

İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda HLA Antijenlerinin Rolü

Alp ÜÇOK*, Uğur AKAR**, Güliz ÖZGEN ÜÇOK****, Olcay YAZICI***

ÖZET

Bu araştırmada ikiuçlu duygudurum bozukluğu hastalarıyla ruhsal hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı kontrol grubu arasında HLA antijenlerinin sıklığı karşılaştırılmıştır. İki uçlu duygudurum bozukluğu tanısı DSM-III-R ölçütlerine göre konmuştur. 50 ikiuçlu duygudurum bozukluğu hastası ile 100 kişi kontrol grubunda HLA A, B, C, DR ve DQ antijenlerinin sıklığı karşılaştırılmıştır. HLA B7, DR11 ve DQ 7 antijenlerine ikiuçlu duygudurum bozukluğu grubunda daha sık rastlanmıştır. Bu sonuçlar en azından bazı HLA antijenlerinin duygudurum bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Genetik, HLA, İkiuçlu duygudurum bozukluğu, tip 1.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1998;1:27-30

SUMMARY

The Role of HLA Antigens in Bipolar Mood Disorder

This study compared the frequencies of HLA antigens of subjects with bipolar disorder to subjects with no history of any mental illness. Diagnoses were rendered according to DSM-III-R criteria. A total of 50 bipolar I subjects were compared to 100 never-ill subjects on HLA loci A, B, C, DR, DQ. In bipolar I patients, antigens of HLA B7, DR 11 and DQ7 were more frequent than control group. These findings indicate that at least some HLA antigens might be related to bipolar disorder.

Key Words: Genetics, HLA, bipolar mood disorder, type 1.

* Doç. Dr., *** Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,

** Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**** Uzm. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İSTANBUL

GİRİŞ

Farklı psikiyatrik hastalıklarda biyolojik markerler açısından önemli etnik farklılıklar bulunabilmektedir. Duygudurum bozukluklarında da genetik marker olarak yer alan HLA sistemi de bunlardan biridir. Doku uyumu (histocompatibility) genleri de denem HLA gen grubu insanda altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur ve kuşaktan kuşağa dominant biçimde aktarılır. HLA antijenlerinin ırklara özgü bir dağılımı olduğundan göç araştırmalarında antropolojik bir belirleyici olarak kullanılabilir (Carpenter ve Merill, 1980). Konuyla ilgili araştırmalar altıncı kromozomun HLA bölgesinde yer alan genlerin duygudurum bozukluğunun etiolojisinde yer alan pek çok etkenden biri olabileceğini düşündürmektedir. Bu alandaki çalışmaların önemli bir bölümü major depresyonun etiolojisinde rol oynamaya aday bir gen olarak HLA-DR2 üzerinde odaklanmıştır. Bilindiği gibi narkolepsi ile HLA-DR2 arasında güçlü bir bağlantı söz konusudur. Depresyonlu hastalarda, narkolepsidekine benzer şekilde REM latansında kısalma olması DR2 antijenlerinin narkolepsidekine benzer şekilde depresyonlu hastalarda da artmış olmasını akla getirmektedir. Rieman ve ark. (1988) endojen depresyonlu hastalarda HLA-DR2 oranının yüksekliğini bildirmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalar bu bulguyu desteklememiştir (Körner ve ark. 1990; Staner ve ark. 1991).

İkiuçlu duygudurum bozukluğu grubunda yapılan, bildiğimiz kadarıyla tek çalışmada ise HLA-B7 sıklığında belirgin yükselme olduğu bildirilmiştir. (Soroki-

na ve ark. 1987). Buna karşın, Biederman ve arkadaşları (1987) HLA haplotipleriyle duygudurum bozukluğu arasında bir bağlantı saptamamıştır.

Psikiyatrik bozukluklarla HLA antijenlerinin ilişkisini inceleyen erken dönem çalışmalarda yöntem açısından ciddi eksiklikler bulunmaktadır. Örneğin incelemede kullanılan teknolojinin yeterli olmaması nedeniyle bu çalışmaların bir kısmı sadece Grup 1 antijenleri araştırabilmiştir. Hasta grubunun küçüklüğü ve etnik olarak homojen olmaması, kontrol grubunun uygun seçilmemesi, psikiyatrik tanı ölçütlerinin günümüzde kullanılanlara göre daha belirsiz olması da bu araştırmaların sonuçlarını gölgelemektedir.

