

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARIN HLA SUBGRUPLARI
İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ufuk ÇINKIR**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Eylem DEĞİRMENCİ**

DENİZLİ – 2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARIN HLA SUBGRUPLARI
İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ufuk ÇINKIR**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Eylem DEĞİRMENCİ**

DENİZLİ – 2019

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Eylem DEĞİRMENCİ danışmanlığında Dr. Ufuk ÇINKIR tarafından yapılan “Serebrovasküler Hastalıkların HLA Subgrupları ile İlişkisi” başlıklı tez çalışması 03/01/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Levent Sinan BİR

ÜYE: Doç. Dr. Eylem DEĞİRMENCİ

ÜYE: Prof. Dr. Nefati KIYLIOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ
Prof. Dr.
Dekan

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başladığım günden bu yana her zaman engin bilgilerinden faydalandığım, tezimi oluşturma ve tamamlama aşamalarında desteğini esirgemeyen, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Eylem DEĞİRMENCİ'ye,

Uzmanlık eğitimim sırasında kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle her ihtiyaç duyduğum anda paylaşan, sevgili ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Levent Sinan BİR, Prof. Dr. Çağatay Hilmi ÖNCEL, Prof. Dr. Göksemin DEMİR, Prof. Dr. Çağdaş ERDOĞAN, Doç. Dr. Eylem DEĞİRMENCİ ve Dr. Öğretim Üyesi Selma TEKİN'e,

Vefatının büyük kayıp olduğunu düşündüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Attila OĞUZHANOĞLU'na,

Nöroloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım ve uzmanlık eğitimi sürecimde olumlu davranışları ile katkıda bulunan sevgili araştırma görevlisi, hemşire, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatımın her kademesinde desteğini esirgemeyen, her türlü mutluluğu, kederi, sıkıntıyı paylaştığım emsalsiz aileme şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Serebrovasküler Anatomi	3
Serebrovasküler Hastalıkların Tanımı.....	5
Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırması	5
Geçici iskemik atak.....	6
Serebral infarkt.....	7
Serebrovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri.....	9
Değiştirilemeyen risk faktörleri.....	9
Değiştirilebilir risk faktörleri	9
İnsan Lökosit Antijeni (HLA).....	10
Sınıflandırması	11
Antijen İşlenmesi ve Sunumu	15
HLA İle Çeşitli Hastalıklar Arasındaki İlişkiler	15
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	20
Demografik Veriler	20
Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A Genomuna Ait Bulgular	21
Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B Genomuna Ait Bulgular	24
Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-C Genomuna Ait Bulgular	28
Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB Genomuna Ait Bulgular.....	29

Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB Genomuna Ait Bulgular	32
TARTIŞMA	37
SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Arteria
AVM	: Arteriovenöz Malformasyon
BH	: Behcet Hastalığı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısına
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GİA	: Geçici İskemik Atak
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HT	: Hipertansiyon
ICA	: İnternal Carotis Arter
İSK	: İntraserebral Kanama
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
SAK	: Subaraknoid Kanama
SVH	: Serebrovasküler Hastalıklar
SVO	: Serebrovasküler Hastalık
TNF α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TOAST	: Trial of Org Acute Stroke Treatment
USG	: Ultrasonografi
OK	:Oral Kontraseptif

DM	:Diyabetes Mellitus
LDL	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Willis poligonunun oluşumu (5).....	4
Şekil 2. MHC gen bölgesi (38).	11
Şekil 3. HLA genomunun Alanlarının Gösterimi(39).....	12
Şekil 4. HLA Sınıf I yapısı (42).....	13
Şekil 5. HLA Sınıf II yapısı (42).....	14
Şekil 6. HLA-A Alan 1 Dağılım Grafiği.....	22
Şekil 7. HLA-B 1. Alan Genom Dağılımının Grafiği.....	26
Şekil 8. HLA-C Alan 1 Dağılımının Grafiği.....	29
Şekil 9. HLA-DQB Alan 1 Dağılımının Grafiği.....	30
Şekil 10. HLA-DRB Alan 1 Dağılımının Grafiği.....	34

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflaması	8
Tablo 2. Hasta Grubunda Cinsiyet Dağılımı (n)	20
Tablo 3. Hasta Grubunda Yaş Dağılımı.....	20
Tablo 4. Hasta Grubunda Hastalık Öyküsü	21
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A Genomunun Alan 1'deki Dağılımı	22
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A*01, HLA-A*26 ve HLA-A*33 Genomunun Karşılaştırılması	23
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A*02 HLA-A*30 Genomunun Karşılaştırılması	23
Tablo 8. HLA-A Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması	24
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B 1. Alandaki Genom Dağılımı	25
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B*51 ve HLA- B diğer Genomunun Karşılaştırılması	26
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B*08 HLA-B*15 Genomunun Karşılaştırılması	27
Tablo 12. HLA-B Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması	27
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-C Genomunun Alan 1 Dağılımı	28
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB Genomunun Alan 1 Dağılımı	30
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB*04:02 ve HLA- DQB diğer Genomunun Karşılaştırılması	31
Tablo 16. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB*03 HLA-DQB*06 Genomunun Karşılaştırılması	31
Tablo 17. HLA-DQB Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması	32
Tablo 18. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB Genomunun Alan 1 Dağılımı	33
Tablo 19. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB*15:01 ve HLA- DRB diğer Genomunun Karşılaştırılması	34
Tablo 20. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB*11 Genomunun Karşılaştırılması	35
Tablo 21. HLA-DRB*15:01 Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması	35

Tablo 22. HLA-DRB 11 Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması	36
--	----

ÖZET

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARIN HLA SUBGRUPLARI İLE İLİŞKİSİ

İskemik inme, geniş arter aterosklerozu (tromboz veya emboli), küçük damar oklüzyonu (lakün), diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme ve nedeni belirlenemeyen iskemik inme olarak sınıflandırılır. Serebrovasküler hastalıkları bulunan hastalarda küçük damar tıkanmasından kaynaklanan inme tanılı hastaların HLA allelleri ile ilişkisinin literatürde araştırması yapılmamıştır.

Bu çalışmaya 18-75 yaş aralığında 49 hasta ve 50 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Yapılacak olan çalışmada hastaların seçiminde dikkat edilen hususlar şunlardır. Araştırmaya TOAST sınıflamasına göre küçük damar hastalığı tanısı koyulan 49 hasta ve 50 kontrol grubu üyesine çalışmaya katılmak için bilgilendirip, yazılı onam alındıktan sonra intravenöz yoldan alınan 3 mililitre kan mor kapaklı EDTA'lı hemogram tüplerine alınarak sekans spesifik oligonükleotid yöntemi ile çalışılmıştır. Araştırmada, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB ve HLA-DRB alan 1 öncelikli olarak tüm subgrupları incelemeye dahil edilmiştir.

Serebrovasküler hastalığı olan hastalarda cinsiyet baz alındığında 21 (%42.9) kadın, 28 (%57.1) erkek bulunmaktadır. Çalışmada yer alan hasta grubunun yaş dağılımı ort. $57,67 \pm 11,14$ ve medyan 60 olarak bulunmuştur. Hastaların risk faktörleri incelendiğinde 35 (%71,4) serebrovasküler hastalık, 30 (%61,2) HT, 25 (%51) Hiperlipidemi ve 38 (%77,6) sedanter hayat olarak dağılım göstermektedir. İncelemeye alınan HLA-A genomunda HLA-A*01 genomu, HLA-A*26 ve HLA-A*33 genomları için hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HLA-A*01 genomu hasta grubunda 22 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 11 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,024$). HLA-A*30 genomu hasta grubunda 7 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 1 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,030$). İncelemeye alınan HLA-B genomunda HLA-B*51 ve HLA-B diğer için hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HLA-B*08 genomu hasta

grubunda 9 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 2 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,027$). HLA-B*15 genomu hasta grubunda 10 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 2 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,015$). HLA-C genomundaki allellerde hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak farklılığa rastlanılmamıştır. Buna rağmen HLA-C*03 ve HLA-C*15 allellerinin gruplar arası sayısal farklılıkları göze çarpmıştır. HLA-DQB genomunda HLA-DQB* 04:02 ve HLA-DQB diğer için hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HLA-DQB*03 genomu hasta grubunda 30 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 49 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$). HLA-DQB*06 genomu hasta grubunda 21 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 11 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,035$). HLA-DRB genomonunda HLA-DRB*15:01 ve HLA-DRB diğer için hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HLA-DRB*11 genomu hasta grubunda 13 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 26 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,019$).

Sonuç olarak serebrovasküler hastalıkları bulunan hastalarda küçük damar tıkanmasından kaynaklanan inme tanılı hastaların HLA allelleri ile HLA-A*02, HLA-A*30, HLA-B*08, HLA-B*15, HLA-DQB*06 ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. HLA-DRB*11 ve HLA-DQB*03 allelleri ise kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. Daha sonra yapılacak çalışmalarda bu kriterlerin değerlendirilmesi ve daha geniş hasta gruplarında çıkarılacak sonuçlarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Serebrovasküler hastalıklar, HLA, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB, HLA-DRB, küçük damar hastalığı

SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF CEREBROVASCULAR DISEASES WITH HLA SUBGROUPS

Ischemic stroke is classified as large-artery atherosclerosis (thrombosis or emboly), small-vessel occlusion (lacuna), ischemic stroke determined by other reasons and ischemic stroke of non-determined reasons. In the literature no research has been done on relationships between HLA alleles and cerebrovascular disease patients with diagnosis of small-vessel determined stroke.

In this study 49 patients and 50 healthy people between the ages of 18-75 are included. The aspects for the selection of patients to be included in this study are: After informing 49 patients with small-vessel diseases diagnosis according to TOAST classification and 50 control group members about their participation in the study, and taking their written consents, 3 ml of blood has been taken intravenously into lavender EDTA tubes and sequence-specific oligonucleotide probe method has been performed. In the study, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB and HLA-DRB subgroups have been considered.

Considering the gender of the cerebrovascular disease patients; 21 (42.9%) were women and 28 (57.1%) were men. The average of age distribution of patients in the study is $57,67 \pm 11,14$ and the median is 60. Examining the risk factors of the patients shows 35 (71.4%) cerebrovascular diseases, 30 (61.2%) HT, 25 (51%) hyperlipidaemia and 38 (77.6%) sedentary lifestyle. The HLA-A 01 genome under study has been found in the patient group in 22 different alleles and in 11 different alleles in the control group as statistically significant different ($p=0.024$). The HLA-A 30 genome has been found in the patient group in 7 different alleles and in 1 different allele in the control group as statistically significant different ($p=0.030$). The HLA-B 08 genome has been found in the patient group in 9 different alleles and in 2 different alleles in the control group as statistically significant different ($p=0.027$). The HLA-B 15 genome has been found in the patient group in 10 different alleles and in 2 different alleles in the control group as statistically significant different ($p=0.015$). In case of the HLA-C genome no statistically

significant difference has been found between the patient and the control group. While the HLA-DQB 03 genome has been found in the patient group in 30 different alleles, it has been found in the control group in 49 different alleles as statistically significant different ($p=0.006$). The HLA-DQB 06 genome has been found in the patient group in 21 different alleles and in 11 different alleles in the control group as statistically significant different ($p=0.035$). No statistically significant difference could be observed in case of the HLA-DRB 15-01 and HLA-DRB other genomes between the patient and the control group. The HLA-DRB 11 genome has been found in the patient group in 13 different alleles and in 26 different alleles in the control group as statistically significant different ($p=0.019$).

As a result, we think that a relationship between the HLA alleles of cerebrovascular disease patients with stroke diagnosis resulting from small vessel thrombosis and the HLA-A 01, HLA-A 30, HLA-B 08, HLA-B 15, HLA-DQB 06 and HLA-DRB 11 alleles. HLA-DQB*03 and HLA-DRB*11 alleles were higher in the control group. We think that future studies should consider these criteria and support these results with results from studies with bigger patient groups.

Keywords: Cerebrovascular diseases, HLA, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB, HLA-DRB, small vessel disease

GİRİŞ

İnme tüm dünyada ikinci en sık mortalite nedeni olan ana bir sağlık problemidir. Hastanede tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların %50'den fazlasını oluşturur. Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı hastane tabanlı, çok merkezli bir çalışmada (1); iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur. Kumral ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik inme sıklığı %77, hemorajik inme sıklığı %17 ve SAK ise %4 olarak bildirilmiştir (2). İnme, gelişmiş ülkelerde kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü, dünya genelinde ikinci ölüm nedenidir. Nörolojik hastalıklardan ölümden %85 ile ilk sırada yer almaktadır. Erişkin çağda en önemli morbidite ve uzun dönem dizabilite kaynağıdır. Alzheimer hastalığından sonra ikinci sırada demansa yol açar. 1993 yılında TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etiyolojiye de yer verilmiştir. Buna göre iskemik inme, geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli), küçük damar oklüzyonu (lakün), diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme ve nedeni belirlenemeyen iskemik inme olarak sınıflandırılır. Literatürde iskemik inme ile HLA subgrupları arasında ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

HLA-B*51, DRB*08:02, DRB*04:01, DQB1*04:02 HLA alelleri ve DRB*08:02, DRB*04:01, DQB*04:02 haplotipleri arasında idiyopatik çocukluk çağı iskemik inmeleri ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Büyük damar hastalığı olan iskemik inmeli hastalarda HLA-A*01:01 ve HLA-A*26:12 haplotipleri arasında yatkınlık saptanırken HLA-A*33:01 haplotipinin koruyucu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca orak hücreli anemili hastalarda inme ile DRB1*15:01 ve DRB1*03:02 haplotipleri arasında koruyucu bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak genelde literatür incelendiğinde inme ile HLA subgruplarının ilişkisi net değildir. Bizim çalışmamızda incelenen gibi inmenin bir alt grubu olan küçük damar hastalıkları ile ilişkisi ise daha önce hiç araştırılmamıştır.

HLA subgruplarının saptanması belli hastalıklar için öngörücü değere sahip olabilirken, belli hasta gruplarında hastalığın gidişatı hakkında bilgi verebilir.

İskemik inmeli hasta gruplarında bu özelliklerin bilinmesi hastanın tedavisinin planlanması konusunda da yol gösterici olabilir.

GENEL BİLGİLER

Serebrovasküler Anatomi

Vücutta kanlanması en yoğun olan organlardan biri olan beyin dokusu kardiyak outputun yaklaşık %15-20'sini kullanır. Beyindeki kan akımı yaklaşık 50 ml/100gr/dk kadardır (3). Kan akımının 30 ml'ye düşmesiyle serebral otonöregülasyon mekanizmaları devreye girer ve herhangi bir belirti oluşmaz. Bu değer 20-30 ml'ye düşmesi geçici iskemik ataklara, 20 ml'nin altına düşmesi ise iskemik infarkta neden olur (4).

Baş ve boyun karşılıklı olarak yükselen arteria (a). carotis communis tarafından beslenmektedir. A. carotis communis boyun bölgesinde eksternal carotis arter ve internal carotis arter (ICA) olmak üzere ikiye ayrılır. A. carotis communis'in external dalı yüz ve baş derisinin beslenmesini sağlarken, internal dalı ise beyin beslenmesini sağlamaktadır. Ayrıca a. subclavia'dan ayrılan a. vertebralis, foramen magnum'dan geçerek beyin beslenmesine katkı sağlamaktadır. Özetle beyin; iki ICA ve iki a. vertebralis olmak üzere dört ana damar tarafından beslenmektedir.

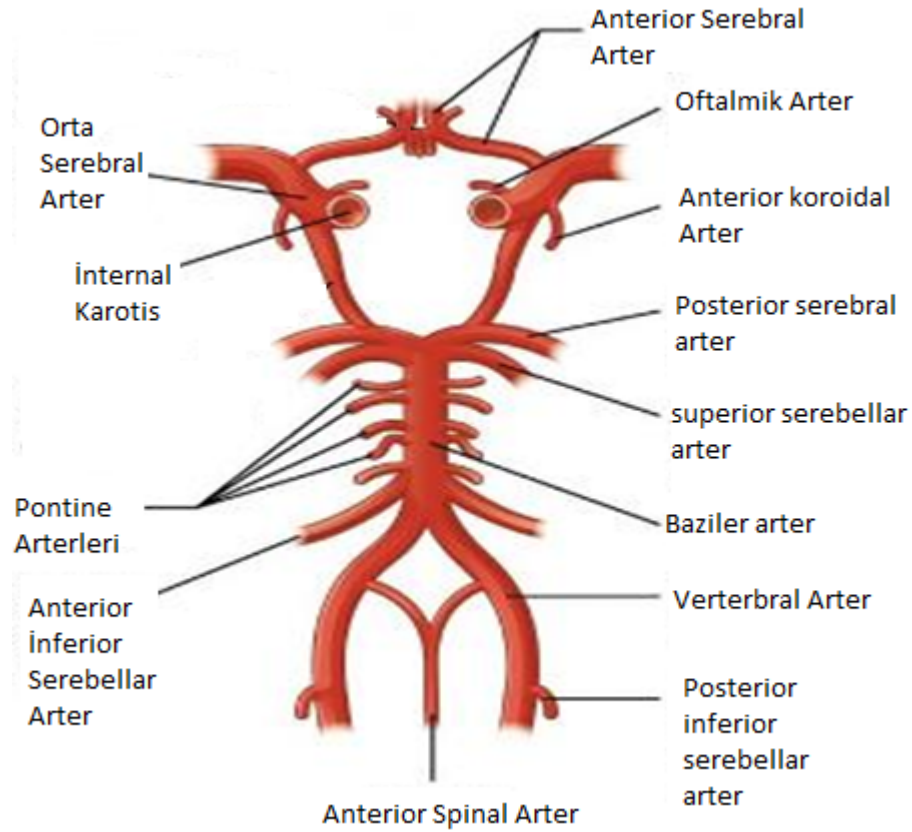
Beynin kanlanmasını sağlayan arterler anatomik olarak anterior ve posterior sirkülasyon sistemleri şeklinde ayrılmaktadır. Bilateral ICA ve intrakraniyal dallar anterior sirkülasyonu, sağ ve sol vertebral arterlerin bir araya gelmesi ile oluşan baziller trunkus ve bunun intrakraniyal dalları ise posterior sirkülasyonu oluşturur. Willis poligonu ise bu iki sistemi birbirine bağlar. Serebral hemisferlerin arteriyal beslenmesini ICA ve dalları, beyin sapı, serebellum ve talamusun beslenmesini ise a. vertebralis sağlamaktadır (4).

