

Psödoeksfolyasyonlu Türk hastalarda HLA Class I antijenleri

HLA Class I antigens in Turkish patients with pseudoexfoliation

M. Erol Turaçlı¹, Oya Tekeli¹, Filiz A. Özdemir¹, Hüseyin Tutkak²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı

Amaç: Türk popülasyonunda psödoeksfolyasyon ile human leucocyte antigens (HLA) class I antijenleri arasındaki korelasyonu saptamak.

Gereç ve Yöntem: En az bir gözünde psödoeksfolyasyonu olan 76 hasta ile psödoeksfolyasyonu olmayan 100 olguda HLA class I antijenleri incelendi.

Bulgular: Psödoeksfolyasyon grubunda HLA A68, B39, CW4 istatistiksel olarak daha sık saptanırken HLA A1, B7 istatistiksel olarak daha az sıklıkta bulundu. Psödoeksfolyasyon ve kontrol grubunda haplotip frekansı açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı.

Sonuç: Farklı popülasyonlar ve hasta akrabalarında yapılacak yeni çalışmalar psödoeksfolyasyon ile HLA arasındaki ilişkinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: **Psödoeksfolyasyon, glokom, HLA Class I antijenleri**

Aim: To assess whether a correlation exists between Human Leucocyte Antigens (HLA) class I antigens and pseudoexfoliation in Turkish population.

Materials and Methods: The HLA class I antigens were analyzed in 76 patients with pseudoexfoliation at least at one eye and in 100 subjects without pseudoexfoliation.

Results: HLA A68, B39, CW4 were significantly more common in pseudoexfoliation than control group, while HLA A1, B7 were significantly less common. No statistically significant difference was noted in antigen frequencies of pseudoexfoliation and control group.

Conclusion: Further studies on more diverse ethnic populations and patient's relatives will be helpful in determining the significance of the association between certain HLA and disease susceptibility.

Key words: **Pseudoexfoliation, glaucoma, HLA class I antigens**

Psödoeksfolyasyon sendromu (PEXS), genellikle yaşlı insanlarda lens üzerinde, pupil kenarında veya gözün diğer ön segment yapılarında beyaz, kepek benzeri bir oluşum ile karakterizedir. Son zamanlarda psödoeksfolyatif sendromun göz içi ve göz dışı yapılarda anormal elastik fibriller materyalin aşırı sentezlenmesi ve depolanması ile fibrozisin bir formu olduğu öne sürülmüştür (1,2). İndirekt histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular fibriller materyalin elastik fibril elemanları (elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin, fibrillin-1) içeren kompleks bir glikoprotein/proteoglikan yapısından oluştuğunu göstermiştir (3,4). Yine son yıllarda, psödoeksfolyatif materyalin göz dışı dokuların hücre dışı matriksinde ve bazal membranında bulunması nedeniyle, psödoeksfolyasyonun sistemik bir hastalık olduğu düşünülmüştür (3). Kardiyovasküler hastalık insidansı da bu hastalarda daha yüksek görülmektedir (5).

PEXS, tüm ırk ve iklimlerde görülse de İskandinav ırkında daha sık rastlanmaktadır. İskandinavya'da 60 yaş üzerindeki popülasyonda yapılmış çalışmalarda en yüksek oran İzlandalı'larda (%25) ve sonra da Finlandiyalı'larda (%20) bildirilmiştir (3). Glokom olsun veya olmasın psödoeksfolyasyonun gelişiminde gene-

Geliş tarihi: 27.12.2004 • Kabul tarihi: 06.04.2005

Yazışma adresi

Prof.Dr. M. Erol Turaçlı,

Atatürk Bulvarı 177/10 Kavaklıdere, Ankara

Tel : (312) 4253515

Faks : (312) 4252829

E-mail : eturacli@hotmail.com

Tablo 1. Psödoeksfolyasyonlu hastalarda sık görülen HLA Class I antijenleri

HLA	Hasta (%)	Kontrol (%)	P değeri	Odd's oranı	%95 güven aralığı
A68	%11,8	%1	0.023*	13,299	1,646-107,42
B39	%5,2	%0	0.034*	1,056	1,001-1,113
CW4	%38,1	%22	0.014*	2,188	1,129-4,240

