II molekülü arasında oluşan köprü sonucunda yardımcı T lenfositinden interferon sentezi başlar. İnterferon ise uyaran hücreden daha fazla Sınıf II molekülü yapılmasını dolayısıyla daha güçlü bir immün yanıtın ortaya çıkmasını sağlar (Şekil 2.4.b. ve Şekil 2.3. ve 2.6.). HLA molekülü üzerindeki küçük girintiler ve peptid bağlama noktaları Şekil 2.5.' te görülmektedir (15).



Şekil 2.5. HLA ile Peptid Bağlanma ilişkisi - Klein J Sato A (15)' den alınmıştır.



Şekil 2.6. HLA Sınıf I ile T-hücre reseptör bağlantısı - Klein J Sato A (15)' den alınmıştır.

2.4.2. Minör Doku Uyum Antijenleri (*Minor Histocompatibility Antigens*)

Minör doku uyum antijenleri (mHag), MHC moleküllerine bağlanan ve T-lenfositler tarafından tanınan immunojenik peptidlerdir. HLA uyumlu bireyler arasında yapılan nakillerde, *Graft Versus Host* Hastalığı (GVHH)' na rastlanılmasının nedenleri araştırılırken *Goulmy* ve diğ. (16), alıcı ve vericinin mHag arasında farklılıklarını saptamışlardır. Bu peptidler MHC' ye bağlanarak, antijenleri T lenfositlere tanıtırlar. Her bireyin farklı MHC antijenlerini taşıması nedeniyle, minör doku uyum antijenleri, farklı bireylerde farklı şekilde reaksiyona neden olurlar. Bu peptidler genel olarak Sınıf I moleküller aracılığı ile tanıtılır ve nakil yapılmış hastalarda, verici kaynaklı bu peptidlere özgün sitotoksik T lenfositler gelişebilir. Doku ve organ nakillerinde önemi gösterilmiş mHag' ler arasında HA-2, HA-3, HA-4, HA-5 ve H-Y sayılabilir. Bu antijenlerin tanınması, moleküler yöntemlerle mümkün olabilmektedir (17).

2.5. HLA Genlerinin ve Antikorlarının Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Serumda mevcut olan HLA antikorları genellikle kombine teknikler ile incelenir. Organ nakilleri ya da transfüzyonlar nedeni ile sensitize olan kişilerde serumda mevcut olan HLA antikorları geleneksel olarak komplemana bağlı lenfositotoksite yöntemi ile belirlenirdi; son zamanlarda daha duyarlı ve güvenilir olan ELISA ve akım sitometresi tabanlı deneyler kullanılmaya başlandı (18).

Günümüzde pek çok laboratuvar HLA polimorfizmini moleküler metodlar kullanarak test etmektedir. Böbrek alıcıları gibi çok hızlı sonuç gerektiren örneklerde, PCR tabanlı sekans spesifik primer analiz tekniği (PCR-SSP) kullanılır; eğer çok sayıda örneğin tiplendirilmesine ihtiyaç varsa (örneğin kemik iliği) PCR tabanlı sekans spesifik oligonükleotid probalar (PCR-SSO) kullanılarak tiplendirme yapılması tercih edilebilir (18).

2.6. Hastalık ve HLA İlişkisi

HLA antijenleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda yayın vardır. Bu tür çalışmalar, hastalığın risklerini ve koruyucu faktörleri saptamak, tedavileri planlayabilmek, genetik geçişli olup olmadığını anlamak ve sonuçta moleküler patogeneze ulaşmak amaçlarıyla yapılmaktadır (19).

HLA ve hastalık ilişkisi çalışmaları, bağlantı (*linkeage*) ve ilişki (*association*) şeklinde gruplandırılır. Ailesel veriler kullanılacaksa bağlantı, populasyon tabanlı veriler kullanılacaksa ilişki çalışmaları yapılır. Aile çalışmaları HLA lokusu ile hastalığı kontrol eden genler arasında bir beraberlik olup olmadığını ortaya koymakta yararlı olur. Populasyon çalışmaları bir hastalık ile HLA antijenleri arasındaki ilişki, hasta ve kontrol gruplarında yapılan çalışmalar sonucunda belirlenir (19).

HLA molekülleri, sadece hastalığa yatkınlığı gösteren bir özellik olup, genellikle hastalığın ortaya çıkmasına çok sayıda faktörün beraber bulunması neden olmaktadır. Sunulacak peptidleri ve dolayısıyla oluşacak immün yanıtın özelliklerini, HLA molekülleri kadar, antijenlerin işlenmesi sırasında oluşan peptidlerin yapısı da belirlemektedir. Bu nedenle, Sınıf II MHC genleri arasında yer alan ancak yapısal olarak onlara benzerlik göstermeyen ve antijen işlenmesinde rol alan LMP ve TAP genlerindeki çeşitliliğin de hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (20-21).

HLA' nın çeşitli hastalıklarla ilişkisi bazen antijen sunumundaki farklılıklar ile bazen de moleküler benzerlik veya taklit (*mimicking*) mekanizmaları ile izah edilmeye çalışılmıştır. Bu konuda şimdiye kadar çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür:

- Hastalık ile ilişkili genin HLA ile birlikte taşınması
- Moleküler benzerlik: Patojene ait bir antijen ile HLA arasında çapraz reaksiyon ve buna bağlı olarak kronik enflamasyonun meydana gelmesi
- HLA molekülüne bağlanan peptid ile HLA molekülünün yeni bir antijenik peptid oluşturarak immün sistemi uyarması sonucu hastalığa neden olması

- *Self* yapıların çeşitli nedenlerle değişikliğe uğrayarak immün sistemi uyarması
- Patojenlere ait antijenlerin HLA tarafından yetersiz sunumu.
- Timusta seleksiyona uğrayan otoreaktif T lenfositleri, *self* immüniteyi HLA düzeyinde değiştirirler ve immün cevabın azalmasına neden olurlar (21-22).

Otoimmün hastalıklarının çoğunun HLA ile ilişkisi bulunmaktadır. Yani belli hastalıklar belli alelleri taşıyan bireylerde daha sık görülür. HLA hastalık ilişkisi; Romatoid Artrit (RA), İnsüline Bağımlı (*IDDM*) Diyabet Hastalığında, Behçet Hastalığında, Ankilozan Spondilitte gösterilmiştir (21).

Yazıcı H. (23). Ersoy F ve diğ. (24), Behçet hastalığı ile B5 aleli arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. B5 in alt tipi B51 ile Behçet Hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren farklı toplumlardan birçok yayın yapılmıştır (25-27).

Ankilozan Spondilit' in (AS) prototipini oluşturduğu seronegatif spondilo-artropatilerde (SPA) enflamatuvar periferik ve aksiyel eklem tutulumu ve HLA-B27 doku antijeni arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (28-29). İnsüline Bağımlı (*IDDM*) Diyabet Hastalığı ile de HLA molekülü ilişkilendirilmiştir: HLA Sınıf II bölgesindeki 4 genin (LMP2, LMP7, HLA-DRB1, HLADQB1) polimorfizmine bakılmıştır. LMP7 polimorfizmi ile *IDDM* arasında güçlü bir ilişki saptanırken; LMP2 polimorfizmi ile *IDDM* arasında sadece HLA DR4- DQB1*0302 haplotiplerini içerenlerde ilişki saptanmıştır (20).

MM' un, genetik geçişli olabileceğine ilişkin birçok yayın yapılmıştır. Bunlar arasında, MM tanılı tek yumurta ikizlerini ilk kez *Judson* ve diğ. (30), bildirmişlerdir. Bu çalışmada, ikizlerin doku tipleri A2, B7, B18 ve Cw5 olarak gösterilmiştir. *Comotti* ve diğ. (31), MM' lu tek yumurta ikizlerini rapor etmişlerdir. Ailesel geçişi gösteren başka bir çalışma *Grosbois* ve diğ. (32), tarafından yapılmıştır. Burada MM hastalığı görülen 15 ailenin 10'u ikiz kardeştir. MM' da ailesel geçişi gösteren bir diğer çalışmayı da *Mollée* ve diğ. yapmıştır (33). Burada Sınıf I lokusundaki HLA-A2 antijeninin iki ailede de görüldüğünden bahsedilmiştir.

MM ile HLA antijenleri arasında ilişki gösteren çalışmalar bulunmaktadır:

Ludwig ve Mayer' in (34), 1982 yılında yaptıkları çalışmada MM lu hastalar (n=68) ile kontrol grubunun (n=3000) HLA antijen frekanslarını karşılaştırmışlardır. Karşılaştırmayı standart lenfositotoksitite deneyi ile yapmışlar; ve HLA-A lokusunun 14 antijenine (A1, A2, A3, Aw23, Aw24, A25, A26, A11, A28, A29, Aw30, Aw31, Aw32, ve Aw33) HLA-B lokusunun 18 antijenine (B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B17, B18, B27, B37, B40, Bw16, Bw22, Bw35, Bw41, Bw49, ve Bw50) bakmışlar; bunlar arasında MM ile HLA-B5 arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$ relatif risk = 1,69).

Tiwari ve Terasaki (35) 1985 yılında farklı ülkelerde yapılan HLA-MM ilişkisini irdemişler ve bu kombine çalışmalarda MM'da HLA-B5'in anlamlılığının arttığını rapor etmişlerdir (Bu çalışmanın detayları tablo.2.6 'da görülmektedir).Ve

“Bertrams ve diğ. 40 Alman hastanın HLA-B12 frekansını (%35) karşılaştırdıkları 143 kontrol grubunun (%9,1) frekansından, yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p<0,0005$). Buna rağmen başka bir çalışmada benzer sonuçlar gösterilememiştir. Smith ve diğ. Amerikalı 12 siyah hasta ile çalışmışlar, HLA-B5 antijeninin frekansını hastalarda (%0) kontrol grubundan (%9) daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark bulamamışlardır.”

şeklinde bahsedilmiştir.

Zaraisky ve Podoltseva (36), 1998 yılında yaptıkları çalışmada MM' lu hastaların (n=76) ve kontrol grubunun (n=865) antijen frekansını standart lenfositotoksitite deneyi ile karşılaştırmışlar ve HLA-B13 antijeninin MM ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir.

2002 yılında *Patel* ve diğ. (37), tarafından yapılan çalışmada, MM (n=62) ile kontrol grubunu (n=100) karşılaştırıldığında, MM ile HLA-B18 aleli

arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$; ve *Odds* oranı = 6,3 güven aralığı 1,013-39,727). HLA-A, -B, -C, tiplendirmesini standart lenfositotoksitite deneyi ile, Sınıf II antijenlerini (-DR, -DQ) hem lenfositotoksitite , hem de B hücreleri *immunobead* leri kullanarak izole edip immunfluoresan mikroskopta bakmışlardır.

2003 yılında Kayaoğlu ve diğ. (38) yaptıkları çalışmada MM (n=31) ile kontrol grubunu (n=59) karşılaştırmışlar HLA-A11'i MM için kontrol grubundan üç kat daha fazla frekansta görmüşler ve genetik marker olabileceğinden, HLA-A28, HLA-A31, ve HLA-DR11' in kontrol grubunda frekanslarını yüksek bulmuşlar, bunların da koruyucu etkisinin bulunduğu söz etmişlerdir.

