

Primer Biliyer Sirozda Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) Class I Antijenlerinin Dağılımı

Dr. Ömer ÖZÜTEMİZ, Dr. Hayri ÖZSAN, Dr. Sevgi MİR, Dr. Tankut İLTER

Özet: Primer biliyer siroz (PBS) intrahepatik safra kanallarının segmental iltihabi yıkımı ile seyreden ve intrahepatik kolestaz ile karakterize, kronik ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Diğer bazı otoimmün hastalıklarda olduğu gibi PBS'da major histokompatibilite class I antijenlerinin dağılımı incelenmiş ancak kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Türk toplumunda MHC class I antijenlerin dağılımı ile PBS arasındaki ilişki henüz incelenmemiştir. Bu çalışmada 10 PBS'lu olgumuzda MHC class I antijenlerinin dağılımı incelenmiştir. Hastaların hepsi kadın olup yaşları 35 ile 61 arasında değişmektedir. Olgular 1988 yılından itibaren kliniğimiz tarafından izlenenler olup, HLA tayini için mektup yazılarak davet edilenler arasından davetimize uyup gelenler çalışmaya alınmışlardır. PBS tanısı hastalarda klinik ve laboratuvar incelemeleri ile konulmuş, yedi olguda ERCP yapılmış, HBV ve HCV işaretleri araştırılmış ve tanı karaciğer biyopsisi ile kesinleştirilmiştir. HLA-A, -B, -C antijenleri standart mikrolenfositotoksitesite yöntemi ile saptanmıştır. Ege bölgesinde 630 böbrek donörü ile karşılaştırıldığında bizim PBS'lu olgularımızda HLA-A9 (%50) ve HLA-B21 (%50) daha sık olarak gözlenmiştir. Ancak olgu sayımızın azlığı kesin bir yorum yapmamıza engeldir.

Summary: LASS I MAJOR HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic cholestatic disease of unknown aetiology which affects predominantly middle aged women. It is characterised by many immunological abnormalities including the presence of autoantibodies in the serum. Many disease with immunological determinants are associated with certain HLA antigens coded by genes in the major histocompatibility complex (MHC). The relationship between PBC and one or more HLA antigens is still obscure in Turkish people. The aim of this study was to examine the relationship between PBC and MHC class-I antigens. All patients were women (35-61 years). They had been followed since 1988 by our clinic and those 10 were the once who replied to our call for HLA identification. PBC diagnosis was established with clinical findings and laboratory examinations ERCP was applied to seven of ten patients. HBV and HCV markers were investigated in all cases. The diagnosis was confirmed with liver biopsy. HLA antigens were determined by using the standart microlymphocytotoxicity test. When it is compared with 630 kidney donors in the West of Turkey, HLA-A9 and HLA-B21 are more common in PBC patients (50% and 50% vs 25% and 8%). Since the number of our patients was rather low, we are not able to make a definite conclusion.

Anahtar kelimeler: Primer biliyer siroz, major histokompatibilite sınıf I antijenleri

Key words: Primary biliary cirrhosis, MHC class I antigens

Primer biliyer siroz (PBS) daha çok orta yaşlı kadınlarda görülen, yavaş ilerleyen, sonuçta derin sarılık ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölümle sonlanan, küçük intrahepatik safra yolla-

rının hasarı ve kolestazisle karakterize, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen bir hastalıktır (1). Etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamayan bu hastalıkta infeksiyöz, paraziter ve toksik ajanların rolü gösterilememiştir, safranın bileşimindeki değişikliklerin PBS'a yol açabileceği görüşü ise ispatlanamamıştır (1, 2). Halen geçerli olan görüş PBS'u başlatan safra kanalı hasarının immünolojik mekanizmalar sonucu oluştuğudur (1, 3, 4). PBS'luların yaklaşık %70'inde Sjögren sendromu, romatoid artirit, Hashimoto tiroiditi, skleroderma, interstisyel pnömoni gibi otoimmün olarak kabul edilen hastalıklar tabloya eşlik etmektedir (5).

