

Graves Hastalığında İnsan Lenfosit Antijenleri*

Erdinç Ertürk**, Cezmi Akdiş***, Şazi İmamoğlu****, Bülent Orhan**,
Ercan Tuncel**, Ferah Şengül****, Ayhan Arınık****

ÖZET. Graves hastalığında HLA klas I ve klas II antijen Türk toplumundaki sıklığını saptamayı amaçladık. HLA antijenleri 42 Graves olgusu ve 86 sağlıklı kişide çalışılarak sıklıkları karşılaştırıldı. HLA antijenlerine immünomanyetik olarak pürifiye edilen T ve HLA+ hücreler kullanılarak iki renkli immünoşloröans mikrolenfotoksisite yöntemi ile bakıldı. HLA-B8 antijeni hasta grubunda %21, kontrol grubunda %3 pozitif idi (relatif risk RR=7.54). HLA-B21 antijeni hasta grubunda %28, kontrol grubunda %8 (RR=3.51), HLA-Aw19 antijeni hasta grubunda %28, kontrol grubunda % 12 (RR=2.45) mevcut idi. Bu bulguların istatistiksel analizi, Graves'li grupta B8, B21, Aw19 antijenlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösterdi (sırası ile $p=0.002$, $p=0.004$, $p=0.024$). HLA-DR3 antijen pozitifliği hasta grubunda %34, kontrol grubunda %12 saptandı (RR=2.66, $p=0.025$). Bulgularımız Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri popülasyonlarında Graves hastalığında HLA-B8 ve HLA-DR3 antijen pozitifliğini gösteren yayınlarla uyumludur. Bunun yanında HLA-B21 ve HLA-Aw19 antijenlerinin bizim toplumumuzdaki Graves'li hastalarda daha sık görüldüğü saptandı.

Anahtar Kelimeler. Graves hastalığı .insan lenfosit antijenleri (HLA) .Türk popülasyonu.

Human Lymphocyte Antigens in Graves' Disease

SUMMARY. We have aimed at obtaining HLA class I and class II antigen distribution in patients with Graves' disease in Turkish population. HLA antigen presence in 42 patients with Graves' disease has been compared with 86 healthy control subjects. Antigens have been detected by immunofluoresans microlymphotoxicity technique by using immunomagnetically purified T and HLA(+) cells. 21 % patients with Graves' disease are positive for HLA-B8, in contrast to 3% in controls (Relative risk =7.54). 28% patients but only 8% controls are HLA-B21 positive (RR=3.51), whereas 28% patients are HLA-Aw19 positive, compared with 12% controls (RR=2.45). HLA-B8, -B21 and -Aw19 antigens are significantly more frequent in patients than control subjects ($p=0.002$, $p=0.004$, $p=0.024$ respectively). HLA-DR3 is positive in 34% of patient group but 12% of control group (RR=2.66, $p=0.025$). Our results are compatible with the articles which have demonstrated HLA-B8 and HLA-DR3 frequency of patients with Graves' disease in the population of Europe and North America. In addition, it is shown that in our population HLA-B21 and HLA-Aw19 positivity is significantly higher in patients with Graves' disease.

Key Words. Graves' disease .human lymphocyte antigens .Turkish population.

Tiroid bezine karşı otoantikörlerin oluşturduğu hastalıklara otoimmün tiroid hastalıkları adı verilmektedir. Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı adı verilen 2 klinik tipi vardır. Hashimoto tiroiditi guatr ve hipotiroidi ile seyrederken, Graves hastalığı diffüz guatr ve hipertiroidi kliniği ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca guatr gözlenmeden oluşabilen hipotiroidi tablosu gösteren idiyopatik mikşödem ismi verilen üçüncü bir otoimmün tiroid hastalığı grubu olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalıkların birbirleri ile ilişkili olduğu ve aralarında geçişlerinde söz konusu olduğu ileri sürülmektedir¹².

Otoimmün tiroid hastalıkları birinci derece akrabalarda daha sık görüldüğünden genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada Graves insidensi akraba olmayan kadınlarda % 0.4 iken, hastaların teyzelerinde % 2.7, kızkardeşlerinde % 8.1 bulunmuştur. Dizigotik ikizlerin ikincisinde Graves % 3-9 arasında iken, monozigotik ikizlerde bu oran % 30-60 arasındadır. Bu bulgu Graves'in genetik temelinin kuvvetli bir göstergesidir^{3,4}.

