

Koroziv Madde İçimine Bağlı Özofagus Darlığı Gelişimi ve HLA İlişkisinin İncelenmesi

Investigation of the Relation with HLA and Esophageal Stricture Formation Following Corrosive Ingestion

Rahşan ÖZCAN ¹, Erkan YILMAZ ², Günay CAN ³, Mehmet ELİÇEVİK ¹
Sebah KURUĞOĞLU ⁴, Ergun ERDOĞAN ¹

1. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD, İstanbul
2. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, Doku Tipi Laboratuvarı, İstanbul
3. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, İstanbul
4. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, İstanbul

ÖZET

Amaç: Koroziv madde içimine bağlı özofagus yanığı oluşan olgularda özofagus darlığı gelişimi açısından fark olabilmektedir. Bu çalışmada, özofagus darlığı oluşumunda Human Lökosit Antijen (HLA) tipine göre bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Koroziv madde alımı sonrası yapılan ilk endoskopide grade 1 ve üzeri özofagus yanığı saptanan olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Grup 1 özofagus darlığı gelişen 10, Grup 2 ise özofagus darlığı gelişmeyen 10 olgudan oluşturuldu. Tüm olgulardan kan örneği alınarak HLA antijen tiplendirmesi yapıldı, sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 4,75yıl (2-10yıl) idi. HLA antijenlerine göre; grup 1'de HLA-DRB1'11 antijeni, grup 2'de ise HLA-A3 antijeni sayısal olarak daha yüksek bulundu. Ancak aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışmada iki grup arasında HLA antijenleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ön rapor niteliğindeki bu çalışma, HLA özofagus darlığı arasındaki ileri çalışmalara yol gösterici olabilir. Olgu sayısının artırılması ile koroziv özofagus darlıklarının erken tanı ve tedavisinde HLA antijenlerinin rolü hakkında daha kesin bilgiler edinilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: koroziv; özofajit; human lökosit antijen

ABSTRACT

Objective: Development of esophageal stricture due to corrosive ingestion may be related with different factors. In this study it has been aimed to detect if there is a difference esophageal stricture according to Human Leucocyte Antigen (HLA) type.

Material and Methods: The patients who were diagnosed with grade 1 or higher esophageal burn has been evaluated retrospectively. Group 1, consisted of 10 cases who have developed esophageal stricture and group 2, consisted of 10 cases who have not. Blood samples were taken from all of the patients for HLA antigen typing and evaluated with statistical analysis.

Results: Mean age was 4.75 (2-10) years. HLA-DRB1'11 was detected more common in group 1 and HLA-A3 in group 2. This difference was neither significant statistically for both.

Conclusion: We did not find any significant difference in HLA antigen types between Group 1 and Group 2 about stricture development; however, this early report can predict a guide for further studies. With an increase in case number, we think that more precise information can be acquired about the role of HLA in diagnosis and treatment of esophageal strictures.

Keywords: corrosive; esophagitis; human leucocyte antigen

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Rahşan ÖZCAN

Yazışma Adresi: Haseki Sultan Mah, Münif Paşa Sok. Baypa Apt. No: 2/1, Daire: 5 34098, Fındıkzade – Fatih, İstanbul

