

Psödoeksfoliasyon Sendromunda HLA Doku Grupları

Turan Ersoy (*), Alper Yarangümeli (*), Mustafa Balcı (**), Özlem Gürbüz Köz (*), Gülcan Kural (***)

ÖZET

Amaç: Psödoeksfoliasyon sendromu ile HLA antijenleri (Human leucocyte antigens) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniğinde psödoeksfoliatif glokom nedeniyle takibedilen hastalardan 35 olgu ile çalışma grubu oluşturularak Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi İmmünoloji Bölümünde HLA doku grupları araştırıldı ve veriler bilgi bankasından rastgele seçilen 301 olgunun HLA frekanslarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Psödoeksfoliasyon grubunda HLA A26,66 ve HLA B37 antijenleri istatistiksel olarak güvenilirliği düşük olmakla birlikte anlamlı düzeyde yüksek frekansda bulundu ($p=0.011$, $p=0.017$). HLA A9 antijeni ise psödoeksfoliasyon grubunda anlamlı ve güvenilir olarak düşük saptandı ($p=0.003$, Fisher'in kesin ki-kare testi).

Sonuç: Farklı popülasyonlarda, farklı kalıtım paternleri ve farklı HLA antijenleriyle birlikteliği öne sürülmüş olan psödoeksfoliasyon sendromunun, genetik yapıyla ilgili özelliklerinin bulunma olasılığının yüksek olduğu ve HLA A9 antijeninin koruyucu özellik taşıyabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Psödoeksfoliasyon, Glokom, HLA antijenleri, HLA A9

SUMMARY

HLA Antigens in Pseudoexfoliation Syndrome

Purpose: To investigate the relationship between HLA antigens and pseudoexfoliative glaucoma.

Methods: HLA antigens were analyzed in 35 patients with pseudoexfoliative glaucoma who were being followed up in Ankara Numune Training and Research Hospital, 1st eye Clinic and results were compared with the control group consisting of 301 patients randomly selected from the data bank of Ankara Yüksek İhtisas Hospital, Immunology Department.

Results: HLA A26,66 and HLA B37 were significantly higher in the pseudoexfoliative group ($p=0.011$ and $p=0.017$, respectively) with low reliability, and HLA A9 frequency was found to be significantly and reliably lower in patients with pseudoexfoliative glaucoma ($p=0.003$, Fisher's exact test).

Conclusion: There is a significant possibility in that pseudoexfoliation syndrome - also as reported in the previous studies in distinct populations indicating different patterns of inheritance and relation with HLA antigens - has some features related to the genetic structure, while HLA A9 might retain a protecting trait.

Key Words: Pseudoexfoliation, Glaucoma, HLA antigens, HLA A9

(*) Uz. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği

(**) Uz. Dr., Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi, İmmünoloji Bölümü

(***) Uz. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği Şefi

GİRİŞ

Psödoeksfoliasyon sendromu, ileri yaş gruplarında görülen, gri-beyaz renkli kepek benzeri fibrilogramüler materyalin başlıca pupil kenarı ve lens ön kapsülü olmak üzere ön segment oluşumlarında birikmesiyle karakterize bir sendromdur (1). Açık açılı glokomun en sık görülen nedenlerinden biri olmasının yanında, dar açılı glokom gelişiminde de risk faktörüdür (2,3). İlk tanımlandığı yıllarda hastalığın lens ön kapsülünün soyulmasıyla (eksfoliasyon) oluştuğu düşünülmüştür. Ancak yapılan pekçok çalışmanın sonucunda, günümüzde, bu materyalin ön segmentte birden fazla bölgeden kaynaklandığı bilinmektedir (4).

Psödoeksfoliatif glokomun diğer açık açılı glokom türlerine göre daha agresif seyretmesi ve çeşitli sistemik hastalıklarla birlikteliğini gösteren çalışmaların sonuçları araştırmacıları sendromu ve etiolojisini daha kapsamlı incelemeye yönlendirmiştir (5). Psödoeksfoliasyon sendromunun dağılımıyla ilgili epidemiyolojik raporlar çevresel faktörlerin ve genetik özelliklerin hastalığın oluşumunda birarada etkili olabileceğini düşündürmektedir (6).

