

# Akut Miyokard İnfarktüsü İle HLA Doku Grubu İlişkisi

Dr. Yüksel Doğan\*, Dr. Dilek Ural\*\*\*, Dr. Nergiz Domaniç\*, Dr. Erkan Yılmaz\*\*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi \*Kardiyoloji Anabilim Dalı,

\*\*Doku Transplantasyon Merkezi, İstanbul

\*\*\*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

**Amaç:** Koroner ateroskleroz etyolojisinde genetik eğilim ve kronik inflamasyonun rolü giderek önem kazanmaktadır. Histopatolojik çalışmalar gerek erken yaş lezyonlarında gerekse ilerlemiş fibröz plaklarda önemli miktarda T-hücresinin bulunduğunu göstermiştir. Bu gözlem HLA-antijenlerinin koroner arter hastalığına genetik eğilimi belirlemede yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın amacı akut miyokard infarktüsü geçirmiş olgularda HLA doku gruplarını araştırmaktır.

**Yöntem:** Akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılan 30 ardışık hasta (15 erkek, 15 kadın, yaş ortalaması 54±8 yıl) ile fizik muayene, göz dibi, elektrokardiyografik ve radyolojik muayenesinde koroner arter hastalığı bulguları saptanmayan 30 kişi (15 erkek, 15 kadın, yaş ortalaması 52±7 yıl) çalışma grubuna alındı. Doku tipi olarak HLA-AB, -DR, -DQ antijenleri lenfositotoksitesite yöntemi ile araştırıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı, sigara, alkol, diyabetes mellitus ve obezite sıklığı açısından anlamlı fark bulunmazken, hipertansiyon, aile anamnezi ve hiperlipidemi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırayla  $p<0.0003$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.01$ ).

HLA antijenlerinde HLA-A2 sıklığı hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %50 ve %23, HLA-DQ4 %63 ve %20, HLA-DQ7(3) %90 ve %50 idi. Lojistik regresyon analizinde bu antijenlerin hastalık ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptandı (sırasıyla  $p=0.02$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.03$ ).

**Sonuç:** Sonuçta Türk halkında HLA-A2, HLA-DQ4 ve HLA-DQ7 (3) antijenlerinin koroner arter hastalığına eğilimi belirlemede genetik bir gösterge olarak kullanılabileceği kanısına varıldı. (*Ana Kar Der, 2001; 1: 80-84*)

**Anahtar Kelimeler:** Miyokard infarktüsü, HLA doku grubu

## Giriş

Akut miyokard infarktüsü sıklıkla aterosklerotik kalp hastalığının bir sonucu olup ölümlü seyrebilen bir klinik sendromdur. Koroner aterosklerozun risk faktörleri arasında sigara kullanımı, dislipoproteinemi, diyabetes mellitus ve arter kan basıncı yüksekliğinin yanı sıra, ailede miyokard infarktüsü öyküsü, dolayısıyla genetik eğilim de önemli bir yere sahiptir (1,2). Miyokard infarktüsünü önlemede bu hastalığa genetik eğilim taşıyan bireylerin önceden belirlenmesi ve varsa ek risk faktörlerinin etkili şekilde sağaltımı yararlı olabilir.

Günümüzde aterosklerozun okside LDL, hipertansiyon, sigara gibi genetik, metabolik ve çevresel hasarlara yanıt olarak gelişen kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmekte ve koroner aterosklerozun doğuracağı klinik sonuçlar açısından lümen daralmasının derecesinden ziyade inflamasyonun şid-

detinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir (3,4). Gerek yeni başlamış aterosklerotik lezyonlarda gerekse ilerlemiş plaklarda çeşitli inflamasyon hücrelerinin yanı sıra aktive olmuş CD4 ve CD8 T lenfositlerine ve bu lenfositler üzerinde sınıf II doku grubu antijenlerine rastlanmıştır (5). Bu bulgu ateroskleroz etyolojisinde immün, belki de otoimmün bir yanıtın sözkonusu olabileceğini düşündürmektedir.