HLA-Cw2 aleli olan MM' lu olgularda, beyaz ırka göre siyah ırkın daha fazla risk taşıdığını gösteren bir çalışma mevcuttur Siyahlarda relatif risk (RR) 5,7, beyazlarda 2.6' dır (39). *Leech* ve diğ.(41)' nin 1983'te, Amerikalı zenci ırkta yaptığı çalışmada, MM' lu erkek hastalarda HLA-Cw5 frekansı yüksek bulunmuştur. Çalışmada Cw5, 22 hastanın 4'ünde gözlenirken 138 kontrol grubunun, yalnızca 2 tanesinde gözlenmiştir. Fakat, *Wadee* ve *Dunn* (41), 1991' de yaptıkları çalışmada, Güney Afrika zencilerinde aynı ilişkiyi gösterememişlerdir.

Tablo.2.6. Toplumlara göre HLA-B5 MM ilişkisi Tiwari ve Terasaki (35)'den alınmıştır.

Ülke/Populasyon	Hastalar		Kontroller				
HLA-B5	n	%+	n	%+	RR	X ²	Ref.
Amerika	32	16	914	9	2,06	2,47	40
Amerika	11	64	100	2	66,61	26,34	42
	43	28	1014	8	4,77	15,12	
	Heterojen X ² (1df)					13,69	
Rusya	67	16	600	14	1,21	0,31	43
Benelüks	23	15	285	12	1,43	0,41	44
Benelüks	30	23	533	9	3,14	6,87	45
	53	20	818	10	2,32	6,87	
	Heterojen X ² (1df)					1,25	
İngiltere	63	16	83	4	4,16	5,76	46
Fransa	60	25	172	14	2,06	3,98	47
Fransa	33	6	200	8	0,88	0,04	48
	93	18	372	11	1,69	2,73	
	Heterojen X ² (1df)					1,28	
Batı Almanya	40	3	255	11	0,34	2,19	49
Avusturya	68	16	3000	17	0,96	0,01	34
İsviçre	14	36	305	22	2,07	1,85	50
	441	18	6447	14	1,72	15,17	
	Heterojen X ² (10df)					35,05	

3. BİREYLER ve YÖNTEMLER

3.1. Bireyler

Daha önce HLA'sı çalışılmış MM hastalarının ve sağlıklı kontrollerin sonuçları, retrospektif olarak değerlendirildi. Allojenik ve otolog kök hücre transplantasyonu için HLA antijenleri çalışılan 92 MM' lu hastadan, 67' sinin HLA tayinleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında bakıldı; 12 hastanın HLA sonuçları Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji Ünitesinden, 13 hastanın HLA sonuçları Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Doku Tiplendirme Laboratuvarlarından elde edildi. 341 sağlıklı kontrol grubunun HLA tiplendirmeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarlarında çalışıldı. Kontrol grubu olarak alınan bireyler, kemik iliği transplantasyonu planlanan hastaların donör olarak HLA tiplendirmesi yapılan sağlıklı aile fertleri arasından her aileden bir kişi olmak üzere seçildi.

3.2. Yöntemler

Hasta ve kontrollerin alındığı üç laboratuvar da DNA kaynaklı tiplendirme kullanılmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Laboratuvarındaki tüm hasta ve kontrol örneklerinde, Sınıf I alelleri için hem sitotoksitite deneyi (Biotest, Almanya) hem de DNA kaynaklı tiplendirme (*PCR-SSP*, *Olerup*, Almanya) yapılmıştır. Sınıf II alelleri için düşük çözünürlükte tiplendirme (*PCR-SSP*, *Olerup*, Almanya) yapılmıştır .(AÜ EFl akreditasyonu bulunmaktadır.)

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarında çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, Sınıf I ve Sınıf II alelleri için düşük çözünürlükte tiplendirme (*PCR-SSP*, *Olerup*, Almanya) yapılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Temel Onkoloji Enstitüsü doku tiplendirme laboratuvarında, tüm hastalarda, Sınıf I ve Sınıf II alelleri için düşük çözünürlükte tiplendirme (*PCR-SSP*, *PEL-FREEZ*, Amerika) yapılmıştır.

İstatistiksel hesaplama için, SPSS 11.5 yazılımı kullanılmıştır. Nitel veriler için hasta ve kontrollerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi, sürekli veriler için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Riski değerlendirmek için alellerin *odds* değeri ve *odss* değerinin hesaplanamadığı durumlarda relatif risk değeri kullanılmıştır.

3.2.1. HLA Tayini

Bu çalışmada PCR –SSP (Sequence spesifik primer) yöntemi ile HLA-A, HLA-B, HLA-DR antijenleri tespit edildi. Önce test edilecek hasta ve sağlıklı kontrol grubundan *EDTA* içeren tüpe 4ml kan örneği alınarak Genom-6 (DNA izolasyon cihazı) ile DNA izolasyonu yapıldı. DNA izole edildikten sonra aynı gün inceleme yapılacaksa +4 °C de, daha sonra işlem yapılacaksa –20 °C de saklandı.

Tiplendirme yapılacak lokusa göre yeterli miktarlarda Master-mix, distile su izole edilen DNA ve taq polimeraz eklenerek elde edilen karışım, içinde .sekans-spesifik primerler bulunan kuyulara dağıtılarak PCR işlemi uygulandı (94 °C 10 dk., 94 °C 10sn., 65 °C 60 sn., 94 °C 10 sn., 61 °C 50 sn., 72 °C 30 sn.). Lökosit (WBC) sayısına bağlı olarak kullanılan kandan elde edilen DNA miktarı (µl) ve distile su (dSU), *master mix*, *taq*, miktarları (µl) Tablo.3.1. ' de özetlenmiştir.

Tablo.3.1. Amplifikasyon değerleri tablosu

KİT	Kan (µl)- WBC Sayısı $10^3/(\mu\text{l})$	dSU (µl)	MASTER MIX (µl)	Taq (µl)	DNA (µl)
ABC/ABDR					
	350 +<2000 (BFU)	582	318	9	150
	350+<4000	582	318	9	150
	350+>4000	682	318	9	50
	200+>4000	657	318	9	72

PCR ile çoğaltılabilinen amplikonların tesbit edilebilmesi için ürünlere %1,5' luk agarozda *Etidium Bromür* içeren *Tris Buffer EDTA* tamponunda

elektroforez işlemi uygulandı (150 volt, 15-20 dk.); ve ultra viole ışığında görünür hale gelen özgün bantlar fotoğraflanarak kayda alındı, *Score* yazılımı kullanılarak mevcut HLA alelleri tesbit edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunda 59 erkek (%64), 33 kadın (%35), kontrol grubunda 166 erkek (%49), 175 kadın (%51) birey bulunmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 54 kontrol grubunun yaş ortalaması 48 dir. Hastaların ve kontrollerin yaş ve cinsiyet dağılımları ayrıntılı olarak Tablo 4.1. de özetlenmiştir.

Hastaların immunglobulinleri incelendiğinde 31 hastada IgG, 8'inde IgA, 2'sinde IgM, 4'ünde hafif zincir tipinde olduğu, hafif zincirleri ise 30 hastada kappa, 18 hastada lambda saptanmıştır. Kayıtlarına ulaşılabilen 40 hastadan 5'inin evre I ve 5'inin evre II, 30'unun evre III olduğu bulunmuştur (Bkz. Ek 1).

Hasta ve kontrol gruplarının, Sınıf I (A, B ve C) ve Sınıf II (DR) alelleri ile ek tablolarda, (Bkz. Ek 1) alellerine göre frekansları, *odds* oranları tablo 4.2.-4.4.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki cinsiyet ve yaş karşılaştırılması.

Grup	Cinsiyet	Ortalama Yaş	sSapma	Sayı
MM	Erkek	53	8,6460	59
	Kadın	54	13,014	33
	Toplam	53	10,319	92
Kontrol	Erkek	50	13,712	166
	Kadın	47	14,183	175
	Toplam	48	14,025	341

MM hasta grubunun (n=92) yaş ortalaması 53 iken ; sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 48'dir

Hasta ve kontrol grubundaki antijen frekansları yüksek olan antijenlerin ikili ve üçlü birlikteliğine de bakılıp; anlamlı çıkanların sonuçları SPSS 11,5 yazılım programı ile değerlendirildi. İkili ve üçlü birlikteliklerin sonuçları tablo.4.2.'de detaylı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4.2. MM ve kontrol grubundaki antijen birlikteliklerinin görülme sıklığı.

Aleller	Hasta Sayısı		Kontrol Sayısı		P-değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Var	Yok	Var	Yok			
A3B51	3	88	33	287	0,06	0,296	0,089-0,990
B35DR11	14	77	18	302	0,04	3,051	1,453-6,406
A2A2	8	83	4	316	0,01	7,614	2,238-25,904
B35B35	10	81	2	318	0,001<	19,630	4,218-91,350
DR11DR11	4	87	1	319	0,009	14,667	1,618-132,910
A11B35DR11	7	62	5	170	0,042	3,839	1,175-12,541
A24B35DR11	7	62	6	169	0,053	3,180	1,029-9,831

Hastalardaki A3B51 ($p=0,06$, $OR=0,296$, %95 G.A.=0,089-0,990) ve A24B35DR11 ($p=0,053$, $OR=3,180$, %95 G.A.=1,029-9,831) birliktelikleri kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark çıkmamasına rağmen ;sonuçların anlamlılığa yakın düşük bulunması dikkat çekmektedir. B35DR11, A11B35DR11 antijenlerinin birlikteliği ve A2, B35, DR11 antijenlerinin homozigotluğu hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur: B35DR11 ($p=0,04$, $OR=3,051$, %95 G.A.=1,453-6,406),. A2A2 ($p=0,01$, $OR=7,614$, %95 G.A.=2,238-25,904), B35B35 ($p=0,001<$, $OR=19,630$, %95 G.A.=4,218-91,350),. DR11DR11 ($p=0,009$, $OR=14,667$, %95 G.A.=1,618-132,910) A11B35DR11 ($p=0,042$, $OR=3,839$, %95 G.A.=1,175-12,541)

Tablo 4.3. MM ve kontrol grubunda HLA-A lokusunda kodlanan antijenlerin görölme sıklığı.

