

Trakya'da Yaşayan Popülasyonun HLA-A, B ve DR Sıklığı Yönünden Değerlendirilmesi ve Balkan Popülasyonları ile Akrabalığının Gösterilmesi

Evaluation of Frequencies of HLA-A, B and DR in Thracian Population and Examination of its Relationship With Balkan Populations

Funda Sibel PALA¹, Kıymet TABAKÇIOĞLU¹, Çetin ALGÜNEŞ¹, İmran KURT ÖMÜRLÜ²

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Biyostatistik Anabilim Dalı, Edirne

Başvuru tarihi / Submitted: 20.06.2008 Kabul tarihi / Accepted: 28.07.2008

Amaç: Bu çalışmada Trakya bölgesinde yaşayan Türk popülasyonunun insan lökosit antijenleri (HLA) allel dağılımları belirlendi.

Çalışma Planı: Çalışma grubu, üç kuşaktır Trakya bölgesinde yaşayan ve benzer linguistik özellikler gösteren 105 doku vericisinden oluşturuldu. HLA-A, B ve DRB1 allellerinin genotiplendirmesinde Polimeraz zincir reaksiyonu-sekans spesifik primer (PZR-SSP) yöntemi kullanıldı. Tüm alleler içinde en sık gözlenenler HLA-A*02 (%20.5), HLA-B*35 (%22.9), HLA-DR*11 (%17.6) oldu.

Bulgular: HLA allellerinin frekansları, HLA gen bölgesinin fazla polimorfik yapısından dolayı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Dağılımdaki bu farklılıklar ve benzerlikler toplumların birbirleriyle akrabalıklarını ortaya koymada en tercih edilen genetik yaklaşımlardan biridir.

Sonuç: Bu çalışmada da diğer Türk popülasyonları ile farklı Balkan popülasyonları arasındaki akrabalıkları belirlemek amacıyla HLA-DR frekansları karşılaştırıldı. Trakya Türklerinin Balkan popülasyonlarına benzer bir HLA-DR dağılımı sergilediği görüldü.

Anahtar sözcükler: HLA; Trakya Türkleri; Türk popülasyonları; Balkan popülasyonları.

Objectives: In this study, human leukocyte antigen (HLA) allel frequencies of Thracian Turkish population were determined.

Study Design: The study group consisted of 105 tissue donors who live in Thrace region of Turkey for three generations and have similar linguistic features. Polymerase chain reaction-sequence-specific primer (PCR-SSP) method was used for genotyping of HLA-A, B and DRB1 alleles. The most frequent HLA alleles were HLA-A*02 (20.5%), HLA-B*35 (22.9%) and HLA-DR*11 (17.6%).

Results: Frequencies of HLA alleles show some variations among different populations because of their highly polymorphic gene structure. Determining the distribution of HLA alleles is one of the most preferred genetical approaches for clarifying the relationship between populations.

Conclusion: In this study also, HLA-DR allel frequencies were compared in order to determine the relationship between other Turkish populations and Balkan populations. It is observed that Thracian Turkish population has similar HLA-DR distributions with Balkan populations.

Key Words: HLA; Thracian Turks; Turkish populations; Balkan populations.

HLA'lar 1940'larda doku transplantasyon çalışmaları sırasında keşfedilmiştir. İlk kez lenfositlerin yüzeyinde rastlandığı için "Human Leucocyte Antigens" adını almışlardır.^[1] Çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde ifade edilen bu moleküller, plazma membranında yer alan transmembran glikoproteinlerdir ve aynı tür içinde bireysel farklılık gösteren alloantijenlerdir. HLA moleküllerinin esas fonksiyonları peptid bağlanması ve bu peptidlerin T lenfositlerine sunulmasıdır. Bağışıklıkla ilgili olmayan diğer fonksiyonları da transferin reseptörü (TfR) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi diğer hücre yüzey reseptörleriyle ve çeşitli hormon reseptörleri ile etkileşimi ve sinyal iletimidir.^[1-4]

HLA genleri MHC (major histocompatibility complex; büyük doku uygunluk kompleksi) olarak adlandırılan 6. kromozomun kısa kolu üzerinde sentromere yakın bir bölgede (6p 21.1-21.3) yer alan ardışık bir DNA dizisi üzerinde bulunurlar. Bu bölge yaklaşık 3600 kilobaz uzunluğundadır. Günümüzde insan MHC bölgesi tamamen dizilenmiştir ve bu bilgi 28 Ekim 1999 tarihli Nature dergisinde yayınlanmıştır.^[5]

Major histocompatibility complex, üzerlerinde yerleştiği hücre tipleri ve immün fonksiyonları açısından Sınıf I, II, III ve IV olmak üzere dört farklı gruba ayrılır (Şekil 1). Sınıf I'de

HLA-A, B, C başta olmak üzere -E, -F, G-Z'ye kadar isimlendirilen gen grupları yer almaktadır. HLA-A, -B ve -C molekülleri tüm çekirdekli somatik hücrelerde bulunurlar.