Çalışmamızda; kronik glokom ve başta kardiyovasküler sistem olmak üzere çeşitli sistemleri ilgilendiren patolojilerle birlikte seyreden psödoeksfoliasyon sendromunun etiolojisi ile ilgili tartışmalara ve erken tanısına katkıda bulunabileceği düşüncesiyle HLA (Human leucocyte antigen) doku grupları ile ilgisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniğinde en az bir yıldır psödoeksfoliatif glokom nedeniyle takip edilmekte olan olgulardan ardışık olarak kontrol randevusuna gelen 35 hasta ile çalışma grubu oluşturularak, hastalara bilgi verildi ve HLA doku gruplarının tayini için onayları alındı. Kontrol grubu olarak ise Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi İmmünoloji Bölümünde son iki yıl içinde çeşitli nedenlerle HLA analizi yapılmış 301 olgu kayıtlar arasından rasgele seçildi ve verileri değerlendirmeye alındı. Kontrol grubundaki hastalar hakkındaki tıbbi bilgiler çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubundaki psödoeksfoliasyonlu olabilecek veya zaman içinde psödoeksfoliasyon gelişebilecek bireylerin istatistiksel etkilerinin ihmal edilebilir düzeye indirilebilmesi amacıyla bu grubun sayısı, bu konuda yapılmış diğer çalışmalar da örnek alınarak olabildiğince yüksek tutuldu.

Psödoeksfoliasyon sendromunun ileri yaşlarda ortaya çıkan bir patoloji olmasıyla birlikte, bireyin HLA an-

tijenleri yaşam boyunca değişmeyeceğinden kontrol grubuna herhangi bir yaş sınırlaması getirilmedi.

Her iki grubun HLA analizleri aynı laboratuarda, aynı deneyimli ekip tarafından, "mikrolenfositotoksiste" yöntemi kullanılarak yapıldı.

Her iki gruptaki bireylerin tümünde aynı HLA doku grupları çalışıldı ve sonuçlar değerlendirilirken tüm olgular tarandıkları antijen açısından var (1) veya yok (0) şeklinde SPSS programı içine kaydedildiler. Tüm antijenlerin her iki gruptaki frekansları istatistiksel açıdan Fisher'in kesin ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri alındı.

BULGULAR

Psödoeksfoliatif glokom grubundaki 35 olgu ile kontrol grubundaki 301 olgudaki HLA frekanslarının dağılımları ve iki grubun her bir antijen açısından istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları Tablo 1-4'de sunulmuştur. Her iki gruptaki antijenlerin frekanslarının karşılaştırılması sonunda sınıf 1 antijenleri içinde HLA A9 frekansı psödoeksfoliasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptandı ($p=0.003$, Fisher'in kesin ki-kare testi). HLA A26,66 ve B37 ise glokomlu grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte sayı azlığı nedeniyle bu sonucun güvenilirliği düşük idi. Sınıf 2 antijenleri açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Tüm antijenlerin her iki gruptaki frekansları tablolarda gösterilmiştir. Gruplar yaş açısından karşılaştırılmadılar, cinsiyet açısından ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$, Fisher'in kesin ki-kare testi).

