

Akut Ön Üveit Olgularında Genetik Bir Çalışma: Kardeş Kromatid Değişim Analizi

A GENETIC RESEARCH IN THE PATIENTS WITH ACUTE ANTERIOR UVEITIS: SISTER CHROMATID EXCHANGE ANALYSIS

Murat KAYA*, İlknur AKYOL**

* Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ERZURUM

Özet

Akut ön üveit patogeneğinde immünolojik ve inflamatuvar faktörlerin rolü olduğu düşünölmekle birlikte, gerçek etyoloji bilinmemektedir. İdyopatik akut ön üveit, ön segment inflamasyonu olan hastalarda en sık konulan tanıdır. Kardeş kromatid değişim analizi, idyopatik tipte akut ön üveiti olan hastaların periferik lenfositlerinde, bu hastalıkla ilgili DNA hasarını ve genomik düzensizliğı araştırmak için uygulanmıştır. Yirmi dört idyopatik akut ön üveitli hasta, kontrol grubu olarak oluşturulan 20 sağlıklı kişi ile karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir ($P>0.05$).

İdyopatik akut ön üveitin sistemik hastalıklar ile birlikte görölen akut ön üveitlerden daha fazla genetik baza sahip olmadığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kardeş kromatid değişimi, Akut ön üveit

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:31-33

Summary

Although immunological and inflammatory factors are thought to play a part in the pathogenesis of the acute anterior uveitis, its real etiology is unknown. The most frequent diagnosis made in patients with anterior segment inflammation is idiopathic acute anterior uveitis. Sister chromatid exchange analysis has been performed on the peripheral lymphocytes from the patients with idiopathic types of acute anterior uveitis in order to explore the genomic instability and DNA damage related to this disease. Twentyfour patients with idiopathic acute anterior uveitis have been compared with 20 healthy persons assumed as control group. No significant difference was observed between those patients with idiopathic type of acute anterior uveitis and control group ($P>0.05$).

Idiopathic acute anterior uveitis may not have more genetic basis than acute anterior uveitis with systemic diseases.

Key Words: Sister chromatid exchange, Acute anterior uveitis

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:31-33

Akut ön üveit (AÖÜ)'ler iritis, siklitis ve iridosiklitis olarak kategorize edilen intraoküler inflamasyonları kapsamaktadır (1). Yılda 8.1/100.000 insidansa sahip olduğu rapor edilmiştir (2). AÖÜ'in çoğunlukla idyopatik formu ve HLA-B27 pozitif hastalıklarla birlikte olan formu görülür (3). Patogeneğinde immünolojik ve inflamatuvar faktörlerin rolü olduğu düşünölmektedir. HLA-B27 antijeni müspet olan AÖÜ'ler de ankilozan spondilit, Reiter sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları, Whipple hastalığı, juvenil romatoid artrit, psöriazis gibi sistemik hastalıklarla birliktelik gösterir (4). Linssen

ve arkadaşları 103 AÖÜ'li hasta üzerinde çalışmışlar ve 49'unda (%48) HLA-B27 antijeninin pozitif olduğunu, HLA-B27 pozitif olan hastaların 27'sinde (%55) ankilozan spondilit olduğunu bildirmişlerdir (5). HLA sonuçları tanı ve prognoz parametreleri olarak AÖÜ'in kliniğinde kullanılmasına rağmen, AÖÜ'in patogenezi hala bir bilmecedir (1).

Kardeş kromatid değişimi (KKD), replikasyon esnasında kardeş kromatidlerin homolog lokusları arasında DNA'nın resiprokal translokasyonu olarak bilinmektedir ve spontan olarak sağlıklı toplumun tüm hücrelerinde, belirli sıklıklarda olmaktadır (6). DNA hasarına yol açan antineoplastik ilaçlar, kimyasal karsinojenler, mutajenler gibi birçok kimyasal ve fiziksel ajanlar, hatta sigara içmenin KKD sıklığına etkisi olduğuna inanılmaktadır (7,8). Buna ek olarak artmış KKD oranları, bazı kronik hastalıklarda, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda bulunmuştur (9,10).

