

Tip I Diabet ve Diabetik Retinopati Oluşumunda HLA Tiplerinin İncelenmesi

Dilaver ERŞANLI¹, Ferhan OKUR², Yavuz ÖRGE³

ÖZET

Tip I diabetes mellituslu 60 hasta fundus bulgularına göre Fundusu tabii (FT 20 hasta) nonproliferatif diabetik retinopatili (NPDR 20 hasta) ve proliferatif diabetik retinopatili (PDR 20 hasta) olarak 3 gruba ayrıldılar. Bu hastalarda diabet ve diabetik retinopati oluşumunda rol oynadığı ileri sürülen HLA B7, B8, B12, B13, B14, B15, B18, DR3 ve DR4 antijenleri araştırılarak; sağlıklı 60 olgudan oluşan kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırıldı. Diabetli hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığı HLA B7 insidansında azalma, HLA B8, DR3, DR4, DR3/4, insidansında artma olduğu (P<0.05) anlamlı olarak değerlendirildi.

Bu sonuçlar bize HLA B7 insidansının azalması, HLA B8, DR3, DR4, DR3/4 insidansının artmasının Tip I DM riskini arttırdığını, Tip I diabetli hastalarda DR4 pozitif iken DR3 negatifliğinin retinopati riskini arttırdığını düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER : *Tip I Diabetes Mellitus, Diabetik Retinopati, Sınıf I HLA, Sınıf II HLA.*

SUMMARY

60 patients of diabetes mellitus Type I (DM type I) were included to this study. They were classified in three groups on the basis of diabetic retinal pathology. These groups were constituted of 20 patients with any diabetic retinal findings (FT), nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), or proliferative diabetic retinopathy (PDR), respectively. A variety of HLA types including HLA B7, B8, B12, B13, B14, B15, B18, DR3 and DR4 which were suggested to be associated with DM type I and diabetic retinopathy, were studied in DM cases. When compared with the control group of 60 healthy adults, significantly lower incidence of HLA B7 and higher incidence of HLA B8, DR3, DR4, DR3/4 were incidence of HLA B7 and higher incidence of HLA B8, DR3, DR4, DR3/4 were found in three groups of DM (P<0.05). A significant increasing incidence of HLA DR4 positivity and HLA DR3 negativity was ranged from patients with no retinal pathological finding to those with NPDR and PDR (P<0.05). As a result on the basis of these findings, lower incidence of HLA B7, higher incidence of HLA B8, DR3, DR4, DR3/4 were considered as risk factors in the arising and progression of DM type I also, it was concluded that the development risk of retinopathy increased with the negativity of HLA DR3, while HLA DR4 was positive, in DM type I. *Ret-vit 1998; 6: 93-97*

KEY WORDS: *Diabetes Mellitus Type I, Diabetic Retinopathy, Class I HLA and Class II HLA.*

GİRİŞ

Yaklaşık 2000 yıldan beri bilinen Diabetes Mellitus (DM) fizyopatolojisi konusunda birçok çalışmalar yapılmış ve tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır(1). Bir metabolizma bozukluğu olan juvenil diabette pankreas ad-

acık hücrelerine karşı Ig G antikorlarının sentez edilmesi bu hastalığın etyolojisinde otoimmün mekanizmalarının rolünü desteklemektedir (1,2). Bu otoimmün tahrip etyolojik olarak suçlanan faktörlerin başında HLA sistemi gelmektedir. Diabetin retinovasküler komplikasyonlarına diabetik retinopati denilmektedir. Diabetli hastalarda diabetik retinopatiye bağlı körlük sıklığı sağlıklı in-

1- Yrd.Doç.Dr., GATA H.Paşa Eğt. Hst. Göz Kl.
2- Uzm.Öğr., GATA H.Paşa Eğt. Hst. Göz Kl.
3- Prof.Dr., GATA H.Paşa Eğt. Hst. Göz Kl.

sanlara göre 25 kat daha fazladır ve 20-65 yaşları arasında görme kaybının birinci nedenidir. Genç yaşta başlayan diabet retinopatiye bağlı körlük sıklığı sağlıklı insanlara göre 25 kat daha fazladır ve 20-65 yaşları arasında görme kaybının birinci nedenidir. Genç yaşta başlayan diabette retinopati riski daha yüksektir (4,5). Diabetik retinopatilerde klinik başlıca 2 ana gruba ayrılmaktadır.

