

Behçet Hastalığında HLA Antijenleri ve Organ Lezyonları ile İlişkileri*

Kuddusi ERKILIÇ¹, Türkan PATIROĞLU², Hakkı DOĞAN³, Ertuğrul MİRZA⁴, Nurullah ÇAĞIL⁵

ÖZET

Behçet hastalığında HLA antijenleri ve bunların spesifik organ lezyonları ile ilişkilerini araştırmak amacı ile 40 hastanın HLA antijenleri saptandı. Hastaların yaşı 15-47 (ort 31.4) arasında idi. Bunların 22'si erkek, 18'i kadındı. Sağlıklı 50 bireyin HLA antijenleri de kontrol grubu olarak alındı. Hastaların %92.5'inde aftöz lezyon, %82.5'inde genital ülserasyon, %70'inde göz tutulumu, %87.5'inde deri lezyonları ve %55'inde eklem tutulumu saptandı. Göz tutulumu erkeklerde kadınlara göre daha sık bulundu (ki-kare=4.6,p<0.05) ancak diğer bulgular yönünden cinsler arasında fark görülmedi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında HLAB51 (%75,p=0.01,RR=5.33), DR8(%17.5,p=0.04,RR=5.09)ve DQ7(%32.5,p=0.05,Rr=2.95)artan; B18 (p=0.02,RR=0.11)ve DO2 (p=0.04,RR=0.31)ise azalan frekansta bulundu. HLA antijenlerinin gerek spesifik organ lezyonları, gerekse cinsiyet ile ilişkisi görülmedi. Behçet hastalığında HLA antijenlerinin rolü olduğu ancak bu hastalıktaki spesifik organ tutulumu belirlemede etkili olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Behçet hastalığı, HLA antijenleri, HLA B51, HLA DR8, HLA DQ7

SUMMARY

HLA ANTIGENES AND THEIR ASSOCIATIONS WITH ORGAN LESIONS IN BEHCET'S DISEASE

Frequencies of HLA antigens and their relationship with specific organ involvements in Behçet's disease were investigated. Forty patients with Behçet's disease between the ages of 15-47 were taken into the study. Eighteen of patients were female and 22 were male. HLA antigens of 50 healthy individuals were taken as control group. Specific organ involvements of the patients were as follows: aphtous ulcers were present in 92.5%,genital ulcers in 82.5%, ocular involvement in 70%, skin lesions in 87.5%.and joint involvement in 55%. Ocular involvement was mora frequent in males (male/female ratio:2.2/1, chi square:4.6,p<0.05). There was sex difference in other organ involvements. The patients had higher frequencies of HLA B51, DR8 and DQ7 and lower frequencies of HLA B18 and DQ2 than the controls.

HLA antigens showed any relationship with neither specific organ lesions nor sex of the patients. In conclusion, HLA antigens have a role in Behçet's disease but they have no effect on determination of specific organ involvement. *Ret-Vit 1996;3:625-29*

Key Words : Behçet's disease, HLA antigens, HLA B51, HLA DR8, HLA DQ7.

Behçet hastalığı, belirli genetik faktörlerin etkisi altında virüs, bakteri veya diğer yabancı antijenlerin sebep olduğu düşünülen sistemik bir vaskülitir. Tekrarlayan göziçi enflamasyonu, oral ve mukozal ülserasyonlarla karakterizedir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz, Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde, özellikle Japonya'da diğer ülkelere göre daha sık

tır. Coğrafik yönden değerlendirdiğinde ise görülme sıklığı 30-45 derece kuzey enlemleri arasında ve tarihi İpek Yolu'na uyar^{1,2}. Hastalık genellikle 20-40 yaş arası erişkinlerde görülür. Sıklıkla şu organ lezyonlarına rastlanır; oral aftöz ülserler%98, cilt lezyonları %90, genital ülserler %80 ve göz lezyonları %79. Hastalığın ve özellikle de göz tutulumunun erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir¹.

HLA antijenlerinin rolü tam olarak açıklık kazanmamış olmakla birlikte Behçet Hastalığının çeşitli etnik gruplarda HLAB51 ile kuvvetli birlikteliği gösterilmiştir. Ancak B51'in kendisinin mi yoksa HLA B geni etrafında

*V. Ulusal Behçet Kongresinde Sunulmuştur.

