

Oküler Tutulumlu Behçet Hastalığında HLA B51

Serap ORTAÇ¹, Pınar ÇAKAR¹, Metin ÜNAL¹, Necla TÜLEK², Esin FIRAT³

ÖZET

HLA B5 ve HLA B51 Behçet olgularında sık görülür. Ancak coğrafi yerleşim ve etnik farklılıklara göre pozitiflik sıklığı değişmektedir.

Çalışmamızda, oküler tutulumu olan 50 Behçet hastası ve 100 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu, komplemana dayalı mikrolenfositotoksiste testi yöntemi ile HLA B51 pozitifliği yönünden araştırıldı. Hasta grupta, HLA B51 %68, kontrol grubunda %21 oranında pozitif. Bu oran, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

HLA B51 varlığının, cinsiyet, yaş, bilateral göz tutulumu, sistemik cyclosporin-A tedavisi, nöks sıklığı ve tanı anındaki görme düzeyi ile ilişkisi araştırıldı. Bilateral tutumlu ($p < 0.05$) ve görmesi düşük olan ($p < 0.001$) olgularda HLA B51 pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. *Ret-vit 1999; 7: 135-138*

ANAHTAR KELİMELELER : Oküler Tutulumlu Behçet Hastalığı, HLA B51.

GİRİŞ

Behçet hastalığı, tekrarlayan inflamasyon atakları ve vasküitle karakterize, multisistem bir hastalıktır. İlk kez, 1973'de Ohno ve ark. tarafından, Japonya'da Behçet hastalarında HLA B5'in tanımlanması ile immüngenetik bir yatkınlığın rol oynadığı düşüncesi desteklenmiştir¹.

HLA sınıf I antijenleri, vücutta tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunur. HLA moleküllerinin esas fonksiyonlarından biri, im-

münojenik peptidleri bağlamaktır. Sitotoksik T hücrelerinin, hücre tanımak için HLA sınıf I antijenlerine bağımlılığı vardır. HLA antijenleri, fetüsün erken safhasında (6 hafta) meydana çıkar ve yaşam boyu devam ederler^{2,3,4}.

HLA tiplmesi ile ilgili diğer çalışmalar, Türkiye, İrlanda, İsrail, Almanya, Portekiz ve Yunanistan'da Behçet hastalığı ile HLA B5 arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir⁵⁻¹¹.

Çalışmamızda, oküler bulgusu olan, Behçet hastalarının ve normal kontrol grubunun doku tiplmesi, mikrolenfositotoksiste yöntemi ile yapılmış ve HLA B51(+) grubun özellikleri araştırılmıştır.

1 SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1.Göz Kliniği Uzman Doktoru

2 SSK Ankara Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği Şef Yardımcısı

3 SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1.Göz Kliniği Şefi

GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışmada, Uvea- Behçet bölümünde takip edilen 50 Behçet olgusu ele alındı. Olguların 43'ü erkek (%86).7'si (%14) kadındı. Hastaların yaşları 16 ile 54 arasında (ort. 31.4±8) değişmekteydi. Olguların tümünde Behçet hastalığı tanısı için "International Study Group for Behçet's Disease (ISG)" kriterleri esas alındı¹². Oral ülserasyonla birlikte göz lezyonu, genital ülserasyon, tipik deri lezyonu veya (+) paterji testi bulgularından ikisinin birlikte olması şartı arandı.

Olgularımızın doku tiplemesinde, SSK Ankara Hastanesi İmmünoloji bölümünde, komplemana dayalı mikrolenfositotoksiste testi kullanıldı. (Biotest). Kontrol grubu olarak, aynı laboratuvarında organ ve doku transplantasyonunda verici olmak için başvuran sağlıklı kişiler seçildi. Olgulardaki ve kontrol grubundaki HLA B51 pozitifliği, istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

HLA B51 varlığının, cinsiyet, başvuru, başvuru yaşı, unilateral ve bilateral göz tutulumu, atak sıklığı ve cyclosporin A kullanımı ile ilişkisi araştırıldı.

Yılda bir ya da daha az atak geçirenler nadir atak, yılda birden fazla atak geçirenler ise sık atak grubu olarak ayrıldı.

İstatistiksel analizlerde, Fisher's exact test, Chi-square test, Student's test ve Mann-Whitney U test kullanıldı.