Alel	Hasta Sayısı		Kontrol Sayısı		P-değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Var	Yok	Var	Yok			
A1	12	80	64	261	0,192	0,612	0,314-1,190
A2	45	47	134	191	0,189	1,365	0,858-2,172
A3	21	71	82	243	0,737	0,877	0,507-1,515
A9	0	92	2	323	1,000	1,285*	1,221-1,353
A10	0	92	11	314	0,074	1,293*	1,227-1,363
A11	15	77	46	279	0,728	1,182	0,626-2,230
A19	0	92	1	324	1,000	1,284*	1,220-1,351
A23	8	84	21	304	0,609	1,379	0,590-3,224
A24	28	64	79	246	0,292	1,362	0,817-2,272
A25	1	91	7	318	1,000	0,499	0,061-4,110
A26	10	82	40	285	0,847	0,869	0,417-1,812
A28	0	92	24	301	0,015	1,306*	1,236-1,379
A29	3	89	14	311	0,654	0,749	0,210-2,664
A30	4	88	16	309	1,000	0,878	0,286-2,693
A31	1	91	13	312	0,321	0,264	0,034-2,043
A32	6	86	24	301	0,957	0,875	0,347-2,209
A33	7	85	15	310	0,290	1,702	0,672-4,308
A34	1	91	2	323	0,528	1,775	0,159-19,793
A36	1	91	0	325	0,221	4,571*	3,812-5,482
A43	0	92	3	322	1,000	1,286*	1,221-1,354
A66	0	92	1	324	1,000	1,284	1,220-1,351
A68	3	89	2	323	0,074	5,444	0,896-33,08

Hastalarda A9, A10, A19, A28, A43 antijenleri mevcut değildir. Kontrollerdeki antijenler ile karşılaştırıldığında sadece A28 antijeni için anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaların diğer HLA-A lokusu antijenleri ile kontroller arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo.4.3).

* Relatif risk değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4.4. MM ve kontrol grubunda HLA-B lokusunda kodlanan antijenlerin görölme sıklığı

Alel	Hasta Sayısı		Kontrol Sayısı		P-değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Var	Yok	Var	Yok			
B5	1	91	5	320	1,000	0,703	0,081-6,096
B7	5	87	18	307	1,000	0,980	0,354-2,716
B8	9	83	27	298	0,837	1,183	0,535-2,612
B13	9	83	14	311	0,076	2,409	1,007-5,759
B14	4	88	13	312	0,774	1,091	0,347-3,429
B15	4	88	6	319	0,238	2,417	0,667-8,753
B17	0	92	3	322	1,000	1,286	1,221-1,354
B18	11	81	46	279	0,712	0,824	0,408-1,663
B27	6	86	11	314	0,228	1,992	0,716-5,539
B35	26	66	105	220	0,460	0,825	0,496-1,374
B37	0	92	9	316	0,216	1,291	1,225-1,361
B38	9	83	21	304	0,390	1,570	0,693-3,556
B39	2	90	13	312	0,538	0,533	0,118-2,407
B40	3	89	2	323	0,074	5,444	0,896-32,08
B41	5	87	19	306	1,000	0,926	0,336-2,550
B44	15	77	42	283	0,508	1,313	0,691-2,492
B45	1	91	1	324	0,393	3,560	0,221-57,47
B46	0	92	1	324	1,000	1,284	1,220-1,351
B47	0	92	1	324	1,000	1,284	1,220-1,351
B48	2	90	2	323	0,213	3,589	0,499-25,83
B49	7	85	28	297	0,925	0,874	0,369-2,070
B50	5	87	15	310	0,783	1,188	0,420-3,359
B51	18	74	100	225	0,048	0,547	0,311-0,964
B52	2	90	14	311	0,540	0,494	0,110-2,213
B53	0	92	4	321	0,580	0,382	0,020-7,161
B55	9	83	17	308	0,177	1,965	0,845-4,567
B56	2	90	1	324	0,124	7,200	0,646-80,30
B57	2	90	12	313	0,744	0,580	0,127-2,637
B58	1	91	6	319	1,000	0,584	0,069-4,915
B60	2	90	15	310	0,384	0,459	0,103-2,046
B61	2	90	4	321	0,617	1,783	0,321-9,894
B62	1	91	12	313	0,314	0,287	0,037-2,234
B63	5	87	6	319	0,070	3,056	0,911-10,24
B64	0	92	2	323	1,000	1,285	1,221-1,353
B65	1	91	4	321	1,000	0,882	0,097-7,988
B71	2	90	0	325	0,048	4,611	3,841-5,536
B78	0	92	1	324	1,000	1,284	1,220-1,351

HLA Sınıf I antijeni çalışılan 92 hastanın 18' inde (%20) 325 kontrolün 100' ünde (%31) HLA-B51 aleli mevcut olup bu alel için *odds* oranı

* Relatif risk değerleri hesaplanmıştır.

ve güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$, OR 0.547 %95 Güven Aralığı 0,311-0,964). HLA-B71 aleli 92 hastanın 2' sinde (%1) bulunduğu halde 325 kontrolün hiçbirinde mevcut değildir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$, RR 17,787, %95 güven aralığı 0,846-373,801). Diğer aleller için hastalarla kontroller arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5. HLA-DR lokusunda yer alan HLA-DRB₁ alellerinin MM ve kontrol grubunda görülme sıklığı

Alel	Hasta Sayısı		Kontrol Sayısı		P-değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Var	Yok	Var	Yok			
DR1	5	65	15	170	1,000	0,872	0,305-2,496
DR3	8	62	20	165	1,000	1,065	0,446-2,542
DR4	12	58	56	129	0,050	0,447	0,238-0,956
DR7	14	56	28	157	0,456	1,402	0,689-2,852
DR8	4	66	9	176	0,756	1,185	0,353-3,980
DR9	3	67	7	178	1,000	1,139	0,286-4,532
DR10	2	68	9	176	0,732	0,575	0,121-2,730
DR11	28	42	64	121	0,422	1,260	0,716-2,220
DR12	3	67	6	179	0,709	1,336	0,325-5,494
DR13	19	51	39	146	0,388	1,395	0,740-2,630
DR14	8	62	26	159	0,731	0,789	0,339-1,837
DR15	9	61	31	154	0,568	0,733	0,330-1,630
DR16	9	61	19	166	0,715	1,289	0,553-3,003
DR17	10	60	17	168	0,341	1,647	0,715-3,796
DR18	0	70	1	184	1,000	1,380*	1,280-1,489

HLA Sınıf II aleli çalışılan hasta grubu ile (n=70) kontrol grubu (n=185) karşılaştırıldığında hastalarda, HLA-DR4 aleli istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. Hasta sayısının yeterli olmayışı nedeniyle hastalık evreleri ve immünglobulin tipleri ile HLA alelleri arasında ilişki araştırılamamıştır.

* Relatif risk değerleri hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

MM (MM), kemik iliğinde (Kİ) yüksek oranda plazma hücre, litik kemik lezyonları ve serum ve / veya idrarda monoklonal immunglobulin varlığı ile karakterize neoplastik bir B hücre hastalığıdır.

Miyelomun ailesel geçişli olabileceğini *Judson* ve diğ.(30), *Comotti* ve diğ. (31), *Grosbois* ve diğ. (32), *Mollie* ve diğ. (33) göstermişlerdir. Tüm bu çalışmalarda ailesel miyelom' da çevresel ve genetik faktörlerin etkisi de araştırılmıştır. MM' de çevresel faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmüşse de yapılan aile çalışmalarında kan bağı olanlarda olmayanlara göre daha fazla MM görülmesi genetik geçişin rolü olduğunu göstermektedir. *Deshpande* ve diğ. (51) 1998 yılında yaptıkları literatür taramasında 75 ailevi miyeloma yayını saptamışlar ve bunların çoğunun kardeşlerde olduğunu bildirmişlerdir. *Horvitz* ve diğ. (52), DNA tamir genindeki primer bir defektin başlattığı protoonkogen ve tümör süpressör genlerdeki mutasyonlar sonucu bir genetik geçiş olabileceği hipotezini ileri sürmüşlerse de bu konu henüz açıklığa kavuşmamıştır. MM un bazı ırklarda ve bazı aileler ile bunların akrabalarında sık görülmesi HLA ile ilişkisinin araştırılmasına neden olmuş ve bu konuda değişik toplumlarda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. *Reiner* ve diğ. (53) yaptıkları çalışmada MM' un HLA A2, B8, DR3 haplotipi ile ilişkili ve otozomal dominant geçişli olduğunu ileri sürmüşler, ancak diğer aile çalışmaları ile ortak bir haplotip gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda miyelomun ailesel geçişli olduğu konusunda herhangi bir klinik araştırma yapılamamıştır.

Ludwig ve *Mayr* (34), 1982 de MM lu hasta (n=68) ve kontrol grubu (n=3000) ile yaptıkları çalışmada herhangi bir farklılık gözlemlememişken; Literatürlerden verileri toplayarak yaptıkları meta analizde (379 MM ve 5041 kontrol) HLA-B5'in kontrol grubuna göre ilişkisini saptamışlardır ($p<0,05$ ve relatif risk 1,69). *Ludwig* ve *Mayr* (34)'in yaptıkları çalışmada standart lenfositotoksitite deneyi ile HLA-A lokusunda 14 antijeni (A1, A2, A3, Aw23, Aw24, A25, A26, A11, A28, A29, Aw30, Aw31, Aw32, ve Aw33), HLA-B lokusunda ise 18 antijeni (B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B17, B18, B27, B37, B40, Bw16, Bw22, Bw35, Bw41, Bw49, ve Bw50), tiplendirmişlerdir. Biz

farklı olarak kendi çalışmamızda hem sitotoksitite deneyi, hem de DNA kaynaklı düşük çözünürlükte tiplendirme yaparak, antijenlerin alt gruplarını tiplendirip; MM ile HLA ilişkisini araştırdık. Ve HLA-B5 antijeninin bir alt grubu olan HLA-B51'in ($p < 0.05$, OR 0.547 %95 Güven Aralığı 0,311-0,964) p değeri ve güven aralığını kontrol grubuna göre koruyucu yönde anlamlı bulduk.

Farklı ülke ve toplumlarda HLA-B5 ile MM ilişkisini irdeleyen bir başka çalışma da 1985 yılında Tiwari ve Terasaki (35) yapmışlardır Tablo.2.6.'da görüldüğü üzere: Amerika'da hastalar ($n=32$ %28), kontrole göre ($n=914$ %8), Rusyada hastalar ($n=67$ %16), kontrole göre ($n=600$, %14), Benelüks' de hastalar ($n=53$, %20) kontrole göre ($n=818$, %10), İngiltere'de hastalar ($n=63$, %16), kontrole göre ($n=83$, %4), Fransa'da hastalar ($n=93$ %18), kontrole göre ($n=372$, %11), İsviçre'de hastalar ($n=14$, %36), kontrole göre ($n=305$, %22) daha yüksek görülmesine karşın; Batı Almanya'da hasta grubunda ($n=40$, %3) kontrol grubundan ($n=255$, %11) daha düşük frekanstadır. Görüldüğü üzere Batı Almanya'da HLA-B5 frekansının kontrol grubunda yüksek çıkması bizdeki sonuçlara benzemektedir; ayrıca Türk popülasyonunun büyük bir kısmının Almanya'da yaşadıkları düşünülürse, Almanya'daki popülasyonun HLA-B5 antijeninin kontrol grubunda daha sık görülme olasılığını destekleyici etkisinin olabileceği söylenebilir.