Beyin kanlanması ana olarak üç damardan sağlanır; anterior, orta ve posterior serebral arter.

Anterior serebral arter: ICA'dan dallanır. Frontal lobun medialini, parietal lobun medialini, bazal ganglionların anteriorunu ve anterior kapsula internayı besler. Orta serebral arter: ICA'nın en büyük dalı olan orta serebral arter; parietal, temporal, frontal ve oksipital lobların korteksleri ile operkulum ve insulayı besler. Bunların

yanı sıra beynin derin yapılarından kapsula eksterna, kapsula interna, klaustrum, putamen, globus pallidus ve kaudat nükleusu da besleyen dallar gönderir. Posterior serebral arter: Basiler arterden ayrılarak posterior dolaşımı sağlar. Temporal lobun posterior ve medialini, posterior lobu ve talamusun kan akımını sağlar.

Willis poligonu (circulus arteriosus cerebri), sella turcicanın superiorunda interpedinkuler ve suprasellar sisterna içerisinde lokalize, anterior ve vertebrobasiler sistemi birbirine bağlayan büyük bir anastomoz halkasıdır. Oklusif vasküler hastalıklarda kollateral akımın en önemli kaynağıdır. A. communicans anterior, a. cerebri anterior, ICA, a. communicans posterior, a. cerebri posterior ve a. basilaris adlı damarların hepsi bu halkanın oluşumuna katkı yapar. Anatomik görüntü Şekil 1'de gösterilmiştir (3).



Şekil 1 Willis poligonunun oluşumu (5)

Serebrovasküler Hastalıkların Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre SVH; Ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, vasküler kökenli, fokal ya da global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgulardır (6).

Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)) ise SVH'ı şöyle tanımlamaktadır; Beynin bir bölgesinin, kanama veya iskemi sonucu geçici veya kalıcı olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojisidir (7). Serebrovasküler hastalık genel bir terim olmasına rağmen, inme başlangıcının akut olması nedeni ile sınırlı bir anlam içermektedir (8).

Serebrovasküler hastalık benzeri bulgular gösteren intrakranial tümörler, kafa travması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (ensefalit, abse), postiktal paralizi, metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hiperglisemi, hepatik ensefalopati, hiponatremi, hipernatremi,vb), komplike migren, geçici iskemik atak (GİA) bu sınıflamaya dahil edilmemektedir (9, 10).

Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırması

Serebrovasküler hastalıkların %80'i iskemik, %20'si hemorajik nedenlere bağlı oluşmaktadır (11). İskemik inmeler; trombotik, embolik, hipoperfüzyona bağlı olarak 3 alt gruba ayrılırlar. Hemorajik inmeler ise intraserebral ve travmatik olmayan subaraknoid kanamalar olarak 2 alt gruba ayrılırlar. Her iki inme sınıflamasında da esas problem nöronal perfüzyondaki değişimlerdir (12).

Serebrovasküler hastalıklar; tüm dünyada koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada ölüm nedeni olup, sakat bırakan hastalıklar arasında birinci sırada yer almaktadır (7). Serebrovasküler hastalık olgularının % 80-85'i iskemik, % 15-20'si hemorajik kökenlidir (13).

İskemik SVH'lar hemorajik SVH'tan daha az ölümcüldür, fakat daha fazla sıklıkta görülmektedir. İlk 30 gün içinde iskemik SVH'da ölüm oranı %8-20, hemorajik SVH'da %30-80, SAK'ta % 20-50 düzeyindedir (14).

İnme prevalansı yaşla birlikte artmasına karşın coğrafi özelliklerin de önemi vardır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir. Tüm ülkelerde ise en sık tespit edilen, yaş ve erkek cinsiyetiyle ölüm riskinin artmasıdır (15).

Ülkemizde sağlıklı veriler olmamakla birlikte, inme prevalansının 17,6/1000 olduğu bildirilmiştir (14). Ülkemizde 1995–1996 yıllarında yapılan çalışmaya göre iskemik inme % 72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur (1).

Gelişmekte olan ülkelerde inme görülme sıklığı hala yüksek olmakla birlikte son yıllarda endüstrileşmiş toplumlarda bu oranın azaldığı ve tedavi imkanlarının gelişmesiyle inmeye bağlı ölüm oranlarının düştüğü görülmektedir. Bu azalma, beslenme ve yaşam şekli, sosyoekonomik faktörler, çevresel faktörler ve çeşitli risk faktörlerinin değişmesiyle açıklanabilir (15).

Geçici iskemik atak

Geçici İskemik Atak terimi nörolojik fonksiyonların inme gelişmeden önce geçici ve fokal kaybını tanımlamak için ilk kez 1950'lerde kullanılmaya başlanmıştır (16). Geçici iskemik atak; kan akımı yetersizliğine bağlı olarak gelişen, akut, fokal serebral veya monooküler disfonksiyona ait kısa süreli semptomlarla karakterize olan klinik bir sendromdur. Günümüzde GİA, akut infarkt olmaksızın beynin bir kısmında, spinal kanalda veya retinada iskemi sonucu oluşan geçici nörolojik fonksiyon kayıpları olarak tanımlanmıştır (17). GİA gelişen hastalarda kısa dönemde inme riskinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında inme, semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içerisinde gerçekleşmektedir (18). Geçici iskemik atakların büyük çoğunluğu ise 5 dakikadan kısa sürmektedir (19, 20). Bu hastaların hastanelere giriş kapısı acil servisler olduğu için bu hasta grubunun uygun yönetimi özel önem arz eder. Tüm inmelerin %15'i GİA sonrası gelişmektedir (17). Yapılan meta-analizler sonucu görülmüştür ki GİA geçiren hastalarda ikinci günde yaklaşık olarak %3-10, 90. günde %9-17 inme geçirme riski vardır (17).

Nörolojik defisit ile acil servise başvuran ya da santral patoloji düşünülen hastalarda sıklıkla ilk görüntüleme yöntemi kontrastsız beyin tomografisidir. GİA özelliği nedeniyle sıklıkla bu hastalarda negatif görüntüleme ile sonuçlanacaktır. Bazı çalışmalar inme riski için geliştirilmiş olan bu skorlama yöntemlerinin eksikliklerini göstermişlerdir (21). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyinde iskemik süreçler daha hızlı ve duyarlı bir şekilde gösterilebilmektedir.

Serebral infarkt

Serebrovasküler hastalıklar, bir beyin bölgesinin iskemi veya kanama sonucu kalıcı ya da geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojik hasarıdır (22). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme, damarsal nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, beyin kan akımının bozulması sonucunda ani gelişen, 24 saatten fazla süren ya da bu süre içinde ölüm ile sonlanan fokal veya yaygın beyin fonksiyon bozukluğudur (23).

Santral Sinir Sistemi Enfarktı: Patolojik, görüntüleme veya objektif bulgularla ispat edilmiş iskemiye bağlı beyin, spinal kord ve retinal hücre ölümü veya 24 saatten fazla süren ya da ölümle sonuçlanan, iskemi haricindeki diğer nedenlerin ekarte edildiği (travma gibi) fokal hücre ölüm.

İskemik İnme: Fokal serebral, spinal veya retinal enfarkt nedeniyle oluşan nörolojik disfonksiyon epizodu.

Sessiz SSS İnfarktı: Lezyonla ilişkilendirilebilecek akut nörolojik disfonksiyon öyküsü olmadan, görüntüleme ve nöropatolojik olarak ispatlanan serebrovasküler olay.

İntraserebral Kanama: Beyin parankiminde veya ventriküler sistemde travma kaynaklı olmayan bölgesel kan birikimi ve SSS enfarktından sonra parankimal hemorajiyi içerir.

İntraserebral Kanama Nedenli İnme: Beyin parankimi veya ventriküler sistemde travma kaynaklı olmayan fokal kan birikimine bağlı hızla gelişen nörolojik disfonksiyon klinik bulguları.

Sessiz Serebral Kanama: Lezyona bağlı akut nörolojik disfonksiyon öyküsü olmadan beyin parankimi, subaraknoid mesafe ve ventriküler sistemde fokal

kanamanın nörolojik görüntüleme veya nöropatolojik değerlendirmede tespit edilmesi.

Subaraknoid Kanama (SAK): Beyin veya spinal kordu saran piamater ile araknoid zar arasındaki mesafeye kanama.

Subaraknoid Kanama Nedenli İnme: Travma nedeniyle oluşmayan SAK'a bağlı hızla gelişen nörolojik disfonksiyon bulguları veya baş ağrısı.

Serebral Venöz Tromboz Nedenli İnme: Serebral venöz yapıların trombozuna bağlı beyin, spinal kord veya retinada oluşan enfarkt veya hemoraji. Enfarkt veya kanama olmaksızın geri dönüşümlü ödem nedeniyle oluşan semptom veya bulgular inme olarak kabul edilemez.

Başka Şekilde Tanımlanamayan İnme: İskemi veya hemoraji nedeniyle olduğu düşünülen ancak yukarıdaki sınıflamalardan herhangi birine dahil edilemeyen, 24 saatten uzun süren veya ölümlü sonuçlanan akut nörolojik disfonksiyon (24). Geçici iskemik atak ise fokal beyin veya retina iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan ve tipik olarak enfarkt kanıtı olmaksızın 1 saatten kısa süren nörolojik defisit tablosu olarak tanımlanmaktadır. Ataklarda semptomlar sıklıkla hızlı bir şekilde (1-5 dakika arasında) zirveye ulaşır ve ortalama 15 dakika ile 1 saat arasında sürer (22).

Serebral infarktlarda etiolojiye göre sınıflandırma, iskeminin tedavisinin planlanması, prognozun tespiti ve ikincil koruma açısından çok önemlidir. 1993 yılında yayınlanan TOAST sınıflandırması, klinik bulgular ile birlikte etiolojiye de yer verdiği için, günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etiolojiye göre yapılmış olan TOAST sınıflamasına göre 5 tane alt grubu mevcuttur (7, 25-27).

Tablo 1. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflaması

Büyük arter aterosklerozuna bağlı tromboz ya da emboli
Kardiyak kaynaklı emboli
Küçük damar oklüzyonu
Diğer belirlenmiş nedenler
Nedeni bilinmeyenler

Serebrovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık oluşturan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnme için risk faktörleri; İnmenin alt tipi, risk faktörünün değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflandırılabilir. Risk faktörlerinin bireydeki varlığı inmenin mutlaka gelişeceği anlamına gelmezken, bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da inme gelişebilmektedir. Ancak, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya tedavi edilebileceklerin tedavisi inmenin önlenmesinde önemli yere sahiptir (28).

Değiştirilemeyen risk faktörleri

İnme için en önemli risk faktörünün ileri yaş olduğu söylenebilir. İnme insidansı, ileri yaş ile birlikte artış gösterir. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu riskin iki kat arttığı bildirilmiştir (6). İnme insidansı erkeklerde kadınlara kıyasla 1,25 kez daha fazladır. Bununla birlikte kadınların yaşam süresi erkeklerden daha uzun olduğu için inme nedeni mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (14).

Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı beyaz ırka göre daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (6). Benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler önemli rol oynamaktadır. Birinci derece akrabalarda inme öyküsünün varlığı inme riskini artırmaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Yapılan araştırmalar tek bir genden ziyade birden fazla genin inmeye yatkınlık oluşturduğunu ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir (6).

Değiştirilebilir risk faktörleri

Hipertansiyon, inme için primer risk faktörüdür ve aterosklerotik süreçte hızlanmaya sebep olduğu düşünülmektedir. İnme riski, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin artması ile orantılı olarak artar. Yaşlılarda izole HT'nin tedavisi, inme insidansının % 36 oranında azalmasını sağlayabilir (29, 30). Diyabet, beyin damar hastalıkları için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Diyabet

hastalarında inme insidansı 2,5-3,5 kat artmaktadır (31). Hemorajik inmelerde ise diyabetin, risk faktörü olarak etkisi henüz kanıtlanamamıştır (32).

Kardiyovasküler hastalıklar, inme için tedavi edilebilen risk faktörüdür. Akut myokard enfarktüsü, özellikle ilk günlerde ve takip eden haftalarda, intrakardiyak trombüs nedeniyle serebral emboli nedeni olabilir. Atriyal fibrilasyon, romatizmal kalp hastalığı ve mitral darlık ile birlikte, inme için önemli predispozan faktörler oldukları bilinmektedir (33).

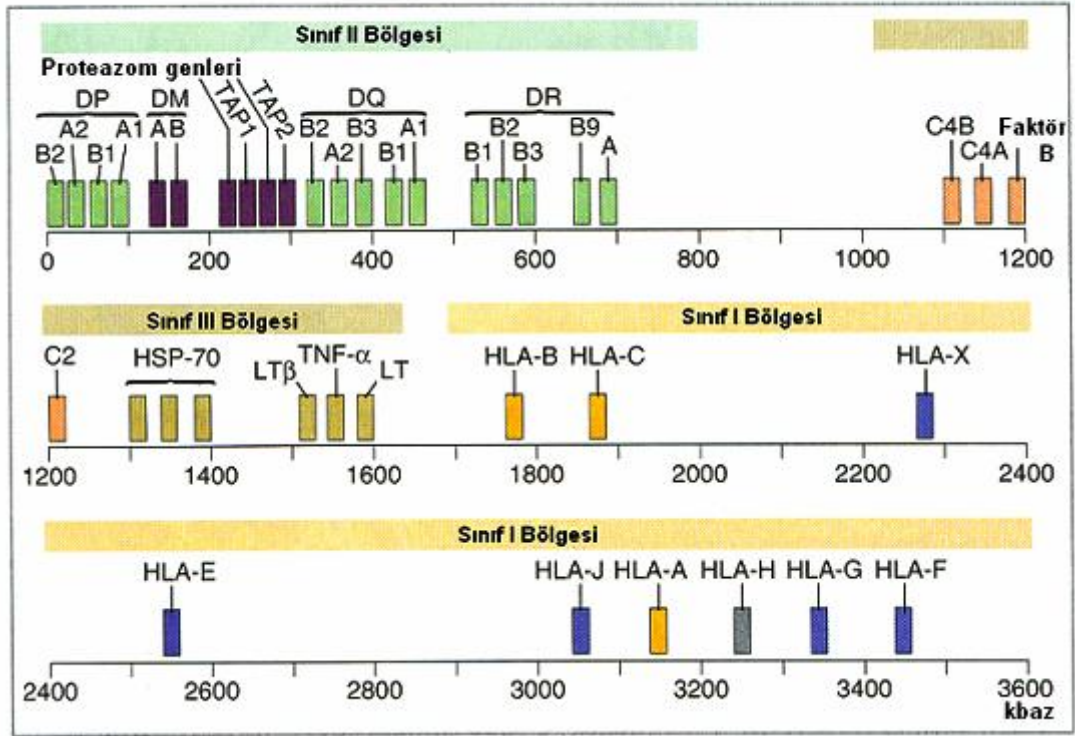
Sigaranın inme riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Bu risk artışı sigara kullanan ve beraberinde hipertansiyon ya da diyabetes mellitusu olan hastalarda çok daha belirgindir (34).

Serum kolesterol ve LDL seviyesi yüksekliği iskemik inme açısından önemli bir risk faktörüdür. Ekstrakranial doppler ultrasonografi (USG) kullanılarak yapılan çalışmalarda kolesterol seviyesi ile karotis intima media kalınlığının paralellik gösterdiği ve Hemoglobin-coA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) asemptomatik karotis aterosklerozunu azalttığı ve yavaşlattığı tespit edilmiştir (35). Toplumda 65 yaş üzerindeki kişilerde %4-5 oranında %50 düzeyinde karotis arter stenozu saptanmıştır. Bu kişilerde inme riski %1,3 olup, %75'in üzerindeki düzeylerde stenoz varlığında yıllık GİA ve inme riski %10,5'dir (25, 30).

Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte rölatif risk 200-400 kat daha yüksektir. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı ise % 11 olarak tespit edilmiştir (6). Sık kan transfüzyonu uygulanan olgularda inme riski yılda % 10'dan % 1'e kadar düşmektedir (36).