1. Nonproliferatif veya background diabetikretinopati (NPDR).
2. Proliferatif veya Malign diabetik retinopati (PDR).

Çeşitli araştırmacılar HLA sisteminin Tip I DM etyolojisi yanında diabetik retinopati oluşumunda da sorumlu olduğunu düşünmektedirler. Çalışmamızda diabetli ve diabetik retinopatili hastalarda, etyolojide suçlanan HLA antijenlerinin sıklığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza GATA H.Paşa Eğt. Hastanesi Göz Kliniği Retina bölümünde takip edilen Tip I DM li 60 hasta alınmıştır. Kontrol grubu olarak da sağlıklı herhangi bir göz hastalığı ve sistemik hastalığı olmayan 60 gönüllü alınmıştır.

Hastalar; Fundus muayeneleri ve FFA değerlendirmeleri yapılarak fundusu tabii olanlar, nonproliferatif diabetik retinopatililer (NPDR) ve proliferatif diabetik retinopatililer (PDR) olarak 20 şer kişilik 3 gruba ayrılmışlardır.

NPDR grubuna background diabetik retinopati, preproliferatif diabetik retinopatili ve ileri diabetik göz hastalığı olanlar alınmıştır.

Kan Glikoz düzeylerinin retinopati oluşumuna etkisi bilindiğinden glikoze hemoglobin (HbA1c) düzeyi % 8 gr/dl nin üzerinde olan, kan glikoz regülasyonu sağlanmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca belirli HLA tiplerinin bazı otoimmün hastalıklarda yüksek olmasının sonuçları etkileyeceği düşünülerek, diabetle beraber herhangi bir

otoimmün hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

HLA ölçümleri Behring firması tarafından üretilen HLA test serumu ve lenfosit mikrotoksisitesi yöntemi ile yapıldı. Lenfositlerin % 50'den azı parçalanmışsa sonuç negatif, % 50'den fazlası parçalanmışsa sonuç pozitif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda diabet ve diabetik retinopati etyopatogenezinde ençok rol oynadığı öne sürülen HLA B7, B8, B12, B13, B14, B15, B17, B18, DR3 ve DR4 tipleri incelendi. İstatistiksel değerlendirmede X^2 testi kullanılmış olup HLA pozitifliğinin diabet ve diabetik retinopatiye neden olma riski rölatif risk formülü kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmamızda kontrol grubunda 33 erkek 27 kadın mevcut olup yaşları 40-67 arasında (ort: 55 ± 6.7) idi. Tip I diabetli hastalar 23 erkek 37 kadın yaşları 14-65 arasında (ort 42 ± 11.1) hastaların diabet süreleri 5-50 yıl (ort. 22.86 ± 8.5) HbA1c düzeyleri % 7-8 gr/dl (ort 77.59 ± 0.3) bulundu.

Pozitif olarak bulunan sınıf I ve sınıf II HLA tiplerinin gruplarda insidansı tablo 1'de gösterilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diabetli olguların HLA B7 insidansı düşük, HLA B8, DR3, DR4 ve DR3/4 insidansları yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P < 0.05$). Tablo 2'de hastaların rölatif risk oranları toplu olarak görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların fundusu tabii grubu NPDR li ve PDR li gruplarla karşılaştırıldığında sınıf I HLA antigenleri arasında fark bulamadık. ($P < 0.05$). Sınıf II HLA antigenlerinden HLA DR4 insidansı; Fundusu tabii olan gruptan NPDR ve PDR li gruba doğru atarken, HLD DR3 insidansının azaldığını tespit ettik. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($P < 0.05$)

HLA DR3/DR4 oranında bozulma PDR'li grupta en yüksek bulundu.

