

SINIF I VE II HLA ANTİJENLERİ İLE SARKOİDOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI*

**Muammer BİLİR, Sevtap SİPAHİ, Erkan YILMAZ,
Kenan MİDİLLİ, Halil YANARDAĞ, Tülin ÇAĞATAY,
Sabriye DEMİRCİ, Tuncer KARAYEL, Ergun ERDOĞAN**

Background and Design.- There are several reports suggesting an association between certain human leukocyte antigens (HLA) and sarcoidosis. In different races, different HLA antigens were found more frequent in sarcoidosis patients compared to the controls.

Results and Conclusion.- Thirty eight sarcoidosis patients with pulmonary and extrapulmonary involvement (31 female and 7 male, mean age 38±16.1) were included to the study. PA chest-x ray examinations revealed that 13 patients had radiological stage I, 21 stage II and 4 stage III disease. An historical control group consisting of 160 kidney donor candidates was used as control group. HLA-A, HLA-B, HLA-DL and HLA-DQ antigens were determined by lymphocytotoxicity assay. The frequencies of HLA-A2, -B8, -B22, -B38, -DR4 and DR14 were significantly higher in sarcoidosis patients (OR values 3.36, 5.42; 14.8, 29.81, 5.35 and 14.81, respectively) compared to the control group. There were no associations between radiological stage and time of onset of the disease, therapeutic response to corticosteroids, but the frequency of HLA-A2 in patients with pulmonary involvement and HLA-B38 in patients with extrapulmonary involvement was higher.

Bilir M, Sipahi S, Yılmaz E, Midilli K, Yanardağ H, Çağatay T, Demirci S, Karayel T, Erdoğan E. Association of HLA class I and II antigens with sarcoidosis. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30 (2): 163-166.

Sarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen bir multisistemik granümatöz hastalıktır. Başta tüberküloz olmak üzere çeşitli etkenlerin hastalığın etiyopatogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür.¹ Ayrıca, hastalığın farklı etnik gruplardaki prevalansı, ailevi özellik göstermesi ve tek yumurta ikizlerinde görülmesi, genetik bir yatkınlığın söz konusuna olabileceğine işaret etmektedir.^{2,6} Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar, bazı HLA antijenlerinin, kontrollere göre sarkoidoz hastalarında daha sık olduğunu göstermiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda, belli HLA antijenleri ile hastalığın klinik özellikleri (hastalığın başlangıç yaşı, pulmoner ve ekstrapulmoner tutulum, radyolojik evre, kortikosteroid tedavisine yanıt, vb.) ve prognozu arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir.⁵

Bu çalışmada, HLA sınıf I ve II antijenlerinin Türk sarkoidoz hastalarındaki sıklıkları ve bunlarla çeşitli hastalık parametreleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bronkopnömoji Bilim Dalı Sarkoidoz polikliniği tarafından izlenmekte olan torasik ve ekstrapulmoner tutulumlu 38 olgu alındı. Hastaların 31'i kadın, 7'si erkek olup, yaş ortalaması 38±6.1 idi. Kadın:erkek oranı 4.4:1 idi. Sarkoidoz tanısı 31 olguda bronkoskopi 3 olguda mediastinoskopi ile alınan biyopsi örnekleri ile 2 olguda deri biyopsisi ve birer vakada da aksiller ve epitrokleer lenf düğümü biyopsilerinin histolojik incelemesi ile kondu.

PA-akciğer grafilerine göre hastaların 13'ü radyolojik evre I, 21'i evre II ve 4'ü de evre III olarak değerlendirildi. Hastaların 18'i steroid kullanmadan spontan remisyonda iken, 20'si ise steroid tedavisi altındaydı. Ayrıca, 7 olguda eritema nodozum, 3 olguda üveit, 6 olguda deri lezyonları ve 1 olguda da kısmi fasial paralizi vardı. Kontrol grubu olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne böbrek donörü adayları olarak başvuran 160 kişilik bir grup kullanıldı. HLA antijenleri konvansiyonel, komplemente bağımlı lenfositotoksikite deneyi ile belirlendi. Çalışmanın yapıldığı hazır olarak sağlanan HLA sınıf I plaklarında 24 A, 51 B antijenine ait antiserum, sınıf II plağında ise 18 DR ve 4 DQ antijenine ait antiserum yer almaktadır.