Tablo 2. Psödoeksfolyasyonlu hastalarda daha az sıklıkta görülen HLA Class I antijenleri

HLA	Hasta (%)	Kontrol (%)	P değeri	Odd's oranı	%95 güven aralığı
A1	%12	%27	0.023*	0,369	0,162-0,841
B7	%6,57	%18	0.049*	0,321	0,113-0,908

tik ve çevresel faktörlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir, ve çevresel faktörlerden de güneş ışığı en önemlisidir (6). Genetik olarak net bir kalıtsal model bulunamamıştır. Aasved ve arkadaşları, 40 yaş üzerinde 25 ailede, birinci dereceden akrabaları araştırdığında %9.4'nün etkilendiğini göstermiş ve otozomal dominant kalıtım bildirmiştir (7). İnsan doku antijenleri de kalıtsal hastalıkların geçişinden sorumlu tutulmuştur. Değişik çalışmalarda, psödoeksfolyasyonlu hastalar ile HLA class I antijenleri arasında bir ilişki bildirilmiştir.

Hastalıklar ile spesifik doku antijenleri arasında ilişkinin araştırılması birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmada amacımız, Türk populasyonunda psödoeksfolyatif sendrom veya glokom ile HLA class I antijenleri arasındaki korelasyonu belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2002- Ağustos 2003 tarihleri arasında kliniğimizin glokom servisinde takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalara görme keskinliği, biomikroskopi, aplanasyon tonometrisi, gonyoskopi ile açılı muayenesi, pupil dilatasyonu, optik sinir muayenesi, ve Humphrey görme alanını içeren detaylı bir oftalmolojik muayene yapıldı. PEXS, fibriller materyalin ön kamara açısında veya pupil dilate edildikten sonra lens yüzeyinde bulunduğu durumlarda kabul edildi. Psödoeksfolyatif glokom ise bunlara ek olarak göz içi basıncının arttığı (>21 mmHg), optik sinir değişikliklerinin ve görme alanı defektlerinin olduğu durumlarda kabul edildi. Psödoeksfolyasyonlu hastaların hipertansiyon ve diabetes mellitus haricinde sistemik hastalıkları yoktu. Kontrol grubu, refraksiyon kusuru, meibomit, blefarit gibi nedenlerle polikliniğe başvuran, hipertansiyon ve diabetes mellitus haricinde sistemik hastalığı olmayan olgulardan

oluşmaktaydı. Tüm olgularda psödoeksfolyasyon muayenesi için pupil dilate edildi.

Kontrol grubu ve çalışma grubu bölgesel, çevresel, ve etnik olarak benzer gruplardan oluşmaktaydı. Tüm hastalardan HLA analizinde kullanılmak üzere kan örneği alınması için onay alındı.

HLA class I antijenleri mikrositotoksisite yöntemi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarında çalışıldı (8). İstatistiksel farklılığın belirlenmesinde Ki kare testi kullanıldı ve P değeri 0.05 olarak kabul edildi. Odd's oranı ve %95 güvenilirlik aralığı hesaplandı. Kontrol grubundaki HLA A, B, C lokuslarındaki sıklık dağılımları Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermemiştir.

