

TC MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA KIR POLİMORFİZMLERİ

DR. EVRİM OSKAY BOZKAYA
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. ESEN KASAPOĞLU GÜNAL

ANABİLİM DALI BAŞKANI
PROF.DR. M. YAŞAR TÜLBK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

1- AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. PSÖRİATİK ARTRİT.....	1
2.1.1 TANIM VE ETİYOLOJİ.....	1
2.1.2 PATOGENEZ.....	2
2.1.3 KLİNİK BULGULAR.....	3
2.1.4 LABORATUAR BULGULARI.....	4
2.1.5 RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	5
2.1.6 TEDAVİ.....	5
2.2. PSÖRİATİK ARTRİT VE KIR İLİŞKİSİ	7
2.2.1 NATURAL KİLLER HÜCRELER, RESEPTÖRLERİ VE GENETİK ÇEŞİTLİLİK	8
2.2.2 KİLLER İMMUNGLOBULİN LİKE RESEPTÖRLER (KIR).....	12
2.2.2.1 VİRAL ENFEKSİYONLAR.....	14
2.2.2.2 OTOİMMUN HASTALIKLAR.....	16
2.2.2.3 HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	17
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4- İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME.....	20
5- BULGULAR	20
6- TARTIŞMA	23
7- SONUÇ	26
8- ÖZET	28
9- KAYNAKLAR	28

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana yol göstermiş ve bilgilerini paylaşmış olan Prof. Dr. Yaşar Tülbek, Prof. Dr. Necip Aktuğ, Prof. Dr. Remzi Dalay, Prof. Dr. Oya Uygur Bayramiçli, Prof. Dr. Melih Özel, Prof. Dr. Orhan Türken, Yrd. Doç.Dr. Gülbüz Sezgin, Uzm. Dr. Eşref Özer'e, ilk geldiğim günden beri önce bir hoca, sonra bir abla ve de her zaman yön gösterici, aynı zamanda tez boyunca bana engin sabırla yardımcı olan Doç.Dr.Esen Kasapoğlu Günal'a sonsöz teşekkürler. Dahiliyenin engin rotasyon sürecine İstanbul Üniversitesi Hematoloji ABD bize yer açan Prof. Dr. Meliha Nalçacı, Prof. Dr. Melih Aktan, Prof. Dr. Mustafa Nuri Yenerel, Prof. Dr. Akif Selim Yavuz, Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşışık, Prof. Dr. Reyhan Küçükkaya Diz, Endokrinoloji ABD , Prof. Dr. M. Faruk Alagöl, , Prof. Dr. Refik Tanakol , Prof. Dr. Ferihan Aral, Prof. Dr. E.Sema Yarman, Prof. Dr. F. Harika Boztepe, Prof. Dr. E. Sema Yarman , Prof. Dr. Neşe Özbeye sevgi ve teşekkürler. Enfeksiyon hastalıkları rotasyonumda Prof. Dr. Ayşe Arısoy, Göğüs Hastalıklarında Yrd. Doç.Dr. Ender Levent, Yrd. Doç.Dr. Nesrin Sarıman, Kardiyoloji rotasyonunda, Prof. Dr. Bahadır Dağdeviren, Yrd. Doç.Dr. Tayfun Gürol, Yrd. Doç.Dr. Mustafa Serdar Yılmaz'ın eğitim sürecindeki destekleri için teşekkürler. Tez boyunca Maltepe ÜTF genetik laboratuvarında deney aşamasında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Müge Caner'e uzun uğraşları için teşekkürler. Kontrol grubumuzu sağlayan İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Prof.Dr. Fatma Savran Oğuz'a, genetik veriler konusunda literatür desteğini eksik etmeyen Raja Rajalingam'a ayrıca teşekkürler. Yıllar boyunca birlikte olduğumuz çalışma arkadaşım, yoldaşım, Evrim Doğan'a, tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizdeki hemşire hanımlara, personele, bunca yılların emeği olan aileme, dostlarım Aşan Önder, Canan Pamuk ve her çalışmamda destekçi olacağımı bildiğim eşim Murat Bozkaya'ya

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Evrim Oskay BOZKAYA

İstanbul 2011

KISALTMALAR

Ps	Psöriazis
PsA	Psöriatik Artrit
RF	Romatoid Faktör
RA	Romatoid Artrit
AS	Ankilozan Spondilit
SLE	Sistemik Lupus Eritomatozus
MPA	Mikroskopik Polianjitis
NK	Natural Killer
KIR	Killer İmmunoglobülin benzeri reseptör
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
DIF	Distal İnterfalangeal Eklem
PIF	Proksimal İnterfalangeal Eklem
MKF	Metakarpofalangeal Eklem
MTF	Metatarsofalangeal Eklem
İF	İnterfalangeal Eklem
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
RANKL	Nükleer Faktör Kappa B Ligand reseptör Aktivatör
DMARD	Hastalık Modifiye Edici İlaç
CASPAR	Clasification Criteria For Psoriatic Arthritis
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ANA	Anti Nükleer Antikor
PNL	Polimorf Nüveli Lökosit
SDAİİ	Steroid Dışı Antiinflatuar İlaçlar
MTX	Metotreksat
CYS	Siklosporin
MICA	MHC sınıf 1 zincir benzeri A
MICB	MHC sınıf 1 zincir benzeri b
ULBP	Uzun bağlayıcı protein
R	Reseptör
KLR	Killer cell lektin like protein
ITIMs	İmmunoresptör Tirozin İnhibitör Motifini
HCV	Hepatit C Virüs
CMV	Sitomegalovirüs
HSV	Herpes Simpleks Virüs
LGL	Büyük Granüler Lenfoma
HCC	Hepatosellüler Kanser
KARAP	Adaptör Molekül Killer Cell- Aktiv Edici Reseptör İlişkili Protein
CTCL	Kutanöz T hücreli Lenfoma
AML	Akut Myeloid Lösemi
AGE	Agaroz Gel Elektroforez
SSP-PZR	Sekans spesifik Primer Aracılı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SPSS	Statistical Package For Social Science

1- AMAÇ:

Psöriazis (Ps), patogeneğinde T hücrelerinin rol oynadığı, inflamatuvar karakterli dermatolojik bir hastalıktır. Psöriatik artrit (PsA), ilk olarak 1818 yılında Alibert tarafından tanımlanmış olmasına rağmen, klinik olarak Wright tarafından gündeme getirilmiştir. Romatoid faktörün (RF) tanımlanmasından sonra yapılan çalışmalarda, RF'nin PsA'lı hastalarda romatoid artritli (RA) hastalardan farklı olarak daha sık negatif olduğu görülmüştür. PsA, 1964 yılında "American Rheumatism Association" tarafından ayrı bir hastalık olarak sınıflandırılmıştır. 1976'da Moll ve Wright RF negatifliğini göz önünde bulundurarak Ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı seronegatif artritlerini de içine alan bu grup hastalığı "Seronegatif artrit" olarak adlandırdılar (1).