İnsan Lökosit Antijeni (HLA)

Lökositlerin yüzeyinde keşfedilen ilk MHC genleri lökosit antijenleri olarak adlandırılır. Bu sebeple insan MHC'si insan lökosit antijen (HLA) kompleksi olarak adlandırılmaktadır. Farelerde ise MHC, H-2 kompleksi olarak adlandırılır. MHC gen bölgesi 6. kromozomun (6p21.3) kısa kolu üzerinde lokalizedir (37). Bu bölge 3.6 megabaz çiftini kapsayan 224 gen içerir.

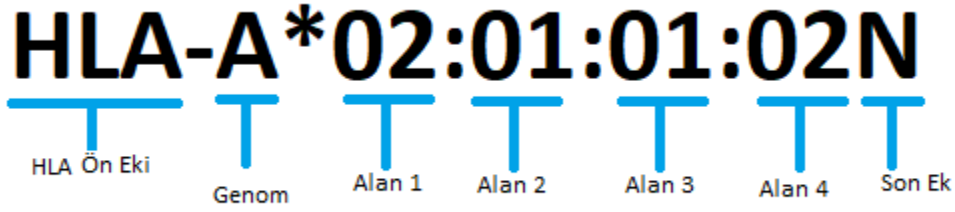


Şekil 2 MHC gen bölgesi (38).

Sınıflandırması

HLA molekülü hem yapısal hem de işlevsel olarak Sınıf I, II ve III olarak adlandırılan üç gen sınıfına ayrılmaktadır. HLA Sınıf I ve II, T hücrelerine peptid sunmada görevli gen bölgeleridir. Sınıf III bölgesi ise, peptid sunumu dışındaki başka fizyolojik işlevlerden sorumludur.

Bununla birlikte, HLA terminolojisinde iki alan üzerine çalışmalar bulunmaktadır. HLA allellerinin üçüncü ve dördüncü alanları olarak tanımlanan eşanlamlı ve kodlayıcı olmayan varyantlar için yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte tiplene bilgileri net olarak tespit edilmemiştir. Bu tür HLA gen varyantları, SNP rsID ve olmak üzere iki formatta dört alanlı WHO terminolojisi ile bildirilebilir. HLA alanlarının gösterimi Şekil 3'te gösterilmiştir. Buna göre Alan 1 allel grubunu gösterir. Alan 2 ise spesifik HLA proteinin formunu, Alan 3 DNA'yı kodlayan bölgenin subgruplarını ve Alan 4 ise Kodlamanın yapılmadığı bölgedeki değişimi göstermektedir. Son ek ise ekspresyondaki not edilmemiş değişiklikleri göstermektedir (39).



Şekil 3. HLA genomunun Alanlarının Gösterimi(39)

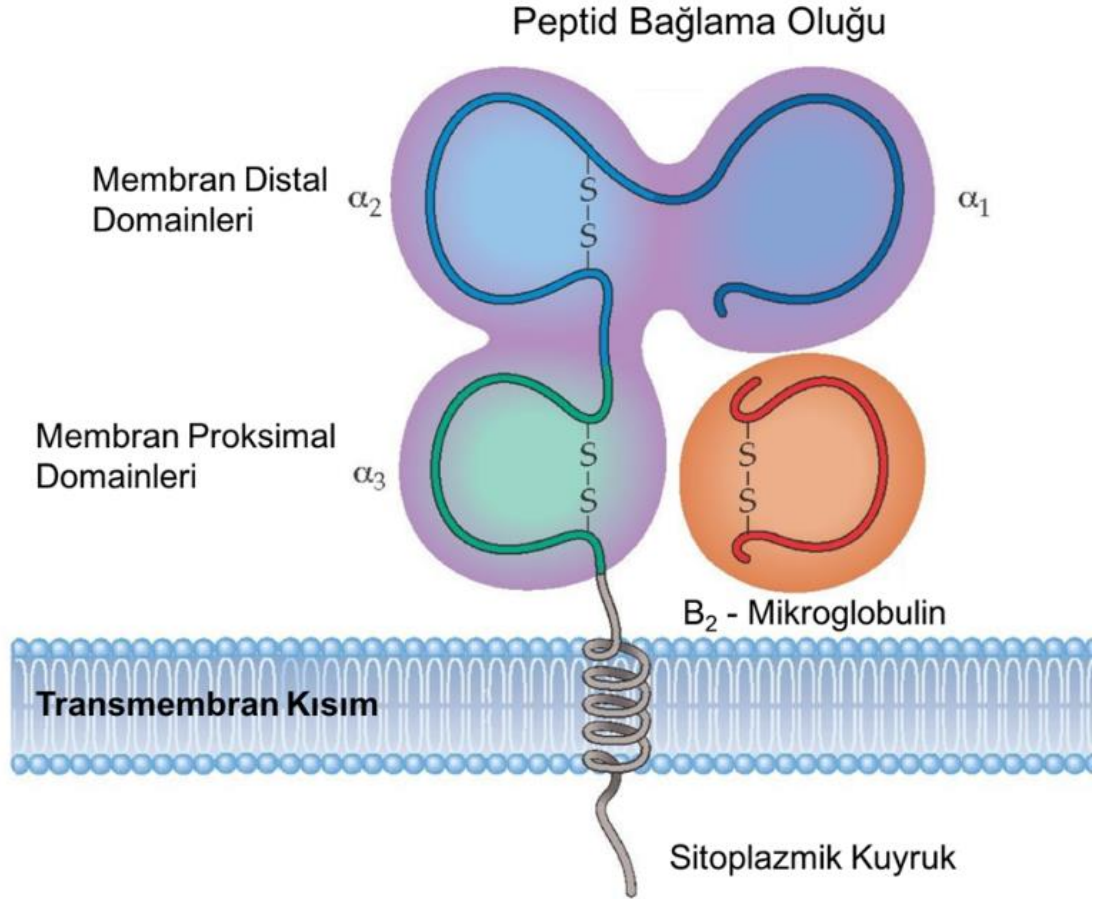
HLA Sınıf I

Sınıf I HLA molekülleri, 1800 kb'lık bir bölgeyi kapsamaktadır. Sınıf I, HLA-A, -B ve -C olmak üzere üç farklı genetik lokuslar tarafından kodlanır (40). Bu üç molekülün genetik yapıları çok benzer olmakla birlikte, bu moleküllerin birincil amino asit sekansları birbirinden farklılık göstermektedir. Genellikle çekirdekli hücrelerde eksprese edilirler.

Sınıf I molekülleri, tek bir ağır zincir (α) ve buna non-kovalent olarak bağlanan $\beta 2$ mikroglobulin olarak bilinen daha küçük bir molekülden oluşmaktadır (Şekil.3).24 $\beta 2$ mikroglobulin MHC dışında 15. kromozomdaki genlerle kodlanan bir proteinden oluşmaktadır. Ağır zincir ise, $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ olmak üzere üç alt domain içermektedir. $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ domainleri 8-11 amino asit uzunluğundaki antijen bağlama oluğunu oluştururken, $\alpha 3$ ve $\beta 2$ mikroglobulin, CD8 ile etkileşime giren bir membran-proksimal iskele oluşturur (41). $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ domainleri, polimorfik residüleri oluşturmaktadır. Antijen bağlama oluğunun tepe kısmındaki polimorfik bölgeler, T hücre reseptörünün (THR), MHC molekülünü tanımasında etkilidir. Oluğun tabanındaki polimorfizmler ise, farklı MHC moleküllerinin peptid bağlama özelliklerinde değişikliğe yol açmaktadır.

Sınıf I molekülleri klasik ve non-klasik olmak üzere 2 alt gruba ayrılabilir. Klasik sınıf I (sınıf Ia) molekülleri yaygın olarak eksprese edilir ve tipik olarak antijen spesifik CD8 + T hücrelerinin THR'lerine endojen olarak sentezlenen peptidleri sunarlar. Non-klasik Sınıf I (Sınıf Ib) (HLA-E, -F, -G) lokusları sıklıkla antijen sunumu dışındaki işlevleri yerine getiren molekülleri kodlar. Sınıf Ib lokusu, MHC bölgesinde yer alabileceği gibi, MHC'nin dışında (ULBPs, Rae1, and H60 gibi stres ligandları) da yer alabilir. Sınırlı bir polimorfizm gösterirler. Antijen / ligand

etkileşimleri tam olarak bilinmemekle birlikte, CD8 + T hücreleri, NKT hücreleri ve NK hücreleri ile etkileşime girebilirler. HLA-E ve -F gama-delta T hücrelerine antijen sunumunda görevli olduğu düşünülmektedir. MICA ve MICB diğer Sınıf Ib molekülleridir ve stres varlığında üretilirler.



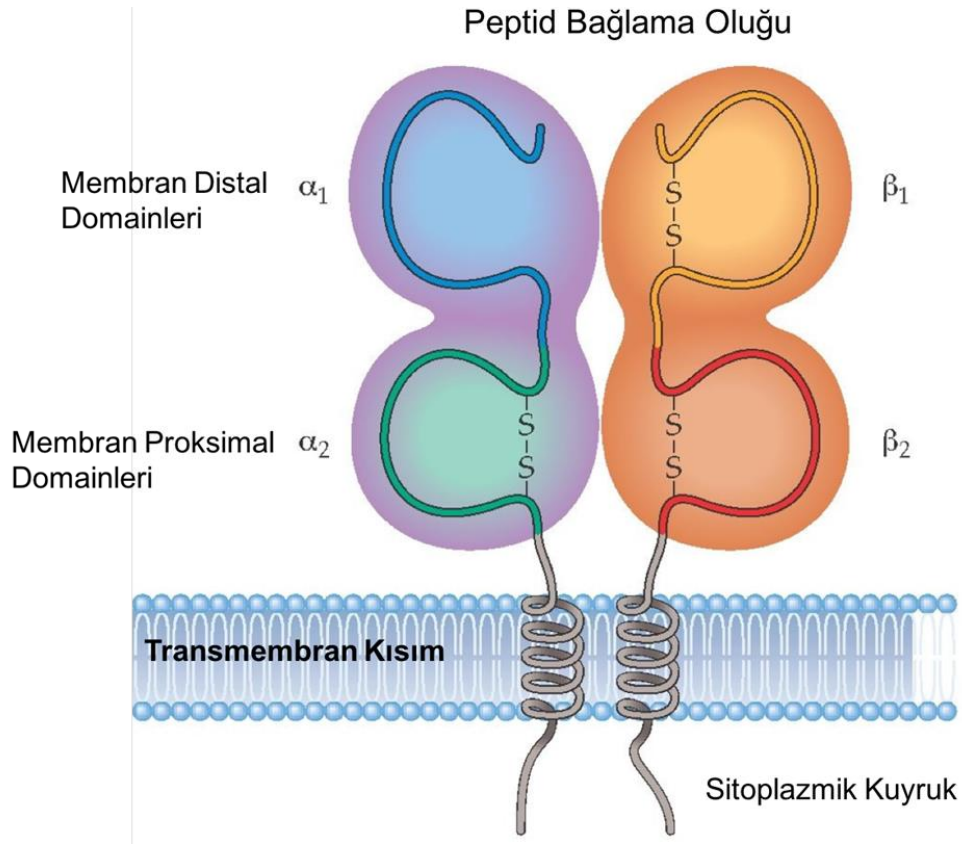
Şekil 4 HLA Sınıf I yapısı (42).

HLA Sınıf II

850 kb'lık bir bölgeyi kaplayan HLA Sınıf II molekülleri, farklı genetik lokuslar tarafından kodlanan HLA-DR, -DQ ve -DP'yi içerir. Genellikle, ASH, makrofaj ve B lenfositleri üzerinde ifade edilirler. Sınıf II moleküllerinin protein yapısı, her ikisi de MHC içinde kodlanan α ve β olarak bilinen iki membran-bağlı zincirin non-kovalent birleşmesiyle oluşur (Şekil 4). Bu zincirlerin, her ikisi de iki domainden oluşurlar (α₁, α₂, β₁, and β₂). α₂ ve β₂, HLA sınıf II molekülünü hücre zarına bağlarken, α₁ ve β₁ heterodimerik zincirleri, T hücreleri üzerinde CD4 ile

etkileşime girebilen 10-30 amino asit uzunluğunda bir antijen bağlanma oluğu oluştururlar. MHC sınıf II α ve β zincirleri, A ve B olarak adlandırılan farklı lokuslar tarafından kodlanır ($DR\alpha/DR\beta$; $DQ\alpha/DQ\beta$; ve $DP\alpha/DP\beta$). HLA-DR, -DQ ve -DP lokusları yüksek oranda polimorfik özellik gösterirler. HLA-DP ve -DQ, her iki zincir genlerinde polimorfizm gösterirken; HLA-DR molekülünde polimorfizm DR β zinciri ile sınırlıdır.

Klasik Sınıf II molekülleri HLA-DR,-DQ ve -DP'yi içermektedir. Bu moleküllerin görevi hücre dışından makrofagositoz, fagositoz ve reseptör aracılı endositoz yoluyla işlenen antijenlerden elde edilen peptidleri CD4+ T lenfositlerine sunmaktır. Klasik olmayan Sınıf II molekülleri ise HLA-DM, -DO'yu içermektedir. HLA-DM, MHC moleküllerine antijenlerin bağlanması sırasında bu bağlanmayı desteklemektedir. Ayrıca HLA-DM'nin peptid bağlama oluğuna bağlanacak peptidin seçiminde etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. HLA-DO da bu işlemlerin kolaylaşmasına yardım etmektedir.



Şekil 5 HLA Sınıf II yapısı (42).

HLA Sınıf III

Sınıf I ve sınıf II bölgeleri arasında bulunan sınıf III genleri, antijen sunumunda doğrudan görev almazlar. ~700 kb uzunluğundaki Sınıf III genleri, kompleman sisteminin sitokinleri ve bileşenleri (C2, C4 vb.) tümör nekroz faktörü α (TNF α) veya ısı şoku proteinleri gibi birçok inflamatuvar sitokin de dahil olmak üzere immünolojik ve immünolojik olmayan çeşitli molekülleri kodlarlar (43).

Antijen İşlenmesi ve Sunumu

MHC sınıf I ve sınıf II molekülleri, adaptif immün sisteminin önemli bir bileşenidir. Bu moleküller, T hücreleri tarafından tanınması için ASH'nin yüzeyinde peptid antijenlerinin T hücrelerine sunulmasında görev almaktadır. Antijenin işlenmesi, protein yapısındaki moleküllerin sunulacak hale getirilmesi işlemidir. Antijen sunumu ise bu peptidlerin MHC moleküllerine bağlanması ve peptid-MHC (pMHC) kompleksinin hücre yüzeyinde konumlanması ile T hücreler tarafından tanınması anlamına gelir (44). Antijenin işlenmesi vücutta sürekli üretilen ve dolaşan yabancı²⁷ antijenlerin taranmasını sağlar. Herhangi bir zamanda, neredeyse vücuttaki her hücre yüzbinlerce pMHC kompleksini yüzeyinde gösterir. Bu sayede yüzlerce farklı peptid sunulur. Bunların bir kısmı self antijenlerdir ve T hücre yanıtı oluşturmaz. Bunun nedeni oluşan tolerans mekanizmalarıdır. Enfeksiyon durumunda, peptidlerin %10'luk bir miktarı patojen kaynaklı olabilir. Bu da T hücre aktivasyonunu için yeterlidir (45).

HLA İle Çeşitli Hastalıklar Arasındaki İlişkiler

HLA antijeni ve hastalık ilişkisi 1970'li yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. 1967 yılında HLA B5 ve Hodgkin, 1970'lerde HLA B27 ve Ankilozan Spondilit ilişkisi araştırılmıştır. İnsüline bağımlı Diabetes mellitus için HLA DR2 koruyucu rol oynarken, HLA DR3 ve DR4'ün kolaylaştırıcı rol oynadığı saptanmıştır (46).

Literatürde HLA antijenleri ve hastalıklarla ilişkisi konusunda olası mekanizmalar şunlardır:

- HLA antijenlerinin hastalığa yol açan etmene yapısal benzerlik göstermesi (HLA B27-Ankilozan Spondilit),
- Patojen için reseptör özelliği göstermesi,
- HLA antijenlerince kontrol edilen immün cevap genlerinin aşırı ya da zayıf reaksiyon göstermeleri (HLA DR-Multipl Skleroz),
- HLA bölgesindeki proteinlerde defektler oluşu ya da bu proteinlerin var olmaması (HLA A3-İdiopatik hemokromatozis),
- HLA Sınıf 3 bölgesindeki genlerle ilgili kompleman sisteminde var olan defektler (C2, C4 yetersizliği- SLE),
- Human diferansiyasyon genlerinin anormal allellerinin söz konusu olması (HLA DW7-Testiküler teratokarsinom),
- HLA Sınıf 2 antijenlerinin uygunsuz ekspresyonu,
- HLA antijenlerinin yetersiz ekspresyonu ve tümörlerin denetimden kaçışı (46).

MHC moleküllerinin evrimi boyunca korunmuş olan cusp bölgesi, çeşitli HLA olmayan reseptörlerle etkileşime giren ve önemli biyolojik fonksiyonları aktive eden sinyal transdüksiyon ligandları için bir merkezdir. MHC Cusp teorisi, HLA moleküllerinin, HLA'nın antijen sunum işlevinden bağımsız olarak allel spesifik biyolojik etkileri nedeniyle hastalıkları destekleyebileceğini ileri sürmektedir.

