

Ruhsal Bozukluklar ve HLA Antijenleri

Dr.Ahmet Rifat ŞAHİN¹, Dr.Belma DURUPINAR², Dr.Mehmet ÇOPUR³,
Dr. Aysen ÖZKAN¹, Dr. Ahmet SANİÇ²,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri¹, Mikrobiyoloji² Anabilim Dalı,
SAMSUN, Devlet Hastanesi³ ADANA

- ✓ Yirmi altı psikotik ve otuz psikotik olmayan ruhsal bozukluklu hastada HLA antijenleri araştırıldı ve antijen frekansları kontrol grubununkiyle karşılaştırıldı. HLA-A10 ve A19 frekanslarının her iki hasta grubunda, HLA-B35 frekansının ise sadece psikotik hastalar grubunda daha düşük olduğu bulundu. Hasta grupları arasında bir farklılık saptanmadı.
Anahtar kelimeler: HLA antijenleri, psikotik ruhsal bozukluklar, psikotik olmayan ruhsal bozukluklar

- ✓ **Mental Disorders and HLA Antigens**
HLA status was assessed in matched groups of patients with mental disorders, 26 with and 30 without psychotic characteristics. The antigen frequencies were also compared with that in a control sample. Frequencies of the HLA-A10 and A19 were found to be low in both patient groups. It was also found that a fewness of HLA-B35 in psychotics relative to population controls. No differences between the patient groups were present.
Key words: HLA antigens, psychotic mental disorders, nonpsychotic mental disorders

GİRİŞ

İmmün sistem ile sinir sistemi ve endokrin sistem arasındaki yakın ilişkiler nedeniyle, dopamin, noradrenalin, serotonin gibi nöromedyatör sistemlerin rol oynadığı ruhsal bozukluklarda, immün sistem değişikliklerinin olması da beklenebilir. Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan HLA lokusları immün yanıtı belirler. Bu nedenle özellikle şizofreni ve affektif bozuklukların hem kalıtsal hem de otoimmün özelliklerini açıklayabilmek amacıyla HLA çalışmaları yapılmıştır⁽¹⁻⁵⁾. Bu tür çalışmalarda kontrol grubunu genellikle sağlıklı bireyler oluşturmaktadır. Psikotik olmayan ruhsal bozukluklarda da kalıtsal geçişin olduğu bilinmektedir^(6,7), ancak otoimmün mekanizmalar ortaya konmuş değildir.

İncelenen literatürde psikotik olmayan ruhsal bozukluklu hastalarda yapılan bir HLA çalışmasına rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, hem psikotik hem de psikotik olmayan hastalar ile sağlıklı bireyleri HLA antijenleri yönünden karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grupları, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran, HLA'larla ilgili başka bir hastalığı bulunmayan, ruhsal bozukluklu hastalardan oluşturuldu. Psikotik gruba 12 şizofreni, 4 sanrsal bozukluk, 4 şizoaffektif bozukluk ve 6 başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk olgusu olmak üzere toplam 26; psikotik olmayan gruba ise 9 somatizasyon bozukluğu, 6 panik bozukluk, 6 yaygın anksiyete bozukluğu, 3 hipokondriyasis, 3 konversiyon bozukluğu ve 3 obsesif kompulsif bozukluk olgusu olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi. Gruplar arasında yaş ve cins yönünden farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubunu 20 sağlıklı birey oluşturdu.

Bireylerin her birinden 10 ml kan alınarak, T ve B lenfositleri ayrıldı, Terasaki ve Mc Chelland⁽⁸⁾ tarafından tanımlanan şekilde mikrolenfositotoksisite testi yapıldı. HLA-A lokusundan 10, B lokusundan 26, C lokusundan 6 olmak üzere toplam 42 antijen çalışıldı.

Tahmini rölâtif riskler, Haldane'ın modifiye ettiği Woolf yöntemi⁽⁹⁾ ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmeler için X^2 testi uygulandı.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrol gruplarındaki HLA frekansları ile tahmini rölâtif risk değerleri

Tablo'da sunulmuştur. HLA-A10 ve HLA-A19 antijenleri hem psikotik hastalarda hem psikotik olmayan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük oranda bulunmuştur ($p < 0.05$). HLA-B35 frekansı ise sadece psikotik hastalarda kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p < 0.05$). HLA-B15 an-