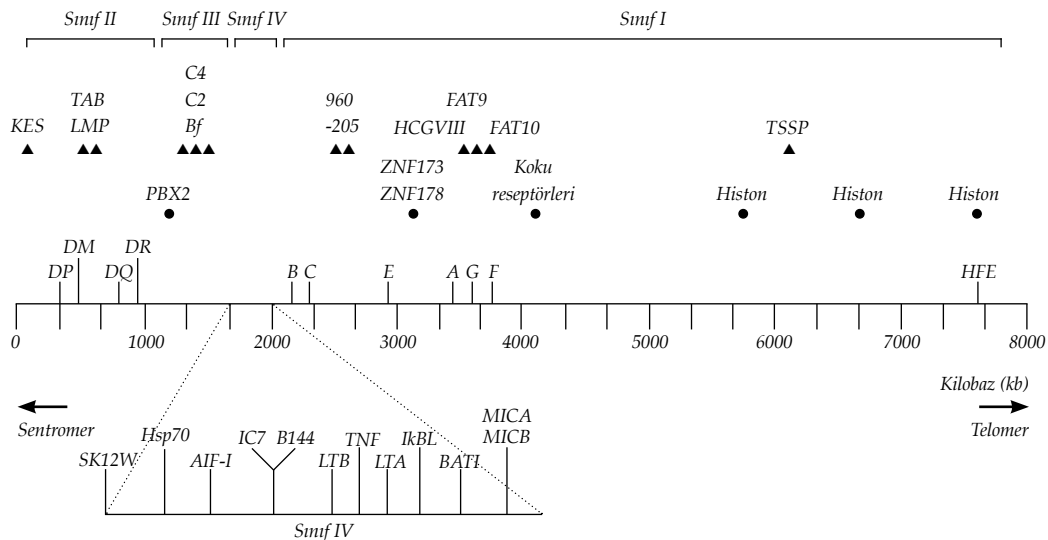
Sınıf II MHC molekülleri Sınıf I'lerin aksine daha az sayıda hücrede bulunurlar. Bu bölgede yer alan genlerden HLA-DR, DP, DQ, DO allelleri sentezlenir.^[1,3] Sınıf II gen bölgesinde yeni keşfedilen TAP (TAP 1, TAP 2), DMA, DMB ve LMP genlerinin antijen işleme trafiğine katıldığı ya da hücre içi transport proteinlerinin alt birimleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[6,7]

Sınıf III ve IV MHC molekülleri doku uyumu ile doğrudan ilişkili değildir. Ancak HLA gen bölgesinde ifade edilen antijenler olup bazı kompleman komponentlerini, inflamasyon moleküllerini (C4 A, C4 B, HSP, LT, MIC A, MIC B ve TNF vb.) içerirler.^[1-5]

Bu moleküllerin işlevleri ve çeşitli yaşamsal süreçlerdeki rolleri ortaya çıkmaya başlayınca, rağbet gören araştırma konuları arasında yerini almıştır.

Bu konular:

1- En sık kullanıldığı alan kan grupları tayiniyle birlikte organ ve doku nakilleridir. Doku ve organ nakillerinde en çok HLA-A, B, DR gruplarının alıcı ve verici arasındaki uyumu araştırılır.



Şekil 1. 6p 21.1-21.3 üzerinde lokalize MHC gen bölgesinin yerleşimi.^[2]

2- Kan gruplarının tayini ile birlikte babalık tayininde de kullanılmaktadır. Burada özellikle araştırılan HLA-DQ bölgesidir. Babalığın kanıtlanması için çocuğun babada bulunan haplotiplerden en azından birini taşıması gerekmektedir.

3- Antropolojik araştırmalarda toplumların göçleri ve kökeni hakkında bilgi toplamak için kullanılmaktadır.