İnflamatuvar hastalıkların etiyopatogenezinin incelenmesi ile birlikte lenfositler, natural killer (NK) hücreler, immün sistemin ve genetik faktörlerin hastalıkların gelişimdeki rolü ile ilgili bilgiler hızla gelişmiştir. RA ve AS'de NK hücreler, HLA ve killer immunglobülin benzeri reseptör (KIR) ilişkisinin araştırılması ile birlikte bu faktörlerin diğer hastalıkların etiyolojisinde de yer alabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, PsA'da KIR polimorfizmlerinin etiyopatogeneizde rol oynayabileceği düşünülerek, PsA'lı hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile KIR polimorfizmleri değerlendirilmiştir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİATİK ARTRİT

2.1.1 TANIM VE ETİYOLOJİ:

PsA, Ps ile birlikte oluşan RF'nin negatif olduğu inflamatuvar artrit olarak tanımlanmıştır. Ps'da gelişen inflamatuvar artritin genetik, immünolojik ve çevresel olaylar arasındaki etkileşime bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.

Ps veya PsA olan hastaların yaklaşık %40'ında aile hikayesinde Ps veya PsA mevcuttur (2). Genetik çalışmalarda, monozygotik ikizlerde %65-72, dizigotik ikizlerde ise %15-30 dolaylarında konkordans saptanmıştır. PsA'da sakroiliit ve DIF (distal interfalangeal eklem) tutulumu HLA-B27 ilişkili bulunmuştur. PsA ve Ps'de HLA- B17, -Cw6, -DR4 ve -DR7, PsA'da da HLA-B7 ve HLA-B27 sıklığı artmış ve HLA-DR7 ile HLA-Cw7 sıklığı azalmıştır. PsA'da HLA-B7 epitopunun HLA-DR7 yokluğunda, HLA-DQ3 epitopunun HLA-DR7 yokluğunda ve HLA-B39 epitopunun ise hastalığın hızlı ilerlemesinde, HLA-B22 ise hastalık etiyopatogeneğinde koruyucu olarak rol oynar. PsA'da HLA DR4 simetrik poliartrit ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HLA dışı genlerden MICA-002 aleli ile ilişkili MICA-A9 polimorfizmi ve 17q 'nun PsA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

PsA'da sinovyal membran inflamasyonu subintimal tabakada CD4+ ve CD40RO+ T lenfosit infiltrasyonu ile başlar. İntima tabakası incedir, makrofaj infiltrasyonu RA'ya göre daha azdır. E-selektin ekspresyonunun azalması yeni damar oluşumunu arttırarak efüzyona neden olur. IL-2, IFN-γ ve IL-10 sinoviyada saptanmış, invitro keratinosit hiperplazisini başlatabilen Th-1 tipi sitokin

yanıtından sorumlu olduğu gösterilmiştir. IFN- γ 'nın normal hücrelere subkutan enjeksiyonu sonrasında Ps olmayan bireylerde psöriatik plak gelişebildiği gösterilmiştir. Ps, anti- CD4+ monoklonal antikör tedavilerine yanıt vermektedir. T lenfositlere antijen sunumunda dendritik hücreler rol oynar. T lenfositlerden üretilen antikörlerde herhangi bir antijene özgül oligoklonalite saptanmamıştır (3).

PsA ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkiye bakıldığında ise keratinosit komponentleri ile streptokok antijenleri arasında moleküler benzerlik olduğu saptanmış ancak kanıtlanamamıştır. Streptokok enfeksiyonları sonrasında Ps'de alevlenmeler olabilmektedir. İmmünesupresif ve HIV enfeksiyonu olan hastalarda alevlenmeler daha ağır görülmektedir. Bu enfeksiyon sırasında CD4+ T lenfositler hedef olması dolayısıyla RA'lı hastalarda iyileşme görülürken PsA'da kötüleşme izlenmemektedir (2).

Travma ile Substans P aktivasyonu sonrasında inflamatuvar hücrelerin hasarlanmış eklem ve tendonlarda aktivasyon başlatması ise "derin Koebner fenomeni" olarak adlandırılmaktadır (2).

2.1.2- PATOGENEZ

Ps, primer T lenfosit aktivasyonu ile birlikte sekonder olarak gerçekleşen keratinosit aktivasyon ve proliferasyonu sonrasında ortaya çıkar. Ps ve PsA'da hastalık aktivasyonundan CD8+ T lenfositler sorumlu tutulmaktadır. Ps'de keratinositlerin Fas ve Bcl-x sunumu artmıştır. IL-8 ve VEGF kodlayan genlerin ekspresyonlarındaki artışa bağlı olarak deri ve sinovyal dokuda yeni damar oluşumu artar. Dermal fibroblastlar keratinosit döngüsünden sorumludur. TGF- α salınması ile angiogenez, c-myc ile de proliferasyon hızlanır. Keratinositlerin HLA-DR sundukları, bununla birlikte antijen sunumunda rol alabildikleri gösterilmiştir. PsA, bu nedenle, psöriatik plak'a karşı gelişen reaktif artrit olarak da düşünülebilir (4).

Ps'de, immün yanıt makrofaj ve langerhans hücreleri tarafından antijenin T lenfositlere sunulması ile başlar. T lenfositlerden IFN- γ , ve TGF- α salınır. TGF- α , keratinosit proliferasyonunu uyarak kendine "pozitif feedback" sağlar. Keratinositlerdeki IFN- γ ile HLA-DR ekspresyonu, lenfositlerde ICAM-1 LFA-1 ekspresyonu ile sitokin üretimini başlatılır. IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α salgılanır. IL-6 keratinosit büyüme faktörü, IL-8 kemoatraktan, IL-1 ve TNF- α damar adezyon moleküllerinin sunumunu artırır. İnflamatuvar sitokin artışı sonrasında epidermal ve sinovyal fibroblast proliferasyonu ve aktivasyonu sağlanır. PsA'lı hastaların eklem sıvısında hem CD4 hem de CD8 lenfositlerin eklem sıvısında oligoklonal artış gösterdiği saptanması, antijen-yönelmiş yanıtla ilişkilendirilmiştir (4).

PsA'da sinovyal sıvıda yer alan CD8+ T lenfositler, olgun CD45RO+, aktif HLA-DR+ ve düşük seviyede CD25 eksprese ederler. CD8+ T lenfositler, MHC sınıf I aracılı T sitotoksik lenfositlerle oluşturulan immün yanıtta önemli rol oynar, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ile birlikte inflamasyona katılırlar. Sinovyal sıvıdaki T lenfosit sayısı ile MCP-1 düzeyi arasında ilişki saptanmıştır (5).

T lenfositleri aktif eden antijenler aydınlatılamamıştır. PsA'da uyarılmış T lenfositler üzerinde CD40L'nin ekspresyonu artmıştır (6). TNF- α salınımının artışı ile birlikte uyarılmış makrofajların sinovyuma göçü artar. Sinovyumda yer alan makrofajlar, CD163+ alt grubunu oluşturur (7). Yeni kemik oluşumları PsA'nın karakteristik fakat patogenezi tam olarak anlaşılamamış özelliğidir. Nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL), TNF- α ve IL-7'nin PsA'da osteoklast

aktivasyonundan ve sonrasında oluşan kemik rezorpsiyonundan sorumlu moleküllerdir (8). Tedavide TNF- α inhibitörlerinin kullanımı ile periferik kanda osteoklastların azalması bunu desteklemektedir. RA'lı hastalarda, PsA'ya göre intraartiküler sitokin yanıtının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu da PsA'da intraartiküler kollegenazların fazla ve α -2 makroglobülin az olması ile açıklanmaktadır (9).