HLA belirteçleri ile sarkoidoz arasındaki bağlantının incelenmesinde ki-kare testi ile Fischer'in kesin olasılık testi uygulandı ve p değerleri hesaplandı. Ayrıca, olasılık değerleri test edilen antijen sayısına göre düzeltildi ve göreceli risk oranları (OR) hesaplandı.

BULGULAR

Araştırılan HLA sınıf I ve II antijenlerinin hastalar ve kontrollerdeki sıklıkları Tablo I'de gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda HLA A2, B8, B22, B38, DR4, DR14 antijenlerinin sıklıkları, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Düzeltilmiş p, ki-kare ve göreceli risk oranları (OR; odds ratio) sırasıyla 3.36, 5.42, 14.81, 29.81, 5.35, 14.8 olarak bulundu. Bu bulgular Tablo II'de verilmiştir. Buna karşın HLA DR2, DR3 ve DR7 antijenlerine hasta grubunda rastlanmadı (p değerleri sırasıyla 0.02, 0.05 ve 0.002). HLA antijenleri ile hastalığın başlangıç yaşı (35 yaşın altı ya da üstü), radyolojik evre, torasik ve ekstratorasik tutulum; tedaviye yanıt (steroide yanıtı, yanıtızsız ya da spontan remisyon) arasındaki ilişki incelendiğinde, ekstratorasik tutulumu olan hastalarda B38 antijeni yüksek (düzeltilmiş p değeri = 0.0067); torasik tutulumlarında ise A2 antijeni istatistiksel açıdan anlamlı derecede (düzeltilmiş p değeri = 0.05, ki-kare = 3.72) sık bulundu. İlgili veriler Tablo III'de gösterilmiştir. HLA B38 antijeni pozitif, ekstratorasik tutulumlu 6 hastanın dördünde deri tutulumu, altısında eritema nodozum, ikisinde üveit vardı. Buna karşın B38 negatif, ekstratorasik tutulumlu 12 hastanın sadece ikisinde deri tutulumu; dördünde eritema nodozum ve birinde üveit vardı.

Tablo I. HLA sınıf I ve II antijenlerinin hasta ve kontrollerdeki sıklıkları.

HLA antijeni	Hasta grubu (n=38)	Kontrol grubu (n=160)
A1	%28.9	%18.7
A2	%63.2	%33.7
A3	%18.4	%18.1
A10	%10.5	%11.8
A11	%13.2	%12.5
A19	%10.5	%8.1
A23	%2.6	%6.8
A24 (9)	%13.1	%9.8
A25	%2.6	%3.1
A26	0	%3.1
A28	%2.6	%6.25
A29	%5.3	%1.0
A30	%7.9	%11.0
A31	%2.6	%6.25
A32	%2.6	%4.3
B7	%10.5	%10.6
B8*	%34.2	%8.75
B12	%2.6	%3.13
B13	%2.6	%8.12
B14	0	%6.25
B15	%2.6	%3.7
B16	%5.3	4.3
B17	%13.2	%11.25
B18	%7.9	%8.7
B21	%5.3	%3.75
B22*	%15.8	%1.25
B27	%2.6	%12.5
B35	%31.6	%34.3
B37	%2.6	%1.25
B38*	%15.8	%0.8
B39	0	0
B40	0	0
B44	%5.2	%11.25
B45	0	0
B49	0	0
B51 (B5)	%28.9	%27.5
B60	%2.6	%1.25
B62	%2.6	%0.8
B67	%2.6	%3.13
DR1	18.5	%17.5
DR2*	%0	%10.0
DR3*	%0	%8.0
DR4*	%44.7	%13.0
DR5	%0	%0
DR6	%2.6	%0.7
DR7*	%0	%16.9
DR8	5.8	%10
DR9	%0	%4
DR10	%7.9	%10.0
DR11	%47.4	%43.13
DR12	%5.3	%9.3
DR13	%2.6	%8.75
DR14*	%15.8	%1.25
DR15	%31.6	%25.0
DR18	%21.1	%10.6
DQ 2	%8	%5
DQ 4	%13	%20
DQ 6 (1)	%26	%25
DQ 7 (3)	%53	%50

* Fark istatistiksel açıdan anlamlı.