Deney hayvanlarında doku nakilleri araştırılırken, nakledilen dokudaki hücrelerin yüzeyindeki glikoproteinlerin, bu dokunun "yabancı" veya uygun "histokompatibilite" olarak tanınmasını sağlayan en önemli "major" belirleyicisi olduğunun anlaşılmasından sonra, bu glikoproteinleri kodlayan ve insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan gen kompleksine "major histocompatibility complex" (MHC) adı verilmiştir (6). İnsanda bu sistemin yapısını aydınlatmaya yönelik çalışmalar sırasında, periferik kandaki lökositlerin yüzeyinde de adı geçen glikoproteinler belirlenerek bunlara "Human Lökosit Antijen" veya HLA sistemi denilmiştir (6). HLA proteinlerini tiplenmek için alıcı ve vericinin serumları incelendiğinde, bireyler veya kan transfüzyonlarına bağlı olarak HLA proteinlerine karşı sıklıkla "antikör" geliştiği görülmüştür. Böylece HLA proteinleri aynı zamanda "antijen" olarak da isimlendirilmiş olmaktadır (6, 7). HLA moleküllerini kodlayan ilk tanımlanan gen bölgesine HLA-A ve HLA-B isimleri verilmiş daha sonra buraya yakın bir bölge de HLA-C olarak adlandırılmıştır. Bu genler "class I moleküller" olarak adlandırılan MHC proteinlerinin sentezini kodlarlar. Daha sonra karışık lenfosit kültürlerinin başarılması ile insanlarda "class II" adı verilen proteinleri kodlayan HLA-D bölgesi aynı kromozom üzerinde belirlenmiş ve bu gen bölgesinin de HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR isimleri altında üç alt gruba ayrılabilceği gösterilmiştir (8). İnsan MHC'i ayrıca faktör B (Bf), C2, tumor necrosis factor (TNF), C4 ve lenfotoksin gibi başka immünolojik komponentleri kodlayan genler

de içerir, bu ürünler ise günümüzde MHC "class III" proteinleri olarak incelenmektedir (8). Anne ve babadan birer altıncı kromozom alan bireyde her gruptan ikişer tane allel bulunacak ve buna göre anne ve babadan aynı allel gelmiş ise kişi o allel için homozigot olacaktır. Genetik çalışmalar HLA allellerinin kodominan olarak soydan soya geçtiğini ortaya koymuştur (9). HLA tiplendirilmesinin transplantasyon dışında da önemli klinik bir gereç olduğunun anlaşılması ile örneğin seronegatif spondartitleri sınıflandırmak için kuramsal bir çatı elde edilmiş, güç klinik olgular karşısında özellikle erken tanıda yardımcı bir gereç elde edilmiş, hasta ve aile bireylerinin genetik yapısını ve çeşitli hastalıklara yatkınlığını saptamada bir olanak doğmuştur (9). PBS ile birlikte sıkça bir arada görüldüğünü daha önce de belirttiğimiz Hashimoto tiroiditi, Sjögren sendromu ve romatoid artirit gibi hastalıklar bazı HLA tipleri ile özellikle birlikte görülmektedir (10). PBS'lu hastaların yakınlarında az da olsa hastalığın ortaya çıkması, aile bireylerinde bazı özel immünolojik anormalliklerin gözlenmesi bu hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini gündeme getirmiş ve çeşitli ülkelerde PBS ve HLA grupları arasındaki ilişki incelenmiştir (11-14). Ülkemizde ise PBS olgularında belirli bir HLA grubuna sık rastlanıp rastlanmadığı konusunda bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle bölgemizdeki bir grup PBS'lu olguda MHC class I antijenlerinin dağılımını inceleyen bu ön çalışma yapılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya alınan 10 hastanın hepsi kadın olup yaşları 35 ile 61 (ortalama 44.6 ± 7.4) arasında değişmektedir. Olgular 1988 yılından itibaren Ege Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği tarafından izlenenler olup, tüm olgulara mektup yazılarak kliniğe davet edilmişler ve davet üzerine başvuran 11 hasta yeniden klinik ve laboratuvar değerlendirilmesine tutulmuşlardır. Davetimize uyanların klinikte yattıkları tarihlerdeki eski dosyaları yeniden değerlendirilmiş ayrıca olguların karaciğer biyopsi preparatları (tüm olgulara yattıkları süre içinde karaciğer biyopsisi yapılmıştır) arşivden çıkarılarak yeniden incelenmiştir. Yeniden değerlendirme sonucunda davetimi-