Zaraisky ve Podoltseva (36), 1998 yılında yaptıkları çalışmada HLA-B13 ile MM'un ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Hasta grubunu ($n=76$) ve kontrol grubunu ($n=865$), karşılaştırmak için lenfositotoksitite deneyi yapmışlardır. Bizim çalışmamızda HLA-B13 antijeni MM ile ilişkili bulunmamıştır ($p=0,076$, odds oranı 2,409 ve güven aralığı, 1,007-2,612).

Patel ve diğ. (37) 2002 yılında yaptıkları çalışmada HLA-B18 antijenini, MM ile ilişkili bulmuşlardır ($p < 0,05$; ve Odds oranı = 6,3 güven aralığı 1,013-39,727). Aynı zamanda HLA-B35'i de istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0264$) bulmuşlar fakat; bu HLA-B35 pozitif hastaların sayısının az sayıda ($n=3/62$) olmasından dolayı anlamlılığın doğru olmadığını ileri sürmüşlerdir. Güven aralığı değeri 0,6-232,9 olup, odds oranı (OR=11,8) anlamsızdır. HLA-B35 antijeni sıklığı için uygulanan fisher testinde p değeri

0,054 gibi sınırdan bulunmuştur. Aynı çalışmada Sınıf II antijenlerin bir çoğunun sıklığının hasta grubunda artmış olduğu; fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. HLA-DR1, -DR3, -DR8, DR10, DR11, -ve DR12 sıklıkları hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek; DR8 ve DR12'nin RR değeri 3.8 bulunan çalışmada HLA-A, -B, -C, -DR lokusundaki antijenler lenfositotoksitite deneyi ile tiplendirilmiştir. Bizim çalışmamızda HLA-B18 antijeni ile MM arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,712$, *odss* oranı= 0,8284, güven aralığı= 0,408-1,663). *Patel* ve diğ. (37) bulduğunun aksine bizim çalışmamızda HLA B35 frekansı hem hasta hem de kontrol grubunda yüksek olup istatistiksel olarak bir fark gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda Sınıf II alelleri içinde MM hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HLA-DR4'ün hasta grubunda kontrollere göre daha az bulunması nedeniyle MM'dan koruyucu etkisi olduğu ileri sürülebilir. Ancak daha fazla sayıda hastanın çalışılması gerekmektedir ($p=0,050$ OR=0,447, Güven aralığı=0,238-0,956).

Kayaoğlu ve diğ. (38) yaptıkları çalışmada MM ile HLA-11'i ilişkili bulmuşlar ve HLA-A28, HLA-A31, ve HLA-DR11'in koruyucu etkilerinin bulunduğu söz etmişlerdir. Çalışmalarında hem sitotoksitite deneyi, hem de DNA kaynaklı düşük çözünürlükte tiplendirme yaparak , MM'lu hasta grubu ile ($n=31$), kontrol grubunu ($n=59$) karşılaştırmışlardır. *Ludwig* ve *Mayr* (34), *Zarasky* ve *Podoltseva* (36), *Patel* ve diğ. (37), çalışmalarının aksine kullanılan tiplendirme yöntemlerinin burada bizim yöntemimiz ile benzer olmasına rağmen, bizim çalışmamızda HLA-A11 ile MM arasında bir ilişki gösterilememiştir ($p=0,728$, *Odss* oranı=1,182 ve güven aralığı= 0,626-2,230). Aynı zamanda bizim çalışmamızda HLA-A31 ($p=0,321$, *Odds* oranı=0,264, güven aralığı= 0,034-2,043) ve HLA-DR11 ($p=0,422$ *Odds* oranı= 1,260, güven aralığı= 0,716-2,220)'in koruyucu etkilerinin olabileceği görülmemesine rağmen; bizde de HLA-28'in ($p=0,015$, RR=1,306, Güven aralığı= 1,236-1,379) koruyucu etkisi görülmektedir.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki HLA-B5, HLA-B13, HLA-B18 sıklığı farklı bulunmamış, ayrıca daha önce yapılan çalışmaların aksine B5' in alt tipi olan B51 alelinin frekansı hastalarda kontrollerden

istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$, OR 0.548 %95 güven aralığı 0,311-0,965). HLA-B71, HLA-B70 antijenin bir alt tipi olup; HLA-B15 grubundaki aleller tarafından kodlanır. Hasta grubundaki HLA-B71 antijeni de kontrollerden istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$, RR= 4,611, %95 güven aralığı 3,841-5,536). Bu alellin aksine toplumumuzda sık görülmeyen bir allel olması dikkat çekicidir. Olgu sayısının az oluşu nedeniyle kesin bir sonuca varmak mümkün değilse de hastalarımızda, diğer toplumlardaki gibi HLA B5 frekansının artmadığı aksine daha düşük oranlarda bulunduğu görülmektedir.

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi; HLA polimorfizminde etnik kökenin ne derece etkili olduğunu bize göstermektedir ; ayrıca kullanılan yöntemler, karşılaştırılan grup sayısı , yaş, cinsiyet , coğrafi faktörler, kalıtsal özellikler de sonuçlara etki etmektedir. Toplumlara göre allel frekans dağılımı değişmektedir. Hastalarda HLA-B51 antijeni (%15) kontrol grubundaki HLA-B51 antijeninden (%31) ve hastalarda HLA-A28 antijeni (%0) kontrol grubundaki HLA-28 antijeninden (%8) daha düşük yüzdede bulunması bu antijenlerin bulunmasının MM gelişimini negatif yönde etkilediğini düşündürmektedir. HLA-B71 frekansının hastalarda kontrollerden anlamlı olarak yüksek çıkmasının nedeni, seçilen kontrol grubunda allel dağılımının önemini ortaya çıkarmaktadır, ve bu tür hastalık HLA ilişkisi çalışmalarında sayıların yüksek tutularak mümkünse etnik kökenlerine göre gruplanarak karşılaştırma yapılmalı ya da toplumu temsil edebilecek homojen bir grup seçilmelidir (19).

Bazı aleller bazı hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur; örneğin HLA-B5 Behçet hastalığı ile, HLA-B27 ankilozan spondilit ile belirgin ilişki göstermektedir. Bu hastalıkların aleller ile ilişkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak çeşitli teoriler öne sürülmektedir. T hücrelerin timik eğitimden geçerken etkilenmeleri sonucu çoğu otoimmün hastalığa yatkınlığı artırıyor olabilir ya da patojen kaynaklı peptidi kendi peptidi gibi tanınmasının (moleküler mimikri) otoimmün hastalığa yatkınlığı arttırabildiği söylenmektedir (22).

MM etiyolojisinde de viral patojenlerin yer aldığına dair veriler bulunduğundan (54), MM ile HLA arasında bir ilişki bulunması öngörülebilir.

Sonuç olarak biz bu çalışmada MM' da HLA Sınıf I alelleri ile HLA Sınıf II alellerini kontrol grubu ile karşılaştırarak; alellerin frekanslarını araştırdık ve Türk toplumunda MM' a yatkınlık ile HLA alelleri arasında belirgin bir ilişki bulunmadığını saptadık. Buna karşın HLA-B51, HLA-A28, ve HLA-DR4 antijenlerinin varlığında , MM' dan koruyucu bir faktör gibi etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Hematoloji Bilim Dalında yapılan bir çalışmada allojenik kök hücre transplantasyonu yapılmış 6 MM hastasının iki'sinin sağ kalımlarının uzun sürmesi ve bu iki hastanın HLA-B51 ve HLADR4 antijenlerine sahip olması da bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (55).

HLA-hastalık ilişkileri araştırıldığında tek antijen ile yapılan çalışmalara kıyasla haplotipler ile ilişkilendirilen verilerin daha anlamlı olabildiği görülmektedir. Bunun olası nedeninin bir haplotip kalıtılırken bununla birlikte kalıtılan diğer genler olabileceği (non-HLA) düşünülmektedir. Bu çalışmaya alınan hastaların önemli bir bölümü retrospektif olarak değerlendirildiğinden aile çalışması ve dolayısı ile haplotip tayini yapılamamış ve HLA allel birliktelikleri ile sonuca gidilmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak çalışmanın devamında, daha yüksek sayıda olgunun alınmasının, mümkünse aile çalışmaları ile kalıtılan antijen / haplotip ile hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin, HLA-antijen / haplotipleri ile hastalığın ortaya çıkma yaşı, tipi, tedaviye yanıtı, gibi parametreleri arasındaki ilişkinin aranmasının yararlı olacağı kanısındayız.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Hasta grubunda 59 erkek (%64), 33 kadın (%36), kontrol grubunda 166 erkek (%49), 175 kadın (%51) birey bulunmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 53, kontrol grubunun yaş ortalaması 48' dir.
2. HLA-B5' in alt tipi olan B51 antijeni ($p<0.05$, OR 0.548 %95 güven aralığı 0,311-0,965), HLA-A28 antijeni ($p=0,015$, RR=1,306, Güven aralığı= 1,236-1,379) ve HLA-DR4 aleli ($p=0,050$ OR=0,447, Güven aralığı=0,238-0,956). hastalarda kontrollerden istatistiksel olarak düşük, bulunmuştur. Bu bulgular, ile olgu sayısının az oluşu nedeni ile kesin bir sonuca varmak mümkün değilse de bizim hastalarımızda, diğer toplumlardaki gibi HLA B5 frekansının artmadığı görülmektedir.
3. HLA-A28, HLA-B51 antijenleri ile HLA-DR4 alelinin MM – HLA ilişkisi açısından koruyucu etkileri gözükmemektedir.
4. HLA-B70 antijenin bir alt tipi olup; HLA-B15 grubundaki aleller tarafından kodlanan HLA-B71 antijeni de p değeri istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$, RR= 4,611, %95 güven aralığı 3,841-5,536) olmasına rağmen. HLA- B71 alellinin toplumumuzda sık görülmeyen bir alel olması dikkat çekicidir.
5. A3B51 ve A24B35DR11 birliktelikleri istatistiksel olarak p değeri anlamlı çıkmamasına rağmen ;sonuçlar anlamlılığa yakın bulunması dikkat çekmektedir. B35DR11, B35B35, DR11DR11 A2A2 A11B35DR11 antijen birlikteliklerinin bir arada bulunması durumunda MM riski arttığı görülmektedir.
6. Bu çalışmaya daha yüksek sayıda olgunun alınmasının, mümkünse aile çalışmaları ile kalıtılan antijen / haplotip ile hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin, HLA-antijen / haplotipleri ile hastalığın

ortaya çıkma yaşı, tipi, tedaviye yanıtı, gibi parametreleri arasındaki ilişkinin aranmasının yaralı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Sidl, S., Kaufmann, H., ve Drach J., New insights into the pathophysiology of multiple myeloma, Lancet oncol., 4,557-564, 2003.
2. Sezer, O., Multipl Miyelom, Güncel Tedavi., THD IV Hematoloji İlk Basamak Kurs Kitabı., S.40-42, 2004.
3. International Myeloma Working Group., Criteria for classification of monoclonal gammopathies., multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group., Br. J. Haematol., 121:749-757, 2003.
4. Drayson, M., Tang, LX., Drew, R., Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma, Blood , 97,2900-2902, 2001.
5. Terpstra, WE., Lokhorst, HM., Blomjous, F., Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma, Br J Haematol., 82, 46-49, 1992.
6. Kusumoto, S., Jinnai, I., Itoh, K., ve diğ., Magnetic resonance imaging patterns in patients with multiple myeloma, Br J Haematol, 99: 649-655, 1997.
7. Durie, BGM., Salmon, SE., A clinical staging system for multiple myeloma, correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival, Cancer., 36:842-854, 1975.
8. Tricot, G., Sawyer, JR., Jagannath, S., Desika, KR., Siegel, D., Naucke, S., Mattox, S., Bracy, D., Munhi, N., Barlogie, B., Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants, J.Clin. Oncol., 15, 2659-2666, 1997.

