

Hashimoto Tiroidit Hastalarında HLA-DRB1 Alellerinin Dağılımı

Türkan Patiroğlu^{1,2}, H. Haluk Akar^{1,2}, Abdurrahman Akay³, Engin Ok³

ÖZET:

Hashimoto tiroidit hastalarında HLA-DRB1 alellerinin dağılımı

Amaç: Hashimoto tiroidit (HT) hastalığı genetik ve çevresel faktörlerin katkıda bulunduğu otoimmün bir tiroid bezi hastalığıdır. Bazı İnsan Lökosit Antijenlerinin [Human Lökosit Antijen (HLA)] HT hastalığı ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada HT hastalığı ile HLA-DRB1 alellerinin bağlantısı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya tiroidektomi yapılan ve postoperatif HT tanısı alan 48 hasta ve 126 sağlıklı akraba dışı denek, kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların genetik testleri Erciyes Üniversitesi Doku Tiplendirme Laboratuvarında polimeraz zincir reaksiyonu, sekans spesifik oligonükleotid propları (PCR-SSOP) kullanılarak çalışıldı.

Bulgular: Hastalık grubunda HLA-DRB1*03 aleli anlamlı derecede yüksek bulunurken (hastalık grubu; %12.5, kontrol grubu; %4.3, p=0.006), HLA-DRB1*01aleli kontrol grubunda HT hastalarına göre belirgin derecede daha sık olarak saptandı (hastalık grubu; %1, kontrol grubu; %7.5, p=0.021).

Sonuç: Bu çalışma ile Kayseri yöresi Türk toplumu için HT hastalığı açısından HLA-DRB1*03 alelinin yatkınlık, buna karşılık HLA-DRB1*01 alelinin ise hastalıktan koruyucu olabileceği gözlemlenmiş oldu. Ancak çalışmaya dahil edilen vaka sayısının çok az olması nedeni ile topluma yönelik genellemeler yapılabilmesi için daha fazla denek sayısını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroidit, HLA-DRB1 alelleri, tiroid bezi

ABSTRACT:

The distribution of HLA-DRB1 alleles in patients with hashimoto's thyroiditis

Objective: Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune thyroid disease resulting from complex interactions between genetic and environmental factors. The Human Leukocyte Antigen (HLA) genes have been found to be involved in the susceptibility to HT. In this retrospective study, we aimed to investigate the associations between HLA-DRB1 alleles and patients with HT.

Material and Methods: Forty eight patients with HT were included in this study. We analyzed HLA-DRB1 by polymerase chain reaction with sequence specific oligonucleotide probes (PCR-SSOP), and compared them with 126 unrelated healthy controls.

Results: The HLA-DRB1*03 allele was higher in the HT patients than in the controls (p=0.006). Also, the HLA-DRB1*01 allele was lower in the HT patients than in the controls (p=0.021).

Conclusion: The susceptible and protectable alleles were found as HLA-DRB1*03 and HLA-DRB1*01 alleles respectively in patients with HT in the Kayseri Turkish population, in Turkey. Further studies with a larger cohort are required to confirm the role of HLA-DRB1 alleles in the development of HT in the Turkish population.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, HLA-DRB1 alleles, thyroid gland

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(4):255-9



¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji, Kayseri - Türkiye
²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Doku Tiplendirme Laboratuvarı, Kayseri - Türkiye
³Erciyes Üniversitesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kayseri - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
H. Haluk Akar,
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji, Kayseri - Türkiye

Telefon / Phone: +90-352-207-6666/25300

E-posta / E-mail:
himmetakar@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
21 Temmuz 2015 / July 21, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:
5 Ekim 2015 / October 5, 2015

GİRİŞ

Otoimmün tiroiditler (OİT) en önemli hipotiroidizm nedenleri arasında yer alırlar. OİT iki klinik tablodan oluşur; 1- Atrofik tiroidit (AT), 2- Hashimoto tiroidit (HT, Guatrırlı tiroidit). OİT'de çeşitli genetik faktör tanımlanmış olup bunlardan en çok üzerinde durulan ve etiyopatogenezde etkili olduğu düşünül-

len genetik faktörler İnsan Lökosit Antijen [Human Lökosit Antijen (HLA)] genleridir. HT, T hücrelerinin aracılık ettiği tiroid disfonksiyonuna neden olan organ spesifik otoimmün endokrin bir hastalıktır (1-4). HT'de, tiroid bezinde karakteristik olarak lenfositler, plasma hücreleri ve çok çekirdekli dev hücre birikimleri görülür. Ayrıca, anti-tiroidperoksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-TGA) antikorları-