Geliş Tarihi: 31.12.1998

Yazışma Adresi: Dr.Murat KAYA
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları ABD
25240, ERZURUM

T Klin J Ophthalmol 2000, 9

31

İmmün sistem uyarılarına cevap kapasitesi genetik olarak belirlendiğinden; ve KKD analizi, genomik düzensizlik ve muhtemel DNA hasarını belirlemek için hassas bir yöntem olduğundan, bu çalışmada AÖÜ'li hastaların periferik lenfositlerinde KKD sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Sistemik hastalıklar açısından laboratuvar testlerini içeren tam bir medikal değerlendirmeye tabi tutulan, sistemik patoloji tespit edilmeyen, HLA-B27 antijeni menfi olan 24 idyopatik AÖÜ'li hasta (19 erkek, 5 kadın) ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi (16 erkek, 4 kadın) analiz edildi. Sigara kullanmayan hasta ve kontrol grubunu oluşturan olguların yaşları 17-56 yıl arasındaydı. Heparinli periferik kan örnekleri, tanı konulmasını takiben, sistemik ve/veya topikal tedavi başlanmadan önce alındı. KKD analizi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda çalışıldı. Bu analiz için standart işleme göre lenfosit kültürleri yapıldı (11). Kısaca, lenfositler 72 saat süresince karanlıkta, 5 ml RPMI-1640 ortamı, %20 fetal inek serumu, %2 phytohemagglutinin ve 0.3 mg/ml BrdU içeren tüplerde kültüre edildi. İşlemin bitmesine 1,5 saat kala 0.1 µg/ml colcemid eklendi. 0.075 M KCl'de hipotonik muamele ve asetik asit-metanol'ün 3:1 dilüsyonu ile fiksasyonu takiben, kromozom preparatları oluşturuldu. BrdU'lu metafaz kromozomları, Wolff ve Perry tarafından tanımlanan FPG (fluorescent +Giemsa) metodu ile boyandı (12). Her bir olgu için, 20 saniye bölünme metafazları değerlendirildi. Sonuçların istatistiksel analizi için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Akut ön üveitli hastalarda ve kontrol grubunda hücrede, ortalama KKD oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilmedi ($P>0.05$) (Tablo 2).

Tartışma

Akut ön üveitin sebebi iyi bir anamnez, oftalmik ve sistemik muayene, tüm laboratuvar testlerini içeren tam bir medikal değerlendirmeye rağmen birçok olguda bulunamamaktadır. Son yıllarda üveit patogenezinde immünolojik ve inflamatuvar faktörlere ek olarak, HLA sistemi üzerinde durulmaktadır. Akut ön üveitli olgular üzerinde yapılan birçok çalışma HLA-B27 ile artan birlikteliğin önemi üzerinde hem fikirdir. Bununla beraber, AÖÜ, HLA-B27+popülasyonun büyük bir bölümünde hiçbir zaman gelişmemektedir. HLA-B27 alt grupları, normal ve AÖÜ'li hastalar arasında eşit olarak dağıldığından, AÖÜ ve HLA-B27'nin parsiyel birlikteliğinden sorumlu değildir (13). Üveitli hastaların

Tablo 1. İdyopatik AÖÜ'li hastaların KKD verileri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	KKD Sayıları
1	43	M	6.5
2	41	M	6.5
3	46	F	8.4
4	34	M	7.1
5	32	M	6.3
6	28	M	6.44
7	43	F	6.33
8	50	M	6.36
9	38	M	7.18
10	28	M	7.86
11	34	F	6.34
12	41	M	7.21
13	39	M	8.02
14	37	M	6.7
15	47	M	6.56
16	47	M	8.56
17	53	M	6.78
18	52	F	7.35
19	37	M	7.51
20	41	M	8.53
21	44	M	6.91
22	46	F	9.04
23	34	M	7.59
24	39	M	6.77
Ortalama±SD			7.20±0.17

Tablo 2. Kontrol grubunun KKD verileri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	KKD Sayıları
1	23	F	6.76
2	34	M	8.11
3	45	M	7.64
4	21	M	5.82
5	36	M	6.37
6	31	M	9.92
7	37	F	7.56
8	29	M	8.11
9	38	M	6.12
10	34	M	8.61
11	27	F	7.12
12	28	M	6.83
13	37	M	5.75
14	32	M	4.89
15	28	M	8.34
16	42	M	6.46
17	44	M	7.12
18	45	M	9.29
19	20	F	5.82
20	19	M	6.39
Ortalama±SD			7.15±0.29

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun ortalama KKD değerlerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Gruplar	KKD/metafaz (ortalama±SD)	z değeri	p
İdyopatik AÖÜ'li hastalar -Kontrol	7.20±0.17-7.15±0.29	0.16	p>0.05 (p=0.876471)

%64.3'ünde HLA-CW1, %63.6'sında HLA-B27 ve HLA-DR4 antijeni bulunmuştur (14). Brewerton ve arkadaşlarına göre, ankilozan spondilitli hastalarda HLA-B27 müspetliği AÖÜ riskini arttırmaktadır (15). Fakat, bu bulgular hastalığın etyopatogenezini açıklamakta yeterli değildir. Bu nedenle HLA ile ilişkili immünolojik hastalıkların patogenezinde, HLA-B27 dışındaki faktörler de ele alınmalıdır.