Doğal antijenlere karşı immün cevapta major histokompatibilite kompleksinin rolü olduğu bilinmektedir. Bazı HLA haplotiplerinin T hücresi aktivasyonunda önemli belirleyici olduğu gösterilmiştir. Graves hastalığında da pek çok diğer otoimmün hastalık gibi bazı HLA tipli kişilerde daha sık görüldüğü bir çok araştırmada bildirilmiştir. Ancak birliktelikler kuvvetli değildir ve

* XVII. Ulusal Endokrinoloji Kongresi'nde sunuldu.
** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD
*** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ABD
**** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Endokrinoloji BD
*****Araş. Gör.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ABD
Geliş Tarihi : 14.6.1996
Kabul Tarihi: 27.1.1997

etnik gruplar arasında değişkenlikler göstermektedir⁵⁻¹³.

Çalışmamızda Graves tanısı almış hastalarımızda HLA klas I ve klas II antijenlerini saptamayı ve toplumumuzdaki sağlıklı kişilerde görülen antijen sıklığı ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde tanısı konularak izleme alınan, birbiri ile akrabalığı olmayan 42 Graves'li olgu alındı. Bu olguların 26'sı kadın, 16'sı erkek ve yaş ortalamaları 34.3 ± 8.8 (16-55 yaşlar arası) yıl idi.

Basedow Graves tanısı klinik ve laboratuvar bulgular ile konuldu. Bu amaçla her hastanın serum TSH, total ve serbest tiroksin ve triiodotironin seviyeleri ölçüldü. Technesium 99 ile tiroid sintigrafileri çekildi. Olguların 8'i yeni tanı, 34'ü tedavi ile izlem altındaki Graves'li olgular idi.

Kontrol grubu olarak birbiri ile akraba olmayan sağlıklı kişiler kullanıldı. Kontrol grubuna alınan 86 kişinin 50'si erkek, 36'sı kadın olup yaş ortalaması 30.5 ± 5.4 (25-52 yaşlar arası) yıl idi.

HLA klas I ve II antijenleri immünoyantasyon olarak pürifiye edilen T ve HLA (+) hücreler kullanılarak iki renkli immünofluoresans mikrolenfotoksisite yöntemi ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarında incelendi. HLA-A grubundan A1, A2, A3, A9, A10, A11, Aw19, A23, A24, A25, A26, A28, A29, A30, A31, A32, Aw36 olmak üzere toplam 17 antijen, B grubundan B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B21, Bw22, B27, B35, B38, B40, Bw41, Bw42, B44, Bw47, B49, B51, Bw53, Bw55, Bw60, Bw62, Bw63, Bw67, Bw75, Bw77 olmak üzere toplam 31 antijen araştırıldı. Klas II grubundan ise DR1, DR2, DR3, DR4, DRS, DR7, DRw10, DRw11, DRw12, Drw13, DRw14, DRw15, DQw1, DQw2, DQw5, DQw7 antijenleri araştırıldı.

Split yapan antijenler tek grup altına alınarak incelendi. Bu nedenle A grubu HLA antijenlerinden A23, A24 splitli olduğu A9 içinde, A25, A26 splitli olduğu A10 içinde ve A29, A30, A31 ve A32 de splitli olduğu Aw19 antijeni altında toplanarak hesaplamalarda kullanıldı. B grubu antijenlerinden B38 splitli olduğu B16 içinde, B44 splitli olduğu B12 içinde, B49 splitli olduğu B21 içinde, B51 splitli olduğu B5 içinde, Bw55 splitli olduğu Bw22 içinde, Bw60, Bw62, Bw63 ve Bw77 ise splitleri oldukları B15 içinde ele alınarak hesaplamalarda kullanıldı. Klas II grubu antijenleri de splitler tek grup altında toplanarak hesaplamalar yapıldı. Drw11 ve DRw12 splitli olduğu DR5, DRw13 ve DRw14 splitli oldukları DRw6 içinde DRw15 ise splitli olduğu DR2 içinde toplanarak istatistiksel hesaplamalar yapıldı. DQw5 splitli olduğu DQw1 ile DQw7 de splitli olduğu DQw3 ile gösterildi.

Elde edilen görülme yüzdeleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak rölatif risk ve mutlak riskleri hesaplandı. Rölatif risk hesaplamalarında Woolf formülü kullanıldı. Hastalar ile kontrol grubu arasındaki anlamlılığı hesaplamak için Fisher'in kesin Khi Kare testi uygulandı. İstatistiksel hesaplamalarda Instat2 bilgisayar programı kullanıldı. Hasta grubunun ve kontrol grubunun antijen pozitiflikleri yüzde oran olarak ve yanlarında parantez içinde antijen pozitiflikleri sayısal olarak gösterildi.