4- Hastalıklara yatkınlığın belirlenmesinde tanı amacıyla kullanılır. Toplumdaki allel frekanslarının bilinmesi, belli hastalıklara yakalanma riskleri hakkında fikir verebilecektir.^[4] Örneğin HLA-B*27 pozitifliği ankilozan spondilit tanısını %90 oranında destekleyen bir özelliktir.^[3,4] Behçet hastalığında B*51 pozitifliği toplumdan topluma farklılık göstermektedir.^[8]

Polimorfik bir gen topluluğu olan MHC gen bölgesinin kalıtım şekli Mendelian ve kodominanttır. HLA allel sıklıkları topluluklar arasında büyük değişiklikler göstermektedir.

Türkiye Asya kıtası ile Avrupa kıtası arasında bir geçiş bölgesidir. Türkiye'nin Avrupa kıtasında yer alan toprakları Trakya bölgesi olarak isimlendirilir. Bu bölge Balkan yarımadası içindedir. Yunanistan'ın ve Bulgaristan'ın bir kısım toprakları da Trakya denilen bu bölgede yer alır (Şekil 2).^[9] Antik çağlardan beri bu bölgede insan yerleşimi olduğu bilinmektedir. Tarih boyunca Roma İmparatorluğu ve Osmanlı İmparatorluğu gibi önemli imparatorlukların değerli toprakları arasında yer almıştır. Önemli ticaret yollarının ve dini amaçlı seyahat yollarının üzerinde bulunması nedeniyle, Trakya toprakları üzerinde pek çok nüfus hareketleri meydana gelmiştir. Osmanlı İmparatorluğu'nun Avrupa'ya geçmesi ve yayılması ile Anadolu ve diğer Türk topraklarından bu bölgeye göçler yaşanmış ve yerli halklar ile Türkler birlikte yaşamaya başlamışlardır. Osmanlı İmparatorluğu'nun çöküş devri ile başlayan savaşlar ve ayaklanmalar tersine göçlere neden olmuştur. Balkan Savaşları, Mübadele Anlaşmaları çok büyük hacimli göçlerin yaşanmasıyla sonuçlanmıştır.^[10,11] Bu tersine göçler, yakın zamanda, 80'li yılların sonunda, Doğu Avrupa ülkelerinde yaşanan sosyal reformlar ve yeniden yapılanmalar sebebiyle yeniden hız kazanmıştır. Türkler ve diğer Trakya'lı ya da çer-

çeveyi biraz genişleterek Balkan Yarımadasında yaşayan halklar yaklaşık 700 yıldır birbirleri ile etkileşim halindedirler. Sosyal, kültürel ve dini bakımdan farklı olsalar da, aynı coğrafyada bir arada yaşayan insanların birbirlerinden her açıdan etkilenmeleri kaçınılmazdır. Evlilikler yoluyla kurulan akrabalıklarla, bu toplulukların genetik olarak da birbirini karıştırdıkları sonucuna varmak mümkündür. Buradan yola çıkarak; bu çalışmada toplumların genetik yakınlıklarını belirlemede en çok kullanılan belirteçlerden biri olan HLA'lar Trakya Bölgesi popülasyonunda dağılım ve frekansları açısından incelenerek, HLA-DR dağılımların Türkiye popülasyonları ve Balkan popülasyonları ile uyumu araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu

HLA doku tiplemesi istemi ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, üç kuşaktır Trakya Bölgesinde yaşayan, birbirleri ile akrabalık ilişkisi olmayan ve aynı dil özelliklerini gösteren 105 kişiden (53 erkek, 52 kadın) oluşturuldu. Karşılaştırma grupları olarak Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde yaşayan Türk toplulukları, Yunanlılar, Makedonlar, Hırvatlar üzerine yapılan popülasyon çalışmaları kullanıldı (Tablo 1).^[12-18] (Bulgar topluluğu için bizim verilerimize uygun veri bulunamadığından karşılaştırma yapılamadı).



Şekil 2. Trakya bölgesi.^[9]

Tablo 1. Karşılaştırma için kullanılan popülasyonlar

Popülasyon	Kodu	Birey sayısı	Kadın	Erkek
Trakya Bölgesi	Türk-1	105	52	53
*Doğu Anadolu ^[12]	Türk-2	54	-	-
Tüm Türkiye ^[13]	Türk-3	61	15	46
Orta Anadolu ^[14]	Türk-4	130	56	74
*Hırvat ^[15]	Hırvat	512	-	-
Makedon ^[16]	Makedon	80	27	53
Yunan ^[17]	Yunan-1	246	132	114
*Yunan ^[18]	Yunan-2	98	-	-

*: Makalede çalışma grubuna ait cinsiyet dağılımları belirtilmemiştir.