TARTIŞMA

Psödoeksfoliasyon materyali anti-amiloid A antiserumu ile reaksiyon veren yapısından dolayı uzun yıllar amiloid veya amiloid benzeri özellikleri olduğu düşünülmüş, sistemik amiloidozla bağlantıları araştırılmıştır (7). Günümüzde amiloid teorisinden uzaklaşılmasıyla birlikte yine yapı üzerinden yola çıkılarak; bazal membran ve elastik mikrofibril teorileri üzerinde durulmaktadır (6). Bu teoriler psödoeksfoliasyon materyalinin oluşumundaki histopatolojik mekanizmalara açıklama getirmeye çalışırken, olayın ana etiolojisi henüz ortaya konulamamıştır. Materyalin yayılımı orbita sınırlarını aşmakta, çeşitli viseral organlardaki birikimlerle birlikte göz dışı sistemik patolojilere de eşlik etmektedir (8,9). Özellikle kardiyovasküler sistemi ilgilendiren; anjina pectoris, miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklarla psödoeksfoliasyon materyalinin an-

Tablo 1. HLA sınıf I antijenlerinin dağılımı (A Grubu)

HLA Antijeni	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
A1	%25.7	%24.3	>0.05
A2	%31.7	%38.9	>0.05
A3	%22.9	%23.9	>0.05
A9	%2.9	%22.6	0.003*
A10	%8.6	%15.3	>0.05
A11	%17.1	%17.3	>0.05
A19	%11.4	%22.3	>0.05
A21	%0	%1	>0.05
A23,9	%8.6	%3.7	>0.05
A24	%2.9	%0.7	>0.05
A24,9	%22.9	%24.3	>0.05
A25,10	%0	%2.3	>0.05
A26,10	%2.9	%8.3	>0.05
A26,66	%5.7	%0	0.011
A28	%5.7	%8	>0.05
A29,19	%0	%4.3	>0.05
A31,19	%2.9	%3	>0.05
A32,16	%0	%0.3	>0.05
A32,19	%0	%5.3	>0.05
A33,19	%5.7	%6.3	>0.05
A33,49	%0	%0.3	>0.05
A34,10	0	%0.7	>0.05
A38,16	%2.9	%0.3	>0.05
A50,21	%0	%0.7	>0.05

(*): İstatistiksel olarak anlamlı ve güvenilir düzeyde farklı

amlı birlikteliğini gösteren sonuçlar bildirilmektedir (5).

Rutin oftalmolojik muayenede psödoeksfoliasyon sendromuna rastlanma insidansı Finlandiya'da 70 yaş üzerinde %22.1 (10), İzlanda'da 80 yaş üzerinde %45 (11), Norveç'te 65 yaş üzerinde %16.9 (12), Yunanistan'ın farklı bölgelerinde %11.5 ila %27 (13), Aborijinlerde 60 yaş üzerinde %16.3 (14), ülkemizde ise Yalaz ve ark. tarafından 60 yaş üzerinde %11.2 olarak bildirilmiştir (15).

Yüksek prevalans bildirilen değişik toplum ve bölgelerdeki bireyler arasında, genotipik ve fenotipik açılarından izlenen büyük farklılıklar (İskandinav ırkı ve

Tablo 2. HLA Sınıf I antijenlerinin dağılımı (B Grubu)

HLA Antijeni	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
B4	%0	%0.3	>0.05
B5	%22.9	%29.6	>0.05
B7	%8.6	%8	>0.05
B8	%8.6	%9.6	>0.05
B13	%2.9	%3.7	>0.05
B14	%5.7	%4.7	>0.05
B45,12	%0	%0.7	>0.05
B15	%2.9	%4.3	>0.05
B16	%8.6	%8.6	>0.05
B17	%8.6	%7.3	>0.05
B18	%5.7	%12.3	>0.05
B21	%11.4	%13	>0.05
B27	%5.7	%3.3	>0.05
B31,19	%0	%0.3	>0.05
B35	%37.1	%32.6	>0.05
B37	%8.6	%1	0.017
B38,16	%8.6	%6.3	>0.05
B39,6	%0	%2.7	>0.05
B40	%8.6	%4.7	>0.05
B41	%2.9	%5.6	>0.05
B44,12	%14.3	%13.6	>0.05
B47	%0	%0.7	>0.05
B49,21	%8.6	%8.3	>0.05
B50,21	%2.9	%5	>0.05
B51,5	%22.9	%22.6	>0.05
B52,5	%0	%7	>0.05
B53	%0	%1.7	>0.05
B55,22	%8.6	%6.6	>0.05
B56,22	%2.9	%1	>0.05
B57,17	%8.6	%5	>0.05
B58,17	%0	%1.3	>0.05
B60,40	%8.6	%2.3	>0.05
B61,40	%0	%2.3	>0.05
B63,15	%2.9	%2.7	>0.05
B65,14	%0	%1	>0.05
B70	%0	%3.3	>0.05
B73	%0	%0.7	>0.05
BW4	%62.7	%72.9	>0.05
BW6	%74.3	%78.4	>0.05

