

Doğu Anadolu Bölgesinde Tiroid Oftalmopatili ve Oftalmopatisiz Graves Olgularında İnsan Lökosit Antijen Dağılımları

DISTRIBUTION OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS IN GRAVES CASES WITH AND WITHOUT OPHTHALMOPATHY AT EASTERN ANATOLIA

Dr. Destan Nil KULAÇOĞLU,^a Dr. Serap SARIHAN,^a Dr. Ali DAŞTAN,^a Dr. İbrahim PİRİM^b

^a Göz Hastalıkları AD, ^bTıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ERZURUM

Özet

Amaç: Doğu Anadolu Bölgesinde tiroid oftalmopatili olan ve olmayan Graves hastalarında İnsan Lökosit Antijen (HLA) tipleri dağılımını ve aralarındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Şiddetli tiroid oftalmopatili olan 15 , olmayan 15 hasta ve yaş ve cinsiyeti uyumlu 15 kişilik sağlıklı kontrol grubu çalışma kapsamına alındı. Şiddetli oftalmopati kriterleri: Hertel ekzoftalmometre ölçümünde propitozisin >19mm veya her iki göz arasındaki 3 mm'lik bir fark olması, diplopi, kapak retraksiyonu ve ekstraoküler kaslarda kalınlaşma olarak kabul edildi. Tiroid oftalmopatinin olmama kriterleri olarak da propitozisin < 16 mm olması, diplopi, kapak retraksiyonu ve ekstraoküler kaslarda kalınlaşma olmaması kabul edildi. Olguların hepsine kompleman bağımlı mikrolenfotoksisite yöntemiyle HLA tiplendirilmesi yapıldı. Elde edilen sonuçlar Ki-kare (Fisher'in exact) testiyle analiz edildi.

Bulgular: Şiddetli tiroid oftalmopatili olgularda diğer gruplara göre HLA-A26, B8, B35, BW4, DR8, DR9, DR11 ve DR13 istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$), HLA-A33 ve HLA-DR3 antijenleri de hem oftalmopatili hem de oftalmopatisiz olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p<0.05$) bulunmuştur

Sonuç: Graves hastalığında oftalmopatinin şiddetinin kısmen HLA antijen tiplerinin varlığına veya yokluğuna bağlanabileceği ve bölgesel farklılıklar nedeniyle daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Tiroid oftalmopati, HLA antijenleri, graves hastalığı

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2005, 14:7-12

Abstract

Objective: To evaluate the distribution and association of human leukocyte antigen (HLA) types in Graves' patients with and without thyroid ophthalmopathy at Eastern Part of Anatolia.

Material and Methods: Fifteen patients with severe ophthalmopathy, 15 patients without ophthalmopathy and 15 healthy sex and age matched controls were assessed. The criteria for severe ophthalmopathy were proptosis >19mm or a 3mm difference in Hertel exophthalmometry measurement between two eyes, diplopia, lid retraction and extraocular muscle thickening. The criteria for the absence of ophthalmopathy were proptosis <16mm, no diplopia, no lid retraction and no thickening of extraocular muscles. HLA typing was performed by using the method of complement dependent microlymphotoxicity. The data were analysed according to Chi-square (Fisher's exact) test.

Results: When the group with severe ophthalmopathy was compared with the healthy controls and the group without ophthalmopathy: HLA-A26, B8, B35, BW4, DR8, DR9, DR11, and DR13 antigens were found statistically significant at $p<0.05$. HLA-A33 and HLA-DR3 antigens were found to be statistically lower in the groups with and without ophthalmopathy when compared with the healthy controls ($p<0.05$).

Conclusion: We think that, the severity of ophthalmopathy in Graves' disease may be partially dependent on the presence or absence of particular HLA antigens and due to the ethnic and local differences extended studies should be done.

Key Words: Thyroid ophthalmopathy, HLA antigens, graves disease.