E-posta: rozcan1@gmail.com

Tel: +90 (212) 414 33 14

Makale Geliş Tarihi: 15.02.2017

Makale Kabul Tarihi: 15.05.2017

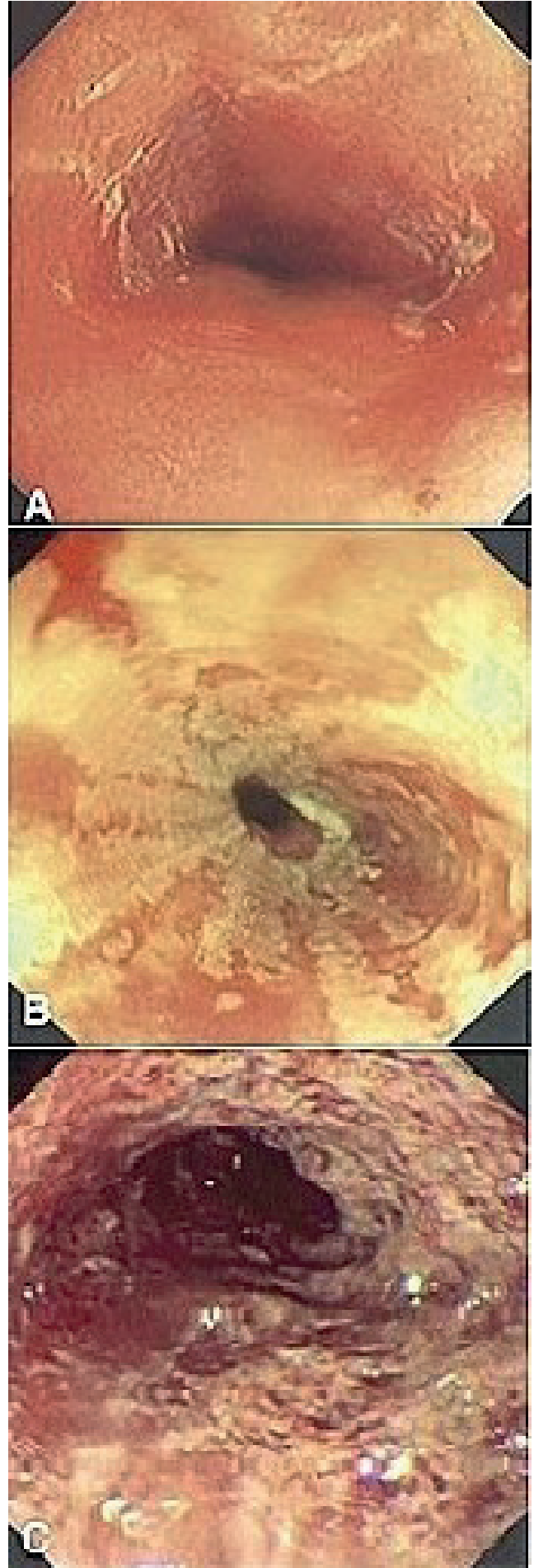
DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.292426>

GİRİŞ

Koroziv maddelerin kaza sonucu alımı çocuk cerrahisi pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Koroziv madde alımlarının yaklaşık %20-40'ı özofagus hasarı ile sonuçlanmaktadır [1, 2]. Özofagustaki hasarı varlığı ve yanık derecesi, genellikle ilk 24-48 saat içinde yapılan üst gastrointestinal endoskopi ile belirlenmektedir. Ancak, endoskopik olarak yapılan yanık derecelendirmesi her zaman klinik seyir ile paralellik göstermeyebilir. Ayrıca aynı yanık derecesine sahip farklı olgularda darlık gelişimi açısından farklılık olabilmektedir. Bu durum, yara iyileşmesindeki değişkenliklerle ilgilidir. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri, sitokinler, T ve B lenfositleri ve HLA molekülleri rol oynamaktadır [3]. Bu çalışmada, koroziv madde alımını takiben yara iyileşmesi sürecinde ve özofagus darlığı oluşumunda diğer faktörlerden bağımsız olarak HLA tipine göre bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik kurul onayı (19.06.2006 tarih ve 14644 sayılı) alındıktan sonra kliniğimize koroziv madde içimi nedeni ile başvuran ve ilk endoskopisinde özofagusta birinci derece ve üzeri yanık saptanan 20 olgu geriye dönük olarak incelendi. Koroziv madde alımı sonrası ilk başvuruda olguların tümünde oral alımları kesilerek ilk 24-48 saat içerisinde genel anestezi altında fleksibl endoskop ile üst gastrointestinal endoskopi yapılmıştı. Yanık derecelendirmesi, Di Costanzo'nun tanımladığı gradeleme sistemine göre yapıldı [4]. Başvuruda tüm hastalara intravenöz yolla kortikosteroid (prednisolon 2 mg/kg) infüzyonu ve oral yolla H2 reseptör antagonisti (ranitidine 5 mg/kg) başlandı. Özofagusta Grade 2 ve üzeri yanık saptanan tüm olgular parenteral olarak beslendi. Bu olgular özofagus perforasyonu ve mediastinit olasılığına karşı tedavilerine intravenöz antibiyotik eklenerek hastanede gözlem altında tutuldu. Onuncu gün kontrol endoskopi yapılan olgularda yanığın iyileşme durumuna ve epitelizeşime göre oral beslenmeye geçildi. Takipte tüm olgulara koroziv madde alımının 3.haftasında özofagus-mide-duodenum pasaj grafisi çekilerek özofagusta ve mide çıkışında darlık olup olmadığı araştırıldı. Grup 1, takipte yutma güçlüğü gelişen, pasaj grafisinde özofagus darlığı saptanan ve endoskopi-balon dilatasyonu programına alınan 10 olgudan oluşturuldu. Grup 2 ise klinik ve radyolojik olarak özofagus darlığı gelişmeyen 10 olgudan oluşturuldu. Her iki gruptaki olgulardan da 10 cc heparinle yıkanmış enjektöre ve 1 cc EDTA'lı tüpe kan örnekleri alınarak HLA tiplendirmesi yapıldı.