Tablo 2. Sarkoidozlu hastalar arasında, kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha sık bulunan HLA antijenleri

HLA Antijeni	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p (düzeltilmiş); ki-kare ve OR değerleri
A2	24/38 (63.15)	54/160 (33.75)	p=0.0016; 9.92 and 3.36
B8	13/38 (34.21)	14/160 (8.75)	p=0.00011; 14.8 and 5.42
B22	6/38 (15.78)	2/160 (1.25)	p=0.0007; OR = 14.81
B38 (16)	6/38 (15.78)	0/160 (0)	p=0.0002; OR = 29.81
DR4	17/38 (44.73)	21/160 (13.12)	p=0.00002; 17.80; 5.35
DR14	6/38 (15.78)	2/160 (1.25)	p=0.0007; OR = 14.81

Tablo III. Sarkoidozun bazı klinik özellikleri ile sarkoidozlu hastalarda daha yüksek sıklıkta bulunan HLA antijenlerinin ilişkisi.

	A2	B8	B22	B38	DR4	DR14
Hastalığın başlangıç yaşı						
35 yaş altı	8/10	2/10	2/10	1/10	4/10	2/10
35 yaş üstü	16/28	11/28	4/28	5/28	13/28	4/28
Radyolojik evre						
Evre 0+I	8/13	3/13	1/13	2/13	5/13	3/13
Evre II	14/21	8/21	3/21	3/21	10/21	3/21
Evre III	2/4	2/4	2/4	1/4	2/4	0/4
Tutulum şekli						
Ekstratorasik tutulum	8/18	5/18	1/18	6/18*	9/18	2/18
Torasik tutulum	16/20*	8/20	5/20	0/20	8/20	4/20
Tedaviye yanıt						
Steroidle yanıt veren	12/16	2/16	3/16	3/16	4/16	2/16
Steroidle yanıt vermeyen	3/4	2/4	1/4	2/4	2/4	1/4
Spontan remisyon	9/18	9/18	2/18	1/18	11/18	3/18

* p= 0.067; *p= 0.05

TARTIŞMA

HLA antijenleri ile sarkoidoz arasındaki bağlantının araştırıldığı daha önceki çalışmalarda, sarkoidozun etiyopatogenezinde genetik faktörlerin rolü olabileceğine ilişkin veriler elde edilmiştir.^{2,6} Bizim çalışmamızda, HLA A2, B8, B22, B38 sınıf I antijenleri ile HLA DR4 ve DR14 sınıf II antijenlerinin sıklıkları, kontrollere kıyasla sarkoidozlu hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Türkiye'de daha önce yapılan bir çalışmada,⁷ HLA B5 ve A9 antijenleri sarkoidozlu hastalarda daha sık bulunmuştur. Beyaz ırk üzerinde çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda özellikle HLA B8 ile sarkoidoz arasında pozitif bir bağlantı saptanmıştır.^{8,11} Bizim çalışmamızda da HLA B8 ile sarkoidoz arasında anlamlı bir bağlantı saptandı (p=0.00011). Ancak en yüksek OR değerleri B38, B22 ve DR4'te saptandı (sırasıyla, 29.81, 14.8 ve 14.8). Buna karşın kızkardırımlar ve sarı ırkta, B8 antijenine nadir rastlandığı için bu tarz bir ilişki gösterilmemiştir.^{3,4,12}

MHC antijenleri ile belli bir hastalığın ilişkisi araştırıldığında, söz konusu hastalığın çeşitli klinik özelliklerinin HLA ile bağlantılı olup olmadığı da incelenmektedir. Bizim çalışmamızda sarkoidozlu hastalarda anlamlı