1. Yrd. Doç. Dr. Erciyes Üni. Tıp Fak. Göz Has. ABD.

2. Prof. Dr. Erciyes Üni. Tıp Fak. İmmünoloji ABD.

3. Doç. Dr. Erciyes Üni. Tıp Fak. Göz Has. ABD.

4. Prof. Dr. Erciyes Üni. Tıp Fak. Göz Hast.

5. Arş. Gör. Dr. Erciyes Üni. Tıp Fak. Göz Has. ABD.

Organ tutulumu	Hasta sayısı	Oran %
Aftöz lezyonlar	37	92.5
Genital ülserler	33	82.5
Göz tutulumu	28	70.0
Deri lezyonları	35	87.5
Eklem tutulumu	22	55.0

Tablo 1. Behçet hastalarında spesifik organ lezyonlarının görülme sıklığı (n=40)

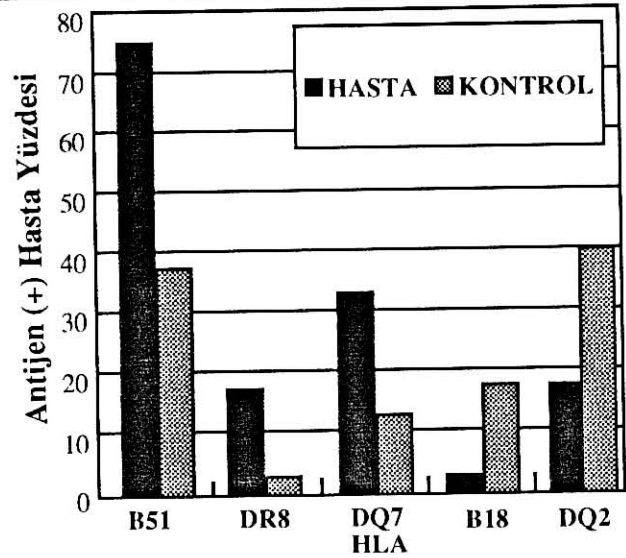
yerleşmiş başka bir genin mi hastalığa predispozisyon sağladığı tam olarak anlaşılammıştır^{2,3}. Bu nedenle halen HLA class I ve II antijenleri ve bunların altgrupları ayrıntılı araştırılmaktadır.

Kliniğimizde takip ettiğimiz ve çoğunluğu Orta Anadolu'da yaşayan Behçet hastalarının HLA class I ve II antijenlerini tesbit ederek, bunların hastalıkla ve spesifik lezyonlarla ilişkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 15-47 (ort.31.4) arasında 40 Behçet hastası değerlendirmeye alındı.

Hastalarımızın 22'si erkek, 18'i kadındı. Değerlendirmede "Behçet's Disease Research Committee of Japan"ın teşhis kriterleri esas alındı¹. HLA Class I ve II antijenleri Terasaki mikrolenfosit toksisite yöntemi ile saptandı. Çeşitli nedenlerle HLA antijenleri tesbit edilen sağlıklı 50 birey kontrol grubu olarak alındı. Behçet hastalarında HLA antijenlerinin dağılımı yanısıra bu antijenlerin spesifik organ lezyonları ve cinsiyet ile ilişkileri değerlendirildi.



Grafik 1. Frekansı artan ve azalan HLA antijenlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki oranlarının karşılaştırılması

İstatistiksel analiz Fisher'in kesin Ki-kare testi ve düzeltilmiş Ki kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hastaların 22'si (%55) inkomplet, 18'i (%45) komplet Behçet hastası idi. Erkek/kadın oranı 1.2 bulundu.

Hastalardaki spesifik organ lezyonlarının dağılımı Tablo 1 de verilmektedir. Tablo 2 de ise frekansı değişen HLA class I ve II antijenlerinin spesifik organ lezyonlarına göre dağılımları görülmektedir.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırılarak sıklığı artan ya da azalan antijenler saptandı.