Doku grubu antijenleri diyabetes mellitus, Behçet hastalığı, ankilozan spondilit gibi bazı genetik kökenli otoimmün hastalıklara yakalanmada, ya da bazı hastalıklardan korunmada rol oynamaktadır (6,7). Son yıllarda koroner aterosklerozda önemli bir rol oynayan lipoprotein(a) ile doku grubu antijenlerinin ilişkisi incelenmiş ve lipoprotein(a) düzeyi yüksek olan hastaların bir kısmında miyokard infarktüsü gelişip bir kısmında gelişmemesi doku gruplarına dayalı genetik fark ile açıklanmaya çalışılmıştır (8).

Çalışmamızın amacı, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda doku grubu antijenlerini belirlemek ve

bu antijenlerin koroner ateroskleroz ile ilişkisini incelemektir.

### Yöntemler

Prospektif olarak düzenlenen çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılmış 30 hasta (15 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması 54±8 yıl, aralık 34-72 yıl) ardışık olarak alındı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri bilinen malignite ya da otoimmün bir hastalığın varlığı idi.

Kontrol grubu aynı yaş ve cinsiyet dağılımındaki bireylerden oluşturuldu (15 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması 52±7 yıl, aralık 35-65 yıl). Bu grup aterosklerotik kalp hastalığı bulguları taşımayan, elektrokardiyografilerinde iskemik değişiklikleri olmayan, göz dibi muayenesinde aterosklerotik bulgu saptanmayan, teleradyografisinde aterom plağı görülmeyen kişiler arasından seçildi.

Hasta ve kontrol grubunun doku grubu antijenleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi HLA Doku Tipi Tayini Laboratuvarı'nda incelendi. Araştırılan doku tipleri HLA-AB, HLA-DR ve HLA-DQ idi. Olgulardan alınan 20 cc heparinli venöz kan örnekleri Fikol üzerine yayılıp santrifüje edilerek lenfositleri ayrıldı. Bu lenfositler MN-Kwik (Lymphokwik MN cell, Amerika, Oditaş AŞ, one lambda) ile yabancı hücrelerden arındırıldı. Geriye kalan T ve B lenfositlerinden oluşan karışım sınıf I HLA antijenlerinin tespiti için HLA-ABC plağına (HLA-ABC doku plağı, Oditaş AŞ/one lambda Amerika) ekildi. Sadece B lenfositleri ayrılıp bunların HLA-DR plağına (HLA-DR doku plağı, Oditaş AŞ/one lambda Amerika) ekimi yapılarak sınıf II antijenleri (HLA-DR ve HLA-DQ) saptandı. Plaklar invert

ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her plakta ilk iki çukur (+) ve (-) kontrolden oluşmaktaydı. Değerlendirme, çukurdaki ölü hücre oranına bakılarak yapıldı. %0-10 skor 1 (negatif), %11-20 skor 2 (şüpheli), %21-50 skor 4 (zayıf pozitif), %51-80 skor 6 (pozitif), %81-100 skor 8 (güçlü pozitif) olarak kabul edildi ve skor 4'den sonrakiler değerlendirmeye alındı.

### İstatistik:

Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri ki-kare ve t-testi ile karşılaştırıldı. HLA-doku grubu ile miyokard infarktüsü arasındaki ilişki yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi ek risk faktörlerinin etkisine göre ayarlanarak lojistik regresyon analizi ile incelendi. HLA ile hastalığa yakalanma riski "Relatif risk=Antijen pozitif hastaların yüzdesi\*Antijen negatif kontrollerin yüzdesi / Antijen pozitif kontrollerin yüzdesi\*Antijen negatif hastaların yüzdesi" formülü ile hesaplandı (9). "p" değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışma ve kontrol grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Olgular arasında yaş, cins, sigara, diyabetes mellitus, obezite ve alkol kullanımı açısından fark bulunmazken miyokard infarktüsü grubunda hipertansiyon, hiperlipidemi ve aile öyküsü sıklığı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0.0003, p=0.01 ve p=0.0001).