Şekil 1: A. Alkali madde alımına bağlı özofagusta Grade 1 yanık (Mukozal ödem ve hiperemi); B. Asetik asit alımına bağlı özofagusta Grade 2 yanık (orta derecede ülserasyon); C. Asetik asit alımına bağlı özofagusta Grade 3 yanık (derin ülserler ve kanamalı alanlar).

HLA tiplendirmesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi Doku Tipi Laboratuvarında yapıldı. HLA A, B, C, DR, DQ grupları için standart mikrolenfositotoksiste yöntemi kullanıldı. İstatistiksel analiz her iki grup arasındaki HLA tipleri için Fisher exact test ve Ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmadaki toplam 20 olgunun 14'ü (%70) erkek, 6'sı (%30) kız olup koroziv maddede alımı esnasında ortalama yaş 4.75 yıl (2-10 yıl) idi.

Grup 1'deki 10 olgunun 6'sı erkek, 4'ü kız idi olup koroziv madde içimi esnasında ortalama yaş 4,5 yıl (2-8 yıl) idi. Bu gruptaki olguların maruz kaldıkları koroziv maddeler (yağçöz n:7, porçöz n:1, halı şampuanı n:1, çamaşır suyu n:1) alkali karakterdeydi. Bu olguların ilk endoskopik değerlendirmesinde 5'inde (%50) Grade 2A, 5'inde (%50) ise Grade 2B özofagus yanığı saptandı. Takiplerinde olguların tamamında özofagus darlığı gelişti ve olgular endoskopi-dilatasyon programına alındı. Bunların 5'inde özofagustaki dar segmentin uzunluğu 3 cm ve üzerindeydi. On olgunun 5'inde endoskopi-dilatasyon programı sırasında özofagus perforasyonu gelişti. Dilatasyona yanıt vermeyen ve uzun segment darlığa sahip 2 olguya kolon interpozisyonu uygulandı.

Grup 2'deki 10 olgunun 8'i erkek, 2'si kız olup koroziv madde içimi esnasında ortalama yaş 5 yıl (3-10 yıl) idi. Maruz kalınan koroziv maddeler bu olguların da tamamında (yağçöz n:7, kirçöz n:2, çamaşır suyu n:1) alkali karakterdeydi. İlk endoskopik değerlendirmede olguların 7'sinde (%70) Grade 2A ve 3'ünde (%30) Grade 2B yanık mevcuttu. Bu olguların hiçbirinde takipte klinik ve radyolojik olarak özofagus darlığı saptanmadı. İki grup endoskopi bulguları, yanık derecesi, uzun vadede darlık gelişimi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Olguların kan örneklerinde tüm HLA tipleri çalışıldı. HLA A ve B antijenleri grup 1'de 32, grup 2'de 38, HLA DRB1 antijeni ise grup 1'de 19, grup 2'de 18 olguda saptandı. Grup 1 ve grup 2'de saptanan HLA sonuçları ve olgu sayıları Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1). İki grup arasında HLA-DRB1'11 ve HLA-A3 antijenleri dışında diğer HLA tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HLA-DRB1'11 antijeni Grup 1'de 6 (%60) olguda saptanırken, Grup 2'de 3 (%30) olguda mevcuttu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ($p<0,01$). Grup 1'deki HLA-DRB1'11 pozitif olan 6 olgu incelendiğinde ilk endoskopi bulgularının 4 olguda Grade 2B, 2 olguda Grade 2A yanık şeklinde olduğu görüldü. Bu grupta endoskopi-dilatasyon programı sırasında özofagus perforasyonu gelişen 5 olgunun 4'ünde (%80) de HLA-DRB1'11 antijeni mevcuttu. Takipte kolon interpozisyonu yapılan 2 olguda da HLA-DRB1'11 antijeni saptandı. Darlık gelişen ve endoskopik dilatasyon sırasında perforasyon gelişen olguların tümünde HLA-DRB1'11 antijeni pozitif idi.