Bu araştırmanın amacı olabildiğince geniş ve etnik olarak homojen bir grubu inceleyerek iki uçlu duygudurum bozukluğu ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Araştırmada HLA-A, B, C, DR lokusları incelenmiştir.

YÖNTEM

Bu araştırma İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Tıbbi Biyoloji bölümlerince yürütülmüştür. Araştırmaya DSM-III-R tanı ölçütlerine göre ikiuçlu duygudurum bozukluğu, Tip 1 tanısı almış 50 hasta alındı. Bu hastaların sosyodemografik özellikleri yarıyapılandırılmış bir görüşme formu uygulanarak saptandı. Ayrıca, böbrek transplantasyonu için organ vericisi olarak incelenen 100 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubundaki bireylerden, öyküsünde ruhsal hastalık saptananlar araştırmaya alınmadı.

HLA tayini için alınan kan örnekleri Tıbbi Biyoloji Bölümü'nde Terasaki'nin (1970) mikrolenfositotoksitesite yöntemine göre analiz edildi. HLA DQ8 ve DQ9 antijenleri serolojik olarak incelenemedi. Hastaların tümü beyaz ırka mensup ve Türk kökenliydi. İstatistik değerlendirmede normal dağılımlı değişkenler için Student's testi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarında HLA sıklığı ki kare veya Fisher's exact testiyle değerlendirildi.

BULGULAR

İkiuçlu Tip 1 grubundaki hastaların 24'ü kadın 26'sı erkekti. Yaş ortalaması 34.6 (standart sapma, S.S.:11.3) hastalığın başlangıç yaşı 25.7 (S.S.:12.7) olarak bulundu. Grubun ortalama hastaneye yatış sayısı 3.5 (SS:2), manik epizodların sayısı ortalama 4.2 (S.S.:1.4), depresyon epizodlarının sayısı 2.1'idi (S.S.:1.1). Kontrol grubunda 45 kadın, 55 erkek bulunmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması

37.8'idi (S.S.:4.6) İki grup arasında cinsiyet ve yaş bakımından fark saptanmadı.

Gruplararası karşılaştırmada HLA-B7 (x2:3.64, df:1, p: 0.05), HLA, DR 11 (x2:4.83, df:1, p:0.02) ve HLA-DQ7 (x2:5.39, dif 1, p:0.02) antijenleri ikiuçlu hasta grubunda daha sık bulundu. Öte yandan, HLA-B38 antijeni ikiuçlu hasta grubunda daha az (Fisher's exact test p: 0.03) bulundu. Diğer HLA antijenleri bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Duygudurum bozukluklarında HLA antijenleriyle ilgili çalışmalarda tekuçlu ve ikiuçlu duygudurum bozukluğu hastalarının birlikte incelenmesi sık rastlanan bir durumdur. Bu durum şimdiye kadar bildirilen sonuçların çelişkili olmasında rol oynayabilir. Bu araştırma bu nedenle sadece ikiuçlu hasta grubu üzerinde yapılmıştır. Genetik asosiyasyon çalışmaları tabakalanma (stratification) etkisine (yani hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik değişkenler bakımından farklılık göstermesi durumunda hatalı biçimde pozitif sonuç çıkması) duyarlı olduğundan sağlıklı kontrol grubu, hasta grubuyla benzer cinsiyet ve yaşdaki bireylerden seçilmiştir.

Bu araştırma HLA B7, HLA-DQ7 ve HLA-DR11 antijenlerinin duygudurum bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. HLA-B7 antijeniyle ilgili bulgumuz Sorokina ve arkadaşlarının (1987) verileriyle aynı yöndedir. Ayrıca, HLA-DR11 ve DQ7 antijenleri arasında bir bağlantı (linkage disequilibrium) bulunduğundan her iki antijenin sıklığında birden artış görünmesi anlamlı olabilir. Araştırmamızda HLA-DR2 antijeninin sıklığı kontrol grubundakinden farklı bulunmamıştır. Asosiyasyon çalışmalarında sonuçların yorumlanmasında ihtiyatlı olmak gerektiğini bilmekle beraber, bu bulgudan 6. kromozomun HLA bölgesindeki genlerin ikiuçlu ve tekuçlu bozukluklar üzerine farklı etkileri olduğu sonucunun çıkarılabileceği görülmektedir.