2.1.3 KLİNİK BULGULAR:

PsA, başlangıcı 40 yaş civarındadır ve kadın erkek oranı eşittir. PsA, başlangıç yaşına göre; 40 yaşın altında başlayan ailevi erken başlangıçlı tip (MHC gen kompleksi ile yakından ilişkili) ve geç başlangıçlı sporadik, ailevi olmayan tip olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (10).

PsA'da psöriatik lezyonlar, %70-75 artritiden yıllar önce görülür, %15- 29 gibi küçük bir grupta ise eş zamanlı yada bir yıl içerisinde başlar. Deri bulguları ile eklem bulgularının şiddeti ilişki göstermez. Juvenil başlangıçta genellikle artrit öncelikli başlar. PsA'da artrit Ps'den önce başlarsa genellikle spondilit, eş zamanlı başlarsa poliartrit görülür. Moll ve Wright, PsA'yı 5 klinik tipe ayırmışlardır.

- 1- Distal interfalangeal eklem (DIF) tutulumu ile giden artrit; %8-16, sadece eldeki DIF eklem tutulumu mevcuttur. Eklem bulgularına tırnak değişiklikleri eşlik etmektedir.
- 2- Artritis mutilans; %5, Ellerde falankslarda ve metakarpplerde osteoliz ile gerçekleşir. Sakroiliit eşlik eder. Teleskopik parmak, hokka kalem belirtisi gibi, deformiteler görülür.
- 3- Simetrik poliartrit; %60, PsA'nın en sık görülen tipidir ve RA'dan ayırıcı tanısı zordur. Kadınlarda daha siktir. DIF tutulumu, DIF ve proksimal interfalangealeklemlerde (PIF) görülen ankiloz sonrasında gelişen pençe eli deformitesi RA'dan ayırmada rol oynar.
- 4- Asimetrik oligoartrit; %15-40, PsA'da görülen en tipik klinik tipidir. Büyük eklem tutulumu, asimetrik interfalangeal oligoartrit ile el ve ayak pamaklarındaki daktilit (sosis parmak) görülür. DIF tutulumu siktir.
- 5- Spondilartropati; %15-40, Erken dönemde görülmez. Periferik arter hastalığından uzun süre sonra oluşur. Hastaların 1/3'ünde asimetrik sakroiliit, vertebralarda atlamalı atipik sindesmojitler (kaba sindesmojitler) mevcuttur. PsA'da %40 spondilit, %21 sakroiliit görülmektedir. PsA'da erkeklerde 6 kat fazla spondilartropati görülür. Saçlı deri psöriatik plakları olanlarda servikal vertebra tutulumu daha fazladır. Atlantoaksiyal ve subaksiyel subluksasyonlar ve servikal omurga füzyonu görülebilir (11).

Zamanla bu grupların içiçe geçtiği ve kesin ayırım yapılamadığı görülmüştür. Kane ve arkadaşları, PsA'da ilk başvuru sırasında en sık poliartrit görüldüğünü, hastalık modifiye ilaçların (DMARD), kullanımı sonrasında klinik tablonun oligoartrit olarak devam ettiği göstermişlerdir (12).

PsA'da tek taraflı ekstremitte ödemi, nadir de olsa görülebilir. Tek taraflı ekstremitte tutulumu lenfödem mekanizması ile açıklanmaktadır. Etkilenen ekstremitte eklemlerinde inflamasyon yoktur. PsA'da entezit en sık aşil tendonunda, plantar fasiit ve pelvis etrafında görülür (2).

DERİ VE TIRNAK TUTULUMU

Psöriatik deri belirtileri genellikle PsA'dan 10-20 yıl öncesinde başlamaktadır. %85 vulgaris, %11 erüptif, %2.5 eritrodermik, %1.2 püstüler Ps görülür. Eğer hastada deri bulguları hafif olarak başlayıp hızla progresyon gerçekleşirse immünsupresyon özellikle HIV enfeksiyonu akla gelmelidir. Artritin ön planda olduğu klinik durumlarda saçlı deri, perine, deri katlantı bölgeleri özellikle gözden

geçirilmelidir. PsA'lı hastaların yaklaşık %63'ünde psöriatik tırnak değişiklikleri saptanmış, Ps'de ise bu oran %37'dir. El tırnaklarında noktalanma, subungual hiperkeratoz görülür. Onikoliz, transvers çizgiler, lökonisi, kolay kırılma, uzunlamasına tırnakta bombeleşme olabilir. Noktalanma için toplam 20 nokta Ps'i düşündürmekte, 60 nokta olması tanı koydurucudur (13).

EKLEM DIŞI BELİRTİLER

Konjonktivit (%19), irit, episklerit, keratokonjonktivitis sikka görülebilir. Kalpte mitral kapak prolapsusu, aort yetmezliği, amiloidoz, IgA nefropatisi, pyoderma gangrenozum, üst ekstremiteler lenf ödemi görülebilir.

PsA'nın eklem dışı tutulumlarından üveit ve aortit morbiditeyi arttıran önemli bulgulardır. PsA'da da RA'ya benzer şekilde aterosklerotik hastalıklarda artış eşlik etmekte ve akut miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artış olmaktadır (14).

TANI

Geniş çaplı bir araştırma sonrasında basit ve özgüllüğü yüksek olan sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. CASPAR "clasification criteria for psoriatic arthritis" olarak isimlendirilmiştir. En az 3 puan alan hastalar PsA olarak kabul edilmektedir.

- 1- Ps varlığı "2 puan"
- 2- Ps öyküsü "Ps yokluğunda 1 puan"
- 3- Ailede Ps öyküsü "ilk 2 kriterin yokluğunda 1 puan"
- 4- Daktilit "1 puan"
- 5- Jukstaartiküler yeni kemik oluşumu "1 puan"
- 6- RF negatifliği "1 puan"
- 7- Tırnak değişikliği "1 puan"

CASPAR kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması sayesinde, PsA tanısı konmasına, Ps yokluğunda ve RF pozitifliğinde dahi olanak sağlamaktadır (15).

2.1.4 LABORATUAR BULGULARI:

PsA'da hastalığa özgül laboratuvar testi yoktur. Kronik hastalık anemisi, hücre döngüsünde artışa bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. Enflamasyona sekonder ESR (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP yüksekliği vardır. Deri tutulumunun yaygın olduğu hastalarda ürik asit yüksekliği gelişebilir. %50-60 hastada dolaşımda düşük oranda immüno kompleksler gösterilse de hastalık aktivitesi ile paralellik göstermez. Serum IgA düzeyi PsA'lı hastaların 2/3'ünde yüksek oranda saptanır (2).

RF, PsA'lı hastalarda sıklıkla negatiftir. %5-10 hastada pozitif olarak saptanabilir. RF pozitif ve negatif olan hastalarda tedavi açısından farklılık bulunmamaktadır. Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliğinin oranı normal popülasyondan farklı değildir.

Sinovyal sıvıda 5000-15000/μl hücre bulunur. Bunların %50'den fazlası polimorf nüveli lökosit (PNL)'dir (1).