Orak hücreli anemi HLA geninde noktasal mutasyon sonucunda oluşan hemoglobin S nedenli vasookluzif olaylarla klinik manifestasyonlar ve komplikasyonlara neden olan genetik geçişli bir hastalıktır (47). Doku oksijenleme kapasitesi daha az olan patolojik hemoglobinin aynı zamanda fragil yapısı nedeniyle vazookluzyon sürecine neden olmaktadır (48). Orak hücreli anemiye bağlı gelişen serebrovasküler olaylardan en sık karşılaşılanı sessiz iskemilerdir (49). Genelde yaygın beyaz cevher iskemisi olarak MR bulgusu veren sessiz iskemilerin yaşa bağlı olmayan sıklığı %10-30 arasındadır (50, 51). Erişkin orak hücreli anemi hastalarının

%24'ü 45 yaş civarında inme geçirmektedir (50). Bu oran genel popülasyonda 45 yaşında inme görülme riskinden (%0.1-0.2) yüzde 250-400 kat daha fazladır. İlk üç yıl içinde tekrarlama oranı %90lara çıkmaktadır. Sürekli kan transfüzyonu sayesinde tekrarlama oranı %46-91'den %10'nun altına düşer. Yıllık inme geçirme riski %10 iken uygun tedaviyle bu oran %90 oranında azaltılabilmektedir (52, 53).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma kesitsel tipte bir klinik araştırmadır. Hastalar Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilmiş ve veriler doğrultusunda uygun hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.05.2018 tarih ve 09 sayılı toplantısında görüşülüp 29.06.2018 tarih ve 60116787-020/44742 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirilmiştir. Çalışmaya yaş ve cinsiyet açısından birbirine uyumlu 49 hasta, 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Bu araştırmaya TOAST sınıflamasına göre küçük damar hastalığı tanısı koyulan 49 hasta alınmıştır. Kranial tomografi ve MRG'de küçük damar lezyonları saptanan, vasküler görüntülemelerde %50'den daha az büyük damar sklerozu olan EKO ve holter EKG çekimlerinde kardiyak nedenlerin dışlandığı hastalar alınmıştır. Hastalarda demografik veriler, serebrovasküler hastalıklar risk faktörleri, kranial görüntüleme bulguları kaydedilmiştir. 50 kontrol grubu üyesi çalışmaya katılmak için bilgilendirip, onam alındıktan sonra nöroloji polikliniğine başvuran sağlıklı ve vasküler hastalık risk faktörüne sahip olmayan kişilerden seçildi.

Bu araştırmaya TOAST sınıflamasına göre küçük damar hastalığı tanısı koyulan 49 hasta ve 50 kontrol grubu üyesine çalışmaya katılmak için bilgilendirip, onam alındıktan sonra intravenöz yoldan alınan 3 mililitre kan mor kapaklı EDTA'lı hemogram tüplerine alınarak sekans spesifik oligonükleotid yöntemi ile çalışılmıştır.

Araştırmada, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB ve HLA-DRB alan 1 öncelikli olarak tüm subgrupları incelemeye dahil edilmiştir.

İstatistiksel analiz: Veriler IBM SPSS Statistics 25 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Spearman Kesin

Ki kare testi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmada yer alan hasta grubu 49 kişiden oluşmaktadır. Küçük damar hastalığı olan hastalarda cinsiyet baz alındığında 21 (%42.9) kadın, 28 (%57.1) erkek vardır.

Tablo 2. Hasta Grubunda Cinsiyet Dağılımı (n)

Cinsiyet	Hasta grubu	
	n	%
Kadın	21	42,9
Erkek	28	57,1

Çalışmada yer alan hasta grubunun yaş dağılımı ort. 57,67±11,14 ve medyan 60 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Hasta Grubunda Yaş Dağılımı

Yaş	Ort±s.s.	Medyan	Minimum-Maksimum
Hasta grubu	57,67±11,14	60	22-75

Hasta grubunda bulunan risk faktörlerinin dağılımı incelendiğinde hastaların 35 (%71,4) serebrovasküler hastalık, 30 (%61,2) HT, 25 (%51) hiperlipidemi ve 38 (%77,6) sedanter yaşam olarak dağılım göstermektedir. Ayrıca 6(%12,2) hastada rekurrent SVH, 5 (%10,2) hastada Önceki TIA, 22 (%44,9) DM, 15 (%30,6) hastada kardiyak hastalıklar, 18 (%36,7) hastada obezite, 7 (%14,3) hastada endokrinolojik rahatsızlıklar, 2 (%4,1) hastada hematolojik rahatsızlıklardan oluşmaktadır. Atriyal fibrilasyon hastalarda bulunmamıştır. Sigara öyküsü bulunan hasta sayısı 16 (%32,7), Aile öyküsü bulunan hasta 17 (%34,7) ve OK kullanımı olan hasta 5 (%10,2) olarak görülmemiştir.

Tablo 4. Hasta Grubunda Hastalık Öyküsü

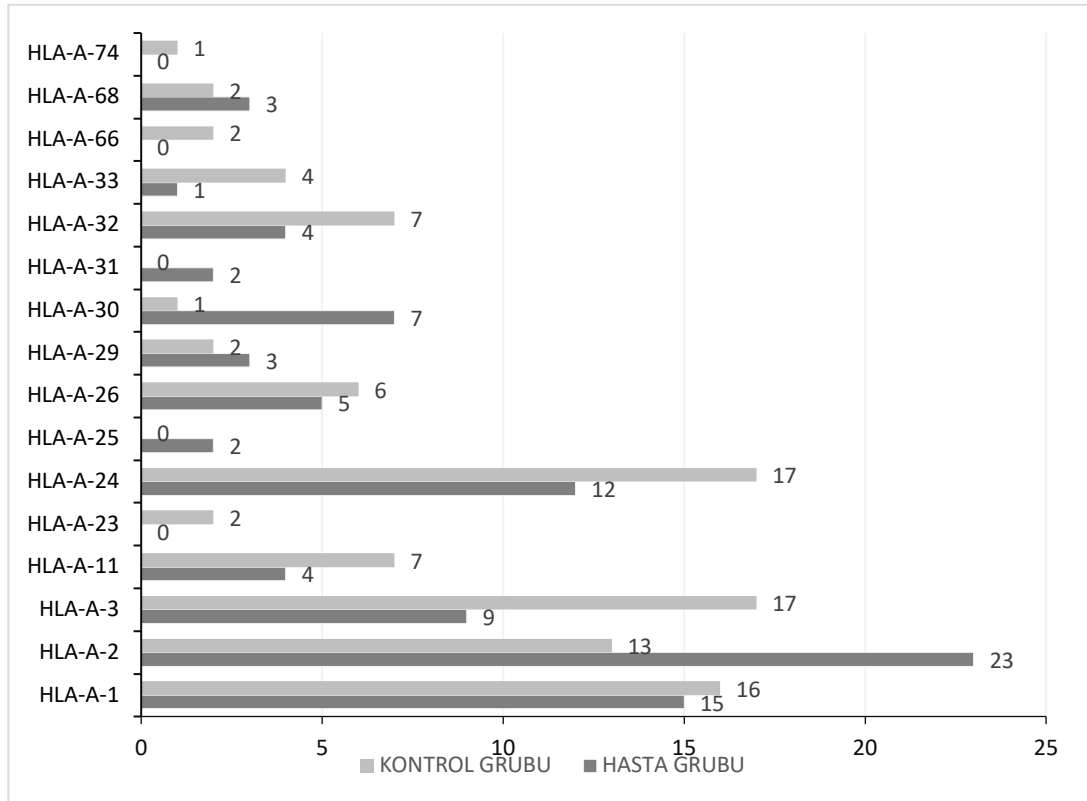
	N	%
Öyküde Serebrovasküler	35	71,4
Rekürren SVH	6	12,2
Öyküde TİA	5	10,2
HT	30	61,2
DM	22	44,9
Kardiyak	15	30,6
Atriyal-Fibrilasyon	0	0
Obezite	18	36,7
Sigara kullanımı	16	32,7
Aile	17	34,7
Hiperlipidemi	25	51
Endokrin	7	14,3
Karotis hastalığı	1	2
OK kullanımı	5	10,2
Hematolojik hastalık	2	4,1
Sedanter yaşam	38	77,6

Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A Genomuna Ait Bulgular

Hasta grubunda HLA-A genomu 1. alanındaki HLA-A*1 genomu 15 (%16,7), HLA-A*26 genomu 5 (%5,6) ve HLA-A*33 genomu 1 (%1,1) allelde görülmektedir. Hasta grubunda en fazla bulunan HLA-A*1 genomu 15 (%16,7) ve HLA-A*2 genomu 23 (%25,6) allelde saptanmıştır. Daha az olan genomlar HLA-A 23, HLA-A 66, HLA-A*74 (%0) allelde saptanmıştır. Kontrol grubunda HLA-A genomunda HLA-A 1 genomu 16 (%16,5), HLA-A*26 genomu 6 (%6,2) ve HLA-A*33 genomu 4 (%4,1) allelde görülmektedir. Kontrol grubunda en fazla bulunan HLA-A*3 genomu 17 (%17,5) ve HLA-A*24 genomu 17 (%17,5) allelde saptanmıştır. Tüm gruplarda HLA-A genomunda en fazla HLA-A*2 genomu 36 (%19,3), HLA-A*1 genomu 31 (%16,6) olarak ve en az olarak HLA-A*74 genomu 1 (%0,5) allelde saptanmıştır.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A Genomunun Alan 1'deki Dağılımı

HLA-A	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU		TÜM GRUPLAR	
1	15	16,7%	16	16,5%	31	16,6%
2	23	25,6%	13	13,4%	36	19,3%
3	9	10,0%	17	17,5%	26	13,9%
11	4	4,4%	7	7,2%	11	5,9%
23	0	0,0%	2	2,1%	2	1,1%
24	12	13,3%	17	17,5%	29	15,5%
25	2	2,2%	0	0,0%	2	1,1%
26	5	5,6%	6	6,2%	11	5,9%
29	3	3,3%	2	2,1%	5	2,7%
30	7	7,8%	1	1,0%	8	4,3%
31	2	2,2%	0	0,0%	2	1,1%
32	4	4,4%	7	7,2%	11	5,9%
33	1	1,1%	4	4,1%	5	2,7%
66	0	0,0%	2	2,1%	2	1,1%
68	3	3,3%	2	2,1%	5	2,7%
74	0	0,0%	1	1,0%	1	0,5%
Toplam	90	100,0%	97	100,0%	187	100,0%
HLA-A YOK	8		3		11	



Şekil 6. HLA-A Alan 1 Dağılım Grafiği

Yapılan çalışmada özellikle vasküler hastalıklarla bildirilen 3 genom olan HLA-A genomunda HLA-A*01 genomu, HLA-A*26 ve HLA-A*33 hasta genomları için hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A*01, HLA-A*26 ve HLA-A*33 Genomunun Karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	P
HLA-A *01	15 (%48,4)	16 (%51,6)	31	0,495
HLA-A *26	5 (%45,5)	6 (%54,5)	11	
HLA-A *33	1 (%20)	5 (%80)	5	

Pearson ki-kare testi ile analiz edilmiştir. $p < 0,050$ anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan çalışmada HLA-A genomundaki 1. alan genomlarını ayrı ayrı incelenmiş hasta ile kontrol grupları arasındaki anlamlılıkları buluna genomları tablo 7’de verilmiştir. HLA-A*02 genomu hasta grubunda 22 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 11 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,024$). HLA-A*30 genomu hasta grubunda 7 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 1 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,030$).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-A*02 HLA-A*30 Genomunun Karşılaştırılması

Var/yok	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	p
HLA-A*02	23 (%23,5) / 75 (%76,5)	13 (%13) / 87(%87)	33	0,024
HLA-A*30	7 (%7,1) / 91 (%92,9)	1 (%1) / 99 (%99)	8	0,030

Pearson ki-kare testi ile analiz edilmiştir. $p < 0,050$ anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada yer alan bireylerde HLA-A*01 genomu bulunanlarda en fazla görülen hastalıklar sedanter yaşam 11(%73,3) ve eski serebrovasküler hastalık 10

(%66,7) olarak saptanmıştır. HLA-A*26 ve HLA-A*33 için herhangi bir hastalık saptanmamıştır.

Tablo 8. HLA-A Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması

Var / yok	HLA-A* 01	HLA-A *02	HLA-A *30
Eski serebrovasküler	10 (%66,7)/ 5 (%33,3)	14 (%60,9)/ 9(%39,1)	6 (%85,7)/ 1 (%14,3)
Rekürren SVH	1 (%6,7)/ 14 (%93,3)	5 (%21,7)/ 18 (%78,3)	0 / 7 (%100)
Öyküde TİA	2 (%13,3) / 13 (%86,7)	3 (%13)/ 20 (%87)	0 / 7 (%100)
HT	7 (%46,7)/ 8 (%53,7)	15 (%65,2)/ 8 (%34,8)	3 (%42,9)/ 4 (%57,1)
DM	5 (%33,3) / 10 (%66,7)	15 (%65,2)/ 8(%34,8)	3 (%42,9)/ 4 (%57,1)
Kardiyak	5 (%33,3) / 10 (%66,7)	10 (%43,5)/ 13 (%56,5)	2 (%28,6)/ 5 (%71,4)
Atriyal-Fibrilasyon	0 / 15 (%100)	23 (%100)/ 0	0 / 7 (%100)
Obezite	6 (%40) / 9 (%60)	9 (%39,1)/14 (%60,9)	1 (%14,3)/ 6 (%85,7)
Sigara	3 (%20) / 12 (%80)	7 (%30,4)/ 16 (%69,6)	2 (%28,6)/ 5 (%71,4)
Aile	7 (%46,7)/ 8 (%53,3)	7 (%30,4)/ 16 (%69,6)	4 (%57,1)/ 3 (%42,9)
Hiperlipidemi	7 (%46,7) / 8 (%53,3)	12 (%52,2)/ 11 (%47,8)	4 (%57,1)/ 3 (%42,9)
Endokrin	1 (%6,7) / 14 (%93,3)	4 (%17,4)/ 19 (%82,6)	1 (%14,3)/ 6 (%85,7)
Karotis	0 / 15 (%100)	0 / 23 (%100)	0 / 7 (%100)
OK kullanım	2 (%13,3) / 13 (%86,7)	3 (%13)/ 20 (%87)	1 (%14,3)/ 6 (%85,7)
Hematolojik hastalık	2 (%13,3) / 13 (%86,7)	0 / 23 (%100)	0 / 7 (%100)
Sedanter yaşam	11 (%73,3) / 4 (%26,7)	20 (%87) / 2 (%13)	3 (%42,9)/ 4 (%57,1)

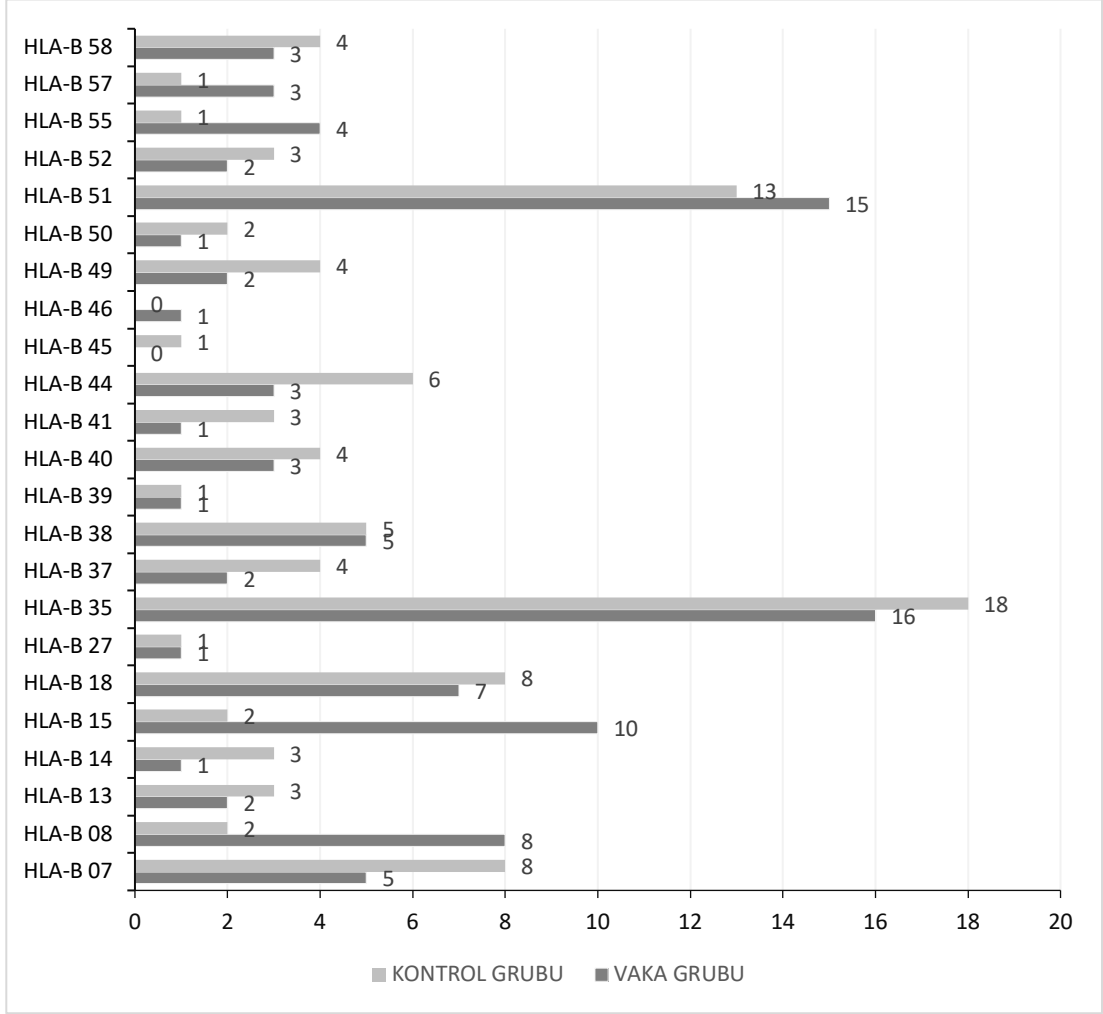
Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B Genomuna Ait Bulgular

