



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTTE KIR GENLERİ  
POLİMORFİZMİNİN HASTALIKLA VE HASTALIĞIN  
KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fırat KOCABAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Eren ERKEN**

**ADANA-2017**



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTE KIR GENLERİ  
POLİMORFİZMİNİN HASTALIKLA VE HASTALIĞIN  
KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fırat KOCABAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Eren ERKEN**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından  
TTU-2016-6992 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**ADANA-2017**

## TEŞEKKÜR

İlk olarak benim bugünlere gelmeme vesile olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Tez sürecim boyunca bana yardımcı olan ve uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Eren Erken' e,

Adana'da geçirdiğim dört yıllık süre içerisinde, iyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen, yüreklendiren, emek veren, heyecanımı ve tedirginliğimi paylaşan hocalarıma,

Çalışmanın yapılmasında emeği geçen Biyolog Suzan Dinkçi ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Eğitim, öğretim hayatım boyunca üzerimde emeği olan değerli öğretmenlerime,  
Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım uzman doktorlarımız,  
hemşirelerimiz ve personellerimize,

Hayatım' ın her anında olduğu gibi bu tez çalışmam sırasında da yanımda olan bana hayattaki en değerli varlığım olan kızım Zeynep Eylül' ümü vererek hayatımı neşelendiren vefalı biricik sevgili eşim Övgü Kocabaş' a. Bugüne gelmemde büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında bana destek veren annem Hatice Kocabaş babam Cemal Kocabaş ve kardeşim Dicle Kocabaş' a

Teşekkür ederim.

Fırat Kocabaş  
ADANA-2017

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit (Ra) .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyopatogenez.....	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler .....	4
2.1.3.1.1. HLA Sisteminin Rolü.....	4
2.1.3.2. Hormonal ve Üreme ile İlgili Faktörler: .....	5
2.1.3.3. Çevresel Faktörler .....	6
2.1.4. Romatoid artrit ve immün sistem.....	6
2.1.4.1. T lenfositler .....	8
2.1.4.2. B lenfositler .....	9
2.1.4.3. Doğal Öldürücü (Natural Killer, NK) hücreler .....	9
2.1.5. Klinik Bulgular.....	12
2.1.5.1. Eklem Bulguları .....	12
2.1.5.2. Eklem dışı bulgular .....	13
2.1.6. Labaratuar Bulguları .....	14
2.1.7. Tanı .....	15
2.1.8. Hastalık Aktivasyonunun ve Remisyonunun Değerlendirilmesi .....	18
2.1.9. Tedavi.....	18
2.1.9.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) .....	19

2.1.9.2. Kortikosteroidler .....	19
2.1.9.3. Metotreksat.....	20
2.1.9.4. Sülfazalazin .....	20
2.1.9.5. Antimalaryal İlaçlar .....	20
2.1.9.6. Leflunamid .....	20
2.1.9.7. Azatyopirin.....	21
2.1.9.8. Siklosporin .....	21
2.1.9.9. Biyolojik Ajanlar.....	21
2.1.9.9.1. TNF- $\alpha$ Blokörleri .....	21
2.1.9.9.1.1. İnfliximab.....	22
2.1.9.9.1.2. Etanersept.....	22
2.1.9.9.1.3 Adalimumab.....	22
2.1.9.9.2. Anakinra.....	22
2.1.9.9.3. Abatacept.....	22
2.1.9.9.4. Rituxumab .....	23
2.1.9.10. Fizik Tedavi ve Egzersiz.....	23
2.1.9.11. Cerrahi Tedavi.....	23
2.2. KIR Molekülleri .....	23
2.2.1. KIR reseptörleri ve NK hücreleri arasındaki ilişki .....	24
2.2.2. KIR Moleküllerinin İsimlendirilmesi ve Genel Özellikleri .....	24
2.2.3. KIR Ligandları .....	26
2.2.4. KIR ve Otoimmün Hastalıklar .....	27
2.2.4.1. Romatoid Artrit .....	27
2.2.4.2. Tip I Diabetes Mellitus.....	27
2.2.4.3. Psoriasis Vulgaris.....	28
2.2.4.4. Behçet Hastalığı .....	28
2.2.4.5. FMF Hastalığı .....	28
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
3.1. Çalışma Grubu .....	30
3.2. Araç ve Gereç.....	30
3.3. Yöntem.....	31
3.3.1. DNA izolasyonu.....	31

3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	31
3.3.3. SSO Yöntemiyle KIR Tiplendirilmesi .....	32
3.3.4. A ve B KIR Haplotiplerinin Saptanması.....	32
3.3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>34</b>
4.1. Romatoid Artritli Hasta Grubu Ve Sağlıklı Kontrol Grubu Olguların Demografik Verileri .....	34
4.2. Romatoid Artritli Hasta Grubu Verileri .....	34
4.3. Romatoid Artritli Hasta Grubu İle Sağlıklı Kontrol Grubu Olgularının Kır Genlerinin Karşılaştırılması .....	36
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>52</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>59</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>60</b>
EK-1. Aydınlatılmış Onam Formu.....	60
EK-2. T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.....	62
EK-3. Veri Toplama Formu Örneği .....	63

## TABLolar LİSTESİ

<b><u>Tablo No:</u></b>	<b><u>Sayfa No:</u></b>
<b>Tablo 1.</b> RA' da kullanılan Labaratuar belirteçleri <sup>50</sup> .....	15
<b>Tablo 2.</b> ACR tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA tanı kriterleri <sup>51</sup> .....	16
<b>Tablo 3.</b> EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterleri <sup>53</sup> .....	17
<b>Tablo 4.</b> Romatoid artrit tedavisinde kullanılan başlıca non-biyolojik DMARD' lar <sup>56</sup> .....	19
<b>Tablo 5.</b> Romatoid Aritli Hasta grubu ve Sağlıklı kontrol grubu olgularının demografik verileri .....	34
<b>Tablo 6.</b> Romatoid Aritli hasta grubu verileri .....	35
<b>Tablo 7.</b> Romatoid Aritli hastalarda kullanılan ilaçlar .....	35
<b>Tablo 8.</b> Romatoid Artritli hastalar ve kontrol grubunun KIR genlerinin karşılaştırılması; inhibitör genler, aktivatör genler ve diğer genler .....	38
<b>Tablo 9.</b> Romatoid Artritli hastalar ve kontrol grubunun KIR genlerini dağılımının Karşılaştırma grafiği.....	38
<b>Tablo 10.</b> Saptanan tüm genotip profilleri. Çerçeve genleri gri renkle, aktive edici genler kırmızı renkle, inhibe edici genler yeşil renkle ve psödogenler sarı renkle gösterilmiştir. ....	39
<b>Tablo 11.</b> Belirlenen farklı AA, BX genotiplerinin sayısı, bu genotipleri taşıyan kişi sayısı ve oranları .....	40
<b>Tablo 12.</b> Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının DAS 28 degerine göre karşılaştırması .....	41
<b>Tablo 13.</b> Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının Anti-CCP degerine göre karşılaştırması .....	42
<b>Tablo 14.</b> Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının RF degerine göre karşılaştırması .....	43
<b>Tablo 15.</b> Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının CRP degerine göre karşılaştırması .....	44
<b>Tablo 16.</b> RA hastalarında KIR gen frekansları .....	50

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. HLA gen bölgesi <sup>17</sup> .....	5
Şekil 2. Romatoid Artrit Patogenezi <sup>29</sup> .....	7
Şekil 3. Doğal öldürücü hücre aktivitesinin, aktive edici ve inhibe edici reseptörler arasındaki denge ile kontrol edilmesi: .....	11
Şekil 4. Romatoid artrit eklem tutulumu <sup>46</sup> .....	14
Şekil 5. KIR ilmek (domain) organizasyonu <sup>78</sup> .....	25
Şekil 6. KIR Moleküllerinin İsimlendirilmesi <sup>81</sup> .....	26
Şekil 7. FMF hastaları ve sağlıklı grupta KIR gen frekanslarının karşılaştırılması <sup>89</sup> .....	29
Şekil 8. Otoimmün hastalıklarla KIR gen ilişkisinin karşılaştırılması <sup>78</sup> .....	29

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACR</b>	: Amerikan Romatizma Derneği (American College of Rheumatology)
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları
<b>APC</b>	: Antijen sunan hücre
<b>BH</b>	: Behçet hastalığı
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTLA-4</b>	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
<b>DAS</b>	: Disease Activity Score (Hastalık Aktivite Skoru)
<b>DMARD</b>	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara
<b>dNTP</b>	: Deoksi nükleotit trifosfatlar
<b>DIF</b>	: Distal interfalangealler
<b>EBV</b>	: Epstein Barr virüsü
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group score
<b>EDTA</b>	: Etilendiaminotetraenoik asit
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma Birliği)
<b>FMF</b>	: Ailesel Akdeniz Anemisi
<b>GAS</b>	: Görsel Ağrı Skoru
<b>GvHH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijen (Human leukocyte antigen)
<b>IP</b>	: İnterfalangial
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>ITAM</b>	: İmmünoresptörün tirozin bazlı aktivasyon motifi
<b>ITIM</b>	: İmmünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi
<b>KAR</b>	: Killing activation receptor
<b>KIR</b>	: Killer immunglobulin-like receptor
<b>LEF</b>	: Leflunomid
<b>LT</b>	: Lökotrien
<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>MKF</b>	: Metakarpofalangeal

<b>MMP-3</b>	: Matriks protein 3
<b>MTF</b>	: Metatarsofalangeal
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>NK</b>	: Naturel killer
<b>NSAİİ</b>	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PIF</b>	: Proksimal inter falangeal
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>SA-PE</b>	: R-Pycoerythrin Conjugated Streptavidin
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritamosuz
<b>SSZ</b>	: Sülfasalazin
<b>SSO</b>	: Sekansspesifik oligonükleotitleri
<b>TCR</b>	: T cell reseptör
<b>TNF-alfa</b>	: Tümör nekroz faktör-alfa

## ÖZET

### Romatoid artritte KIR genleri polimorfizminin hastalıkla ve hastalığın klinik özellikleri ile ilişkisinin araştırılması

**Amaç:** KIR genlerinin özellikle transplantasyon reddi ve hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmaların sayısının artmasıyla birlikte tüm toplumlarda KIR genleri, genotipleri ve allellerinin belirlenmesine yönelik populasyon taramaları yapılmaya başlanmıştır. KIR genlerini kodlayan genler çok yüksek bir polimorfizm sergilerler, bu da populasyonlar arasında önemli ölçüde çeşitlilik olduğunu gösterir. Bu da akraba olmayan iki farklı kişide aynı KIR genotipini bulmanın çok zor olduğunu göstermektedir<sup>1</sup>. Bu karakteristik özelliklerden dolayı KIR genleri iyi bir populasyon genetik belirleyicisi olarak değerlendirilebilir. Ülkemizde de bazı otoimmün hastalıklarla KIR genlerinin ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamız Türkiyede Romatoid artritli hastalarda KIR gen frekanslarının, haplotip ve genotip oranlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda bulduğumuz oranların diğer populasyonlarla karşılaştırılarak bölgemizin genotip yapısının belirlenmesi, Romatoid artrit hastalarında hastalığın patogenezinde rol oynayabilecek immunogenetik belirteçlerden 16 farklı KIR geninin ortaya konması ve KIR genleri ile RA hastalarının klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Romatoid Artrit hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan ve rastgele seçilen 120 Romatoid artrit hastası dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve RA ile ilgili herhangi bir bulgu öyküsü olmayan 120 gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur. KIR tiplendirmesi SSOP yöntemi ile yapılmıştır (Luminex100, Tepnel Lifecodes). Bu yöntem; isaretli tek sarmallı PCR ürünlerinin SSO problemlerine hibridizasyonuna dayanmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarında KIR genlerinin oranlarının karşılaştırılmasında Minitab 17 istatistik programı ile iki oran karşılaştırma testi ve Fisher' in kesin Ki-kare testleri kullanıldı

**Bulgular:** Sağlıklı ve hasta grubu karşılaştırıldığında, hasta grupta aktivatör genlerden KIR2DS5 geni sağlıklı gruba göre daha anlamlı olarak fazla bulunmuşken, sağlıklı grupta inhibitör genlerden 3DL1 geni anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Tüm gruba genotipler açısından incelediğimizde AA genotipi taşıyan bireylerin sayısının 33 (% 27,4), BX genotipi taşıyan bireylerin sayısının 87 (% 72.6) olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonucu 6 yeni genotip elde edilmiştir. Hasta grup içinde DAS28, CRP ve RF değerleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Anti-CCP negatifliği olanlarda Anti-CCP pozitif olan gruba göre KIR2DS4 geninde anlamlı bir fazlalık saptanmıştır. KIR2DS4 geninin Anti-CCP negatif grupta fazla olması şiddetli hastalıktan koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmüştür.

**Sonuç:** Yapılan çalışmalar sonucunda genel olarak RA hastalarında sağlıklı gruba göre aktivatör genlerden bazılarının daha anlamlı olarak fazla bulunduğu gözlemlenmiştir. Farklı populasyonlarla karşılaştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalar arası farklılıkların nedeni etnik farklılık ve yeterli kadar fazla olmayan hasta sayısı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Romatoid artrit, KIR, klinik, polimorfizm

## ABSTRACT

### Investigation of the relationship between KIR genes polymorphism and disease and disease clinical characteristics in rheumatoid arthritis

**Background and aims:** Relation of KIR genes to transplantation rejection and diseases in particular with the increasing number of studies showing, KIR genes in all societies, Population screening for identification of genotypes and alleles started to be done. The genes encoding the KIR genes exhibit a very high polymorphism, indicating that there is a significant diversity among populations. This suggests that it is very difficult to find the same KIR genotype in two unrelated individuals<sup>1</sup>. Because of these characteristics, KIR genes can be evaluated as a good population genetic determinant. In our country, studies showing the relation between some autoimmune diseases and KIR genes are being made. Our study is the first study to evaluate the KIR gene frequencies, haplotype and genotype ratios in patients with rheumatoid arthritis in Turkey. We aimed to determine the genotype structure of our region by comparing the ratios we found in our study with the other populations, to identify 16 different KIR genes from immunogenetic markers that could play a role in the pathogenesis of the disease in rheumatoid arthritis patients and to evaluate the relationship between KIR genes and clinical characteristics of RA patients

**Material and methods:** 120 randomized patients with rheumatoid arthritis who met the criteria for studying rheumatoid arthritis disease classification were included. We formed 120 volunteer control groups in terms of age and gender that were compatible with the patient group and had no health problems or any findings related to RA. KIR typing of these subjects were evaluated by SSOP (Luminex100, Tepnel Lifecodes). This method is based on hybridization of tagged and single stranded PCR to SSO probes. The ratio of KIR genes in the patient and control groups were compared using the Minitab 17 statistical program and the two ratio comparison test and Fisher's exact Chi-square tests

**Results:** When the healthy and the patient group were compared, it was found that the KIR2DS5 gene was significantly more frequent in the patient group than the activator gene in the healthy group, while the 3DL1 gene was found to be significantly larger in the healthy group than the inhibitor genes. When we examined the genotypes of the whole group, it was observed that the number of individuals bearing the AA genotype was 33 (% 27,4) and the number of individuals carrying the BX genotype was 87 (% 72,6). The study resulted in 6 new genotypes. There were no significant differences in DAS28, CRP and RF values in the patient group. A significant excess in the KIR2DS4 gene was detected in the anti-CCP negative group compared to the anti-CCP positive group. The excess of the KIR2DS4 gene in the Anti-CCP negative group suggests that it may have a protective role in severe disease.

**Conclusion:** As a result of the studies performed, it has been observed that some of the activator genes are more meaningful in the RA patients than in the healthy group. Different results were obtained in comparison with different populations. The differences between the workshops may be due to ethnic disparities and the number of patients not being high enough.

**Keywords:** aRA, aKIR, aclinical, apolymorphism

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA) en sık görülen iltihabi eklem hastalığıdır. RA' nın prevalansı yaklaşık olarak % 0,8 dir. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak üç kat daha fazla görülmektedir. RA dünyanın her yerinde görülür ve tüm ırkları etkileyebilir. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekadlarda başlamakta, hastaların % 80' inde 35-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır<sup>2</sup>. Genellikle kronik bir durumdur yani sürekli ancak zaman zaman alevlenmeler olur.

Etyopatogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi Romatoid artrit etyolojisinde de multifaktör (çevresel, genetik vs.) nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. RA sıklığının etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermesi, aynı ailenin bireyleri arasında ve ikizlerde toplumdaki diğer bireylere göre daha sık görülmesi hastalığın genetik olarak ilişkisini ortaya koymaktadır<sup>3</sup>. İnsan Lökosit Antijen (HLA, human leukocyte antigen) bölgesi oldukça heterojen bir bölgedir ve birçok otoimmün hastalık ile bu bölgedeki değişiklikler arasında ilişki vardır. Romatoid artrite genetik yatkınlığın % 30-50' sinden HLA bölgesi sorumludur<sup>4</sup>. HLA sınıf I molekülleri ile reaksiyona girdiğinde sitokin üretimini inhibe eden sinyal iletimine yol açan reseptörler killer immunglobulin-like receptor (KIR), sitokin üretimi gibi efektör işlevleri tetikleyen reseptörler ise killing activation receptor (KAR) olarak adlandırılmıştır<sup>5</sup>. KIR reseptörü, T hücrelerinin alt grupları ve Naturel killer (NK) hücrelerinin üzerlerinde eksprese olan hücre yüzey reseptörüdür. Bu reseptörler hedef hücreler üzerindeki HLA sınıf I ligandını tanıyarak NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini düzenlerler<sup>6</sup>.

RA patofizyolojisinin merkezinde, belirgin anjiogenezis, sellüler hiperplazi, inflamatuvar lökositlerin sinovyal dokuya göçü, hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, sitokinlerin ekspresyonunda değişikliklerle karakterize bir inflame sinovyum vardır<sup>7</sup>. İnflamasyondan sorumlu hücreler NK hücreleri ve T-sitotoksik hücrelerdir. KIR gen ailesi, lökosit reseptör kompleksi üzerinde yer alan kromozom 19q13.4 üzerinde kodlanırlar. KIR reseptörleri, NK hücreleri, CD4+  $\alpha\beta$ , CD8+  $\alpha\beta$  ve  $\gamma\delta$  T hücreleri gibi lenfoid hücre alt gruplarında bulunan düzenleyici moleküller grubunun bir üyesidir<sup>8</sup>.

Yaptığımız bu çalışma ile Romatoid artrit hastalarında hastalığın patogeneğinde rol oynayabilecek immunogenetik belirteçlerden 16 farklı KIR geninin ortaya konması, KIR genleri ile RA hastalarının klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit (Ra)

#### 2.1.1. Tanım

Romatoid artrit çok sayıda sinovial eklemi etkileyen, etyolojisi henüz tam olarak belirlenememiş, kronik otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık özellikle periferik sinovial eklemleri simetrik olarak etkileyerek kıkırdak ve kemik hasarına yol açmasının yanında eklem dışı sistemleri de etkileyebilmektedir. Oluşan kemik ve eklem hasarı ve ekstraartiküler tutulum nedeniyle ortaya çıkan işgücü kayıpları, hem etkilenen birey hem de toplum için önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır<sup>8</sup>.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit prevalansı çeşitli toplumlarda % 0,5 – 1 arasında değişmektedir. Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın / erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Genellikle 35-50 yaşları arasında görülmekle birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir<sup>9</sup>. Hastalığın prevalansı Avrupa ve kuzey Amerika ülkelerinde % 0,5 ile % 1 arasında bildirilmektedir ancak Asya ülkelerinde RA prevalansı daha düşük (% 0,2- 0,3) olarak bulunmuştur. Bu coğrafi ve etnik farklılıklar hastalığın patogenezinde çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığına işaret etmektedir<sup>3</sup>. Türkiye’ de RA prevalansı konusunda ilk çalışma yaklaşık 40 yıl önce İstanbul’ da Sağmalcılar bölgesinde yapılmış, 1958 ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre tanı konulmuş ve RA prevalansı % 0,22 olarak bulunmuştur<sup>10</sup>.