HLA TIPLERİ	KONTROL GRUBU (N = 60)		DİABETLİ GRUP (N = 60)							
			FUNDUSU TABİ (N = 20)		NPDR (N = 20)		PDR (N = 20)		TOPLAM (N = 60)	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
B7	18	30	2	10	2	10	2	10	6	10
B8	13	21.7	6	30	10	50	8	40	24	40
B12	12	20	4	20	5	25	4	20	13	21.7
B13	2	3.3	1	5	1	5	1	5	3	5
B14	9	15	4	20	4	20	3	15	11	18.3
B15	6	10	2	10	2	10	1	5	5	8.3
B17	6	10	2	10	1	5	1	5	4	6.7
B18	3	5	1	5	0	0	1	5	2	3.3
DR3	15	25	13	65	10	50	7	35	30	50
DR4	15	25	13	65	12	60	14	70	39	65
DR3/4	4	6.7	10	50	8	40	4	20	22	36.7

TABLO 1: Kontrol grubu ve diabetli olgularda HLA tiplerinin insidansı

HLA TIPLERİ	DİABETLİ GRUPTA RÖLATİF RİSK ORANLARI			
	FUNDUSUTABİ	NPDR	PDR	TOPLAM
B7	0.26	0.26	0.26	0.26
B8	1.72	3.62	2.42	2.59
B12	1	1	1.33	1.11
B13	1.54	1.54	1.54	1.54
B14	1.42	1.42	1	1.28
B15	1	1	0.47	0.82
B17	1	0.47	0.47	0.65
B18	1	0	1	0.67
DR3	5.57	3	1.61	3.39
DR4	5.57	4.5	7	5.69
DR3/4	14	9.29	3.50	8.93

TABLO 2: HLA tiplerine göre diabetli olguların rölatif risk oranları

TARTIŞMA

Tip I DM'de sorumlu tutulan HLA sistemi 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan major histokompatibilite kompleksinde

bulunur. HLA olarak adlandırılan immün sistem moleküllerinin genleri sınıf I (ABC) ve sınıf II (D) HLA'yı sentezler. Sınıf I HLA molekülleri tüm nükleuslu hücreler ve trom-

bositlerin yüzeylerinde bulunmasına karşılık sınıf II HLA molekülleri T lenfosit, B lenfosit, monosit ve makrofaj hücre membranlarında yer alır. Sınıf I moleküller bir antijenin CD8 T lenfositler tarafından tanınmasını sağlarken, sınırlı sayıda antijen bağlayabilen sınıf II moleküller antijenin CD4 T lenfositler tarafından tanınmasını sağlar (7,8).

Son yıllarda diabet ve diabetik retinopati etyopatogenezinde HLA antijenlerinin rol oynadığı ileri sürülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmış, çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bizde çalışmamızda Tip I DM ve diabetik retinopati etyopatogenezinde rol oynadığı iddia edilen HLA tiplerini diabetli hastalarda araştırdık.

Becker ve arkadaşlarının Tip I DM'li hastalarda yaptığı araştırmada; HLA B7 insidansı düşük, HLA B8 insidansı yüksek olarak bulunmuş NPDR ve PDR'li gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir(9). Barbosa ve Ark. çalışmalarında (10) 40 yaşın altında juvenil diabetli hastalarda HLA B8, B15, B18 insidansını yüksek, B7 ve B12 insidansını düşük bulmuşlardır. NPDR'li grubun % 20 sinde B7 pozitif iken, PDR li grubun % 7 sinde pozitif olduğunu ve HLA B7 pozitifliğinin PDR riskini 3 kat azalttığını iddia etmişlerdir. Gray ve arkadaşları (11) da yaptıkları çalışmalarda Tip I DM de PDR li grupta B7'yi % 5 NPDR li grupta % 17 sıklıkta bulmuş, retinopatili ve nefropatili 27 olguluk grupta hiçbir olguda B7'yi pozitif bulamamıştır.

Johnston ve arkadaşları (12) 113 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada B8, B15 insidansını yüksek, B14, B17 insidansını düşük bulmuşlardır. NPDR ve PDR'li gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Yukarıda bildirdiğimiz bu çalışmalarda da sınıf I HLA tipleri incelenmiş olup farklı neticeler bildirilmektedir. Son çalışmalar sınıf II HLA tipleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Bu konuda Dornan ve arkadaşları (13) yaptıkları bir ön çalışmada HLA DR4 artışı ile diabetik retinopati oluşumu arasında ilişki ol-

duğunu açıklamışlardır.

Scheinin ve arkadaşları (14) diabetli hastalarda B8, B15, DR4, DR3/4 insidansını yüksek, B7'yi düşük bulmuşlardır. NPDR-PDR grupları arasında fark bulamamışlardır.