Tablo 3. HLA Sınıf 1 antijenlerinin dağılımı (C Grubu)

HLA Antijeni	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
CW1	%8.6	%6.6	>0.05
CW3	%5.7	%12.3	>0.05
CW2	%5.7	%5.3	>0.05
CW4	%28.6	%33.9	>0.05
CW5	%5.7	%5.3	>0.05
CW6	%34.6	%25.6	>0.05
CW7	%31.4	%36.2	>0.05
CW8	%2.9	%2	>0.05
CW10	%0	%0.3	>0.05
CW17	%0	%1	>0.05

Güney Afrika Bantu yerlileri gibi) konunun epidemiyolojik açıdan da oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir (4). Bu açıdan enfeksiyöz ve viral etiyolojiler üzerinde durulmuş ancak herhangi bir ajan izole edilememiştir (6). Evli çiftlerin her iki bireyinde birden görülme sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğunu (16), yaşlı donörlerden penetran keratoplasti yapılmış bazı genç olgularda erken yaşta psödoeksfolyasyon tespit edildiğini bildiren raporlar vardır (4). Ringvold, psödoeksfolyasyon fibrilleri ile koyunlarda görülen bir yavaş-virüs (prion) nörolojik hastalığı olan "scrapie"de görülen fibriler yapılar arasında yüksek morfolojik benzerlik olduğunu göstererek enfeksiyöz etiyolojiye dikkat çekmiştir (17).

Yakın tarihli etiyolojik çalışmalarda genetik ve çevresel etkenlerin birarada etkili olduğu multifaktöryel etiyoloji üzerinde durulmaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde dış etkenlerin de tetiklenmesiyle patolojik sürecin başladığı düşünülmektedir.

Gottfredsdottir ve ark. 55 yaş üzerinde ve monozigot ikizleri bulunan 8 psödoeksfolyasyonlu olgudan 5'inde ikiz kardeşinde de psödoeksfolyasyon materyali saptamışlar, 3 ikizde ise yalnız bir kardeşinde psödoeksfolyasyon izlendiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, hem genetik hem de çevresel faktörlerin önemini destekler niteliktedir (18).

Damji, psödoeksfolyasyonlu bireyleri olan 10 Kanda-dalı aile ile yaptığı çalışmasında maternal geçişe işaret eden bulgular tespit etmiştir. Ayrıca geç yaşta bulgu verme, multisistemik tutulum ve bazı toplumlarda sık rastlanma özelliklerinin, mitokondrial kalıtımla uyumlu olabileceğini belirterek maternal mitokondrial kalıtım teorisini ortaya atmıştır. Ancak çalışmasında yaşayan baba

Tablo 4. HLA Sınıf 2 antijenlerinin dağılımı

HLA Antijeni	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
DR2	%8	%9.1	>0.05
DR4	%30.3	%32.6	>0.05
DR5	%40	%42.5	>0.05
DR7	%12.1	%11.6	>0.05
DR9	%3	%1	>0.05
DR10	%3	%2	>0.05
DR11,5	%45.5	%40.5	>0.05
DR12,5	%0	%3	>0.05
DR13,6	%9.1	%15.6	>0.05
DR14,6	%12.1	%11.6	>0.05
DR15,2	%9.1	%17.9	>0.05
DR17,3	%18.2	%16.6	>0.05
DR51	%18.2	%19.6	>0.05
DR52	%81	%76	>0.05
DR53	%36.4	%38.9	>0.05
DQ1	%42.4	%51.5	>0.05
DQ2	%18.2	%23.9	>0.05
DQ3	%60.6	%66.6	>0.05
DQ4	%6.1	%4.0	>0.05
DQ5,1	%18.2	%16.9	>0.05
DQ6,1	%9.1	%17.9	>0.05
DQ7,3	%48.5	%48.8	>0.05
DQ8,3	%9.1	%7.6	>0.05
DQ9,3	%0	%0.3	>0.05