2.1.5 RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME:

Eklem grafisinde görülen bulgular ile PsA kolaylıkla ayırt edilebilir. Erken eroziv değişiklikler kıkırdak dokusu kenarlarında başlar, eklem aralığı normaldir. Asimetrik olarak gelişen sakroiliitte, eklem aralığında tam kapanma nadirdir, vertebral tutulumda torakolomber olmaksızın sakroiliak ve servikal eklemler tutulabilir. Sindesmofitler daha az sayıda, atipik ve AS'nin aksine dağınık yerleşimlidir (2) (Tablo 1).

RA'nın karakteristik belirtisi olan peri-artiküler osteoporoz yoktur yada belirgin değildir (3). Periferik eklemlerde komşu kemikte proliferasyona neden olan marjinal erozyonlar saptanır. Eklem bulguları periferik artrit ve omurga tutulumu olmak üzere 2 grupta değerlendirilebilir.

TABLO 1: Psöriatik artritli hastalarda eklem tutulumları:

Periferik eklem bulguları
Terminal falanks taftlarında erozyon Falanks, MTF ve MKF eklemlerinde kalem ucu gibi incelme Kemik ankiloz Küçük eklem destrüksiyonları DIF eklem tutulumu MKF ve MTF eklem tutulumu olmaması Periartiküler osteoporozun az olması Temporomandibüler ekleminde erozyon ve osteoliz
Omurga bulguları
Paravertebral ossifikasyon Atipik sindesmofitler Asimetrik sakroiliit Torasik vertebraların füzyonu İntervertebral disk arasında daralma ve ankiloz Apofizyal skleroz İnterspinöz ve anterior ligaman kalsifikasyonu Servikal vertebralarda ankiloz C1-C2 subluksasyonu

MTF: metatarsofalangeal, MKF:metakarpofalangeal, DIF:distal interfalangeal

PsA hastalarında periferik eklem tutulumundaki değişiklikler için RA'da kullanılmakta olunan radyolojik skorlama metodu modifiye edilen Steinbrocker ve Larsen methodu kullanılmaktadır (1).

2.1.6. TEDAVİ:

PsA, eklem deformiteleri ile giden ve ciddi fonksiyon kayıplarında yol açan bir hastalıktır.

Steroid dışı Antiinflatuar ilaçlar (SDAİİ): Ağrı kontrolü sırasında kullanılabilirler. Araşidonik asit ve türevlerinin özellikle lökotrienlerin, epidermal proliferasyonu ve deri bulgularını arttırmaktadır. İndometazin, fenilbutazon, oksifenbutazon siklooksigenaz yolu inhibisyonu ve lipooksigenaz yolu aktivasyonunda en etkin olan SDAİİ arasında yer alırlar. Benoksaprofen ve meklofenamatta bu etkiler nadirdir. SDAİİ kullanımı hastalar arasında yaygın olmasına rağmen, hastalık deri yan etkileri oldukça nadirdir.

Kortikosteroidler: PsA'da sistemik olarak steroidlerin kullanılması, kesilme döneminde Ps aktivasyonunu tetikleyebildiğinden tercih edilmemektedir. İntraartiküler veya intralezyonel steroid enjeksiyonları monoartrit ve entezitte kullanılmaktadır.

HASTALIK MODİFİYE EDİCİ İLAÇLAR:

PsA'da, RA ve AS'de kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Ps tedavisinde ise bazı farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 2).

Sulfasalazin: Periferik eklem tutulumunda ön planda yer alırken, aksiyel eklem tutulumunda etkisi gösterilememiştir (1). RA benzeri eklem tutulumu olduğunda kullanılmaktadır (3).

Metotreksat (mtx): Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek, DNA sentez ve hücre bölünmesi inhibisyonu yapan antimetabolit ajandır. Hızlı bölünen dokulara etkinliğinin fazla olması dolayısıyla deri bulgularında belirgin gerilemeye neden olmaktadır. Beraberinde folik asit desteği önerilmektedir (3).

Siklosporin (cys): PsA'daki deri ve eklem bulgularını birlikte tedavi etmekte kullanılmaktadır. Tedavi kesildikten sonraki 1 ay içerisinde hızla aktivasyon gerçekleşir. Gingival hiperplazi, hipertrikoz, nefrotoksisite, hipertansiyon gibi yan etkileri bulunmaktadır (3).

Azatiopirin: Mtx veya Cys gibi hastalık modifiye edici ilaçların etkisiz olduğu hastalarda 0.6- 3 mg/kg dozlarında kullanılmaktadır (3).

Leflunomid: De nova primidin sentezini inhibe eder ve T lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonu inhibe olur (16).

BİYOLOJİK AJANLAR:

Biyolojik yanıt modifiye ediciler, TNF- α yada diğer sitokinler üzerinden otoimmün hastalıkların tedavisinde yer alırlar. Çözülebilir füzyon proteinleri (etanercept) veya monoklonal antikorlar (infliksimab, adalimumab) olmak üzere 2 formda yer alırlar(16).

T hücre aracılı ajanlar:

T lenfositlerin aktivasyonu 2 mekanizma üzerinden olmaktadır. 1- T lenfositlere MHC ile antijen sunan hücreler aracılığıyla antijen sunulması, 2- Reseptör- ligand birleşmesini içermektedir. T lenfositler ICAM-1, LFA-1 aracılığıyla antijen sunan hücrelerle etkileşime girmekte ve aktif olmaktadır. Epidermise migrasyon gerçekleşmektedir. Bu yolakta PsA ve Ps'de tedavi için hedef oluşturmaktadır (16).

Efalizumab; CD 11a'ya karşı geliştirilmiş, IgG1 türü, insan monoklonal antikorudur. T hücrelerinin damar endoteline migrasyonunu ve sitokin salınımını inhibe etmektedir (16).

Alefacept; insan füzyon proteinidir. T lenfositlerdeki CD2'ye bağlanır. LFA-3 ile antijen sunan hücrelere bağlanmasını önler. T hafıza lenfositlerinde apoptozda artışa yol açar (16).

TABLO 2: HASTALIK MODİFİYE EDİCİ AJANLAR VE BİYOLOJİK AJANLARIN PSÖRİYATİK ARTRİT VE PSÖRİASİS'DE ETKİSİ

TEDAVİ	HEDEF	PERİFERİK PsA	AKSİYEL PsA VEYA AS	ENTESİT	DAKTİLİT	Ps DERİ TUTULUMU
SULFASALAZİNE	?	ETKİN	ETKİSİZ	ETKİSİZ	ETKİSİZ	ETKİN
METHOTREKSAT	ADENOZİN RESEPTÖR	ETKİN	ETKİSİZ	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	ETKİN
LEFLUNOMİDE	PİRİMİDİN	ETKİN	ETKİSİZ	BİLİNMIYOR	ETKİSİZ	ETKİN
SİKLOSPORİNE	KALSİNÖRİN	ETKİN	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	ETKİN
AZATHİOPRİNE	İROSİNİC ASİT	ETKİN	ETKİSİZ	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR
İNFLİXİMAB	TNF α	ETKİN	ETKİN	ETKİN	ETKİN	ETKİN
ETANERCEPT	TNF α	ETKİN	ETKİN	ETKİN	BİLİNMIYOR	ETKİN
ADALİMUNAB	TNF α	ETKİN	ETKİN	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	ETKİN
ALEFACEPT	CD2	ETKİN	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	ETKİN
EFALİZUMAB	LFA-1	ETKİN DEĞİL	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	ETKİN
ABATACEPT	CD80/86	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	ETKİN
PAMİDRONATE	OSTEOKLAST	BİLİNMIYOR	ETKİN	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR	BİLİNMIYOR

Ps: Psöriazis, PsA: Psöriatik Artrit, AS: ankilozan spondilit

2.2 PSA VE KIR İLİŞKİSİ:

KIR ailesi, NK hücrelerini aktif ve inhibe eden reseptörlere sahip yeni bir ailedir. İmmün sistem hücrel ve humoral immün yanıtta oluşmaktadır.

