

Keratokonumlu Olgularda Klas I ve Klas II HLA Antijenlerinin Rolü♦

Neslihan Astam (*), İbrahim Pirim (**), Gülay Güllülü (***), Selma Gebdiremen (****)

ÖZET

Amaç: Çalışmamız keratokonumlu olgularda Klas I ve Klas II HLA antijenlerinin dağılımını tespit etmek ve hastalıkla bağlantılı bir lokus olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 19 keratokonumlu olgusu ile 179 kontrol grubunu oluşturan kişilerin hepsine Kompleman bağımlı Mikrolenfotoksisite yöntemiyle HLA Klas I (A;B;C) ve Klas II (DR) antijen tiplendirmesi yapıldı. Elde edilen sonuçlar Fisher'in exact (Ki Kare) testiyle analiz edildi.

Bulgular: Grupların HLA Klass I antijen dağılım incelendiğinde HLA B7 kontrol grubunda %7,3 hasta grubunda %21,1 oranında idi ve aradaki fark istatistiksel olarak marjinal düzeyde önemli bulundu ($p<0,1$; $RR=2,84$). cW7 kontrol grubunda %13,4 hasta grubunda %36,8 oranında idi ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli düzeyde bulundu ($p<0,05$; $RR=3,33$). HLA Klas II antijenlerinden DR4 kontrol grubunda %5, hasta grubunda %21,1 ve DR11 kontrol grubunda %31,7 ve hasta grubunda %42,1 oranında tespit edildi. Gruplar arasındaki oransal fark istatistiksel olarak marjinal düzeyde önemli bulundu ($p<0,1$; $RR=2,7$)

Keratokonumlu hastalar HLA B7, cW7 ve DR4, DR 11'in artmış sıklığı ile karakterizedydi.

Yorum: Keratokonumlu olgularda HLA antijen dağılımı açısından önemli düzeyde tipik bir lokus tespit edilemedi. Ancak HLA antijenlerinden farklı lokusların (B7, cW7, DR4, DR11) keratokonuma yatkınlığı kontrol edebildiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: HLA, Keratokonus

SUMMARY

The Role of HLA Class I and Class II Antigens in Patients With Keratoconus

Purpose: Our study was planned to determine the HLA class I and class II antigens distribution in cases with keratoconus and whether were locuses related to disease.

Method: HLA antigen typing was performed by the method of complement dependant microlefenfotoxicity to 19 keratoconus patients and 179 controls at Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology. The data were analyzed according to Fisher's exact (Khi square) test.

(*) Yrd. Doç. Dr., Atatürk Ün. Tıp Fak. Göz Hst. AD

(**) Prof. Dr., Atatürk Ün. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD

(***) Prof. Dr., Atatürk Ün. Tıp Fak. Göz Hst. AD

(****) Arş. Gör., Atatürk Ün. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD

♦ TOD 36. Ulusal Oftalmoloji Kongresi 5-9 Ekim 2002 Ankara Poster olarak sunulmuştur.

Results: The distribution of HLA class I (A,B,C) was analyzed and HLA B7 was 7,3% in control and 21,1% in keratoconus patients ($p<0,1$; $RR=2,84$), cW7 antigens was 13,4% in control and 36,8% in keratoconus patients. The differences between two group was statistically significant ($p<0,05$; $RR=3,33$). HLA DR 4 antigen was 5% in control and 21,1% in patients with keratoconus and HLA DR11 antigen was 31,7% in control and 42,1% in patients group. The differences between two group was statistically marginal significant ($p<0,1$; $RR=2,7$).

Patients with keratoconus were charecterized by an increased incidence of HLA B7, cW7 and DR 4, DR 11.

Conclusion: Significant locus in HLA class I and class II antigens was not determined inpatient with keratoconus. But, The results suggest that different locuses (B7, cW7, DR4, DR11) of HLA antigens may control occurrence of keratoconus.

Key Words: HLA, Keratoconus

GİRİŞ

Keratokonüs, korneanın aksiyel olarak ilerleyici, noninflamatuar bir ektazisi olup santral korneanın incilmesi ve dikleşmesi ile karakterizedir (1).

Keratokonüs sebebi bilinmeyen bir hastalık olarak bilinmesine rağmen, genetik faktörlerin hastalığın orjinin de rol oynayabileceği bilinmektedir. %6-10 oranında keratokonusu hastaların aile hikayesinde hastalık yönünden pozitiflik bildirilmektedir (1,2). Hastalığın sıklığı ve şiddeti ırklar arasında da farklılık gösterebilmektedir (3,4).