HLA-A3 antijeni ise Grup 1'de 3 (%30) olguda, Grup 2'de ise 6 (%60) olguda mevcuttu. Her iki grup arasındaki bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$) (Tablo 2).

Tablo 1: Olguların HLA tipleri ve istatistiksel analiz (** istatistiksel anlamlı).

HLA TİPİ	GRUP 1	GRUP 2	p
	n/%	n/%	
A1	3/30	4/40	1.00
A2	4/40	2/20	0.628
A3	3/30	6/60	0.369**
A10	1/10	1/10	$p>0.05$
A11	4/40	2/20	0.628
A23	-	1/10	$p>0.05$
A24	3/30	3/30	$p>0.05$
A26	-	1/10	$p>0.05$
A29	1/10	-	$p>0.05$
A32	1/10	-	$p>0.05$
B7	-	1/10	$p>0.05$
B14	-	1/10	$p>0.05$
B18	-	1/10	$p>0.05$
B22	3/30	1/10	0.582
B35	3/30	4/40	1.00
B44	2/20	2/20	$p>0.05$
B49	-	2/20	$p>0.05$
B50	1/10	-	$p>0.05$
B51	2/20	3/30	1.00
B51(52)	-	1/10	$p>0.05$
B52	1/10	-	$p>0.05$
B57	-	1/10	$p>0.05$
B62	-	1/10	$p>0.05$
DRB1'01	3/30	1/10	0.582
DRB1'03	2/20	2/20	$p>0.05$
DRB1'04	4/40	4/40	$p>0.05$
DRB1'07	-	3/30	0.582
DRB1'09	1/10	1/10	$p>0.05$
DRB1'10	2/20	2/20	$p>0.05$
DRB1'11	6/60	3/30	0.369**
DRB1'13	1/10	-	$p>0.05$
DRB1'14	-	2/20	$p>0.05$

Tablo 2: İstatistiksel anlamlılık saptanan HLA grupları ve dağılımları.

HLA TİPİ	GRUP 1	GRUP 2	P değeri
	N:10	N:10	
HLA A3	3(%30)	6(%60)	p<0,01
DRB1*11	6(%60)	3(%30)	p<0,01

TARTIŞMA

Günlük hayatta sıklıkla kullanılan temizlik maddelerinin çoğu koroziv etkiye sahiptir. Bu maddelerin kaza sonucu alımı özofagus ve mide yanıklarına neden olabilmektedir. Başlangıçta oluşan özofagus yanığı iyileşme sürecinde özofagus darlıklarına neden olabilmektedir. Özofagus darlıkları da ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Tedavi konservatif yaklaşımdan cerrahiye kadar geniş bir yelpaze oluşturur ve cerrahi tedavide pek çok seçenek mevcuttur [5].

Endoskopi, özofagustaki yanığın derecelendirilmesi ve tedavinin planlanmasında önemli bir girişimsel tanı yöntemidir. Takipte özofagus darlığı 3.derece yanığa sahip olguların %20-30'unda görülmektedir [6]. Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında ilk 24-48 saatte yanık derecelendirmesi yapılarak tedavi başlanan grupta darlık gelişme oranı daha düşük bulunmuştur [7]. Kliniğimizde özofagustaki hasarı belirlemek için stabil olgularda ilk 24-48 saat içinde sıvı replasmanı ve uygun antibiyotik tedavisini takiben üst gastrointestinal endoskopik değerlendirme yapılmaktadır. Çalışmamızda yer alan olguların ilk endoskopilerinde 12'sinde Grade 2A, 8'inde Grade 2B özofagus yanığı saptanmıştır. Grade 2A yanık saptananlarda darlık gelişme oranı %41,6, Grade 2a'da ise %62,5 olarak bulunmuş, ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Özofagus yanığı oluşması ve darlık gelişmesinde koroziv maddenin asit ya da alkali oluşu, konsantrasyonu ve alınan miktarın etkili olduğu bilinmektedir [6]. Çalışmamızda yer alan 20 olgunun tamamında alınan madde alkali karakterdedir. Bunun yanı sıra aynı yanık derecesine sahip olan olguların iyileşmesi ve sonuçta darlık gelişimi farklılıklar göstermektedir. Bu durum yara iyileşmesinde farklı doku yanıtları olabileceğini ve bu süreci etkileyen başka faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Özofagustaki yanığın iyileşme sürecinde yara iyileşmesinin tüm fazları (inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon) görülmektedir. Bu iyileşme sürecinin sonunda fibrozis, skar oluşumu ve darlık ortaya çıkmaktadır.