NK hücreleri, hücrel immün yanıtta yer alırlar ve yapıları ile tanımlanan, büyük granüler lenfositlerdir. NK hücre yüzeyinde yer alan CD56 ve CD16 ve adezyon molekülü NCAM bulunur (17). Th1 ve Th2 lenfositlere özgün sitokinlerde dahil olmak üzere NK hücreler, çeşitli sitokinler salgılar, dendritik hücreler ve T lenfositlerle doğrudan etkileşim içindedirler. NK hücrelerinin fonksiyonları karmaşıktır. Anormal hücre harabiyeti, uygun immün sistem yanıt kaskadını başlatırlar. MHC sınıf 1 yüzey antijeni bulundurmeyen tümör hücrelerini, viral enfeksiyonda immün yanıtta etkin moleküllerle etkileşimleri ile lize uğratırlar. Sıçan sitomegalovirüs enfeksiyonları, özellikle NK hücre immün yanıtına bağlıdır ve benzer sonuç herpes virüs ailesi için de geliştirilebilir (17).

NK hücre fonksiyonları, “kayıp hücre hipotezinde” MHC sınıf I’lerin rolü anlatılmıştır. NK hücreleri MHC sınıf I yüzey antijenine sahip olmayan hücrelerini öldürmektedir. MHC sınıf I yüzey

antijeni tüm sağlıklı çekirdekli hücrelerde bulunur, viral enfeksiyonlar ve tümöral oluşumlar sonrasında ekspresyonu azalır (18). Kayıp hücre teorisi ile MHC eksprese eden yada hiç MHC eksprese etmeyen kendi “self” hücrelerinin NK saldırısından nasıl korunduğunu açıklanamamaktadır. NK hücreleri üzerinde yer alan aktif reseptörleri, enfekte hücreler üzerindeki aynı kökten olan ligandlar ve değişmiş hücreler göz önünde bulundurularak “UYARILMIŞ KENDİNİ TANIMA” hipotezi oluşturulmuştur (19). NK hücrelerinin yanıtları, CD8+ T lenfositlerin immün yanıtına benzer, aynı zamanda da NK hücre yanıtının MHC-I olmamasına dayanır. İnhibitör reseptörler “ölgün” HLA- sınıf 1 molekülünü tanırlar, aktif edici –R’ler “ölgün uyarılmış” (MHC sınıf 1 zincir benzeri A ve B (MICA ve MICB), ve tek uzun bağlayıcı protein (ULBP)), “alternatif ölgün” (HLA sınıf 1 yabancı peptid yüklü) veya patojenlerin kodladığı “ölgün olmayan” enfeksiyon ve tümörün kodladığı molekülünü tanırlar. NK hücre yanıtı tüm bu mekanizmaların iç içe geçmesi sonrasında gerçekleşir (17).

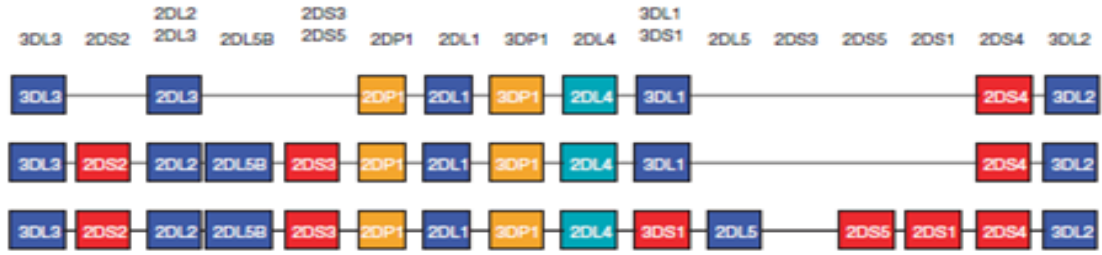
2.2.1. NK HÜCRELERİ, RESEPTÖRLERİ VE GENETİK ÇEŞİTLİLİK:

NK hücreleri yüzeylerinde iki ayrı reseptör ailesi taşırlar. KIR ve “killer cell lectin like protein” KLR. KIR ve ligandı HLA-1 kaynaklıdır ve toplumdaki genetik çeşitlilikle uyumaktadır. KIR ve HLA-1’de genetik çeşitlilik mevcuttur. Bu genetik çeşitlilik, KIR polimorfizminin varlığı ya da KIR varlığında ligandının bulunmaması dayanır. Toplumda sık rastlanılan genetik çeşitlilikle uyumludur. Geniş yapıda var olan reseptör (-R) ekspresyonu çeşitliliği ile, çeşitli ligandlarla birlikte NK hücrelerinin değişik uyarılara yanıt verdiği gösterilmiştir. Bunlardan aktivatör olan –R tüm NK hücrelerinde oluşturulur. Aktivatör -R çeşitliliğinin aralıklarla ligandları uyarması ile bağlanacakları ligandın ekspresyonunu arttırmırlar. NKG2D bunlardan en fazla çalışılanıdır (20). NK hücrelerinin yüzeyinde bulunan birçok çeşitlilikteki ligandla bağlanır, %20 amino asit benzerliği yeterlidir. Ligandlar stres mekanizması ile değişik derecelerde inhibe ve aktif edilebilirler (21). Böylece NK hücrelerindeki bir tek reseptör ile birden fazla uyarana yanıt verilebilir. NKp44 uyarısı, sitokin salınımı ile arttırılabilir. NK hücre –R dış uyarılar ile yeniden düzenlenebileceği gösterilmiş olunur (22). KIR genleri NK hücrelerinde ve T lenfositlerde salgılanır. T lenfositlerde ise hafıza CD8+ T lenfositlerin bir kısmında salgılanırlar (23).

