

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ile HLA Antijenlerinin İlişkisi

Dr. Soner SEZGİN¹, Dr. Asuman BİRİNCİ², Dr. Hakkı BİRİNCİ¹,
Dr. İhsan ÖGE¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları¹ ve Mikrobiyoloji² Anabilim Dalları, SAMSUN

- ✓ Son yıllarda yaşa bağlı makula dejenerasyonu'nun genetik ve heredite ile ilişkisi kapsamlı olarak araştırılmaktadır. Bu çalışmada da yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile human lökosit antijenlerinin (HLA) bir ilişkisinin olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı konulan 42 hasta ve benzer yaş grubundan 30 kontrol çalışma kapsamına alındı. YBMD tanısı fundus muayenesi ve fundus floresein anjiyografi esas alınarak konuldu. Her iki grupta HLA antijenleri tespit edilip birbiri ile karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmede bazı loküslerde farklılık saptanmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu çalışmada YBMD ile HLA antijenleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Human lökosit antijenleri

- ✓ **The Relationship Between Age Related Macular Degeneration and HLA Antigens**

In the last years, the association of age related macular degeneration with genetics and hereditary was investigated. The aim of this study is to indicate the presence or absence of the relationship between age related macular degeneration (AMD) and HLA antigens.

Forty two patients with age related macular degeneration and 30 controls of similar age group were included in the study. The diagnosis of AMD was based on fundus examination and fundus fluorescein angiography. HLA antigens of both group were determined and compared with each others.

In the evaluation of the results some differences had been detected in some locus, however, these differences were not significantly different.

We conclude that there was no significant relationship between AMD and HLA antigens.

Key words: Age related macular degeneration, Human leukocyte antigens

GİRİŞ

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD), retina pigment epiteli, bruch membranı ve koriokapillarisin ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır. Hastalığın etiyolojisi, epidemiyolojisi, tanısı ve tedavisi üzerine ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır^(1,2). İleri yaşlarda ortaya çıkar, yavaş seyirlidir ve hastalık gelişiminde rol oynayan çok sayıda faktör mevcuttur⁽³⁾.

Özellikle son yıllarda üzerinde çok çalışılan konulardan biri, herediter ve genetik faktörle-

rin hastalıkla olan ilişkileridir. YBMD tespit edilen hastaların bir çoğunda aynı kliniğe uyan aile hikayesinin oluşu, herediter faktörleri önemli kılmıştır. Yapılan çalışmalarda aile hikayesi mevcudiyeti %10-58 arasında bildirilmiştir. Geniş serili monozygotik ikiz çalışmaları, genetik geçiş hipotezlerini destekleyici sonuçlar vermiş, hem klinik hem de aile hikayesi benzerlikleri ortaya konmuştur (4). Ancak günümüze değin YBMD ile HLA antijenlerinin ilişkisi yeterince irdelenmemiştir. Bu çalışma-

da YBMD hastalar ile HLA grupları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2000 - Eylül 2002 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde gerçekleştirildi. Çalışmaya 42 YBMD hastası ve 30 kontrol grubu olarak toplam 72 kişi dahil edildi.

YBMD olarak kabul edilip çalışma kapsamına alınan hastalar aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını içeriyordu.

-Makula merkezinde bir disk çapı mesafeyide yoğun olarak tutan konfluent druzen

-Druzen + fokal retinal pigment epiteli dejenerasyonu (depigmentasyon veya hiperpigmentasyon)

-Coğrafik atrofi

-Eksüdatif değişiklikler: Seröz veya hemorajik retina pigment epiteli dekolmanı, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal kanama ve eksüstasyon, subretinal neovasküler membrana bağlı seröz retina dekolmanı, makula merkezinde 3 mm alan içinde diskiform skar.

Kontrol grubuna alınanlar 50 yaş üstü polikliniğimize müracaat edip YBMD olmadığı teyit edilen, retinal patolojisi ve üveiti olmayan hastalardan rasgele olarak seçildi. Çalışmaya dahil edilen YBMD ve kontrol grubu hastaları, klinik hikaye, görme, ön segment muayenesi, fundus muayenesi ve FFA ile değerlendirildi.

Hastaların öncelikle cinsiyet ve yaş kayıtları yapıldı. Ayrıca hastaların meslekleri ve yaşadıkları bölge hakkında bilgi alındı. Hastaların muayenesine, görme keskinliği ölçümüyle başlandı. Daha sonra, ayrıntılı fundus muayenesi için, hastalar Goldman üç aynalı kontakt lensi ve +90 non-kontakt lens ile ayrıntılı göz dibi muayenesi yapıldı. Hastalığın tanısına yönelik olarak tüm hastalara FFA uygulandı.

HLA araştırılmasında, MHC Class-I doku tiplendirilmesi (HLA-A,B,C) klasik mikrolenfositotoksiste yöntemi ile, MHC Class-II doku tiplendirilmesi (HLA-D alt grupları) PCR-SSP yöntemi ile yapılmıştır.

Verilerin analizinde ki-kare testi, student-t testi ve Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya, 41'i erkek, 31'i kadın olmak üzere toplam 72 hasta dahil edildi. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Çalışma grubunda hastaların yaş ortalaması $69,7\pm6,2$ (56-87) yıl, kontrol grubunda ise $65,9\pm9,8$ (51-83) yılı idi. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo I'de gösterildi.

Tablo I. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.

	YBMD	Kontrol	p*
Cinsiyet E/K*	24/18	17/13	> 0.05
Ortalama Yaş** (yıl)	69.7 (± 6.2)	65.9 (± 9.8)	> 0.05

* Ki-kare,

** Student-t testi kullanılmıştır.

YBMD olan hastaların yapılan görme keskinliği muayenesinde 42 hastanın 84 gözünü için yapılan değerlendirme Tablo II'de gösterildi.