Buna göre HLA B51, DR8 ve DQ7'de artma; B18 ve DQ2'de ise azalma tespit edildi (Grafik 1). B51 ve DR8'in tüm spesifik organ lezyon gruplarında, DQ7'nin ise sadece göz tu-

HLA Tipi	Kontrol %	Hasta		Aft		Genital Ülser		Göz Tutulumu		Deri Tutulumu		Eklem Tutulumu	
		%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR	%	RR
B 51	36	75	5.3	78	6.4	79	6.6	75	5.3	77	6.0	68	3.8
DR 8	4	17.5	5.9	19	5.6	18	5.3	21	6.5	20	6.0	23	7.1
DQ 7	14	32.5	3.0	32	-	10	-	35	3.41	28	-	32	-
B 18	18	2.5	0.1	3	0.1	3	0.1	4	-	3	0.1	5	-
DQ 2	40	17.5	0.3	19	-	21	-	7	0.1	17	0.3	23	-

RR : Rölatif risk.

Tablo 2. Frekansı değişiklik gösteren HLA antijenleri ve bu antijenlerin genel hasta grubu ve organ lezyonlarındaki sıklığının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Aft		Genital Ülser		Göz Tutulumu		Deri Tutulumu		Eklem Tutulumu	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Erkek (n=22)	91	9	77	23	86	14	82	18	50	50
Kadın (n=18)	94	6	89	11	50	50	94	6	61	39
p değeri	>0.05		>0.05		<0.05		>0.05		>0.05	

Tablo 3. Behçet Hastalığındaki organ lezyonlarının cinsiyet ilişkisi (%)

tulumu olan grupta kontrol grubuna göre artmış olduğu ve yüksek rölatif risk (RR) taşıdıkları görüldü. HLA B18 sıklığı göz dışında diğer spesifik organ lezyonlarında az bulunurken, DQ2 sıklığının sadece göz ve deri lezyonu olan gruplarda azaldığı saptandı Tablo 2.

Frekanslarında değişiklik görülen HLA antijenlerinin cinsiyet ve organ lezyonları ile ilişkileri incelendi ve ne cins ne de spesifik organ lezyonu yönünden farklılık görülmedi (Tablo 3-4). Göz tutulumu erkeklerde daha sık görülürken ($p<0.05$), diğer organ tutulumlarında cinsiyetin önemli olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Behçet Hastalığında HLA antijenleri çok araştırılmış ve B 51'e sık rastlanmıştır. Böylece hastalığın HLA sisteminin son bölgesinde yerleşmiş bir veya daha fazla genetik faktör tarafından kontrol edilebileceği düşünülmüş ve bu nedenle HLA antijenleri ile ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir^{1,2}.

Mizuki ve ark. Behçet Hastalığında HLA B51'i yüksek (%57.1) DQ1'i ise düşük (%47.7) bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise aynı antijenlerin sıklığı sırasıyla %14.3 ve

%70.7 bulunmuştur. Aynı çalışma grubu PCR-RFLP (polimerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism) genotipleme ile Class II sisteminde herhangi bir fark tespit etmemişlerdir². Keskinbora ve ark.⁴. HLA B51'i Behçet Hastalarında %62, Kontrol grubunda ise %16 sıklıkta bulurken, Azizlerli ve ark.⁵. kontrol grubunda B51 sıklığını %30 Behçet Hastalarında ise %77 bulmuşlardır. Bu üç çalışmada B51 için RR sırasıyla 8.7, 7.9 ve 7.8 olarak hesaplanmıştır. KeskinBORA ve ark.⁴. ayrıca A24 ve A25'i Behçet Hastalarında yüksek, DR11 (5)'i ise düşük bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda HLA B51 sıklığı hastalarda %75 iken, kontrol grubunda %36 bulundu ($p=0.01, RR=5.33$). DR8 ise hastalarda %17.5, kontrollerde %4 ($p=0.04, RR=5.09$) sıklıkta görüldü. Ayrıca DQ7 de Behçet hastalarında (%32.5) kontrol grubuna (%14) göre anlamlılık sınırında. yüksek bulundu ($p=0.05, RR=2.95$). Yine biz hastalarımızda B18 ve DQ2 frekansının azaldığını gördük (B18 için $p=0.02, RR=0.11$ ve DQ2 için $p=0.04, RR=0.31$).