nın varlığı hastalığın bir diğer karakteristik özelliğidir (5-6). HT, toplumun yaklaşık %2'ni etkileyen ve bayanlarda erkelerden 10 kat daha sık görülen bir hastalıktır (7-8). HT hastalığının poligenik bir hastalık olduğu düşünülmeyle birlikte az sayıda genin patogeneze üzerine olan etkileri aydınlatılabilmektedir (9-10). Daha önce yayınlamış çalışmalara göre sınıf II HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04 ve HLA-DR5 genlerinin HT ile bağlantılı olabileceği ortaya konmuştur (10-12). Bu çalışmada HT'li hastalarda HLA-DRB1 alellerinin sıklığı ve hastalıkla bağlantısı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2003 - Aralık 2013 arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde 960 hastaya total tiroidektomi yapılmış ve sonrasında 193 (193/960, %20) hastaya HT tanısı konulmuştur. Bu çalışmaya postoperatif histopatolojik olarak HT tanısı alan 48 hasta ve 126 sağlıklı akraba olmayan kontrol grubu denek dahil edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan denekler daha önce kemik iliği transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu için HLA-DRB1 alelleri çalışılmış donörler arasından rastgele seçilerek oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen deneklerin genomik DNA'ları periferik venöz kandan (manyetik bead-based workstation) Bio-robot EZ1 kullanılarak elde edilmiştir (Qiagen, Hilden, Germany). Tüm katılımcıların HLA-DRB1 alel genotiplenmeleri PCR-SSOP hibridizasyon metodu ile Luminex teknoloji kullanılarak (Gen-probe Lifecodes, Stanford, CA) yapılmıştır. Genetik değerlendirmenin yapıldığı Erciyes Üniversitesi Doku Tiplendirme Laboratuvarı T.C. Sağlık Bakanlığı ve Avrupa İmmünogenetik Federasyonuna (EFI) akredite olup rutin olarak denetlenmektedir. Çalışmaya katılan hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaları sağlanmıştır ve çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 96681246/69; Tarih: 08.02.2013).

İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirmeler SPSS programında gerçekleştirildi (IBM-SPSS®, versiyon 22). HLA-DRB1 alel sıklıklarının hastalık ve kontrol grubun arasında-

ki karşılaştırılması ki-kare (chi-square test, χ^2) testi kullanılarak yapıldı. p değerinin ≤ 0.05 olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların 46 tanesi (%96) bayan, 2 tanesi ise erkek (%4) hasta idi. Hastaların ortalama yaşları 54 ± 10 yıl (ortalama \pm SS) olarak bulundu. Hastalara ait demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların geriye dönük preoperatif dosya değerlendirmesinde 7 hastada anti-TPO ve 6

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulguları

	HT hastaları	Referans aralığı
Hasta sayısı	48	
Cinsiyet (Erkek/ Kadın)	2 /46	
Yaş (yıl, ortalama \pm SS)	54 ± 10	
Serum FT3 (pg/mL)	2.86 ± 0.39	2.30 - 4.2
Serum FT4 (ng/dL)	1.42 ± 0.30	0.88 - 1.72
Serum TSH (μ U/mL)	0.55 ± 3.74	0.57 - 5.6

FT3; serbest triiodotironin, FT4; serbest tiroksin, HT; Hashimoto tiroidit, TSH; tiroid sitümulan hormon, SS; standart sapma

Tablo 2: Yedi hastanın preoperatif ve total tiroidektomi sonrası anti-TPO değerleri

	Preoperatif Anti-TPO*	Postoperatif Anti-TPO*
Hasta 1	497	4
Hasta 2	497	103
Hasta 3	5246	88
Hasta 4	459	44
Hasta 5	600	120
Hasta 6	7675	65
Hasta 7	532	9

Anti-TPO; Anti-tiroidperoksidaz, *referans aralığı: 0-35 U/mL

Tablo 3: Altı hastanın preoperatif ve total tiroidektomi sonrası anti-TGA değerleri