Graves hastalığı diffüz guatr, lenfadenopati, miksödem ve oftalmopatinin birlikte görüldüğü organa özgü otoimmün bir hastalıktır. Tiroid oftalmopati; yumuşak doku bulguları

(kapak ödemi, konjonktival hiperemi, kemozis, süperior limbik keratokonjonktivit, kuru göz), propitozis, oküler hareket bozuklukları, kapak retraksiyonu ve optik nöropati (görme keskinliği azalması, renk görme bozukluğu) gibi değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilir.¹⁻³ Tiroid oftalmopati genellikle Graves hastalığının bir bulgusu olarak görülmesine rağmen hipertiroidi, tiroid oftalmopatiye mutlak eşlik etmeyebilir. Tiroid

Geliş Tarihi/Received: 27.02.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Destan Nil KULAÇOĞLU
Yukarı Mumcu Cad. Doğu İşhanı 2/4
25200, ERZURUM
destan@atauni.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2005, 14

hormon düzeyleri yüksek olan olguların %30-%50'sinde tiroid oftalmopati bulguları olduğu bildirilmiştir.^{4,5}

Graves hastalığının prevalansı tam olarak belli değildir. Tüm insidansı her yıl %0.1-2 yeni vaka olarak tahmin edilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha çok görüldüğü, ancak erkeklerde daha şiddetli seyrettiği bilinmektedir. Sıklıkla hayatın kırklı ve ellili yaşlarında görülür.⁶⁻⁸ Ailesel eğilim söz konusudur. Tiroid oftalmopatide ailesel hikaye, olguların yaklaşık %30'unda vardır. Bu denli değişik klinik görünümleri olan tiroid oftalmopatinin gelişimi ve şiddetini belirleyen risk faktörleri henüz tam olarak bilinmemektedir.

İnsan lökosit antijenleri (HLA) 'doku uygunluk antijenleri' olarak bilinir. Bu antijenlerden sorumlu genlerin yer aldıkları lokusların bulunduğu kromozom bölgesine 'major histokompatibilite kompleksi (MHK) denilmektedir. HLA sistemi, eritrositler dışında hemen bütün organ ve doku hücrelerinde bulunan, kişiler arasındaki genetik farklılıkları oluşturan, immün fonksiyonlar ve hücre yüzey belirleyicilerini denetleyen genleri kapsar. MHK'nin küçük bir bölgesinde kodlanmış iki tip gen ürünü bilinmektedir. Bunlar; Tip 1 (HLA-A,B,C) ve Tip 2 (HLA-DQ,DR) molekülleridir. İnsanda bu moleküller 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş 21 numaralı bölgede sentez edilmektedir.^{9,10} HLA, çeşitli otoimmün hastalıklarda tespit edilmiştir. Literatürde, MHK'lerinin otoimmün tiroid hastalıklarına yatkınlık veya direnci kontrol ettiği ve Graves hastalığının belirli HLA'leri ile birlikteliği gösterilmiştir.¹¹

Bu çalışmada Tip 1 ve 2 HLA dağılımının tiroid oftalmopatiyi etkileyen bir faktör olup olmadığının ortaya çıkarılması amaçlanmış ve bölgemizdeki olgularla bu dağılım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2001 – Ocak 2002 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Anabilim Dalı Oküloplastik birimi tarafından Graves hastalığı tanısı alan şiddetli oftalmopatisi olan 15, oftalmopatisi olmayan 15 hasta, yaş ve cinsiyeti uyumlu 15 kişilik sağlıklı kontrol grubu