Tablo I : Olguların bazı klinik özellikleri

Ortalama yaş (± SD yıl)	44.6±7.4
Kaşıntı	10/10
Ksantalesma	4/10
Sarılık	4/10
Assit	2/10
Birlikte saptanan hastalıklar	
Sjogren sendromu	2/10
Diffüz büyük hücreli non-Hodgkin lenfoma	1/10
Psöriasis	1/10

ze uyarak gelen bir olguda PBS tanısı şüpheli bulunarak (otoimmün kronik aktif hepatit ?) çalışmaya alınmamıştır. Hastaların tümünden yazılı onay alındıktan sonra HLA-A, HLA-B, HLA-C antijenleri sırasıyla her grup için 15, 8, 6 adet değişik anti-serum kullanılarak literatürde daha önce tanımlandığı şekilde (15) standart mikrolenfositotoksiste testi ile tayin edilmiştir. Ayrıca kan grubu tayinleri yapılmıştır. Sonuçlar, Ege Bölgesindeki 630 böbrek vericisinden elde edilen değerler (16) ile Student t testi yardımıyla istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

SONUÇLAR

Olguların dosyalarının incelenmesinde; rutin laboratuvar ve ultrasonografik tetkiklere ek olarak 7 olguda ERCP, 2 olguda laparoskopi uygulandığı, tüm hastaların HBV işaretlerinin negatif bulunduğu, anti HCV bakılabilen 4 hastanın da negatif olduğu kaydedilmiştir. Tetkik edilebilen 6 olgumuzun 4'ünde antimitokondrial antikörlerin (immünofloresans mikroskopisi yöntemi ile) olumlu rapor edildiği izlenmiştir. Hastaların bazı klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I ve Tablo II'de özetlenmiştir. Bu tablolar hastalar kliniğe ilk yattıkları zamanki değerler göz önüne alınarak hazırlanmıştır. İlginç bir gözlem olarak kontrole çağırdığımız hastalar arasında bulunan bir olgumuzda (A. S., 55 yaşında, protokol : 1332) yeniden yaptığımız fizik muayenede sağ koltuk altında 1,5 cm çapında bir adet lenfadenomegali saptanmış ve lenf bezinin cerrahi ola-

Tablo II : Olguların bazı laboratuvar Sonuçları

SGOT / SGPT	119 (28/127 (22)	RFÜ
T. Bilirubin / D. Bilirubin	3.99 (1.1) / 2.04 (0.65)	mg/dl
T. Protein / S. Albumin	7.78 (0.5) / 4.09 (0.46)	g/dl
T. Kolesterol / T. Lipid	309 (31) / 1195 (119)	mg/dl
Alkalen fosfataz	38.3 (4.7)	KAÜ
Protrombin zamanı	2.1 (0.4)	saniye

* Kontrole göre sürenin uzaması olarak belirtilmiştir. Veriler ortalama (± SEM) olarak gösterilmiştir.

rak çıkarılmasını takiben yapılan histopatolojik tetkikte non-Hodgkin lenfoma tanısı konularak onkoloji birimince kemoterapi programına alınmıştır.

Hastalardaki HLA dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir, Ege Bölgesi'ndeki 630 böbrek vericisi ile (16) karşılaştırıldığında bizim PBS'lu olgularımızda HLA-A9 ve HLA-B21 antijenleri daha sık gözlenmektedir, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların ABO kan grupları ve Rh grupları ile adı geçen geniş yöresel popülasyon arasında istatistiki bir ilişki saptanamamıştır.

TARTIŞMA

PBS Dünya'nın her bölgesinde ve her ırkta görülmekle beraber Kuzey-Batı Avrupa'da daha sık olduğu düşünülmektedir (17). Hastalığın gerçek mortalite hızını saptamak güçtür, Hamlyn ve Sherlock (17) sirozdan ölenlerin tahminen %0.6 ile %2'sinde bu hastalığı sorumlu tutmaktadırlar. İngiltere'de tahmini prevalans yüzbinde 3.7 ile 14.4 arasındadır, hastalığın yıllık tahmini insidensi ise milyonda 5.8 ile 15 arasında düşünülmektedir (18). Birçok gastrointestinal sistem hastalığında olduğu gibi PBS'un ülkemizdeki insidensi bilinmemektedir, genel kanı bu hastalığın batı ülkelerine göre çok daha az sıklıkta görüldüğüdür, ancak maalesef konu ile ilgili çalışmalar son derecede kısıtlıdır (19). Ancak yine de son yıllarda PBS ile ilgili olgu serilerinin yer aldığı ve tedavi sonuçlarının irdelendiği son derece düzeyli çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır (20). Şüphesiz ki ülkemizde

virusların yol açtığı kronik karacier hastalıkları siroz etyolojisinde birinci sırayı almakta ve toplumumuzun en önemli sağlık sorunlarından biri olma niteliğini korumaktadır (21). Bu çalışmada sınırlı sayıda olguda da olsa bölgemizdeki PBS'lularda MHC class I antijenleri araştırılmış ve sonuçlar Ege Bölgesi'ndeki 630 kişilik bir gruptaki değerler ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak bir fark saptanamamıştır. Ancak olgu sayımızın azlığı kesin bir değerlendirme yapmamıza olanak vermemektedir. Bu araştırma ülkemizde PBS'da MHC class I antijenlerinin araştırıldığı ilk çalışma olmaktadır.