derecede dağılım eşitsizliği gösteren HLA antijenleri ile hastalığın başlangıç yaşı (35 yaşın altı ya da üstü), radyolojik evre, torasik ve ekstratorasik tutulum, tedaviye yanıt (steroidle yanıt; yanıtız ya da spontan remisyon) arasındaki ilişki incelendiğinde, ekstratorasik tutulumu olan hastalarda B38 antijeni yüksek (düzeltilmiş p değeri=0.0067); torasik tutulumlarında ise A2 antijeni istatistiksel açıdan sınırdan anlamlı derecede (düzeltilmiş p değeri = 0.05; ki-kare = 3.72) yüksek bulundu. İlginç bir biçimde HLA B38 antijeni pozitif, ekstratorasik tutulumlu 6 hastanın dördünde deri tutulumu, altısında eritema nodozum; ikisinde üveit varken; B38 negatif, ekstratorasik tutulumlu 12 hastanın sadece ikisinde deri tutulumu; dördünde eritema nodozum ve birinde üveit vardı (bkz. Tablo III).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada,¹³ DRw6 sarkoidoz hastalarında daha yüksek bulunmuş ve ağır ve uzun süreli hastalık ile HLA DR3 arasında negatif bir ilişki saptanmış, DRw6 ise ağır hastalarda daha sık bulunmuştur. DP, DQ antijenleri ile sarkoidoz arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çekoslovakya'da yapılan bir çalışmada¹⁴ 123 hastalık bir seride HLA B8, B13 daha yüksek sıklıkta bulunmuş, ayrıca B8, B13 haplotipine de hastalar arasında daha sık rastlanmıştır. Japonya'da 1987 yılında yapılan bir çalışmada³ DRwS2 ve DRSJ antijenleri sarkoidozlu hastalarda daha yüksek bulunmuş; DRSJ spontan iyileşme göstermeyen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Japonya'da yapılan bir diğer çalışmada da DRwS2 yüksek bulunmuş; HLA sınıf I antijenleri ile sarkoidoz arasında bir ilişki saptanmamıştır.⁴ İskandinav pulmoner sarkoidozlu hastalarda ise DR 17 yüksek bulunurken; DR 14 ve DR 15 ise kronik seyir gösterenlerde anlamlı derecede daha sık bulunmuştur.¹⁵ İtalyanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da, HLA B8 antijeni sık bulunmuş ve hastalığın 35 yaş ve altında ortaya çıktığı kişilerde, HLA B35 sıklığı yüksek saptanmıştır. Sınıf II antijenlerinden HLA DR3 ile radyolojik evre I arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş; buna karşı sınıf I antijenleri ile sarkoidoz arasında bir bağlantı gösterilememiştir.⁵ İtalya ve Çekoslovakya'da paralel olarak yürütülen iki çalışmada¹⁶ her iki toplulukta sarkoidoz ile HLA A1, B8, DR3 ile pozitif bağlantı HLA B12, HLA DR4 ile negatif bağlantı saptanmıştır. Ayrıca HLA DR3, HLA DR4 kadın hastalarda, HLA DR5 ise erkek hastalarda daha yüksek bulunurken HLA B 13, HLA B35 hastalığın erken yaşta ortaya çıkışı, HLA A30, HLA B8, HLA DR3, HLA DR4 ise hastalığın geç ortaya çıkışı ile bağlantılı bulunmuştur. HLA B27 torasik tutulumu olanlarda HLA A1, HLA B8, HLA B27, HLA DR3 ise radyolojik evre I olan hastalarda HLA B12, HLA DR4 evre III olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. HLA DR3 ile iyi prognoz arasında bir ilişki kurulmuştur. Bizim çalışmamızda ise ekstratorasik tutulumu olan hastalarda B38 antijeni yüksek (düzeltilmiş p değeri = 0.0067); torasik tutulumlarında ise A2 antijeni istatistiksel açıdan anlamlı derecede (düzeltilmiş p değeri = 0.05, ki-kare=3.72) sık bulundu. HLA B38 antijeni pozitif, ekstratorasik tutulumlu 6 hastanın dördünde deri tutulumu, altısında eritema nodozum, ikisinde üveit vardı. Buna karşın B38 negatif, ekstratorasik tutulumlu 12 hastanın sadece ikisinde deri tutulumu, dördünde eritema nodozum ve birinde üveit vardı.

Çalışmamızda, sarkoidozun patogenezi ve klinik tablolarında genetik faktörlerin rolü olduğunu gösteren çalışmalar destekler nitelikte sonuçlar elde ettik. Yukarda da görüldüğü üzere sarkoidoz ile ilişkili bulunan HLA antijenleri, ırklara göre değiştiğinden sarkoidoz ile ilişkili HLA antijenlerinin haritasının çıkartılabilmesi için her ırkta sarkoidoz ile ilişkili genlerin belirlenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Nedeni bilinmeyen multisistemik granulomatöz bir hastalık olan sarkoidoz ile HLA antijenleri arasında ilişki olduğunu bildiren birçok yayın vardır. Farklı ırklarda farklı HLA antijenleri sarkoidozlu hastalarda, kontrollere göre daha sık bulunmuştur. Bu nedenle biz de Türk sarkoidozlu hastalarda sarkoidozda genetik yatkınlığa yol açabilecek doku antijenlerini araştırdık. Bu amaçla torasik ve ekstratorasik tutulumu olan 38 (31'i kadın, 7'si erkek, yaş ortalaması 38±16.1) hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne böbrek donörü adayları olarak başvuran ve birbirleri akraba olmayan 160 kişilik bir grup kullanıldı. HLA antijenleri konvansiyonel lenfosit toksisite deneyi ile tayin edildi. İstatistiksel analizler ki-kare, düzeltilmiş p değeri ve Fisher'in kesin olasılık testi ile yapıldı. Ayrıca göreceli risk oranları (OR) hesaplandı.