9. Bataille, R., Boccadoro, M., Klein, B., C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system, *Blood.*, 80, 733-737, 1992.
10. Zojer, N., Köninsberg, R., Ackermann, J., Fritz, E., Dallinger, S., Kromer, E., Kaufmann, H., Riedl, L., Gisslinger, H., Schreiber, S., Heinz, R., Ludwig, H., Huber, H., Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization, *Blood.*, 95, 1925-1930, 2000.
11. Oken, MM., Pomeray, C., Weisdorf, D., Bennett, JM., Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma., *Am. J. Med.*, 100, 624-628, 1996.
12. Beksac, M., HLA ve Doku tiplendirmesi., THD Kan ve Kemik iliği Transplantasyonu Kurs Kitabı., S42-49, 2004.
13. Marsh, P., Parham, L.D., The HLA Facts Book Academic Press., Human Leukocyte Antigens Determine Histocompatibility in Transplantation. S.5-6, 2000.
14. Abbas, AK., Lichtman, AH., Pober, JS., The Major Histocompatibility Complex., Cellular and Molecular Immunology (Ed Abbas, AK., Lichtman, AH., Pober, JS., W.B. Saunders Company., Philadelphia S63-78, 2000
15. Klein, J., Sato, A., HLA System First of Two Parts. *N. Eng. J. Med.* 343, 702-709, 2000.
16. Goulmy, E., Human minor histocompatibility antigens., New concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy, *Immunol Rev.*, 157, 125, 1997.
17. Bernard, J., Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods., XX. edition, W.B. Saunders Company Press, New York. S.936-941, 2001.

18. Turner, D., The human leucocyte antigen (HLA) system., *Vox Sanguinis.*, 87, (Suppl. 1), S.87-90, 2004
19. Dorak, T., Statistical Analysis in HLA and Disease Association Studies [online] [http:// dorak.mt.tripod.com](http://dorak.mt.tripod.com) [12/03/2005].
20. Deng, GY., Muir, A., Macloren, NK., Association of LMP2 LMP7 genes within the major histocompatibility complex with Insulin – dependent diabetes mellitus, population and family studies., *Am. J. Hum. Genet.*, 56, 528 – 534, 1995.
21. Shiina, T., Inoko, H., Kulski, J.K, An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations., *Tissue Antigens.*, 64, 631-639, 2004.
22. Klein, J., Sato, A., HLA System Second of Two Parts. *N. Eng. J. Med.*, 343, 782-785, 2000.
23. Yazıcı, H., Chamberlain, MA., Schreder, I., HLA antigens in Behçet' s disease., a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients., *Ann Rheum Dis.*, 39, 344-348, 1980.
24. Ersoy, F., Berkel, I., Firat , T., Kazokoglu, H., HLA antigens associated with Behcet' s disease., *Arch Dermatol.*, 113, 1720-1721, 1977.
25. Arber, N., Klein, T., Meinar, Z., Close association of HLA-B 51 and B52 Israeli patients with Behcet' s syndrome., *Ann Rheum Disorders* , 50, 1991.
26. Kera, J., Mizuki, N., Ota, M., Significant associations of HLA-B 5101 and B 5108, and lack of association of class II alleles with Behcet' s disease in Italian patients, *Tissue Antigens.*, 54, 565-571, 1999.
27. Mizuki, N., Ohno, S., Ando, H., Chen, L., Palimeris, GD., Ghiokas, E., Ishihara, M., Goto, K., Nakamura, S., Shinda, Y., Isobe, K., Ito, N., Inoko, A., strong association between HLA-B 5101 and Behçet' s disease in Greek patients, *Tissue Antigens*, 50, 57-60, 1997.

28. Ahern, JM., Hochberg, MC., Epidemiology and genetics of AS. *J Rheum*, 16, 22-28, 1988.
29. Khan, MA., An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondylocithropathies, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1, 1 – 10, 1992.
30. Judson, I.R., Witslaw, E., and Newland, A.C., Multiple myeloma in a pair of monozygotic twins, the first reported case, *Br J Haematol.*, 60, 551-554, 1985.
31. Comotti, B., Basson, R., Buzzetti, R., Finazzi, G., Barbul, T., Multiple Myeloma in a pair of twins, *Br J Haematol.* 65, 123-4, 1987.
32. Grosbois, B., Jegou, P., Attal, M., Payen, C., Rapp, M.J., Familial multiple myeloma, report of fifteen families, *Br. J. Haematol.*, 103, 696-703, 1998.
33. Molee, P.N., Taylor, K.M., Durrant, S.T., Wright, S., Familial myeloma, *Blood*. 94 (part 2 Suppl), 4574, 1994.
34. Lutwig, H. ve Mayr, W.R., Genetic aspects of susceptibility to multiple myeloma, *Blood.*, 59- 1286, 1982.
35. Tiwari ve Terasaki, HLA and Disease association, Springer Verlag, 1985.
36. Zraisky, M.I., Podoltseva, E. I., The role of HLA antigens in predicting the active course of multiple myeloma, *Trapevitcheskii Arkhiv.*, 70, 42-46, 1998
37. Patel, M., Wadee, A.A., Galpin, J., Gavalakis, C., Fourie, A.M., Kuschke R.H., Philip, V., HLA class I and class II antigens associated with multiple myeloma in Southern Africa. *Clin. Lab. Haem.*, 24, 215-219, 2002.
38. Kayaoğlu, S., Erer, B., Sarvan, F., Yücel, S., Erten, N., Yenerel, M., Sargin, D., The Association of HLA Class I Antigens and Class II

- Alleles with Multiple Myeloma in Turkey., *Blood, Abstract* (5226), 102, 11, 2003.
39. Leech, S.H., Bryan, C.F., Elston, R.C., Genetic studies in multiple myeloma., *Cancer.*, 51, 1408-1411, 1983
 40. Brown, LM., Linet, MS., Greenberg, RS., Siverman DT, Hayes RB, Swansan, GM., Schwartz, AG., Shoenberg, JB., Pottern, LM., Froumeri Jr., Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites, *Cancer.*, 85, 285-290, 1999.
 41. Wadae, A.A., Dunn, D.S., HLA-A-B and C polymorphisms in three major populations living in South Africa, *Gene Geography.*, 5, 23-32, 1991.
 42. Miller, WV.; HLA antijens and hematologic malignancy., *Arch Intern Med.*, 133, 397-399, 1974.
 43. Tananov, AT., Kutyna, RM., Turbina, NS., Abakumov, EM., Polyanska, AM., Isaev, VG., ve diğ., HLA antigens in patients with blood pathology., *Prob, Germatol, Pereliv, Krovi.*, 26, 8-12, 1981.
 44. Van, Camp, BGK., Cole, J., Peetermans, ME., HLA antigens and homogeneous immunoglobulins., *Clin., Immunol., Immunopathol.*, 7, 315-318, 1977.
 45. Festen, JJM., Marrink., J., Kaars Sijpesteijn, JA., Van, Loghem, E., Nijenhuis, LE., Mandema, E., A study on the association between myelomatosis and immunoglobulin allotypes, HLA, and, blood groups., *Immunogenetics.*, 3, 201-203, 1976.
 46. Mason, DY., Cullen, P., HLA antigens frequencies in myeloma., *Tissue antigens.*, 13, 233-235, 1979.
 47. Cassuto, JP., Piereschi, K., Mailoini, R., Dujardin, O., Ribeil, R., Masseyeff, R., Marqueurs HLA dans les myelomes et les

dysglobulinemies monoclonales beningnes., *Nouv., Presse., Med.*, 10, 252-253, 1981.

- 48 Saleun, JP., Youinou, P., Le, Goff, P., Lemenn, G., Morin, JF., HLA antigen and monoclonal gammopathy. *Tissue antigens.*, 13, 233-235, 1979.
- 49 Bertrams, J., Kuwert, E., Bohme, U., Reis, HE., Gallmeir, WM, Wetter, O., ve diğ., HLA anrigens in multiple myeloma., *Tissue antigens*, 4, 374-377, 1972.
- 50 Jeannet, M., Magnin, C., HLA antigens in hematological malignant diseases. *Eur., J., Clin., Invest.*, 2, 39-42, 1976.
- 51 Deshpande, H.A., Marino, P., Jan, N.A., Wiernik, P.H., Anticipation in familial plasma cell dyscrasis, *Br. J. Haematol.*, 103, 696-703, 1998.
- 52 Horvitz, R., Genetics of familial leukemia, *Leukemia.*, 11, 1347-1359, 1997.
- 53 Reiner, G., Ifrah, N., Chevallier, H., Four brothers with Waldenstrom' s macroglobulinemia, *Cancer.*, 64, 1554-1559, 1989.
- 54 Morgan, G.J., Davies, F.E., Linet, M., Myeloma aetiology and epidemiology, *Biomed Pharmacother.*, 56, 223 – 234, 2002.
- 55 Dalva, K., Çevirgen, T., Soydan, E., Ersoy, F., Beksac, M., HLA B51-DR04 phenotype which is an infrequent observation in Multiple Myeloma may be associated with longer disease free survival: preliminary results from two centers in Turkey Department of Pediatric Immunology, Hacettepe University, Department of Hematology, Ankara University, (Baskıya hazırlanıyor) 2005.

Ek.1.