Mizuki'nin düşük sıklıkta bulduğu DQ31

	Aft+ 37	Aft- 3	G.üls.+ 33	G.üls.- 7	Göz+ 28	Göz- 12	Deri+ 35	Deri- 5	Eklem+ 22	Eklem- 18
B51	29 $p>0.05$	1	25 $p>0.05$	5	21 $p>0.05$	9	27 $p>0.05$	3	15 $p>0.05$	15
DR8	7 $p>0.05$	0	6 $p>0.05$	1	6 $p>0.05$	1	7 $p>0.05$	0	5 $p>0.05$	2
DQ7	12 $p>0.05$	1	10 $p>0.05$	3	10 $p>0.05$	3	10 $p>0.05$	3	7 $p>0.05$	6
B18	1 $p>0.05$	0	1 $p>0.05$	0	1 $p>0.05$	0	1 $p>0.05$	0	1 $p>0.05$	0
DQ2	7 $p>0.05$	0	7 $p>0.05$	0	2 $p>0.05$	5	6 $p>0.05$	1	5 $p>0.05$	2

+ : Olan, - : Olmayan

Tablo 4 . Behçet hastalığında frekansı değişen HLA antijenlerinin spesifik organ tutulumu ile ilişkisi (n : 40)

ile Keskinbora'nın düşük sıklıkta bulunduğu DR11 5 bizim hastalarımızda kontrol grubuna göre normal sıklıkta bulundu.

Hastalarımızda sadece göz lezyonlarının cinslere göre farklı olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü saptandı (Kikare=4.6,p<0.05). Sakamoto ve ark. erkeklerde hastalığın daha sık olduğunu ve görsel prognozun erkeklerde daha kötü olduğunu vurgulamışlardır⁶. Tezel göz tutulumlu Behçet Hastalarında erkek/kadın (E/K) oranını 2.6 olarak bulmuştur⁷. Bizim çalışmamızda genel olarak (E/K)oranı 1.2 iken göz tutulum grubunda bu oranın 2.2 olması da hastalıkta göz bulgularının erkeklerde daha sık ortaya çıktığı fikrini desteklemektedir. Diğer organ lezyonları cinsler arasında fark göstermemiştir. Ayrıca HLA antijenlerinin dağılımı ner iki cinste de benzer sıklıkta bulunmuş cinsler arasında fark görülmemiştir. Bu sonuç göz tutulumun erkeklerde daha sık görülmesinde en azından HLA antijenlerinin etkisi olmadığını ve başka faktörlerin araştırılması gerekliliğini göstermektedir.

Spesifik organ lezyonlarının frekansı değişen antijenlerle ilişkileri değerlendirildiğinde frekansı artan B51, DR8 ve DQ7 ile frekansı azalan B18 ve DQ2'nin aynı spesifik organ lezyonları olan ve olmayan Behçet Hastalarında benzer oranda görüldüğü anlaşılmıştır. Bu sonuç spesifik organ lezyonlarının belirlenmesinde HLA antijen sisteminin rolünün olmadığını düşündürmektedir. Literatürde özellikle B51'in değişik organ lezyonları ile ilişkisini inceleyen yayınlar vardır. Bazı yayınlarda B51'in göz tutulumda sık görüldüğü belirtilmesine karşın⁸, bazılarında da bu antijenin varlığının klinik tabloyu ağırlaştırdığı belirtilmektedir⁹. Hamza ve ark.¹⁰, Wechsler ve ark.¹¹ Behçet hastalarında HLA B5 antijenin üveitli hastalarda üveitli olmayanlara göre daha sık olduğunu belirtmektedirler. Müftüoğlu¹² ise Behçet hastalarında organ lezyonlarının B51 antijeni ile ilgisinin olmadığını vurgulamaktadır. Yine Azizlerli ve ark.⁵ B5'i göz tutulumu olan hastalarda %76.5, göz tutulumu olmayanlarda ise %77 oranında buldular. Aynı çalışmada B5 ile aft, deri ve eklem bulguları için de bir fark bulunmazken genital ülserler ile B5 arasında olumlu bir ilişki bulundu. Soylu ve ark.¹³ ise göz tutulumu ile B5 arasında bir ilişki olmadığını, ancak B5 varlığının Behçet hastalığında göz tutulumunun şiddetini etkileyebileceğini belirttiler. Bizim sonuçlarımız frekansı değişen antijenlerin spesifik organ lezyonunun gelişip gelişmeyeceğini belirlemede etkili olmadığı görüşünü destekler nite-

