

GRAVES HASTALIĞININ DOKU ANTİJENLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hakkı POLAT*, Dr. Nurşen DÜZGÜN**, Dr. Ahmet KAYA*, Dr. Güner TOKGÖZ*

* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA, **A.Ü.T.F. İmmunoloji Anabilim Dalı, ANKARA.

ÖZET

Graves hastalığı olan 27 vakada HLA-A, -B, -C, DR antijen dağılımı araştırıldı. Hasta grubundaki HLA-DR₃ frekansında (%18.51) 50 kişilik kontrol grubuna göre (%4) anlamlı farklılık ($P<0.05$) bulunmuştur. Relatif risk 5.45 olarak hesaplanmıştır. Yapılan birçok çalışmada Avrupalı ve Kuzey Amerikalı Graves hastalarında HLA-DR₃ ve B₈ fenotiplerinin daha sık olduğu tespit edilmiştir (3,4). Bizim sonuçlarımız beyazlarda tespit edilen bu sonuçlarla uyumluluk göstermektedir (1,3,4,5,6,13,14,15). Türkiye 'de aynı konu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır (13,14,15). Bu çalışmalardan birinde Graves hastalığı ile HLA-DR₃, DR₄ ve DR₁₀ beraberliği anlamlı bulunmuştur (14). Türkiye'de yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile bizim sonuçlarımız uyumluluk göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, HLA antijenleri, Türk toplumu.

SUMMARY

HLA immunogenetic Heterogeneity in Turkish Patients with Graves Disease.

Twenty seven Turkish patients with graves disease were typed for HLA-A- -B, -C, -DR antigens. There was a significant increase in HLA-DR₃ antigens frequency (% 18.51) compared with fifty Turkish controls (%4).

Our findings support previous reports for immunogenetic heterogeneity in patients with toxic Graves disease in American whites HLA-DR₃ association was well recognised in most reports (1). HLA associations in Graves 'disease is stronger with HLA-DR loci than with HLA-B loci (1). We analyzed HLA distribution in our Turkish patients to evaluate the possibility results of previous reports of Turkish Graves 'disease, except for one (13,14,15). In the later, HLA-DR₃, DR₄-DR₁₀ association was documented ('4).

Key Words: Graves 'disease, HLA system, Turkish people.

GİRİŞ

Graves hastalığı; diffüz tiroid hiperplazisi, tirotoksikozis, infiltratif oftalmopati ve dermopati ile karakterize, diğer çeşitli otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, immünopatolojik özellikler gösteren bir hastalıktır. Etiyopatogenesinde genetik faktörlerin de rol oynadığı ve bazı HLA tiplerini taşıyan ki-

şilerde daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Avrupalı ve Kuzey Amerikalı Graves hastalarında HLA-DR₃ ve B₈ fenotiplerinin daha sık olduğu tespit edilmiştir (3,4). Yunanlılarda HLA-B₈, Çinlilerde, HLA-BW₄, Japonlarda HLA-BW₃₅ ve B₅, Hintlilerde HLA-DQW₂, -8 ve A₁₀ fenotiplerinin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.

Biz de Graves hastalarımızda HLA-A, -B, C, -ve -DR antijen sıklığını araştırdık. Sonuçlarımızı literatürdeki sonuçlar ile Türkiye'de diğer merkezlerde yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırdık.

MATERYAL VE METOD

Graves hastalığı tanısı alan 27 vaka çalışmaya alınmıştır. Olguların 10'u erkek, 17'si kadın olup, erkeklerin yaş ortalaması 40.8 3.09 kadınların yaş ortalaması 38.03 1.84 yıl bulunmuştur.

Hastaların teşhisi, klinik ve laboratuvar bulgularına dayandırılarak yapıldı. Hastaların hepsinde oftalmopati mevcuttu. Ekzaftalmus teşhisi için oftalmometre kullanılmış olup, 20 Hertel üzerindeki proptizis esas alınmıştır. Ancak, klinik olarak irritasyon, kemozis ve perioftalmik ödem olması da bir kriter olarak kullanılmıştır. Hastaların hepsinde başlangıçta tiroid sintigrafisi ve palpasyon muayenesi ile diffüz tiroid büyümesi, tiroid fonksiyon testleriyle de hipertiroidi tespit edilmiştir. İleri takiplerinde tedavi ile ötiroid hale geldikleri gözlenmiştir. 27 hastanın 19'unda tiroid anti-mikrozomal antikor (anti-m) pozitif bulunmuştur.

HLA anijenlerinin tayini, Behring Werke Enstitüsünden temin edilen serumlar ile A.Ü. Tıp Fakültesi immünoloji laboratuvarında çift basamaklı lenfositotoksitate yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Kontrol grubu klinik muayene hiçbir patolojik bulgu göstermeyen, tiroid fonksiyonları normal, anti-m negatif kişilerden oluşturmuştur.