#### 2.1.3. Etiyopatogenez

RA’ nın nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber genetik, çevresel, hormonal faktörler ve enfeksiyonların hastalık gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

### **2.1.3.1. Genetik Faktörler**

RA ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar genetik etkinin varlığını işaret etmektedir. Hastalığın prevalansının farklı toplumlarda farklı değerler ihtiva etmesi bu kanıyı desteklemektedir.

Genetik faktörler üzerine yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde birliktelik riski dizigotik ikizlere göre daha fazladır. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde bu birliktelik % 12-15 olarak saptanmış olup dizigotik ikizlerde % 3,5 olarak saptanmıştır<sup>11,12</sup>. Buna ek olarak RA' lı hastaların akrabalarında ankilozan spondilit, skleroderma, sjögren sendromu, sistemik lupus eritamosuz (SLE), astım, granülomatozis poliangitis (Wegener sendromu), psöriasis, hashimoto tiroiditi, sarkoidozis, polimyaljia romatika sıklığında artış saptanmıştır<sup>13</sup>.

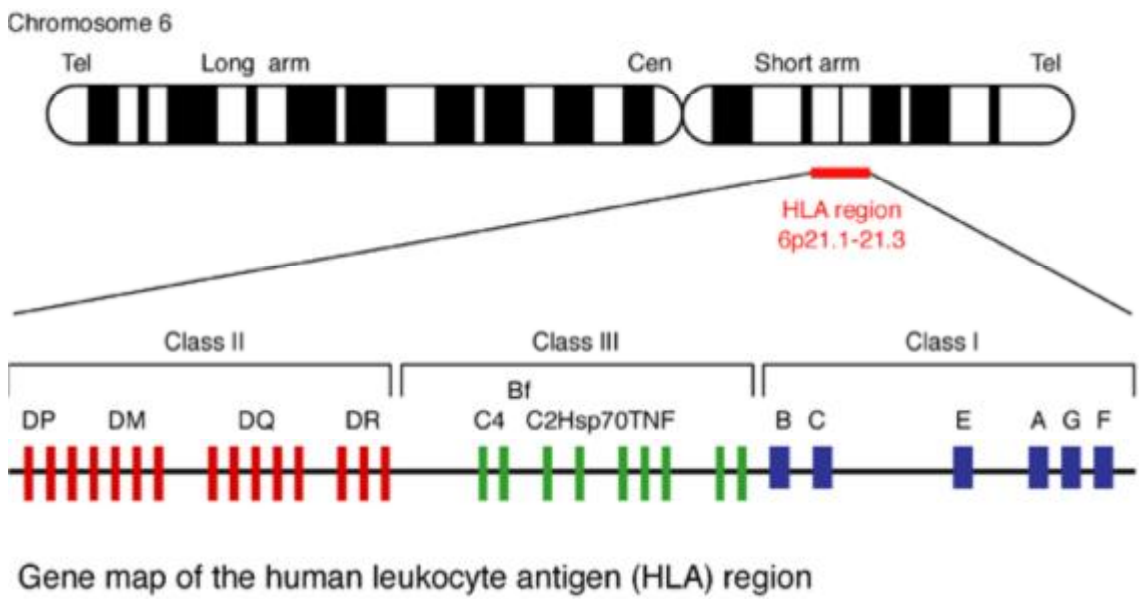
#### **2.1.3.1.1. HLA Sisteminin Rolü**

RA ile genetik ilişki ilk olarak HLA ile gösterilmiştir. 6. kromozomun kısa kolunda bulunan major histocompatibility complex (MHC) bölgesi, yüzlerce gen bölgesi içermektedir. Bu genlerinin büyük bölümünü HLA genleri oluşturmaktadır. Bu genler kişilerin doku tipini belirler. HLA bölgesi kodladığı proteinlere göre sınıf I, II, III olarak sınıflandırılır<sup>14</sup>. HLA Sınıf I ve II moleküllerin immun yanıt üzerine farklı etkileri vardır. Sınıf I moleküller CD8 + T lenfositlere antijen sunarken Sınıf II moleküller, CD4 + T lenfositlere antijen sunmaktadır. Sınıf I moleküller, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunabilirken Sınıf II moleküller sadece B lenfositlerde, profesyonel olarak antijen sunan monosit, makrofaj, dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunmaktadır.

Sınıf I moleküller hücre içinden kaynaklanan (endojen) peptidleri sunar ve CD8 taşıyan sitotoksik hücrelerin uyarılmalarına sebep olur. NK hücrelerinin fonksiyonları da Sınıf I moleküller aracılığı ile kontrol edilmektedir. Sınıf I MHC molekülleri sürekli olarak hücrelerin kendi peptidlerini sergilemelerine aracı olarak hücrelerin immun sistemin kontrolü altında kalmalarını sağlarlar. Sınıf II moleküller ise hücre dışında sentezlenen proteinlerden kaynaklanan (eksojen) peptidleri sunarak CD4 taşıyan yardımcı T lenfositlerin uyarılmalarını sağlar, böylece immun yanıt oluşumunda rol alan B lenfosit, diğer T lenfositler gibi hücrelerin kontrol edilmesinde rol alırlar<sup>15</sup>.

Sınıf II HLA genlerinden olan HLA-DRB1 ile RA arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>16</sup>. HLA-DRB1 alt grubu olan HLA-DR4 pozitif RA' lı kişilerde özellikle şiddetli hastalık için artmış risk saptanmıştır. HLA DR4 geni en az 22 allelden oluşmaktadır. Bu allellerden RA ile ilişkili bulunanların hepsinde benzer amino asit dizilimi (leu-glu-lys-arg-ala) gösteren bir bölge saptanmıştır.

Bu bölge, DRB molekülünün 67-74. amino asitleri arasında bulunur ve 'ortak epitop' olarak adlandırılır. Bu epitoplar antijenin özgül antikoruyla birleşmesini sağlar<sup>16</sup>.



Şekil 1. HLA gen bölgesi<sup>17</sup>

### 2.1.3.2. Hormonal ve Üreme ile İlgili Faktörler:

RA kadınlarda 2 - 3 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir. Premenapozal insidansın daha yüksek olması ve menstrüel siklus boyunca (luteal fazda semptomların azaldığı görülmüş) semptomlarda değişiklikler olması, hormonal bir etkinin var olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak gebelik süresince semptomların azalmakta olduğu, doğumu takiben ise semptomların tekrar arttığı saptanmıştır<sup>18</sup>.

### 2.1.3.3. Çevresel Faktörler

Sigara içiciliği RA gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. 370.000 kadını içeren bir kohort çalışmada 25 adet/gün (en az) sigara içen kadınların 20 yıl sonra RA gelişiminde hiç içmeyenlere göre 1,4 rölatif risk altında olduğu saptanmıştır<sup>19</sup>.

Enfeksiyonlar da RA' da diğer suçlu gösterilen faktörlerdendir. Proteus mirabilis, mikoplazma ve mikobakteri suşları, Borrelia burgdorferi, E.coli, parvovirüsler sorumlu tutula organizmalardandır. Bakteriyel ajanlara ek olarak viral ajanların da hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Viral ajanlara ait en iyi çalışmalar Epstein Barr virüsüne (EBV) dair olanlardır. Bir EBV proteininde ortak epitop benzeri aminoasit diziliminin bulunması moleküler benzerlik yolu ile bu virüslerin RA gelişiminde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir<sup>20</sup>. Ek olarak RA' nın obezite, kahve tüketimi ve daha önceki kan transfüzyonları ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da vardır<sup>21</sup>.

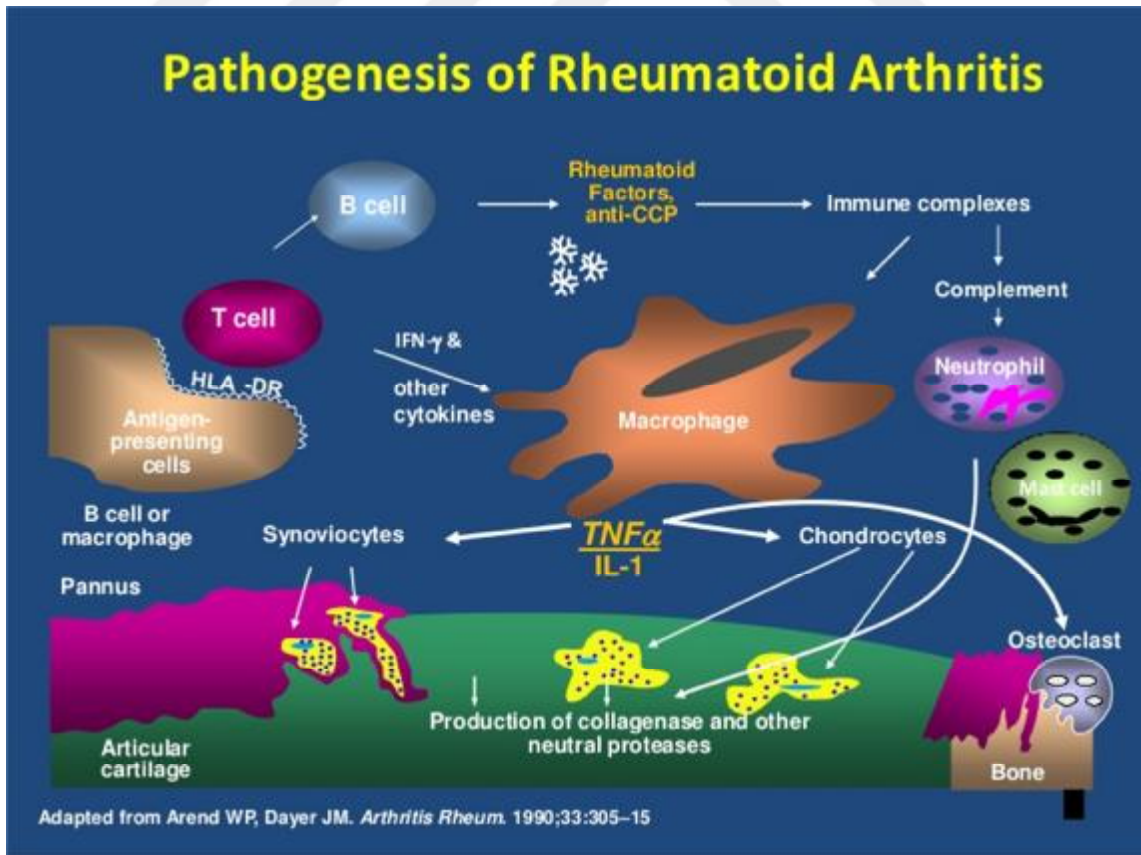
### 2.1.4. Romatoid artrit ve immün sistem

RA' nın kesin etiolojisi açık olmamasına rağmen, proinflatuvar sitokinler, özellikle tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), eklem iltihabı ve hastalık progresyonunun mekanizmaları için merkezi bir konudur. Sağlıklı sinoviyal zarın asellüler doğasının aksine, RA hastalarının sinovyal zarı esas olarak makrofajlar ve T hücrelerinden oluşan büyük bir hücresel sızıntı içerir, ancak plazma hücreleri, dendritik hücreler, nötrofiller ve aktif fibroblastlar da bulunur<sup>22</sup>.

Sağlıklı bir bireyde immün yanıt doğal immün sistem hücrelerin (nötrofiller, makrofajlar, NK hücreler, eozinofiller) ve komplemanın antijenle karşılaşması sonucu başlar. Antijen ortadan kaldırılırken salgılanan sitokinler ortama daha çok fagositer hücre çeker. Antijen burada antijen sunan hücreler (makrofaj, nötrofil, dendritik hücreler ve bazen B hücreler) aracılığıyla insan lökosit antijenlerine (HLA) sunulur. HLA ile kompleks yapan antijenler lenfositler üzerindeki reseptörlerce tanınır<sup>23</sup>. T ve B lenfositlerde antijene spesifik reseptörler ortaya çıkar. CD8 pozitif T lenfositler enfekte hücreleri lizise uğratarken, CD4 pozitif T lenfositler bir yandan fagositer hücrelerin patojeni nötralize etme yeteneğini artırır, diğer yandan B lenfosit cevabını yönetir fakat bazen virüsler ve mantarlar hücrenin HLA ekspresyonunu azaltır ve bu aşamada NK hücreleri devreye girerek bunları fagosite eder. Patojenin ortadan kaldırıldıkça doğal

immün sistem hücrelerinin aktivitesi giderek azalır. Aktifleşmiş T ve B lenfositlerin bir kısmı hafıza T ve B lenfositlerine dönüşerek aynı patojenle tekrar karşılaşmada daha hızlı bir immün yanıt oluşturur. Eğer immün yanıt kontrol edilemezse inflamasyon kronikleşir ve doğal ve kazanılmış immün sistem hücreleri aralıksız olarak aktivitelerine devam eder ve sonuçta otoimmün hastalıklar oluşur<sup>24,25,26,27</sup>. Romatoid artrit patogenezi hem doğal hem de kazanılmış immüitenin katıldığı bilinmektedir. Başlangıçta rol oynayan çeken esas mekanizma genetik yatkınlığı olan bir kişide endojen veya eksojen bir antijenin sinoviyal dokuda doğal immün sistem hücrelerini aktive etmesidir.

Sonuçta doğal immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan inflamatuvar sitokinler ve kemokinler eklemde daha fazla lökosit çeker. Ayrıca eklemdeki antijenleri işleyen dendritik hücreler T ve B lenfositleri aktive eder. Aktive olan bu lenfositler de kemokinlerin etkisiyle eklemde göç eder. Sonuçta polimorfonükleer lökositler, sinoviyositler ve kondrositlerden salınan yıkıcı enzimler ve artan osteoklastik aktivite eklemde kalıcı hasara yol açarlar<sup>28,24,25</sup>.



Şekil 2. Romatoid Artrit Patogenezi<sup>29</sup>

#### 2.1.4.1. T lenfositler

Sağlıklı bir yetişkinde kandaki lökositlerin yaklaşık % 20' sini lenfositler oluşturur. Bunların yaklaşık %75' i T lenfosit (timus bağımlı lenfositler),% 15' i B lenfosit (kemik iliği bağımlı lenfositler), % 10' u da NK hücrelerden oluşmaktadır<sup>30</sup>. T lenfositler adaptif immün yanıtın başlatılması ve devam ettirilmesinde görevli efektör hücrelerdir. CD4 veya CD8 moleküllerinden sadece birini yüzeylerinde taşırlar. Bu reseptörlere TCR (T cell reseptör) denir. T lenfositlerin fonksiyonlarında bu yüzey markırlarına göre belirlenmiş olmaktadır.

İlk uyarı bu TCR ile Antijen sunan hücre (APC) aracılı sunulan antijenin birleşmesiyle oluşur. İkinci uyarı ise alt zincirlerin (kostimülatör moleküller) bağlanmasıyla oluşur. İkinci uyarı olmazsa T hücresi aktive olamaz. Kostimülatörler aktivatör (pozitif kostimülatör) ve inhibitör (negatif kostimülatör) olmak üzere iki ayrı gruptadır. Yani T hücresi inhibitör kostimülan liganda bağlanırsa T hücresi aktive olamaz<sup>31</sup>.

T hücreleri için tanımlanmış en iyi pozitif kostimülan molekül CD28' dir. CD28 bir transmembran proteini olup tüm CD4+ T hücrelerinde, CD8+ T hücrelerinin % 50' sinde, bazı plazma hücreleri ve NK hücrelerinde bulunur. Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4 (CTLA-4: CD152) ise en iyi bilinen negatif kostimülatördür<sup>32</sup>. T hücresi kostimülatör sinyallerini arttırmada görevli diğer bir molekül de T hücreleri üzerinde bulunan CD40 ligandır. CD40 molekülü esas olarak B hücresi, makrofaj ve dendritik hücrelerde eksprese olur. Böylelikle bu bağlanmayla bu hücrelerde aktive olur. Bu nedenle CD 40 / CD 40 L bağlanması çok önemlidir<sup>33</sup>.

CD4 Th lenfositlerin Th1 ve Th2 olmak üzere farklı fonksiyonları olan iki alt grubu tanımlanmıştır. Th hücreleri diğer immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlerler. Bunlardan Th1 hücreleri esas olarak proinflamatuvar sitokinler üretir ve hücrel immün yanıtı uyarır. Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinler üretir ve humoral immün yanıtı uyarır.

CD8 T lenfositler MHC class I molekülleri ile etkileşim içindedirler ve bu moleküller hücre içi antijenleri sunduğu için bu lenfositler esas olarak intraselüler enfeksiyonlara (virüs, protozoa, bakteri) ve malign hücrelere karşı savunmada görev alırlar. Sitotoksik T lenfositler birkaç mekanizmayla hedef hücreleri yok ederler. Bu mekanizmalardan birisi NK hücreler gibi perforin ve granzimler ile hedef hücreyi

direkt lizise uğratmaktır. Bir diğer mekanizma sitotoksik T lenfositlerden sekrete edilen Fas molekülünün hedef hücredeki FasL ile birleşerek direkt apoptoza neden olmasıdır<sup>34</sup>.

#### **2.1.4.2. B lenfositler**

Hümmoral immüniteden sorumlu ana hücre B lenfositleri ve plazma hücreleridir. B lenfositleri antijen sunan hücreler olup doğrudan antijenle etkileşime girebildiği gibi plazma hücresine dönüşerek antikor salınımına da neden olmaktadır. Antijen ve Th hücrelerinden salgılanan faktörler B hücre farklılaşmasını stimüle ederler. Burada da T hücresi üzerindeki CD28 ile B hücresi üzerindeki B7 ailesinin, T hücresi üstündeki CD40L' nin B hücresi üzerindeki CD40 ile etkileşmesi gerekmektedir<sup>35</sup>.

B lenfositler ve plazma hücreleri tarafından üretilen Ig' ler otoimmün hastalıklarda önemli rol oynarlar. İki ağır zincir ve iki hafif zincir olmak üzere dört polipeptid zincirinden oluşurlar. Bu zincirlerin değişken (Fab) ve sabit (Fc) bölümleri vardır. Fab bölgesi antijen tanımak ve bağlamakla görevlidir ve antijenlere spesifik olarak sentezlenebilmektedir. Fc bölgesi ise kompleman bağlama ve fagositer hücrelerdeki Fc reseptörlerine bağlanmada görev alır.

Romatoid artritli hastaların çoğunun kan örneğinde RF ve anti-CCP başta olmak üzere çeşitli otoantikorlar görülmektedir. Romatoid faktörler Ig G'nin Fc kısmına karşı gelişmiş otoantikorlardır<sup>36</sup>.

