

## MİYASTENİYA GRAVİS TANILI OLGULARDA HLA TİPLEMESİ\*

Mehmet Ali AKALIN, Ayşe ALTINTAŞ,  
Erkan YILMAZ, Gökhan ERKOL,  
Ergun ERDOĞAN, Perihan BASLO

**Background and Design.-** The aim of this study was to investigate HLA phenotype frequencies and associations in myasthenia gravis patients considering sex, antibody titer, thymic pathology, age of onset, clinical type and try to understand immunogenetic basis for myasthenia gravis in Turkey. HLA phenotypes were studied in 30 patients (18 female, 12 male) with myasthenia gravis (MG) and 214 healthy controls, using standard microcytotoxicity assay.

**Results.-** When compared with the control group, all MG patients showed significant increase in HLA-B38(16) (odds ratio (OR): 8.08 and  $p < 0.005$ ), HLA-DR1 (OR:3.31 and  $p < 0.05$ ) HLA-DQ2 (OR:14.07,  $p < 0.005$ ), DQ4 (OR:2.47,  $p < 0.05$ ) and DQ7(3) (OR: 3.35,  $p < 0.005$ ), but these results lost significance when corrected p value used. No association with HLA phenotypes was found considering level of antibody titer, thymic pathologies, and age of onset.

**Conclusion.-** These findings may provide some information for future studies on the immunogenetic basis of myasthenia gravis.

Akalın MA, Altıntaş A, Yılmaz E, Erkol G, Erdoğan E, Baslo P. HLA phenotypes in myasthenia gravis. Cerrahpaşa J Med 2000; 31: 134-139.

**M**iyasteniya gravis (MG), nöromüsküler bileşkenin en sık rastlanılan hastalıdır. Olguların çoğunluğu edinsel immüno-  
lojik bir bozukluk sonucu ortaya çıkar.<sup>1</sup>

\* Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Proje No: G-799 (791/131295); *Anahtar Kelimeler:* İnsan lökosit antijeni (HLA), Miyasteniya Gravis; *Key Words:* Human leucocyte antigen (HLA), Myasthenia Gravis; *Alındığı Tarih:* 11 Mayıs 2000; Uzm. Dr. Mehmet Ali Akalın, Doç. Dr. Ayşe Altıntaş, Uzm. Dr. Gökhan Erkol, Prof. Dr. Perihan Baslo: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı; Erkan Yılmaz PhD, Prof. Dr. Ergun Erdoğan: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi ve Doku Tipi Laboratuvarı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. MA Akalın, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2000v31/s3/003a2.htm>

Edinsel MG, günümüzde en iyi tanımlanmış ve anlaşılmiş olan otoimmün nörolojik hastalıktır.<sup>2</sup> MG'deki otoantijen, çizgili kas asetilkolin reseptörüdür.<sup>1,3</sup> Otoimmün cevabın ortaya çıkmasında her ne kadar çevresel faktörlerin önemli bir tetikleyici rolü varsa da, gerek geniş popülasyon çalışmaları gerekse aileler ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalar genetik faktörlerin de otoimmün hastalık gelişmesine yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir.<sup>4,5</sup> Bununla beraber diğer oto-immün hastalıklar gibi MG de kalıtsal bir hastalık değildir. Ailevi MG edinsel MG'lerin ancak %2 ile 4'ünü oluşturmaktadır.<sup>6</sup>

Deney hayvanlarının sistemik veya bir organa spesifik otoimmün hastalıkları normal hayvanlara lenfoid doku veya bunların prekürsörlerinin aşılması ile geçirilebilir.<sup>2</sup> Aynı şekilde otoimmün hastalık eğilimi olan deney hayvanlarına normal kemik iliği hücreleri nakledilerek hastalığın ortaya çıkması engellenebilmektedir.<sup>5,7</sup> McDevitt ve arkadaşları 1970'lerde farenin taşıdığı major doku uyuşum kompleksi (*major histocompatibility complex*= MHC) tipi ile değişik antijenlere karşı geliştirdiği immün cevabın şiddeti arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu yolla farenin kendi (*self*) antijenlerine ya da yabancı (*non-self*) antijenlere yanıt verme kabiliyetinin kısmen de olsa MHC allellerinin aminoasit dizileri tarafından belirlendiği anlaşılmıştır. Bugün, MHC allelini tanımlayan polimorfik yapıların, antijen peptid bağlanma bölgelerinde kümelenedikleri bilinmektedir. Öyleyse, otoimmün hastalığa yatkınlıkta önemli rolü olan genetik faktörlerin araştırılmasında immün sistemle ilişkili genler ön plana çıkmaktadır.<sup>5,7,8</sup>