Literatürde AÖÜ'in idyopatik formunda KKD sıklığı üzerine bir çalışma mevcut değildir. KKD sıklığı, skleroderma, sistemik lupus eritematosus, juvenil kronik artrit ve periarteritis nodosa gibi bazı konnektif doku hastalıklarında çalışılmıştır (9,16). Ayrıca, ülseratif kolit, multiple skleroz, ankilozan spondilit ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda artmış KKD sıklığı bildirilmiştir (17-20).

Çalışmamızda KKD sıklığında, idyopatik AÖÜ'li hastalar ile kontrol grubu arasında, önemli bir farklılık tespit etmedik.

Sonuç olarak idyopatik AÖÜ'in sistemik hastalıklar ile birlikte görülen AÖÜ'lerden daha fazla genetik baza sahip olmadığı kanaatine varılmıştır.

Teşekkür

Bu makalenin genetik araştırmalarında bize yardımcı olan, artık aramızda bulunmayan Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Sinan SÖNMEZ'i sonsuz teşekkürlerimizle anarız.

KAYNAKLAR

- O'Brien JM, Albert DM, Foster CS. Anterior uveitis. In: Albert DM and, Jacobiec FA, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: Saunders, 1994: 1:407-23.
- Vedot E, Barth E, Billet P. Epidemiology of uveitis. Preliminary results of a prospective study in Savoy. In: Sarri KM eds. Uveitis Update. Amsterdam: Elsevier, 1984: 13-61.
- Piergiacomini G, Agostinelli M, Baccarini V, Gasparini M, Pepi M, Cervini C Anterior uveitis in ankylosing spondylitis. A retrospective study. Rev Rhum Mal Osteoartic 1988; 55(12): 979-82.
- Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27. Surv Ophthalmol 1991; 36(3): 223-32.
- Linssen A, Rothova A, Broekema N, Derhaag PJ, Luyendijk L, De Lange GG, Van Eede PH, Van Leeuwen AM, Frants R, Kruit PJ. Genes on chromosome 14q and their role in the pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. Clin Exp Rheumatol 1987; 5: 89-95.
- Nakanishi Y, Schneider EL. In vivo sister chromatid exchange a sensitive measure of DNA damage. Mutat Res 1979; 60: 329-37.
- Benerjee A, Benedict WF. Production of sister chromatid exchanges by various cancer chemotherapeutic agents. Cancer Res 1979; 39: 797-9.
- Emre S, Nohutcu R, Sakizli M. Sister chromatid exchanges in cigarette smokers and nonsmokers. Turk J Cancer 1990; 20 (2): 47-51.
- Sherer GK, Jackson BB, Leroy CE. Chromosome breakage and sister chromatid exchange frequencies in scleroderma. Arthritis Rheum 1981; 24: 1409-13.
- Tezel A, Atabey N, Emre S, Sakizli M. SCE frequency of herpes simplex virus type I infected cells. Mutat Res 1994; 306: 81-3.
- Rooney DE, Czepulkowski BH. Human Cytogenetics: A Practical Approach. IRL. Lancaster, 1992.
- Wolff S and Perry P. Differential Giemsa staining of sister chromatids and the study of sister chromatid exchange without autoradiography. Chromosoma 1974; 48: 341-53.
- Derhaag PJ and Feltkamp TE. Acute anterior uveitis and HLA-B27. Int Ophthalmol 1990; 14 (1): 19-23.
- Tiilikainen A, Koskimies S, Eriksson A and Frants R. Genetic background of acute anterior uveitis. Am J Ophthalmol 1981; 91(6): 711-20.
- Brewerton DA. The genetics of acute anterior uveitis. Trans Ophthalmol Soc 1985; 104: 248-9.
- Palmer RG, Doré CJ, Denman AM. Sister-chromatid exchange frequencies in lymphocytes of controls and patients with connective tissue diseases. Mutat Res 1986; 162: 113-20.
- Emerit I, Emerit J, Tosoli-Pittoni A, Bousquet O and Sarrazin A. Chromosome studies in patient with ulcerative colitis. Hum Genet 1972; 16: 313-22.
- Emerit I and Marteau R. Chromosome studies in the patients with disseminated sclerosis. Hum Genet 1971; 13: 25-33.
- Sönmez S, Şenel K, Öztaş S, Erdal A and Cerrahoğlu L. Sister chromatid exchange analysis in the lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1997; 56: 275-7.
- Sönmez S, Kaya M, Aktaş A, İkbāl M and Şenel K. High frequency of sister chromatid exchanges in lymphocytes of the patients with Behçet's disease. Mutat Res (Baskıda).