çalışma kapsamına alındı. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olup, Etik kurul onayından sonra çalışmaya katılan olgulardan "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır. Hastaların 3 ay süresince yapılan periyodik oftalmolojik muayenelerinde; görme keskinlikleri ölçüldü, kapak retraksiyonu, kapak gecikmesi ve ekstraoküler adale fonksiyonlarına bakıldı, Hertel ekzoftalmometresiyle ekzoftalmus ölçümleri yapıldı, Schirmer testi yapıldı, ve aplanasyon tonometresiyle göz içi basınçları ölçüldü. Fundus muayeneleri tamamlandı ve orbital BT ile ekstraoküler kaslarda kalınlaşma değerlendirildi. Hastalar şiddetli oftalmopati ve oftalmopatisiz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Şiddetli oftalmopati kriterleri: Hertel ekzoftalmometre ölçümünde propitozisin >19mm veya her iki göz arasındaki 3 mm'lik bir fark olması, diplopi, kapak retraksiyonu ve ekstraoküler kaslarda kalınlaşma olarak kabul edildi. Tiroid oftalmopatinin olmama kriterleri olarak da propitozisin < 16 mm olması, diplopi, kapak retraksiyonu ve ekstraoküler kaslarda kalınlaşma olmaması kabul edildi. Hastalar oftalmolojik olarak değerlendirildikten sonra Tip 1 ve 2 HLA antijenlerine bakılmak üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik ve Doku Tipleme Laboratuvarına gönderildi. Laboratuvar ortamında 10 cc kan alındı. DNA izole edildikten sonra kompleman bağımlı mikrolenfotoksisite yöntemiyle HLA antijen tiplendirmesi yapıldı.

Bu çalışmada gen lokuslarının gruplar arasındaki dağılımı Ki-kare (Fisher'in exact) testine göre analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Şiddetli tiroid oftalmopatisi olan grubu 11 kadın (%73.33), 4 erkek (%26.67) oluşturuyordu, yaş ortalaması 40.8±11.2 idi. Ortalama eksoftalmometre ölçümü 19.4±2.3 mm (15-26mm) idi. Oftalmopatisiz grupta ise 10 kadın (%66.66), 5 erkek (%33.34) mevcuttu. Yaş ortalaması 42.7±14.5, ortalama eksoftalmometre ölçümü 14.43±1.07mm (12-16mm) idi. Sağlıklı kontrol grubunu 10 kadın (%66.66), 5 erkek (%33.34) oluşturuyordu. Yaş ortalamaları 41.3±10.6, ortalama

ma eksoftalmometre ölçümü 13.95 ± 1.97 idi. Hastaların Schirmer test sonuçları ve göz içi basınçları normal sınırlar içerisindeydi. Şiddetli tiroid oftalmopati olgularda muayene bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

HLA tiplerinin gruplara göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Elde edilen istatistiksel değerler sonucunda; HLA-A antijenleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, HLA-A33 antijeni, sağlıklı kontrol grubunda, oftalmopati ve oftalmopatisiz gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p < 0.05$), HLA-A26 ise oftalmopati grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p < 0.05$) bulundu.

Tablo 1. Şiddetli tiroid oftalmopati olgularda klinik bulgular.

Olgu	Kapak retraksiyonu	Proptozis (Hertel)	Tashihli görme keskinliği
1	OD -	19mm	10/10
	OS -	16mm	10/10
2	OD -	19mm	10/10
	OS -	16mm	10/10
3	OD -	19mm	10/10
	OS -	15mm	10/10
4	OD -	24mm	10/10
	OS -	22mm	10/10
5	OD -	19mm	10/10
	OS -	20mm	10/10
6	OD +	18mm	10/10
	OS -	19mm	10/10
7	OD +	17mm	10/10
	OS -	20mm	10/10
8	OD -	21mm	10/10
	OS +	26mm	10/10
9	OD +	20mm	10/10
	OS -	20mm	10/10
10	OD -	21mm	10/10
	OS +	23mm	10/10
11	OD -	15mm	10/10
	OS +	19mm	10/10
12	OD -	19mm	10/10
	OS -	17mm	10/10
13	OD +	17mm	10/10
	OS -	20mm	10/10
14	OD -	18mm	10/10
	OS +	19mm	10/10
15	OD -	22mm	10/10
	OS -	22mm	10/10

Tablo 2. HLA antijenlerinin şiddetli oftalmopati, oftalmopatisiz ve sağlıklı kontrol gruplarında dağılımı.