Çalışmalar, MHC'nin (MHC insanda HLA olarak adlandırılmaktadır), popülasyondaki genetik dağılımı ve fonksiyonları hakkında geniş bir bilgi birikimi meydana getirmiştir. MHC sınıf I ve II molekülleri son derece polimorfik hücre yüzey glikoproteinleridir, immün cevaptaki te-

mel fonksiyonları, kısa antijenik peptid parçalarını, antijen spesifik T hücrelerine görünür hale getirmek ve sunmaktır. Bu özellikleri nedeniyle bireyler arasındaki MHC allelik farklılıklarının organ allograft rejeksiyonlarını başlatan immünolojik süreçte kilit rolü oynadığı anlaşılmıştır.<sup>5,7</sup> Daha sonra bu bölgede yerleşen genlerin fizyolojik rollerinin, allotransplantasyondaki fonksiyonlar ile sınırlı olmadığı gösterilmiştir.

HLA antijenlerinin hastalıklara yol açış mekanizmalarına ilişkin çeşitli teoriler öne sürülmektedir.<sup>9</sup> Bunlar;

1- HLA antijenlerinin hastalığa yol açan etmene yapısal benzerlik göstermesi (HLA-B27, ankilozan spondilit)

2- HLA antijenleri tarafından kontrol edilen immün yanıt genlerinin aşırı ya da zayıf reaksiyon göstermeleri (HLA DR, multipl skleroz<sup>10</sup>)

3- HLA bölgesindeki proteinlerde defektler oluşu ya da bu proteinlerin yokluğu (HLA-A3, idiyopatik hemokromatozis)

4- HLA sınıf III bölgesindeki genlerle ilgili kompleman sisteminde varolan defektler (C2, C4 yetersizliği, sistemik lupus eritematozus)

5- İnsan farklılaşım genleri (Human differentiation genes)'in anormal allellerinin söz konusu olması (HLA-Dw7, testiküler teratokarsinom)

6- HLA sınıf II antijenlerinin anormal ekspresyonu

7- HLA antijenlerinin patojen için reseptör özelliği göstermesi

Türk toplumunda MG'lilerin taşıdıkları HLA antijenlerinin saptanmasına yönelik çalışmalar kısıtlıdır.<sup>11,12</sup> Bu çalışmada MG ile HLA antijenleri arasındaki ilişkinin HLA antijenlerinin dağılımı, cins, hastalığın başlangıç yaşı, klinik tipi, tedaviye alınan yanıt, antikorların varlığı ve timik

patolojiler açısından ülkemizdeki yönlendiriciliği değerlendirilecektir.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Kas Hastalıkları polikliniğinde izlenmekte olan miyastenia gravis tanısı konmuş 30 hasta [18 kadın (%60), 12 erkek (%40)] değerlendirilmiştir. Ortalama yaş 44.3'tür. Ortalama hastalık süresi 3.2 yıldır. Hastaların 7'si (%23.33) oküler miyastenik, 23'ü (%76.67) jeneralize miyasteniktir. Asetilkolin reseptör antikorları 23 hastada pozitif, 4 hastada negatif bulunmuş, 3 hasta bu yönden incelenememiştir. Timus dokusu 3 hastada, timoma 1 hastada tespit edilmiştir (Tablo I).

Transplantasyon donörü olan sağlıklı bi-

Tablo I. Miyasteni Gravis'li Hastalara Ait Bilgiler

KADIN	18
ERKEK	12
OKÜLER	7
JENERALİZE	23
40 YAŞ<	15
40 YAŞ>	15
TİMUS VAR	3
TİMUS YOK	23
TİMOMA	1
BİLİNMEYEN	3
ANTİKOR VAR	23
ANTİKOR YOK	4
BİLİNMIYOR	3
ANTİKOLİNESTERAZ TEDAVİ	9
İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİ	14
BELLİ OLMAYAN	7

reylerden oluşan kontrol grubunda 214 (127 kadın, 87 erkek) HLA sınıf I ve HLA sınıf II antijenlerinin dağılımı incelenmiştir. HLA-A, B, DR ve DQ gruplarına ilişkin test edilen allel sayısı sırasıyla 20, 29, 16 ve 7 olup toplam 72'dir. Her iki grupta da rastlanmayan antijenler değerlendirmeye alınmamıştır (Tablo II).