#### **2.1.4.3. Doğal Öldürücü (Natural Killer, NK) hücreler**

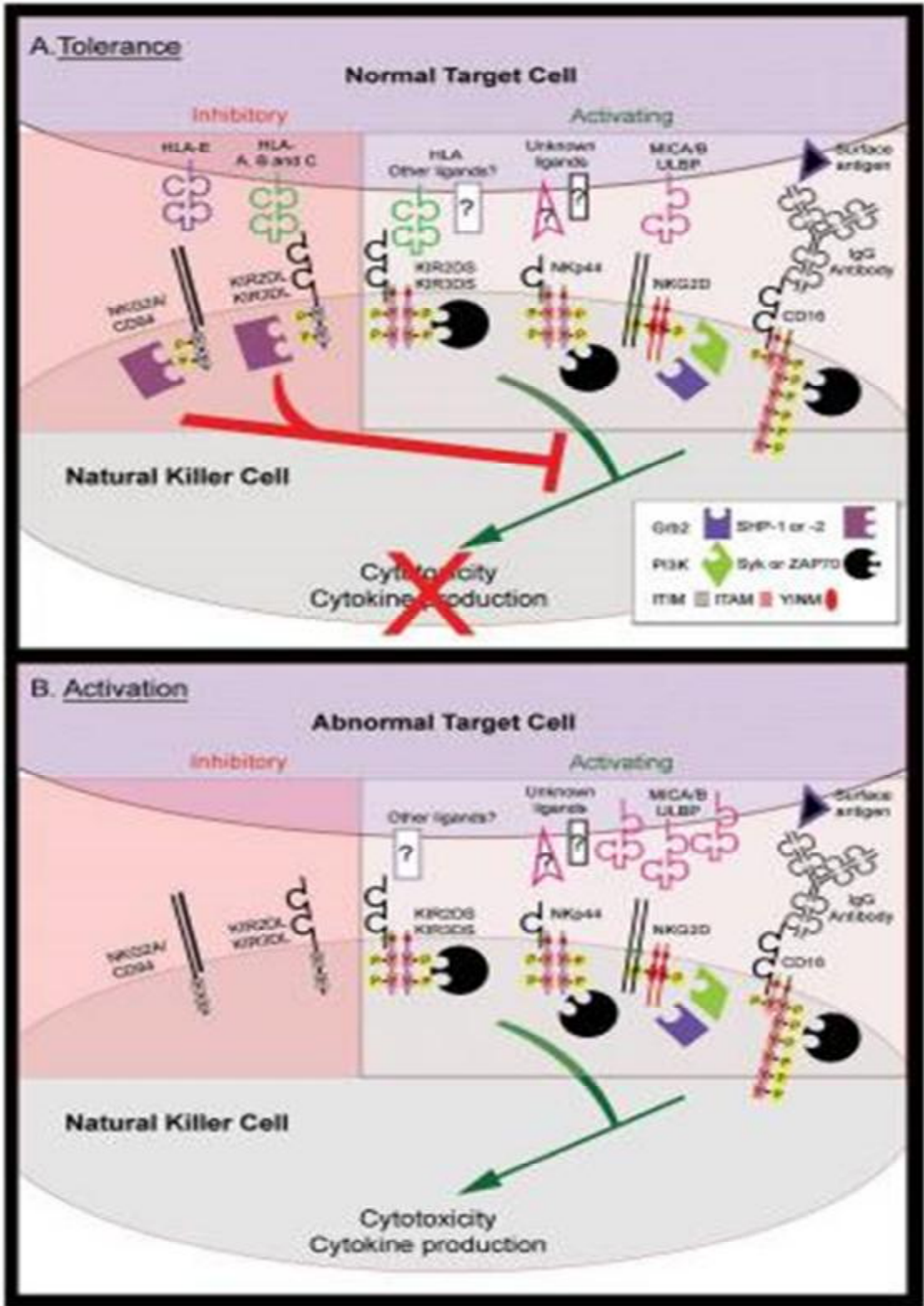
NK hücreleri kemik iliği kökenli büyük granüllü lenfosit morfolojisindeki hücrelerdir. Doğal bağışıklığın bir üyesi olup esas olarak kan, dalak ve periton sıvısında bulunur. NK hücreleri, viral enfeksiyonlarda, tümör hücre büyümesinin kontrolünde ayrıca parazit, mantar, bakteri gibi mikrobiyal enfeksiyonların kontrolünde, hematopoetik sistem hücre büyüme ve farklılaşması, sitokin üretimi allograft rejeksiyonu gibi immünoregülatör fonksiyonlarda ve graft versus host hastalığı (GvHH) gelişimi gibi farklı hastalıklarda rol oynamaktadır<sup>37,38</sup>.

Doğal öldürücü hücreleri konak hücredeki MHC sınıf I antijenleri için aktive ve inhibe edici membran reseptörleri eksprese eder. Yapısal olarak farklı iki gen ailesi vardır. Bunlar KIR ve C-tip lektin benzeri reseptörlerdir. KIR' lar HLA-A, HLA-B,

HLA-C allellerinin spesifik gruplarını tanır. C-tip lektin benzeri reseptörler ise HLA sınıf I moleküllerinin bağlandığı zaman yüzeyde oluşan HLA-E' nin tanınması aracılığıyla indirekt olarak HLA-A, HLA-B, HLA-C' yi tanır<sup>39</sup>. HLA sınıf I antijenleri, NK ve T hücreler tarafından eksprese edilen KIR ligantlarıdır. KIR ve HLA sınıf I molekülleri farklı gen aileleri tarafından kodlanır ancak birbiriyle bağlantılıdır. HLA sınıf I ve KIR moleküllerinin farklılıkları enfeksiyonlara dirençte, otoimmün hastalıklarda, hamilelikte oluşacak sorunlarda ve hematopoetik kök hücre nakillerinden sonra oluşabilecek problemlerde etki eder<sup>40</sup>.

Doğal öldürücü hücreler, MHC sınıf I molekül üreten hücreyle karşılaştığında inhibe edici reseptörler ile bağlanır, ancak aktive edici reseptörlerin ligandı olmadığından boşa kalır. Böylece NK hücreleri aktive edilememiş olur. NK hücrelerinin uyarılması iki ayrı hipotezle açıklanmıştır.

1. Kimliğini kaybetme “missing self” hipotezine göre; hedef hücredeki MHC moleküllerinin kaybı inhibitör reseptörlerin etkisini ortadan kaldırır ve aktivatör reseptörler aktive edilerek yabancı hücrenin ortadan kaldırılmasını sağlar. Çoğu tümör hücresi ve virüsle enfekte hücre düşük düzeyde MHC sınıf I bulundurur.
2. Kendini indükleyen tanıma “induced self recognition” hipotezine göre; Hedef hücrede MHC sınıf I reseptörleri bulunmasına rağmen NK aktive edici ligandları da bulunduruyorsa NK hücrelerinin vereceği yanıt aktive ve inhibe edici sinyallerin gücüne bağlıdır<sup>41,42</sup>.



**Şekil 3.** Doğal öldürücü hücre aktivitesinin, aktive edici ve inhibe edici reseptörler arasındaki denge ile kontrol edilmesi

A-Tolerans; MHC-I bulunduran normal hücre ile NK hücrelerinin etkileşimiyle sonuçlanan NK hücre aktivitesi, B-Aktivasyon; MHC-I kaybı olan tümör hücresi<sup>41</sup>.

### 2.1.5. Klinik Bulgular

Romatoid artrit sistemik, enflamatuar poliartritle karakterize otoimmün bir hastalıktır. El bileği ve eklemleri başta olmak üzere tüm sinoviyal eklemler etkilenebilir. Öncesinde halsizlik, iştahsızlık, subfebril ateş gibi konstitüsyonel semptomlar sonrasında artralji, sabah tutukluğu gibi kas iskelet sistemi belirtileri ortaya çıkar. Bir saatten uzun süren sabah tutukluluğu enflamatuar artiritin değişmeyen bulgusudur. Hastalığın en önemli özelliği olan simetrik artrit ortaya çıkana kadar geçen bu dönem haftalar veya bazen aylarca sürebilir ve tanının gecikmesine neden olur<sup>43</sup>.

#### 2.1.5.1. Eklem Bulguları

En sık tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) eklemler gelir. Distal interfalangealler (DIF) eklemler çok nadir tutulum gösterir. Diz, dirsek ve metatarsfalangeal (MTF) eklemler % 60 oranında tutulur<sup>44</sup>.

Hasta aktif dönemde kapsül gerginliğini en aza indirebilmek için hassas eklemine fleksiyon pozisyonunda tutar. Uzun süren efüzyon ve inflamasyon, eklemleri destekleyen yumuşak dokularda laksite; ligament tendon veya eklem kapsülünde hasar veya zayıflama ile kıkırdak yıkımı ve kas zayıflığı gibi birçok patolojik değişimlere sebep olabilmektedir<sup>43</sup>.

Tüm bu sürecin elde yolaçtığı ana deformiteler aşağıdaki gibidir;

1. El bileğinde radial deviasyon ve parmaklarda ulnar deviasyonla birlikte proksimal inter falangeal (PIF) eklemde palmar subluksasyon (Z deformitesi)
2. PIF de hiperekstansiyon ve buna kompensatuar olarak distal interfalangeal (DIF) eklemde fleksiyonu (kuğu boynu deformitesi)
3. 1. MKF eklemde fleksiyonu ve 1. İnterfalangial (IP)'de ekstansiyona gidiş ile birlikte başparmak mobilite ve opozisyon yeteneğinde kayıplar 1. web aralığında daralma
4. PIF de fleksiyon kontraktürü ve DIF ekstansiyonu ile birlikte görülürse (düğme iliği deformitesi).
5. El bileğinde volar subluksasyon ve radiokarpal eklemde basamak belirtisi

Elde gözlenen tipik eklem hasarları aynı şekilde ayakta da gözlenebilmektedir. Ayak deformitelerinde; subtalar eversiyon, metatars başlarında plantar subluksasyon, ön ayakta genişleme, halluks valgus ve parmakların lateral deviasyonu ve dorsal subluksasyonları en sık gözlenenlerdendir<sup>43</sup>.

Vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır, özellikle c1-2 servikal vertebra tutulur ve diğer seviyelerde gözlenmez. Dizlerde ise sıklıkla synovial hipertrofi, kronik efüzyon ve ligament laksitesi gözlenebilir. Dizdeki sinovial hipertrofi dizin popliteal boşluğunda birikebilir (baker kisti).

### **2.1.5.2. Eklem dışı bulgular**

RA eklem dışı bulgular da verebilen sistemik bir hastalıktır. Bu bulguların başında romatoid nodul gelmektedir. Genellikle dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi eklemlerin ekstansör yüzeyleri veya mekanik basınca daha çok maruz kalan bölgeler romatoid nodüllerin daha sık görüldüğü yerlerdir. Romatoid nodüller başta akciğer, skleralar olmak üzere birçok organda da görülebilirler<sup>43</sup>.

Romatoid vaskülit RA' nın geç dönem bulgusudur. Klasik olarak bir küçük damar vaskülitidir. Klinik bulguları en sık tırnak dibi kapillerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacakta ülserlerin gözlenmesidir<sup>43</sup>.

RA' da nörolojik bulguların dört ana sebebi vardır;

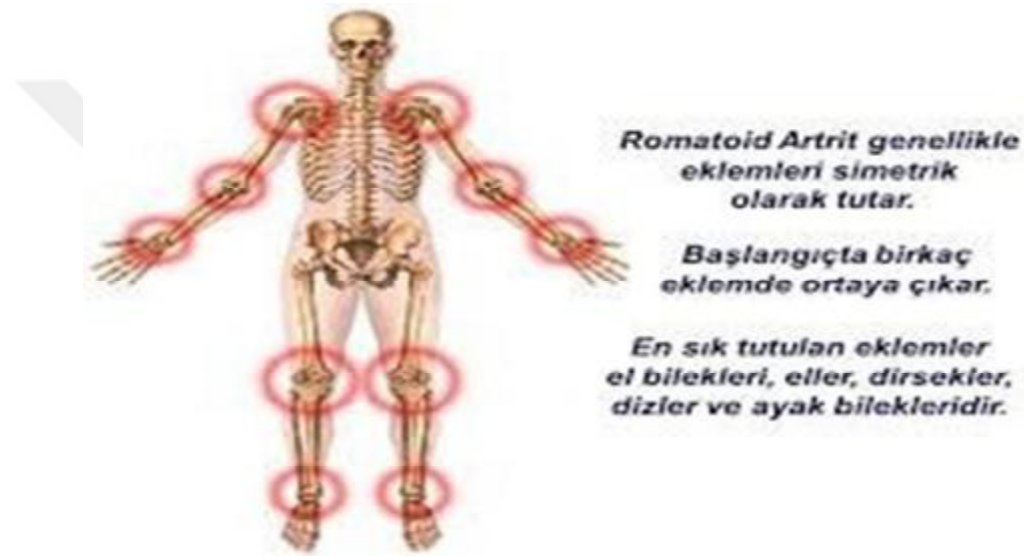
1. Servikal vertebra tutulumu
2. Tuzak nöropatisi
3. periferik nöropati
4. vaskülitte bağlı vazo vazorumların tutulumu sonucu gelişen mononöritis multipleks.

Mononöritis multipleks periferik sinirin ani ve ağrılı tutulumudur. Romatoid elde ayrıca fleksör tendon sinoviti ve sonrasında görülen tetik parmak sendromları oluşabilir. Fleksör tendon sinovitleri sıklıkla karpal tunnelde median sinir tuzaklanması yaratabilmektedir ve karpal tünel sendromları RA' lı hastalarda en sık karşılaşılan tuzak nöropatisidir<sup>45</sup>.

Göz tutulumu hastalığın geç döneminde ve % 1 in altındaki oranlarla en sık keratokonjonktivitis sikka şeklinde görülmektedir<sup>43</sup>.

Renal tutulumun RA ile doğrudan etkili olmayıp daha çok kronik RA' nın bir komplikasyonu olan amiloidoz veya tedavide kullanılan antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri olarak ortaya çıkmaktadır<sup>43</sup>.

RA uzun dönemde; splenomegali ve nötropeni ile bir üçlü oluşturarak Felty's sendromu olarak bilinen durumu yaratabilir<sup>43</sup>. RA' da osteoporoz düşük dozda kortikosteroid kullanımında ve hastalığın erken dönemlerinde bile gözlenebilir<sup>43</sup>.



Şekil 4. Romatoid artrit eklem tutulumu<sup>46</sup>

#### 2.1.6. Labaratuar Bulguları

RA tanısı için hiçbir test spesifik değildir. RA' da Romatoid Faktör (RF) % 60-80 oranında pozitif olarak bulunmakta ve sağlıklı kişilerin de % 5' inde pozitif bulunabilmektedir. RF tüm bu sebeplerden dolayı RA tanı ve tarama testi olarak spesifik değildir<sup>43</sup>.

Romatoid Faktör (RF), RA' lı hastaların % 85' inde IgG' nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla IgM yapısında olan otoantikordur<sup>47</sup>. Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları (Anti-CCP), RF' den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkatleri sitrülinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülinlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP RA tanısında % 90

duyarlılık ve % 98,2 özgüllüğe sahiptir. Anti-CCP pozitifliği ile eklem erozyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>48</sup>.

Akut Faz Reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artar ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen hastalık aktivitesini daha erken ve daha duyarlı gösteren akut faz reaktanlarıdır. Yine hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak haptoglobülin ve serum amiloid-A proteininde de artışlar görülebilir<sup>49</sup>.

**Tablo 1.** RA' da kullanılan Labaratuar belirteçleri<sup>50</sup>

<b>ESH VE CRP</b>	Akut-kronik inflamasyon
<b>RF</b>	Ağır hastalık, hızlı erezyon, Romatoid nodul, vaskulit, Tnf blokörlerine yanıt
<b>Anti-CCP</b>	Sinovial hücre tarafından üretilir. Erken tanı, radyolojik ilerleyişi gösterir, klinik izlem ve progrozda kullanılır.
<b>ANTI-MCV</b>	Erken RA da kötü radyolojik prognoz açısından Anti-CCP den üstün?
<b>MMP-3</b>	Hücreler arası matriks proteinini yıkıma uğratar.
<b>ANTI-IL1</b>	Proinflamatuvar
<b>HLA-DR4</b>	Kötü Prognoz
<b>Trombositoz, Anemi, Lökosit</b>	
<b>Fibrinojen</b>	
<b>Serum komplemanları</b>	

### 2.1.7. Tanı

RA tanısı dikkatli anemnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri temeline dayanan kriterlere ve ayırıcı tanıya göre konulmaktadır. RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma

Derneği (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri yol gösterici olarak kullanılmaktaydı. Bu kriterler;

**Tablo 2.** ACR tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA tanı kriterleri<sup>51</sup>

<b>Kriterler</b>	<b>Tanımlamalar</b>
<b>1. Sabah sertliği</b>	Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah sertliği
<b>2. 3≥ eklem bölgesinde artrit</b>	Doktor tarafından gözlemlenen yumuşak doku şişliğinin ya da eklem sıvısının eşlik ettiği en az 3 eklem bölgesinde; olası 14 nokta (sağ ya da sol): PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTP eklemleri
<b>3. El eklemlerinde artrit</b>	El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda
<b>4. Simetrik artrit</b>	Vücudun her iki tarafındaki eklemlerin eş zamanlı tutulumu (PIP, MCP ya da MTP <sup>o</sup> nin tutulumu tam simetri olmadan kabul edilebilir.)
<b>5. Serum RF</b>	Anormal düzeylerde pozitif olması
<b>6. Radyografik değişiklikler</b>	Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve / veya periartiküler osteopeni.
<b>7. Romatoid nodüller</b>	Kemiksi çıkıntılarda ya da ekstansör yüzeylerde ya da jukstaartiküler bölgelerde doktor tarafından gözlemlenen subkutan nodüller

Bu kriterlere göre bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir<sup>52</sup>.

Günümüzde modern tedavide amaç; kronik eroziv hastalık oluşmadan yani RA 1987 kriterlerine dahil olmadan hastalığın tedavisine başlamaktır. Bu nedenle ACR eklem çalışma gruplarından biri ve EULAR (European League Against Rheumatism: Avrupa Romatizma Birliği) yeni bir yaklaşımda bulunarak hastalığın erken dönemde

tesbit edilmesi, tedaviye başlanması ve komplikasyonların önlenmesi amacıyla 2010 RA klasifikasyon kriterlerini geliştirmiştir. Bu yeni kriterlerin uygulanabilmesi için en az 1 ekleminde aktif klinik sinovitin olması (DIF, 1. MTP ve 1. KMK eklem haricindeki tüm eklemler) ve sinovitli hastada bu tablonun başka bir tanı ile (SLE, gut, psöriatik artrit gibi) açıklanamaması gerekir<sup>53</sup>.

**Tablo 3.** EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterleri<sup>53</sup>

		<b>Skor</b>
<b>A. EKLEM TUTULUMU</b>	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/ yok)	2
	4- 10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/ yok)	3
	>10 eklem (en az 1' i küçük eklem)	5
<b>B. SEROLOJİ</b>	Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
	Düşük pozitif RF veya pozitif anti-CCP	2
	Yüksek pozitif RF veya pozitif anti-CCP	3
<b>C. AKUT FAZ REAKTANLARI</b>	Normal ESH ve CRP	0
	Anormal ESH veya CRP	1
<b>D. SEMPTOMLARIN SÜRESİ</b>	6 haftadan az	0
	6 haftadan fazla	1

A-D kategorileri değerlendirilerek skorlar toplanır ve kesin RA tanısı için skor toplamı  $\geq 6$  olmalıdır<sup>53</sup>.

### **2.1.8. Hastalık Aktivasyonunun ve Remisyonunun Değerlendirilmesi**

RA' da hastalık aktivitesinin saptanması, hastanın takip ve ilaçlara cevabının değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Romatizmal hastalıklarda hastalık aktivitesi karmaşık ve kompleks bir oluşumdur. Bu nedenle birçok değişken olduğu için RA klinik ve fonksiyonel olarak değerlendirmesi zor olan bir hastalıktır.

Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir. Enflamasyon; eklem hassasiyeti, şişliği, ısı artışı, eklem hareket açıklığı, kavrama gücü ve yürüme zamanı gibi parametrelerle objektif olarak değerlendirilebilir<sup>54</sup>.