Bulgular

En az bir gözünde psödoeksfolyasyonu olan 76 hastada HLA class I antijenleri incelendi. Hastaların 26'sı bayan, 50'si erkek idi. Kontrol grubu gözünde psödoeksfolyasyonu veya glokomu olmayan 60 bayan ve 40 erkek olmak üzere toplam 100 hastadan oluştu. Psödoeksfolyasyon grubunun yaş ortalaması 44.4 ve kontrol grubunun ise 64.1 idi. Toplam 70 histokompatibilite antijeni çalışıldı. Test edilmiş HLA class I antijenleri şöyle idi; HLA A1, A2, A3, A9, A11, A19, A23, A24, A25, A26, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A36, A43, A66, A68, A69, A74, B7, B8, B13, B14, B18, B27, B35, B37, B38, B39, B41, B44, B49, B50, B51, B52, B53, B54, B55, B56, B57, B58, B60, B61, B62, B63, B64, B65, B70, B71, B72, B73, B76, B77, B78, Bw4, Bw6, Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5, Cw6, Cw7, Cw8, Cw9, Cw10. Psödoeksfolyasyon grubunda 5 antijen (HLA A1, A68, B7, B39, Cw4) kontrol grubuna göre belirgin olarak farklı bulundu. Üç antijen (HLA A68, B39, Cw4) psödoeksfolyasyon grubunda istatistiksel

Tablo 3. Psödoeksfolyasyonlu hastalarda ve kontrol grubunda haplotip frekansları

	Haplotip frekansları	Delta değeri
PEX	A33-B14	0,0122
Kontrol	A33-B14	0,0032
	A33-B57	0,0032

olarak daha sık görülürken, iki antijen de (HLA A1, B7) istatistiksel olarak daha nadir görülmekteydi. Odd's oranları ve %95 güvenirlilik oranları belirtilmiştir (Tablo 1-2).

Haplotip frekanslarını ve delta değerlerini incelediğimizde, psödoeksfolyasyonlu grupta (A33-B14) haplotipi, kontrol grubunda ise (A33-B14) ve (A33-B57) haplotipleri daha sık görülmüştür (Tablo 3). Psödoeksfolyasyon ve kontrol grubunda haplotip frekansı açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmamıştır.

Tartışma

Psödoeksfolyasyon, bazı bölgelerde daha sık görülmekle beraber dünya genelinde görülebilen bir hastalıktır. Bu hastalık en çok İskandinav ülkelerinde, İrlanda'da ve Güney Afrika'daki Bantu halkında görülmektedir (9). Psödoeksfolyasyon için ailesel geçiş bildirilmiş olsa da, şimdiye kadar herhangi bir kesin herediter pattern bildirilmemiştir. En sık otozomal dominant geçiş öne sürülmüştür (3). Bazı yayınlarda erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilirken bazıları da her iki cinsiyette eşit görüldüğünü bildirmiştir (3). Hastalığın asemptomatik oluşu ve ileri yaşlarda ortaya çıkması psödoeksfolyasyondan sorumlu genin belirlenmesini zorlaştıran 2 önemli sebeptir. Yinede 2 ayrı geçici genetik lokus tanımlanmıştır; 2p35-q37 ve 2p13-p11 bölgeleri (10). Psödoeksfolyasyonlu ailelerde maternal geçişin yaygınlığı mitokondrial kalıtım olasılığını da arttırmıştır (3).

Farklı toplumlar üzerinde yapılmış değişik çalışmalarda, psödoeksfolyasyonlu hastalarda değişik HLA class I antijenleri bildirilmiştir. Olivius ve Polland, İsveç'li psödoeksfolyasyon hastalarında HLA-Bw35 insidansını kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmasına rağmen, Slagsvold ve Nordhagen herhangi bir ilişki saptamamıştır (11). Eustace (12) ve arkadaşları İrlandalı bireylerde HLA B8 ile belirgin bir birliktelik saptamıştır. Başka bir çalışmada Fitzmon ve arkadaşları HLA ile psödoeksfolyasyon arasında ilişki bulmuşlardır. HLA A1, A33, B8, B47, B51, B53, B57, B62, DR3, DR12, DR13 antijenleri psödoeksfolyasyonlu grupta genel populusyona göre belirgin olarak yüksek bulunurken, HLA B12, B17, ve DR2 antijen sıklığı belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (13).