Tablo II Test Edilen HLA Gruplarına Ait Alleller

A1	B5	B51(5)	DR1	DQ2
A10	B7	B52(5)	DR10	DQ3
A11	B8	B53	DR11	DQ4
A19	B12	B57(17)	DR11(5)	DQ6
A2	B13	B60(40)	DR12(5)	DQ6(1)
A23(9)	B14	B62(15)	DR13(6)	DQ7
A24(9)	B15	B63(15)	DR14(6)	DQ7(3)
A25(10)	B16	B65(14)	DR15(2)	
A26(10)	B17	B67	DR18(3)	
A28	B18		DR2	
A29(19)	B21		DR3	
A3	B22		DR4	
A30(19)	B27		DR5	
A31	B35		DR7	
A31(19)	B37		DR8	
A32	B38(16)		DR9	
A32(19)	B40			
A33(19)	B41			
A69	B44(12)			
A9	B50(21)			

Miyastenik hastalardaki HLA allellerinin dökümü Tablo III'de verilmiştir.

Klinik muayene ile MG ön tanısı konan hastalara EMG (repetitif stimülasyon ile

miyastenik test), asetilkolin reseptör antikör düzey tayini, gereğinde prostigmin testi uygulanarak tanı kesinleştirilmiştir. Elektrofizyolojik inceleme Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD EMG laboratuvarında, asetilkolin reseptör antikör düzey tayini İstanbul Tıp Fakültesi Nörofizyoloji Bilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır. İlk başvuruda başka laboratuvarlarda yapılmış antikör incelemeleri olanlar da çalışma kapsamına alınmıştır. Uygun tedavi ile en az bir ay izlendikten sonra hastalara HLA doku tipi tayini yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunun HLA doku tipi tayinlerinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi Doku Tipi Tayini laboratuvarında standart mikrositotoksizite yöntemi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden alınan 20 cc heparinli kan örneği ficoll üzerine yayılıp, santrifüj edilerek lenfositler ayrılmış, Lymphokwik-MN\* kullanılarak lenfosit dışındaki hücreler uzaklaştırılmış, T ve R lenfositlerin bir grubu sınıf I HLA doku tipi plağına ekilerek HLA-A ve B antijenlerinin tayininde kullanılmıştır. Kalan lenfositlerden lymphokwik B1 cell ve B2 CELL (*one lambda-USA*) kullanılarak B lenfositler ayrılmış bunlar da sınıf II HLA doku tipi plağına

Tablo III. Myasthenia Gravisli Hastalara Ait HLA Dökümü

HLA	A1	A2	A3	A9	A10	A11	A19	A23 (9)	A24 (9)	A25 (10)	A28	A29 (19)	A30 (19)	A32 (19)
<b>MG toplam n:30</b>	9	12	4	2	3	5	5	2	7	2	3	1	1	1
<b>MG kadın n:18</b>	6	8	2	1	3	5	2	1	3	0	1	1	0	1
<b>MG erkek n:12</b>	3	4	2	1	0	0	3	1	4	2	2	0	1	0
HLA	A34 (10)	A66 (10)	A68 (28)	B5	B7	B8	B12	B14	B17	B18	B21	B22	B27	B35
<b>MG toplam n:30</b>	1	1	1	1	5	11	1	1	1	1	1	4	2	7
<b>MG kadın n:18</b>	0	1	1	1	2	7	0	1	0	1	1	2	1	5
<b>MG erkek n:12</b>	1	0	0	0	3	4	1	0	1	0	0	2	1	2
HLA	B38 (16)	B42	B44 (12)	B51 (5)	B52 (5)	B57 (17)	B60 (40)	B62 (5)	B62 (15)	B67	DR1	DR4	DR7	DR8
<b>MG toplam n:30</b>	4	1	4	9	1	1	1	1	2	1	7	11	2	2
<b>MG kadın n:18</b>	2	1	2	5	0	1	1	1	1	1	4	6	1	1
<b>MG erkek n:12</b>	2	0	2	4	1	0	0	0	1	0	3	5	1	1
HLA	DR9	DR10	DR11 (5)	DR12 (5)	DR13 (6)	DR14 (6)	DR1 5(2)	DR18 (3)	DQ2	DQ3	DQ4	DQ6 (1)	DQ7 (3)	
<b>MG toplam n:30</b>	1	5	12	2	3	4	9	2	5	2	19	14	20	
<b>MG kadın n:18</b>	0	4	6	2	1	3	6	2	2	1	13	6	14	
<b>MG erkek n:12</b>	1	1	6	0	2	1	3	0	3	1	6	8	6	