Klinik olarak aktivasyonu saptamak için sabah tutukluğu süresi, ağrı ve yorgunluk gibi parametreler GAS (Görsel Ağrı Skoru) gibi skalalar ve çeşitli eklem indeksleri (Ritchie artiküler indeksi, Lansbury skalası, Thompson skalası gibi) kullanılabilir<sup>55</sup>. DAS 28 (Disease Activity Score; Hastalık Aktivite Skoru) eklem şişliği, eklem hassasiyeti ve ESH, CRP gibi parametrelerin kullanarak hastalık aktivitesini değerlendiren ve sık kullanılan bir skorlama yöntemidir.

### **2.1.9. Tedavi**

RA' nin erken tanısı ve tedavisi önemlidir ve multidisipliner bir yaklaşıma gerek vardır. Tedaviye başlamadan önce hasta değerlendirilmeli ve prognostik faktörler incelenmelidir. Hastalığın tam kontrol altına alınmaması, fiziksel kısıtlılığın yanında psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilir. Tedavi kişiye göre planlanmalı ve mutlaka sık aralıklar ile hastalık aktivitesi kontrol edilmelidir. Tedavide ilk adım olarak hasta hastalığı hakkında eğitilmelidir. İnflamasyonun olduğu eklemler istirahate alınmalı ve semptomları baskılamak için non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler başlanmalıdır. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) vakit geçirmeden başlanmalıdır. Tedavide ilk seçenek olan DMARD' lar metotreksat (MTX), sülfasalazin (SSZ) ve antimalaryal ilaçlardır. Tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Son yıllarda tedavi etkinliği bakımından kombine tedaviler daha üstün görünmektedir<sup>56</sup>.

**Tablo 4.** Romatoid artrit tedavisinde kullanılan başlıca non-biyolojik DMARD' lar<sup>56</sup>

<b>İlaç adı</b>	<b>Etkinin başlaması</b>	<b>Uygulanan doz</b>
<b>Hidroksiklorokin</b>	2 – 6 ay	2x200 mg/gün
<b>Sülfasalazin</b>	1 – 3 ay	2 -3x1000 mg/gün
<b>Metotreksat</b>	1 – 2 ay	7.5-20 mg/hafta
<b>Leflunomid</b>	1 – 3 ay	10 – 20 mg/gün
<b>Siklosporin A</b>	2 – 4 ay	3 mg/kg/gün
<b>Azatiyoprin</b>	2 – 3 ay	2 mg/kg/gün
<b>D-penisilamin</b>	3 – 6 ay	250 – 750 mg/gün
<b>Minosiklin</b>	1 – 3 ay	Günde iki kez 100 mg

#### **2.1.9.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ'' lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) yolunu inhibe ederek araşidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandin (PG)'' lere ve Tromboksan A2'' ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak rahatlama sağlarlar. Analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerine karşın hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir. ESH, CRP gibi akut faz yanıtlarını baskılamazlar. Bu nedenle uzun dönemde modifiye edici ilaçlar ile birlikte kullanılmalıdırlar<sup>57</sup>.

#### **2.1.9.2. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler, hücre içine girdikten sonra DNA' ya bağlanarak bazı genlerin transkripsiyonunu uyarırlar. Lipokortin B transkripsiyonu kortikosteroidler tarafından uyarılan proteinlerden biridir. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder bu yolla prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe olur. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisini baskılar. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA' lı hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi (15 mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguları baskılanmada kısa ve orta vadede plasebo ve NSAİİ' lere göre üstündür. Aktif RA' da doz arttırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi tercih edilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan etkisi olması nedeni ile hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir<sup>58</sup>.

### **2.1.9.3. Metotreksat**

Metotreksat tedavide ilk tercih edilen altın standart ilaçtır. Mtx, esas olarak folik asit antağonistidir ve yüksek dozlarda folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu engelleyerek DNA yapımını baskılar. RA tedavisinde düşük dozlarda (10-25 mg/hafta) kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkisi vardır. Bu etkisini pürin sentezinin inhibisyonu, hücre dışı adenozin artışı, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu, lenfosit proliferasyonu ve nötrofil kemotaksisini baskılama ile serum immünglobinlerini azaltarak gösterir. Metotreksat, hastalık aktivitesinde düzelme sağlar ve radyolojik erozyon ve yapısal hasar gelişimini azaltır<sup>59</sup>.

### **2.1.9.4. Sülfazalazin**

Bu ilaç, bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir antiinflamatuvar ilacın (5-aminosalisilik asid) birleşmesi ile oluşmuştur. SSZ' nin antiinflamatuvar ve immünomodülatuar etkileri; PG ve lökotrien (LT) sentez inhibisyonu, oksijen radikallerinin azaltılması, T ve B hücre fonksiyonlarının inhibisyonu olarak özetlenebilir. Hastalığın erken döneminde veya hafif ve orta derecede hastalık tedavisindeki rolünün ötesinde, SSZ' nin kombinasyon tedavisinde önemli rolü vardır. Tedavi edici dozu 2-3 gr/ gün" dür. En sık yan etkisi GİS, deri ve kemik iliği üzerinedir. Erkeklerde geçici infertilite yapabilir<sup>60</sup>.

### **2.1.9.5. Antimalaryal İlaçlar**

Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta yer alan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte; fosfolipaz A2' yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu baskılaması, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Tedavide günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. RA'te klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları ispatlanmış, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır<sup>61</sup>.

### **2.1.9.6. Leflunamid**

Leflunomid (LEF), dihidro oratat enzimi aracılığıyla DNA sentezini bloke eden, selektif denovo pirimidin nükleotid biyosentez inhibitörüdür. Leflunomid T hücrelerinin proliferasyonunu baskılar. Aynı zamanda sinoviyal hücreler tarafından salınan TNF,

IL-1, reaktif oksijen radikalleri üretimini baskılar. Leflunomid tedavisinin hastanın fonksiyonel durumunda belirgin düzelme sağladığı ve radyolojik erozyonların ilerlemesini önlediği bildirilmiştir<sup>62</sup>.

#### **2.1.9.7. Azatyopirin**

MTX içeren konvansiyonel tedavilere yanıtız hastalar için rezerve edilen bir antimetabolittir. RA“ da 1,5-2,5 mg/kg/gün dozlarda, çoğu kez “steroid“ den sakınma ajanı” olarak tek başına ve kombinasyon biçiminde kullanılmıştır. En sık görülen komplikasyon nötropenidir<sup>63</sup>.

#### **2.1.9.8. Siklosporin**

İmmüsupresif bir ilaçtır. DNA sentezini bozarak T lenfositleri selektif bir şekilde inhibe eder. Diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda veya metotreksat ile kombine olarak kullanılır. Yan etkileri fazla olduğundan ilk tercih ilaçlar arasında yer almamaktadır<sup>64</sup>.

#### **2.1.9.9. Biyolojik Ajanlar**

RA“ da kullanılabilecek biyolojik ajanlar; hücresel işlevlerin ve sitokin/ reseptör işlevlerinin baskılanması, immün cevabın Th1“ den Th2“ ye çevrilmesi, üç molekülkü kompleksin (TCR/peptid/MHC) inhibisyonu, apapitoz/ büyüme faktörü ile ilgili tedaviler olarak kısaca bahsedilebilir. Son zamanlarda bu tedavilerin dışında IL-6 reseptörünü bloke eden, B hücre yüzeyinde CD20' yi bloke eden ve CTLA-4Ig (Sitotoksik T-lenfosit Antigen-4) içeren biyolojik ajanlar da tedavide kullanılmaktadır. Anti-TNF ve anti-IL-1 ajanlar en sık kullanılan yeni ilaçlardır<sup>65</sup>.

##### **2.1.9.9.1. TNF- $\alpha$ Blokörleri**

RA“ da inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF- $\alpha$  merkezi rol oynar. RA tedavisinde TNF- $\alpha$  inhibitörleri, hastaların çoğunda RA“ nın belirti ve semptomlarını azaltır ve kemik erozyonlarının progresyonunu durdurur. Ancak hiçbirisi hastalığın tam remisyonuna neden olmaz ve çoğu bireyde ilaç kesildikten birkaç hafta sonra semptomları tekrarlar<sup>66</sup>.

#### **2.1.9.9.1.1. İnfliximab**

İnfliksimab şimerik anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikorudur olup RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. Önerilen doz 3-5mg/kg olup; başlangıçta, 2. ve 6. haftada, daha sonra ise 8 haftada bir olarak uygulanmasıdır. Yarı ömrü 8-9,5 gündür<sup>67</sup>.

#### **2.1.9.9.1.2. Etanercept**

Etanercept, insan TNF-RII (p75) reseptörlerinin, insan IgG1' in Fc kısmına bağlanmasıyla meydana gelen dimerik füzyon proteini. Oluşan molekül, hem TNF- $\alpha$ ' yı hem de TNF- $\beta$ ' yı yüksek affinite ve spesifitede bağlayan dimerik, solubl TNF-R' dir. Etanerceptin dimerik yapısı TNF- $\alpha$ ' ya yüksek oranda bağlanarak TNF- $\alpha$ ' nın induklediği proinflamatuvar yanıtı engeller. Yarı ömrü ortalama 4 gündür. Uygulama ya haftada bir kez 50 mg ya da haftada 2 kez 25mg' lik cilt altı enjeksiyonu şeklindedir<sup>68</sup>.

#### **2.1.9.9.1.3 Adalimumab**

Adalimumab TNF- $\alpha$ ' ya karşı etkili, tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikorudur. Yarı ömrü ortalama 14 gündür. 40 mg dozunda 15 günde bir deri altına enjeksiyon şeklinde verilir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir. Bu ajanla birlikte MTX kullanımının ilacın yanıt süresini uzattığı görülmüştür<sup>69</sup>.

#### **2.1.9.9.2. Anakinra**

IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine edilerek veya tek başına kullanımı önerilmiştir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığı yönünde çalışmalar vardır<sup>70</sup>.

#### **2.1.9.9.3. Abatacept**

T hücrelerinin aktivasyonu sonrası salınımı uyarılan sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4), T hücresinin aktivasyonunu kostimülatör yolu bloke ederek azaltır. Abatacept CTLA4'ün, insan Ig G1' in Fc parçasıyla birleştirilmesiyle oluşan rekombinant bir proteindir. DMARD' larla kombine MTX' in veya diğer nonbiyolojik

DMARD'ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir<sup>71</sup>.

#### **2.1.9.9.4. Rituxumab**

Ritüksimab B hücre yüzey antijeni olan CD20' ye karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal antikordur. B hücrelerinde azalmaya neden olur. DMARD' larla kombine MTX' in veya diğer non-biyolojik DMARD' ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir<sup>72</sup>.

#### **2.1.9.10. Fizik Tedavi ve Egzersiz**

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi, koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahati önemlidir. Eklem hareket açıklığının idamesi, eklem korunması, ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Sıcak, soğuk, elektroterapi gibi bazı yöntemler ağrıyı azaltmada ilaç dışı seçenek veya ilaca ek olarak kullanılabilir. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi, uygun splint ve ortezlerle desteklenmesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması gözardı edilmemeli, egzersiz programları buna göre planmalıdır<sup>73</sup>.

#### **2.1.9.11. Cerrahi Tedavi**

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlarlar. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA" da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır<sup>74</sup>.

### **2.2. KIR Molekülleri**

19q13.4 kromozomu üzerindeki lökosit reseptör kompleksinde KIR genleri bulunur<sup>75</sup>. KIR genleri, gen içeriğine göre haplotip A ve haplotip B olmak üzere 2 gruba ayrılır. Haplotip A fonksiyon göstermeyen ve hücre yüzeyinde eksprese olmayan

moleküller içermektedir. Sadece KIR3DL3, 2DL3, 2DL1, 2DP1, 3DP1, 2DL4, 3DL1, 2DS4, 3DL2 genlerini taşıyan bireylerin karakteristik grup A haplotipini içerdiği ve grup A KIR haplotipinden iki kopya taşıdığı kabul edilmektedir (AA genotipi). KIR2DL2, 2DL5, 3DS1, 2DS1, 2DS2, 2DS3 ve / veya 2DS5' den herhangi biri mevcutsa genotip B haplotipi (Bx) olarak kabul edildi. Agrubu haplotipi hem KIR2DL1 hem de KIR2DL3' ün varlığı ve aynı anda KIR2DL2' nin yokluğu ile karakterizedir. B grubu haplotipleri için bunun tam tersi geçerlidir<sup>76</sup>.

### **2.2.1. KIR reseptörleri ve NK hücreleri arasındaki ilişki**

NK hücrelerinin doğal immun yanıtta önemli immunoregülatör görevleri vardır. Tümör hücreleri ve virüsle infekte hücrelerin immun kontrolünde son derece önemli parçalarıdır. İnsan NK hücrelerinin sitolitik aktivitesi, NK hücreleri tarafından eksprese edilen, inhibitör ve aktivatör zar reseptörleri ve konak hücre tarafından eksprese edilen MHC class 1 antijenlerinin etkileşimi ile düzenlenir. İnsan NK hücreleri tarafından yapısal olarak farklı 2 reseptör ailesi eksprese edilir. Bunlar İmmünglobulin süperailisinden KIR ve C-tip lektin reseptörleridir. KIR ailesi üyeleri HLA-A, -B, -C allellerinin tanınmasında aracılık ederler. KIR izotipleri ile HLA allellerinin etkileşimi, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salgılanmasını, sitotoksik aktivitenin durdurulması veya başlatılması gibi efektör fonksiyonların düzenlenmesini sağlamaktadır. İnhibe edici KIR izotipleri ile ligandı olan HLA sınıf I moleküllerinin etkileşimi, sağlıklı hücreleri NK hücre aracılı spontan sitolitik aktiviteden korumaktadır. Diğer bazı KIR izotiplerinin de NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırdığı gösterilmiştir<sup>77</sup>.

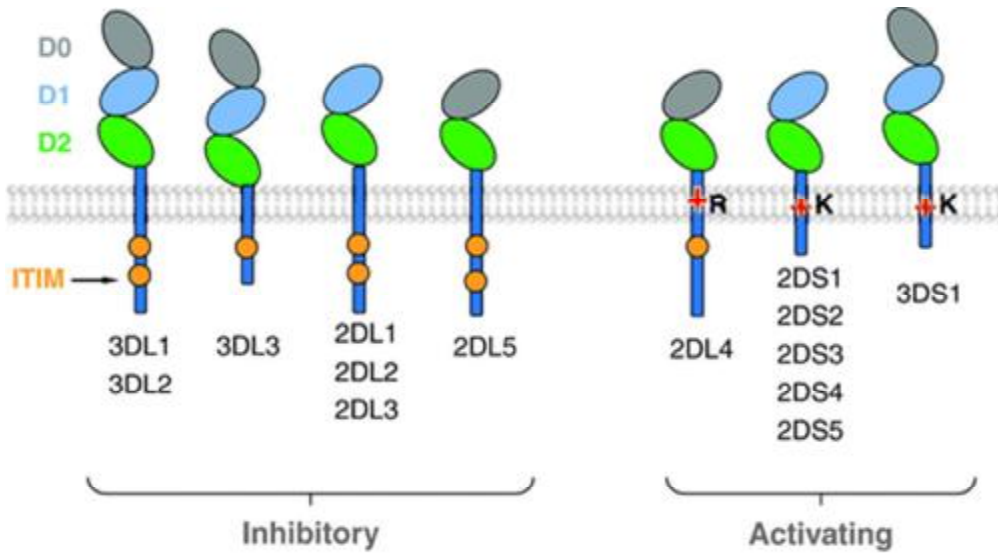
### **2.2.2. KIR Moleküllerinin İsimlendirilmesi ve Genel Özellikleri**

KIR proteinleri üç kriter göz önüne alınarak sınıflandırılır: Hücre dışındaki Ig ilmekleri, sitoplazmik kuyruk uzunluğu ve dizi benzerliği. KIR molekülleri hücre dışı ilmeklerine göre 2D veya 3D (Ig benzeri kısımlarının sayısını yansıtır) olarak ikiye ayrılmaktadır. Hücre dışı ilmeklerinden bağımsız olarak, hücre içerisindeki sinyal ileti bölümleri (sitoplazmik kuyrukları) uzun (L) veya kısa (S) olabilmektedir<sup>78</sup> (Şekil 5). KIR genlerine verilen isimler kodlandıkları molekülün yapısına dayanır (Şekil 6).

KIR akronimi sonrası:

1. Basamak: Moleküldeki Ig benzeri ilmek sayısı
2. D: Domain (İlmeç)
3. L: Long (Uzun sitoplazmik kuyruk)
4. S: Short (Kısa sitoplazmik kuyruk)
5. P: Pseudogenes (Psödojen)
6. Son basamak: Molekül numarası.

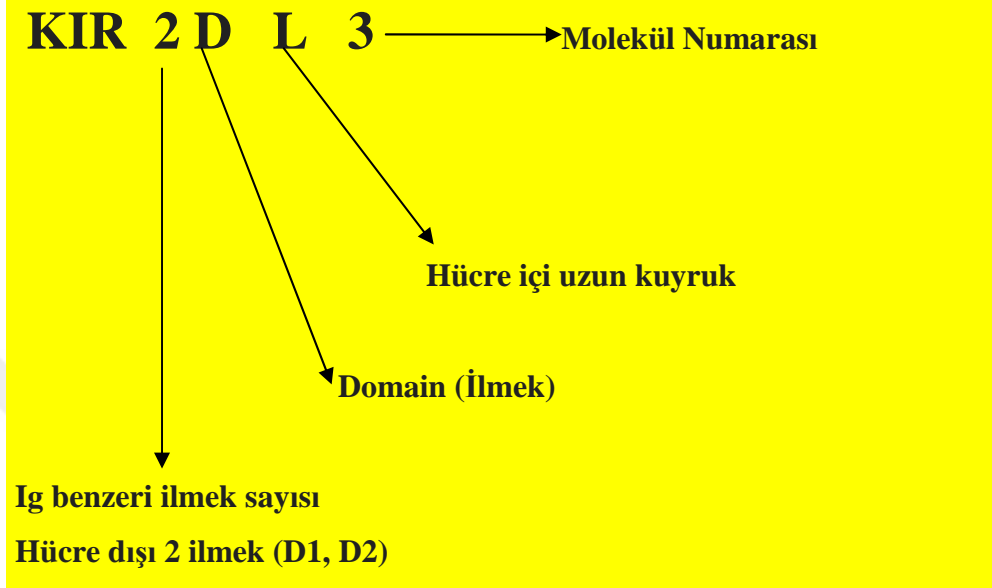
Bu özelliklere göre 14 farklı KIR geni (KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR3DS1) ve 2 adet (KIR2DP1, KIR2DP2) psödojen tanımlanmıştır<sup>79</sup>. Hücre içi sinyal ileti kuyruğu uzun (L) olan reseptörlerin üzerinde bir veya iki tane “İmmünoreseptör tirozin bazlı inhibisyon motifi (ITIM)” bulunmaktadır ve bu nedenle inhibitör etki gösterirler. Hücre içi uzantısı kısa (S) olan KIR molekülleri hücreye dolaylı yoldan aktivasyon sinyalleri iletir. Aktivasyon sinyali adaptör proteinler üzerindeki “immünoreseptörün tirozin bazlı aktivasyon motifi (ITAM)” aracılığı ile iletilir. Her iki reseptörün de sinyal aldığı durumlarda inhibitör sinyallerin aktive edici sinyallere baskın olduğu görülmüştür<sup>80</sup>.



**AR** Bashirova AA, et al. 2006.  
Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 7:277–300

Şekil 5. KIR ilmeç (domain) organizasyonu<sup>78</sup>

DO, D1, D2: İmmunglobulin benzeri ilmekler İnhibitör KIR ve 2DL4 sitoplazmik kuyruklarında tirozin kaynaklı inhibitör motifler içeren immunoreseptöre sahiptir Aktivatör KIR ise transmembran kısmında bazik aminoasitler sahiptir.