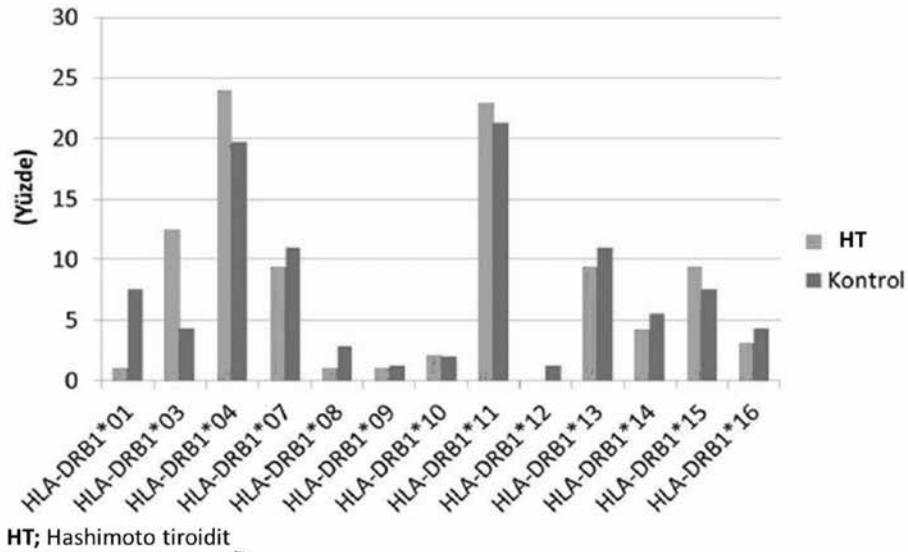
	Preoperatif Anti-TGA**	Postoperatif Anti-TGA**
Hasta 1	87	16
Hasta 2	42	9
Hasta 3	43	10
Hasta 4	75	9
Hasta 5	3770	49
Hasta 6	347	13

Anti-TGA; Anti-tiroglobulin, **referans aralığı: 0-40 U/mL

Tablo 4: HLA-DRB1 alel sıklığı

ALELLER	HT grubu (2n=96)		Kontrol grubu (2n=252)		p deđeri
	Sıklık	Yüzde (%)	Sıklık	Yüzde (%)	
HLA-DRB1*01	1	1	19	7.5	0.021
HLA-DRB1*03	12	12.5	11	4.3	0.006
HLA-DRB1*04	23	24	50	19.7	>0.05
HLA-DRB1*07	9	9.4	28	11	>0.05
HLA-DRB1*08	1	1	7	2.8	>0.05
HLA-DRB1*09	1	1	3	1.2	>0.05
HLA-DRB1*10	2	2.1	5	2	>0.05
HLA-DRB1*11	22	22.9	54	21.3	>0.05
HLA-DRB1*12	0	0	3	1.2	>0.05
HLA-DRB1*13	9	9.4	28	11	>0.05
HLA-DRB1*14	4	4.2	14	5.5	>0.05
HLA-DRB1*15	9	9.4	19	7.5	>0.05
HLA-DRB1*16	3	3.1	11	4.3	>0.05

HT; Hashimoto tiroidit

**Şekil 1:** HLA-DRB1 alel sıklığı

hastada ise anti-TGA otoantikör değerlerine ulaşıldı (Tablo 2 ve Tablo 3). HLA-DRB1 alellerinin sayısı anne ve babadan kalımları nedeni ile 2n olarak verildi (Tablo 4). HT hastalarında en fazla bulunan gen HLA-DRB1*04 aleli idi (23/96, %24). Aynı alel kontrol grubunda %19.7 (50/252) olarak saptandı. Ancak HLA-DRB1*04 aleli açısından hastalık ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. HLA-DRB1*01 alelinin sıklığı ise hastalık grubunda %1 (1/96) oranında tespit edilirken kontrol grubunda %7.5 (19/252) oranında tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark vardı (p= 0.021). Diğer taraftan HLA-DRB1*03 aleli ise hastalık grubunda %12.5 (12/96) olarak bulundu. Aynı alelin kontrol grubundaki sıklığı ise %4.3 (11/252) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.006). HLA-DRB1 alellerinin dağılımı Tablo 4'de ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada HT olgularında HLA-DRB1 alellerinin sıklığı araştırılarak sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda HLA-DRB1*03 alelinin sık-

lığı hastalık grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (hastalık grubu; %12.5, kontrol grubu; %4.3, $p=0.006$). Buna karşılık HLA-DRB1*01 aleli ise kontrol grubunda daha sık olarak gözlenmiştir (hastalık grubu; %1, kontrol grubu; %7.5, $p=0.021$). Yani, HLA-DRB1*03 aleli Kayseri yöresi Türk toplumu için HT hastalığı açısından yatkınlık, HLA-DRB1*01 aleli ise hastalık açısından koruyucu bir alel olarak gözlenmiştir.

HT'li hastalarda yapılan çalışmalarda HLA genleri ile ilgili değişik sonuçlara ulaşılmıştır (13). Değişik çalışmalarda HT hastalığının HLA-DR3 (14-16) ve HLA-DR4 (16) ile bağlantılı olabileceği yayınlanmıştır. Öte yandan HLA-DRB1 alelleri ile HT bağlantısının araştırıldığı değişik çalışmalarda hastalığın HLA-DRB1 alelleri ile de bağlantılı olduğuna dair verilere de ulaşılmıştır (17,18).