Araştırmaya getirilebilecek eleştirilerden başlıcası, incelenen çok sayıda HLA antijeninden sadece 3-4 tanesinde bulunan anlamlı farklılığın rastlantısal olup olmayacağı sorusudur. Bunun anlaşılabilmesi için araştırmanın daha geniş bir grup üzerinde yenilenmesi uygun olacaktır. Ayrıca değişik etnik gruplar üzerinde ve iyi belirlenmiş hastalık altgrupları üzerinde yapılacak benzer çalışmaların HLA antijenleriyle duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi netleştireceğini belirtmek isteriz.

Tablo 1. HLA antijenlerinin sıklığı (HLA antijenlerinin önceki isimleri parantez içinde verilmiştir).

	Hasta (%) (n:50)	Kontrol (n:100)		Hasta (%) (n:50)	Kontrol (n:100)
A1	12 (24)	15	B56 (22)	0	0
A2	22 (44)	43	B57 (17)	4 (8)	3
A3	13 (26)	20	B58 (17)	1 (2)	0
A11	7 (14)	11	B59	0	0
A23 (9)	2 (4)	10	B62 (15)	4 (8)	4
A24 (9)	16 (32)	25	B63 (15)	0	2
A25 (10)	0	1	B67	0	0
A26 (10)	8 (16)	15	B70	0	0
A28	5 (10)	15	B73	0	0
A29 (19)	2 (4)	1			
A30 (19)	2 (4)	5	Cw1	3 (6)	10
A31 (19)	0	10	Cw1	5 (10)	8
A32 (19)	3 (6)	4	Cw3	7 (20)	14
A33 (19)	1 (1)	6	Cw4	20 (20)	37
A34 (19)	0	0	Cw5	2 (5)	4
A43	0	0	Cw6	5 (10)	14
A66 (10)	0	0			
			DR1	6 (12)	10
B7*	10 (20)	9	DR15 (2)	5 (10)	18
B8	4 (8)	10	DR16 (2)	3 (6)	11
B13	1 (2)	1	DR17 (3)	7 (14)	14
B14	1 (2)	5	DR18 (3)	0	0
B18	6 (12)	5	DR4	12 (24)	26
B27	6 (12)	9	DR11 (5)***	33 (66)	47
B35	18 (36)	32	DR12 (5)	0	1
B37	1 (2)	3	DR13 (6)	10 (20)	23
B38 (16)**	0	7	DR14 (6)	3 (6)	9
B39 (16)	1 (2)	4	DR7	8 (16)	11
B40	3 (6)	7	DR8	1 (2)	4
B41	1 (2)	4	DR9	1 (2)	3
			DR10	2 (4)	3
B42	0	0			
B44	11 (22)	17	DR51	8 (16)	29
B45 (12)	0	1	DR52	43 (96)	75
B46	0	0	DR53	17 (34)	38
B47	0	0			
B49 (21)	1 (6)	6	DQ1 (5+6)	14 (28)	34
B50 (21)	2 (4)	8	DQ2	6 (12)	17
B51 (5)	14 (28)	28	DQ4	0	2
B52 (5)	1 (2)	5	DQ7 (3)***	29 (58)	38
B53	0	2	DQ8 (3)	-	-
B54 (22)	0	0	DQ9 (3)	-	-
B55 (22)	2 (4)	6			

* p: 0.05, ** p: 0.03, *** p: 0.02

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
- Biedermann J, Keller M, Lavori P ve ark. (1987) HLA haplotype A26-B38 in affective disorders: Lack of association. *Biol Psychiatry*, 22:221-224.
- Carpenter CB, Meril JP (1980) Histocompatibility and transplantation. *Principles of Internal Medicine*, 9. Baskı, KJ Isselbacher (Ed), Tokyo, Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd, 360-372.
- Körner J, Propping P, Fritze J (1990) HLA-DR2 frequencies in affective disorders. *Br J Psychiatry*, 156:907-908.
- Riemann D, Berger M, Teuber J ve ark. (1988) HLA-DR2 and sleep onset REM periods in endogenous depression. *Br J Psychiatry*, 152:296.
- Sorokina TT, Evsegneev RA, Levin VI ve ark. (1987) Features of distribution of HLA-antigens among patient with endogenous psychosis. *Z Nevropat Psikh Imeni*, 87(6):885-888.
- Staner L, Bouillon E, Andrien M ve ark. (1991) Lack of association between HLA-DR antigens and sleep-onset REM periods in major depression. *Biol Psychiatry*, 30(12):1199-1204.
- Terasaki PI. (1970) Techniques in HLA typing. *Manual of Tissue Typing Techniques*, DL Brand, JG Rae (Ed), Bethesda, National Institute of Health, s.122-124.