Şekil 6. KIR Moleküllerinin İsimlendirilmesi<sup>81</sup>

### 2.2.3. KIR Ligandları

Hedef hücreler üzerinde bu reseptörlerin bağlandığı ligandların genellikle HLA Sınıf I molekülleri olduğu bildirilmektedir. Üç domainli KIR' ların insan lökosit antijenlerinden özgül olarak HLA A ve HLA B antijenlerine bağlanabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte iki domainli KIR' ların farklı olarak HLA C antijenleriyle de ilişkide olabilecekleri gösterilmiştir<sup>82</sup>. KIR' lar için ligand olması olası moleküller üzerine çalışmalar devam etmektedir. Populasyonda birçok birey; her üç major HLA sınıf I epitopi için reseptörleri kodlayan inhibitör KIR genlerine sahiptir. KIR 2DL1, KIR 2DL2 ve KIR2DL3 HLA C antijenlerine bağlanırken, KIR 3DL1' in HLA B antijenleriyle bağlandığı bilinmektedir<sup>83</sup>. Bilinen stimülatör KIR' lar (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1) kısa sitoplazmik kuyruğa sahip olup ITIM motifini taşımazlar. Ayrıca transmembran domainlerinde yüklü bir aminoasit rezidüsüne sahiptirler ve inhibitör sinyal taşıma özellikleri de yoktur. Aktivatör KIR' lar için özgül bir ligand net olarak bulunamamıştır. Ancak deneysel çalışmalar KIR 2DS1 ve KIR 2DS2' nin zayıf da olsa HLA antijenlerine bağlandığını göstermektedir. KIR 2DL4 hem inhibitör hem stimülatör özelliği ile ön plana çıkmaktadır<sup>84</sup>. Sadece KIR3DL3, 2DL3,

2DL1, 2DP1, 3DP1, 2DL4, 3DL1, 2DS4, 3DL2 genlerini taşıyan bireylerin karakteristik grup A haplotipini içerdiği ve grup A KIR haplotipinden iki kopya taşıdığı kabul edilmektedir (AA genotipi). KIR2DL2, 2DL5, 3DS1, 2DS1, 2DS2, 2DS3 ve / veya 2DS5' den herhangi biri mevcutsa genotip B haplotipi (Bx) olarak kabul edildi.

#### **2.2.4. KIR ve Otoimmün Hastalıklar**

##### **2.2.4.1. Romatoid Artrit**

RA patofizyolojisinin merkezinde, belirgin anjiogenezis, sellüler hiperplazi, inflamatuvar lökositlerin sinovyal dokuya göçü, hücre yüzeyi adezyon molekülleri, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri, sitokinlerin ekspresyonunda değişikliklerle karakterize bir inflame sinovyum vardır<sup>7</sup>. İnflamasyondan sorumlu hücreler Naturel Killer (NK) ve T-sitotoksik hücrelerdir. Romatoid artrit patogenezine hem doğal hem de kazanılmış immünitinin katıldığı bilinmektedir. Başlangıçta rol oynayan esas mekanizma genetik yatkınlığı olan bir kişide endojen veya eksojen bir antijenin sinovyal dokuda doğal immün sistem hücrelerini aktive etmesidir<sup>7</sup>.

Romatoid artrite genetik yatkınlığın % 30-50' sinden HLA bölgesi sorumludur<sup>4</sup>. HLA sınıf I molekülleri ile reaksiyona girdiğinde sitokin üretimini inhibe eden sinyal iletimine yol açan reseptörler killer immunglobulin-like receptor (KIR), sitokin üretimi gibi efektör işlevleri tetikleyen reseptörler ise killing activation receptor (KAR) olarak adlandırılmıştır<sup>5</sup>. KIR reseptörü, T hücrelerinin alt grupları ve Naturel killer (NK) hücrelerinin üzerlerinde eksprese olan hücre yüzey reseptörüdür. Bu reseptörler hedef hücreler üzerindeki HLA sınıf I ligandını tanıyarak NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini düzenlerler<sup>6</sup>.

##### **2.2.4.2. Tip I Diabetes Mellitus**

Diyabetiklerde KIR2DS2 ve KIR2DL2' nin kontrollere göre azaldığı saptanmıştır. Tip I diyabetlilerdeki otoreaktivitenin nedeninin inhibitör KIR ile regülasyonun olmadığı durumlarda aktivatör KIR frekansında artma olduğu düşünülmektedir. Aktivatör KIR molekülleri, özgül HLA ligandlarının olduğu durumlarda, T hücre mediatörlüğündeki immün yanıtın hızlı indüksiyonunu sağlamaktadır. Tip I diyabetin aktivatör KIR' ların kostimülasyonu ile aktifleşen T

hücreleri aracılığıyla başladığı düşünülmektedir. Buna ek olarak yapılan çalışmalarda HLA allelleri açısından yüksek risk taşıyan bireylerde KIR2DS2- HLA ligand çiftlerinin, inhibitör KIR-HLA ligandı olmadığı durumlarda tip I diyabet gelişimi için ek risk oluşturduğu gözlenmiştir. KIR ve HLA sınıf I ligandlarının genetik dengesizliğinin T hücrelerinin pankreatik hücre antijenlerine karşı olan ilgisini arttırdığı ve bu şekilde tip I diyabetin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir<sup>85</sup>.

#### **2.2.4.3. Psoriasis Vulgaris**

Psoriasis vulgaris HLA sınıf I molekülü Cw6 ile ilişkili bir deri hastalığıdır. Vinod Chandran ve arkadaşlarının Kanada’ da yaptığı bir çalışmada inhibitör genlerden KIR2DL2 ve aktivatör genlerden KIR2DS2 anlamlı olarak hasta grupta fazla bulunmuştur<sup>86</sup>. Psöriatik artrit, HLA-Cw6 birlikteliğini paylaşan benzer bir patolojidir ve bu hastalığın fenotipini değiştiren ekstra genetik bileşenlere sahiptir. Psöriatik artropatili bireylerde yapılan geniş bir çalışmada bu hastalığın aktivatör reseptörü etkileyen KIR ve HLA sınıf I haplotipleriyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir<sup>87</sup>.

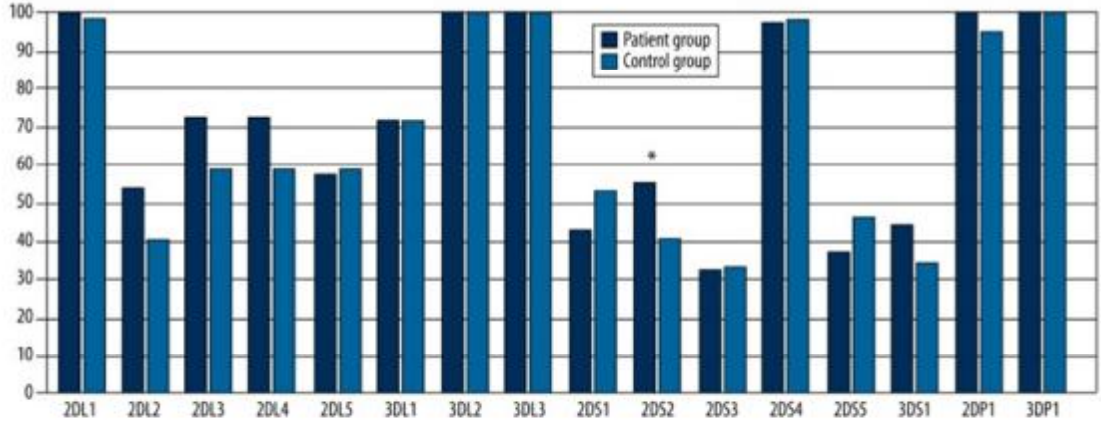
#### **2.2.4.4. Behçet Hastalığı**

Behçet hastalığı (BH) oral ve genital aftöz ülserasyonlar, üveit ve deri lezyonları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi yeterince bilinmemektedir. Bazı mikrobiyal ajanlarla birlikte diğer çevresel etkenlerin ve bazı genetik faktörlerin de neden olduğu immunolojik anormallikler hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Doğal öldürücü hücreler sitotoksik aktiviteleri ve sitokin üretmeleri sayesinde immunolojik açıdan önemlidir. BH’ da hastaların periferik kanında artmış sayıda NK hücresi (daha düşük aktiviteli) olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda KIR3DL1 geninin Behçet hastalarında daha anlamlı olarak arttığı bulunmuş<sup>88</sup>.

#### **2.2.4.5. FMF Hastalığı**

Ailesel Akdeniz Anemisi (FMF) tekrarlayan karın ağrıları, eklem ağrıları, ateş, üveit ve deri lezyonları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Bazı mikrobiyal ajanlarla birlikte diğer çevresel etkenlerin ve bazı genetik faktörlerin de neden olduğu immunolojik anormallikler hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Ertugrul Erken ve arkadaşlarının yaptığı FMF hastaları ve sağlıklı grupta KIR gen frekanslarının

karşılaştırılması adlı çalışmada KIR2DS2 geninin FMF hastalarında daha anlamlı olarak arttığı bulunmuş<sup>89</sup> (Şekil 7).



Şekil 7. FMF hastaları ve sağlıklı grupta KIR gen frekanslarının karşılaştırılması<sup>89</sup>.

### İLİŞKİ

<b>PSÖRİATİK ARTRİT</b>	KIR2DS1/2DS2;HLA-Cw homozigot
<b>ROMATOİD VASKÜLİT</b>	KIR2DS2/HLA-Cw03
<b>SKLERODERMA</b>	KIR2DS2+/KIR2DL2-
<b>BEHÇET</b>	Anormal 3DL1 ekspresyonu
<b>FMF</b>	KIR2DS2

Şekil 8. Otoimmün hastalıklarla KIR gen ilişkisinin karşılaştırılması<sup>78</sup>.

Yaptığımız bu çalışma ile Romatoid artrit hastalarında hastalığın patogenezinde rol oynayabilecek immunogenetik belirteçlerden 16 farklı KIR geninin ortaya konması, KIR genleri ile RA hastalarının klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubuna Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı Polikliniği' nde takipli olan, Uluslararası Çalışma Grubu' nun Romatoid Artrit hastalığı sınıflandırma kriterlerini karşılayan ve rastgele seçilen 120 Romatoid artrit hastası dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve RA ile ilgili herhangi bir bulgu öyküsü olmayan, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine kayıtlı ve onay formu dolduran, 120 gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur.

Araştırmaya alınan tüm bireyler araştırma hakkında bilgilendirilmiş, bu amaçla hazırlanan Aydınlatılmış Onam Formu (Ek 1) okutularak, onayları alınmıştır. Araştırma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Ek 2) alınmıştır. Araştırmaya TTU-2016-6992 numaralı BAP projesi ile araştırma bütçesi çıkartılmıştır

Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek, hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, aktivite kriteri (DAS28), laboratuvar bulguları, (Hemogram, ESR, CRP, RF, ANTİ-CCP, ANA, ANTİ SS-A, ANTİ SS-B,) ve Eastern Cooperative Oncology Group score (ECOG) gibi verileri içeren bir Hasta Takip Formu (Ek 3) düzenlenerek, bu form çalışmaya alınan tüm bireyler için doldurulmuştur.

Hasta ve kontrol gruplarından genetik çalışma için etilendiaminotetraenoik asit' li (EDTA) tüpe alınan kan örnekleri 2-8° C' de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

#### 3.2. Araç ve Gereç

Çalışmada kullanılan kitler:

- KIR Tiplendirme Kiti (Lifecodes, Ref: 545110)
- DNA izolasyon kiti (Qiagen EZ1, cat no: 51104)

Çalışmada kullanılan kimyasallar:

- R-Pycoerythrin Conjugated Streptavidin (SA-PE), 1mg/ml (Tepnel Lifecodeslot no: 628511)

- Luminex Sheath Fluid (Tepnel Lifecodes Cat.No.628005)
- Recombinant Taq Polymerase
- Distile su

### Deneysel Aşamada Kullanılan Malzeme ve Cihazların Listesi

Deneysel aşamalar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve İmmünoloji Laboratuvarı bünyesinde bulunan cihaz ve ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## 3.3. Yöntem

### 3.3.1. DNA izolasyonu

Yöntem:

1-1,5 ml' lik mikrosantrifüj tüpüne (kendi çözeltisi ile sulandırılmış) 20 µl protease enzimi eklendi. Üzerine 200 µl kan örneği ve 200 µl tampon solüsyonu eklendi. Vortekslenen karışımı 56 °C de 10 dakika inkübe edildi. Karışıma 200 µl etanol (% 96-100) eklendi ve 15 sn vorteksleme sonrası kısa bir süre santrifüj edildi. Karışım Spin kolon yerleştirilmiş toplama tüpüne dikkatlice boşaltıldı. 8000 rpm' de 1 dakika santrifuj edildi. Spin kolon karışım içinden alınıp temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi ve kalan kısım atıldı. Üzerine 500 µl tampon solüsyonu eklendi.

8000 rpm' de 1 dk santrifuj edildi. Spin kolonu yeni bir yerleştirme tüpüne yerleştirildi ve kalan kısım atıldı. Karışıma 500 µl tampon solüsyonu eklendi ve 14000 rpm' de 3 dakika santrifuj yapıldı. Spin kolonu 2 ml'lik toplama tüpüne yerleştirildi ve 1 dakika santrifuj yapıldı. Spin kolon 1,5 ml' lik temiz ependorf tüpe yerleştirildi. İçine 200 µl tampon solüsyonu veya distile su eklendi. Oda ısısında 1 dakika bekletildi ve 8000 rpm ' de 1 dakika santrifuj edildi.

### 3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Lökositlerden elde edilen DNA' nın, analiz yapılacak bölgesinin, belli miktarda çoğaltılması aşamasıdır. PCR, DNA' nın bu bölgesinin iki ucuna özgü, sentetik primer (öncül)' ler, Taq polimeraz ve deoksi nükleotit trifosfatlar (dNTP) kullanılarak çoğaltılması esasına dayanır. Primerler öncü DNA görevi görürken, Taq polimeraz ise

DNA polimeraz görevi görmektedir. PCR, denatürasyon, yapışma (annealing) ve zincir uzaması (extension) olmak üzere üç aşamadan oluşur. İlk aşama olan denatürasyonda, yüksek ısı etkisiyle çift sarmal DNA' nın ayrılması sağlanır. İkinci aşama olan yapışmada sıcaklık düşürülerek primerlerin kendilerini tamamlayıcı DNA dizilerine bağlanmaları sağlanır. Son aşama olan uzamada ise Taq polimeraz etkisiyle ortamda bulunan dNTP' ler primerlere eklenerek DNA zincirleri sentezlenmiş olur. Bu döngünün tekrarlanması ile istenen DNA bölgesi çoğaltılmış olur.

### **3.3.3. SSO Yöntemiyle KIR Tiplendirilmesi**

PCR ile amplifiye edilmiş örnekteki KIR allellerini saptamak için sekansspesifik oligonükleotitleri (SSO) kullanılır.

KIR-SSO tiplendirme prosedürü; işaretli tek sarmallı PCR ürünlerinin SSO problemlerine hibridizasyonuna dayanmaktadır. DNA' nın PCR ile amplifikasyonunda genellikle eşit miktarda forward ve reverse primerler kullanılarak çift-sarmallı DNA ürünleri elde edilir. Ancak eğer primerlerden biri diğerine göre daha fazla miktarda bulunursa reaksiyonda çift sarmallı DNA'ya ek olarak tek sarmallı DNA üretimi de gerçekleşir. Lifecodes amplifikasyon basamağının ilk döngülerinde çift-sarmallı DNA üretilir. İlerleyen döngülerde az miktarda bulunan sınırlı primer tüketildiğinde, kalan primer çift sarmallı ürünü bir şablon gibi kullanarak tek sarmallı DNA üretimini gerçekleştirir. Bu yöntemle hibridizasyon reaksiyonuna katılabilecek hem çift sarmallı hem de tek sarmallı ürünler meydana getirilir.

SSO tiplendirme yönteminde kullanılan farklı problemlerin her biri amplifiye DNA' ların içindeki allel veya allel gruplarına özgül olan dizilere karşı homologlardır. Başka bir anlatımla bu problemlerin her biri amplifiye DNA' da bulunan veya bulunmayan tamamlayıcı bölgelerle hibridize olmaları için tasarlanmışlardır. SSO tiplendirilmesinden elde edilen sonuçların analizi ile amplifiye DNA' daki özel DNA dizilerinin varlığı veya yokluğu saptanabilir ve örnekteki olası alleller tanımlanabilir.

### **3.3.4. A ve B KIR Haplotiplerinin Saptanması**

A ve B-grubu KIR genotiplerinin belirlenmesi daha önceki yayınlarda tanımlandığı gibi yapıldı. Sadece KIR3DL3, 2DL3, 2DL1, 2DP1, 3DP1, 2DL4, 3DL1, 2DS4, 3DL2 genlerini taşıyan bireylerin karakteristik grup A haplotipini içerdiği ve

grup A KIR haplotipinden iki kopya taşıdığı kabul edilmektedir (AA genotipi). KIR2DL2, 2DL5, 3DS1, 2DS1, 2DS2, 2DS3 ve / veya 2DS5' den herhangi biri mevcutsa genotip B haplotipi (Bx) olarak kabul edildi<sup>90</sup>.

### 3.3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Populasyondaki gözlenen KIR genlerinin oranları direk sayma ile bulunmuştur. Genotiplemede KIR geninin yokluğu (-) resesif olduğu için bireylerde genin (-, +) ve (+,+) olduğu durumlar aynı sonucu vermektedir.

Grup A ve grup B haplotiplerinin frekansı  $group-A=2NAA+NAB/2n$  ve  $group-B=2NBB+NAB/2n$  formülleriyle hesaplanmıştır (NAA, NAB ve NBB; AA, AB ve BB genotiplerinin sayılarını ifade ederken, n bireylerin toplam sayısını göstermektedir).

Hasta ve kontrol gruplarında KIR genlerinin oranlarının karşılaştırılmasında Minitab 17 istatistik programı ile iki oran karşılaştırma testi ve Fisher' in kesin Ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi. Elde edilen veriler literatür verileri eşliğinde tartışıldı.

Bu değişkenler için KIR genlerinin polimorfizmleri incelendi. Bu çalışmanın deneysel aşamaları Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve İmmünoloji Laboratuvarı' nda gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Hasta grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Romatoloji Polikliniği' nde takipli olan EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterlerini karşılayan Romatoid artrit hastaları arasından rastgele seçilen 120 Romatoid artrit hastasından oluşmaktaydı. Çalışmaya 120 sağlıklı birey dahil edildi. Bulduğumuz sonuçları “allelefrequencies.net” veri tabanına yüklenmiş diğer literatüre girmiş sonuçlarla karşılaştırdık.

### 4.1. Romatoid Artritli Hasta Grubu Ve Sağlıklı Kontrol Grubu Olguların Demografik Verileri

Sağlıklı kontrol grubunda 64 (% 53,3) kadın, 56 (% 46,7) erkek ve hasta grubunda 100 (% 83,3) kadın, 20 (% 16,7) erkek mevcuttu. Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 54,6 yıl, RA' lı olguların yaş ortalaması 54,7 yıldı. Tablo 5' de demografik veriler gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Romatoid Atritli Hasta grubu ve Sağlıklı kontrol grubu olgularının demografik verileri

Veriler		RA (n:120)	Kontrol (n:120)
Cinsiyet	Kadın	100 (% 83,3)	94 (% 78)
	Erkek	20 (% 16,7)	26 (% 22)
Yaş ortalaması(yıl)		54,7 ± 11,5	54,6 ± 11,4

### 4.2. Romatoid Artritli Hasta Grubu Verileri

RA hastalarının ilk semptom yaşlarının ortalaması 41,6, ilk tanı yaşı 47,2, tanıda gecikme yılı 5,2 idi. Sistemik hastalık varlığı sorgulandığında 12 (% 10) hastada Romatoid artrite eşlik eden Diabet, 24 (% 20) hastada Hipertansiyon eşlik etmekteydi ve RA grubundan 84 hastada (% 70) ek sistemik hastalık yoktu. Hastaların kullandığı ilaçlara bakıldığında Anti-TNF ilaç kullanan 8 hastanın (% 6,6) olduğu görüldü.