Yara iyileşmesi sürecinde, immun sistem ana rolü oynamaktadır. Nötrofil, makrofaj ve özellikle T lenfositlerin yara iyileşmesinde önemli rolleri olduğunu gösteren pek çok deneysel çalışma mevcuttur. T hücrelerinin HLA antijenleri ile yakın ilişkisi gösterilmiştir [8].

HLA antijenlerinin çeşitli immunolojik ve malign hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Organ transplantasyonu, transfüzyon reaksiyonları ve babalık tayininde kullanılan HLA antijenlerinin bir çok hastalıkla ilişkisi ortaya konulmuş ve bunlarla ilgili çok sayıda çalışmalar yayınlanmıştır [9, 10]. Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında ise brid ileus gelişimi ile HLA antijenlerinin ilişkisi incelenmiş ve brid ileus oluşumunda HLA-A24 (9) ve HLA-DR11 (5) antijenlerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir [11].

Yine aynı şekilde yara iyileşmesi, hipertrofik skar ve keloid oluşumu ile HLA antijen ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İnflamasyon fazında önemli rol oynayan T lenfositleri ile ilgili de pek çok yayın mevcuttur. Castagnoli ve arkadaşlarının çalışmasında hipertrofik skarlarda T ve B hücre proliferasyonunu artıran ve antikor üretimini uyarıcı IL-15 aktivitesinin arttığını gösterilmiştir [12]. Bernabei ve arkadaşlarının çalışmasında ise yanık sonrası oluşan skar dokusunda T lenfosit infiltrasyonunun arttığı ve bunun inflamatuvar cevabın kanıtı olduğu bildirilmektedir [13]. T lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler HLA class II molekülleri ile ilişkilidir. HLA molekülleri sitokinlerin üretilmesine aracılık ederler. Artmış sitokin üretimi de skar dokusundaki artmış kollajen birikiminden sorumludur. Brown'un çalışmasında keloid oluşumu ile HLA-DRB1 ilişkisi gösterilmiştir [14].

McCarty ve arkadaşlarının çalışmasında fibrotik doku oluşumu ile özellikle HLA-DQ ve DR antijenlerinin bağlantılı olduğu bildirilmektedir [15]. Diğer çalışmalarda da HLA-DR, HLA-DR5 ve HLA-DRB1*15'in keloid ve hipertrofik skar ile ilişkisi gösterilmiştir [16, 17].

Buna karşın literatürde özofagus darlığı gelişiminde HLA ilişkisi ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Bu bulgular göz önüne alındığında

özofagus yanıklarının iyileşme sürecinde de HLA antijenlerinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. İlk üst gastrointestinal endoskopide yanık saptanan ve takipte özofagus darlığı gelişen grupta HLA-DRB'11 antijeni %60 oranında saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine bu grupta özofagus balon dilatasyon programı sırasında özofagus perforasyonu gelişen 4 olgunun ve dilatasyon programına yanıt alınmadığı için kolon interpozisyonu yapılan 2 olgunun da HLA-DRB'11 antijenine sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre gruplar arasında görülen klinik farklılığın ve darlık gelişmesinin HLA-DRB1'11 antijenine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda diğer bir sayısal fark saptanan HLA grubu HLA-A3'dür. HLA-A3 antijeni darlık gelişmeyen grupta 6 (%60) olguda, darlık gelişen grupta 3 olguda saptanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular "HLA-A3 antijeni koroziv madde için hastalarda darlık gelişimine karşı koruyucu olabilir mi?" sorusunu akla getirmektedir. Ancak bu verilerin olgu sayısı artırılarak desteklenmesi gerekmektedir.