SAYI	H-K	MA H-A	CHŞİVET YAŞ	HLA-A AÜTJEN I / AÜTJEN II	HLA-B AÜTJEN I / AÜTJEN II	HLA-DRB1 ALEL I / ALEL II	Ted. Yaşı	Ig-Tipi	Haffi zineir	Evr esi
41	MM	I la	E 63	1 33	14 57	Çalışım ad	62			III A
42	MM	I lk	E 60	1 3	18 63	Çalışım ad	59	IgG	kappa	III A
43	MM	I fd	K 69	2 33	14 71	Çalışım ad		IgG	kappa	
44	MM	I dk	K 62	2 3	7 63	Çalışım ad	59	IgG	lamb da	IIIB
45	MM	I at	E 58	2 30	8 13	Çalışım ad	57		lamb da	IIIB
46	MM	I mç	E 51	2 3	35 60	Çalışım ad	50	IgM	lamb da	IIIA
47	MM	I MD	E 63	11 24	35 44	Çalışım ad		IgG	kappa	
48	MM	I mt	K 80	2 3	44 44	Çalışım ad				
49	MM	I fg	E 54	23 36	19 52	Çalışım ad				
50	MM	I yk	E 54	2 3	61 71	Çalışım ad	53		kappa	III
51	MM	I st	K 43	24 32	35 51	Çalışım ad	31	IgG	kappa	IIA
52	MM	I sy		23 24	49 49	Çalışım ad				
53	MM	I fç	E 58	2 24	44 51	Çalışım ad				
54	MM	I kk	E 61	11 24	35 55	Çalışım ad		IgG	kappa	
55	MM	I ei	E 69	3 23	7 38	Çalışım ad				
56	MM	I ee		2 24	39 48	Çalışım ad				
57	MM	I me	E 47	1 2	7 35	Çalışım ad	46	IgA	lamb da	
58	MM	I my	K 55	24 18	38 38	Çalışım ad				
59	MM	I şm	K 55	2 13	44 44	Çalışım ad	36	IgA	kappa	IIIA
60	MM	I ca	E 55	2 40	44 44	Çalışım ad	59	IgA	lamb da	IIIA
61	MM	I AK	E 56	2 2	15 40	11 13				
62	MM	I NŞ	K 72	26 26	35 41	Çalışım ad				
63	MM	I AK	E 42	1 33	58 58	16 17			lamb da	
64	MM	I YO	E 43	3 33	8 65	07 13			kappa	
65	MM	I TB	E 63	2 2	18 44	Çalışım ad				
66	MM	I MKE	E 48	11 24	35 35	04 16	48	IgG	kappa	IIIA
67	MM	I ÖG	E 51	24 68	27 35	11 11	44	IgG	lamb da	I
68	MM	H SÖ	E 51	2 2	39 41	09 12				
69	MM	H MD	E 47	2 68	7 15	03 04			lamb da	
70	MM	H ÖY	E 62	11 11	35 35	11 11			kappa	
71	MM	H CK	E 37	30 31	13 55	Çalışım ad				
72	MM	H MA	E 55	2 26	8 44	01 03	48	IgG	Kappa	IIIA
73	MM	H AM	K 45	1 24	35 35	11 14	44	IgG	lamb da	I
74	MM	H İG	E 52	22 32	50 51	04 11				
75	MM	H HP	E 50	24 25	44 51	11 15				
76	MM	H ŞS	K 45	3 3	8 44	04 07				
77	MM	H HB	E 59	11 24	35 35	11 13				
78	MM	H MKE	E 59	2 33	51 56	14 15				
79	MM	H HASTA1	K 40	3 32	40 51	11 15				

Ek.1.

SAVI	H-K	MA	H-A	CHİSİVET	YAŞ	HLA-A AİTJEN I / AİTJEN III	HLA-B AİTJEN I / AİTJEN III	HLA-DRB1 ALEL I / ALEL II	Ted. Yaşı	Ig-Tipi	Hatıf zincir	Evresi
80	MM	H	HASTA	E	45	3	35	11	14			
81	MM	H	MÇ	K	63	2	27	03	14			
82	MM	H	ED	K	73	3	18	04	16			
83	MM	H	ZK	E	56	2	50	04	07			
84	MM	H	MÇ	E	66	11	35	11	11			
85	MM	H	FÖ	K	57	1	32	11	15			
86	MM	H	HA	K	59	2	35	13	15			
87	MM	H	SA	E	59	1	13	07	13			
88	MM	H	GA	K	59	3	35	11	16			
89	MM	H	FU	K	42	2	44	07	07			
90	MM	H	NS	K	50	26	13	27	07			
91	MM	H	CC	E	64	2	8	07	17			
92	MM	H	MM	E	44	1	41	04	13			
1	KONT.	I	Anne	K	31	24	34	15	11			
2	KONT.	I	Anne	K	47	9	35	çalışmadı	çalışmadı			
3	KONT.	I	Anne	K	29	1	5	04	11			
4	KONT.	I	anne	K	26	1	51	14	10			
5	KONT.	I	anne	K	34	2	44	çalışmadı	çalışmadı			
6	KONT.	I	anne	K	41	23	44	çalışmadı	çalışmadı			
7	KONT.	I	anne	K	36	24	41	çalışmadı	çalışmadı			
8	KONT.	I	anne	K	34	24	51	çalışmadı	çalışmadı			
9	KONT.	I	anne	K	65	2	18	çalışmadı	çalışmadı			
10	KONT.	I	anne	K	45	3	5	çalışmadı	çalışmadı			
11	KONT.	I	anne	K	1971	2	51	çalışmadı	çalışmadı			
12	KONT.	I	anne	K	1941	1	8	çalışmadı	çalışmadı			
13	KONT.	I	anne	K	1979	2	62	çalışmadı	çalışmadı			
14	KONT.	I	anne	K	1969	1	38	çalışmadı	çalışmadı			
15	KONT.	I	anne	K	22	1	51	çalışmadı	çalışmadı			
16	KONT.	I	anne	K	1949	26	38	çalışmadı	çalışmadı			
17	KONT.	I	anne	K	34	2	38	çalışmadı	çalışmadı			
18	KONT.	I	anne	K	1945	11	35	çalışmadı	çalışmadı			
19	KONT.	I	anne	K	1956	3	52	çalışmadı	çalışmadı			
20	KONT.	I	anne	K	1926	2	51	çalışmadı	çalışmadı			
21	KONT.	I	anne	K	1947	3	7	çalışmadı	çalışmadı			
22	KONT.	I	anne	K	1937	2	44	çalışmadı	çalışmadı			
23	KONT.	I	anne	K	1944	3	35	çalışmadı	çalışmadı			
24	KONT.	I	anne	K	1972	3	8	03	04			
25	KONT.	I	anne	K	1933	1	8	çalışmadı	çalışmadı			
26	KONT.	I	anne	K	1950	2	51	04	13			

Ek.1.

SAVI	H-K	MA	H-A	CİNSİYET	YAŞ	HLA-A		HLA-B		HLA-DRB1					
						AUTİJEN I	AUTİJEN II	AUTİJEN I	AUTİJEN II	ALEL I	ALEL II				
27	KONT.	I	anne	K	1969	1	23	35	49	çalışmadı	çalışmadı				
28	KONT.	I	anne	K	1942	26	26	51	51	çalışmadı	çalışmadı				
29	KONT.	I	anne	K	1925	1	11	14	35	çalışmadı	çalışmadı				
30	KONT.	I	anne	K	1946	2	3	44	60	04	07				
31	KONT.	I	anne	K	1953	1	33	35	35	04	11				
32	KONT.	I	anne	K	1938	1	24	18	35	03	11				
33	KONT.	I	anne	K	1963	3	24	7	51	08	11				
34	KONT.	I	anne	K	1967	2	24	41	51	04	13				
35	KONT.	I	anne	K	1960	3	43	35	65	01	04				
36	KONT.	I	anne	K	1921	11	28	35	62	11	16				
37	KONT.	I	anne	K	1949	1	28	8	13	03	07				
38	KONT.	I	anne	K	1956	2	28	38	51	07	16				
39	KONT.	I	anne	K	1961	1	3	35	41	çalışmadı	çalışmadı				
40	KONT.	I	anne	K	1962	2	33	14	35	çalışmadı	çalışmadı				
41	KONT.	I	anne	K	1955	1	3	38	57	04	13				
42	KONT.	I	anne	K	1975	2	23	51	44	09	15				
43	KONT.	I	anne	K	1971	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	14	16				
44	KONT.	I	anne	K	1968	24	24	35	51	çalışmadı	çalışmadı				
45	KONT.	I	anne	K	1949	24	26	35	38	04	12				
46	KONT.	I	anne	K	1963	2	28	14	35	çalışmadı	çalışmadı				
47	KONT.	I	anne	K	1961	3	28	35	51	10	11				
48	KONT.	I	anne	K	1936	2	26	50	51	15	15				
49	KONT.	I	anne	K	1958	28	30	14	53	03	04				
50	KONT.	I	anne	K	1971	11	35	35	51	çalışmadı	çalışmadı				
51	KONT.	I	anne	K	1951	1	15	15	37	07	10				
52	KONT.	I	anne	K	1976	28	30	51	15	04	14				
53	KONT.	I	anne	K	1957	2	26	44	44	11	16				
54	KONT.	I	anne	K	1966	2	28	35	35	04	14				
55	KONT.	I	anne	K	1947	2	28	39	62	08	15				
56	KONT.	I	anne	K	1973	26	32	35	51	11	16				
57	KONT.	I	anne	K	1951	11	24	35	35	14					
58	KONT.	I	anne	K	1967	24	31	35	51	04	15				
59	KONT.	I	anne	K	1967	1	2	37	51	çalışmadı	çalışmadı				
60	KONT.	I	anne	K	1954	23	26	35	49	çalışmadı	çalışmadı				
61	KONT.	I	anne	K	1959	2	24	8	51	03	07				
62	KONT.	I	anne	K	1950	2	24	49	51	13	15				
63	KONT.	I	anne	K	1955	32	32	39	51	03	16				
64	KONT.	I	anne	K	1974	1	24	8	58	03					
65	KONT.	I	anne	K	1966	24	32	35	48	çalışmadı	çalışmadı				

Ek.1.

SAVI	H-K	M-A	H-A	cinsiyet	YAŞ	HLA-A			HLA-B			HLA-DRB1				
						AUTJEN I	AUTJEN II	AUTJEN III	AUTJEN I	AUTJEN II	AUTJEN III	ALE I	ALE II			
68	KONT.	I	anne	K	1948	2					60	çalışmadı	çalışmadı			
69	KONT.	I	anne	K	1969	1			55	57	04	07				
70	KONT.	I	anne	K	1943	29	30		13	14	01	07				
71	KONT.	I	anne	K	1926	2	10		18	51	11	14				
72	KONT.	I	anne	K	1977	2			18	50	11	16				
73	KONT.	I	anne	K	1984	2	11		27	35	08	11				
74	KONT.	I	anne	K	1967	3	11		44	35	04	10				
75	KONT.	I	anne	K	1976	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	13	16				
76	KONT.	I	anne	K	1965	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	03	15				
77	KONT.	I	anne	K	1937	1	34		8			çalışmadı	çalışmadı			
78	KONT.	I	anne	K	1948	2	24		8	49	03	13				
79	KONT.	I	anne	K	1941	1	43		18	52	11	15				
80	KONT.	I	anne	K	1950	31	32		15	35	çalışmadı	çalışmadı				
81	KONT.	I	anne	K	1955	1			37	38	14	15				
82	KONT.	I	anne	K	1981	3	28		35	41	çalışmadı	çalışmadı				
83	KONT.	I	anne	K	1969	2			35	60		çalışmadı	çalışmadı			
84	KONT.	I	anne	K	1961	1	2		18	44	11	11				
85	KONT.	I	anne	K	1956	2	26		35	51	çalışmadı	çalışmadı				
86	KONT.	I	anne	K	1966	24	10		18	39	çalışmadı	çalışmadı				
87	KONT.	I	anne	K	1950	3	24		49	51	çalışmadı	çalışmadı				
88	KONT.	I	anne	K	1942	2	11		55		çalışmadı	çalışmadı				
89	KONT.	I	anne	K	1953	1			60		çalışmadı	çalışmadı				
90	KONT.	I	anne	K	1939	3	26		44	51	çalışmadı	çalışmadı				
91	KONT.	I	anne	K	1961	11	32		35	44	çalışmadı	çalışmadı				
92	KONT.	I	anne	K	1928	2	24		8	51	03	11				
93	KONT.	I	anne	K	1954	1	11		13	50	07					
94	KONT.	I	anne	K	1976	1	11		51	55	çalışmadı	çalışmadı				
95	KONT.	I	anne	K	1972	2	26		41	51	çalışmadı	çalışmadı				
96	KONT.	I	anne	K	1974	2	3		49		04	11				
97	KONT.	I	anne	K	1974	3	24		8	35	03	15				
98	KONT.	I	anne	K	1954	23	24		14	62	çalışmadı	çalışmadı				
99	KONT.	I	anne	K	1958	3	29		64	41	çalışmadı	çalışmadı				
100	KONT.	I	anne	K	1940	2	3		51	51	11	16				
101	KONT.	I	anne	K	1966	2	24		51		çalışmadı	çalışmadı				
102	KONT.	I	anne	K	1952	2	26		39	51	04	16				
103	KONT.	I	anne	K	1933	2	26		50	51	04					
104	KONT.	I	anne	K	1968	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	04	07				
105	KONT.	I	anne	K	1934	2	33		51	57	01	03				
106	KONT.	I	anne	K	1940	2			18		çalışmadı	çalışmadı				

Ek.1.