ekilerek, HLA-DR ve DQ antijenlerinin tayininde kullanılmıştır. Değerlendirme invert ışık mikroskopunda çukurlardaki ölü hücre oranlarına bakılarak yapılmıştır.

Kullanılan skorlama yöntemine göre; %0-10 skor 1: Negatif, %11-20 skor 2: Şüpheli pozitif, %21-50 skor 4: Zayıf pozitif, %51-80 skor 6: Pozitif, %81-100 skor 8: güçlü pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma sonuçlarının istatistiki değerlendirilmesinde *odds ratio* ve uygun olgularda *Fisher's exact test* ve ki kare yöntemleri kullanılmıştır. Araştırılan parametrelerin çok sayıda olması nedeniyle her test için bulunan p değeri (düzeltilmemiş p) test edilen toplam HLA antijen sayısı ile çarpılarak düzeltilmiş p değeri elde edilmiştir.

## BULGULAR

HLA-A lokus antijenlerinin tetkikinde HLA-A1 MG'li grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık saptanmış (*odds ratio*= OR:2.27), ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Diğer HLA-A lokus antijenlerinin sıklığında MG'li grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

HLA-B lokusunda HLA-B38(16) MG'li grupta kontrol grubuna göre 8 kat daha fazla rastlanmaktadır (OR:8.08). Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ), düzeltilmiş p değeri kullanıldığında anlamlılık kaybolmaktadır. Diğer HLA-B antijenlerinin MG'li hastalardaki rastlanma sıklığı kontrol grubundan farklı değildir.

HLA-DR lokusunda DR1 (OR: 3.31,  $p<0.05$ ) antijeni MG'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sıklıkta bulunmuş, düzeltilmiş p değeri kullanıldığında anlamlılık kaybolmuştur. Diğer HLA-DR antijenlerinin MG'li hastalardaki rastlanma sıklığı kontrol grubundan farklı değildir.

HLA-DQ lokusunda DQ2 (OR:14.07,  $p<0.005$ ), DQ4 (OR:2.47,  $p<0.05$ ), DQ7(3) (OR:3.35,  $p<0.005$ ) antijenlerine MG'li hastalarda kontrol grubuna göre daha sık

Tablo IV. Miyasteni Gravis Hastalarında Kontrol Grubuna Göre Farklılık Gösteren HLA Sonuçları (Tetik edilen tüm HLA sonuçları yer almamaktadır)

HLA	ODDS RATIO	RELATİF RİSK	p	Düzeltilmiş p değeri
A1	2.27	1.89	0.057	
B38(16)	8.08	7.13	0.009	
DR1	3.31	2.77	0.020	
DQ2	14.07	11.89	0.0008	0.057
DQ4	2.47	1.54	0.021	
DQ7(3)	3.35	1.78	0.002	

rastlanmakla beraber değerler düzeltildiğinde istatistik anlamlılık kalmamaktadır. (Tablo IV) .

Oküler MG'li hastaların HLA allelleri ile jeneralize MG'li hastaların HLA allelleri karşılaştırıldığında HLA-A2 antijenine oküler MG'li hastalarda anlamlı ( $p<0.008$ ) oranda daha sık (OR=17.00) rastlandığı görülmüş düzeltilmiş p değeri anlamlılığa çok yakın (0.057) olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde B44(12) de sık (OR=16.50) görülmekte ancak düzeltilmiş p değeri ile anlamlı olmadığı görülmektedir.

Sadece antikolinesteraz ilaç kullanan grup (n=9) ile bir immün-modülatör ilaç kullanan hastaların (n=14) HLA antijenleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedavisi bilinmeyen veya düzensiz ilaç kullanan 7 hasta değerlendirmeye alınmamıştır.