Hastaların 48 (% 56,4)' inde anti-CCP antikoru pozitif, 80 (% 66,6)' inde RF antikoru pozitif. DAS28 > 5 olanların sayısı 50 (% 41,7) iken, 111 hastada (% 92,5) CRP > 0,8 idi.

**Tablo 6.** Romatoid Atritli hasta grubu verileri

<b>RA(n:120)</b>		<b>Ortalama</b>
<b>İLK SEMPTOM YAŞI</b>		<b>41,6 ± 9</b>
<b>TANI YAŞI</b>		<b>47,2 ± 12,1</b>
<b>TANIDA GECİKME YIL</b>		<b>5,2 ± 4,3</b>
<b>KULLANDIGI İLAÇLAR</b>	<b>ANTİ-TNF</b>	<b>8 (% 6,6)</b>
	<b>DİĞERLERİ</b>	<b>112 (% 93,4)</b>
<b>DAS 28</b>	<b>&gt; 5</b>	<b>50 (% 41,7)</b>
	<b>&lt; 5</b>	<b>70 (% 58,3)</b>
<b>CRP</b>	<b>&gt; 0.8 mg/dl</b>	<b>111 (% 92,5)</b>
	<b>&lt; 0.8 mg/dl</b>	<b>9 (% 7,5)</b>
<b>RF</b>	<b>POZİTİF (&gt;20 IU/ml)</b>	<b>80 (% 66,6)</b>
	<b>NEGATİF (&lt;20 IU/ml)</b>	<b>40 (% 33,4)</b>
<b>ANT-CCP</b>	<b>POZİTİF (&gt;10 U/ml)</b>	<b>48 (% 56,4)</b>
	<b>NEGATİF (&lt;10 U/ml)</b>	<b>27 (% 31,7)</b>
<b>EK HASTALIK</b>	<b>VAR</b>	<b>36 (% 30)</b>
	<b>YOK</b>	<b>84 (% 70)</b>

**Tablo 7.** Romatoid Atritli hastalarda kullanılan ilaçlar

<b>Kullanılan İlaçlar</b>	<b>(n=120)</b>
<b>Metotreksat</b>	<b>84 (% 70)</b>
<b>Leflunamid</b>	<b>25 (% 20,9)</b>
<b>Sulfazalazin</b>	<b>3 (% 2,5)</b>
<b>Anti-TNF</b>	<b>8 (% 6,6)</b>

Hastanın başvuru anında, tedavi öncesi ölçülen CRP düzeyi RA grubunda 6,3 mg/L iken, DAS 28 skoru 4,82 olarak saptandı.

### **4.3. Romatoid Artritli Hasta Grubu İle Sağlıklı Kontrol Grubu Olgularının Kır Genlerinin Karşılaştırılması**

KIR2DL1; RA grubunda 115 kişide pozitif (% 95,8), sağlıklı kontrol grubunda 119 kişide pozitif (% 99,2) bulundu. KIR2DL1 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,213$ ).

KIR2DL2; RA grubunda 61 kişide pozitif (% 50,8), sağlıklı kontrol grubunda 55 kişide pozitif (% 45,8) bulundu. KIR2DL2 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.518$ ).

KIR2DL3; RA grubunda 93 kişide pozitif (% 77,5), sağlıklı kontrol grubunda 100 kişide pozitif (% 83,3) bulundu. KIR2DL3 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.329$ ).

KIR2DL4; RA grubunda 116 kişide pozitif (% 96,7), sağlıklı kontrol grubunda 119 kişide pozitif (% 9,2) bulundu. KIR2DL4 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.37$ ).

KIR2DL5; RA grubunda 73 kişide pozitif (% 60,8), sağlıklı kontrol grubunda 62 kişide pozitif (% 51,7) bulundu. KIR2DL5 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.193$ ).

KIR2DS1; RA grubunda 57 kişide pozitif (% 47,5), sağlıklı kontrol grubunda 43 kişide pozitif (% 35,8) bulundu. KIR2DS1 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.089$ ).

KIR2DS2; RA grubunda 62 kişide pozitif (% 51,7), sağlıklı kontrol grubunda 56 kişide pozitif (% 46,7) bulundu. KIR2DS2 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.519$ ).

KIR2DS3; RA grubunda 41 kişide pozitif (% 34,2), sağlıklı kontrol grubunda 40 kişide pozitif (% 33,3) bulunduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı

KIR2DS4; RA grubunda 103 kişide pozitif (% 85,8), sağlıklı kontrol grubunda 111 kişide pozitif (% 92,5) bulundu. KIR2DS4 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.145$ ).

KIR2DS5; RA grubunda 53 kişide pozitif (% 44,2), sağlıklı kontrol grubunda 37 kişide pozitif (% 30,8) bulundu. KIR2DS5 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.045$ ).

KIR3DL1; RA grubunda 100 kişide pozitif (% 83,3), sağlıklı kontrol grubunda 111 kişide pozitif (% 92,5) bulundu. KIR3DL1 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.046$ ).

KIR3DL2; RA grubunda 119 kişide pozitif (% 99,2), sağlıklı kontrol grubunda 119 kişide pozitif (% 99,2) olduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR3DL3; RA grubunda 120 kişide pozitif (% 100), sağlıklı kontrol grubunda 119 kişide pozitif (% 99,2) olduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

KIR3DS1; RA grubunda 54 kişide pozitif (% 45), sağlıklı kontrol grubunda kişide 47 pozitif (% 39,2) bulundu. KIR3DS1 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.433$ ).

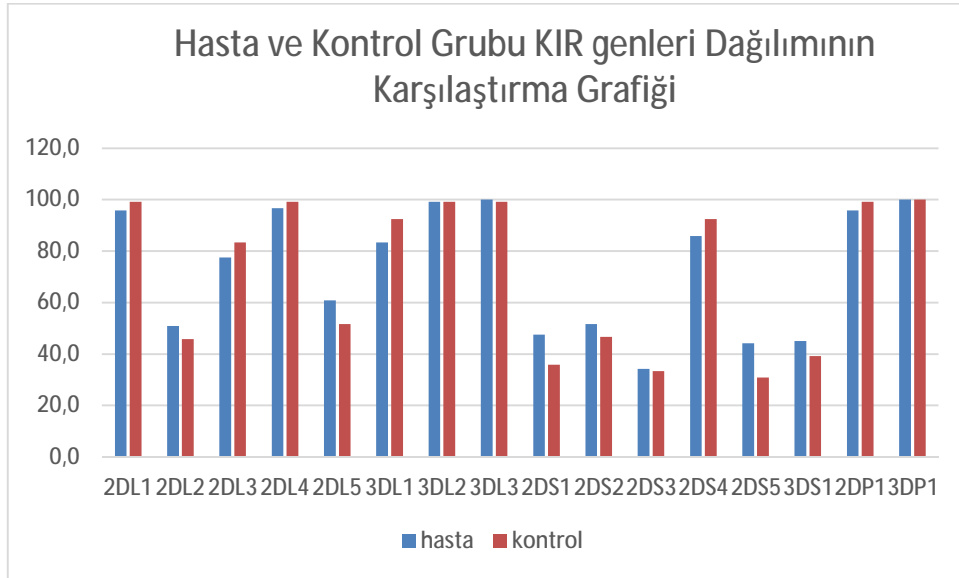
KIR2DP1; RA grubunda 115 kişide pozitif (% 95,8), sağlıklı kontrol grubunda 119 kişide pozitif (% 99,2) bulundu. KIR2DP1 için her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.213$ ).

KIR3DP1; RA grubunda 120 kişide pozitif (% 100), sağlıklı kontrol grubunda 120 kişide pozitif (% 100) olduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

**Tablo 8.** Romatoid Artritli hastalar ve kontrol grubunun KIR genlerinin karşılaştırılması; inhibitör genler, aktivatör genler ve diğer genler

	Gen	Hasta (n=120)		Kontrol Grubu (n=120)		p değeri
		Sayı	%	sayı	%	
Inhibitör KIR	2DL1	115	95.8	119	99.2	0.213
	2DL2	61	50.8	55	45.8	0.518
	2DL3	93	77.5	100	83.3	0.329
	2DL4	116	96.7	119	99.2	0.37
	2DL5	73	60.8	62	51.7	0.193
	3DL1	100	83.3	111	92.5	0.046
	3DL2	119	99.2	119	99.2	1
	3DL3	120	100.0	119	99.2	1
Aktivatör KIR	2DS1	57	47.5	43	35.8	0.089
	2DS2	62	51.7	56	46.7	0.519
	2DS3	41	34.2	40	33.3	1
	2DS4	103	85.8	111	92.5	0.145
	2DS5	53	44.2	37	30.8	0.045
	3DS1	54	45.0	47	39.2	0.433
psödogen	2DP1	115	95.8	119	99.2	0.213
	3DP1	120	100.0	120	100.0	1

**Tablo 9.** Romatoid Artritli hastalar ve kontrol grubunun KIR genlerini dağılımının Karşılaştırma grafiği



**Tablo 10.** Saptanan tüm genotip profilleri. Çerçeve genleri gri renkle, aktive edici genler kırmızı renkle, inhibe edici genler yeşil renkle ve psödogenler sarı renkle gösterilmiştir.

	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4	3DL2	genotype ID	Haplotype group	sayı	%
	100%	%51.7	%50.8	%77.5	%95.8	%95.8	100%	%96.7	%83.3	45%	%60.8	%34.2	%44.2	%47.5	%85.8	%99.2				
1																	1	AA	30	25,0
2																	2	Bx	14	11,7
3																	6	Bx	11	9,2
4																	4	Bx	10	8,3
5																	5	Bx	7	5,8
6																	71	Bx	7	5,8
7																	7	BX	4	3,3
8																	69	Bx	4	3,3
9																	73	Bx	4	3,3
10																	70	Bx	3	2,5
11																	9	Bx	2	1,7
12																	68	Bx	2	1,7
13																	74	Bx	2	1,7
14																	75	Bx	2	1,7
15																	89	Bx	2	1,7
16																	394	Bx	2	1,7
17																	3	Bx	1	0,8
18																	8	Bx	1	0,8
19																	31	Bx	1	0,8
20																	88	Bx	1	0,8
21																	104	Bx	1	0,8
22																	106	Bx	1	0,8
23																	178	Bx	1	0,8
24																	180	AA	1	0,8
25																	Y1	Bx	1	0,8
26																	Y2	Bx	1	0,8
27																	Y3	AA	1	0,8
28																	Y4	Bx	1	0,8
29																	Y5	AA	1	0,8
30																	Y6	Bx	1	0,8
																	Toplam		120	

Tüm gruba genotipler açısında incelediğimizde AA genotipi taşıyan bireylerin sayısının 33 (% 27,4), BX genotipi taşıyan bireylerin sayısının 87 (% 72,6) olduğu gözlemlenmiştir (tablo 11).

**Tablo 11.** Belirlenen farklı AA, BX genotiplerinin sayısı, bu genotipleri taşıyan kişi sayısı ve oranları

Genotip	Genotip sayısı	Kişi sayısı	%
AA	3	33	27.4
BX	27	87	72.6
Toplam	30	120	100

Çalışma sonucu elde edilen 6 genotip profil bilgi bankasında gösterilmemiş olup ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Bu yeni genotip profillerinin 4' ü BX genotipindeyken, 2' si AA genotipindedir ve doğrulama sonrası bilgi bankasına kaydı yapılacaktır.

Romatoid artritli hastaların 70 (% 58)' inde tedavi öncesi aktif dönemde bakılan DAS 28 skoru > 5, 50 (% 42)' sinde DAS 28 skoru < 5 idi. KIR genlerinin dağılımı DAS 28 > 5 ve DAS 28 < 5 olan hastalar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuçla çalışmamızda DAS 28 aktivite skorunun Romatoid artritli hastalarda KIR gen dağılımını açısından anlamlı olmayabileceği düşünüldü (Tablo 12).

**Tablo 12.** Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının DAS 28 degerine göre karşılaştırması

	Gen	DAS 28 < 5 n=70		DAS 28 > 5 n=50		p değeri
		sayı	%	sayı	%	
Inhibitör KIR	2DL1	66	94,3	49	98,0	0,4
	2DL2	38	54,3	23	46,0	0,46
	2DL3	54	77,1	39	78,0	1
	2DL4	68	97,1	48	96,0	1
	2DL5	45	64,3	28	56,0	0,45
	3DL1	58	82,9	42	84,0	1
	3DL2	69	98,6	50	100,0	1
	3DL3	70	100,0	50	100,0	1
Aktivatör KIR	2DS1	37	52,9	20	40,0	0,196
	2DS2	38	54,3	24	48,0	0,579
	2DS3	26	37,1	15	30,0	0,442
	2DS4	61	87,1	42	84,0	0,791
	2DS5	34	48,6	19	38,0	0,269
	3DS1	36	51,4	18	36,0	0,136
psödogen	2DP1	67	95,7	48	96,0	1
	3DP1	70	100,0	50	100,0	1

Romatoid artritli hastalardan Anti-CCP pozitif (> 10) kişi sayısı 27 (% 22,5)' idi. Anti-CCP negatif (< 10) kişi sayısı 57 (% 47,5 )' idi. KIR gen dağılımı Anti-CCP pozitif ve negatif olanlarda karşılaştırıldığında 2DS4 geninin anti-CCP negatif grupta daha anlamlı olarak bulunduğu saptanmıştır (p = 0,014). KIR2DS4 geninin Anti-CCP negatif grupta fazla olması şiddetli hastalıktan koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmüştür (Tablo 13).

**Tablo 13.** Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının Anti-CCP değerine göre karşılaştırması

	Gen	Anti-CCP < 10 n=27		Anti-CCP > 10 n=57		p değeri
		sayı	%	sayı	%	
Inhibitör KIR	2DL1	27	100,0	52	91,2	0,171
	2DL2	12	44,4	32	56,1	0,356
	2DL3	21	77,8	46	80,7	0,777
	2DL4	26	96,3	57	100,0	0,321
	2DL5	17	63,0	33	57,9	0,812
	3DL1	26	96,3	33	57,9	0,542
	3DL2	27	100,0	56	98,2	1
	3DL3	27	100,0	57	100,0	1
Aktivatör KIR	2DS1	15	55,6	27	47,4	0,641
	2DS2	12	44,4	31	54,4	0,485
	2DS3	11	40,7	15	26,3	0,212
	2DS4	27	100,0	46	80,7	0,014
	2DS5	14	51,9	25	43,9	0,64
	3DS1	15	55,6	24	42,1	0,349
psödogen	2DP1	27	100,0	53	93,0	0,3
	3DP1	27	100,0	57	100,0	1

Romatoid artritli hastalardan RF pozitif ( $> 20$ ) kişi sayısı 80 (% 66,6)' idi. RF negatif ( $< 20$ ) kişi sayısı 40 (% 33,3)' idi. KIR gen dağılımı RF pozitif ve negatif olanlarda karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

**Tablo 14.** Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının RF değerine göre karşılaştırması

	Gen	RF $> 20$ n=80		RF $< 20$ n=40		p değeri
		sayı	%	sayı	%	
Inhibitör KIR	2DL1	76	95	39	97,5	0.664
	2DL2	44	55	17	42,5	0.246
	2DL3	59	73,7	34	85	0.246
	2DL4	77	96,2	39	97,5	1
	2DL5	51	63,7	22	55	0.428
	3DL1	66	82,5	34	85	0.801
	3DL2	79	98,7	40	100	1
	3DL3	80	100	40	100	1
Aktivatör KIR	2DS1	38	47,5	16	40	0.56
	2DS2	41	51,2	16	40	0.332
	2DS3	45	56,2	17	42,5	0.178
	2DS4	29	36,2	12	30	0.545
	2DS5	68	85	35	87,5	0.788
	3DS1	37	46,2	16	40	0.563
psödogen	2DP1	76	95	39	97,5	0.664
	3DP1	80	100	40	100	1

Romatoid artritli hastalardan tedavi öncesi aktif dönemde bakılan CRP pozitif ( $> 0,8$ ) kişi sayısı 111 (% 92,5)' idi. CRP negatif ( $< 0,8$ ) kişi sayısı 9 (% 7,5)' idi. CRP pozitif ve negatif olanlar karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulunduğu saptanmıştır. Bu sonuçta çalışmamızdaki CRP negatif kişi sayısının az olması rol oynamış olabileceği düşünülmüştür (Tablo 15).

**Tablo 15.** Romatoid Artritli hastalarda KIR genleri dağılımının CRP değerine göre karşılaştırması

	Gen	CRP $> 0,8$ n=111		CRP $< 0,8$ n=9		p değeri
		sayı	%	sayı	%	
Inhibitör KIR	2DL1	106	95.5	9	100.0	1
	2DL2	59	53.2	2	22.2	0.092
	2DL3	89	80.2	9	100.0	0.206
	2DL4	107	96.4	9	100.0	1
	2DL5	69	62.2	4	44.4	0.311
	3DL1	93	83.8	7	77.8	0.644
	3DL2	110	99.1	9	100.0	1
	3DL3	111	100.0	9	100.0	1
Aktivatör KIR	2DS1	53	47.7	4	44.4	1
	2DS2	60	54.1	2	22.2	0.087
	2DS3	39	35.1	2	22.2	0.717
	2DS4	96	86.5	7	77.8	0.613
	2DS5	49	44.1	4	44.4	1
	3DS1	50	45.0	4	44.4	1
psödogen	2DP1	106	95.5	9	100.0	1
	3DP1	111	100.0	9	100.0	1

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde KIR genlerinin özellikle transplantasyon reddi ve hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmaların sayısının artmasıyla birlikte tüm toplumlarda bu konuyla ilgili populasyon taramaları yapılmaya başlanmıştır. KIR genleri ile ilgili birbirinden bağımsız olarak yapılan bu çalışmalar, 2003 yılında HLA için hazırlanmış olan bilgi bankasına eklenerek bir araya getirilmiştir<sup>91</sup>.

Çalışmamız Türkiyede Romatoid artritli hastalarda KIR gen frekanslarının, haplotip ve genotip oranlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda bu oranların diğer populasyonlarla karşılaştırılarak, yeni genotiplerin ortaya çıkarılması ve elde edilen verilerin bilgi bankasına eklenerek bilime katkı sağlanması amaçlanmıştır.

NK hücreleri, anormal HLA sınıf I molekül bulduran tümör hücrelerine karşı doğal immünitede rol oynar. NK hücrelerinin fonksiyonel aktiviteleri, NK hücrelerinin üzerinde yer alan KIR ve bu reseptörlerin kendine özgü ligantlara bağlanmasıyla hücre sitotoksitesini uyarıcı veya inhibe edici sinyaller ile düzenlenir<sup>92</sup>. İnhibe edici KIR reseptörleri ile HLA sınıf I molekülleri bağlanır ve sağlıklı hücreler, NK hücrelerinin sitotoksik etkisinden korunur. Aktivatör KIR reseptörleri, sitotoksik etkiyi artırır; böylece patojenlere ve trasforme olmuş hücrelere karşı immün cevapta rol oynar<sup>93</sup>.