Cruickshanks ve arkadaşları (15) Juvenil DM lu hastalarda HLA DR3 ve DR4 sıklığında artış olduğunu DR4 pozitifliğine karşılık DR3 negatifliğinin PDR riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında B7 ve B8 normal bulunmuş olup DR3/DR4 oranının bozulmasının PDR riskini arttırdığını vurgulamışlardır.

Bizde çalışmamızda Tip I DM li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda HLA B7 insidansını düşük, HLA B8, DR3, DR4, DR3/4 insidansını yüksek bulduk. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$).

Çalışmamızda diğer araştırmacılar farklı olarak Fundusu tabii olan (FT) grubu oluşturarak; FT, NPDR ve PDR gruplarını birbiri ile karşılaştırdık. Bu 3 grupta sınıf I HLA antijenleri sıklığı açısından bir fark göremedik ($P>0.05$). Sınıf II HLA antijenlerinden DR4 insidansı FT grubtan NPDR li ve PDR li gruba doğru artarken DR3'ün azaldığını tespit ettik ($P<0.05$). HLA DR3/DR4 oranında bozulma PDR'li grupta en yüksek idi.

Sonuçlarımızın büyük oranda diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu gördük. Bazı araştırmalarda belirli HLA tiplerinin (B7, B15) sıklığının farklı bulunmuş olması bize; belirli genetik yapılı toplumlarda belirli HLA tiplerinin diabet etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürdü.

Elde ettiğimiz sonuçlar son yayınlarda da belirtildiği gibi Tip I DM ve diabetik retinopati gelişiminde sınıf I HLA tiplerinden daha fazla sınıf II HLA tiplerinin rol oynadığını göstermektedir. PDR'li grupta DR4 insidansının artmasına karşılık DR3 sıklığının azalması, bu durumdaki hastaların yüksek risk grubunda kabul edilip daha sıkı takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wellman, K.F., Volk. B.W.: Historical review, the diabetic pancreas. Bailliere Tiodall Book, New York, 10-17. 1977.
2. Atkinson, M.A., Maclaren, N.K.: The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1994. 105: 383-388.
3. Sencer, E.: Şekerli diabetin kliniği. Türk oftalmoloji gazetesi, 1981; 11:298-306.
4. Duke Elder, W.S.; Disease of the inner eye. Text book of ophtalmology 1966. 3:2729-375.
5. Baudovin, C.: Immunohistopathologic findings in proliferative diabetic retinopathy. Am. Journal opt. 1988, 105. 383-388.
6. Möller, G.: HLA and disease susceptibility. Immunology. Rev. 1987; 70:1-42.
7. Trawdak.J., Campbell, R.D.: Physical map of the human HLA region immunol., today 1988; 9:34-42.
8. Kazakoğlu, H.: Doku grubları. Türkiye kl.oft.1992:1 (2): 11-112.
9. Bocker, B., Shin.: Histocompatibility antigens and diabetic retinopathy. Diabetes 1977; 26: 997-999.
10. Barbosa, J.Ramsay. R.C., Knobloch, W.H., Cantril. M.M., Noreen. H., Yunis E.: Histocompatibility antigen frequencies in diabetic retinopathy antigen-frequencies in diabetic retinopathy Am.J. ophtalmol 1980, 90:148-153.
11. Gray, R.S., Starkey, L.R., Rainbow. S., Kurts, A.B., et all: HLA antigens and other risk factors in the development of retinopathy in type 1 diabetes. British. J. Ophtol. 1982. 66:280-285.
12. Johnston. P.B., Kidd.M., Middlefon. D., Greenfield. A.A., Archer. D.B., et all: Analysis of HLA antigen association with proliferative diabetic retinopathy. British J.Ophtol.198. 66, 67, 277-279.
13. Dornan. T.L., Ting. A. Mc. Phersan. K., Plownight. C., Mann. J.L., Turner. R.C.: Poor diabetic control and genetic type HLA DR 4 are risk factors for retinopathy in insulin dependent diabetes. Diabetologia. 1981, 21:265.
14. Scheinin et all: HLA antigens and immunity to insulin-dependent diabetes with or without retinopathy. Scand. D.Clin Lab. İvert. 1988 48 (4) 327-332.
15. Cruickshanks. K. J., Mass, M.C., Roth, M.P., Riley, W.J., et al: Genetic marker associations with proliferative retinopathy in persons diagnosed with diabetes before 30 years of age. Diabetes 1993; 41 (7): 879-889.