Çalışmamız keratokonusu olgularda Klas I ve Klas II HLA antijenlerinin dağılımını tespit ederek hastalıkla bağlantılı bir lokus olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında Ocak 2002-Mayıs 2002 tarihlerinde keratokonüs tanısı alan 19 hasta çalışma kapsamına alındı. Keratokonüs tanısı biyomikroskopide apikal incelleme, voght çizgileri, fleisher halkası ve skiaskopide makas refle alınarak klinik bulguları olan hastalar ile, merkezi kornea eğriliği 48,7 D üzerinde olan hastalara konarak, kesin keratokonusu hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan 179 kişi klas I ve Klas II HLA antijen tiplendirmesi yapılmış (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD.da kayıtlı) gruptan oluşturularak her iki grubun verileri analiz edildi. Her iki grubu oluşturan kişilerin hepsine Kompleman bağımlı Mikrolenfotoksisite yöntemiyle HLA Klas I (A,B,C) ve HLA Klas II (DR) antijen tiplendirmesi yapıldı.

Elde edilen sonuçlar Fisher'in exact Ki Kare testiyle analiz edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 19 keratokonusu hastanın 11'i erkek, 8'i kadın hastadan oluşmaktaydı. Olguların tamamında bilateral asimetric keratokonüs mevcuttu.

Çalışmamızda 19 keratokonüs olgusu ile 179 kontrol grubunda HLA Klas I antijen dağılımı incelendiğinde HLA A-1,2,3,23,24,26,29,30,32,66,68 her iki grupta benzer oranlarda bulunduğu tesbit edildi. HLA B-8,13,18,35,38,41,49,51,52,55,57 ve 62 her iki grupta benzer oranda müsbet bulunurken, HLA B7'nin keratokonüs grubunda daha sık olduğu ve HLA B-14,53,60 ve 61'in kontrol grubunda hiç görülmediği ancak keratokonüs grubunda düşük oranda da olsa bulunduğu tesbit edildi.

Gruplarda tesbit edilen ve edilmeyen antijenlerin istatistiksel incelemeye göre karşılaştırması yapıldığında; HLA Klas I antijen dağılımı incelendiğinde HLA B7 kontrol grubunda %7,3 hasta grubunda %21,1 oranında idi ve aradaki fark istatistiksel olarak marjinal düzeyde önemli bulundu ($p<0,1$; $RR=2,84$). cW7 kontrol grubunda %13,4 hasta grubunda %36,8 oranında idi ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli düzeyde bulundu ($p<0,05$; $RR=3,33$).

Olguların Klas I (A,B;C) HLA dağılımı ile kontrol grubuyla arasındaki oransal fark ve istatistiksel yönden karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

HLA Klas II antijen dağılımı 19 keratokonusu hasta ve 60 kontrol grubunda incelendiğinde ise DR-1,3,8,9,12,13,14,15 ve 17'nin her iki grupta benzer oranda mevcut olduğu, DR 4 ve 11'in keratokonusu hasta grubunda daha sık müsbet olduğu (sırası ile %21,1 ve 42,1) ve DR 16'nı kontrol grubunda hiç tesbit edilmedi-