HLA Antijen	Oftalmopati (n=15)	Oftalmopatisiz (n=15)	Sağlıklı Kontrol (n=15)
HLA-A1	5 ^a	1 ^a	1 ^a
HLA-A2	6 ^a	3 ^a	3 ^a
HLA-A3	0 ^a	0 ^a	3 ^a
HLA-A11	5 ^a	2 ^a	2 ^a
HLA-A24	6 ^a	2 ^a	3 ^a
HLA-A24	2 ^a	1 ^a	0 ^a
HLA-A25	2 ^a	1 ^a	0 ^a
HLA-A26	4 ^a	2 ^{a,b}	0 ^b
HLA-A30	0 ^a	0 ^a	2 ^a
HLA-A31	2 ^a	4 ^a	1 ^a
HLA-A32	2 ^a	1 ^a	1 ^a
HLA-A33	0 ^a	0 ^a	4 ^b
HLA-A68	2 ^a	0 ^a	2 ^a
HLA-A29	2 ^a	0 ^a	1 ^a
HLA-B7	0 ^a	0 ^a	1 ^a
HLA-B8	7 ^a	1 ^b	2 ^b
HLA-B13	0 ^a	0 ^a	2 ^a
HLA-B14	2 ^a	0 ^a	1 ^a
HLA-BW4	9 ^a	7 ^{a,b}	3 ^b
HLA-BW6	9 ^a	8 ^a	6 ^a
HLA-B18	1 ^a	3 ^a	1 ^a
HLA-B27	1 ^a	0 ^a	2 ^a
HLA-B35	7 ^a	1 ^b	2 ^b
HLA-B38	1 ^a	0 ^a	0 ^a
HLA-B42	1 ^a	0 ^a	0 ^a
HLA-B44	1 ^a	1 ^a	1 ^a
HLA-B51	3 ^a	1 ^a	1 ^a
HLA-B57	2 ^a	0 ^a	0 ^a
HLA-B60	1 ^a	3 ^a	0 ^a
HLA-DR3	0 ^a	0 ^a	4 ^b
HLA-DR4	2 ^a	1 ^a	3 ^a
HLA-DR7	5 ^a	2 ^a	3 ^a
HLA-DR8	4 ^a	0 ^b	0 ^b
HLA-DR9	4 ^a	1 ^{a,b}	0 ^b
HLA-DR11	9 ^a	3 ^b	3 ^b
HLA-DR13	12 ^a	2 ^b	1 ^b
HLA-DR14	3 ^a	5 ^a	1 ^a
HLA-DR15	1 ^a	1 ^a	0 ^a

^{a,b}: Satırlarda aynı harfi taşıyan dağılım önemsizdir ($p > 0.05$), farklı harfi taşıyan dağılım önemlidir ($p < 0.05$).

HLA-B8 ve B35 antijenleri oftalmopati grubunda, sağlıklı kontrol ve oftalmopatisiz gruplarına göre anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). HLA-BW4 antijeni ise oftalmopati ve oftalmopatisiz gruplarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Ancak oftalmopatisiz ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

HLA-DR3, oftalmopatili ve oftalmopatisiz gruplarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). HLA-DR9 antijeni de oftalmopatili grup sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksekti ($p<0.05$). Ancak oftalmopatisiz grupla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

HLA-DR8, HLA-DR11 ve DR13 antijenleri oftalmopatili grupta, oftalmopatisiz grup ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Sonuç olarak; şiddetli tiroid oftalmopatili olgularda HLA-A26, B8, B35, BW4, DR8, DR9, DR11 ve DR13 istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. HLA-A33 ve HLA-DR3 antijenleri hem oftalmopatili hem de oftalmopatisiz olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Tartışma