Tablo II. YBMD Hastalarında Görme Seviyeleri.

	Görme seviyeleri	
	n*	%
EHS-MPS	23	27,0
0.1 - 0.4	29	35,0
0.5 - 0.8	15	18,0
0.9 - tam	17	20,0
Toplam	84	100,0

*42 hastaya ait 84 göz değerlendirilmiştir.

Sigara ve alkol kullanımı açısından, çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). İki grup arasında yapılan refraksiyon kusuru karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). İki grup arasında katarakt

görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark mevcut değildi ($p>0,05$).

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu grubundan toplam 42 hastaya ve kontrol grubundan da toplam 30 hastaya HLA antijeni incelemesi yapıldı. İstatistiksel incelemede Ki-kare analizleri yapıldı. Beklenen değerlerin 5'ten küçük çıkması durumunda Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. Yapılan istatistiki değerlendirmede hastalar ve kontroller arasında HLA dokü antijenleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

TARTIŞMA

YBMD konusunda yapılan gözlem ve çalışmalar hastalığın ailesel bir yönünün varlığını ortaya koymaktadır^(5,6). Seddon ve arkadaşları⁽⁶⁾ Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu olan kişilerin ailelerinde hastalığın görülme sıklığının normal popülasyona göre 2.4 kat daha fazla olduğunu tespit etmişler ve otozomal dominant bir geçişin varlığından bahsetmişlerdir. Hyman ve arkadaşları da⁽⁷⁾ pozitif aile hikayesinin YBMD için bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır. YBMD'da genel kabul gören görüş bu hastalığın familial geçişe sahip olduğu, genetik yatkınlığın söz konusu olduğu ve bu yatkınlığın çevresel ve biyolojik faktörler tarafından etkilendiğidir⁽¹⁾.

Genetik alanında yapılan çalışmaların ekseriyeti hastalıkta genetik faktörlerin rolü olduğu konusunda fikir birliği içindedirler^(8,9). Klein ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ YBMD'nın 1q25 ve 1q31 gen bölgesi bağıntısını ortaya koymuşlardır. Bu konuda benzer nitelikte pek çok çalışma yapılmış ve YBMD ile genetik faktörlerin ilişkisi kromozomlar üzerinde gösterilmiştir. Meyers⁽⁴⁾ 1994 yılında yayınlanan ve ikizler üzerinde yürütülen çalışmasında YBMD'nın monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre anlamlı oranda benzerlik gösterdiğini, 23 monozigotik ikizin tamamında YBMD gelişiminde benzerlik olduğunu tespit etmiş ve bu hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin major rol oynadığını bildirmiştir.

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun HLA antijenleri ile ilişkisi günümüze değin yeterin-

ce irdelenmemiştir. HLA antijenleri insanda 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan bir grup gen tarafından kodlanır⁽¹¹⁾. Genetik araştırmalarda YBMD'na yatkınlığı belirleyen genin 6. kromozom üzerinde olduğunu belirten veriler vardır. HLA antijenlerinin de 6. kromozom üzerinde kodlandığı göz önüne alınırsa HLA antijenleri ile YBMD arasında bir ilişkinin varlığı düşünülebilir. Bir çalışmada da transplantasyon için alınan retina pigment epitel hücrelerinde HLA Class-I ve HLA Class-II antijenlerinin varlığı tespit edilmiştir⁽¹²⁾. Baudouin ve arkadaşları da⁽¹³⁾ subretinal membranlarda yaptıkları immunohistolojik çalışmada HLA-DR ve DQ grubu antijenlerini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda YBMD ile HLA antijenlerinin ilişkisinin olup olmadığı incelendi. Yapılan istatistiki değerlendirmede iki grup arasında HLA antijenlerinin anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi. Bu çalışmada göz ardı edilmemesi gereken konu HLA antijenlerinin bölgelere ve ırklara göre oldukça farklılık göstermesidir. Ayrıca çalışılan popülasyonun sayısı da sonuçları büyük oranda etkilemektedir. Bu nedenle HLA antijenleri ve YBMD ilişkisi konusunda çok merkezli ve fazla sayıda hasta ile yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geliş Tarihi : 18.11.2003

Yayına kabul tarihi : 06.05.2004

Yazışma adresi:

Dr. Hakkı BİRİNCİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit - SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Akbatur HH, Şengün A (Ed). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu. Ankara-1998.
2. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age related maculopathy. Ophthalmology 1992; 99: 933-943.
3. Klein R, Klein BEK, Jensen Sc, et al. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age related maculopathy. Arch. Ophthalmol 1998;

- 116: 506-513.
4. Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol* 1994; XCII: 775-843.
 5. Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration: observations in monozygotik twins. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 932-937.
 6. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 199-206.
 7. Hyman LG, Lilienfeld AKM, Ferris FL. Senile AMD: A case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 213-227
 8. Kniazeva M, Traboulsi EI, Yu Z, et al. A new locus for dominant drusen and macular degeneration maps to chromosome 6q14. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 197-202.
 9. Sarks JS, Sarks SH, Kilingworth MC: Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988; 2: 552-577.
 10. Klein ML, Schultz DW, Edwards A. Age related macular degeneration: clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1082-1088.
 11. Kuby J. Major histocompatibility complex. Immunology. Thirty edition. Newyork: Von Hoffman Press, 1997: 223-248.
 12. Valtink M, Engelmann K, Krüger R, et al. Structure of a cell bank for transplantation of HLA-typed, cryopreserved human adult retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmol* 1999; 96: 648-652.
 13. Baudouin C, Peyman GA, Fredj-Reygrobelle D, et al. Immunohistological study of subretinal membranes in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 1992; 36: 443-451.