sayısının yaşayan anne sayısından daha az olması nedeniyle babaların büyük kısmının muayene edilememesi sonuçlarını tartışmalı hale getirmiştir (19).

İzlanda'da yapılan ve 6 ailenin 82 bireyini kapsayan bir başka çalışmada ise, materyal tespit edilen tüm bireylerin en az bir ebeveyninde de psödoeksfolyasyon bulunduğu ve tutulan ebeveynin daha sıklıkla anne olduğu bildirilmiştir. Maternal geçiş destekleyen bu çalışmada da, ilginç olarak, yaşayan anne sayısının daha fazla olduğu belirtilmiştir (11).

İnsanda 6.kromozom üzerinde bulunan bir grup gen tarafından (MHC; major histocompatibility complex) belirlenen HLA doku antijenlerinin, çeşitli oküler ve sistemik hastalıkların ve immün reaksiyonların ortaya çıkı-

şında ve bireylerin belli hastalıklara yatkınlıklarını belirlemedeki önemi bilinmektedir (20).

Slagsvold ve Nordhagen, primer açık açılı glokom ve kapsüler glokom ile HLA ilişkisini araştırmışlar, 43 psödoeksfoliasyonlu, 45 kapsüler glokomlu, 43 açık açılı glokomlu ve 45 normal bireyi kapsayan çalışmada olguları 18 HLA antijeni açısından taramışlardır. Anlamli bir ilişkinin saptanmadığı çalışmada, kapsüler glokom hastalarında HLA B12 göreceli olarak daha sık bulunmuştur (21).

Olivius ve Poland, İsveç'ten 39 olgu ile yaptıkları çalışmalarında HLA B35 frekansını psödoeksfoliasyonlu olgularda daha yüksek olarak bulmuşlar (22), Eustace ve ark. ise çalıştıkları 28 İrlandalı kapsüler glokom olgusunda HLA B8'in anlamlı oranda fazla bulunduğunu bildirmişlerdir (23).

Son yıllarda yapılan en büyük çalışmada, Fitzsimon ve arkadaşları 128 İrlandalı psödoeksfoliatif olguya karşılık, bir kan bankasına bağış yapan kişilerden oluşan yaklaşık 12 bin kişilik bir kontrol grubu kullanmışlardır. Çalışmamıza benzer şekilde, psödoeksfoliasyon muayenesi yapılamadığı için kontrol grubunun olgu sayısı yüksek tutulmuş, 94 antijen açısından tarama yapılan bu çalışmada 14 HLA antijeni açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. HLA A1, A33, B8, B47, B51, B53, B57, B62, DR3, DR12 ve DR13 psödoeksfoliasyon grubunda daha yüksek, B12, B17 ve DR2 ise anlamlı olarak daha düşük frekanslarda bulunmuştur (24). Bu çalışmada psödoeksfoliasyonlu olgularda anlamlı şekilde daha nadir olarak bulunan HLA B12, Slagsvold ve Nordhagen tarafından yüksek insidansı saptanan tek antijendir (21); bununla birlikte aynı gen havuzunda yapılan bir çalışmada Eustace ve ark. tarafından bildirilmiş HLA B8 yüksekliği (23) desteklenmiş olmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları gerek yüksek gerekse düşük insidanslı antijenler açısından önceki çalışmalardan hiçbirinin sonuçlarıyla uyumlu değildir. Yalnızca HLA A9 antijenin psödoeksfoliatif glokomlu hasta grubunda anlamlı olarak düşük frekansda bulunduğu saptanmıştır. Kontrol grubu içinde psödoeksfoliasyonlu ya da ilerde psödoeksfoliasyon gösterecek olguların da bulunduğu kabul edilmelidir. Biyomikroskopik incelemeyle psödoeksfoliasyonun saptanmamış olduğu, uygun yaş aralığında bir kontrol grubu daha güvenilir sonuçlar verecektir. Çalışmamızda bu şekilde bir kontrol grubu oluşturularak büyük emek ve zaman gerektiren HLA analizinin yapılması, laboratuvar şartları nedeniyle mümkün olamamış ve sayı yüksek tutularak bu etkinin en aza indirilmesine çalışılmıştır. Bulunan korelasyon negatif yönde olduğundan kontrol grubundaki psödoeksfoliatif olguların sonucu etkileme olasılığı daha da düşüktür; başka bir