Bulgular

Hasta grubunda ve kontrol grubunda HLA doku klas I antijen pozitifliğinin yüzdeleri rölatif risk ve mutlak risk oranları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I- Graves'li 46 hasta ile sağlıklı 86 olgunun klas I antijen pozitifliklerinin görülme yüzdeleri, rölatif risk oranları (R.R.) ve iki grup arasındaki istatistiksel anlamlılıkları (A.D. = anlamlı değil)

	HASTA (n = 46)		KONTROL (n = 86)		R.R.	p
	Antijen pozitif hasta	Antijen pozitif olgu	Antijen pozitif hasta	Antijen pozitif olgu		
A1	23	(10)	13	(11)	1.86	A.D.
A2	44	(16)	40	(34)	1.14	A.D.
A3	3	(10)	20	(17)	1.21	A.D.
A9	19	(8)	38	(33)	0.49	0.042
A10	30	(13)	23	(20)	1.33	A.D.
A11	14	(06)	16	(14)	0.88	A.D.
Aw19	8	(12)	12	(10)	2.45	0.024
A28	14	(6)	10	(9)	1.36	A.D.
Aw36	0	(0)	1	(1)	0	A.D.
B5	28	(32)	29	(25)	0.97	A.D.
B7	21	(9)	13	(11)	1.67	A.D.
B8	21	(9)	3	(3)	7.54	0.002
B12	14	(6)	10	(9)	1.36	A.D.
B13	2	(1)	6	(5)	0.41	A.D.
B14	2	(1)	2	(2)	1.02	A.D.
B15	7	(3)	5	(4)	1.54	A.D.
B16	5	(2)	2	(2)	2.05	A.D.
B17	0	(0)	9	(8)	0	A.D.
B18	7	(3)	12	(10)	0.61	A.D.
B21	28	(12)	8	(7)	3.51	0.004
Bw22	7	(3)	12	(10)	0.61	A.D.
B27	5	(2)	8	(7)	0.58	A.D.
B35	35	(15)	31	(27)	1.14	A.D.
B40	7	(3)	8	(7)	0.87	A.D.
Bw41	0	(0)	2	(2)	0	A.D.
Bw42	0	(0)	1	(1)	0	A.D.
Bw47	0	(0)	1	(1)	0	A.D.
Bw48	0	(0)	1	(1)	0	A.D.
Bw53	0	(0)	1	(1)	0	A.D.
Bw67	0	(0)	1	(1)	0	A.D.

HLA-B8 antijeni 42 hastanın 9'unda (% 21) tespit edilirken, 86 sağlıklı kontrol grubunda yalnız 3'ünde (% 3.5) tespit edildi. HLA-B8 antijen pozitifliği hasta grubunda kontrol grubuna göre rölatif riski 7.54 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002). Benzer şekilde

HLA-B21 antijen pozitifliği hasta grubunda %28, kontrol grubunda %8 idi. B21 antijen pozitifliği hasta grubunda kontrol grubuna göre rölatif riski 3.51 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$). Aw19 antijen pozitifliği hasta grubunda %28, kontrol grubunda %12 olarak bulundu. Rölatif risk 2.45 idi. Aw19 antijen pozitifliğinde iki grup arasındaki bu fark da istatistiksel yönden anlamlı bulundu ($p=0.024$).

HLA-Aw9 antijen pozitifliği kontrol grubunda % 38 iken, Graves'li hasta grubunda % 19 olarak saptandı. Hasta grubunda rölatif risk sağlıklı kontrol grubuna göre 0.49 olarak bulundu, diğer bir deyişle kontrol grubunda hasta grubuna göre 2.04 kat fazla idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.042$). Diğer klas I grubu antijen pozitifliği açısından Gravesli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki farklılıklarda anlamlılık bulunmadı.

Hasta grubunda ve kontrol grubunda HLA doku grubu klas II antijen pozitifliğinin yüzdeleri, rölatif risk ve mutlak risk oranları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II- Graves'li 31 hasta ile sağlıklı 66 olgunun klas II antijen pozitifliklerinin görülme yüzdeleri, rölatif risk oranları (R.R.) ve istatistiksel anlamlılıkları (A.D.=anlamlı değil)

	HASTA (n = 31)		KONTROL (n = 66)		R.R.	p
	%	(n)	%	(n)		
DR1	10	(3)	26	(17)	0.37	A.D.
DR2	17	(5)	35	(23)	0.46	A.D.
DR3	34	(10)	12	(8)	2.66	0.025
DR4	21	(6)	17	(11)	1.16	A.D.
DR5	21	(6)	32	(21)	0.60	A.D.
DRw6	0	(0)	11	(7)	0	A.D.
DR7	10	(3)	12	(8)	0.79	A.D.
DRw10	0	(0)	3	(2)	0	A.D.
DQw1	45	(18)	62	(41)	0.93	A.D.
DQw2	10	(3)	12	(8)	0.79	A.D.
DQw3	14	(4)	27	(18)	0.47	A.D.