Bu ön rapor niteliğindeki çalışmanın zayıf yönleri bulunmaktadır. Bunlardan biri, olgu sayılarının yetersiz oluşudur. Diğer zayıf yönü koroziv maddenin tipi, alınan miktar, konsantrasyon gibi farklı parametrelerden bağımsız değerlendirme yapılmasıdır. Daha ileri çalışmalarla olgu sayısının artırılması ve diğer parametrelerle karşılaştırılarak değerlendirme yapılması planlanmaktadır.

Sonuç olarak, ön rapor niteliğindeki bu çalışma HLA-DRB1'11'in darlık gelişimine yatkınlık sağlayabileceğini, HLA-A3'ün ise özofagus darlığı oluşumuna karşı koruyucu olabileceği düşündürmektedir. Olgu sayısının artırılması HLA doku tipi ile yanıklı olgularda darlık ilişkisi hakkında daha kapsamlı bilgilere ulaşmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Tuğrul T, Livanelioğlu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Ped Surg Int* 2005; 21 (2):78-80.
2. Han Y, Cheng O, Li XF, Wang XP. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: A 30 years of experience. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (19): 2846-9.
3. Schwartz DB: The HLA major histocompatibility complex. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder H, Frew AJ, Weyand CM, editors. *Clinical Immunology Principles and Practice*. 4th ed. New York: Mosby Year Book;1996. pp 95-113.
4. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, Cano N, Martin J, Gauthier A. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1980;21 (5): 370-5.

5. Erdoğan E, Eroğlu E, Tekant G, Yeker Y, Emir H, Sarımurat N, Yeker D. Management of esophagogastric corrosive injuries in children. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13 (5): 289-93.

6. Cina R, Hebra A. *Gastrointestinal Endoscopy, Caustic Ingestions, and Foreign Bodies*. In: Ziegler M, Azizkhan RG, Von Allmen D, Weber TR, editors. *Operative Pediatric Surgery*, 2nd ed. New York:Mc Graw Hill Education;2014.pp: 328-41.

7. Aydın E, Özcan R, Emre Ş, Eliçevik M, Tütüncü Ç, Kuruoğlu S, Erdoğan E, Tekant GT. Çocukluk çağında koroziv madde içimi: Altı yüz seksen bir olgunun değerlendirilmesi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2012; 26 (1-2): 26-31.

8. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *The Surgical Clinics of North America* 1997;77 (3): 509-22.

9. Altıntaş A, Yılmaz E, Kantarcı O, Erdoğan E, Saip S, Siva A. Multipl Sklerozlu olgularda HLA tiplmesi. *Symposium* 1998;36 (1):29-32.

10. Yılmaz E, Özalp A, Cekmen A, Eren B, Onal B, Akkuş E, Erdoğan E. Types of HLA in the bladder transitional cell carcinoma. *Med Glas (Zenica)*. 2013;10 (1):133-6.

11. Erdoğan E, Celayir S, Eroğlu E, Yılmaz E. The relation between human leukocyte antigen (HLA) distribution and intestinal obstruction and adhesions in childhood: preliminary report. *Pediatr Surg Int* 2000;16 (5-6):374-76.

12. Castagnoli C, Trombotto C, Ariotti S, Millesimo M, Ravarino D, Magliacani G, Ponzi AN, Stella M, Teich-Alasia S, Novelli F, Musso T. Expression and role of IL-15 in post-burn hypertrophic scars. *J Invest Dermatol* 1999;113 (2):238-45.

13. Bernabei P, Rigamonti L, Ariotti S, Stella M, Castagnoli C, Novelli F. Functional analysis of T lymphocytes infiltrating the dermis and epidermis of post-burn hypertrophic scar tissues. *Burns* 1999; 25 (1):43-8.

14. Brown JJ, Ollier WER, Thomson W, Bayat A. Positive association of HLA-DRB1*15 with keloid disease in Caucasians. *Int J Immunogenet* 2008;35 (4-5):303-7.

15. McCarty SM, Syed F, Bayat A. Influence of the human leukocyte antigen complex on the development of cutaneous fibrosis: an immunogenetic perspective. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (6): 563-74.

16. Shih B, Bayat A. Comparative genomic hybridisation analysis of keloid tissue in Caucasians suggests possible involvement of HLA-DRB5 in disease pathogenesis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304 (3):241-9.

17. Brown JJ, Ollier WE, Arscott G, Bayat A. Association of HLA-DRB1* and keloid disease in an Afro-Caribbean population. *Clin Exp Dermatol* 2010;35 (3): 305-10.