BULGULAR

Seçilen 50 Behçet olgusunun %68'inde (34 olgu) HLA B51 antijeninin pozitif olduğu saptandı. Kontrol grubunda bu oran, %21 idi. İki grup arasındaki antijen pozitifliği farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Hastalığın tanı yaşı ortalaması, HLA B51 (+) grupta 31.68, HLA B51 (-) grupta 31.38 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Göz tutulumunun lateralitesi ile HLA B51 varlığı arasındaki ilişki araştırıldı. Bilateral tutulumu olan 31 olguda (%62) HLA B51 pozitifliği saptanırken, unilateral 19 olguda (%38) HLA B51 pozitif bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sistemik cyclosporin-A tedavisi gereken olgularda (30 olgu), HLA B51 pozitifliği %70 iken diğer grupta (20 olgu) bu oran, %65 idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktur. ($p>0.05$).

Sık atak geçiren grupta (16 olgu) HLA B51 %68.8 oranında pozitifken nadir atak geçiren grupta, %67.6 oranında pozitif bulundu ($p>0.05$).

Görme keskinliği 0.1'in altında olan 37 gözde HLA B51 pozitifliği oranı %56.8 iken, 0.1 ve üzerinde görmesi olan 63 gözde bu oran %20.6 idi. Tam konulduğundaki görme keskinliğinin 0.1'in altında olması ile HLA B51 pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı idi ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Behçet hastalığının etyolojisi ve patogenezi bugün net olarak bilinmemekle birlikte immünogenetik yatkınlığın önemli bir etken olduğu kabul edilmektedir.

HLA ve hastalık gelişimi arasındaki en akla yatkın ilişki, bazı HLA moleküllerinin viral veya otolog peptidleri belirli T hücre reseptörlerine sunacak şekilde iyi donatılmış olduğu hipotezidir⁴. Bu konuda yapılan kapsamlı bir araştırmada, Behçet hastalığına yatkınlığa

yol açan primer ve primordial gen veya genlerin HLA sınıf II gen bölgesine değil, sınıf I bölgesinin HLA B loküsüne çok yakın olduğu öne sürülmüştür¹³.

HLA B5 ve onun subgrubu HLA B51'in Behçet hastalığı ile ilişkisi bir çok ülkede yayınlanmıştır. İlk kez 1973'te Japonya'da Ohno ve ark.¹. Türkiye'de Soylu⁵, Yazıcı⁶, Azizlerli¹⁴, Erkılıç¹⁵, Almanya'da Zierhut ve ark.⁹ ve İrlanda'da Kilmartin ve ark.⁷. Behçet hastalarında HLA B5 ve HLA B51'in varlığını araştırmışlardır. Bizim çalışmamızda da hasta gruptaki HLA pozitifliğinin, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek oranı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Belli bir antijeni taşıyan kişinin, aynı doku grubu antijeni taşımayan kişiye göre, belli bir hastalığı gösterme oranı olarak tanımlayabileceğimiz relatif risk (RR), bizim çalışmamızda 8 olarak bulundu. Bu oran, Erkılıç ve ark.'nca 5.33¹⁵. Kilmartin ve ark.'nın çalışmasında 6.3⁷, Keskinbora ve ark.'nın yayınlarında 8.75 bulundu¹⁶. Baricordi ve ark.'nın İtalya'da yaptığı çalışmada RR 16.03¹⁷. Tova ve ark.'nın İsrail'deki çalışmalarında 17.1 bulunmuştur⁸.

HLA ve üveit ilişkisini inceleyen bir başka yayında ise Türkiye'deki olgularda RR 12, İngiltere'de ise 2 olarak verilmiştir. Bu nedenle, HLA B51'in Behçet hastalığındaki tanısıl değerlerinin önemli fakat kısıtlı değerde olduğu, örneğin Birdshot koroidoretinopatideki gibi yüksek oranlar vermediği görülmektedir⁴. Ayrıca bu pozitiflik, ülkeden ülkeye de değişim göstermektedir.