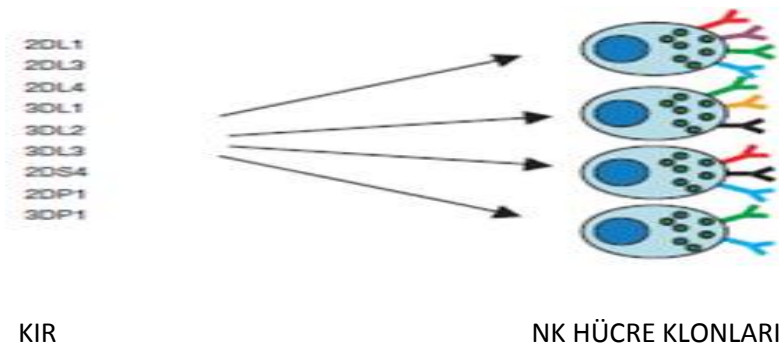
Moretta ve arkadaşlarının, EB6, GL183 antikörlerini izole etmelerinden sonra, NK hücre gruplarında eksprese edildikleri gösterilmiştir, insan NK hücrelerinin ise sadece bir alt grubunda eksprese edilmektedirler. Bu moleküller KIR genlerinin KIR2DL1 ve KIR2DL3’ün ürünleri olarak saptanmıştır (24,25). NK hücreleri genetik yapısındaki tüm reseptörleri eksprese etmezler, kombinasyonlar halinde bir kısmı rastlantısal olarak düzenlenir. Ly49-R ekspresyon paterni, “probalistik anahtar” olarak tanımlanmıştır ve KIR içinde aynı mekanizma işlemektedir. İmmatür ve prekürsör NK hücrelerinin gelişimi sırasında iki yönlü promotor KIR ekspresyonunu kontrol eder. Ters transkripsiyon immatür ve prekürsör NK hücrelerinde gen aktivasyonunu durdurur. Promotor bölge sıradaki KIR bölgesinde ileri doğru açılırsa KIR geni eksprese edilir, eğer ters yönde açılırsa, KIR geni eksprese edilmez (26). KIR lokusu çeşitliliği şekil 1’de değerlendirilmiştir. KIR lokusu çeşitliliği, NK hücre klon ekspresyonunda, geniş yelpazede çeşitlilik oluşturur (Şekil 2).

NK hücre reseptörlerinin T lenfositlerde de görülen olası benzer yönleri vardır. NK hücrelerinde eksprese edilen reseptörlerin bir çoğu bu hücre ailesine ve de kalıtsal yapıya benzerlik göstermez. KIR efektör hafıza T lenfositlerde eksprese edilse de ve NKG2 ailesi üyesi olsa da, NKG2D T sitotoksik lenfositlerde de ve $\gamma\delta$ -T lenfositlerde de eksprese edilmektedir.

ŞEKİL 1 KIR LOKUS ÇEŞİTLİLİĞİ



ŞEKİL 2 NK HÜCRE KLONAL ÇEŞİTLİLİK



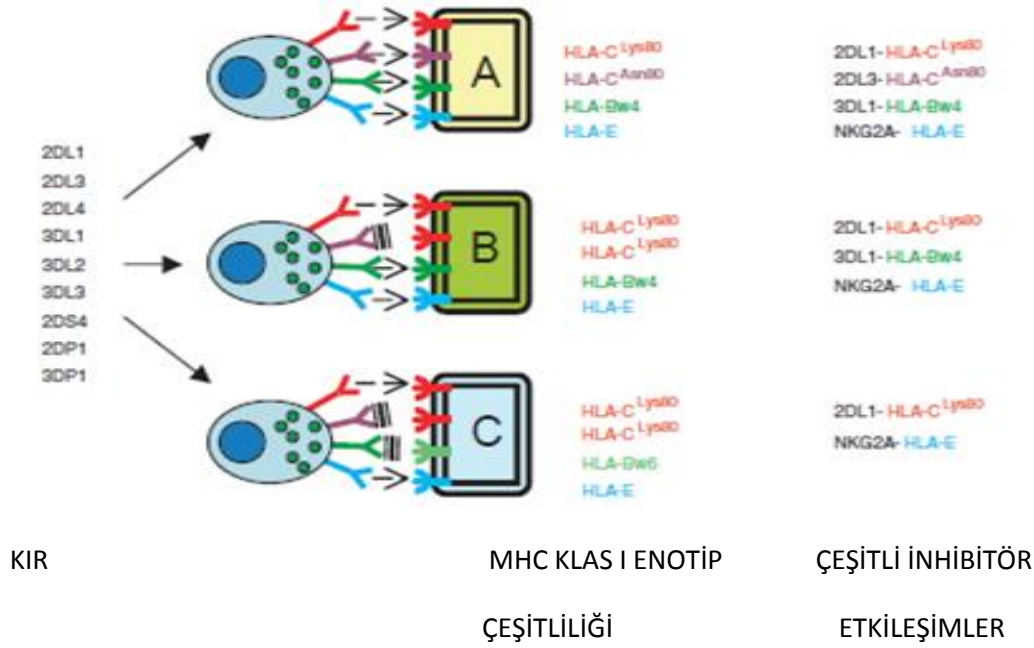
KIR, immünglobülin süperailisinin üyesidir, lökosit -R kümesini gösteren kromozomal bölgede ve kromozom 19q13.4'de kodlanır (27). Bugüne kadar 14 adet KIR geni ve 2 adet psödojen tanımlanmıştır. KIR gen kümesi sentromerik sonu KIR3DL3, telometrik tarafından KIR3DL2 ile yandan sınırlandırılmış olup hemen hemen tüm haplotiplerde mevcuttur (28). 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. Haplotip B ise birçok aktif ve inhibe reseptör içerir. Genetik çeşitliliği tüm dünyada gen profillerindeki sıradışı değişikliklerle oluştururlar (29).

KIR genleri, yapısal özelliklerine göre isimlendirilirler. KIR genleri oluşturdukları gruplara göre NK hücrelerinde değişik klonal çeşitlilik oluştururlar. Klonal NK hücreleri, değişik MHC fenotipleri ve farklı inhibitör etkileşimleri oluştururlar (şekil 3, 4). KIR Ig sahasını ve D harfi alanı gösterir. Hücre içerisindeki kısa kuyruğu KIR2DS olarak isimlendirilir. Sonrasında yer alan sayı ise bu yapıdaki proteini kodlayan gen sayısıdır; KIR2DS2 veya KIR2DS4. Hücre dışında 3 tane Ig sahası olan ve uzun hücre içi kuyruğu olan KIR3DL olarak adlandırılır, KIR3DL1 veya KIR3DL2 gibi. Yapısal durum fonksiyonlarla ilişkili olarak bulunmuştur. Kısa hücre içi kuyruğa sahip DAP12 bağdaştırıcı molekül üzerinden NK hücrelerini uyarırlar. Uzun hücre içi kuyruğu olan NK'lar ise SHP1 veya SHP2'nin immünoreseptör tirozin inhibitör motifini (ITIMs) kullanarak NK hücrelerini inhibe ederler (30,31).