SAYI	H-K	MA	H-A	CİNSİYET	YAŞ	HLA-A		HLA-B		HLA-DRB1					
						AİTİJEN I	AİTİJEN II	AİTİJEN I	AİTİJEN II	ALEL I	ALEL II				
109	KONT.	I	anne	K	1976	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	03	03				
110	KONT.	I	anne	K	1939	2403	31	35	55	çalışmadı	çalışmadı				
111	KONT.	I	anne	K	1963	1	2	35	55	04	11				
112	KONT.	I	anne	K	1976	2	3	35	51	07	11				
113	KONT.	I	anne	K	1945	3	10	38	44	07	11				
114	KONT.	I	anne	K	1966	1	2	8	55	03	04				
115	KONT.	I	anne	K	1962	1	24	35	39	13	14				
116	KONT.	I	anne	K	1933	3	24	49	51	11	15				
117	KONT.	I	anne	K	1956	26	66	38	41	çalışmadı	çalışmadı				
118	KONT.	I	anne	K	1929	26		35		08	04				
119	KONT.	I	anne	K	1952	3	11	18	35	çalışmadı	çalışmadı				
120	KONT.	I	anne	K	1932	1	28	35		çalışmadı	çalışmadı				
121	KONT.	I	anne	K	1967	1	33	17	63	13	15				
122	KONT.	I	anne	K	1948	2	25	7	18	çalışmadı	çalışmadı				
123	KONT.	I	anne	K	1940	2	24	35	60	çalışmadı	çalışmadı				
124	KONT.	I	anne	K	1949	1	11	8	35	03	11				
125	KONT.	I	anne	K	1966	28	29	7	55	çalışmadı	çalışmadı				
126	KONT.	I	anne	K	1955	1	11	38	58	14	11				
127	KONT.	I	anne	K	1954	1	3	18	57	çalışmadı	çalışmadı				
128	KONT.	I	anne	K	1955	2		44	51	03	04				
129	KONT.	I	anne	K	1936	11	29	35	39	çalışmadı	çalışmadı				
130	KONT.	I	anne	K	1971	23	26	7	27	09	03				
131	KONT.	I	anne	K	1929	11	30	13	52	07	15				
132	KONT.	I	anne	K	1965	2	24	7	44	çalışmadı	çalışmadı				
133	KONT.	I	anne	K	1979	2	3	13	13	07	13				
134	KONT.	I	anne	K	1950	2	3	51		çalışmadı	çalışmadı				
135	KONT.	I	anne	K	1944	2	24	35	38	çalışmadı	çalışmadı				
136	KONT.	I	anne	K	1939	11	28	35	44	çalışmadı	çalışmadı				
137	KONT.	I	anne	K	1970	2	31	39	58	04					
138	KONT.	I	anne	K	1984	3	26	38	49	09	13				
139	KONT.	I	anne	K	1945	1	2	7	55	çalışmadı	çalışmadı				
140	KONT.	I	anne	K	1951	2	2	51	60	çalışmadı	çalışmadı				
141	KONT.	I	anne	K	1946	2	24	18	51	03	11				
142	KONT.	I	anne	K	1951	1	32	51		çalışmadı	çalışmadı				
143	KONT.	I	anne	K	1965	2		60	62	11	14				
144	KONT.	I	anne	K	1954	10	32	41	51	çalışmadı	çalışmadı				
145	KONT.	I	anne	K	1947	24	30	45	51	04	04				
146	KONT.	I	anne	K	1953	2	23	49	51	04	13				
147	KONT.	I	anne	K	1956	28	32	7	35	çalışmadı	çalışmadı				

Ek.1.

SAYI	H-K	MA	H-A	CİNSİYET	YAŞ	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1					
						AUTİJEN I	AUTİJEN II	ALEL I	ALEL II				
150	KONT.	I	anne	K	1980	11	24	50	58	11			
151	KONT.	I	anne	K	1955	2	24	13	35	11			
152	KONT.	I	anne	K	1959	26	68	18	39	çalışmadı	çalışın ad		
153	KONT.	I	anne	K	1980	2	24	39	51	çalışmadı	çalışın ad		
154	KONT.	I	anne	K	1969	2	3	35	51	çalışmadı	çalışın ad		
155	KONT.	I	anne	K	1974	2	33	57	13	3			
156	KONT.	I	anne	K	1955	11	24	18	51	3	11		
157	KONT.	I	anne	K	1964	26	33	51	65	13			
158	KONT.	I	anne	K	1962	3	33	14	18	çalışmadı	çalışın ad		
159	KONT.	I	anne	K	1959	2		40	51	çalışmadı	çalışın ad		
160	KONT.	I	anne	K	1971	2		18	49	15	15		
161	KONT.	I	anne	K	1968	1	24	35	52	15	11		
162	KONT.	I	anne	K	1956	2	28	27	60	04	11		
163	KONT.	I	anne	K	1966	3	2403	35	51	14	04		
164	KONT.	I	anne	K	1975	3	23	44	49	çalışmadı	çalışın ad		
165	KONT.	I	anne	K	1969	11	32	55	60	çalışmadı	çalışın ad		
166	KONT.	I	anne	K	1969	2	33	63	65	çalışmadı	çalışın ad		
167	KONT.	I	anne	K	1975	11		13	35	11	07		
168	KONT.	I	anne	K	1959	2	32	35	51	10	08		
169	KONT.	I	anne	K	1947	2	23	51		çalışmadı	çalışın ad		
170	KONT.	I	anne	K	1966	1	26	7	8	03	15		
171	KONT.	I	anne	K	1945	3	11	35	52	çalışmadı	çalışın ad		
172	KONT.	I	anne	K	1976	2	26	8	40	çalışmadı	çalışın ad		
173	KONT.	I	anne	K	1974	2	24	7	51	çalışmadı	çalışın ad		
174	KONT.	I	anne	K	1963	2	32	39	57	çalışmadı	çalışın ad		
175	KONT.	I	anne	K	1979	24	30	35	58	çalışmadı	çalışın ad		
176	KONT.	I	Baba	E	1968	32	28	35	38	çalışmadı	çalışın ad		
177	KONT.	I	Baba	E	1947	2	24	50	51	çalışmadı	çalışın ad		
178	KONT.	I	Baba	E	30	1	24	17	27	04	13		
179	KONT.	I	Baba	E	52	3		35		çalışmadı	çalışın ad		
180	KONT.	I	Baba	E	29	2	24	7		04	04		
181	KONT.	I	baba	E	33	10	32	51	27	11	10		
182	KONT.	I	baba	E	38	25	28	44		çalışmadı	çalışın ad		
183	KONT.	I	baba	E	1962	24	28	18	50	çalışmadı	çalışın ad		
184	KONT.	I	baba	E	1971	28	30	51	18	çalışmadı	çalışın ad		
185	KONT.	I	baba	E	1933	31	24	8		çalışmadı	çalışın ad		
186	KONT.	I	baba	E	1952	3		44	35	çalışmadı	çalışın ad		
187	KONT.	I	baba	E	35	2	24	35	35	çalışmadı	çalışın ad		
188	KONT.	I	baba	E	1963	2	32	51	50	çalışmadı	çalışın ad		

Ek.1.

SAVİ	H-K	MA	H-A	ÇİŞİYET	YAŞ	HII-A-A AİTİJEN I / AİTİJEN II	HII-B AİTİJEN I / AİTİJEN II	HII-DRB1 ALEL I / ALEL II				
189	KONT.	I	baba	E	1973	1	26	51	35	çalışmadı	çalışmadı	
190	KONT.	I	baba	E	1967	1		62	35	çalışmadı	çalışmadı	
191	KONT.	I	baba	E	30	3	23	51	49	çalışmadı	çalışmadı	
192	KONT.	I	baba	E	1941	1	11	5	8	çalışmadı	çalışmadı	
193	KONT.	I	baba	E	1945	2	31	57	35	çalışmadı	çalışmadı	
194	KONT.	I	baba	E	1951	2	3	38	60	çalışmadı	çalışmadı	
195	KONT.	I	baba	E	1947	24	26	27	55	çalışmadı	çalışmadı	
196	KONT.	I	baba	E	1935	2	31	35	78	çalışmadı	çalışmadı	
197	KONT.	I	baba	E	1942	25	29	13	18	çalışmadı	çalışmadı	
198	KONT.	I	baba	E	1961	2	32	50	51	03	13	
199	KONT.	I	baba	E	1929	3	25	18	27	çalışmadı	çalışmadı	
200	KONT.	I	baba	E	1945	2	23	44	51	04	13	
201	KONT.	I	baba	E	1963	3	26	38	51	çalışmadı	çalışmadı	
202	KONT.	I	baba	E	1960	31	68	8	15	03	14	
203	KONT.	I	baba	E	1943	1	11	44	60	12	16	
204	KONT.	I	baba	E	1948	3	33	35	64	07	13	
205	KONT.	I	baba	E	1935	3	24	35		01	04	
206	KONT.	I	baba	E	1960	3	24	51	52	08	11	
207	KONT.	I	baba	E	1968	1	24	35	57	07	16	
208	KONT.	I	baba	E	1956	3	26	27	35	01	08	
209	KONT.	I	baba	E	1924	1		37	62	01	11	
210	KONT.	I	baba	E	1939	29		7		03	03	
211	KONT.	I	baba	E	1954	2	3	14	51	04	07	
212	KONT.	I	baba	E	1956	1	2	13	51	çalışmadı	çalışmadı	
213	KONT.	I	baba	E	1954	11	26	35	51	03	14	
214	KONT.	I	baba	E	1953	2	33	51		03	14	
215	KONT.	I	baba	E	1967	3	23	50	55	03	11	
216	KONT.	I	baba	E	1930	2	10	35	44	12	13	
217	KONT.	I	baba	E	1961	24	31	13	51	çalışmadı	çalışmadı	
218	KONT.	I	baba	E	1945	çalışmadı	çalışmadı	27	51	13	15	
219	KONT.	I	baba	E	1954	3	23	49	51	çalışmadı	çalışmadı	
220	KONT.	I	baba	E	1931	2	9	18	50	15	16	
221	KONT.	I	baba	E	1955	30	31	14	53	03	04	
222	KONT.	I	baba	E	1966	3	11	14	35	çalışmadı	çalışmadı	
223	KONT.	I	baba	E	1942	1	10	38		01	03	
224	KONT.	I	baba	E	1973	2	11	35	52	14	çalışmadı	
225	KONT.	I	baba	E	1957	1		18	38	çalışmadı	çalışmadı	
226	KONT.	I	baba	E	1961	3	32	7		03	10	
227	KONT.	I	baba	E	1948	28	32	35	51	13	15	

Ek.1.