Klas II antijenlerinden ise HLA-DR3 pozitifliği hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Kontrol grubunda pozitiflik % 12 iken, hasta grubunda % 34 olarak hesaplandı. Graves hastalığında HLA-DR3 pozitifliği için risk 2.66 olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.025$).

Tartışma

Yardımcı (Helper) T lenfositler serbest antijeni tanıyamazlar. İmmün cevap oluşabilmesi için ilk basamak antijen sunan hücrelerce antijenin MHC klas II molekülleri eşliğinde yardımcı T lenfositlere sunulması önemlidir. Aktive olan yardımcı T hücreler lenfokinler ile diğer lenfositlerin

aktivasyonunu sağlarlar. MHC klas II molekülleri antijen sunan hücrelerin önemli özelliğidir. Tiroid hücreleri normalde bu antijenleri eksprese etmezler. Graves hastalığında ise tiroid folliküllerinin epitel hücrelerinin bu antijenleri eksprese ettikleri gösterilmiştir. Böylece antijen sunma özelliği kazanıp T lenfositleri aktive edebilirler^{1,2,7,8}.

HLA klas I ve klas II grup antijen sıklığının Graves hastalığında bazı parametrelerin göstergesi olabileceği yönünde araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle HLA-B8 antijen pozitifliği ile otoantikör pozitifliği arasında, bazı çalışmalarda hastalığın nüksü arasında, bazı çalışmalarda ise oftalmopati sıklığı arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür^{15,10,12,14-17}.

Otoimmün tiroid hastalıklarında HLA grupları etnik gruplar arasında ve klinik tipler arasında farklılık gösterir. Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerikalı beyazlarda HLA-B8, HLA-DR3, HLA-Bw35 ve HLA-DR5'in, Japonlarda HLA-Bw35 ve HLA-Bw35 ve HLA-B5 daha sık olarak bulunduğu gösterilmiştir^{5,11}.

Türkiye'de daha önce yapılan bir çalışmada 56 Graves'li hastada HLA-B5 + HLA-B35, HLA-B40, HLA-B44 ve HLA-B7+B27 antijenlerinin sık olduğu gözlenmiştir. P değerlerinde düzeltme yapılarak istatistiksel değerlendirildiğinde bu farklar anlamlı bulunmamıştır. Klas II antijenleri ise çalışılmamıştır¹⁸. Diğer bir çalışmada ise HLA-B8, HLA-B49, HLA-DR3, HLA-DR4 ve HLA-DRw10 antijen sıklığı Graves'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır¹⁹.

Çalışmamızda ise HLA-B8, HLA-B21, HLA-Aw19 ve HLA-DR3 antijenlerinde Graves'li olgularımızdaki sıklık sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika Ülkelerinde görülen HLA-B8 ve HLA-DR3 antijen sıklığı, bizim toplumumuzda da Graves'li hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı. Dahlberg ve ark. yaptıkları çalışmada da Graves'li 78 hastanın kontrol grubuna göre HLA-B8 antijen gösterme rölatif riskini 4.43 kat, HLA-DR3 riskini de 3.89 kat bulmuştur⁵. Yaptıkları derlemede daha önce yapılan çalışmalarda Gravesli hastalarda HLA-B8 rölatif riskinin 2.99 (Farid ve ark.), 2.80 (Bech ve ark.) ve 2.42 (Thorsby ve ark.), HLA-DR3 rölatif riskinin ise 5.54 (Farid ve ark.), 3.94 (Bech ve ark.) ve 6.33 (Thorsby ve ark.) bulunduğunu yayınlamışlardır⁵. Bizim çalışmamızda Graves'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre HLA-B8 rölatif riski 7.54, HLA-DR3 rölatif riski ise 2.66 olarak saptandı. Bunların yanında hiç bir çalışma grubunda HLA-B21 ve HLA-Aw19 antijen sıklığı belirtilmemiş olmasına karşın çalışmamızda anlamlı şekilde yüksek bulundu. HLA-A9 antijeni de anlamlı oranda düşük bulundu.