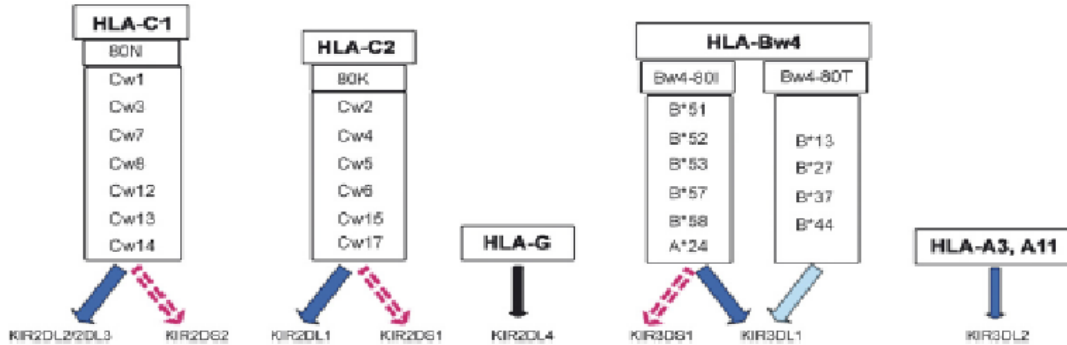
Inhibitör KIR'lar HLA-C ligandı tanır. KIR2DL1, HLA-C2; allotipinin ağır zincirinin 80. bölgesindeki lizin molekülüne bağlanır. KIR2DL2 ve KIR2DL3 HLA-C1; 80. bölgesindeki asparagin molekülüne bağlanmaktadır (32,33). KIR3DL1 ağır zincirinde 77 ve 83 bölgesinde özel aminoasidleri tanıyarak, Bw4 serolojik motifi oluşturmak üzere birleşir bu alelde HLA-B 1/3'ünde mevcuttur (34,35). KIR3DL2 ise HLA-A3 ve HLA-A11'e bağlanır. Aktive edici KIR moleküllerini tanımlamak, HLA-1

afinitelerinin düşüklüğü nedeniyle zordur. Sekans benzerlikleri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede, KIR2DS1 ve KIR2DS2, sırasıyla KIR2DL1 ve KIR2DL2 benzer HLA-sınıf 1 ligandı olması beklenir. Oysa KIR2DS1, HLA-C zayıf, KIR2DS2 ile uyumlu HLA-C bağlanması gösterilememiştir ve aynı zamanda NK hücrelerinde yüzeyel KIR3DS1 ekspresyonunda gösterilememiştir. Bu -R aktif edici olarak rol oynamaktadır ve hücre dışı yüzeydeki KIR3DL1 ile sekans uyumu %97'den fazladır. Aynı ligandları kullanmakta oldukları varsayılmaktadır. KIR2DL4 hücre içerisinde ITIMs bulunan uzunca kuyruğu vardır, FcER1y adapte edici molekül ile birlikte hareket eder ve aktif edici sinyal dönüştürür. İn vitro olarak HLA-G ile KIR2DL4 etkileşir fakat sonuçları tam olarak bilinmemektedir (36).

ŞEKİL 3 LİGAND ÇEŞİTLİLİĞİ



ŞEKİL 4: Özgül KIR molekülleri için özgül HLA bağlantısı



(KIR2DS2, KIR2DS1 ve KIR3DS1 için aktivatör edici reseptörler, inhibitörleri gibi ligand özgüllüğü sergilerler, etkileşimleri ise daha zayıftır. KIR3DL1 ile bw4-80I etkileşimi, bw4-80T'den daha fazladır. KIR2DL5, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5 ve KIR3DL3 için özgül ligandlar belirlenmemiştir.)

KIR karmaşıklığının değerlendirilmesi alel ve haplotip çeşitliliği ile belirlenir. Her bir KIR geni 4-19 alel arasındadır. Her biri 9 ile 18 değişik gen içerebilir. Bu genler değişik kombinasyonlarda bulunabilirler ve geniş haplotip çeşitliliğini oluştururlar. KIR çeşitliliği fonksiyonel seviyede de KIR'a

ligand oluşturan HLA çeşitliliği ile sağlanmaktadır. KIR'a özgül HLA sınıf 1 ligandlarının MHC lokusu kromozom 6'da yer alır, KIR ve ligandları mayoz bölünme sırasında bir birlerinden bağımsız olarak hareket ederler. KIR, ligandı ve/veya her ikisi eksik olursa fonksiyon gerçekleşmez (37). Bir kez, KIR gen ekspresyonu kazanıldıktan sonra NK hücre klonlarında hücre kültürleri boyunca ve aktivasyon uyarıları sonrasında kalıcı olur (38).

NK hücrelerindeki KIR genlerinin ekspresyonu ve düzenlenmesi sonrasında NK hücre repertuarında ki çeşitlilik belirlenmiş olur. KIR genlerindeki regülatör alanların korunmuş olarak günümüze geldikleri düşünülmekte ise de, sınırlı sayıda genetik kodlamada değişiklik oluşmuştur. KIR ekspresyonundaki çeşitlilikten promotor bölgelerde değişiklikten daha çok epigenetik mekanizmaların yani "genotipik değişiklik oluşturmeyen fenotipik değişikliklerin" sorumlu olduğu düşünülür. CpG dinükleotidi ile meydana gelen sitozinlerin metilasyon, epigenetik değişimden sıklıkla sorumludur ve transkripsiyonda inhibisyon oluşturmaktadır. DNA metiltransferaz inhibitör 5, ARA-dC'nin sessiz KIR genlerinde aktivasyon oluşturduğu gösterilmiştir (39). KIR gen ekspresyon NK hücreleri ve T lenfositlerde uyarılabilir fakat diğer hücrelerde bu mekanizmalar yoktur. NK hücrelerinde KIR ekspresyonu monoklonal olup, birbirlerinden bağımsız olarak inhibe edilebilirler (40).

İnsan MHC'de yer alan HLA genleri belirgin polimorfizm gösteren hücre yüzey moleküllerini kodlarlar. Alellerde ki bu çeşitlilik nokta mutasyonları, rekombinasyon ve gen konversiyonu ile sağlanır. Hızla gelişen virüsler ve patojenler HLA-KIR polimorfizmini sağlar ve bireysel çeşitlilik oluştururlar (17).

HLA sınıf 1 ligandlarının KIR gen ekspresyonuna katkısı kesin olmasa da, eksprese edilen HLA ligandlarının NK hücrelerde eksprese edilen inhibitör reseptör köklerini ve ekspresyon seviyesini etkilemektedir (41). Aynı zamanda HLA ligandları NK "self toleransı" ve eğitiminde can alıcıdır. Tüm bunların sonucunda, "en sonunda bir model" ile her bir NK hücrenin kendi MHC sınıf 1 için en az bir özgül inhibitör -R kapsadığı kabul edilmektedir (42,43). Anfossi ve ark, özgül MHC sınıf 1 için inhibitör KIR eksik olan NK hücrelerini periferik kanda tanımlamışlar ve uyarılara yanıtsız bulmuşlardır (44). Kim ve ark, NK hücrelerinin duyarlılık derecesinden özgül KIR ve HLA alellerini göstermişlerdir (45). HLA ve KIR etkileşimi ile ilgili veriler şekil 4'te gösterilmiştir.

Bir çok NK hücresi sadece "self" MHC sınıf 1 özgün inhibitör -R salgılamaz, aynı zamanda NKG2 ailesinden gelen diğer bir transmembran proteinini salgılar. NKG2 ailesi, NKG2D haricinde, CD94 ile heterodimer oluşturarak fonksiyonel R oluştururlar. NKG2D fonksiyonel molekülü homodimerdir. NKG2' nin NKG2D haricindeki NK hücrelerindeki ekspresyonu klonal olmaktadır (38). KIR'dan farklı olarak NKG2D ailesi iyi korunmuştur ve polimorfizm ve populasyon çeşitliliği korunmuştur, bireylerde tüm genler bulunmaktadır (46). Bu genler C-tipi lektin benzeri aile -R kodlarlar ve inhibitör formlar (NKG2A) veya aktivatör formlarda (NKG2C, NKG2D VE NKG2E) yer alırlar. İnsanlarda, liganları non-polimorfik HLA sınıf 1 molekülü olan HLA-E (NKG2A, -C ve -E ile bağlanır, CD94 ile heterodimer oluşturur), MHC sınıf 1 zinciri ile ilişkili protein A (MIC-A), MIC-B veya UL16 bağlayıcı proteinleri (NKG2D homodimer ile bağlanırlar) içerir. Farelerde, NKG2A ve NKG2C insanlardaki fonksiyonel homolog, Qa-1 olarak adlandırılır, HLA-E'yi tanırlar. NKG2D Retinoik asit erken uyarılabilir proteinleri ve H60 ile bağlanırlar (47).