Elde edilen bulgular Khi-Kare ve Fisher Exact testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1'de gösterildiği gibi HLA-DR3 frekansında (%18.51) kontrol grubuna göre (%4) belirgin bir artış gösterilmiştir ($P<0.05$). HLA-A, -B, C lokuslarında önemli bir fark gösterilmemiştir.

TARTIŞMA

Graves hastalığı; diffüz tiroid hiperplazisi, ti-

Tablo 1.

Hasta Sayısı	Kontrol grubu (n=50)	Hasta (n=27)
HLA-DR1	10 (%20)	5 (% 18.51)
HLA-DR2	8 (% 16)	8 (%29.62)
*HLA-DR3	2 (%4)	*5(%18.51)
HLA-DR4	8 (%16)	3 (%11.11)
HLA-DR5	13(%26)	9 (% 33.33)
HLA-DR7	7(%14)	3 (%11.11)
HLA-DRW6	1(%2)	--

* ($P<0.05$)

rotoksikozis, infiltratif oftalmopati ve dermopati ile karakterize otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Graves hastalığında, diğer otoimmün tiroid hastalıklarında olduğu gibi, otoimmünitenin mevcudiyetini gösteren tiroid sensitif B lenfositlerinin varlığı sözkonusudur. Graves hastalığında immünoglobulin G (Ig G) tipi antikorların immünolojik anormalliklerden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bunlar, tiroid stimule edici hormon (TSH) reseptörlerine, tiroid plazma membran komponentlerine veya bölgelerine karşı oluşan antikorlardır (16).

TSH resöptörlerine karşı oluşan antikorlar tiroid membran üzerindeki tamamlayıcı antijenik bölgeye bağlanıp orada Adenylase cyclase'ı aktive ettiği düşünülmektedir. Böylece başlayan bir dizi reaksiyonlarla tiroid büyümesine, vaskularitenin artmasına, hiperfonksiyona sebebiyet vermektedir (16).

Graves hastalığında immünopatogenezinde hipertiroididen sorumlu muhtemel hücre sel immünitenin de rol aldığı düşünülmüştür. Gravesli hastaların lenfositleri in vitro olarak mitojenlerle uyarıldığında salgılanan IgG nin tiroidi stimüle ettiği gösterilmiştir. Graves hastalığının meydana gelmesinde T supressor hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan devamlı bozuk bir genetik denetim varlığı düşünülmüştür (17,18).

Graves hastalığının genetik olarak belirlenen bir immünolojik bozukluk sonucu ortaya çıktığı görüşü önem kazanmasından sonra bu yöndeki araştırmalar süratle çoğalmıştır. Class I (HLA-A, B, C) ve Class II (HLA-D/DR) grubunun antijenlerin T hücrelerine sunulmasında ve hücreler arasındaki ilişkide önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. Son zamanlarda HLA-DR antijenlerinin Graves hastalığında tirositler üzerinde gösterilmiştir. İmmun cevaplar HLA-DR ihtiva eden hücreler tarafından başlatılmaktadır. Böylece tirositler kendilerini antijen olarak T hücrelerine sunmaktadır (17-18).

Graves hastalığında hereditenin rolünü araştırmak için yapılan HLA çalışmalarında farklı etnik gruplarda farklı haplotiplerin daha sık bulunduğu dikkat çekmiştir. Kuzey Amerikalı beyazlar ve Avrupa ülkelerinde HLA-B₈, HLA-DR₅, -BW₃₅ ve DR₅ (1,3,4,5,6) Çinlilerde HLA-BW₄₆ (7). Japonlarda ilk çalışmalardan HLA-BLW₃₅ ve HLA-B₅ (8) daha sonra HLA-BW₄₆, BW₄₈, DR_{w8}, DQ_{w4} (9), Siyah Amerikalılarda ve Kuzey Nizeryalılarda HLA-B₇(9) Hintlilerde HLA-A₁₀, HLA-B₈ ve HLA -DR₃ ve HLA-DQ_{w2} antijenleri (9) daha sık bulunmuştur.

Beyazlarda HLA-DR3 beraberliği belirgin ola-

rak gösterilmiştir (2). Bazı çalışmalarda HLA-DR₃ antijeni taşıyan Gravesli hastaların tedaviye iyi cevap vermediği ve relaps oranının yüksek olduğu gözlenirken (11) diğer çalışmalar böyle bir ilişkiyi bulamamıştır (12).

Türk toplumunda da çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalar arasında belirgin bir uyum görülmemektedir. Bir çalışmada HLA-B₅, B₃₅, B₇, B₂₇ fenotipleri anlamlı oranda yüksek bulunmuş (13) diğer bir çalışmada HLA-DR₃, DR₄ ve DR₁₀ doku grupları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (4). diğer bir çalışmada ise HLA-A₁₁, A₉, B₅, DRW₅₃, DR-W₅₂, DQW₁ ile anlamlı beraberlik tespit edilmiştir (15).