Bu sonuçlar otoimmün hastalıkların etnik gruplar arasında doku antijen yoğunluğunun farklılığını

göstermektedir. Türk populasyonunda Graves hastalığı, Avrupa ve Kuzey Avrupa ülkelerinde olduğu gibi HLA-B8 ve HLA-DR3 antijeni olan kişilerde daha sık olduğu görülmüştür. Bu antijenlere ek olarak HLA-B21 ve HLA-Aw19 antijeni olan kişilerde de daha sık rastlandığı saptanmıştır.

Yard. Doç. Dr. Erdiç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji BD
Tel: 442 84 00 / 1087
Fax: 442 80 31
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Utiger RD: The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *N Engl J Med* 325(4): 278-279, 1991.
2. Weetman AP: Autoimmun thyroiditis: Predisposition and pathogenesis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 36:307-323, 1992.
3. McLachlan SM: Editorial: The genetic basis of autoimmune thyroid disease: Time to focus on chromosomal loci other than the major histokompatibility complex(HLA in man). *J Clin Endocrinol Metab* 77(3):605A-605C, 1993.
4. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorc Y, Le Guerrier AM, Delambre C, Derennes V: Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab*. 70 (3): 675-9, 1990.
5. Dahlberg PA, Holmlund G, Karlsson FA, Safwenberg J: HLA-A, -B, -C and -DR antigens in patients with Graves' disease and their correlation with signs and clinical course. *Acta Endocrinol (Copenh)* 97:42-47, 1981.
6. Roman SH, Greenberg D, Rubinstein P, Wallenstein S, Davies TF: Genetics of autoimmune thyroid disease: lack of evidence for linkage to HLA within families. *J Clin Endocrinol Metab*. 74 (3):496-503, 1992.
7. SchleusenerH, Peters H, Bogner U: Immunogenetics in Graves Disease: An overview. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 121 (Suppl 2): 123:129, 1989.
8. Bottazza GF, Borrell RP, Hanafusa T: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* ii: 1115-1118, 1983.
9. Farid NR: Understanding the genetics of autoimmune thyroid disease-still an illusive goal! *J Clin Endocrinol Metab*. 74 (3): 495A-495B, 1992.
10. Tamai H, Kimura A, Dong RP, Matsubayashi S, Kuma K, Nagataki S, Sasazuki T: Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ. *J Clin Endocrinol Metab*. 78(1): 94-97, 1994.
11. Tandon N, Mehra K, Taneja V, Vaidya MC, Kochupillar N: HLA antigens in Asian Indian patients with Graves'disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 33:21-26, 1990.
12. Winsa B, Dahlberg A, Jansson R, Agren H, Karlsson FA: Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122 (6) : 722-728, 1990.
13. Farid NR, Sampson L, Noel EP, Barnard JM, Mandeville R, Larsen B, Marshall WH: A study of human leucocyte related antigens in Graves' disease. *J Clin Invest*. 63:108-113, 1979.
14. Tamai H, Kimura A, Dong RP, Matsubayashi S, Kuma K, Nagataki S, Sasazuki T: Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ. *J Clin Endocrinol Metab* 78 (1) :94-97, 1994.
15. Baldini M, Pappalettera M, Lecchi L, Orsatti A, Meroni L, Tozzi R, Scalapogna M, Cantalamessa L: Human lymphocyte antigens in Graves' disease: correlation with persistent course of disease. *Am J Med Sci* 309 (1) : 43-48, 1995.
16. Di Mario U, Vitillo M, Perfetti R, Mancuso M, Morellini M, Cappellacci S, Pozzilli P, Andreani D: Humoral and cellular immunological factors as possible markers of clinical relapse in HLA-typed Graves' patients followed with time. *Horm Metab Res* 21 (5): 267-72, 1989.
17. Inoue D, Sato K, Maeda M, Inoko H, Tsuji K, Mori T, Imura H: Genetic differences shown by HLA typing among Japanese patients with euthyroid Graves' ophthalmopathy, Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: genetic characteristics of euthyroid Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34 (1):57-62, 1991.
18. Özata M, Azal Ö, Bolu E, Çorakçı A, Beyhan Z, Hacıbektaşoğlu A, Gündoğan MA: Graves hastalarında HLA-A, -B, ve -C antijenleri. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1 (1):31-38, 1991.
19. Orhan Y, Azezi A, Çarın M, Aral F, Sencer E, Molvalilar: Human Lymphocyte Antigens (HLA) and Graves' Disease in Turkey. *J. Clin. Immun.* 13(5): 339-343, 1993.