Hasta grubunda HLA-B genomunda HLA-B*51'de 15 (%15,5) allelde görülmektedir. Hasta grubunda En fazla bulunan HLA-B*51 için 15 (%15,5) ve HLA-A*35 için 16 (%16,5) allelde saptanmıştır. Kontrol grubunda HLA-B genomunda HLA-B*51 13 (%13,4) allelde görülmektedir. Kontrol grubunda en fazla bulunan HLA-B*35 18 (%18,6) ve HLA-B*51 13 (%13,4) allelde saptanmıştır. Az olarak HLA-B*46 0(%0) allelde saptanmıştır. Tüm gruplarda HLA-B genomunda en fazla HLA-B 35 34 (%17,5), HLA-B*51 28 (%14,4) allelde ve en az olarak HLA-B*45, HLA-B*46 1 (%0,5) allelde saptanmıştır.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B 1. Alandaki Genom Dağılımı

HLA-B	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU		TÜM GRUPLAR	
HLA-B*07	5	5,2	8	8,2	12	6,7
HLA-B *08	8	9,3	2	2,1	11	5,7
HLA-B *13	2	2,1	3	3,1	5	2,6
HLA-B *14	1	1	3	3,1	4	2,1
HLA-B *15	10	10,3	2	2,1	12	6,2
HLA-B *18	7	7,2	8	8,2	15	7,7
HLA-B *27	1	1	1	1	2	1
HLA-B *35	16	16,5	18	18,6	34	17,5
HLA-B *37	2	2,1	4	4,1	6	3,1
HLA-B *38	5	5,2	5	5,2	10	5,2
HLA-B *39	1	1	1	1	2	1
HLA-B *40	3	3,1	4	4,1	7	3,6
HLA-B *41	1	1	3	3,1	4	2,1
HLA-B *44	3	3,1	6	6,2	9	4,6
HLA-B *45	0	0	1	1	1	0,5
HLA-B *46	1	1	0	0	1	0,5
HLA-B *49	2	2,1	4	4,1	6	3,1
HLA-B *50	1	1	2	2,1	3	1,5
HLA-B *51	15	15,5	13	13,4	28	14,4
HLA-B *52	2	2,1	3	3,1	5	2,6
HLA-B *55	4	4,1	1	1	5	2,6
HLA-B *57	3	3,1	1	1	4	2,1
HLA-B *58	3	3,1	4	4,1	7	3,6
Toplam	97	100	97	100	194	100

HLA-B genomunun çalışmada yer alan Hasta ve kontrol grubundaki bireyler için grafiksel dağılımı yapılmıştır.



Şekil 7. HLA-B 1. Alan Genom Dağılımının Grafiği

Yapılan çalışmada HLA-B genomunda HLA-B *51 ve HLA-B diğer için Hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B*51 ve HLA- B diğer Genomunun Karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	P
HLA-B*51	15 (%53,6)	13 (%46,3)	28	0,397
HLA-B Diğer Genomlar	83 (%48,8)	87 (%51,2)	170	

Pearson ki-kare testi ile analiz edilmiştir. $p < 0,050$ anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan çalışmada HLA-B genomundaki 1. alan genomlarını ayrı ayrı incelenmiş hasta ile kontrol grupları arasındaki anlamlılıkları bulunan genomları tablo 11’de verilmiştir. HLA-B*08 genomu hasta grubunda 9 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 2 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,027). HLA-B *15 genomu hasta grubunda 10 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 2 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,015).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-B*08 HLA-B*15 Genomunun Karşılaştırılması

Var/yok	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	p
HLA-B*08	9 (%9,2) / 89 (%90,8)	2 (%2) / 98 (%98)	11	0,027
HLA-B*15	10 (%10,2) / 88 (%89,8)	2 (%2) / 98 (%98)	12	0,015

Spearman kesin ki-kare testi ile analiz edilmiştir. p<0,050 anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada yer alan bireylerde HLA-B*51 genomu bulunanlarda en fazla görülen hastalıklar eski serebrovasküler hastalık 4(%80), HT 3 (%60) ve sedanter yaşam 4 (%80) allelde saptanmıştır. HLA-B diğer için en fazla görülen hastalıklar eski serebrovasküler hastalık 31(%70,5), HT 27 (%61,4) ve sedanter yaşam 34 (%77,3) allelde saptanmıştır.

Tablo 12. HLA-B Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması

Var / yok	HLA-B *51	HLA-B Diğer genom	p
Serebrovasküler hastalık	4 (%80) / 1 (%20)	31 (%70,5) / 13 29,5	0,555
Rekürrent SVH	1 (%20) / 4 (%80)	5 (%11,4) / 39 (%88,6)	0,495
Öyküde TIA	0 / 5 (%100)	5 (%11,4) / 39 (%88,6)	0,570
HT	3 (%60) / 2 (%40)	27 (%61,4) / 17 (%38,6)	0,652
DM	2 (%40) / 3 (%60)	20 (%45,5) / 24 (%54,5)	0,599
Kardiyak	2 (%40) / 3 (%60)	13 (%29,5) / 31 (%70,5)	0,489
Atriyal-Fibrilasyon	0 / 5 (%100)	0 / 44 (%100)	-
Obezite	0 / 5 (%100)	18 (%40,9) / 26 (%59,1)	0,89
Sigara	2 (%40) / 3 (%60)	14 (%31,8) / 30 (%68,2)	0,532
Aile	3 (%60) / 2 (%40)	14 (%31,8) / 30 (%68,2)	0,220
Hiperlipidemi	3 (%60) / 2 (%40)	22 (%50) / 22 (%50)	0,520
Endokrin	1 (%20) / 4 (%80)	6 (%13,6) / 38 (%86,4)	0,554
Karotis	0 / 5 (%100)	1 (%2,3) / 43 (%97,7)	0,898
OK kullanım	1 (%20) / 4 (%80)	4 (%9,1) / 40 (%90,9)	0,430

Hematolojik hastalık	0 / 5 (%100)	2 (%4,5) / 42 (%95,5)	0,804
Sedanter	4 (%80) / 1 (%20)	34 (%77,3) / 10 (%22,7)	0,689

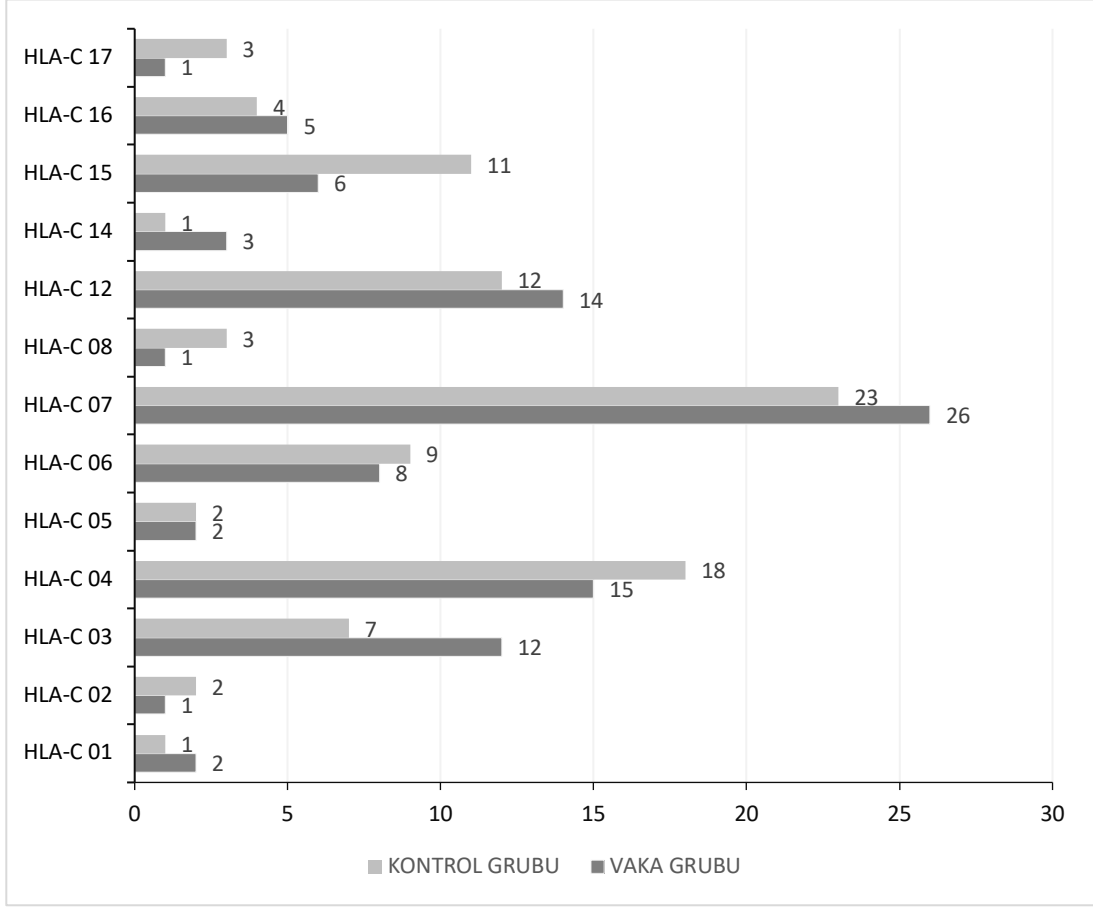
Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-C Genomuna Ait Bulgular

Hasta grubunda en fazla bulunan HLA-C*04 15 (%15,6) ve HLA-C*07 26 (%27,1) allelde saptanmıştır. En az olarak HLA-C*02, HLA-C 08, HLA-C*17 1(%1) allelde saptanmıştır. Kontrol grubunda en fazla bulunan HLA-C *04 18 (%18,8) ve HLA-C*07 26 (%27,1) allelde saptanmıştır. En az olarak HLA-C *01, HLC-C*14 1(%1) allelde saptanmıştır. Tüm gruplarda HLA-C genomunda en fazla HLA-C*04 33 (%17,2), HLA-C*07 49 (%25,5) allelde ve en az olarak HLA-C *01, HLA-C*02 3 (%1,6) allelde saptanmıştır.

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-C Genomunun Alan 1 Dağılımı

HLA-C	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	TÜM GRUPLAR
HLA-C*01	2	1	3
HLA-C*02	1	2	3
HLA-C*03	12	7	19
HLA-C*04	15	18	33
HLA-C*05	2	2	4
HLA-C*06	8	9	17
HLA-C*07	26	23	49
HLA-C*08	1	3	4
HLA-C*12	14	12	26
HLA-C*14	3	1	4
HLA-C*15	6	11	17
HLA-C*16	5	4	9
HLA-C*17	1	3	4
Toplam	96	96	192

HLA-C genomunun çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubundaki bireyler için grafiksel dağılımı yapılmıştır.



Şekil 8. HLA-C Alan 1 Dağılımının Grafiği

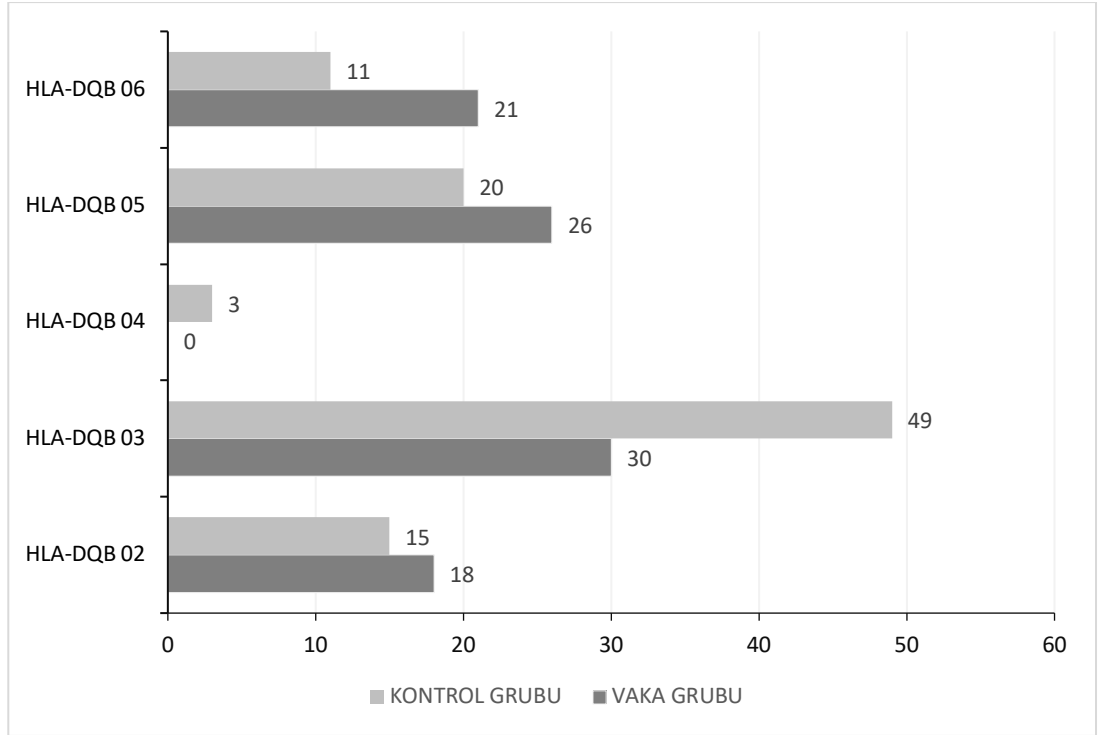
Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB Genomuna Ait Bulgular

Hasta grubunda HLA-DQB genomunda HLA-DQB*02 18 (%18,9) ve HLA-DQB*04 0(%0) allelde görülmektedir. Hasta grubunda en fazla bulunan HLA-DQB*03 30 (%31,6) ve HLA-DQB*05 26 (%27,4) allelde saptanmıştır. Daha az olarak HLA-DQB*04 0(%0) allelde saptanmıştır. Kontrol grubunda HLA-DQB genomunda HLA-DQB*02 15 (%15,3) ve HLA-DQB*04 3 (%3,1) allelde görülmektedir. Kontrol grubunda en fazla bulunan HLA-DQB*03 49 (%50) ve HLA-DQB*05 20 (%20,4) allelde saptanmıştır. Daha az olarak HLA-DQB*04 3 (%3,1) allelde saptanmıştır. Tüm gruplarda HLA-DQB genomunda en fazla HLA-DQB*03 79 (%40,9), HLA-DQB*05 46 (%23,8) allelde ve en az olarak HLA-DQB*04 3 (%1,6) allelde saptanmıştır.

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB Genomunun Alan 1 Dağılımı

HLA-DQB	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU		TÜM GRUPLAR	
	n	%	n	%	n	%
HLA-DQB*02	18	18,9	15	15,3	33	17,1
HLA-DQB*03	30	31,6	49	50	79	40,9
HLA-DQB*04	0	0	3	3,1	3	1,6
HLA-DQB*05	26	27,4	20	20,4	46	23,8
HLA-DQB*06	21	22,1	11	11,2	32	16,6
Toplam	95	100	98	100	193	100

HLA-DQB genomunun çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubundaki bireyler için grafiksel dağılımı yapılmıştır.



Şekil 9. HLA-DQB Alan 1 Dağılımının Grafiği

Yapılan çalışmada HLA-DQB genomunda literatürde ilişkisi sık bulunan HLA-DQB04:02 ve HLA-DQB diğer için hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB*04:02 ve HLA- DQB diğer Genomunun Karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	p
HLA-DQB*04:02	0	3 (%3)	3	0,127
HLA-DQB Diğer Genomlar	98 (%100)	97 (%97)	195	

Pearson ki-kare testi ile analiz edilmiştir. $p < 0,050$ anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan çalışmada HLA-DQB genomundaki 1. alan genomlarını ayrı ayrı incelenmiş hasta ile kontrol grupları arasındaki anlamlılıkları bulunan genomları tablo 18'de verilmiştir. HLA-DQB 03 genomu hasta grubunda 30 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 49 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$). HLA-DQB 06 genomu hasta grubunda 21 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 11 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,035$).