Bizim çalışmamızda HLA-DR3 ile anlamlı beraberlik tespit edilmiştir. Diğer HLA-A,- B, -C ile herhangi bir anlamlı beraberlik tespit edilememiştir. Bu sonuç Türkiye'de yapılan çalışmalardan sadece birisi ile kısmi uyumluluk göstermektedir (14). Daha önce beyaz ırklarda yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (2). Vaka sayısının sınırlı olması bir genel sonuç çıkarmaya engel teşkil ettiği kanaatindeyiz. Daha çok sayıda Graves'li hasta çalışmaya alınması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Farid NR, Stenszky V. Graves disease. In: Farid NR, ed. Immunogenetics of endocrine disorders. New York: Alan R Liss, 1988: 223.
2. Semana G, Allan H, Quillivic F. et al. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) defines a Graves' disease associated DR3 Subtype: Involvement of DR-DQ segment. In: Depont B. ed. immunobiology of HLA. Volu New -York: Springer -Verlag. 1989: 410.
3. Farid, N. R. Thompson. C.: HLA and autoimmune endocrine disease. Moleculer Biology and medicine, 3: 85-97, 1986.
4. Dahlberg P.A., Holmlund G, Karlosen FA, Safwenberg B.: HLA-A, -B, -C and DR atigens in patiens with Graves' disease and their correlation with sign and Clinical coure. Acta Endocrinologica. 97: 24-27, 1981.
5. Sergott RC, Felberg NT, Savino PJ, Blizzard J. J, Schatz NJ, Sanford CA: Association of HLA antigen BW35 with severe Graves' ophthalmopathy. Investigative ophthalmology and visual science 24: 124-127, 1983.
6. Schleusener H, Scherthamer G, Mayr WR, Kotulla P, Begner V, Finke R, Meinhold H, Koppenhagen K, Wenzel KW, : HLA-DR3 and HLA-DR5 associated thyrotoxicosis, two different types of toxic diffuse goitre. Journal of Clinical Endocrinology and metobolism, 56: 781-785, 1983.
7. Hawkins BR, MAJTC- LAM KSL, WANG, CLL, Yeung RTT: Association of HLA antigen with thyrotoxic Graves' disease and periodič paralysis in Houg Kong Chinese. Clinical Endorinology, 23: 245-252, 1985.
- 8) Kawa A, Naka mura S, Nakasawam, Sakaguchi S, Kavabata T. Maeda Y, Kaneshisa T.: HLA-BW35 and B5 in Japanese patients with Graves' disease Acto Endocrinologica, 86: 754-757, 1977.
9. Inove D, Sato K, maeda M. Inoko H, Tsuji K, Mori T, Imura H.: Genetic differences shown by HLA typing among japanese patient, with euthyroid Graves' ophthalmopathy Graves disease and Hashimoto's Thynoiditis: genetics characteristics of euthyroid Graves ophthalmopathy Clin. Endocrinal 34: 57-62, 1991.

10. Mc Gregor Am, Smith BR, Hall R, Peterson MM, Millet M, Devar PJ: Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease Lancet, 1: 1101-1103, 1980.
12. Schleusener H, Schmander J, Holl G, Badenhoop K, Hensen J, Finker Scherthaner G, Mayr wR, Kotulla P: Do HLA -DR typing and measurement of TSH- resepter antibodies help in the prediction of the clinical course of Graves thyrotoxicosis after anti thyroid drug treatment Acta Endocrinal (coponh) 281 (Suppl): 318-324, 1987.
13. ÖZATA M, ve arkadaşları Graves hastalarında HLA-A, -B ve -C antijenleri VED I kongresi, İzmir, (1), S: 31-38, 1991.
14. AKÇAY G ve arkadaşları Graves Hastalığı ile HLA Grupları arasındaki ilişki. XVII. Kongresi VED- Ankara, S: 36, 1994.
15. AZEZCİ A, ve arkadaşları: Graves' hastalığında HLA Doku Grupları VED Kongresi Bursa, s: 207-1992.
16. INGBARS S.: Tyroid gland in Williams. The text book of Endocrinology Ed. Wilson and Poster W. Saunders Co. P: 734-748-806. 1993.
17. OKİTA N., Row V., Valpe R.: Supressor T. lymphocyte deficiency in Graves disease and Haskimoto thyroiditis D. Clin Endocrinal metab. 52: 528-533, 1981.
18. HANA FUDA T., et al: Aberrant expresion of HLA-DR antigens on the thyrocytes in Graves disease: Relevance for autoimmunity Lancet, 2: 1111-1115, 1983.