Graves hastalığında etiyoloji tam bilinmemekle beraber hümmoral ve hüresel immünitinin rol oynadığı düşünülmektedir. Tiroid antijenleriyle karşılaşınca mitojen cevap veren, lenfokin salgılayan duyarlı T lenfositleri gösterilmiştir. Tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonu karakteristiktir. Ayrıca, hasta ve yakınlarında sıklıkla bazı otoimmün hastalıkların klinik ve serolojik belirtileri bulunabilir.¹² Graves oftalmopatide retrobulber fibroblastların immünitinin ana hedefi olduğu, retrobulber T hücrelerinin özellikle otolog retrobulber fibroblastları tanıdığı rapor edilmiştir. Retrobulber fibroblastlarda Tip 2 HLA antijenleri tespit edilmiştir ve bu antijenlerin oluşan enflamasyonda T hücreleriyle reaksiyona girdikleri düşünülmektedir.¹³⁻¹⁶ Bu bulgular, Graves oftalmopatiye yatkınlığın özel HLA antijenleri ile ilgisi olabileceğini vurgulamaktadır.

HLA-D/DR antijenlerinin özellikle antijen prezentasyonunda ve immünokompetan hücreler arasındaki ilişkide rol aldığı belirtilmiştir. Bundan dolayı tiroisitlerin kendileri antijenik bir hal göstermektedir. İnsan endokrin hücrelerinde normal fizyolojik şartlar altında HLA-DR antijenleri gösterilememiştir. Normal hücreler mitojenler tarafından HLA-DR yüzey glikoproteinlerini sentez ederek otoimmün tiroid hastalığına yol açmaktadırlar.

İmmün cevaplar HLA-DR ihtiva eden hücreler tarafından başlatılmaktadır. Böylece kendilerini antijen olarak T hücrelerine sunmaktadırlar.^{17,18} Graves hastalığı ve oftalmopatinin genetik olarak belirlenen bir immünolojik bozukluk sonucu ortaya çıktığı görüşü önem kazandıktan sonra, bu konudaki araştırmalara hız verilmiştir. Schleusener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA antijeni ile beraber TSH-reseptör inhibe eden antikorun (TBI Ab) varlığı da değerlendirilmiştir. Graves oftalmopati ve/veya TBIAb aktiviteli kişilerde HLA-B8 ve DR3 yüksek oranda bulunurken, göz bulguları olup TBIAb olmayanlarda ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HLA-DR5 antijeni tespit edilmiştir. Bu durum, oftalmopatisi ve TBIAb' u olmayan Graves hastalarının, heterojen otoimmünite nedeniyle patogenezinde farklılık olduğunu düşündürmektedir.¹⁹ Frecker ve arkadaşları, rekürren Graves hastalığı ve yüksek oftalmopati prevalansı gösteren grupta HLA-B8 ve HLA-DR3 'ün, hafif hastalık ve az oftalmopatili grupta ise HLA-B12 ve HLA-DR2'nin varlığını göstermişlerdir.²⁰ Bizim çalışmamızda ise Schleusener ve Frecker'den farklı olarak HLA-DR3 antijeninde oftalmopatili ve oftalmopatisiz gruplarda kontrol grubuna göre düşük tespit edildi, HLA-B8 ise diğerleri gibi yüksekti. Kahaly ve ark. HLA-B8 ve DR3 ile tiroid oftalmopati arasında, Weetman ve ark. ise HLA-DR3 ile Graves oftalmopati arasında bir ilişki tespit edememişlerdir.^{21,22}

Yapılan çalışmaların çoğunda, Graves hastalığı ile HLA ilişkisinin HLA-B lokusundan çok HLA-DR lokusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Japonya'da yapılan bir çalışmada, erken başlangıçlı Graves oftalmopatide aile hikayesinin olmaması durumunda HLA-A11 ve negatif DRw2' nin anlamlı beraberliği bulunmuştur. Erken başlayan oftalmopati ve pozitif aile hikayesi bulunması halinde HLA-B5 ve -DW12'nin birlikteliği tespit edilmiştir. Bu çalışma, Graves hastalığında HLA antijen tipleri ile beraber pozitif aile hikayesinin de önemli olduğunu düşündürmektedir.²³

Kenji ve arkadaşlarının hipertiroidili Graves hastalığında yaptıkları çalışmada, oftalmopatisi olmayan olgularda HLA-B35, B54, DR4 antijenle-

rini yüksek bulmuşlar ve oftalmopatiye dirençte genetik bir belirleyici olabileceği sonucunu elde etmişlerdir. Oftalmopatili olgularda ise HLA-DR14 ve DQ1 antijenleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.²⁴ Bizim yaptığımız çalışmada ise oftalmopatili Graves hastalarında HLA-A26, B8, B35, BW4, DR8, DR9, DR11 ve DR13 antijen tipleri yüksek olarak tespit edilmiştir.