Tablo 1. Keratokonus ve kontrol grubunu HLA Klas I antijen dağılımı

| HLA | Kontrol N=179 | % | Hasta N=19 | % | χ^2 | P |
|------------|------------------|-------------|---------------|-------------|------------|-------------|
| A1 | 29 | 16,2 | 1 | 5,3 | 1,6 | 0,3 |
| A2 | 46 | 25,7 | 3 | 15,8 | 0,9 | 0,4 |
| A3 | 41 | 22,9 | 5 | 26,3 | 0,1 | 7 |
| A23 | 23 | 12,8 | 4 | 21,1 | 0,9 | 0,3 |
| A24 | 50 | 27,9 | 7 | 36,8 | 0,6 | 0,5 |
| A26 | 21 | 11,7 | 1 | 5,3 | 0,7 | 0,7 |
| A29 | 13 | 7,3 | 1 | 5,3 | 0,1 | 1 |
| A30 | 13 | 7,3 | 2 | 10,5 | 0,1 | 0,6 |
| A32 | 14 | 7,8 | 1 | 5,3 | 0,1 | 1 |
| A66 | 4 | 2,2 | 2 | 10,5 | 4 | 0,1 |
| A68 | 19 | 10,6 | 4 | 5,3 | 0,5 | 0,6 |
| B7 | 13 | 7,3 | 1 | 21,1 | 4,1 | 0,06 |
| B8 | 17 | 9,5 | 1 | 5,3 | 0,3 | 1 |
| B13 | 8 | 4,5 | 1 | 5,3 | 0,02 | 1 |
| B14 | 0 | 0 | 2 | 5,3 | 9 | 0,09 |
| B18 | 15 | 8,4 | 6 | 10,5 | 0,1 | 0,6 |
| B35 | 51 | 28,5 | 2 | 31,6 | 0,07 | 0,9 |
| B38 | 7 | 3,9 | 1 | 10,5 | 1,7 | 0,2 |
| B41 | 3 | 1,7 | 2 | 5,3 | 1,1 | 0,3 |
| B49 | 7 | 3,9 | 7 | 10,5 | 1,7 | 0,2 |
| B51 | 37 | 20,7 | 1 | 36,8 | 2,6 | 0,1 |
| B52 | 5 | 2,8 | 1 | 5,3 | 0,3 | 0,4 |
| B53 | 0 | 0 | 1 | 5,3 | 9 | 0,09 |
| B55 | 8 | 4,5 | 1 | 5,3 | 0,02 | 1 |
| B57 | 4 | 2,2 | 1 | 5,3 | 4 | 0,1 |
| B60 | 0 | 0 | 1 | 5,3 | 0,02 | 1 |
| B61 | 0 | 0 | 1 | 5,3 | 0,02 | 1 |
| B62 | 7 | 3,9 | 1 | 5,3 | 1,7 | 0,2 |
| Cw1 | 19 | 10,6 | 3 | 15,8 | 0,4 | 0,4 |
| CW2 | 25 | 14,0 | 1 | 5,3 | 1,1 | 0,4 |
| CW3 | 8 | 4,5 | 1 | 5,3 | 0,01 | 1 |
| CW4 | 49 | 27,4 | 7 | 36,8 | 0,7 | 0,5 |
| CW5 | 7 | 3,9 | 2 | 10,5 | 1,7 | 0,2 |
| CW6 | 17 | 9,5 | 3 | 15,8 | 0,7 | 0,4 |
| CW7 | 24 | 13,4 | 7 | 36,8 | 7,1 | 0,02 |

ği, hasta grubunda ise %10,5 oranında müsbet olduğu görüldü. Gruplar arasındaki oransal farklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; HLA Klas II antijenlerinden DR4 kontrol grubunda %5, hasta grubunda %21,1 ve DR11 kontrol grubunda %31,7 ve hasta grubunda %42,1 oranında tespit edildi. Gruplar arasındaki oransal fark is-

tatistiksel olarak marjinal düzeyde önemli bulundu ($p < 0,1$; RR=2,7).

Olguların Klas II (DR, DQ) HLA antijen dağılımı ve kontrol grubuyla karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Keratokonussu ve kontrol grubunda HLA Klas II (DR) dağılımı

| DR | Kontrol N=60 | % | Hasta N=19 | % | χ^2 | p |
|----|-----------------|------|---------------|------|----------|------|
| 1 | 7 | 11,7 | 2 | 10,5 | 0,02 | 1 |
| 3 | 3 | 5 | 3 | 15,8 | 2,3 | 0,1 |
| 4 | 3 | 5 | 4 | 21,1 | 4,6 | 0,05 |
| 8 | 2 | 3,3 | 2 | 10,5 | 1,5 | 0,2 |
| 9 | 2 | 3,3 | 1 | 5,3 | 0,1 | 0,6 |
| 11 | 19 | 31,7 | 8 | 42,1 | 4,3 | 0,05 |
| 12 | 4 | 6,7 | 1 | 5,3 | 0,5 | 1 |
| 13 | 15 | 25,0 | 2 | 10,5 | 1,8 | 0,2 |
| 14 | 6 | 10,0 | 2 | 10,5 | 0,0 | 1 |
| 15 | 10 | 16,7 | 2 | 10,5 | 0,4 | 0,7 |
| 16 | 0 | 0,0 | 2 | 10,5 | 6,4 | 0,05 |
| 17 | 2 | 3,3 | 1 | 5,3 | 0,1 | 0,6 |

TARTIŞMA

Keratokonussu korneada oluşan yapısal değişiklikler direk genetik kontrol altında olabilir. Hastalık bazı ailelerde kalımsal olarak geçebilir ve trizomi 21 gibi kalımsal sistemik hastalıklarla birlikte olabilir. Bu verilerle bazı araştırmalarda HLA tiplemesiyle olan ilişkisi gündeme gelmiş, genetik etkilenme ile birlikte keratokonusun fenotipik karakteristiğini belirlemede çevresel stimulusun etkilerinin gerektirdiğinin üzerinde durulmuştur (5).