Hasta ve kontrol grubunda incelenen HLA antijenlerinden bazılarının sıklığı Tablo 2'de gösterildi. HLA -A ve -B doku grubu ele alındığında miyokard infarktüsü grubunda HLA-A2 ve -B51(5), kontrol gru-

**Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri**

	HASTALAR (n=30)	KONTROL (n=30)	p
Yaş	54 ± 8	52 ± 7	AD
Cinsiyet (E/K)	15 / 15	15 / 15	AD
Risk faktörleri (sayı)			
Sigara	15	15	AD
Hipertansiyon	16	3	0.0003
Diyabetes mellitus	4	3	AD
Aile öyküsü	12	0	0.0001
Hiperlipidemi	12	4	0.01
Obezite*	1	0	AD
Alkol	5	3	AD

\*BMI≥30kg/m<sup>2</sup>, AD anlamlı değil

**Tablo-2: Hasta ve kontrol grubundaki bazı HLA doku grupları**

HLA	Hasta grubu	Kontrol grubu	p*	Relatif Risk
A2	%50 (15)	%23 (7)	0.02	3.3
A24(9)	%33 (10)	%33 (10)	0.63	-
B35	%17 (5)	%53 (16)	0.83	-
DR3	%3 (1)	%27 (8)	0.97	-
DQ4	%63 (19)	%20 (6)	0.02	6.8
DQ6(1)	%33 (10)	%53 (16)	0.70	-
DQ7(3)	%90 (27)	%50 (15)	0.03	9

\*Lojistik regresyon analizinde hastalık ile ilişkinin anlamlılığı

bunda ise -A24(9) ve -B35 en sık rastlanan doku grupları idi (sırasıyla %50, %40, %33 ve %53). Ki-kare testinde iki grup arasında -A2 ve -B35 antijenleri bakımından anlamlı fark bulundu (sırasıyla  $p=0.03$  ve  $p=0.002$ ).

HLA-DR doku tipinde hasta grubunda -DR4, kontrol grubunda ise -DR3 en sık doku grupları olarak saptandı (sırasıyla %23 ve %27) (Tablo 2). Hasta ve kontrol grupları arasında -DR antijenleri sıklığı bakımından anlamlı fark bulunmadı. HLA-DQ doku grubunda miyokard infarktüsülü olgularda -DQ4 ve -DQ7(3), kontrollerde ise -DQ6(1) en sık doku grupları idi (sırasıyla %63, %90 ve %53). İki grup arasında -DQ4 ve -DQ7(3)'ün sıklığı infarktüs grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken ( $p=0.0007$  ve  $p=0.0007$ ), -DQ6'nın sıklığı bakımından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.11$ ).

Doku grupları ile koroner arter hastalığının majör risk faktörleri arasında (hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü) anlamlı bir bağlantı kurulamadı. Lojistik regresyon analizinde miyokard infarktüsülü hastalarda en sık görülen doku grupları olan HLA-A2, -DQ4 ve -DQ7(3) diğer risk faktörlerinin etkilerinden bağımsız olarak hastalık ile ilişkili bulundu (sırasıyla  $p=0.02$ ,  $p=0.02$  ve  $p=0.03$ ). Hastalığa yakalanma riski yine sırasıyla 3.3, 6.8 ve 9 olarak hesaplandı. Buna karşılık kontrol grubunda sık rastlanan doku grupları olan HLA-A24(9), -B35, -DR3 ve -DQ6(1) ateroskleroz karşı koruyucu olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $p=0.63$ ,  $p=0.83$ ,  $p=0.97$  ve  $p=0.70$ ).

## Tartışma

Bu çalışmada miyokard infarktüsüne genetik eğilimi belirlemede doku grubu antijenlerinin rolü incelenmiş ve üç doku grubu antijeni ile miyokard infarktüsü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Miyokard infarktüsü ile ilişkili bulunan HLA doku tiplerinden iki

tanenin (-DQ4 ve -DQ7(3)) sınıf II doku grubundan olması dikkat çekicidir. HLA ile ilişkili hastalıkların çoğunda sınıf II doku grubu ön plandadır (9). Sınıf II doku grubu antijenleri yabancı antijenleri CD4 T-lenfositlerine tanıtır. Normal olarak makrofaj, B hücreleri ve aktive T hücreleri yüzeyinde bulunurlar. Ancak ateroskleroz gibi patolojik durumlarda (normal arterlerde olmadıkları halde) endotel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde de görülmektedirler (10,11). Bu durum aberan ekspresyon olarak adlandırılmaktadır. Aberan ekspresyona uğrayan doku grubu antijenlerinin kendileri antijenik olmaya başlanarak otoimmün bir yanıtı başlatırlar.