Türk toplumunda HLA allellerinin ve haplotiplerinin sıklığını tayin etmek amacıyla 1980-1998 yılları arasında Ankara Üniversitesi İmmünoloji Laboratuvarında çalışılan vakalarda organ alıcılarının canlı akraba donörleri esas alınarak toplam 1095 bireyde HLA A, B, C sonuçları değerlendirilmiştir. En sık bulunan alleller; HLA A1, A2, A3, A9, HLA B5, B12, B35, HLA Cw4 ve en sık bulunan haplotipler ise HLA2-B5, A1-B35, B35-Cw4 olarak saptanmıştır (14).

Biz çalışmamızda HLA A1, A68, B7, B39, ve Cw4 frekanslarını psödoeksfolyasyon ve kontrol grubunda farklı bulduk. HLA A68, B39 ve Cw4 psödoeksfolyasyon grubunda belirgin olarak daha sık görülürken, HLA A1 ve B7 daha az sıklıkta görüldü. HLA A1 allelinin 1095 kişilik kontrol grubunda yüksek bulunması ve bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanması, HLA A1'in korucuyucu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

HLA bölgesinin, insanda şu ana kadar bilinen en polimorfik genetik sistem olduğu gösterilmiştir (15). HLA allelleri arasındaki linkage disequilibrium her populusyonda değişiklik gösterir (16). Bu nedenle her populusyon değişik HLA gen frekanslarına ve karakteristik haplotip düzenine sahiptir. Kontrol grubunun daha geniş tutulduğu farklı populusyonlar ve hasta akrabalarında yapılacak yeni çalışmalar psödoeksfolyasyon ile HLA arasındaki ilişkinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Streeten BW. Aberrant synthesis and aggregation of elastic tissue components in pseudoexfoliation fibrillopathy: a unifying concept. *New Trends Ophthalmol* 1993; 8:187-196.
2. Schlötzer-Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY et al. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:970-984.
3. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:265-315.
4. Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb C. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Current Eye Research* 2001; 22:154-162.
5. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:685-687.
6. Taylor HR. Pseudoexfoliation, an environmental disease? *Trans Ophthal Soc UK* 1979; 99:302.
7. Aasved H: Study of relatives of persons with fibrillopathia epitheliocapsularis (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53:879-86.
8. Terasaki PI, McClelland JD, Park MS et al. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. In: *Publications DHEW (NIH). Manual of Tissue Typing Techniques*. Washington DC. US

- Government Printing Office 1973; 54:74-545.
9. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 1988; 184:71-85.
 10. Sarfarazi M, Stoilov I. Genetics in glaucoma. In: Joseph W. Sassani, editor. *Ophthalmic Fundamentals Glaucoma*. 1999; Chapter 2: 15-31
 11. Olivius E, Polland W: Histocompatibility (HLA) antigens in capsular glaucoma and simplex glaucoma, *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1980; 58:406.
 12. Eustace P, Dwyer –Joyce P, McAuliffe-Curtin et al. HLA antigens in the pseudoexfoliation syndrome. *Trans Ophthal Soc UK* 1980; 100:510.
 13. FitzSimon JS, Mulvihill A, Kennedy S et al. Association of HLA type with pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:402-404.
 14. Tokgöz G, Düzgün N, Turgay M et al. The distribution of HLA-A, B and C antigens in Turkish population. *Turk J Med Res* 1993; 11(1): 32-36.
 15. Joint Reports. In: Albert ED, et al, eds. *Histocompatibility testing*. Munksgaard: Copenhagen, 1984; 118-209.
 16. Bodmer W, Thomson G. Population genetics and evaluation of the HLA system. In: Dausset J, Svejgaard A, eds. *HLA and disease*. Munksgaard: Copenhagen, 1977; 280-92.