SAYI	H-K	MA-HA	CİNSİYET	YAŞ	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1				
					AUTİJEN I	AUTİJEN II	ALE I	ALE II			
230	KONT.	I baba	E	1962	2	29	18	04			
231	KONT.	I baba	E	1968	1	3	37	55	çalışmadı	çalışmadı	
232	KONT.	I baba	E	1957	3	23	35	49	çalışmadı	çalışmadı	
233	KONT.	I baba	E	1954	2	3	8	14	04	13	
234	KONT.	I baba	E	1955	2	2	35	44	01	12	
235	KONT.	I baba	E	1936	2	24	44	48	11		
236	KONT.	I baba	E	1975	1	26	8	55	03	09	
237	KONT.	I baba	E	1964	24	29	8	18	çalışmadı	çalışmadı	
238	KONT.	I baba	E	1975	2	24	35	47	11	15	
239	KONT.	I baba	E	1954	24	32	7	37	13	15	
240	KONT.	I baba	E	1939	3	11	35	57	01	07	
241	KONT.	I baba	E	1964	1		35	38	07	13	
242	KONT.	I baba	E	1935	3	23	15	49	04	11	
243	KONT.	I baba	E	1931	2	10	18	38	11	13	
244	KONT.	I baba	E	1974	24	33	14	18	01	11	
245	KONT.	I baba	E	1977	24	29	35	49	11	13	
246	KONT.	I baba	E	1959	3	43	44	44	03	4	
247	KONT.	I baba	E	1972	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	03	11	
248	KONT.	I baba	E	1961	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	11		
249	KONT.	I baba	E	1936	11	26	39	51	çalışmadı	çalışmadı	
250	KONT.	I baba	E	1950	2	24	41	63	03	13	
251	KONT.	I baba	E	1943	1	24	8	18	çalışmadı	çalışmadı	
252	KONT.	I baba	E	1939	1	2	18	37	10	11	
253	KONT.	I baba	E	1947	26	30	8	53	çalışmadı	çalışmadı	
254	KONT.	I baba	E	1955	1	30	13	38	14	15	
255	KONT.	I baba	E	1978	24	28	35	44	çalışmadı	çalışmadı	
256	KONT.	I baba	E	1959	2	24	8	51	çalışmadı	çalışmadı	
257	KONT.	I baba	E	1961	2	24	8	35	04	14	
258	KONT.	I baba	E	1965	2	3	51		çalışmadı	çalışmadı	
259	KONT.	I baba	E	1951	23	24	15	49	çalışmadı	çalışmadı	
260	KONT.	I baba	E	1932	2	28	35	50	çalışmadı	çalışmadı	
261	KONT.	I baba	E	1953	3	3	49	51	çalışmadı	çalışmadı	
262	KONT.	I baba	E	1934	25	33	18		çalışmadı	çalışmadı	
263	KONT.	I baba	E	1951	11	31	17	35	çalışmadı	çalışmadı	
264	KONT.	I baba	E	1938	3	28	44	44	çalışmadı	çalışmadı	
265	KONT.	I baba	E	1947	2	23	44	49	çalışmadı	çalışmadı	
266	KONT.	I baba	E	1954	1	3	44	61	04		
267	KONT.	I baba	E	1963	2	26	51	62	çalışmadı	çalışmadı	
268	KONT.	I baba	E	1967	2	26	18	60	03	04	

Ek.1.

SAYI	H-K	MA	H-A	CİNSİYET	YAŞ	HLA-A		HLA-B		HLA-DRB1					
						AUTLJEN I	AUTLJEN II	AUTLJEN I	AUTLJEN II	ALEL I	ALEL II				
269	KONT.	I	baba	E	1969	3	24	57	63	07	13				
270	KONT.	I	baba	E	1955	24		35	62	11	16				
271	KONT.	I	baba	E	1966	3	24	18	51	çalışmadı	çalışmadı				
272	KONT.	I	baba	E	1969	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	11	14				
273	KONT.	I	baba	E	1924	3	10	18	41	14	13				
274	KONT.	I	baba	E	1931	3	10	35	51	çalışmadı	çalışmadı				
275	KONT.	I	baba	E	1949	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	04	13				
276	KONT.	I	baba	E	1950	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	07	16				
277	KONT.	I	baba	E	1969	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	13	16				
278	KONT.	I	baba	E	1934	3	11	35		çalışmadı	çalışmadı				
279	KONT.	I	baba	E	1963	1	2	44	52	çalışmadı	çalışmadı				
280	KONT.	I	baba	E	1970	1	3	37	61	03					
281	KONT.	I	baba	E	1956	2	11	51		07	14				
282	KONT.	I	baba	E	1956	2	3	35	51	11	15				
283	KONT.	I	baba	E	1934	2	24	27	44	07	11				
284	KONT.	I	baba	E	1964	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	çalışmadı	15	13				
285	KONT.	I	baba	E	1949	3	28	35	39	çalışmadı	çalışmadı				
286	KONT.	I	baba	E	1963	2	32	51	55	07	11				
287	KONT.	I	baba	E	1938	2		18	44	çalışmadı	çalışmadı				
288	KONT.	I	baba	E	1949	1	3	37	44	08	04				
289	KONT.	I	baba	E	1964	2	29	7	50	çalışmadı	çalışmadı				
290	KONT.	I	baba	E	1954	3	11	51	62	11	15				
291	KONT.	I	baba	E	1950	2	11	18	35	çalışmadı	çalışmadı				
292	KONT.	I	baba	E	1955	3		49		07	11				
293	KONT.	I	baba	E	1936	2	24	35	46	çalışmadı	çalışmadı				
294	KONT.	I	baba	E	1970	3	11	49	51	04	11				
295	KONT.	I	baba	E	1925	23	30	13	49	07	11				
296	KONT.	I	baba	E	1959	3		44	51	çalışmadı	çalışmadı				
297	KONT.	I	baba	E	1977	2	3	13	51	04	07				
298	KONT.	I	baba	E	1948	2	24	35	56	çalışmadı	çalışmadı				
299	KONT.	I	baba	E	1942	2	11	41	52	çalışmadı	çalışmadı				
300	KONT.	I	baba	E	1964	2	26	41	44	13	01				
301	KONT.	I	baba	E	1973	2		44	61	09	04				
302	KONT.	I	baba	E	1936	2	29	7	55	çalışmadı	çalışmadı				
303	KONT.	I	baba	E	1959	2	2	51	60	çalışmadı	çalışmadı				
304	KONT.	I	baba	E	1945	1	25	8	18	13	11				
305	KONT.	I	baba	E	1946	1	32	35	41	çalışmadı	çalışmadı				
306	KONT.	I	baba	E	1959	2	26	41	44	13	14				
307	KONT.	I	baba	E	1957	2	31	51		çalışmadı	çalışmadı				

Ek.1.

SAYI	H-K	MA	H-A	CİNSİYET	YAŞ	HLA-A			HLA-B			HLA-DRB1				
						AUTİTJEN I	AUTİTJEN II	AUTİTJEN III	AUTİTJEN I	AUTİTJEN II	AUTİTJEN III	ALEL I	ALEL II			
308	KONT.	I	baba	E	1946	2			51			14	14			
309	KONT.	I	baba	E	1945	3	24	18				01	11			
310	KONT.	I	baba	E	1935	26	32	35	60			çalışmadı	çalışmadı			
311	KONT.	I	baba	E	1962	24	25	18	18	18		11	16			
312	KONT.	I	baba	E	1955	2	10	8	35			çalışmadı	çalışmadı			
313	KONT.	I	baba	E	1933	26	29	18	41			çalışmadı	çalışmadı			
314	KONT.	I	baba	E	1979	31	26	35	60			çalışmadı	çalışmadı			
315	KONT.	I	baba	E	1948	23		18	49	15		15	11			
316	KONT.	I	baba	E	1971	11	19	18	35			15	11			
317	KONT.	I	baba	E	1959	11	29	7	51			çalışmadı	çalışmadı			
318	KONT.	I	baba	E	1974	2	11	18	57			çalışmadı	çalışmadı			
319	KONT.	I	baba	E	1970	2	3	51				çalışmadı	çalışmadı			
320	KONT.	I	baba	E	1975	11	26	35	55			14	15			
321	KONT.	I	baba	E	1941	3	11	35	52			04	14			
322	KONT.	I	baba	E	1959	2	24	41	49			04	11			
323	KONT.	I	baba	E	1957	3	23	35	49				04			
324	KONT.	I	baba	E	1960	2	29	49	51			çalışmadı	çalışmadı			
325	KONT.	I	baba	E	1953	1	33	5	35			çalışmadı	çalışmadı			
326	KONT.	I	baba	E	1969	1	32	35	38	11		11	04			
327	KONT.	I	baba	E	1970	1	3	51	51			13	01			
328	KONT.	I	baba	E	1948	2		18	51	11		11	12			
329	KONT.	I	baba	E	1965	2	3	35	51			11	04			
330	KONT.	I	baba	E	1968	3	32	50	51			çalışmadı	çalışmadı			
331	KONT.	I	baba	E	1958	2	51	51				çalışmadı	çalışmadı			
332	KONT.	I	baba	E	1975	2	24	35	51			09	0			
333	KONT.	I	baba	E	1954	3	30	18	60			12	04			
334	KONT.	I	baba	E	1937	30	32	35	52			çalışmadı	çalışmadı			
335	KONT.	I	baba	E	1943	2	30	18				çalışmadı	çalışmadı			
336	KONT.	I	baba	E	1964	11	30	13	51			çalışmadı	çalışmadı			
337	KONT.	I	baba	E	1970	1	2	8	44			çalışmadı	çalışmadı			
338	KONT.	I	baba	E	1969	1	1	41	52			çalışmadı	çalışmadı			
339	KONT.	I	baba	E	1955	24		18	44			çalışmadı	çalışmadı			
340	KONT.	I	baba	E	1963	2	23	çalışmadı	çalışmadı			çalışmadı	çalışmadı			
341	KONT.	I	baba	E	1937	24		44	65			çalışmadı	çalışmadı			