Cinsiyete, hastalığın başlangıç yaşına (40 yaşından önce ve sonra olmak üzere 2 grupta değerlendirilmiştir), antikorun pozitif olup olmamasına, timik patolojinin varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

## TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda MG'ye yatkınlık ile HLA, Ig, ve TCR genleri arasındaki ilişki

lişkiler araştırılmış, bazı HLA allelleri dışında diğerleri ile ilişki kurulamamıştır.<sup>1</sup> HLA ile MG arasındaki ilişki ilk kez 1970'li yılların başlarında gösterilmiştir. İlk olarak HLA-B8 alleli sonra HLA-A1, DR3, ve DW3 ile ilişki bildirilmiştir. Timoma ile birlikte olan MG'de HLA DR15dw2'ye, penisilaminin neden olduğu MG'de DR1 ve Bw35'e daha sık rastlanmaktadır. HLA DQ tiplmesi ile yapılan bazı çalışmalarda MG'in HLA sınıf II bölgesi içindeki bazı gen allelleri ile ilişkisi kanıtlanmış ve HLA DR'ye göre HLA DQ ile daha yakın bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Etnik gruplar arasında MG ile HLA ilişkisi farklılıklar göstermektedir. Afrika, Amerika ve Kafkas ırkından olanlarda HLA B8 önemli bir rol oynarken,<sup>13,14</sup> Çinlilerde jeneralize MG HLA Bw46 ile ilişkilidir. Oküler MG Çinlilerde sık görülür ve DRw9 ile bağlantılıdır.<sup>15</sup> Asya, Afrika ve Amerikalılarda DR3'ün MG ile ilişkisi yoktur.<sup>14</sup>

Bu çalışmalar MG'nin bazı HLA tipleri ile ilişkili olduğunu göstermekte, ancak HLA bağlantısının zayıf olması, etnik gruplar ve MG'in klinik tipleri arasında değişiklik göstermesi nedeniyle, MG'i özel bir HLA alleleline bağlamak mümkün olmamaktadır.<sup>11-18</sup>

Değişik ırklarda farklı bulgular elde edilebileceği göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın bulgularını literatürdeki verilerle karşılaştırmak olası değildir. Ancak miyasteni gravisle HLA-DQ gen allelleri arasında yakın bir bağlantı olduğunu gösteren önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde Türk toplumunda da DQ antijenine daha fazla rastlanmıştır. Yurdumuzda Bilgen ve ark. tarafından yapılan 56 hastalık benzer bir çalışmada HLA-A28 ve B8 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur.<sup>11</sup> Bu çalışmaların istatistiksel değerlendirmelerinde düzeltilmemiş p değeri kullanılmıştır. Çalış-

malarda saptanan farklı sonuçlar, hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışma sonucunda, HLA allelleri ile hastalık ve hastalığın özellikleri arasında istatistiksel olarak bir bağlantı kurulması mümkün olmamıştır. Doku tiplmesi ile miyasteni gravis hastalığına yakınlık, hastalığın başlangıç yaşı, tipi, seyri, tedaviye yanıtı ve eşlik eden patolojilerle ilişkisinin ortaya konabilmesi bu tür çalışmalara alınan hasta sayısının, geniş toplumsal kesimleri kapsayacak şekilde, artırılması ile mümkün olabilecektir.

Bu bulgular miyastenia gravis hastalığının immünogenetik temelini anlamada ilerde yapılacak çalışmalara yardımcı olacaktır.

## ÖZET

Bu çalışma, miyastenia gravisli hastalarda; HLA antijenlerinin dağılımının araştırılması ve bu dağılımın hastanın cinsi, hastalığın başlangıç yaşı, klinik tipi, tedaviye yanıtı, hastada antikorların varlığı ve timik patolojiler açısından ülkemizdeki verilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. HLA fenotipleri 30 miyasteni hastasında (18 kadın, 12 erkek) ve 214 sağlıklı kontrolde mikrositotoksitesite yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında miyastenili hasta grubunda HLA-B38(16) (odds ratio(OR): 8.08, p< 0.05), HLA-DR1 (OR:3.31, p< 0.05) ve HLA-DQ2 (OR:3.35, p<0.005), HLA-DQ2 (OR:14.07, p<0.005), HLA-DQ4 (OR:2.47, p<0.05), HLA-DQ7(3) (OR:3.35, p<0.005) daha sık rastlandığı bulunmuş ancak düzeltilmiş p değeri kullanıldığında anlamlılık kaybolmuştur. Cinsiyete, hastalığın başlangıç yaşına, antikorun pozitif olup olmamasına, timik patolojinin varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular miyastenia gravis hastalığının immünogenetik temelini anlamada ilerde yapılacak çalışmalara yardımcı olacaktır.