Aterosklerotik plaklarda endotel ve damar düz kaslarından başka, T hücrelerinin de aktiflendiği ve bu hücrelerin yüzeyinde sınıf II doku grubu antijenlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (12,13). Patoloji çalışmalarında aterosklerotik lezyonların her evresinde aktive T lenfositlerinin ve bu lenfositler üzerinde sınıf II doku grubu antijenlerinin varlığı kanıtlanmıştır (5,14). Miyokard infarktüsü geçirmiş ya da geçirmemiş hastalarda aterosklerotik plaklarda özellikle -DR ve -DQ antijenleri gözlenmiş ve bu antijenleri taşıyan lenfositlerin plağın çatladığı bölgede ya da inflamasyonun belirgin olduğu yerlerde daha yoğun olarak toplandıkları saptanmıştır (14,15). Bu bulgular miyokard infarktüsü etyolojisinde kronik inflamasyonun ve dolayısıyla aktive T-lenfositlerinin rolünü desteklemektedir. Çalışmamızda hasta grubunda -DQ tipindeki iki antijeninin miyokard infarktüsü ile ilişkili bulunması bu gözlemlerle uyumlu görülmektedir.

Miyokard infarktüsü ile doku grupları arasındaki ilişki geçmiş yıllarda birkaç çalışmada incelenmiş ve birbirleri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Stone ve arkadaşlarının çalışmasında miyokard infarktüsü ile HLA -BW38 arasında anlamlı ilişki saptanırken, Logan, Scott ve arkadaşlarının bulguları bu sonucu des-

teklememiştir (16-18). Rusya'da Khaitov ve arkadaşları koroner arter hastalığı ile HLA-B12, -DR1 ve -DR4 arasında, Balliuzek ve arkadaşları koroner arter hastalığı ile -A2, -B7, -B14, -B15 ve -CW4 arasında anlamlı ilişki saptarken, Sewdarsen, Jonasson ve arkadaşlarının çalışmaları herhangi bir ilişki gösterememişlerdir (19-22).

Görüldüğü gibi hiçbir çalışmanın sonucu diğerleri ile uyumlu değildir. Bizim araştırmamızda da miyokard infarktüsü ile ilişkili bulunan doku grubu antijenleri ile diğer çalışmalarda belirlenen antijenler arasında benzerlik yoktur. Bu durum doku grubu antijenlerinin hastalıklarla birlikte görülme sıklığının ırklara ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesi ile açıklanabilir (23).

Ülkemizde doku grupları ile ilgili çalışmalarda en sık rastlanan antijenlerin -A2, -A9, -B35, -CW4, -DR2 ile -DR4, en az rastlananların ise -A23, -A29, -B15 ve -B39 olduğu belirlenmiştir (24). Bizim vaka grubumuzda da en sık -A2, -B35 ve en az HLA -A23, -B15 (sırasıyla hastalarda %3 ve %0, kontrol grubunda %3 ve %3) rastlanması bu araştırmalarla uyumludur.

Çalışma grubumuzu oluşturan hasta sayımızın az olması en önemli eksikliğimizdir. Doku gruplarının tayini pahalı bir tetkik olduğu için çalışma grubumuz kısıtlı hasta sayısından oluşmak durumunda kalmıştır. Ancak risk faktörleri ile ilgili çalışmalarda olgu sayısının en az 100 hasta, epidemiyolojik çalışma yapılacak ise birkaç bin hastayı kapsaması uygun görülmektedir. Bu nedenle bulgularımızın daha geniş olgu gruplarında desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bir ön çalışma niteliğinde olan araştırmamızda doku grubu antijenlerinden -A2, -DQ4, -DQ7(3) ile miyokard infarktüsü arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgunun izleyen çalışmalarda desteklenmesi halinde, miyokard infarktüsü geçirme eğilimi taşıyan bireylerin önceden belirlenip erken kuruyucu tedaviye alınmaları sağlanabilir.