OİT'li hastalarla HLA genlerinin bağlantısına ilişkin Türk toplumunda yapılan şimdiki kadar yapılan 3 çalışma bulunmaktadır (19-21). Özbek ve ark. (19), sınıf I ve sınıf II HLA genlerini AT'li hastalarda çalışmışlar ve hastaların HLA-A2, HLA-B16 ve HLA-DR4 alellerini kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta taşıdıklarını göstermişlerdir. Aynı çalışmada HLA-DR2 ve DRw52 alelleri ise kontrol grubuna göre AT'li hastalarda daha düşük sıklıkta saptanmıştır (19). Yetkin ve ark. (20), 27 HT ve 100 sağlıklı kontrolde

sınıf II HLA genlerini karşılaştırmışlar. Kontrol grubu ile hastalık grubu arasında sınıf II HLA genleri açısından fark bulamamışlardır. Türkiye'de konu ile ilgili son çalışmayı Ersoy ve ark. (21) yapmıştır. Bu çalışmada HLA-DRB1*04 ve HLA-DQB1*02 alelleri AT'li hastalar için risk oluşturabilecek aleller olarak tespit edilmiş ve HLA-DRB1*12 ve HLA-DQB1*02 alelleri ise AT'li hastalar için koruyucu aleller olarak gözlenmiştir. Aynı çalışmada HT için hastalığa yatkınlık veya koruyucu olabilecek herhangi bir alel ise tespit edilememiştir (21).

SONUÇ

Bu çalışmada HLA-DRB1*03 alelinin Kayseri yöresi Türk toplumu için HT gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini gözlemledik. Aksine HLA-DRB1*01 alelinin ise hastalık açısından koruyucu bir alel olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda gözlemlediğimiz sonuçlar Türkiye'den daha önce yapılan konu ile ilgili diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemedi. Ortaya çıkan farklı sonuçlar, coğrafi etkilerden veya çalışmalara dahil edilen hasta sayılarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle HLA-DRB1 alellerinin HT hastalığı ile ilişkisinin ortaya konabilmesi için daha fazla denek sayısını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 1.
2. Weetman AP, Mc Gregor AM. Autoimmune thyroid disease: Further development in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15: 788-830.
3. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 8th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers 2000. p. 721-32.
4. Barbésino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 357-74.
5. Weibin W, Fengying L. Autoantibodies highly increased in patients with thyroid dysfunction. *Cell Mol Immunol* 2007; 4: 233-6.
6. McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1992; 13: 192-206.
7. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189-218.
8. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239-53.
9. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce HS. Genetics of endocrine disease. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5385-97.
10. Simmonds MJ, Gough SCL. Genetic insights into disease mechanisms of autoimmunity. *Br Med Bull* 2005; 71: 93-113.
11. Ban Y, Tomer Y. Susceptibility genes in thyroid autoimmunity. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 47-58.
12. Kokaraki G, Daniilidis M, Yiangou M, Arsenakis M, Karyotis N, Tsilipakou M, et al. Major histocompatibility complex class II (DRB1*, DQA1*, and DQB1*) and DRB1*04 subtypes' associations of Hashimoto's thyroiditis in a Greek population. *Tissue Antigens* 2009; 73: 199-205.
13. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-55.
14. Tandon N, Zhang L, Weetman AP. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 383-6.
15. Zantut-Wittmann DE, Persoli L, Tambascia MA, Fischer E, Franco Maldonado D, Costa AM, et al. HLA-DRB1*04 and HLA-DQB1*03 association with the atrophic but not with the goitrous form of chronic autoimmune thyroiditis in a Brazilian population. *Horm Metab Res* 2004; 36: 492-500.

16. Jenkins D, Penny MA, Fletcher JA, Jacobs KH, Mijovic CH, Franklyn JA, et al. HLA class II gene polymorphism contributes little to Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 141-5.
17. Fein HG, Metz S, Nikolai TF, Johnson AH, Smallridge RC. Goitrous Hashimoto's thyroiditis. Lack of association with HLA antigens. *Mol Biol Med* 1986; 3: 195-9.
18. Manglabruks A, Cox N, DeGroot LJ. Genetic factors in autoimmune thyroid disease analyzed by restriction fragment length polymorphisms of candidate genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 236-44.
19. Ozbey N, Orhan Y, Çarin M. Primer mikşodem ile HLA grupları arasındaki ilişki. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1996; 6: 175-83.
20. Yetkin İ, Ayvaz G, Tülek N. Association between Hashimoto's thyroiditis and human leukocyte antigens. *Turkish J Clin Res* 1997; 15: 29-31.
21. Ersoy R, Yetkin İ, Gönen S, Söylemezođlu O, Akbay E, Arslan M. HLA-DRB1*04 and HLA-DQB1*0201 Association with Chronic Autoimmune Thyroiditis in a Turkish Population. *Turk J Endocrinol Metab* 2007; 11: 29-33.