Laboratuvar süreci

Bireylerden EDTA'lı tüplere venöz kan alındı. DNA izolasyonları spin kolon yöntemi kullanılarak yapıldı. HLA-A, B ve DRB1 lokuslarının düşük çözünürlükte genotiplendirilmesi PCR-SSP yöntemiyle gerçekleştirildi. Agaroz jelde yürütülen örneklerde amplifikasyon gerçekleşen kuyucuklar belirlendi ve SCORE programında değerlendirildi.

İstatistik analizler

Üç tip allelin çalışma grubundaki dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu

Tablo 2. HLA-A allellerinin Trakya popülasyonunda gözlenme sıklıkları

HLA-A	Birey sayısı (n=105)	Gözlenme sıklığı (%) (Allel bazında)
*01	23	11
*02	43	20.5
*03	23	11
*11	28	13.3
*23	7	3.3
*24	26	12.4
*25	2	1
*26	16	7.6
*29	5	2.4
*30	5	2.4
*31	4	1.9
*32	8	3.8
*33	7	3.3
*66	1	0.5
*68	10	4.8
*69	2	1

Arlequin (3.1) (<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3>) yazılım programı kullanılarak değerlendirildi ve gruplar ile HLA-DR allelleri arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Uyum analizi kullanıldı.

Tablo 3. HLA-B allellerinin Trakya popülasyonunda gözlenme sıklıkları

HLA-B	Birey sayısı (n=105)	Gözlenme sıklığı (%) (Allel bazında)
*07	17	8.1
*08	10	4.8
*13	7	3.3
*14	3	1.4
*15	6	2.9
*18	14	6.7
*27	4	1.9
*35	48	22.9
*37	3	1.4
*38	14	6.7
*39	5	2.4
*40	11	5.2
*41	5	2.4
*42	1	0.5
*44	10	4.8
*47	1	0.5
*49	6	2.9
*50	2	1.0
*51	26	12.4
*52	3	1.4
*53	1	0.5
*55	4	1.9
*57	5	2.4
*58	4	1.9

BULGULAR

Trakya bölgesinde yaşayan Türk popülasyonunun HLA-A, B ve DR allel frekansları Tablo 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir. Yapılan analiz sonucu üç tip allelin dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğine uyduğu saptanmıştır ($p>0.05$).

HLA-A allelleri içinde en sık rastlanan alleller sırasıyla A*02 (%20.5), A*11 (%13.3) ve A*24 (%12.4) olmuştur. En sık HLA-B allelleri B*35 (%22.9), B*51 (%12.4) ve B*07 (%8.1) ve DR ise DR*11 (%17.6), DR*13 (%13.3), DR*15 (%12.9) ve DR*04 (%12.4) olmuştur.

Bu çalışmada gruplar ile HLA-DR allelleri arasında bağımlılık olduğu belirlendi ($\chi^2=320.664$, $p<0.001$). Uyum analizi sonucunda, boyut-1 için %46.5 ve boyut-2 için %23.3 olmak üzere iki boyutta toplam değişkenlik %69.8 olarak elde edildi. Şekil 3 incelendiğinde, Türk-1, Türk-3, Hırvat, Makedon, Yunan-1 ve Yunan-2 popülasyonlarının genetik açıdan yakın olduğu saptandı. HLA-DR*11,*13,*15 ve *16 bu toplumların hepsinde en sık gözlenen alleller oldu (Tablo 5).

TARTIŞMA

Türkiye Cumhuriyeti jeopolitik konumu itibarıyla dünyanın en kozmopolit coğrafyalarından birinde yer alır. Bu bölge tarih boyunca Hititlerden modern Türkiye'ye kadar pek çok

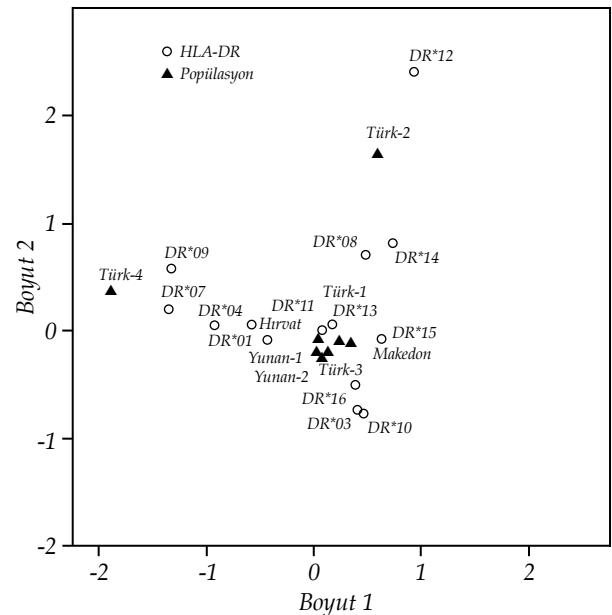
uygarlığın yerleşim yeri olmuştur. Bu nedenle sosyokültürel açıdan ve tarihi kökenleri birbirinden farklı özellikler taşıyan toplumlar bu coğrafyada bir arada yaşamaktadır. Bu sebeple Türkiye popülasyonu kendi içinde bölgesel genetik farklılıklar gösterebilmektedir.