İnsan immün sistemindeki immunglobulinleri, HLA moleküllerini ve KIR genlerini kodlayan genler çok yüksek bir polimorfizm sergilerler, bu da popülasyonlar arasında önemli ölçüde çeşitlilik olduğunu gösterir. Bugün artık KIR genlerinin HLA ligandları ile birlikte geliştiği geniş ölçüde kabul görmektedir<sup>94</sup>. Ayrıca genotipik KIR çeşitliliği allelik ve haplotipik çeşitliliğin bir sonucudur. Bu da akraba olmayan iki farklı kişide aynı KIR genotipini bulmanın çok zor olduğunu göstermektedir<sup>1</sup>. Bu karakteristik özelliklerden dolayı KIR genleri iyi bir popülasyon genetik belirleyicisi olarak değerlendirilebilir<sup>95-96</sup>.

Genetik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında KIR genotipine sahip kişilerde, NK hücrelerini inhibisyondan daha çok aktivasyona yönlentmektedir. Kişi virüs, kanser ve preeklemsiden korunup otoimmün hastalıklara eğilim gösterebilir<sup>97</sup>.

KIR reseptörlerinin RA patogenezinde yer aldığını ortaya çıkaran önceki çalışmalar tartışmalı bir resim ortaya çıkarmıştır. Beyaz ırkta 2DS2 geninin RA için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuşken<sup>98</sup>, Taiwanlı hastalarda 2DS4 geninin RA

hastalarında anlamlı olarak arttığını göstermiştir<sup>99</sup>. Fakat Japonyada yapılan bir çalışmada ise RA hastaları ve sağlıklı grup arasında KIR genleri için anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>100</sup>.

Yine diğer otoimmün hastalıklardan Psöriatik artritte yapılan çalışmada KIR2DL2 ve KIR2DS2 genlerinin psöriatik artritli hastalarda anlamlı derecede arttığını göstermiştir<sup>101</sup>. Sklerodermada yapılan çalışmada ise 2DS2 geninin sklerodermalı hastalarda daha anlamlı derecede arttığını göstermiştir<sup>102</sup>. FMF 'de yapılan çalışmada 2DS2 geninin FMF' li hastalarda daha anlamlı derecede arttığı bulunmuştur<sup>89</sup>.

Bütün bu veriler aktive KIR genotiplerinin değişik otoimmün hastalık tiplerinde hastalığın aktivitesinde etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Ramirez-De los Santos "ve ark" Meksikada 100 RA hastası ve 100 Sağlıklı grup ile yaptığı RA hastaları ile KIR genlerinin ilişkisi adlı çalışmada, RA hastalarının 89' i kadın, 11' i erkekti. Sağlıklı grubun 89'u kadın, 11' ü erkekti. KIR2DL3 genine RA hastalarında sağlıklı gruba göre daha az rastlanırken ( $p = 0.0019$ ), KIR2DL2 ve KIR2DS2 genlerine ise RA hastalarında daha sık saptanmış ( $p = 0.0004$ ), ( $p = 0.048$ )<sup>103</sup>

Çalışmada aynı zamanda KIR genotipleri bakılmış olup RA hastalarının % 19' unda AA genotipi, % 81' inde BX genotipi pozitif bulunmuşken sağlıklı grubun % 34' ünde AA genotipi, % 66' sında BX genotipi bulunmuştur. AA genotipi (ağırlıklı olarak inhibitör) RA' lı hastalarda sağlıklı gruba göre daha az oranda bulunurken, BX genotipi (ağırlıklı olarak aktivatör) daha fazla sıklıkta bulunuldu ( $p = 0.017$ )<sup>103</sup>. Bizim çalışmamızda 33 (% 27,4) kişide AA genotipi, 87 (% 72,6) kişide BX genotipi bulunmuştur.

Masoumeh Nazari "ve ark" İranda 400 RA hastası ve 372 sağlıklı grup ile yaptığı RA hastaları ile KIR genlerinin ilişkisi adlı çalışmada, RA hastalarının 325' i kadın, 75' i erkekti. Sağlıklı grubun 309' u bayan, 63' ü erkekti. RA lı hastalarda inhibitör genlerden 2DL2 ve 2DL5 frekansları anlamlı olarak daha az saptanmışken ( $p = 0.015$ ), ( $p = 0.001$ ), aktivatör genlerden 2DS5 ve 3DS1 frekansları anlamlı olarak daha az saptanmıştır ( $p = 0.016$ ), ( $p = 0.016$ )<sup>104</sup>

J-H Yen "ve ark" Tayvanda 122 RA hastası ve 96 Sağlıklı grup ile yaptığı RA ile KIR genlerinin ilişkisi adlı çalışmada, RA hastalarının 100' ü bayan, 22' si erkekmiş. Sağlıklı grubun 71' u kadın, 25' ü erkekti. Bu çalışmada aktivatör genlerden 2DS4 RA hastalarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede fazla olduğu saptanmış

( $p < 0.001$ ) olup, inhibitör genlerden 2DL1 RA hastalarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede fazla saptanmıştır ( $p = 0.02$ )<sup>105</sup>.

Swayam Prakash “ve ark” Kuzey Hindistanda 100 RA hastası ve 100 Sağlıklı grup ile yaptığı RA ile KIR genlerinin ilişkisi adlı çalışmada, RA hastalarının 67’ si kadın, 33’ ü erkekti. Sağlıklı grubun 60’ ı bayan, 40’ ı erkekmiş. RA lı hastalarda inhibitör genlerden 2DL2, 2DL3 ve 3DL1 genlerinin frekansları anlamlı olarak daha az saptanmış ( $p = 0.0026$ ), ( $p = 0.0028$ ), ( $p = 0.0012$ ). Aktivatör genlerden 2DS5 geni frekansı anlamlı olarak daha az saptanmışken ( $p = 0.012$ ) , 3DS1 geninin frekansı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ( $p = 0.049$ )<sup>106</sup>.

E Majorczyk “ve ark” Polonyada 177 RA hastası ve 243 Sağlıklı grup ile yaptığı RA komplikasyonları ile KIR genlerinin ilişkisi adlı çalışmada, RA hastalarının 119’ u kadın, 124’ ü erkekti. Sağlıklı grubun 309’ u kadın, 63’ ü erkekti. Anti-CCP 106 hastada pozitif (% 59), 50 hastada negatif (% 28). Anti-CCP pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamış ( $p = 1$ ). Anti-CCP pozitif ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p = 0.44$ ). Anti-CCP negatif ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p = 0.61$ )<sup>107</sup>. Çalışmada RF pozitif olan hasta sayısı 115 (% 64) iken RF negatif olan hasta sayısı 62 (% 35)’ idi. RF pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamış ( $p = 1$ ). RF pozitif ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p = 0.44$ ). RF negatif ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. ( $p = 0.35$ )<sup>107</sup> Bizim çalışmamızda Anti-CCP negatif olanlarda KIR2DS4 geni anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, Anti-CCP pozitif grupta daha düşük bulunmuştur. KIR2DS4 geninin Anti-CCP negatif grupta fazla olması şiddetli hastalıktan koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Citrulline, arginin artıklarının translasyon sonrası enzimatik değişikliği ile oluşan ve filaggrin molekülünde yer alan bir aminoasittir. Anti-CCP oluş mekanizmasında organizmadaki bazı peptidlerin sitrulinlenmesi sonucu antijenik özellik kazanması söz konusudur. Sigara gibi toksik maddeler, keratinizasyon, inflamasyon sitrulinlenmeyi arttırmaktadır<sup>108</sup>. Bu durumda anti-CCP pozitifliğinin viral tetikleyiciler aracılığı ile NK hücreler üzerinden giden bir mekanizmadan ziyade vücuttaki peptidlerin antijenik özelliklerinin değişmesi yoluyla gelişmesi söz konusudur. Bu nedenle viral enfeksiyonların aksine sigara gibi çevresel etkenlerin Anti-CCP pozitifliği yapıyor olması ve RA patogenezinde rol oynayan diğer etkenler gibi

HLA yapısını deęiřtirmemesi Anti-CCP pozitif grupta KIR2DS4 aktivasyonunu engelleyebilen bir neden olabileceęini dūřunūlmūřtur. Dolayısıyla inhibitōr genler NK hūcrelerini baskılayabilir. Anti-CCP negatif grupta KIR2DS4' ūn daha anlamlı fazla olması, belki de anti-CCP pozitif grupta RA patogenezinde aktivatōr KIR genlerinin rolū olabileceęini gōsteriyor olabilir. Anti-CCP pozitif grupta KIR2DS4 aktivatōr genlerin patogeneizde etkili olmayabilir. Yani anti-CCP pozitif ve anti-CCP negatif RA oluřum ve seyirinde birbirinden farklı mekanizmalar rol oynayabileceęi unutulmamalıdır. KIR genomik bōlgesindeki farklılıklara allelik polimorfizmler önemli bir katkıda bulunur. Tūm KIR lokuslarında nokta mutasyonları veya homolog rekombinasyonlarla oluřan allelik polimorfizmler saptanmıřtır. KIR polimorfizminin iřlevsel anlamı bazı polimorfizmler dıřında halen tam olarak cōzūlememiřtir. Őrneęin KIR2DS4\*001 alleli normal aktive edici KIR2DS4 yūzey molekūlūnū kodlamaktayken KIR2DS4\*003, KIR2DS4\*004 ve KIR2DS4\*006 delesyona uęramıř variant allellerdir ve eksprese edilmeyen allelik formlardır. Bu variant allellerin homozigot olduęu ve aktive edici reseptōr olarak sadece KIR2DS4 tařıyan bireylerin bu molekūllerinin iřlevsiz olduęu ve bu kiřilerde immūn cevabın devamlılıęında KIR2DL4 molekūlūnūn hem inhibe hem aktive edici özellięinin rol oynadıęı dūřunūlmelidir<sup>109</sup>. Bu nedenle KIR2DS4 allel polimorfizmlerinin cālıřılması bu konu hakkında daha iyi bilgi sahibi olmamıza katkı saęlayacaktır. KIR sadece NK hūcrelerinin deęil aynı zamanda daha Őnceden aktifleřmiř T hūcre aktivasyonunun dūzenlenmesinde de rol oynar<sup>6</sup>. KIR' ın asıl olarak NK hūcreleri ūzerinden aēıklanmasına raęmen, T hūcrelerini deęiřtirmek iēin ekstra Őzelliklere sahip olduęunu ve bōylece kazanılmıř immūn yanıtı direkt olarak etkiledięi dūřunūlmektedir<sup>110</sup>. Aktivatōr KIR molekūlleri, Őzgūl HLA ligandlarının olduęu durumlarda, T hūcre mediatōrlūęundeki immūn yanıtın hızlı indūksiyonunu saęlamaktadır. Tip I diyabetin aktivatōr KIR' ların kostimūlasyonu ile aktifleřen T hūcreleri aracılıęıyla bařladıęı dūřunūlmektedir. Buna ek olarak yapılan cālıřmalarda HLA allelleri aēısından yūsek risk tařıyan bireylerde KIR2DS2- HLA ligand ciftlerinin, inhibitōr KIR-HLA ligandı olmadıęı durumlarda tip I diyabet geliřimi iēin ek risk oluřturduęu gōzlenmiřtir<sup>85</sup>. Dentritik hūcreler ve NK hūcreleri birbirlerini karřılıklı olarak etkilerler ve TNF ve IFN gama etkisi ile CD8+ T hūcrelerinin cōęalmalarını saęlarlar. Aktive olan NK hūcreleri myeloid hūcrelerinin dūzenlenmesinin yanı sıra infeksiyon ve enflamasyon sırasında IFN gama salgılayarak

CD4+ T hücrelerinin Th1 polarizasyonunu da sağlamaktadır<sup>111</sup>. Antikor yanıtından sorumlu olan B hücrelerinin NK hücrelerinden etkilenecek klasswitching işlemi ile isotip değiştirdikleri bildirilmiştir<sup>112</sup>. KIR2DS4 geninin direkt NK hücreleri mi yoksa T lenfositler üzerinden mi Anti-CCP ile ilişkisi olduğuna T lenfositler üzerinden yapılacak çalışmalar yardımcı olabilir.

Yine aynı çalışmada KIR2DS3 pozitif hasta grubunun (51.0714.0), KIR2DS3 negatif hasta grubuna (45.6713.5) göre daha geç tanı aldığı gözlemlenmiştir (p = 0.025).

Öte yandan, KIR2DL3 geni erken hastalık tanısı ile ilişkiliydi (pozitifler için 46.4713.6, negatifler için 55.4713.8), (p = 0.012). Ayrıca eklem dışı bulguları olan RA hastalarında hem KIR2DL2 hem de KIR2DS2 gen frekansları artmış olarak bulunmuş<sup>107</sup>.

Cathy M. McGeough “ve ark” İranda 64 RA hastası ve 100 Sağlıklı grup ile yaptığı Anti-TNF tedaviye cevap veren ve vermeyen RA hastaları ile KIR genleri ve HLA-C ilişkisi adlı çalışmada DAS28 > 5,1 ve < 5,1 olanlar karşılaştırılmış ve anlamlı sonuç bulunamamış. Bizim çalışmamızda Romatoid artritli hastaların 70 (% 58) ‘ inde tedavi öncesi aktif dönemde bakılan DAS 28 skoru > 5, 50 (% 42) ‘ sinde DAS 28 skoru < 5 idi. KIR genlerinin dağılımı DAS 28 >5 ve DAS 28 < 5 olan hastalar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı<sup>113</sup>.

Yapılan çalışmalar sonucunda genel olarak RA hastalarında sağlıklı gruba göre aktivatör genlerden bazılarının daha anlamı olarak fazla bulunduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalar arası farklılıkların nedeni etnik farklılık ve yeterli kadar fazla olmayan hasta sayısı olabilir.

**Tablo 16.** RA hastalarında KIR gen frekansları

Sıra no	Gen	Türkiye )N=120 (Çalışma)	Hindistan (N =100)	Tayvan ( N=122)	Meksika (N=100)	İran (N=400)	Polanya N=176
1	KIR2DL1	115(%95,8)	84(%84)	98(%80,3)y	96(%96)	359(%98,8)	176(%99,4)
2	KIR2DL2	61(%50,8)	46(%46) d	70(%57,3)	70(%70) Y	208(%52) d	97(%54,8)
3	KIR2DL3	93(%77,5)	70(%70)d	81(%66,4)	79(%79) d	355(%88,8)	163(%92,1)
4	KIR2DL4	116(%96,7)	100(%100)	-	100(%100)	400(%100)	-
5	KIR2DL5	73(%60,8)	53(%53)	-	47(%47)	267(%66,8)d	-
6	KIR3DL1	100(%83,3)d	63(%63)d	105(%86,1)	98(%98)	378(%94,5)	166(%93,8)
7	KIR3DL2	119(%99,2)	100(%100)	109(%89,3)	100(%100)	400(%100)	-
8	KIR3DL3	120(%100)	100(%100)	-	100(%100)	400(%100)	-
9	KIR2DS1	57(%47,5)	28(%28)	72(%59)	41(%41)	234(%58,5)	64(%36,2)
10	KIR2DS2	62(%51,7)	27(%27)	41(%33,6)	55(%55) y	225(%56,2)	100(%56,6)
11	KIR2DS3	41(%34,2)	23(%23)	19(%15,6)	19(%19)	144(%36)	51(%28,8)
12	KIR2DS4	103(%85,8)	61(%61)	90(%73,8) y	96(%96)	379(%94,8)	151(%85,5)
13	KIR2DS5	53(%44,2)y	44(%44)d	-	36(%36)	113(%28,2)d	41(%23,2)
14	KIR3DS1	54(%45)	52(%52)y	45(%36,9)	37(%37)	139(%34,8)d	59(%33,3)
15	KIR2DP1	115(%95,8)	72(%72)	-	97(%97)	396(%99)	
16	KIR3DP1	120(%100)	-	-	-	400(%100)	
17	Kaynak		106	105	103	104	107

KIR genlerinin otoimmün hastalıkların gelişimindeki rolü hakkında bu kadar karmaşık bilgilerin olması birçok değişik potansiyel patolojik mekanizmanın, immun cevapların ve immun kaçış mekanizmalarının var olmasından kaynaklanmaktadır.

Tüm veriler beraber ele alındığında, bu sonuçlar bize, RA patogenezinde KIR genlerinin rolü olduğunu ve hastalığın klinik seyri ile tedavi modaliteleri açısından daha iyi sonuçlar alabilmemizi sağlayacaktır. Bundan da öte bu bilgi kişisel immunoterapotik tedavi modaliteleri geliştirmek için kullanılabilir.

## 6. SONUÇLAR

- 1- Romatoid artrit hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında KIR gen polimorfizmi karşılaştırıldığında 2DS5 geni RA hastalarında anlamlı olarak daha fazla bulunmuşken, 3DL1 geni sağlıklı grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.
- 2- Tüm grubu genotipler açısından incelediğimizde AA genotipi taşıyan bireylerin sayısının 33 (% 27,4), BX genotipi taşıyan bireylerin sayısının 87 (% 72,6) olduğu gözlemlenmiştir.
- 3- Çalışma sonucu elde edilen 6 genotip profil bilgi bankasında gösterilmemiş olup ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Bu yeni genotip profillerinin 4' ü BX genotipindeyken, 2' si AA genotipindedir ve doğrulama sonrası bilgi bankasına kaydı yapılacaktır.
- 4- KIR genlerinin dağılımı DAS 28 > 5 ve DAS 28 < 5 olan hastalar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
- 5- KIR gen dağılımı Anti-CCP pozitif ve negatif olanlarda karşılaştırıldığında 2DS4 geninin Anti-CCP negatif grupta daha anlamlı olarak bulunduğu saptanmıştır.
- 6- KIR gen dağılımı RF pozitif ve negatif olanlarda karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
- 7- CRP pozitif ve negatif olanlar karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulunmadı.
- 8- Yapılan çalışmalar sonucunda genel olarak RA hastalarında sağlıklı gruba göre aktivatör genlerden bazılarının daha anlamlı olarak fazla bulunduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalar arası farklılıkların nedeni etnik farklılık ve yeterli kadar fazla olmayan hasta sayısı olabilir.
- 9- Tüm veriler beraber ele alındığında, bu sonuçlar bize, RA patogenezinde KIR genlerindeki rolü olduğunu ve hastalığın klinik seyri ile tedavi modaliteleri açısından daha iyi sonuçlar alabilmemizi sağlayacaktır. Bundan da öte bu bilgi kişisel immunoterapotik tedavi modaliteleri geliştirmek için kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. **Pavlova Y, Kolesar L, Striz I, Jabor A, Slavcev A.** Distribution of KIR genes in the Czech population. *Int J Immunogenet* **2008**; 35:57–61
2. **Lipsky PE.** Romatoid Artrit. In: Kasper DL, Fauci AS, Eds. *Harrison Romatoloji*, 16. Baskı, İstanbul: Nobel kitabevi, **2007**: 85-86.
3. **Silman AJ, Pearson JE.** Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* **2002**; 4:265-272.
4. **Boki KA, Drosis AA, Tzioufas GA.** Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Reum Dis* **1993**; 52:517.
5. **Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM.** Antijenler için Membran Reseptörleri. In: İlman MN, Yıldız M. *Roitt's Temel İmmünoloji*, Ankara: Atlas Kitabevi, **2008**: 61-85.
6. **Moretta L, Biassoni R, Bottino C, Cantoni C, Pende D, Mingari MC, Moretta A.** Human NK cells and their receptors. *Microbes Infect* **2002**; 4:1539-1544.
7. **Lee DM, Weinblatt ME.** Rheumatoid arthritis. *TheLancet* **2001**; 358: 903–911.
8. **Harris ED.** Romatoid Artritin klinik özellikleri. In: Harris ED, Budd RC, Eds. *Kelley Romatoloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, **2006**: 1043-1078.
9. **Macgregor AJ, Silman AJ.** Classification and epidemiology. In: Hochberg M, Silman A, Eds. *Rheumatology* 4 th Ed St. Louis: Mosby, **2008**: 755-761.
10. **Yenal O, Lâv I, Bilecen L.** Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumaforsch* **1968**; 27:215-223
11. **Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J.** Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* **1986**; 13: 899.
12. **Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al.** Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* **1993**; 32:903.
13. **Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K.** Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum* **2009**; 60:661.
14. **14-Shiina T, Inoko H, Kulski JK.** An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations. *Tissue Antigens* **2004**; 64:631
15. **O'Rourke AM, Rogers J, Mescher MF,** Activated CD8 binding class I protein mediated by the T-cell receptor results in signalling. *Nature* **1990**; 346:187.
16. **Wordsworth BP, Salmon M.** The HLA class II component of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheumatol* **1992**; 6: 325-336.
17. Cambridge University Pres. Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region. Molecular Medicine (Elektronik. Journal), 2003 Erişim: www-ermm.cbcu.cam.ac.uk
18. **MacGregor AJ, Silman AJ.** Classification and Epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Eds. *Rheumatology*, Edinburgh: Mosby, **2005**: 757-764