Tablo 16. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DQB*03 HLA-DQB*06 Genomunun Karşılaştırılması

Var/yok	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	p
HLA-DQB*03	30 (%30,6) / 68 (%69,4)	49 (%49) / 51 (%51)	79	0,006
HLA-DQA*06	21 (%21,4) / 77 (%78,6)	11 (%11) / 89 (%89)	32	0,035

Spearman kesin ki-kare testi ile analiz edilmiştir. $p < 0,050$ anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada yer alan bireylerde HLA-DQB diğer genomu bulunanlarda en fazla görülen hastalıklar önceki serebrovasküler hastalık 35 (%71,4), HT 30 (%61,2) ve sedanter yaşam 25 (%51) allelde saptanmıştır.

Tablo 17. HLA-DQB Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması

Var / yok	HLA-DQB *04:02	HLA-DQB Diğer genom	p
Serebrovasküler hastalık	-	35 (%71,4) / 14 (%28,6)	-
Rekurrent SVH	-	6 (%12,2) / 43 (%87,8)	-
Öyküde TIA	-	5 (%10,2) / 44 (%89,8)	-
HT	-	30 (%61,2) / 19 (%38,8)	-
DM	-	22 (%44,9) / 27 (%55,1)	-
Kardiyak	-	15 (%30,6) / 34 (%69,4)	-
Atriyal-Fibrilasyon	-	0 (%0) / 49(%100)	-
Obezite	-	18 (%36,7) / 31 (%63,3)	-
Sigara	-	16 (%32,7) / 33 (%67,3)	-
Aile	-	17 (%34,7) / 32 (%65,3)	-
Hiperlipidemi	-	25 (%51,0) / 24 (%49,0)	-
Endokrin	-	7 (%14,3) / 42 (%85,7)	-
Karotis	-	1 (%2,0) / 48 (%98,0)	-
OK kullanım	-	5 (%10,2) / 44 (%89,9)	-
Hematolojik hastalık	-	2 (%4,1) / 47 (%95,9)	-
Sedanter	-	38 (%77,6) / 11 (%22,4)	-
Var / yok	HLA-DQB*03	HLA-DQB*06	
Serebrovasküler	16 (%53,3) / 14 (%46,7)	17 (%81) / 4 (%19)	
Rekurrent SVH	5 (%16,7) / 25 (%83,3)	3 (%14,3) / 18 (%85,7)	
Öyküde TIA	6 (%20) / 24 (%80)	1 (%4,8) / 20 (%95,2)	
HT	17 (%56,7) / 13 (%43,3)	12 (%57,1) / 9 (%42,9)	
DM	13 (%43,3) / 17 (%56,7)	11 (%52,4) / 10 (%47,6)	
Kardiyak	7 (%23,3) / 23 (%76,7)	9 (%42,9) / 12 (%57,1)	
Atriyal-Fibrilasyon	30 (%100) / 0	21 (%100) / 0	
Obezite	13 (%43,3) / 17 (%56,7)	9 (%42,9) / 12 (%57,1)	
Sigara	9 (%30) / 21 (%70)	8 (%38,1) / 13 (%61,9)	
Aile	9 (%30) / 21 (%70)	5 (%23,8) / 16 (%76,2)	
Hiperlipidemi	16 (%53,3) / 14 (%46,7)	12 (%57,1) / 9 (%42,9)	
Endokrin	6 (%20) / 24 (%80)	1 (%4,8) / 20 (%95,2)	
Karotis	1 (%3,3) / 29 (%96,7)	0 / 21 (%100)	
OK kullanım	5 (%16,7) / 25 (%83,3)	2 (%9,5) / 19 (%90,5)	
Hematolojik hastalık	1 (%3,3) / 29 (%96,7)	1 (%4,8) / 20 (%95,2)	
Sedanter	26 (%86,7) / 4 (%13,3)	15 (%71,4) / 6 (%28,6)	

Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB Genomuna Ait Bulgular

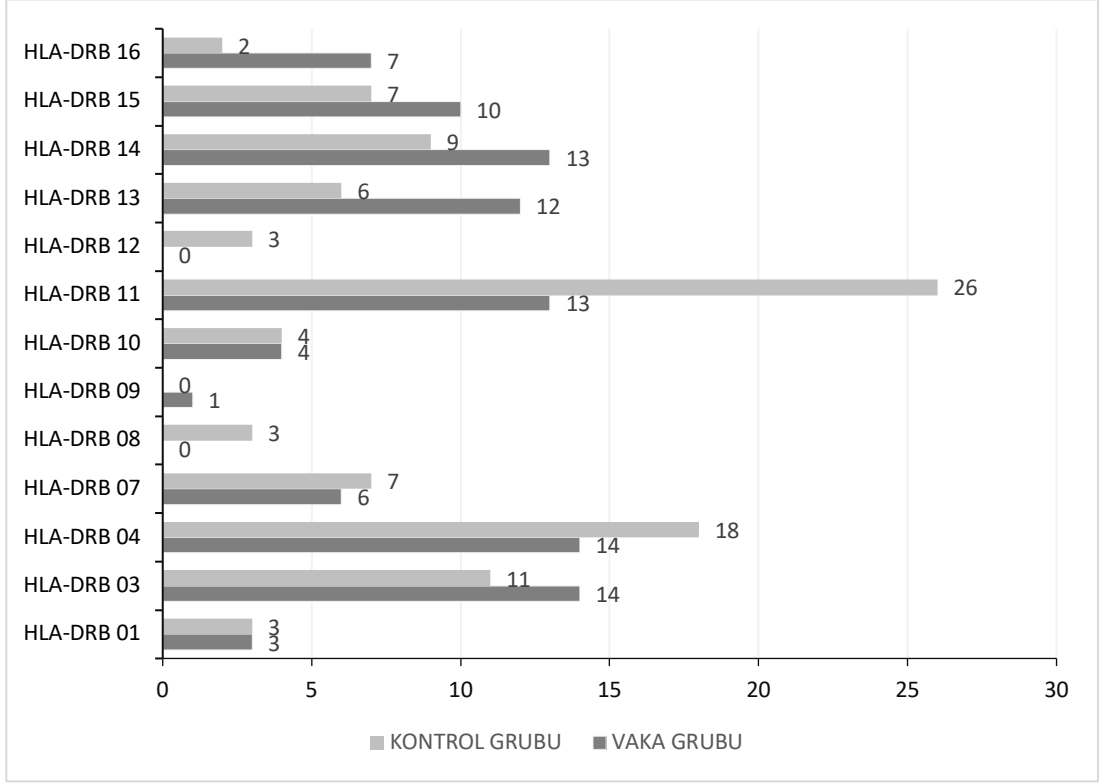
Hasta grubunda en fazla bulunan HLA-DRB*03 14 (%14,4) ve HLA-DRB*04 14 (%14,4) olarak saptanmıştır. En az olarak HLA-DRB*08, HLA-DRB*12 0(%0) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda en fazla bulunan HLA-

DRB*04 18 (%18,2) ve HLA-DRB*11 26 (%26,3) allelde saptanmıştır. HLA-DRB*09 0 (%0) allelde genom saptanmamıştır. Tüm gruplarda HLA-DRB genomunda en fazla HLA-DRB*04 32 (%16,3), HLA-DRB*11 39 (%19,9) allelde ve en az olarak HLA-DRB*09 1 (%0,5) allelde saptanmıştır.

Tablo 18. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB Genomunun Alan 1 Dağılımı

HLA-DRB	Hasta GRUBU		KONTROL GRUBU		TÜM GRUPLAR	
HLA-DRB*01	3	3,1	3	3	6	3,1
HLA-DRB*03	14	14,4	11	11,1	25	12,8
HLA-DRB*04	14	14,4	18	18,2	32	16,3
HLA-DRB*07	6	6,2	7	7,1	13	6,6
HLA-DRB*08	0	0	3	3	3	1,5
HLA-DRB*09	1	1	0	0	1	0,5
HLA-DRB*10	4	4,1	4	4	8	4,1
HLA-DRB*11	13	13,4	26	26,3	39	19,9
HLA-DRB*12	0	0	3	3	3	1,5
HLA-DRB*13	12	12,4	6	6,1	18	9,2
HLA-DRB*14	13	13,4	9	9,1	22	11,2
HLA-DRB*15	10	10,3	7	7,1	17	8,7
HLA-DRB*16	7	7,2	2	2	9	4,6
Toplam	97	100	99	100	196	100

HLA-DRB genomunun çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubundaki bireyler için grafiksel dağılımı yapılmıştır.



Şekil 10. HLA-DRB Alan 1 Dağılımının Grafiği

Yapılan çalışmada HLA-DRB genomunda HLA-DRB*15:01 ve HLA-DRB diğer için hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 19. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB*15:01 ve HLA-DRB diğer Genomunun Karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	p
HLA-DRB*15:01	7 (%7,1)	7 (%7)	14 (%7,1)	0,593
HLA-DRB Diğer Genomlar	91 (%92,9)	93 (%93)	184 (%92,9)	

Pearson ki-kare testi ile analiz edilmiştir. $p < 0,050$ anlamlı kabul edilmiştir.

Yapılan çalışmada HLA-DRB genomundaki 1. alan genomlarını ayrı ayrı incelenmiş hasta ile kontrol grupları arasındaki anlamlılıkları bulunan genomları tablo 23’de verilmiştir. HLA-DRB*11 genomu hasta grubunda 13 ayrı allelede bulunurken kontrol grubunda 26 ayrı allelede bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,019$).

Tablo 20. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA-DRB*11 Genomunun Karşılaştırılması

Var/yok	Hasta grubu	Kontrol grubu	Tüm gruplar	p
HLA-DRB*11	13 (%13,3) / 85 (%86,7)	26 (%26) / 74 (%74)	39	0,019

Spearman kesin ki-kare testi ile analiz edilmiştir. p<0,050 anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada yer alan bireylerde HLA-DRB 15-01 genomu bulunanlarda en fazla görülen hastalıklar eski serebrovasküler hastalık 1 (%100), ailede SVH öyküsü 1 (%100) ve hiperlipidemi 1 (%100) allelde saptanmıştır. HLA-DRB diğer için en fazla görülen hastalıklar serebrovasküler hastalık 34 (%70,8), HT 30 (%62,5) ve sedanter yaşam 38 (%79,2) allelde saptanmıştır.

Tablo 21. HLA-DRB*15:01 Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması

Var / yok	HLA-DRB*15:01	HLA-DRB Diğer genom	p
Serebrovasküler hastalık	5 (%71,4) / 2 (%28,6)	34 (%70,8) / 14 (%29,2)	0,714
Rekurrent SVH	1 (%14,3) / 6 (%85,7)	6 (%12,5) / 42 (%87,5)	0,878
Öyküde TİA	0 / 7 (%100)	5 (%10,4) / 43 (%89,6)	0,898
HT	4 (%57,1) / 3 (%42,9)	30 (%62,5) / 18 (%37,5)	0,388
DM	3 (%42,9) / 4 (%57,1)	22 (%45,8) / 26 (%54,2)	0,551
Kardiyak	2 (%42,9) / 4 (%57,1)	15 (%31,3) / 33 (%68,8)	0,694
Atriyal-Fibrilasyon	7 (%100) / 0	0 (%0) / 48 (%100)	-
Obezite	4 (%57,1) / 3 (%42,9)	18 (%37,5) / 30 (%62,5)	0,633
Sigara	2 (%28,6) / 5 (%71,4)	16 (%33,3) / 32 (%66,7)	0,673
Aile	2 (%28,6) / 5 (%71,4)	16 (%33,3) / 32 (%66,7)	0,347
Hiperlipidemi	4 (%57,1) / 3 (%42,9)	24 (%50,0) / 24 (%50,0)	0,510
Endokrin	0 / 7 (%100)	7 (%14,6) / 41 (%85,4)	0,857
Karotis	0 / 7 (%100)	1 (%2,1) / 47 (%97,9)	0,980
OK kullanım	1 (%14,3) / 6 (%85,7)	5 (%10,4) / 43 (%89,6)	0,898
Hematolojik hastalık	0 / 7 (%100)	2 (%4,2) / 46 (%95,8)	0,959
Sedanter	5 (%71,4) / 2 (%28,6)	38 (%79,2) / 10 (%20,8)	0,224

Tablo 22. HLA-DRB 11 Genomuyla Hastalıkların Karşılaştırılması

Var / yok	HLA-DRB*11	HLA-DRB Diğer genom	p
Serebrovasküler	7 (%53,8) / 6 (%46,2)	22 (%25,9) / 63 (%74,1)	0,121
Rekurrent SVH	3 (%23,1) / 10 (%76,9)	9 (%10,6) / 76 (%89,4)	0,196
Öyküde TİA	5 (%38,5) / 8 (%61,5)	5 (%5,9) / 80 (%94,1)	0,003
HT	8 (%61,5) / 5 (%38,5)	52 (%61,2) / 33 (%38,8)	0,616
DM	5 (%38,5) / 8 (%61,5)	39 (%45,9) / 46 (%54,1)	0,423
Kardiyak	4 (%30,8) / 9 (%69,2)	26 (%30,6) / 59 (%69,4)	0,610
Atriyal-Fibrilasyon	13 (%100) / 0	85 (%100) / 0	-
Obezite	7 (%53,8) / 6 (%46,2)	29 (%34,1) / 56 (%65,9)	0,144
Sigara	3 (%23,1) / 10 (%76,9)	29 (%34,1) / 56 (%65,9)	0,327
Aile	4 (%30,8) / 9 (%69,2)	30 (%35,3) / 55 (%64,7)	0,507
Hiperlipidemi	7 (%53,8) / 6 (%46,2)	43 (%50,6) / 42 (%49,4)	0,532
Endokrin	4 (%30,8)	10 (%11,8) / 75 (%88,2)	0,088
Karotis	0 / 13 (%100)	2 (%2,4) / 83 (%97,6)	0,751
OK kullanım	2 (%9,4) / 11 (%84,6)	8 (%9,4) / 77 (%90,6)	0,394
Hematolojik hastalık	0 / 13 (%100)	4 (%4,7) / 81 (%95,3)	0,561
Sedanter	11 (%84,6) / 2 (%15,4)	65 (%76,5) / 20 (%23,5)	0,402

TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar veya inme olarak adlandırılan bu hastalıklar, beynin kontralateral hemisferini besleyen arterlerden birinin yırtılması veya tıkanması (ateroskleroz, tromboz v.b.) sonucu ortaya çıkan nöronal fonksiyon bozukluğudur (54). Beyne giden kan damarlarında oluşan patolojik değişiklikler, travma veya serebrovasküler bazı hastalıklar bu nörolojik tabloya sebep olabilir. Her yaşta ortaya çıkabilse de 40 yaşından önce görülmesi nadirdir (55). SVO patogenezinde ateroskleroz oluşumu için inflamatuvar mekanizmalar önemli bir basamaktır (56). SVO, hemen tüm dünyada halen sağlık ve iş gücü kaybına neden olan en önemli sağlık sorunlarından biridir (57). İnme vakalarının önlenmesi hem kişisel, hem de halk sağlığı açısından öncelikli bir amaçtır.

İnme risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın morbidite ve mortalite riskinin azaltılması ülkelerin sağlık programlarında önemli yer tutmaktadır. Fokal beyin iskemisi insanlarda inmeye yol açan en sık sebeptir, deneysel serebral iske mi çalışmalarında vasküler hücre adezyon molekülleri gibi pek çok moleküllerin salınımının arttığı görülmüştür (58). Hatta bu moleküllerin plazma seviyelerinin ölçümünün endotelial disfonksiyon veya inflamasyonda aterogenezis gelişimi hakkında önemli bilgiler verebileceği düşünülmektedir (59).

Serebrovasküler hastalıklardan akut iskemik inme çeşitli patofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak oluşan heterojen bir hastalıktır. Ekstrakranial veya geniş arterlerin aterosklerozu, kalpten kaynaklanan emboli, intrakranial küçük damar hastalığı (laküner infarkt), diğer belirlenen etiyolojiler (CADASIL, santral sinir sistemi vaskülit, serebral amiloid anjiopati, diseksiyon, kan hastalıkları gibi) ve sebebi belirlenemeyen (etiyojinin bulunamaması, yeterli tetkik edilemeyen vakalar, birden fazla etiyolojik nedenin olması gibi) olmak üzere birçok mekanizmadan biriyle oluşmaktadır (14).

Çalışmamızda küçük damar hastalığı tanısı konulmuş hastaların HLA gen polimorfizmi ile ilişkisini inceledik. 22 ile 75 yaşları arasında değişen hastaların yaşları 57,67 ortalamaya sahipti. Demografik verilerimiz Amerika'da Laskowitz ve arkadaşlarının (60) (60±16.7 yaş), ülkemizde ise Korkmaz ve ark. (61) (69.8±9.35

yaş) ve Kumral ve ark. (2) (62.3±12 yaş) bulguları incelendiğinde yaş olarak daha düşük bir popülasyona sahip olduğu görülmüştür. Ancak, çalışmada tanı konulmuş hastaların HLA gen varlıkları ile ilişkileri inceleneceği için genetik varlığın yaşa bağlı olmadığı düşünüldüğünde çalışma için bir sorun teşkil etmeyeceği aksine daha belirgin sonuçlar ortaya koyacağını varsaydık. Çalışmamızdaki hasta grubunda 28 (%57,1) erkek ve 21 (%42,9) kadın dahil edilmiştir. Cinsiyet yönünden incelediğimizde kadın-erkek oranlarının dağılımı uyumlu bulunmuştur. Korkmaz ve ark.'nın (61) çalışmasında erkek oranı %53, kadın oranı %47 iken, Kumral ve ark.'nın (2) çalışmasında kadın-erkek oranı %55.6'ya %44.4'dür. Laskowitz ve ark.'nın (60) çalışmasında ise bu oranlar erkekler için %53, kadınlar için %47'dir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, ülkemizde yapılan birçok çalışmada da serebrovasküler hastalıkların erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bulunmuştur (35, 62, 63).