**KAYNAKLAR**

1. Conti-Fine BM, Protti MP, Bellone M, Howard JF. Myasthenia Gravis: The immunobiology of an autoimmune disease. RG Landes Comp, 1996.
2. Burges J, Vincent A, Molenaar PC, Newsom-Davis J, Peers C, Wray D. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1393-1400.
3. Manfredi AA, Yuen MH, Moiola L, Protti MP, Conti-Tronconi BM. Human acetylcholine receptor presentation in myasthenia gravis. DR restriction of autoimmune T epitopes and binding of synthetic receptor sequences to DR molecules. *J Immunol* 1994; 152: 4165-4174.
4. Leslie RD, Hawa M. Twin studies in autoimmune disease. *Acta Genet Med Gemellol Roma* 1994; 43: 71-81 (Abstract)
5. Robinson MA, Kindt TJ. Major histocompatibility complex antijens and genes. *Fundamental Immunology*. Ed. Paul WE. Second ed. New York, Raven Press Ltd. 1989; 489-539.
6. Bergoffen J, Zmijewski CM, Fischbeck KH. Familial autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 1994; 44 (3 Pt 1): 551-554.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antigen processing and presentation to lymphocytes. *Cellular and molecular immunology*. Second ed. USA, WB Saunders Comp. 1994, 115-135.
8. Oksenberg JR. Immunogenetics and heterogeneity in MS. *Ann Neurol*, 1996; 40: 557-558.
9. Yılmaz E. Monoklonal HLA klas I doku tipi plaklarının babalık tayinlerinde kullanılabilirliğinin araştırılması ve diğer konvansiyonel sistemlerle karşılaştırılması. Fen Bilimleri Doktora Tezi, 1996.
10. Link J, Fredrikson S, Soderstrom M, Olsson T, Hojeberg B, Ljungdahl A, Link H. Organ-specific autoantigens induce transforming growth factor-beta mRNA expression in mononuclear cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1994; 35: 197-203.
11. Bilgen H, Özdemir C, Serdaroglu P, Deymeer F, Sönmez G, Çarin M. Myasthenia Gravis'te HLA antijenleri. 1. Nöroloji Kongre Kitabı 1988 (15-18 Ekim) Sayfa: 428-432.
12. Sağduyu A. Miyastenia Gravisde HLA Tiplemesi. Ege Üniversitesi Nöroloji Uzmanlık Tezi, YÖK Tez Kataloğu Sayı:17669
13. Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, Takamizawa M, Maeda H, Soda M, Nomura Y, Segawa M. HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest* 1990; 86: 392-329.
14. Christiansen FT, Pollack MS, Garlepp MJ, et al. Myasthenia Gravis and HLA Antigens in American blacks and other races. *J Neuroimmunol* 1984; 7: 121-129.
15. Hawkins BR, Ip MSM, Lam KSL, et al. HLA antigens and acetylcholine receptor antibody in the subclassification of myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 316-319.
16. Morita K, Moriuchi J, Inoko H, Tsuji K, Arimori S. HLA class II antigens and DNA restriction fragment length polymorphism in myasthenia gravis in Japan. *Ann Neurol* 1991; 29: 168-174.
17. Mantegazza R, Oksenberg JR, Baggi F, Antozzi C, Illeni MT, Pellegris G, Cornelio F, Steinman L. Increased incidence of certain TCR and HLA genes associated with myasthenia gravis in Italians. *J Autoimmun.* 1990; 3: 431-440.
18. Tola MR, Caniatti LM, Casetta I, Granieri E, Conighi C, Quatrare R, Monetti VC, Paolino E, Govoni V, Pascarella R, et al. Immunogenetic heterogeneity and associated autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population-based survey in the province of Ferrara, northern Italy. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 318-323.