Hastalığın ortaya çıkış yaşı, torasik ve ekstratorasik tutulum, radyolojik evre, tedaviye yanıt gibi parametrelerle HLA antijenleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Sonuç olarak HLA A2, HLA B8, HLA B22, HLA B38, HLA DR4, HLA DR14 antijenlerinin sıklıkları sarkoidozlu hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (OR değerleri sırasıyla 3.36, 5.47, 14.81, 29.81, 5.35, 14.81).

Hastalığa ilişkin parametreler arasında sadece HLA A2 ile torasik tutulum ve HLA B38 ile ekstratorasik tutulum arasında anlamlı bir bağıntı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Moller DR. Sistemik sarcoidosis. Pulmonary Diseases and Disorders. Ed. Fishman AP; McGraw-Hill, 3rd. Ed. 1998;10:5-1068.
2. Nowack D, Goebel KM. Genetic aspects of sarcoidosis. Class II histocompatibility antigens and a family study. Arch Intern Med 1987; 147: 481-483.
3. Abe S, Yamaguchi E, Makimura S, Okazaki N, Kunikane H, Kawakami Y. Association of HLA-DR with sarcoidosis. Correlation with clinical course. Chest 1987; 92: 448-490.
4. Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y, Nakayama T, Tajima Y, Misoncu J, Wakisaka A, Aizawa M, Kawakami Y. Role of HLA DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 688-691.
5. Pasturenzi L, Martinenti M, Cucia M et al. HLA class I, II and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. Chest 1993; 104: 1170-1175.
6. Huan P, Hachulla E, Delaporte E, Piette F, Hatron PY, Devulder B. Familial sarcoidosis: 3 cases in the same family. Rev Med Interne 1995; 16: 280-282.
7. Akokan G, Çelikoğlu S, Göksel F, Demirci S. Antigens in Turkish patients with sarcoidosis. N Engl J Med 1972; 296: 259.
8. Brewerton DA, Cockburn C, James DC, James DG, Neville E. HLA antigens in

- sarcoidosis. Clin Exp Immunol (Abstract) 1977; 27: 227-229.
9. Olenchock SA, Heise ER, Marx JJ Jr et al. HLA B8 in sarcoidosis. Ann Allergy (Abstract) 1981; 47:151-153.
 10. Smith MJ, Turton CW, Mitchell DN, Turner-Warwick M, Morris LM, Lawler SD. Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. Thorax 1981; 36: 296-298.
 11. Gardner J, Kennedy BG, Hamblin A, Jones R. HLA association in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. Thorax 1984; 39: 19-22.
 12. Mehra NK, Bovonkitti S. HLA in sarcoidosis. Sarcoidosis 1988; 5: 87-89.
 13. Odum N, Milman N, Jakobsen BK, Georgsen J, Svejgaard A. HLA class II (DR, DP, DQ) in patients with sarcoidosis: evidence of an increased frequency of DRw6. Exp Clin Immunogenet (English Abstract) 1991; 8: 227-232.
 14. Lenhart K, Kolek V and Bartova A. HLA antigens associated with sarcoidosis. Dis Markers (English Abstract) 1990; 8: 23-29.
 15. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in scandinavian patient with pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1601-1605.
 16. Martinetti M, Tinelli C, Kolek V et al. The sarcoidosis map: a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 557-564.

- **Anahtar Kelimeler:** Sarkoidoz, HLA antijenleri, HLA A2, HLA B8, HLA B22, HLA B38, HLA DR4, HLA DR14. **Key Words:** Sarcoidosis, HLA antigens, HLA A2, HLA B8, HLA B22, HLA B38, HLA DR4, HLA DR14; **Ahndığı Tarih:** 30 Aralık 1998; **Muayene BİR, Sevtap Sipahi, Halil Yanardağ, Tülin Çağatay, Sabriye Demirci, Tuncer Karayek İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bronkopnömlöji Bilim Dalı; Erkan Yılmaz, Ergun Erdoğan: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Transplantasyon-İmmünoloji Bölümü; Kenan Mıdık: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yazışma Adresi (Address):** Dr. M. BİR, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