Farklı etnik gruplar farklı HLA antijenlerine sahiptirler. Bu nedenle hastanın etnik kökenine bağlı olarak, hastalıklar ile HLA antijenleri arasındaki beraberlikler de farklılıklar göstermektedir. Graves hastalığında da HLA antijenlerinin farklı etnik gruplarda değişik etki gösterebileceği düşünülebilir.²⁵ Orhan ve ark. Türkiye'deki Graves hastalarında HLA-B8, B49, DR3, DR4 ve DR10 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış kaydetmişlerdir. HLA-DR3 ile Graves hastalığı birlikteliğinin önceden belirtilenin aksine daha az güçlü olduğunu bulmuşlar ve HLA-DR4'ün Türkiye'de Graves'e yatkınlığa yol açtığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, HLA-B7, B13, DR7, DQw2 ve DQw3 varlığının Graves hastalığına karşı koruyucu etkisi olabileceğini bildirmişlerdir.²⁶ Bizim çalışmamızda HLA-DR3 seviyesinde oftalmopatili ve oftalmopatisiz olgularda düşüklük bulundu. HLA-B8 ise benzer olarak yüksek bulundu. Farklı olarak; HLA-A26, B35, BW4, DR8, DR9, DR11 ve DR13 seviyelerinde anlamlı bir artış, ve HLA-A33 seviyesinde ise anlamlı bir düşme tespit edildi. Bu farkların bölgesel değişikliklerden kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

Biz de yaptığımız çalışmamızda, Graves hastalığında oftalmopatinin oluşumu açısından, Tip 1 ve 2 HLA antijen tiplerinin varlığı veya yokluğunun önemli olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan çalışmaların çoğunda Graves hastalığında oftalmopatinin varlığı ve yokluğunda farklı HLA antijen tipleri ile bağlantılı olduğu görülmektedir. Bu durum HLA antijenlerinin değişik etnik gruplarda farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak; Graves hastalığında oftalmopatinin varlığı ve şiddeti kısmen HLA antijen tiplerine bağlanabilir. HLA antijenlerindeki farklı lokuslar Graves hastalığında oftalmopatiye direnç ve yatkınlığı kontrol edebilmektedir. Etnik