HLA sisteminin immünolojik bozukluklarla seyreden bir grup hastalıkta özellikler gösterdiğinin anlaşıldığı 1970'li yıllardan sonra birçok araştırmacı PBS ile HLA sisteminin ilişkisini araştırmışlardır (11-14). Salaspura ve arkadaşları (11) HLA-B15 ile, Warnes ile arkadaşları (14) ise HLA-B40 ile PBS nin ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda çalışmalar özellikle MHC Class II antijenler üzerinde yoğunlaşmış, bazı araştırmacılar HLA-DRw2, DRw3, DRw4 ve DR8 ile PBS arasında ilişki saptadıklarını bildirmiş ise de günümüzde halen daha kabul edilen ve klasik kitaplara da geçen görüş PBS ile MHC class I ve II antijenleri arasında bir ilişkinin olmadığıdır (1, 12, 13, 22). Anak farklı toplumlarda aynı hastalığın değişik HLA antijenleri ile sıkı ilişkili olabileceği bilinmektedir, buna bir örnek olarak Behçet hastalığı verilebilir. Japonya'da gözlenen Behçet hastalığında HLA-A5, Türkiye'deki Behçet'li olgularda ise HLA-B27 antijeni sık olarak bulunmuştur (523). Bizim olgularımızda (Tablo III) HLA-A9 hastaların yarısında saptanmıştır, bu oran kontrol grubu olarak aldığımız böbrek vericisi serisinde ise %25'dir. Literatürde anlamlı olarak sunulmuş HLA-B40 ise bizim sadece bir olgumuzda, kontrol grubumuzun ise %7'sinde bulunmuştur. Hastalarımızın yarısında HLA-B5 saptanırken kontrol grubunda bu %27 oranındadır. İlginç olarak olgularımızın yarısında HLA-B21 saptanmıştır, oysa ki bu antijenin kontrol grubu olarak kabul ettiğimiz adı geçen seride rastlanma sıklığı %8 civarındadır. Ancak olgu sayımızın azlığı

kesin bir değerlendirme yapmamıza engel olmaktadır. Çalışmamızın bir diğer eksik tarafı da çok istememize karşın malzeme teminindeki güçlüklerimiz nedeni ile hastalarımızda MHC Class II antijenlere bakılmamasıdır.

Yenice ve arkadaşları (24) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki karaciğer sirozlu 40 olguda MHC class I antijenleri araştırmışlar ve kontrol gruplarına göre HLA-B8 ve HLA-Cw3 de zayıf anlamlı ilişki rapor etmişlerdir. Ancak Diyarbakır Tıp Fakültesi grubunun incelediği bu olguların hemen tamamı kronik HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olguları olup aralarında PBS'lu olgu bulunmadığı özellikle bildirmekte idi. Bizim olgularımızda HLA-B8 iki olguda saptanmış, kontrol grubumuzda ise %9 bulunmuştur.

Daha önce de belirtildiği gibi, bir hastamızda yeniden yapılan kontrol sırasında yandaş hastalık olarak diffüz büyük hücreli non-Hodgkin lenfoma saptanmıştır. Bu hastamıza PBS tanısı konulması ile lenfoma tanısı alması arasında geçen süre yaklaşık 4.5 yıldır ve hasta bu süre içinde semptomatik olarak tedavi edilmiş, polivitamin preparatları ve zaman zaman kolestiramin kullanmış başkaa bir ek tedavi veya lenfoma etyolojisinde rol oynayabilecek bilinen herhangi bir ajana maruz kalmamıştır. Bu hastamızın HLA tiplemesi şöyledir : HLA-A1, HLA-9, HLA-B7, HLA-B35 ve HLA-Cw4. İnceleyebildiğimiz literatürde PBS ile lenfomaların birlikte görülebildiğine ilişkin bir gözleme rastlayamadık, büyük olasılıkla bizim olgumuzda iki hastalık birbirinden bağımsız olarak şans eseri gelişmiştir, unutulmaması gereken nokta her iki hastalıkta da hastanın ilk yakınmasının sadece "kaşıntı" olabileceğidir. Ancak yine de PBS ile yakından ilgilenen hekimlerin dikkatini bu birlikteliğe çekmeyi istiyoruz.