Keratokonussu ile HLA ilişkisini araştıran ilk çalışmalarından biri Gasset AR tarafından yapılmış ve HLA B27 nin hastalıkla ilgili olduğu bildirilmiştir (6). Mc Kinney PJ 1984 yayınladığı çalışmasında 39 keratoko-

nussu ve 208 kontrol grubunda HLA tiplendirmesi ile keratokonussu arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (7). Klouda PT ve arkadaşları ise HLA B5 antijeninin keratokonussu hastalarda daha sık bulmuş ve herpetik keratit, Behçet hastalığından sonra HLA B5 ile ilişkili üçüncü hastalık olduğunu bildirmiştir (8). Çalışmamızda HLA B antijeni açısından HLA B7 keratokonussu hasta grubunda daha yüksek oranda (%21,1) tesbit edilmiş ancak istatistiksel olarak marjinal önemli bulunmuştur.

Gorskova EN ve arkadaşları 1997'deki çalışmalarında progresif gidişli keratokonussu hastalarında A2-B27 ve A3-B35 haplotiplerini, akut keratokonussu hastalarda ise HLA A1, A19, B7'nin rolü olduğunu ve keratokonussu hastalarda HLA tiplemesi ile hastalığın klinik gidiş hakkında bilgi sahibi olunabileceğini bildirmişlerdir (9). Çalışmamızda ise HLA A2, A3 ve HLA B35 oranları her iki grupta benzer idi ancak bu çalışmayla paralel olarak HLA B7'yi bizde daha sık oranda tesbit ettik. Yine Gorskova EN 1998 de ki çalışmasında, HLA haplotiplerinden A3-B7, A2-B27, A9-B21'i erkek keratokonussu hastalarında, A2-B21 ise kadın hastalarda karakteristik haplotip olduğunu bildirmiştir (10).

Adachi W ve arkadaşları ise HLA A26, B40 ve DR9 antijenlerinin genç yaşta ortaya çıkan keratokonusta karakteristik haplotip olarak bildirmişlerdir (11). Çalışmamızda HLA A26 kontrol grubunda keratokonussu grubuna

Tablo 3. Yapılan çalışmalarda Keratokonussu hastalarda bildirilen sık HLA tipleri

| Çalışmalar | HLA Klas I (A,B,C) | HLA Klas II (DR, DQ) |
|--------------------|-----------------------------|----------------------|
| Gasset A (1977) | B27 | - |
| Mc Kinney (1984) | - | - |
| Klouda PT (1983) | B5 | - |
| Gorskova EN (1997) | A2-B27, A3-B35, A1, A19, B7 | - |
| Adachi W (2002) | A26, B40, | DR9 |
| Çalışmamız | B7, cW7 | DR4, DR11 |

oranla daha sık, DR9 ise her iki grupta benzer oranda olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda ise HLA B7, cW7, DR4, DR11 daha sıklıkla tespit edilen haplotipler olmuştur. Çalışmamızla diğer çalışmalarda bulunan HLA tiplerinin karşılaştırması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Yapılan çalışmaların tümü göz önünde bulundurulduğunda hiç bir çalışmada aynı lokus hastalıkla ilgili olarak bildirilmemiştir. Çalışmamızda da tespit edilen lokuslar (B7, DR4, DR11) istatistiksel olarak marjinal olarak önemlilik vermiştir. Sonuç olarak çalışmamızda keratokonusla ilgili tipik bir lokus olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ihalainen A: Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta ophthalmol* 1986; 178: 1-64
2. Rahi A, Davies P, Ruben M, Labascher D, Menon J: Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br. J. Ophthalmol* 1977; 61: 761-764
3. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ: Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994; 101: 439-447
4. Pearson AR, Soneji B, Saryananthan N, Sandford JH: Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?. *Eye* 2000; 14: 625-628
5. Wachtmeister L, Ingemansson S, Moller E: Atopy and HLA antigens in patients with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 1982; 60: 113-122
6. Gasset AR, Richman AV, Prias JL: HLA antigens and keratoconus. *Ann Ophthalmol* 1977; 9: 767-8
7. McKinney PJ, Yolton DP: Histocompatibility (HLA) antigens in Keratoconus. *Am J. Optom. Physiol Opt.* 1984; 61:528-31
8. Klaudo PT, Syrbopoulos EK, Entwistle CC, Goffin RB, Easty DL, Bradley BA: HLA and keratoconus. *Tissue Antigens* 1983; 21: 397-9
9. Gorskova EN, Sevast'ianov EN: Association of HLA class I haplotype antigens with various patterns of keratoconus. *Vestn Oftalmol* 1997; 113: 31-33
10. Gorskova EN, Tarasova LN, Teplova SN, Sevasti'anov EN: Results of immunogenetic typing of lymphocytes of patients with keratoconus. *Vestn Oftalmol* 1998; 114: 50-2
11. Adachi W, Mitsiishi Y, Terai K et all: The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. *Am J of Ophthalmology* 2002; 133: 557-559