İskemik inme için bilinen en sık risk faktörleri; hipertansiyon, diyabet ve kolesterol yüksekliğidir (2, 64, 65). Çalışmamızda da iskemik inme hastalarında görülen en sık risk faktörleri hipertansiyon (%61,2), koroner arter hastalığı (%30,6), önceki TİA (%10,2) ve DM (%44,9) idi. Bu risk faktörleri ülkemizdeki diğer birçok çalışmada da saptanmıştır (2, 64, 66). Bu bulgular aynı zamanda Asya ve Orta Doğu ülkeleriyle de benzer olarak gözlemlenmiştir (67, 68). Kan basıncında artış, yüksek kolesterol düzeyi, karotis darlığı ve atriyal fibrilasyonun randomize klinik çalışmalarda iskemik inme ile nedensel ilişkisinin olduğu ve bunların tedavi edilmesi ile inme insidansında azalma olduğu kesin olarak gösterilmiştir (65, 69). Sigara, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı ve valvüler kalp hastalığı iskemik inme için muhtemel risk faktörleridir. Çünkü epidemiyolojik vaka kontrol ve kohort çalışmalarında bu faktörlerin varlığı ile iskemik inme görülme sıklığı arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (65). Çalışmamızda da HT, KAH, AF ve DM gibi risk faktörleri hasta grubunda değerlendirildiği ve kontrol grubundaki hastalarda kronik hastalık olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Kang ve ark. (70) yaptıkları çalışmada, HLA-A alelinin, A*02:07, A*26:01 ve A * 30:04'ün SVO duyarlılık alelleri olabileceğini, A * 33:03 ise Kore popülasyonunda koruyucu bir madde olabileceğini bulmuşlardır. Ayrıca A *

02:07'nin cilt lezyonları ve artrit ile, A * 26:01'in üveit ile, A * 30:04'ün de vasküler lezyonlarla, genital ülserlerle ve HLA-B*51'den bağımsız olarak pozitif paterji testiyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (70). HLA-A*02:07 ve A*26:01'in SVO duyarlılık alelleri olduğunu, oysa ki HLA-A*33:03'ün SVO riskinin azalması ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır.

Birçok çalışmada SVO hastalarında HLA sınıf I bölgesini araştırmasına rağmen, çoğunluk HLA-A alelleri için önemsiz sonuçlar bildirmiştir; Filistin, Ürdün, İran, İrlanda, İtalya ve Türkiye'de Behçet hastalığını inceleyen çalışmalarla ilişkili anlamlı bir HLA-A aleli saptanmamıştır (71-75). Bizim çalışmamızda da HLA-A*01, HLA-A*26 ve HLA-A*33 genomlarında spesifik bir allel saptanmamıştır.

Her ne kadar sonuçlarımız her bir hasta için çift allel alınmasından kaynaklı heterozigot özellikte olduğu düşünülse de bu HLA-A geninin küçük damar hastalıkları üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde araştıran az sayıda çalışmadan biridir. HLA-A alelleri ile küçük damar hastalıklarının klinik belirtileri arasındaki ilişkiyi değerlendirirken 1. alan genomları gruplarla ayrı ayrı karşılaştırdık. Çalışmamızda HLA-A*01, HLA-A*26 ve HLA-A*33 genomlarının küçük damar hastalığı olan kişilerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla mevcut olduğunu saptamadık. Bu durum çalışma popülasyonun küçüklüğünden kaynaklanabileceği gibi, özellikle bizim popülasyonumuzda nedensel ilişkinin olmaması ile de açıklanabilir. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki hastalarda HLA-A33:03 alellere ait 1 hasta bulunmaktaydı. HLA-A*33:03 alellere ait 1 hasta olmasına rağmen 1. alan HLA-A*33:01 alellere sahip 4 hasta daha olduğu için incelemeye alındığında ilişkili bir durumun nispeten olabileceği düşünülmüştür. Ancak, hasta ve kontrol gruplarında HLA-A*33 1. alanına sahip hasta sayısı 5 ile sınırlı olduğu için daha fazla popülasyonu bulunan çalışmalarda incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kang ve ark. (70) yaptıkları çalışmada HLA-A*02:07 ile cilt lezyonları ve artrit ile HLA-A*30:04 ve vasküler lezyonlar, genital ülserler ve pozitif paterji testi arasındaki ilişki ilk kez ortaya koyulmuştur. Sadece HLA-A*02:07 değil aynı

zamanda HLA-B*51 geninin de birlikte incelenmesi gerektiğini önerilmiştir. Ayrıca, hem HLA-B*51 hem de HLA-A*02:07 için negatif olan hastaların çoğunda cilt lezyonlarının olduğu bildirmişler ve bu durumu da genetik lokusların Behçet hastalarında cilt lezyonlarının oluşmasında büyük bir katkısı olduğunu şeklinde tartışmışlardır.

HLA-A * 30:04 de Kore popülasyonunda yapılan bir çalışmada vasküler lezyonlar ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (76), Japon deneklerde yapılan başka bir çalışma da ise yüksek vasküler tutulum sıklığına rağmen, hiçbir deneğin HLA-A * 30: 04 alelini taşımadığı bildirilmiştir (76-78). Bu bulgular eşliğinde çalışmamızdaki popülasyon göz önüne alındığında, HLA*A02 allelinin özellikle küçük damar hastalığına bağlı inme ilişkili olabileceğini göstermiştir. HLA-A*30 allelinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması da bu allelin küçük damar hastalığına bağlı inme ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu bulguların çarpıcı bir genetik farklılığı ortaya koyduğunu ve sonuçlarımızın diğer etnik gruplarla karşılaştırılmasının yeni bilgiler ortaya koyacağını düşünmekteyiz. Öte yandan, HLA-A*02:07 alleli taşıyan hastaların özellikle artrit açısından daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda HLA-B gen polimorfizmi incelendiğinde 1. alanlarda en yoğun allellerin HLA-B*35 ve HLA-B*51 genlerinde olduğu fakat anlamlı olarak farklı dağılım göstermedikleri saptanmıştır. Ancak literatürde HLA-B*51 geninin SVO bağlantılı hastalıklarda özellikle Behçet hastalığında yüksek oranda pozitif olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (70, 77-79). Biz çalışmamızda küçük damar hastalığına bağlı inmede benzer bir ilişki saptamadık. BH'nin immünopatojenik mekanizmaları açık olmasa da, bulaşıcı ajanlar, immün mekanizma ve genetik faktörler hastalığın başlangıcında rol oynar. Ülkemizde Erzurum ilinde yapılan bir çalışmada Türk popülasyonunun HLA-B*51 alt tipinin yanı sıra sınıf I ve sınıf II HLA da değerlendirilmiş ve HLA-B*51'in ülkemizde yoğun olarak pozitif bulunduğu gösterilmiştir (80, 81). Önceki çalışmalardan toplanan veriler, HLA-B*51'in sıklığının BH'de nispeten yüksek olduğunu, Orta Doğu'dan Uzak Doğu'ya kadar Avrupa ve Asya popülasyonları da dahil olmak üzere birçok etnik grupta % 40-80 arasında oranlarda pozitif olduğunu göstermiştir (72, 74, 80, 82). Bizim

çalışmamızda 50 hastanın 15'inde, totalde ise 28 kişide (% 14,4) HLA-B*51'in pozitif olduğu gözlemlendi ve sonuçlar HLA-B*51'in BH ile güçlü bir şekilde ilişkili genetik belirteç olduğunu gösterdi.

Bu çalışmada, HLA-B*51 alt allellerinin hasta grubunda ve kontrol gruplarında sıklığı da değerlendirildi ve B*51:01'in en sık görülen ve B*51:08'in ikinci olarak en sık görülen alt alleller olduğu saptandı. B * 51:04, B * 51:05 ve B * 51:11 sadece hasta grubunda gözlenmiş olmasına rağmen, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kötter ve diğ. (83), HLA-B * 51:01'in Türk ve Alman hastalarda ve kontrol gruplarında en yaygın allel olduğunu gösteren benzer sonuçlar bildirmiştir. HLA-B * 51:08 ve HLA B * 51:05, Türk hasta grubunda bulunan diğer alt allellerdir. Mizuki ve diğ. (84) tanı konulduktan sonra en az bir yıl tedavi görmüş nörolojik belirtileri olan Yunanlı Behçet hastalarında B* 51:01 ve B * 51:08 allellerinin arttığını, Suudi Arabistan, Yunan ve İtalyan hasta gruplarında da B * 51:01 ve B * 51:08'in anlamlı şekilde arttığını tespit etmişlerdir (84). Bununla birlikte, Behçet hastalığı olan 96 Japon hastasında HLA-B * 51:08 alleli gösterilememiştir (72). Bu sonuçları göz önünde bulundurursak, B * 51:01 ve B * 51:08 allellerinin BH gelişiminde birincil rol oynadığı sonucuna varmak zordur. Bu veriler muhtemelen HLA- B*51 B * 51:01 ve B * 51:08'i, hasta grubunda ve kontrol grubunda HLA-B*51 homo/heterozigotların sıklığını değerlendirdiğimiz için, farklı etnik kökenlere sahip popülasyonlarda BH için genleri predispozan olarak desteklemektedir.

Fas genel popülasyonundaki B*15 sıklığı, Kuzey Afrika veya Güney Avrupa'daki diğer popülasyonlarda gözlemlere benzeşmektedir. Bu popülasyonlarda B * 15 genomu, kontrollerde B*51'dekiyle aynı sırada olan kontrollere kıyasla iki kat daha fazla bulunmuştur. Hastaların yaklaşık % 56'sı, sağlıklı kontrollerin % 27'sine kıyasla, B*51 veya B*15'i eksprese ettiği gösterilmiştir. HLA-B*15'in kadın hastalarda daha sık eksprese edildiği ifade edilmiştir (71, 85, 86). HLA-B*51 ile B*15 arasında ilişkinin bulunduğu çalışmalarda Behçet hastalığı üzerinde durulmuştur (87). HLA-B*08 allellerinin serebrovasküler hastalıklarla ilişkisinin olabileceğini açıklayan bir başka çalışmada Kafkasya popülasyonunun sonuçları karşılaştırılmış ve kontrol grubu ile inme etiyojisi olan küçük ve lokal bölge damar hastalığında anlamlılık bulunmuştur (88). İran popülasyonunda inme etiyojisi

bulunan küçük damar hastalıklarının HLA ilişkisini araştıran bir başka çalışmada ise B*08 ve B*15 genomları ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (89). Sonuç olarak çalışmamızda ek olarak tespit edilen alleller olarak HLA-B*08 ve HLA-B*15'in homozigot HLA-B hasta taşıyıcıları küçük damar hastalığı için artmış bir riski temsil ediyor gibi görünmektedir.

HLA-B*08 ve B*15'in SVO ile ilişkisinin literatürde net bir şekilde tespit edilmediği gibi HLA sınıf II antijenlerinin SVO ile ilişkili olup olmadığı da henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Literatürde HLA sınıf II ile hastalık arasında ilişki olmadığını bildiren başka çalışmalar da vardır (74).

HLA-C allellerinde çalışmada lokal olarak incelenecek bir gen varlığı bulunmamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan 1. alan allelinin bulunmaması küçük damar hastalığı üzerinde çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunda etkileşimin olmadığı olarak yorumlanabilir. Yapılan çalışmalarda HLA-C*15'in Parkinson hastalığı ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunu (90), nakil hastalarında organ uyumu ve böbrek yetmezliğindeki ilişkisi olduğunu (91), SVO tanısıyla ilişkili olacak iskemik inme hastalarında HLA-C*06 allelleriyle ilişkili bulunan (92) çalışmalar bulunmaktadır. Buna rağmen HLA-C allelleriyle SVO veya iskemik inme üzerine yapılan çalışmalar kısıtlı ve ilişkisi çok azdır.

Çalışmamızda HLA-C*15 allelinin küçük damar hastalığı olanlarda gözle görülür bir biçimde daha az bulunmasının koruyucu bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. HLA-C*03 allellerinde de hastalarda yine gözle görülür bir üstünlük bulunmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmese de bu allellerin küçük damar hastalığı ile daha çok koruyucu olarak bir ilişkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. Benzer hastalarda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SVO ve HLA doku grupları arasındaki ilişki geçmiş yıllarda birkaç çalışmada araştırılmıştır. Doğan Y. ve arkadaşlarının Türk populasyonu üzerinde yaptığı bir çalışmada HLA-A*2, HLA-DQB*4 ve HLA-DQB*7 ile KAH arasında ilişki bulurken, Rusya'da Khaitov ve arkadaşları SVO ile HLA-B*12, -DRB*1 ve -DRB*4 arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (93, 94). Jonasson ve arkadaşlarının çalışmaları

ise herhangi bir ilişki gösterememiştir (95). Bir başka çalışmada Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda DRB*1 allellerinin SVO'da risk oluşturduğu saptanmış ve yine aynı çalışmada DRB*09, DRB*12, ve DRB*15 allellerinin MS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (96). OSAS hastalarında İtalya da yapılan bir çalışmada kontrol gruplarına göre HLA-B*65 anlamlı yüksek bulunmuştur (97).

Çalışmamızda DQB 04 incelenmesi başlangıçta belirtildiği gibi istatistiksel olarak anlamsızken HLA-DQB*03 ve DQB*06 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlginç şekilde, DRB / DQB alelleri, iskemik inmede gözlenen profilleri ile hastalık ifadesinin kendisinden veya bireysel klinik semptomlardan daha güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (98, 99). Araştırmalarımızda HLA-DQB*04:02 allellerinin küçük damar hastaları ve kontroller arasındaki ilişki çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak, hasta grubunda DQB allel sıklığının daha yoğun olduğu görülmüştür ve DQB*06 alanında hasta grubu 21 hasta ile çoğunlukta bulundu ve anlamlı bulunmuştur. Hasta grubumuzda bulunan bu HLA-DQB*06 allellerindeki anlamlı farklılığın küçük damar hastalığı ile ilişkili saptanmıştır. Koruyucu etki olarak görülebilecek bir diğer anlamlı HLA-DQB gen polimorfizmi ise DQB*03 allellerinde tespit edildi. Kontrol grubunda bulunan hastaların %49'unda bulunan bu gen, hasta grubunda %30,6 civarındaydı ve bu sonuçlara dayanarak koruyucu etkisinin olduğu söylenilebilir.

Çin'den yakın zamanda yapılan yüksek çözünürlüklü bir genotipleme çalışması, iskemik inmeli hastalarda allel HLA-DRB*11 ve haplotip HLA-DRB * 11:06 ile DQB*03:01 haplotiplerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (100). Genel popülasyonda haplotip DRB*11 ve DQB*03 Avrupa popülasyonlarında yaygın olarak bulunmuştur (101). Bununla birlikte, idiyopatik çocukluk çağı SVH hastaları üzerinde yapılan bir başka Çin araştırması, DRB*08:02, DRA*04:01 ,DQB* 04:02'nin yüksek riskli haplotip olduğunu vurgulamıştır (102). Çalışmamızda bu halotipten olmasa dahi HLA-DRB*11 genomu, Zou ve ark.'nın çalışmasından farklı bir sonuç ortaya koymuştur. Ayrıca DRB*11 ile immün hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda SVO gibi inme etiyojisine (103) sahip hastalıklarda

baskın etkiye sahipken çalışmamızdaki bulgulara göre koruyucu etkisinin olduğu düşünülebilir. Küçük damar rahatsızlığından kaynaklı inme ile hastada büyük fonksiyon kayıplarına sebep olabilecek inme öyküsünde HLA-DRB*11 genomunun ayırıştırıcı bir etkisi olduğu düşünülebilir.