Trakya bölgesi Türkiye'nin kuzey batısında yer alan coğrafi bir bölgedir. Bu bölgede yaşayan Türkler de Anadolu'da yaşayan Türkler gibi yüzyıllar boyu, savaşlar ve göçler sebebiyle bölgede yaşayan diğer halklarla yakın temas halinde olmuştur.^[10,11] Günümüzde de Balkan yarımadasında toprağı bulunan ülkelerde Türk toplumlarının varlığı azınlık ta olsa devam etmektedir. Yani bölgede hala diğer bölge halklarıyla etkileşim halinde olan bir Türk nüfusu vardır.

Trakya toplumlarının bölge halklarıyla ve diğer halklarla akrabalıklarını araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda Türk toplumu Orta Asya orjinli bir toplum olarak HLA allellerinin dağılımı açısından komşu Avrupa halklarına yakın bir profil sergilemektedir.^[19-21] Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerine ait yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte^[12,13] popülasyonların bölgesel olarak birbirleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tablo 4. HLA-DR allellerinin Trakya popülasyonunda gözlenme sıklıkları

HLA-DR	Birey sayısı (n=105)	Gözlenme sıklığı (%) (Allel bazında)
*01	17	8.1
*03	21	10
*04	26	12.4
*07	10	4.8
*08	8	3.8
*10	6	2.9
*11	37	17.6
*12	3	1.4
*13	28	13.3
*14	11	5.2
*15	27	12.9
*16	16	7.6



Şekil 3. Türk ve Trakya popülasyonlarının HLA-DR'ye göre akrabalıklarının uyum analizi ile gösterilmesi.

Tablo 5. Karşılaştırılan Türk ve Balkan popülasyonlarında HLA-DR allellerinin gözlenme sıklığı (%)

HLA-DR	Türk-1	Türk-2	Türk-3	Türk-4	Hırdavat	Makedon	Yunan-1	Yunan-2
DR*01	8.1	11.1	14.8	12.3	11.9	5.6	14.7	12.7
DR*03	10.0	0	29.5	0	8.3	6.8	12.6	9.2
DR*04	12.4	14.8	29.5	32.3	9.7	9.6	18.3	7.6
DR*07	4.8	7.4	8.2	13.1	7.8	2.5	13.4	5.6
DR*08	3.8	11.1	4.9	5.4	3.9	1.2	2.0	2.5
DR*09	0	1.8	4.9	0.8	0	0	1.2	0.5
DR*10	2.9	0	8.2	0	1.0	0.6	2.4	1.5
DR*11	17.6	50.0	39.3	42.3	15.5	29.3	52.0	27.5
DR*12	1.4	16.6	3.3	0	1.4	0	2.0	1.2
DR*13	13.3	22.2	18.0	16.2	13.0	11.7	17.8	7.6
DR*14	5.2	29.6	13.1	0	4.0	8.0	8.9	5.1
DR*15	12.9	18.5	18.0	0	11.0	11.8	16.7	5.1
DR*16	7.6	9.3	14.8	0	12.4	10.9	26.5	13.8

Toplumların birbirleriyle akrabalıklarını ortaya koymak açısından HLA'lar arasında daha ayırt edici ve bilgi verici olması sebebiyle II. sınıf antijenlerden olan HLA-DR tercih edilmektedir. Bu çalışmada da popülasyonların birbirleri ile karşılaştırılmasında HLA-DR allelleri kullanılmıştır. Yapılan uyum analizinde Trakyalı Türk popülasyonunun, Hırvat, Makedon ve Yunan popülasyonları ile genetik açıdan yakın olduğu saptandı (Şekil 3). HLA-DR*11,*13,*15 ve *16 bu toplumların hepsinde en sık gözlenen alleller oldu (Tablo 4, 5).