deyişle - ilişkinin anlamlı olduğu varsayıldığında - muhtemel psödoeksfoliasyonlu hastalar kontrol grubunun dışında bırakılırsa istatistiksel anlamlılık daha da yükselecektir. Çalışılan - aynı sevk zincirine bağlı - epidemiyolojik bölgede, genel popülasyonda yüksek oranda gözlenen HLA A9 antijeninin, psödoeksfoliatif glokomlu hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunması, bu antijen yapının hastalık açısından koruyucu bir etkisinin olabileceğini düşündürülebilir.

HLA A9 antijeninin varlığının otoskleroz (25), peridontit (26), hepatit A enfeksiyonu (27) ve ankilozan spondilit (28) açısından riski artırdığı, duodenal ülser (29), nazofaringeal karsinoma (30) ve diabetik retinopati (31) açısından ise koruyucu özellik gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. HLA A9 ile ilgili bildirilmiş ilginç bir sonuç; antijenin İrlanda da saptanan frekansının, diğer Avrupa ülkelerindeki genel frekanslarla karşılaştırıldığında, anlamlı ve belirgin olarak daha düşük bulunduğudur (32). Sonucun çalışmamızla ilgili önemi İrlanda'nın psödoeksfoliasyon sendromunun yüksek insidansda görüldüğü ülkelerden biri olmasındadır (19,23,24).

HLA doku grupları ve psödoeksfoliasyonun birlikteliği konusunda farklı bölgelerden yapılan çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle ve çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu görünmemesi, arada ilişki bulunma olasılığını ortadan kaldırmamaktadır. Zira HLA doku gruplarının dağılımı ve hastalık ortaya çıkış riskleri arasındaki ilişkilerin, ancak ortak gen havuzuna bağlı bireyler arasında değerlendirilmesi anlamlı bilgiler sunabilmektedir (20).

Farklı popülasyonlarda, farklı kalıtsal geçiş paternleri ve farklı HLA antijenleriyle birlikteliği öne sürülmüş olan psödoeksfoliasyon sendromunun, elde edilen bulgulara dayanarak, genetik yapıyla ilgili özelliklerinin bulunma olasılığının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Johnson DH: The exfoliation syndrome - a continuing challenge. In Principles and practice of ophthalmology Albert DM, Jacobiec FA. eds. Philadelphia. WB Saunders. 1994;1400-1414.
2. Ritch R: Perspective on exfoliation syndrome. J Glaucoma. 2001;10:(Suppl 1).S33-35.
3. Gross FJ, Tingey D, Epstein DL: Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. Am J Ophthalmol. 1994;117:333-336.
4. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U: Exfoliation syndrome. Surv Ophthalmol. 2001;45:265-315.