HLA-DRB genomuyla juvenil ankilozan spondilit ile ilişkisini araştıran bir çalışmada B27 ile olan ilişkiye ek olarak, DRB*08, DPB*03:01 alelleri ve LMP2b için homozigotluk ile daha zayıf fakat farklı ilişkiler olduğu sonucuna ulaşmışlardır. juvenil ankilozan spondilitli hastalarda tutulum ve inme etiyolojisi çalışmalarda gösterilmiştir (104). Multiple Sklerozlu hastalarda HLA genomları ile ilişkiyi araştıran bir diğer çalışmada ise aleller arasında HLA-DRB*08 genomuyla zayıf bir ilişki tespit edilmiştir(105). Abdominal aort anevrizması ile HLA genomlarının araştırıldığı bir çalışmada, otoimmün hastalıkların bulunduğu ve lokal damar tıkanıklıklarının bulunduğu hastaların hem HLA-B*52 antijeninin hem de HLA-DRB*15:02 alelinin daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Uzun vadede aterosklerotik hastalık gelişme riskinin, bu HLA genotipleri olan abdominal aort anevrizmalı hastalarında son derece yüksek olduğunu düşünmektedirler(106). Çalışmamızda HLA-DRB*8 ve DRB*15 genomları ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. DRB*08 genomu hasta grubunda çıkmamış ve yalnızca 3 allelde çıkmış ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda görülmüştür. Bu sonuçlara göre küçük damar hastalıklarına dair koruyucu bir etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. HLA-DRB*08 genomunun bulunduğu allellerdeki hastaların sayısının daha fazla olduğu örneklem gruplarında araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Küçük damar hastalıklarının HLA subgrupları ile ilişkisini araştırdığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Küçük damar hastalığı olan hastalarda cinsiyet baz alındığında 21 (%42.9) kadın, 28 (%57.1) erkek bulunmaktadır.
2. Çalışmada yer alan hasta grubunun yaş dağılımı ort. $57,67 \pm 11,14$ ve medyan 60 olarak bulunmuştur.
3. Hastalarında en sık görülen risk faktörleri 35 (%71,4) eski SVO, 30 (%61,2) HT, 25 (%51) hiperipidemi ve 38 (%77,6) sedanter yaşam olarak dağılım göstermektedir.
4. HLA-A*02 genomu hasta grubunda 22 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 11 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,024$).
5. HLA-A*30 genomu hasta grubunda 7 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 1 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,030$).
6. HLA-B*08 genomu hasta grubunda 9 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 2 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,027$).
7. HLA-B*15 genomu hasta grubunda 10 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 2 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,015$).
8. HLA-DQB*03 genomu hasta grubunda 30 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 49 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$).
9. HLA-DQB*06 genomu hasta grubunda 21 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 11 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,035$).
10. HLA-DRB*11 genomu hasta grubunda 13 ayrı allelde bulunurken kontrol grubunda 26 ayrı allelde bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,019$).

KAYNAKLAR

1. Ozdemir G, Ozkan S, Uzuner N, Ozdemir O, Gucuyener D. Turkiye’de beyin damar hastalıkları için major risk faktorleri: Turk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 2000;6(2):31-5.
2. Kumral E, Özkaya B, Sagduyu A, Şirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Cerebrovascular diseases. 1998;8(5):278-88.
3. Paulson O, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. Cerebrovascular and brain metabolism reviews. 1990;2(2):161-92.
4. Baron J-C. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. Cerebrovascular Diseases. 2001;11(Suppl. 1):2-8.
5. Dominguez M. Circle of Willis 2018. Available from: <https://step1.medbullets.com/neurology/113022/circle-of-willis>.
6. Utku U, Etiyoloji ÇYS. sınıflandırma ve risk faktörleri. İn: Balkan S Serebrovasküler Hastalıklar. 2002:49-58.
7. Adams RD, Victor M, Ropper AH, Daroff RB. Principles of neurology. LWW; 1997.
8. Chandra A, Stone CR, Du X, Li WA, Huber M, Bremer R, et al. The cerebral circulation and cerebrovascular disease III: Stroke. Brain circulation. 2017;3(2):66.
9. Deb P, Sharma S, Hassan K. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiology. 2010;17(3):197-218.
10. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet Global Health. 2013;1(5):e259-e81.
11. Sudlow C, Warlow C. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? Stroke. 1996;27(3):550-8.
12. Tintinalli J. Tintinallis emergency medicine A comprehensive study guide: McGraw-Hill Education; 2015.
13. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Annals of emergency medicine. 2001;37(2):202-16.
14. Çoban O. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Öge AE Nöroloji Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul. 2004:193-7.
15. Hastalıklar BSS. Güneş Kitabevi. Ankara; 2002.
16. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. AMA Archives of Neurology & Psychiatry. 1951;65(3):346-77.
17. Easton J, Saver J, Albers G, Alberts M, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke. 2009;40(6):2276-93.
18. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. Jama. 2000;284(22):2901-6.
19. Caplan LR. Terms describing brain ischemia by tempo are no longer useful: a polemic (with apologies to Shakespeare). Surgical neurology. 1993;40(2):91-5.

20. Caplan LR. TIAs: We need to return to the question, 'What is wrong with Mr. Jones?'. AAN Enterprises; 1988.
21. Fothergill A, Christianson TJ, Brown Jr RD, Rabinstein AA. Validation and refinement of the ABCD2 score: a population-based analysis. *Stroke*. 2009;40(8):2669-73.
22. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21(4):637-76.
23. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;54(5):541.
24. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
25. Kumral K, Damarsal KESSS. Hastalıkları, İnme Epidemiyolojisi ve Risk faktörleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 1993(72):2.
26. Sacco RL. Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease. *Merrit's Textbook of Neurology*. 1995;227.
27. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
28. Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. *The neurologist*. 2005;11(6):311-24.
29. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of risk factors. *Neurologic clinics*. 1992;10(1):177-91.
30. Bradley WG. *Neurology in Clinical practice: Vol 11 The Neurological Disorders*. 2000.
31. Kanter MC, Sherman DG. Strategies for preventing stroke. *Current Opinion in Neurology and neurosurgery*. 1993;6(1):60-5.
32. Nöroloji GJT. Çeviri ed. Rana Karabudak Güneş Kitabevi Ankara. 2002:199-224.
33. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology*. 1986;36(11):1445-.
34. Rohr J, Kittner S, Feaser B, Hebel JR, Whyte M-G, Weinstein A, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Archives of neurology*. 1996;53(7):603-7.
35. Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. *Serebrovaskuler Hastalıklar*. 2005;2:39-56.
36. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
37. Bertaina A, Andreani M. Major histocompatibility complex and hematopoietic stem cell transplantation: beyond the classical HLA polymorphism. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(2):621.
38. Di D, Sanchez-Mazas A. Challenging views on the peopling history of East Asia: the story according to HLA markers. *American journal of physical anthropology*. 2011;145(1):81-96.

39. Kishore A, Petrek M. Next-generation sequencing based HLA typing: deciphering immunogenetic aspects of sarcoidosis. *Frontiers in genetics*. 2018;9:503.
40. Yuhki N, Beck T, Stephens RM, Nishigaki Y, Newmann K, O'Brien SJ. Comparative genome organization of human, murine, and feline MHC class II region. *Genome research*. 2003;13(6a):1169-79.
41. McCluskey J, Kanaan C, Diviney M. Nomenclature and serology of HLA class I and class II alleles. *Current protocols in immunology*. 2002;52(1):A. 1S. -A. S. 8.
42. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(4):271.
43. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Frontiers in immunology*. 2017;8:292.
44. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology* E-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
45. Mak TW, Saunders ME, Jett BD. *Primer to the immune response*: Newnes; 2013.
46. Bilici M, Cayır K. *Mide kanseri ve HLA*.
47. Adhikari R, Shrestha T, Shrestha R. Sickle cell disease-case reports. *J Nepal Med Assoc*. 2003;42(145):36-8.
48. Kirkham FJ. Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. *Nature Reviews Neurology*. 2007;3(5):264.
49. Milbauer LC, Wei P, Enestein J, Jiang A, Hillery CA, Scott JP, et al. Genetic endothelial systems biology of sickle stroke risk. *Blood*. 2008;111(7):3872-9.
50. LA V. Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood*. 2009;114:5117-25.
51. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*. 2002;99(8):3014-8.
52. Adams RJ. Lessons from the stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP) study. *Journal of Child Neurology*. 2000;15(5):344-9.
53. Adams RJ, McKie VC, Brambilla D, Carl E, Gallagher D, Nichols FT, et al. Stroke prevention trial in sickle cell anemia. *Controlled clinical trials*. 1998;19(1):110-29.
54. Thurman RJ, Jauch EC. Acute ischemic stroke: emergent evaluation and management. *Emergency medicine clinics of North America*. 2002;20(3):609-30, vi.
55. Özdemir Y, Bolay H, Dalkara T. *Akut İskemik İnmenin Patofizyolojisi* Ed. Kumral E *Akut iskemik inme* PP. 2001:56-68.
56. Barnett H, Mohr J, Stein B, Yatsu F. *Patophysiology. Diagnosis and management of stroke* pp54-56, 3rd Edition, Churchill Livingstone.
57. Bonita R. Epidemiology of stroke. *The Lancet*. 1992;339(8789):342-4.
58. Fagan SC, Hess DC, Hohnadel EJ, Pollock DM, Ergul A. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(9):2220-5.
59. Rossi GP, Colonna S, Pavan E, Albertin G, Della Rocca F, Gerosa G, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation*. 1999;99(9):1147-55.

60. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC, Group BS. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009;40(1):77-85.
61. Korkmaz İ, Eren ŞH, Güven FMK, Seğmen H. Acil servise serebrovasküler olay şüphesi ile başvuran hastalarda erken tanıda multi marker indeksin klinik önemi. *Balkan Medical Journal*. 2011;2011(1):33-6.
62. Keskin Ö, Kalemoğlu M, Ulusoy E, Uzun H, Yıldırım İ. Akut inmeli olgularda hastane öncesi geçikme nedenlerinin irdelenmesi. *PREVALENCE*. 2005;19:24.
63. Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, Akyol C. İnme popülasyonunun demografik özellikleri ve geç acil servis başvurularının yeni tedavi yaklaşımları üzerine etkisi. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2006;6(3):132-8.
64. Kabakcı G, Abacı A, Ertaş FS, Özerkan F, Erol Ç, Oto A. Türkiye’de hipertansif hastalarda inme riski ve inme riski açısından bölgesel farklılıkların belirlenmesi: Hastane tabanlı, kesitsel, epidemiyolojik anket (THINK)* çalışması. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2006;34(7):395-405.
65. Ringleb PA, Bousser M-G, Ford G, Bath PM, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;25(5).
66. Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, Gürger M, Özden M, Bozgeyik Z, et al. Acil servise iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda hastane içi mortalitenin belirlenmesinde kardiyak belirteçlerin rolü. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2008;8(2):059-66.
67. Wang C-C, Cheng X-M, Li S-Z, Bolis CL, Schoenberg BS. Epidemiology of cerebrovascular disease in an urban community of Beijing, People's Republic of China. *Neuroepidemiology*. 1983;2(3-4):121-34.
68. Suzuki K, Kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, et al. Clinico-epidemiologic study of stroke in Akita, Japan. *Stroke*. 1987;18(2):402-6.
69. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006;37(8):2181-8.
70. Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, Kim JW, Shin K, Lee EY, et al. Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behçet's disease. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(2):R49.
71. Verity D, Wallace G, Vaughan R, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. *Tissue antigens*. 1999;54(3):264-72.
72. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Yoshida M, et al. HLA class I genotyping including HLA-B* 51 allele typing in the Iranian patients with Behçet's disease. *Tissue antigens*. 2001;57(5):457-62.
73. Kilmartin D, Finch A, Acheson R. Primary association of HLA-B51 with Behçet's disease in Ireland. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81(8):649-53.
74. Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, et al. Significant associations of HLA-B* 5101 and B* 5108, and lack of association of class II alleles with Behçet's disease in Italian patients. *Tissue antigens*. 1999;54(6):565-71.

75. Pirim I, Atasoy M, Ikbal M, Erdem T, Aliagaoglu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behcet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue antigens*. 2004;64(3):293-7.
76. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):747-54.
77. Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, Azuma F, Itakura M, Kashiwase K, et al. High-throughput DNA typing of HLA-A,-B,-C, and-DRB1 loci by a PCR–SSOP–Luminex method in the Japanese population. *Immunogenetics*. 2005;57(10):717-29.
78. Kamiishi T, Itoh Y, Meguro A, Nishida T, Sasaki S, Nanba K, et al. Four-digit allele genotyping of HLA-A and HLA-B genes in Japanese patients with Behçet's disease (BD) by a PCR-SSOP-luminex method and stratification analysis according to each major symptom of BD. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2008;112(5):451-8.
79. Bennani N, Atouf O, Benseffaj N, Brick C, Essakalli M. HLA polymorphism and Behcet's disease in Moroccan population. *Pathologie-biologie*. 2009;57(5):403-9.
80. Kaya T, Tursen U, Gurler A, Dur H. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clinical and experimental dermatology*. 2002;27(6):498-501.
81. Kurz B, Steiert I, Heuchert G, Müller C. New high resolution typing strategy for HLA-A locus alleles based on dye terminator sequencing of haplotypic group-specific PCR-amplicons of exon 2 and exon 3. *Tissue Antigens*. 1999;53(1):81-96.
82. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Archives of Ophthalmology*. 1982;100(9):1455-8.
83. Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Yazici H, Fresko I, Zouboulis C, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B* 51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens*. 2001;58(3):166-70.
84. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. Sequencing-based typing of HLA-B* 51 alleles and the significant association of HLA-B* 5101 and-B* 5108 with Behçet's disease in Greek patients. *Tissue antigens*. 2002;59(2):118-21.
85. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, et al. HLA-B* 5101 in Greek patients with Behcet's disease. *Human immunology*. 1998;59(4):250-5.
86. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M, et al. MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behcet's disease. *Immunogenetics*. 1999;49(7-8):613-7.
87. Gül A, Uyar F, Inanc M, Öcal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, et al. Lack of association of HLA-B* 51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology*. 2001;40(6):668-72.
88. Kraemer M, Horn PA, Roder C, Khan N, Diehl RR, Berlit P, et al. Analysis of human leucocyte antigen genes in Caucasian patients with idiopathic moyamoya angiopathy. *Acta neurochirurgica*. 2012;154(3):445-54.
89. Sayad A, Akbari MT, Inoko H, Khazaei M, Mehdizadeh B, Taheri M, et al. Association between human leucocyte antigen alleles and risk of stroke in Iranian population. *International journal of immunogenetics*. 2019.

90. Lampe J, Gossrau G, Herting B, Kempe A, Sommer U, Füssel M, et al. HLA typing and Parkinson's disease. *European neurology*. 2003;50(2):64-8.
91. Hanvesakul R, Spencer N, Cook M, Gunson B, Hathaway M, Brown R, et al. Donor HLA-C genotype has a profound impact on the clinical outcome following liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(9):1931-41.
92. Alonso S, Tejon P, Sarasqueta C, Coto P, Alperi M, Queiro R. Age at disease onset may help to further characterize the disease phenotype in psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(5):533-7.
93. Doğan Y, Ural D, Domanıç N, Yılmaz E. Relation of HLA antigens and myocardial infarction. *Anadolu kardioloji dergisi: AKD= the Anatolian journal of cardiology*. 2001;1(2):80-4, AXIII.
94. Balliuzek M, Serova L, Bondarenko B. Immunogenetic characteristics of patients with ischemic heart disease. *Kardiologija*. 1984;24(10):77-81.
95. Jonasson L, Eriksson T, Dahle'n GH, Lindblom B. Lipoprotein (a) and HLA-DRB1 and-DQB1 genes in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;133(1):111-4.
96. Giger JN, Strickland OL, Weaver M, Taylor H, Acton RT. Genetic predictors of coronary heart disease risk factors in premenopausal African-American women. *Ethnicity & disease*. 2005;15(2):221-32.
97. Brunetti L, Francavilla R, Leonardo Miniello V, Leone M, Rana M, Colazzo D, et al. Influence of HLA antigens and OSAS in childhood: a preliminary report. *Journal of sleep research*. 2005;14(2):157-62.
98. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2001;15(3):397-408.
99. Hrycek A, Siekiera U, Cieślík P, Szkróbka W. HLA-DRB1 and-DQB1 alleles and gene polymorphisms of selected cytokines in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2005;26(1):1-6.
100. Chen W, Feng H, Xu M, Jia X, Cai L, Xiao L, et al. Correlation study between ischemic stroke and polymorphism of human leucocyte antigen gene. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(7):499-502.
101. Almawi WY, Busson M, Tamim H, Al-Harbi EM, Finan RR, Wakim-Ghorayeb SF, et al. HLA class II profile and distribution of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles and haplotypes among Lebanese and Bahraini Arabs. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(4):770-4.
102. Zou L-P, Guo Y-H, Fang F, Jin H, Wu H-S, Mix E. Evidence for human leukocyte antigen-related susceptibility in idiopathic childhood ischemic stroke. *European neurology*. 2002;48(3):153-7.
103. Murali V, Rathika C, Ramgopal S, Padma Malini R, Arun Kumar M, Neethi Arasu V, et al. Susceptible and protective associations of HLA DRB 1*/DQB 1* alleles and haplotypes with ischaemic stroke. *International journal of immunogenetics*. 2016;43(3):159-65.
104. Ploski R, Flatø B, Vinje O, Maksymowych W, Førre Ø, Thorsby E. Association to HLA-DRB1* 08, HLA-DPB1* 0301 and homozygosity for an HLA-linked proteasome gene in juvenile ankylosing spondylitis. *Human immunology*. 1995;44(2):88-96.
105. Shojapour M, Mosayebi G, Faraji F, Faraji K, Ghazavi A. Investigation of HLA-DRB and DQB in Multiple Sclerosis Patients by Single Specific Primer-

Polymerase Chain Reaction (PCR-SSP). Journal of Arak University of Medical Sciences. 2014;17(3):19-25.

106. Sugimoto T, Sada M, Miyamoto T, Yao H. Genetic analysis on HLA loci in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. European journal of vascular and endovascular surgery. 2003;26(2):215-8.