## Kaynaklar

1. Wilhelmsen L, Wedel H, Tibblin GO. Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1973; 48: 950-8.
2. Neufeld HN, Goldbourt U. Coronary heart disease: genetic aspects. *Circulation* 1983; 67: 943-54.
3. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 9B-14B.
4. Boyle JJ. Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation. *J Pathol* 1997; 181: 93-9.
5. Xu QB, Oberhuber G, Grunschwitz M, Wick G. Immunology of atherosclerosis: cellular composition and major histocompatibility complex class II antigen expression in aortic intima, fatty streaks and atherosclerotic plaques in young and aged human specimens. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56: 344-59.
6. Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B, Müftüoğlu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; 30: 259-61.
7. Svejgaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and disease 1982: a survey. *Immunol Rev* 1983; 70: 193-218.
8. Dahlen GH, Slunga L, Holmlund G, Lango A, Lindblom B. Lp(a) lipoprotein and HLA-DR genotype in early coronary artery disease. *Eur J Immunogenet* 1993; 20: 95-102.
9. Schwartz BD. The major histocompatibility complex and disease susceptibility. *JC Bennett, F Plum. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders Company* 1996. p 1430-1.
10. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Gabbiani G, Hansson GK. Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest* 1985; 76: 125-31.
11. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; 141: 1427-33.
12. Frostegard J, Wu R, Giscombe R, Holm G, Lefvert AK, Nilsson J. Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 461-7.
13. Hughes DA, Townsend PJ, Haslam PL. Enhancement of the antigen-presenting function of monocytes by cholesterol: possible relevance to inflammatory mechanisms in extrinsic allergic alveolitis and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 1992; 87: 279-86.
14. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
15. Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Claesson-Welsh L. Class II MHC antigen expression in the atherosclerotic plaque: smooth muscle cells express HLA-DR, HLA-DQ and the invariant gamma chain. *Clin Exp Immunol* 1986; 64: 261-8.
16. Stone PH, Sherrid MV, Cohn KE. Correlation of HLA types in premature coronary artery disease: an attempt to define independent genetic risk factors. *Chest* 1981; 79: 381-5.
17. Logan RL, Oliver MF, Mc Tavish J, Darg C, White AG. Histocompatibility antigens and myocardial infarction. *Tissue Antigens* 1977; 10: 361-3.



18. Scott BB, Mc Guffin P, Rajah SM, Stoker JB, Losowsky MS. Histocompatibility antigens and myocardial infarction. *Tissue Antigens* 1976; 7: 187-8.
19. Khaitov RM, Polianskaia IS, Alekseev LP. The HLA system antigens in patients with cardiovascular diseases. *Ter Arkh* 1990; 62: 70-4.
20. Balliuzeck MF, Serova LD. Immunogenetic characteristics of patients with ischemic heart disease. *Kardiologia* 1984; 24: 77-81.
21. Sewdarsen M, Hammond MG, Vythilingum S, Appadoo B. Histocompatibility antigens in Indian patients with myocardial infarction. *Tissue Antigens* 1987; 29: 21-5.
22. Jonasson L, Eriksson T, Dahlen GH, Lindblom B. Lipoprotein (a) and HLA-DRB1 and -DQB1 genes in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 133: 111-4.
23. Şentürk H, Bağrıaçık N, Üstün Ü: İnsüline bağımlı diyabetes mellitus etyolojisinde HLA sistemi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1984; 15: 532-7.
24. Altuntaş Y, Yılmaz E, Tapan E, Hatemi H. Türk toplumunda HLA dağılımı ve bazı HLA'lar ile bazı hastalıklar arasındaki ilişkiler. *Endokrinolojide Yönelişler* 1996; 2: 58-63.



Erzurum, Numune Hastanesi

Amatör bir fotoğrafçı, 1927