Türk popülasyonları ile yapılan çalışmada ise, tüm Türkiye popülasyonlarını kapsayan çalışma (Türk-3) bizim çalışmamızla uyum göstermekle birlikte, Doğu Anadolu orijinli Türk-2^[12] ve Orta Anadolu orijinli Türk-4^[14] çalışmalarında öne çıkan alleller farklılık gösterdi (Şekil 3). Doğu Anadolu popülasyonunda HLA-DR*12, Orta Anadolu popülasyonunda HLA-DR*07 ve *09 allelleri diğer popülasyonlardan daha sık gözlemlendi.

Sonuç olarak, bu çalışmanın daha büyük hacimli ve demografik olarak genetik akrabalık çalışmalarına uygun popülasyonlarla yapılması, Türkiye'de yaşayan farklı popülasyonların kendi aralarında ve diğer popülasyonlarla akrabalık ilişkilerini ortaya koymak açısından çok daha verimli sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Male D. T-cell receptors and major histocompatibility complex molecules. Roitt I, Brostoff J, Male D, editors. Immunology. 6th ed. New York: Mosby; 2001. p. 91-189.
2. Gruen JR, Weissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. Blood 1997;90:4252-65.
3. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M, editors. Immunobiology. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.
4. Dalva K. Her yerde karşında: Nedir bu HLA tiplendirimi. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu. 23-28 Eylül 2004, Antalya, Turkey. Antalya; 2004. s. 42-52.
5. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. Nature 1999;401:921-3.
6. Khan AN, Gregorie CJ, Tomasi TB. Histone deacetylase inhibitors induce TAP, LMP, Tapasin genes and MHC class I antigen presentation by melanoma cells. Cancer Immunol Immunother 2008;57:647-54.
7. Dhiman N, Ovsyannikova IG, Pinsky NA, Vierkant RA, Jacobsen SJ, Jacobson RM, et al. Lack of association between transporter associated with antigen processing (TAP) and HLA-DM gene polymorphisms and antibody levels following measles vaccination. Eur J Immunogenet 2003;30:195-200.
8. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. HLA-B*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behçet's disease. Tissue Antigens 2001;58:181-4.
9. Thrace. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Thrace>
10. Macfie AL. The end of the ottoman empire 1908-1923. Osmanlının son yılları 1908-1923. Çeviri editörleri: Acar D, Soysal F. İstanbul: Kitap Yayınevi; 2003.
11. Ortaylı İ. İmparatorluğun en uzun yüzyılı. İstanbul: İletişim yayınları; 1995.

12. Pirim I, Atasoy M, İkbāl 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;64:293-7.
13. Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, Inal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 2004;17:181-4.
14. Haydardedeoğlu FE, Tutkak H, Köse K, Düzgün N. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. *Tissue Antigens* 2006;68:293-6.
15. Grubić Z, Zunec R, Cecuk-Jelčić E, Kerhin-Brkljčić V, Kastelan A. Polymorphism of HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1 and -DQB1 haplotypes in a Croatian population. *Eur J Immunogenet* 2000;27:47-51.
16. Hristova-Dimceva A, Verduijn W, Schipper RF, Schreuder GM. HLA-DRB and -DQB1 polymorphism in the Macedonian population. *Tissue Antigens* 2000; 55:53-6.
17. Papassavas EC, Spyropoulou-Vlachou M, Papassavas AC, Schipper RF, Doxiadis IN, Stavropoulos-Giokas C. MHC class I and class II phenotype, gene, and haplotype frequencies in Greeks using molecular typing data. *Hum Immunol* 2000;61:615-23.
18. Pratsidou-Gertsis P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spyropoulou M, Germentis A, Adam K, Taparkou A, et al. Nationwide collaborative study of HLA class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *Eur J Immunogenet* 1999; 26:299-310.
19. Ivanova M, Rozemuller E, Tyufekchiev N, Michailova A, Tilanus M, Naumova E. HLA polymorphism in Bulgarians defined by high-resolution typing methods in comparison with other populations. *Tissue Antigens* 2002;60:496-504.
20. Petlichkovski A, Efinska-Mladenovska O, Trajkov D, Arsov T, Strezova A, Spiroski M. High-resolution typing of HLA-DRB1 locus in the Macedonian population. *Tissue Antigens* 2004;64:486-91.
21. Uyar FA, Dorak MT, Saruhan-Direskeneli G. Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: relationship to other populations. *Tissue Antigens* 2004; 64:180-7.