19. **Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al.** A retrospective ve cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* **1999**; 42:910
20. **Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA.** Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp 110. *Proc Natl Acad Sci USA* **1989**; 86:5104-5108.
21. **Firestein GS.** Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology* Seventh Edition, Elsevier, **2005**: 996-1042
22. **Brennan FM, Mcinnes IB.** Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthtitis. *J Clin Invest* **2008**; 118:3537-3545.
23. **Ardıç F, Köybaşı M, Fındıkoğlu G, Yorgancıoğlu ZR.** Romatoid artrit etyopatogenezinde T-hücrelerinin rolü. *Fiziksel tıp* **2005**; 8:173-178
24. **David A. Fox.** Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th Ed, Birmingham: Lippincott Williams & Wilkins, **2005**: 1089-1116.
25. **Maini RN, Feldmann M.** Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In:Maddison PJ, Isenberg DA, Eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*. 3th Ed, Atlanta: Oxford Press, **1998**: 983-1004.
26. **İkinciöğulları A.** Hümorale immün yanıtlar. B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi. Camcıoğlu Y, Günnür D, editörler. *Temel İmmünoloji*. Birinci Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, **2007**: 123-142
27. **Demiralp-Ekşioğlu E.** Edinsel immün sistemde antijen tanıma; lenfosit antijen reseptörlerinin yapısı ve immün repertuarın gelişimi. Camcıoğlu Y, Günnür D, editörler. *Temel İmmünoloji*. Birinci Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, **2007**: 63-82.
28. **Waldenburger JM, Firestein GS.** Rheumatoid arthritis: Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, Eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th Ed, New York: Springer Science, **2008**: 122-132.
29. Dayer JM. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:305-315 Romatoid Artrit Patogenezi
30. **Romagnani S.** The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* **1997**; 18:163-166.
31. **Sharpe AH, Latchman YE, Greenwald RJ.** Accessory Molecules and CoStimulation. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 15th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, **2003**: 393-416.
32. **Sharpe AH.** Mechanisms of costimulation. *Immunol Rev* **2009**; 229:5.
33. Abbas AK, Lichtman AH. Temel immünoloji, hücre aracılı immune yanıtlar. Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul Medikal Yayıncılık, **2007**; 83-103
34. **Hastings DE, Evans JA.** Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am* **1975**; 57:930.
35. **Lewinson W, Jawetz E.** İmmünoloji. In: Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, 5. ed. Çeviri Editörü: İsmail H Dündar. İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange, **1998**; 327-400.
36. **Strand V, Kavanaugh AF.** The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*.**2004**; 43:310-316

37. **O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM.** Putting the natural killer cell in its place. *Immunology* **2005**; 117:1–10.
38. **Deniz G, Erten G, Kucuksezer UC, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E, Akdis CA, Akdis M.** Regulatory NK Cells Suppress Antigen-Specific T Cell Responses. *The Journal of Immunology* **2008**; 180:850–857.
39. **Warren HS, Campbell AJ, Waldron JC, Lanier LL.** Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Ig-like receptors. *Int Immunol* **2001**; 13:1043-1052.
40. **Campbell KS, Purdy AK.** Structure/function of human killer cell immunoglobulin-like receptors: lessons from polymorphisms, evolution, crystal structures and mutations. *Immunology* **2011**; 132:315–325.
41. **Purdy AK, Campbell KS.** Natural killer cells and cancer: regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR). *Cancer Biol Ther* **2009**; 8:13–22.
42. **Joncker NT, Raulet DH.** Regulation of NK cell responsiveness to achieve self tolerance and maximal responses to diseased target cells. *Immunol Rev* **2008**; 224:85–97.
43. **Fauci AS, Kasper DL.** *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17 Ed. New York: McGraw Hill Professional, **2008**
44. **Horsten NC, Ursum J, Roorda LD, Van Schaardenburg D, Dekker J, Hoeksma AF.** Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *Journal of rehabilitation medicine* **2010**;42 :916-921.
45. **Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T.** Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatology international* **2008**; 28:951-957
46. Pırıldar T. Romatoid Artrit (RA) Geleneksel Tedaviden Modern Biyolojik Ajanlar ile Serum Tedavisi. Erişim:(<https://ne0zine.wordpress.com/2015/06/17/romatoid-artrit-ra-geleneksel-tedaviden-modern-biyolojik-ajanlar-ile-serum-tedavisi/>) 2015.Erişim tarihi: 17.07. 2015
47. **Hamuryudan V.** Romatoid artrit. *Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi* No: 34, Nisan **2003**; 19-29.
48. **Zendman AJW.** Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2006**; 45:20-5
49. **Baum J, Zwiilich SH, Ziff M.** Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, Eds. *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia: Lea and Febiger, **1993**; 841-860
50. Tablo-1. <https://www.medikalakademi.com.tr/romatoid-artrit/> Başak E. **Romatoid Artrit, tanı ve tedavi kriterleri.** *Medikal Akademi.* (Elektronic. Journal), **2013** Erişim: <https://www.medikalakademi.com.tr/romatoid-artrit/>
51. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1988**; 31: 315-324.
52. **Emery P, Symmons DP.** What is early Rheumatoid arthritis?: defination and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* **1997**; 11:13-26
53. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ.** 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis and Rheumatism* **2010**; 62:2569-2581.

54. **Suldu N.** Evaluation of patients with rheumatoid arthritis and follow up parameters. *J Rheum Med Rehab* **2001**; 12:72-79.
55. **Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, et al.** Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1989**; 32:531-3756
56. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* **2002**; 46: 328-46.
57. **Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, et al.** Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2002**; 6:328-346.
58. **Cecilia P, Chung S, Anthony S.** Corticosteroids Updated 2003. *Specialist in care &Research* **2003**;115-123
59. **Sewierkot J, Szechiński J.** Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* **2006**; 58: 473-492.
60. **Plosker GL, Croom KF.** Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* **2005**; 65:1825-1849.
61. **Fransen J, Stucki G, Van Riel LCM.** Rheumatoid Arthritis Measures. *Arthritis Rheum* **2003**; 49:214-224.
62. **Wolfe F.** A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2000**; 43:2751-2761
63. **Genovese MC, Haris ED.** Romatoid Artrit Tedavisi. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Eds Arasil T (çeviri eds). Kelley Romatoloji. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, **2007**: 1079-8
64. **Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL.** Cyclosporin A in severe treatment refractory rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* **1988**; 109: 863-869.
65. **Yücel EA.** RA Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. In: Hamuryudan V editör. *Romatoid Artrit*. Ankara: MD Yayıncılık, **2002**: 102-104
66. **Zvaifler NJ, Corr M.** Evaluation and Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW, Eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th ed, Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, **2005**: 1249-1262
67. **Zendman AJW.** Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2006**; 45:20-25.
68. **Ertenli İ.** Romatoid Artrit. *Romatizmal Hastalıklara Giriş* **2000**; 97-101
69. **Gümüşiş G.** Romatoid artrit. Doğanavşargil E, Gümüşiş G editörler. *Klinik Romatoloji*, İzmir:Güven Kitabevi, **2003**; 169-193.
70. **Cohen S, Hurd E, Cush J.** Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* **2002**; 46: 614-624.
71. **Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherer Y, Kremer J.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *New England Journal Medicine* **2005**; 353:1114-1123.
72. **American College of Rheumatology.** 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* **2008**; 59:762-784

73. **Harris ED.** Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge JS, Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th ed, Pennsylvania: W.B. Saunders, **2001**: 1001-1022
74. **Hazes JM.** Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Eds. *Rheumatology*. 3th ed, Spain: Mosby, **2003**: 915-935.
75. **Trowsdale J.** Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity* **2001**;15:363-374.
76. **Single RM, Martin MP, Gao X, Meyer D, Yeager M, Kidd JR, et al.** Global diversity and evidence for coevolution of KIR and HLA. *Nat Genet* **2007**;39:1114–1119
77. **Moretta L, Biassoni R, Bottino C, Cantoni C, Pende D, Mingari M.C, Moretta A.** Human NK cells and their receptors. *Microbes Infect Dec* **2002**; 4:1539–1544
78. **Bashirova A.A, Martin M.P, McVicar D.W, Carrington M.** The Killer Immunoglobulin-Like Receptor Gene Cluster: Tuning the Genome for Defense. *Annu Rev Genom 7* **2006**; 277-300
79. **Middleton D, Williams F, Halfpenny IA.** KIR genes. *Transpl Immunol Aug* **2005**; 14:135-142
80. **Vilches C, Parham P.** KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* **2002**; 20:217–251
81. **Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Hansen JA, Mach B, Mayr WR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Schreuder GMTh, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI.** Nomenclature for factors of the HLA system, *European Journal of Immunogenetics* **2002**: 29:463-517
82. **Borrego F, Kabat J, Kim DK, Lieto L, Maasho K, Peña J, Solana R, Coligan JE.** Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells. *Mol Immunol* **2002**; 38:637-666
83. **Halfpenny IA, Middleton D, Barnett YA, Williams F.** Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptor gene diversity: IV. KIR3DL1/S1. *Hum Immunol* **2004**;65:602-612
84. **Marsh SG, Parham P, Dupont B, Geraghty DE, Trowsdale J, Middleton D, Vilches C, Carrington M, Witt C, Guethlein LA, Shilling H, Garcia CA, Hsu KC, Wain H.** Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report. *Hum Immunol* **2003**; 64:648-654.
85. **Van Der Slik AR, Koeleman BP, Verduijn W, Bruining GJ, Roep BO, Giphart MJ.** KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. *Diabetes* **2003**; 52:2639-2642
86. **Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD.** Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology* **2014**; 53:233-9.
87. **Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, Ishikawa K, Yoshikawa Y, Sasazuki T, Muto M.** Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulinlike receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* **2004**; 122:1133-1136.
88. **Middleton D, Meenagh A, Sleators C, Gourraud PA, Ayna T, Tozkir H, Kose AA, Azizleri G, Diler AS.** No association of KIR genes with Behcet's disease. *Tissue Antigens.* **2007**; 70:435–438.
89. **Erken E, Goruroglu Ozturk O, Kudas O, Arslan Tas D, Demirtas A, Kibar F, et al.** Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genotype Distribution in Familial Mediterranean Fever (FMF) Patients. *Medical Science Monitor* **2015**; 21:3547-54.

90. **Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, Kempson F, Maia MH, da Silva AL, Teles e Silva AL, Ghattaoraya GS, Alfirevic A, Jones AR, Middleton D.** Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acid Research* 2015; 28:784-788.
91. **Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R.** New allele frequency database: <http://www.allelefreqencies.net>. *Tissue Antigens* 2003; 61:403-407.
92. **Verheyden S, Bernier M, Demanet C.** Identification of natural killer cell receptor phenotypes associated with leukemia. *Leukemia* 2004; 18:2002-7.
93. **Colonna M, Nakajima H, Navarro F, López-Botet M.** A novel family of Ig-like receptors for HLA class I molecules that modulate function of lymphoid and myeloid cells. *Journal of Leukocyte Biology* 1999 ;66:375-81.
94. **Sanchez-Mazas A, Fernandez-Vin~a M. et. al.** Immunogenetics as a tool in anthropological studies. *Immunology* 2011; 133:143-164
95. **Denis L, Sivula J, Gourraud PA. et. al.** Genetic diversity of KIR natural killer cell markers in populations from France, Guadeloupe, Finland, Senegal and Re0 union. *Tissue Antigens* 2005; 66:267-276
96. **Niokou D, Spyropoulou-VlachouM, Darlamitsou A, Stavropoulos- Giokas C.** Distribution of killer cell immunoglobulinlike receptors in the Greek population. *Hum Immunol* 2003; 64:1167-1176
97. **Anthony P, Andrew R, Salim I.** KIR and their role in disease, Hanging in the Balance, *Molecular Interventions*, August 2005 Volume 5, Issue 4)
98. **Yen J-H, Moore BE, Nakajima T, Scholl D, Schaid DJ, Weyand CM et al.** Major histocompatibility complex class I-recognising receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 2001; 193:1159-67.
99. **Yen JH, Lin CH, Tsai WC, Wu CC, Ou TT, Hu CJ et al.** Killer cell immunoglobulin-like receptor genes repertoire in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 124-7.)
100. **Miyashita R, Tsuchiya N, Matsuta K, Yabe T, Tokunaga K.** An association study: KIR and HLA genotypes in the Japanese patients with rheumatoid arthritis. In:Abstract from 8 th Annual Meeting of Society for Natural Immunity. Basel: Karger AG, 2004; 56
101. **Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. Cutting et a.** Heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol* 2004; 173: 4273-6.)
102. **Momot T, Koch S, Hunzelmann N, Krieg T, Ulbricht K, Schmidt RE, et al.** Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50:1561-5.
103. **Ramirez-De los Santos S, Sanchez-Hernandez PE, Munoz-Valle JF, Palafox-Sanchez CA, Rosales-Rivera LY, Garcia-Iglesias T, et al.** Associations of killer cell immunoglobulin- like receptor genes with rheumatoid arthritis. *Disease markers* 2012; 33:201-6.
104. **Nazari M, Mahmoudi M, Rahmani F, Akhlaghi M, Beigy M, Azarian M, et al.** Association of Killer Cell Immunoglobulin- Like Receptor Genes in Iranian Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS one.* 2015; 10
105. **Yen JH, Lin CH, Tsai WC, Wu CC, Ou TT, Hu CJ, et al.** Killer cell immunoglobulin-like receptor gene's repertoire in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2006; 35:124-7.

106. **Prakash S, Alam S, Bharadwaj U, Aggarwal A, Mishra RN, Agrawal S.** Associations of killer cell immunoglobulin like receptors with rheumatoid arthritis among North Indian population. *Hum. Immunol* **2014**; 75:802
107. **Majorczyk E, Pawlik A, Luszczek W, Nowak I, Wisniewski A, Jasek M, et al.** Associations of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with complications of rheumatoid arthritis. *Genes and immunity*. **2007**; 8:678-83.
108. **Van Boekel M.A.M., Vossenaar E.R., et al.** Autoantibody Systems in Rheumatoid Arthritis: Specificity, Sensitivity and Diagnostic Value. *Arthritis Res* **2002**; 4:87-93,
109. **Middleton D, Gonzalez A, Gilmore PM.** Studies on the expression of the deleted KIR2DS4\*003 gene product and distribution of KIR2DS4 deleted and nondeleted versions in different populations. *Hum Immunol* **2007**; 68:128-134.
110. **Yen JH, Moore BE, Nakajima T, Scholl D, Schaid DJ, Weyand CM, Goronzy JJ.** Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. **2001**; 193(10):1159-1167
111. **Morandi B, Bougras G, Muller WA, Ferlazzo G, Münz C.** NK cells of human secondary lymphoid tissues enhance T cell polarization via IFN-gamma secretion, *Eur J Immunol* **2006**; 36(9):2394-400
112. **Gao N, Dang T, Yuan D.** IFN-gamma-dependent and -independent initiation of switch recombination by NK cells, *J Immunol* **2001**; 167(4):2011-8.)
113. **McGeough CM, Berrar D, Wright G, Mathews C, Gilmore P, Cunningham RT, et al.** Killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen-C genotypes in rheumatoid arthritis primary responders and non-responders to anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology international* **2012**; 32:1647-53.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Fırat KOCABAŞ

**Doğum Tarih ve Yeri** : 22/05/1988 GAZİANTEP

**Medeni Durumu** : Evli

**Adres** : Huzurevleri mahallesi 77109 sokak Elitpark sitesi  
D.blok Kat:4 No:9 Çukurova/ADANA

**Telefon** : 05434492193

**E.posta** : [frtkocabas@gmail.com](mailto:frtkocabas@gmail.com)

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Görev Yerleri** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Yabancı Dil(ler)** :İngilizce

## EKLER

### EK-1. Aydınlatılmış Onam Formu

(Hasta Grubu)

"".

**(Hekimin Açıklaması): " ROMATOİD ARTRİTTE KIR GENLERİ  
POLİMORFİZMİNİN HASTALIKLA VE HASTALIGIN KLİNİK  
ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI"**

Hastalığınızın da içinde bulunduğu Romatoid artrit hastalarında KIR gen mutasyonu çalışılacaktır , bu amaçla 2 cc EDTA' lı tüpe kan alınması gerekmektedir. Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

**Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.**

Katılımcı ile görüşen hekim

---

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR  
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ  
RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH

AD-SOYADI

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

**EK-2. T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Toplantı Sayısı	Tarih
53	13 Mayıs 2016

KARAR NO 11- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nın bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Eren Erken yönetiminde, Doç. Dr. Özlem Görüroğlu Öztürk'ün, Uzm. Dr. Özlem Kudaş'm, Uzman Biyolog Suzan Dinkçi'nin katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Fırat Kocabaş tarafından yürütülmesi öngörülen, "Romatoid Artritte Kır Genleri Polimorfizminin Hastalıkla ve Hastalığın Klinik Özellikleri ile İlişkinin Araştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadıoğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı		
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı		
	Prof Dr Dinçer Yddızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı		
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı		
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı X1	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye		
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye		

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana Telefon: 0322 338

60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

### EK-3. Veri Toplama Formu Örneği

1- Ad:

2- Soyad:

3- Yaş:

4- Cinsiyet:

5- Telefon:

6- Dosya Numarası:

7- Tanı Tarihi:

8- İlk semptom tarihi:

9- Sigara: A- Bırakmış (Kullandığı süre: Günlük Miktar:  
B- İçiyor (Kullandığı süre: Günlük Miktar:  
C- İçmemiş

10- Aile Anamnezi - Kimde (SSc, SLE, Raynaud, MCTD,  
Polimiyozit, Vaskülit, RA, Sjögren, Diğer;

11- DAS28 Skoru:

12- Kullandığı İlaçlar(metotreksat,prednol,salazapril,biyolojik ajan)

13- Genel Laboratuvar (Bir yıldan sonra ölçülen son değerler)

	ilk	son
Hemoglobin/ Hematokrit (g/dL/%):		
Lökosit ( /mm <sup>3</sup> ):		
Trombosit ( / mm <sup>3</sup> ):		
Sedim (mm/saat):		
CRP (mg/dl):		
Kreatinin (mg/dl):		

#### 14-Seroloji

RF :
Anti-CCP :
ANA :
Anti-SS-A :
Anti-SS-B :

#### 15-İdrar Tahlili

Proteinüri	Yok:	Var:	Nefrotik:
Hematüri	Yok:	Var:	

#### 16-Malignite

Tipi:

Tanı tarihi

17-Fonksiyonel sınıflandırma:

Evre 1: Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (kendine bakım, mesleki, meslek dışı)
Evre 2: Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz
Evre 3: Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz
Evre 4: Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri gerçekleştiremez.

18-KIR Genes pozitifliği

.