Çalışmamızda, diğer yayınlarda olduğu gibi erkek olgularda Behçet hastalığının sık olmasına karşın, HLA B51'in cinsler arası dağılımında fark bulunamadı ($p > 0.05$). Ayrıca

Behçet hastalığı tanısının alındığı yaş ve olgunun sistemik cyclosporin-A kullanması ile HLA B51'in pozitif bulunması arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$). Bu sonuç, Kilmartin ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu bulundu⁷. Ancak bu yayından farklı olarak biz, görme keskinliği düşük olan grupta HLA B51'in anlamlı olarak yüksek bulunduğunu gördük ($p < 0.001$). Bilateral göz tutulumu ile başvuran olgularda da benzer olarak HLA B51'in yüksek oranda pozitif oluşu, bize B51 pozitifliğinin kötü prognoz lehine bir bulgu olabileceğini düşündürdü. Matsuki ve ark.'nın yayınında sık atak geçiren Behçet olgularında HLA B51 sıklığının fazla olduğu kaydedilmiştir¹⁸. Soylu ve ark.'nın çalışmasında da HLA B51'in Behçet hastalarının görme programında negatif'in faktör olabileceği belirtilmiştir⁵.

Sonuç olarak; HLA B51 pozitifliğinin hastalığın prognozunu göstermedeki rolü tartışmalıdır, ancak semptomatik olgulardaki antijen pozitifliği Behçet hastalığı tanısı koymada yardımcı bir faktör olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ohno S, Aoki K, Suguura S, Nakayama E, et al HLA B5 and Behçet's disease . Lancet 1973;2:1383.
2. Nussenblatt RB. Behçet's discase. In: Nussenblatt RB, Whitcap SM, Palestine AG, eds. Uveitis: fundamentals and clinical practice 2nd ed. St. Louis: Mosby , 1996:334-53.
3. Gülmezoğlu E, Ergüven S. Antijenler In : Gülmezoğlu E, Ergüven S. Immunoloji. Ankara Hacettepe-Taş, 1994:3-40.
4. Feltkamp TEW. HLA and uveitis. International Ophthalmology 1990;14:327-333.
5. Soylu M, Ersöz TR, Erken E. The association between HLA B5 and ocular involvement in Behçet's discase in Southern Turkey. Acta Ophthalmol 1992;70:786-9.

- 6.Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Müftüoğlu A. The combined use of HLA B5 and the patergy test as a marker for Behçet's disease in Turkey. *J Rheumatol* 1980;7:206.
- 7.Kilmartin DJ, Finch A, Ackeson RW. Primary association of HLA B51 with Behçet's disease in Ireland *British Journal of Ophthalmology* 1997;81:649-53.
- 8.Tova C, Sara P, et al HLA B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behçet's Syndrome. *The American Journal of Medicine* 1987;83:666-72.
- 9.Zierhut M, Saal J, et al. Behçet's disease: Epidemiology and eye manifestations in German and Mediterranean patients. *Ger J Ophtalmol* 1995;4:246-51.
- 10.Ramalho-Sonza P, D'Almeida MF, et al. Behçet's Disease in Potugal *Acta Med Port* 1991;4(2):79-82.
11. Mizuki N, Ohno S, et al A strong association between HLA B5101 and Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 1997;50(1):57-60.
- 12.International Study Group for Behçet's Disease, Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- 13.Mizuki N, Inoko H, Tanaka H, et al. Human leucocyte antigen serologic and DNA typing of Behçet's disease and its primary association with B51. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3332-40.
- 14.Azizlerli G, Aksungur VL, Sarıca R, Akyol E, Ovul C. The association of HLA B5 antigen with specific manifestations of Behçet's disease *Dermatology* 1994;188(4): 293-5.
- 15.Erkılıç K, Patiroğlu T, Doğan H, Mirza E, Çağıl N. Behçet hastalığında HLA antijenleri ve organ lezyonları ile ilişkileri *Retina-Vitreus* 1996;4(3):625-9.
- 16.Keskinbora K, Mudun AB, Ayoğlu I ve ark. Behçet hastalığında HLA antijenleri. *Retina-Vitreus* 1995;3(2):170-6.
- 17.Baricordi OR, Sensi A. Behçet's disease associated with HLA B51 and DRW52 antigens in Italians. *Human Immunology* 1986;17(3):297-301.
- 18.Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, et al. HLA antigens in Behçet's disease with refractory ocular attacks. *Tissue Antigens* 1987;29:208-13.