Tablo. Gruplardaki HLA Antijeni Frekanslarının Karşılaştırılması

| Antijen | Psikotik (n=26) | Nonpsikotik (n=30) | Kontrol (n=20) | RR (P-K) | RR (N-K) | RR (P-N) | x^2 (P-K) | x^2 (N-K) | x^2 (P-N) |
|---------|--------------------|-----------------------|-------------------|----------|----------|----------|-------------|-------------|-------------|
| A1 | 3 (11.5) | 6 (20) | 1 (5.0) | 2.48 | 4.75 | 0.52 | AD | AD | AD |
| A2 | 11 (42.3) | 14 (46.7) | 8 (40) | 1.10 | 1.31 | 0.84 | AD | AD | AD |
| A3 | 8 (30.8) | 6 (20) | 6 (30) | 1.04 | 0.58 | 1.78 | AD | AD | AD |
| A9 | 8 (30.8) | 12 (40) | 5 (25) | 1.33 | 2.00 | 0.67 | AD | AD | AD |
| A10 | 3 (11.5) | 2 (6.7) | 8 (40) | 0.20 | 0.11 | 1.83 | p=0.029 | p=0.006 | AD |
| A11 | 3 (11.5) | 4 (13.3) | 3 (15) | 0.74 | 0.87 | 0.85 | AD | AD | AD |
| A19 | 2 (7.7) | 3 (10) | 7 (35) | 0.15 | 0.21 | 0.75 | p=0.026 | p=0.036 | AD |
| A28 | 3 (11.5) | 3 (10) | 2 (10) | 1.17 | 1.00 | 1.17 | AD | AD | AD |
| A36 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |
| A43 | 2 (7.7) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | AD | - | AD |
| B5 | 13 (50) | 11 (36.7) | 6 (30) | 2.33 | 1.35 | 1.73 | AD | AD | AD |
| B7 | 2 (7.7) | 2 (6.7) | 5 (25) | 0.25 | 0.21 | 1.17 | AD | AD | AD |
| B8 | 2 (7.7) | 3 (10) | 0 (0) | - | - | 0.75 | AD | AD | AD |
| B12 | 5 (19.2) | 4 (13.3) | 3 (15) | 1.35 | 0.87 | 1.55 | AD | AD | AD |
| B13 | 2 (7.7) | 1 (3.3) | 1 (5) | 1.58 | 0.66 | 2.42 | AD | AD | AD |
| B14 | 0 (0) | 3 (10) | 3 (15) | - | 0.63 | - | AD | AD | AD |
| B15 | 7 (26.9) | 4 (13.3) | 1 (5) | 7.00 | 2.92 | 2.39 | p=0.056 | AD | AD |
| B16 | 4 (15.4) | 1 (3.3) | 1 (5) | 3.45 | 0.66 | 5.27 | AD | AD | AD |
| B17 | 0 (0) | 2 (6.7) | 1 (5) | - | 1.36 | - | AD | AD | AD |
| B18 | 0 (0) | 4 (13.3) | 1 (5) | - | 2.92 | - | AD | AD | AD |
| B21 | 3 (11.5) | 3 (10) | 3 (15) | 0.74 | 0.63 | 1.17 | AD | AD | AD |
| B22 | 2 (7.7) | 1 (3.3) | 1 (5) | 1.58 | 0.66 | 2.42 | AD | AD | AD |
| B27 | 1 (3.8) | 1 (3.3) | 0 (0) | - | - | 1.16 | AD | AD | AD |
| B35 | 2 (7.7) | 6 (20) | 7 (35) | 0.15 | 0.46 | 0.33 | p=0.026 | AD | AD |
| B37 | 0 (0) | 1 (3.3) | 0 (0) | - | - | - | - | AD | AD |
| B40 | 1 (3.8) | 2 (6.7) | 2 (10) | 0.36 | 0.64 | 0.56 | AD | AD | AD |
| B41 | 1 (3.8) | 0 (0) | 1 (5) | 0.76 | - | - | AD | AD | AD |
| B42 | 0 (0) | 1 (3.3) | 0 (0) | - | - | - | - | AD | AD |
| B46 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |
| B47 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5) | - | - | - | AD | AD | - |
| B48 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |
| B53 | 0 (0) | 1 (3.3) | 0 (0) | - | - | - | - | AD | AD |
| B59 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |
| B67 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |
| B70 | 1 (3.8) | 2 (6.7) | 0 (0) | - | - | 0.56 | AD | AD | AD |
| B73 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |
| Cw1 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |
| Cw2 | 1 (3.8) | 1 (3.3) | 1 (5) | 0.76 | 0.66 | 1.16 | AD | AD | AD |
| Cw3 | 5 (19.2) | 4 (13.3) | 3 (15) | 1.35 | 0.87 | 1.55 | AD | AD | AD |
| Cw4 | 6 (23.1) | 11 (36.7) | 8 (40) | 0.45 | 0.87 | 0.52 | AD | AD | AD |
| Cw5 | 2 (7.7) | 1 (3.3) | 3 (15) | 0.47 | 0.20 | 2.42 | AD | AD | AD |
| CW6 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - | - | - | - | - |

P=Psikotik, N=Nonpsikotik, K=Kontrol, RR=Tahmini rölâtif risk, AD=Anlamlı değil, ()= Yüzde değerler

tijeni frekansı, psikotik hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksektir ancak bu yüksekliğin anlamlılığı sınırda bir değer taşımaktadır ($p=0.056$). Psikotik hastalarla psikotik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, antijenlerin hiç birinde istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Literatürde psikotik olmayan ruhsal bozukluklarda (affektif bozukluklar dışında) HLA durumunu inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Psikotik hastalardan elde edilen sonuçlar ise birbirini tutmamaktadır. Örneğin Miyanağa ve ark.⁽¹⁾ şizofrenik hastalarda HLA-A1, B12 ve B15; Govorin⁽⁴⁾ A2, A9, W7 ve B15; Amar ve ark.⁽¹⁰⁾ A2 ve A23; Naguib ve ark.⁽⁵⁾ B37 ve Cw6; Brown ve White⁽²⁾ B44; Bersani ve ark.⁽¹¹⁾ A1 ve A2 frekanslarını yüksek bulmuşlardır. Buna karşılık, Govorin'in bulgularının tersine, HLA-A9 frekanslarının psikotik hastalarda daha düşük bulunduğu ya da bu antijen ile şizofreni arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığı sonucunun elde edildiği çalışmalar vardır^(1,5,12). Çalışmamızda ortaya çıkan HLA-A1 ve B15 için yüksek rölatif risk değerleri, bu sonuçlarla uyum göstermektedir, ama diğer bulgular uyumlu değildir. Sonuçlardaki bu tutarsızlıklar hastalıkların homojen olmaması, örneklemelerin yeterince büyük olmaması ve etnik özelliklerin farklı olmasından ileri gelebilir.

Bu çalışmada ortaya çıkan dikkati çekici sonuçlardan biri, psikotik olan ve olmayan hastalar arasında bir farklılık olmayışı, diğeri ise hem psikotik hem de psikotik olmayan hastalarda A10 ve A19 antijen frekanslarının önemli derecede düşük olmasıdır. Bu bulgu, ruhsal bozukluklar yönünden A10 ve A19 antijenlerinin koruyucu özelliği olduğunu düşündürmektedir. Daha emin sonuçlara ulaşabilmek için, Türk toplumunun HLA antijen haritasının çıkarılması ve daha geniş hasta gruplarıyla çalışılması gerekmektedir.

Geliş tarihi : 04.11.1997

Yayına kabul tarihi : 10.02.1998

Yazışma adresi:

Dr. Ahmet Rifat ŞAHİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı

55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Miyanaga K, Machiyama Y, Juji T. Schizophrenic disorders and HLA-DR antigens. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 121-129.
2. Brown KW, White T. Human leucocyte antigens and tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 270-272.
3. Müller N, Loebenfelder A, Lorenz A, Wank R, Ackenheil M. HLA class II antigens in endogenous psychoses. *Ann New York Acad Sciences* 1992; 650: 322-325.
4. Govorin NV. HLA immunogenetic markers in predicting therapeutic resistance in paranoid schizophrenia. *Zhurnal Nevropatol Psikhiatr Imeni Korsakova* 1991; 91: 90-93.
5. Naguib M, McGuffin P, Levy R, Festenstein H, Alonso A. Genetic markers in late paraphrenia: a study of HLA antigens. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 124-127.
6. Noyes R, Wesner RB, Fisher MM. A comparison of patients with illness phobia and panic disorder. *Psychosomatics* 1992; 33: 92-93.
7. Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychiatr Clin NorthAm* 1992; 15: 759-766.
8. Terasaki PI, McChelland. Microdroplet assay of human serum cytotoxin. *Nature* 1964; 204: 998.
9. Haldane JBS. The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Human Genetics* 1955; 20: 309-311.
10. Amar A, Zohar M, Tiwari J, Brautbar C. HLA and schizophrenia in Israel. *Israel J Med Science* 1988; 24: 28-31.
11. Bersani G, Valeri M, Bersani I, Piazza A, Adorno D, Casciani CU, Ciani N. HLA antigens and neuroleptic response in clinical subtypes of schizophrenia. *J Psychiatric Res* 1989; 23: 213-220.