5. Mitchell P, Wang JJ, Smith W: Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:685-687.
6. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U: Exfoliation syndrome: toward a new understanding. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79:213-217.
7. Nelson GA, Edward DP, Wilensky JT: Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106:1363-1366.
8. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgian AA: Pseudoexfoliative fibrilloglycogenopathy in visceral organs of a patient. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1757-1762.
9. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO: Pseudoexfoliation syndrome and aortic aneurysms of abdominal aorta. *Lancet.* 2001;357:359-360.
10. Hirvela H, Tuulonen A, Laatikainen L: Intraocular pressure and prevalence of glaucoma in elderly people in Finland; a population-based study. *Int Ophthalmol.* 1994-95;18:299-307.
11. Allingham R, Loftsdottir M, Gottfredsdottir MS, et al: Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:702-707.
12. Ringvold A, Blika S, Elsas T, et al: The Middle-Norway eye-screening study I. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 1988;66:652-658.
13. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambrakakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:726-729.
14. Taylor HR, Hollands FC, Moran D: Pseudoexfoliation of the lens in Australian Aborigines. *Br J Ophthalmol.* 1977;61:473-475.
15. Yalaz M, Othman I, Nas K, et al: The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the Eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol.* 1992;70:209-213.
16. Ringvold A, Blika S, Elsas T, et al: The Middle-Norway eye-screening study II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1991;69:273-280.
17. Ringvold A: Exfoliation syndrome immunological aspects. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1988;184:35-43.
18. Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E: Chronic open angle glaucoma and associated ophthalmic findings in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *J Glaucoma.* 1999;8:134-139.
19. Damji KF, Bains HS, Amjadi K, et al: Familial occurrence of pseudoexfoliation in Canada. *Can J Ophthalmol.* 1999;34:257-265.
20. Nussenblatt RB: Concepts of disease pathogenesis. *Uveitis Fundamentals and Clinical Practice.* St Louis. Mosby. 1996;18-47.
21. Slagsvold JE, Nordhagen R: The HLA system in open angle glaucoma and in patients with pseudoexfoliation of the lens capsule (exfoliation or fibrilloglycogenopathy). *Acta Ophthalmol.* 1980;58:188-192.
22. Olivius E, Polland W. Histocompatibility (HLA) antigens in capsular glaucoma and simplex glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1980;58:406-410.
23. Eustace P, Joyce PD, McAuliffe-curtin D, Kirrane S: HLA antigens in the pseudoexfoliation syndrome. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1980;100:510.
24. Fitzsimon J, Mulvihill A, Kennedy S, Finch A, Collum LM, Eustace P: Association of HLA type with pseudoexfoliation of lens capsule. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:402-404.
25. Singhal SK, Mann SB, Datta U, Panda NK, Gupta AK: Genetic correlation in otosclerosis. *Am J Otolaryngol.* 1999;20:102-105.
26. Firath E, Kantarcı A, Cebeci I, Tanyeri H, Sönmez G, Carin M, Tuncer O: Association between HLA antigens and early onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1996;23:563-566.
27. Arce-Gomez B, Moliterno RA, Rodrigues AL, et al: Association of viral hepatitis A with HLA-A9. *Hum Immunol.* 1987;18:205-9.
28. de Juan MD, Reta A, Cancio J, Belzunegui J, Cuadrado E: HLA-A9, a probable secondary susceptibility marker to ankylosing spondylitis in Basque patients. *Tissue Antigens.* 1999;53:161-166.
29. Kurilovich SA, Shlykova LG, Kononov VI: Immunogenetic factors of predisposition to duodenal ulcer in Caucasian population of western Siberia. *Int J Circumpolar Health.* 2001;60:258-263.
30. Dardari R, Khyatti M, Jouhadi H, et al: Study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer.* 2001;92:294-297.
31. Falck AA, Knip JM, Ilonen JS, Laatikainen LT: Genetic markers in early diabetic retinopathy of adolescents with type I diabetes. *J Diabetes Complications.* 1997;11:203-207.
32. Finch T, Lawlor E, Borton M, Barnes CA, McNamara S, O'Riordan J, McCann SR, Darke C: Distribution of HLA-A, B and DR genes and haplotypes in the Irish population. *Exp Clin Immunogenet.* 1997;14:250-263.