liktedir. Örneğin B51,göz tutulumu olan 28 Behçet hastasının 21'inde (%75) mevcut iken, göz tutulumu olmayan 12 Behçet hastasının da 9'unda (%75) mevcuttur. Dolayısıyla antijenlerden hiç biri organ lezyonlarının gelişmesinde etkili olmamaktadırlar.

Sonuç olarak Behçet hastalığında özellikle HLA B51, DR8 ve DQ7 antijenlerinin az görüldüğü ve antijenlerin hastalıkta görülen spesifik organ lezyonlarının ortaya çıkışında etkili veya belirleyici olmadığı saptanmıştır. Ayrıca antijenlerin sıklığı ile cinsler arasında ilişki görülmezken erkek Behçet hastalarında göz tutulumunun daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.

Çok merkezli çalışmalarla Türkiye'de genel HLA dağılımı yanısıra Behçet hastalarının HLA kalıbı belirlenmeli ve bu hastalık için belirli antijenlerin rölatif riski tespit edilerek özellikle tek bir majör semptomu olan ve risk gruplarına dahil bireyler için geleceğe yönelik erken tedbirler alınmasına katkıda bulunulabilir.

KAYNAKLAR

1. Nussenblatt RB, Palestine AG; Behçet's disease and other retinal vasculitides. In Uveitis. Fundamentals and clinical practise. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1989,p 212-47.
2. Mizuki N, Inoko H, Mizuki N,Tanaka H, Kera J,Tsuji K, et al; Human leukocyte antigen serologic and DNA typing of Behçet's disease and its primary association with B51.Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:3332-40.
3. Mizuki N. Inoko H, Ando H, Nakamura S,Kashiwase K,Akaza T, et al; Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens HLA-B*5101.Am J Ophthalmol 1993;116:406-9.
4. Keskinbora K, Mudun AB, Ayoğlu İ, Sönmez G, Carin M, Arslan MO; Behçet hastalığında HLA antijenleri. Ret-Vit, 1995;3:170-6.
5. Azizlerli G, Aksungur VL, Sarıca R, Akyol E, Övül C; The Association of HLA B5 Antigen with Spesific Manifestations of Behçet's Disease. Dermatology 1994;188:293-5.
6. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y; Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. Ophthalmology 1995;102:317-21.
7. Tezel TH, Tezel G; Behçet hastalığında göz tutulum: Sıklık ve risk faktörleri. Oftalmoloji 1993;2:242-9.
8. Oğuz V, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, et al; Valeur prognostique de l'antigene HLA dans les uveites anterieures isolees de la maladie de Behçet. J Fr Ophthalmol 1989;12:431-2.
9. Pezzi PP, Gasparri V, De Liso P, Catarinelli G; Prognosis in Behçet's disease. Ann Ophthalmol 1985;17:20-25.
10. Hamza M, Ben Ayed H, Sohier R, Betuel N; Frequence de l'antigene HLA-B5 au cours de la maladie de Behçet. Nouv Presse Med 1987;7:3263.
11. Wechsler B, Du LTH, Cabane J, Godeau P; Utilite du systeme HLA B5 dans la maladie de Behçet.

- Presse Med 1984;13:285.
12. Müftüođlu A, Yazıcı H, Yurdakul S, Pazarlı H, Özyazgan Y, Tüzün Y, et al; Behçet's disease: Lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981;17:226-30.
 13. Soylu M, Ersöz TR, Erken E; The association between HLA B5 and ocular involvement in Behçet's disease in Southern Turkey. *Acta Ophthalmol* 1992;70:786-789.