Sonuç olarak Ege Bölgesi'nde PBS'lu olgularla HLA-A9 ve HLA-B21 antijenleri, daha sık olarak gözlenmekte, ancak bu istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır, olgu sayımızın azlığı kesin bir yorum yapmamıza engeldir. Türkiye'de diğer merkezlerden yapılacak çalışmalar ile konuya açıklık getirilebileceğini umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S. Disease of the Liver and Biliary System. Eighth ed, Oxford, London : Blackwell Scin. Pub, 1986; pp : 273-288.
2. Olumu AB, Vickers CR, Waring RH, et al. High incidence of poor sulfoxidation in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1988; 318 : 1089-92.
3. Epstein O, Thomas H, Sherlock S. Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. Lancet 1980; 1 : 1166-8.
4. Bernau D, Feldmann G, Degott MD, et al. Ultrastructural lesions and bile ducts in primary biliary cirrhosis : A comparison with the lesions observed in graft versus host disease. Hum Pathol 1981; 12 : 782-9.
5. James SP, Hoofnagle JH, Strober W, et al. Primary biliary cirrhosis : a model autoimmune disease. Ann Intern Med 1983; 99 : 500-12.
6. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. Nature 1987; 329 : 506-12.
7. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert E. Nomenclature for factors of the HLA system, 1989. Immunology Today 1990; 11 : 3-10.
8. Trowsdale J, Campbell RD. Physical map of the human HLA region. Immunology Today 1988; 9 : 34-5.
9. McCarty DJ. Geneti structure and functions of the major histocompatibility complex. arthritis and Allied Conditions. Ninth ed. Philadelphia, Lea-Febiger, 1979, p 229.
10. Svejgaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and disease 1982 - a survey. Immunological Reviews. 1983; 70 : 193-218.
11. Salaspuro M, Makkonen H, Sipponen P, et al. HLA-B8, HLA-Bw15 and lymphocyte stimulation in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. In : HLA and disease, INSERM, Paris, 1976, p 168.
12. Miyamori H, Kato Y, Kobayashi K, et al. HLA antigens in in Japanese patients with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Digestion 1983; 26 : 213-7.
13. Bassendine MF, Dewar PJ, James OFW. HLA-DR antigens in primary biliary cirrhosis : lack of association. Gut 1985; 26 : 625-8.
14. Warnes TW, Johnson PJ, Klonda PT, et al. HLA antigens in primary biliary cirrhosis. An association with B40 but not with DR3. Proceedings of the 16th Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Lisbon. 1981; (Abstract 343).
15. Terasaki P, Mittal KK, Mickey MR, et al. Serotyping for hemotransplantation, XVIII. Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity. Transplantation 1968; 6 : 913-27.
16. Mir S, Kütükçüler N, Kavakh K, et al. A study of HLA-A, B, C and DR antigens in 630 cases resident in Western Turkey. Medical Journal of Ege University 1991; 1 (2) : 95-7.
17. Hamlyn AN, Sherlock S. The epidemiology of primary biliary cirrhosis : A survey to mortality in England and Wales. Gut 1974; 15 : 473-7.
18. Triger DR, Berg PA, Rodes J. Epidemiology of primary biliary cirrhosis. Liver 1984; 4 : 195-9.
19. Menteş NK. Klinik Gastroenteroloji Cilt II. İzmir : Menteş Yayınevi, 4. baskı, 1983 : s. 717-25.
20. Yalçın S, Kaymakoglu S, Ökten A, et al. Methotrexate for the treatment of primary biliary cirrhosis. Turk J Gastroenterohepatol 1992; 3 : 234-237.
21. Kılıçturgay K. Türkiye'de viral hepatitler : Genel durum In : Kılıçturgay K (Ed). Viral Hepatit'92. İstanbul, VHS Derneği yayını, Nobel Tıp Kitabevi, 1992 : s. 1-16.
22. Johnston E, Kaplan MM, Miller KB, et al. Histocompatibility antigens in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1987; 82 : 1127-9.
23. Doğanavşargil E. HLA sistemi nedir? In : Gümüşdiş G (Ed). Seronegatif Spondartritler. Aydın Kitabı 28. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1980 : s. 1-9.
24. Yenice N, Ertop Ş, Canoruç F, et al. Karaciğer sirozlu 40 olguda doku antijenleri. Gastroenteroloji 1991; 2 : 231-235.