ve bölgesel farklılıklar nedeniyle bu konu ile ilgili daha kapsamlı bölgesel çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde katkılarından ötürü Yrd.Doç.Dr. Ömer Cevdet Bilgin'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Char DH. The ophthalmopathy of Graves' disease. Med Clin North Am 1991 Jan; 75(1): 97-119.
2. Şener EC, Dayanır V, Oruç S, Sanaç AŞ, Akalın S, Turan E. Tiroid oftalmopatide tedavi yaklaşımları. T Klin Oftalmol 1994;3(4):260-7.
3. Günalp İ. Graves Oftalmopatisi. T Oft Gaz 1984;14:106-9.
4. Özkan SB, Söylev MF, Aslan BS, Duman S. Tiroid oftalmopatide tanı kriterleri. T Klin Oftalmol 1994;3(2):124-7.
5. Sergott RC, Glaser JS. Graves' ophthalmopathy. A clinical and immunologic review. Surv Ophthalmol 1981;26(1):1-21.
6. Yolar M, Pazarlı H, Oğuz V. Graves hastalığında yaş ve cinsiyetin göz tutulumuna etkisi. T Oft Gaz 1999;29:32-6.
7. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. Trans Am Ophthalmol Soc 1994; 92: 477-588.
8. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 38(4): 367-72.
9. Dilşen N. Doku Grupları, HLA Sistemi. Temel ve Klinik İmmünoloji İstanbul Baki Sanal Matbaacılık 1981;84-8.
10. Walsh EC, Mather KA, Schaffner SF, Farwell L, Daly MJ, Patterson N, et al. An integrated haplotype map of the human major histocompatibility complex. Am J Hum Genet 2003;73(3):580-90.
11. Uno H, Sasazuki T, Tamai H, Matsumoto H. Two major genes, linked to HLA and Gm, control susceptibility to Graves' disease. Nature 1981;292:768-70.
12. Felberg NT, Sergott RC, Savino PJ, Blizzard JJ, Schatz NJ, Amsel J. Lymphocyte subpopulations in Graves' ophthalmopathy. Arch Ophthalmol 1985;103(5):656-9.
13. Weetman AP, Cohen S, Gatter KC, Fells P, Shine B. Immunohistochemical analysis of the retrobulbar tissue in Graves' ophthalmopathy. Clin Exp Immunol 1989;75:222-7.
14. Heufelder AE, Gorman CA, Bahn RS. Modulation of HLA-DR expression on retrobulbar fibroblasts from patients with active thyroid-related ophthalmopathy: in vitro effects of agents used in the management of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Exp Clin Endocrinol 1991;97:206-9.
15. Heufelder AE, Bahn RS. Elevated expression of in situ selectin and immunoglobulin superfamily type adhesion molecules in retrobulbar connective tissues from patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Exp Immunol 1993;91(3):381-9.

16. Hiromatsu Y, Tanaka K, Ishisaka N, Kamachi J, Kuroki T, Hoshino T, et al. Human histocompatibility leukocyte antigen-DR and heat shock protein-70 expression in eye muscle tissue in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(2):685-91.
17. Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RC, Doniach D, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR antigens on thyrocytes in Graves disease relevance of autoimmunity. *Lancet* 1983;2:1111-5.
18. Bene MC, Derennes V, Faure G, Thomas JL, Duheille J, Leclere J. Graves disease in situ localization of lymphoid T cell subpopulation. *Clin Exp Immunol* 1983;52:311-6.
19. Schleusener H, Scherthaner G, Mayr WR, Kotulla P, Bogner U, Finke R, et al. HLA-DR3 and HLA-DR5 associated thyrotoxicosis--two different types of toxic diffuse goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(4):781-5.
20. Frecker MF, Preus M, Kozma L, Krasrits E, Stenszky V, Balazs C, et al. Heterogeneity by cluster analysis techniques of Graves' patients typed for HLA DR and IgG heavy chain markers. *Mol Biol Med*. 1986;3(1):63-71.
21. Kahaly G, Moncayo R, Stover C, Beyer J. Relationship of eye muscle autoantibodies with HLA phenotypes and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy. *Res Exp Med* 1991;191(2):137-44.
22. Weetman AP, So AK, Warner CA, Foroni L, Fells P, Shine B. Immunogenetics of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol*. 1988;28(6):619-28.
23. Inoue D, Sato K, Enomoto T, Sugawa H, Maeda M, Inoko H, et al. Correlation of HLA types and clinical findings in Japanese patients with hyperthyroid Graves' disease: evidence indicating the existence of four subpopulations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1):75-82.
24. Kenji O, Yasushi N. Human leukocyte antigens associated with hyperthyroid graves ophthalmopathy in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 1998;126(6):805-10.
25. Ofosu MH, Dunston G, Henry L, Ware D, Cheatham W, Brembridge A, et al. HLA-DQ is associated with Graves' disease in African-Americans. *Immunol Invest* 1996;25(1-2):103-10.
26. Orhan Y, Azezli A, Carin M, Arai F, Sencer E, Molvalilar S. Human lymphocyte antigens (HLA) and Graves' disease in Turkey. *J Clin Immunol* 1993;13(5):339-43.