KIR ve NKG2 ailesi reseptörleri NK hücre repertuarını belirlerler. NK hücrelerinin her birinde -R dağılımı sabittir ve NK hücre dağılımını oluştururlar (38,48). Yüksek seviyede NKG2A eksprese

eden NK hücreleri, adaptif immün yanıtı yönetiminde, dendritik hücre etkileşiminde ve sitokin üretiminde önemli rol oynarlar (49,50). NK hücrelerinde yer alan KIR ve NKG2 ailesi çeşitlilik ve klonalitede yer alan iki önemli ailedir.

2.2.2 KİLLER İMMUNGLOBÜLİN LİKE RESEPTÖR “KIR”

KIR ile ilgili yapılan genetik çalışmalar viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Aslında KIR genlerinde var olan çeşitlilik, KIR hastalık ilişkisini incelemeye yönlendirmektedir. İnsan genlerinin diğer memelilerle yapılan karşılaştırmalı çalışması patojen aracılı yanıtın anlaşılmasında beklenmedik hız katmaktadır (51). NK’da yer alan KIR ekspresyonunun dışarıdan gelen viral enfeksiyonları tanıma da etkinliği üzerinde durulmaktadır. MHC genlerinin otoimmün hastalıklarla olan ilişkisinin KIR’ında bu grup hastalıklarda yer aldığı hipotezini desteklemektedir (Tablo 3, Şekil 5).

KIR, HLA kombinasyonları aktif veya inhibe edici özellikleri tahmin edilmeye çalışılmıştır. Spektrumun bir ucunda yer alan inhibitör yapıda olan AA haplotipi, diğer ucunda da inhibitör yapıda bulunan BB haplotipi yer almaktadır. İnhibitör –R taşıyan buna uygun HLA ligandı olmayan NK hücre klonlarının inhibitör kontrol altında dahi abartılı aktivasyon göstermeye yatkındırlar. NK hücrelerinin hastalık patogenezinde yeri ve genotipik yapıdaki kolonal çeşitlilik değerlendirilmiştir. Tam bir model oluşturabilmek için genotipik çeşitlilikle birlikte, HLA/KIR bağlanması, zigosite, peptit bağlanması göz önüne alınmalıdır. Diğer bir çeşitlilikte, 2DS4 ve 2DL4 gibi A haplotipindeki bazı budanmalar sonrasında NK hücreleri aktif olmamakta ve doğal immün yanıt normal olmaktadır (52,53). KIR molekülleri ve hastalıklarla olan ilişkisi aktivasyon ve inhibisyon üzerinden gözden geçirilebilir (Şekil 6).

TABLO 3: KIR- HLA İLİŞKİSİ

HASTALIK	KIR-HLA ÇİFTİ	ETKİSİ
<u>ENFEKSİYON HASTALIKLARI</u>		
HIV	KIR3DS1/Bw4-801 KIR3DL1*004/Bw4 KIR3DL1*h/Bw4 801 KIR3DS1	Yavaş progresyon Enfeksiyon riskinde azalma
HEPATİT C	KIR2DL3/HLA-C1 homozigot	Enfeksiyonda gerileme
CMV	NK hücrelerinde KIR2DL1 ekspresyonu Transplantasyon sırasında donörde 1’den fazla aktif KIR bulunması	Tekrarlayan CMV enfeksiyonu Alıcıda CMV reaktivasyonundan koruma
HSV	Bw4 yokluğunda KIR3DS1	HIV sırasında HSV’de reaktivasyon
M. Tuberculosis	KIR2DL1;KIR2DL3	Şüpheli
P. falsiparum	KIR3DL2*002	Enfekte lokositlerde yüksek yanıt

<u>OTOİMMUN VE İNFLAMATUAR DURUMLAR</u>		
PSÖRİATİK ARTRİT	KIR2DS1/2DS2;HLA-Cw homozigot	şüpheli
PSÖRİAZİS	KIR2DS1/HLA-Cw/16 KIR2DS1;KIR2DL5;KIR Haplotip B	şüpheli
ROMATOİD VASKÜLİT	KIR2DS2/HLA-Cw03	şüpheli
SKLERODERMA	KIR2DS2*/2DL2-	şüpheli
AKUT KORONER SENDROM	CD4+CD28hücrelerde de nova KIR2DS2 ekspresyonu	şüpheli
İNSÜLİN BAĞIMLI DİYABETES MELLİTUS	KIR2DS2/HLA-C1	şüpheli
ENDOMETRİOZİS	KIR3DS1 /Bw4	koruma
İDİOPATİK BRONŞİEKTAZİ	HLA-C1/C1 ve 2DS1/2DS2	şüpheli
PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT	KIR3DL1/Bw4;KIR2DL1/HLA-C2	koruma
<u>KANSER</u>		
MALİGN MELANOM	KIR2DL2/2DL3;HLA-C1	şüpheli
LÖSEMİ	KIR2DL1;KIR2DL2;KIR2DL3	Şüpheli
HODKİN LENFOMA	KIRDS1;KIR3DS1	koruma
NAZOFARENGEAL KANSER	5 den fazla aktif KIR	Şüpheli
SERVİKAL KANSER	KIR3DS1 ve HLA-C2 ve/ veya HLA-Bw4 yokluğunda	Şüpheli
T LGL	Ligand yokluğunda KIR inhibtör ekspresyonu	Daha şiddetli hastalık
NK LGL	Aktif KIR ekspresyonu	Hastalık patogeneze katkıda bulunur
SEZARY SENDROMU	KIR3DL2 ekspresyonu	Kullanışlı diagnostik gösterge
<u>ÜREME</u>		
PREEKLEMSİ	Anne AA KIR genotipinde fetüs HLA-C2	şüpheli
TEKRARLAYAN DÜŞÜKLER/ SPONTAN ABORPTUS	Annede KIR2DS1 yokluğu ve hem anne hem babada HLA-C2 sıklığının artması ve HLA-L2 sıklığının azalması, aktif KIR larda artış, KIR2DL4'de artmış yüzey ekspresyonu	Şüpheli Şüpheli şüpheli

CMV: sitomegalovirüs, HSV: herpes simpleks virüs, LGL: Büyük granüler lenfoma

ŞEKİL 5: KIR HASTALIK İLİŞKİSİNE GENEL YAKLAŞIM

KORUYUCU SEÇİCİ AKTİVASYON

HIV'de yavaş progresyon

3DS1+ HLA-Bw8

HCV'de HCC'den koruma

3DS1+ HLA-Bw4

ŞÜPHELİ SEÇİCİ AKTİVASYON

Psöriazis:2DS1

RA vaskülit: 2DS2

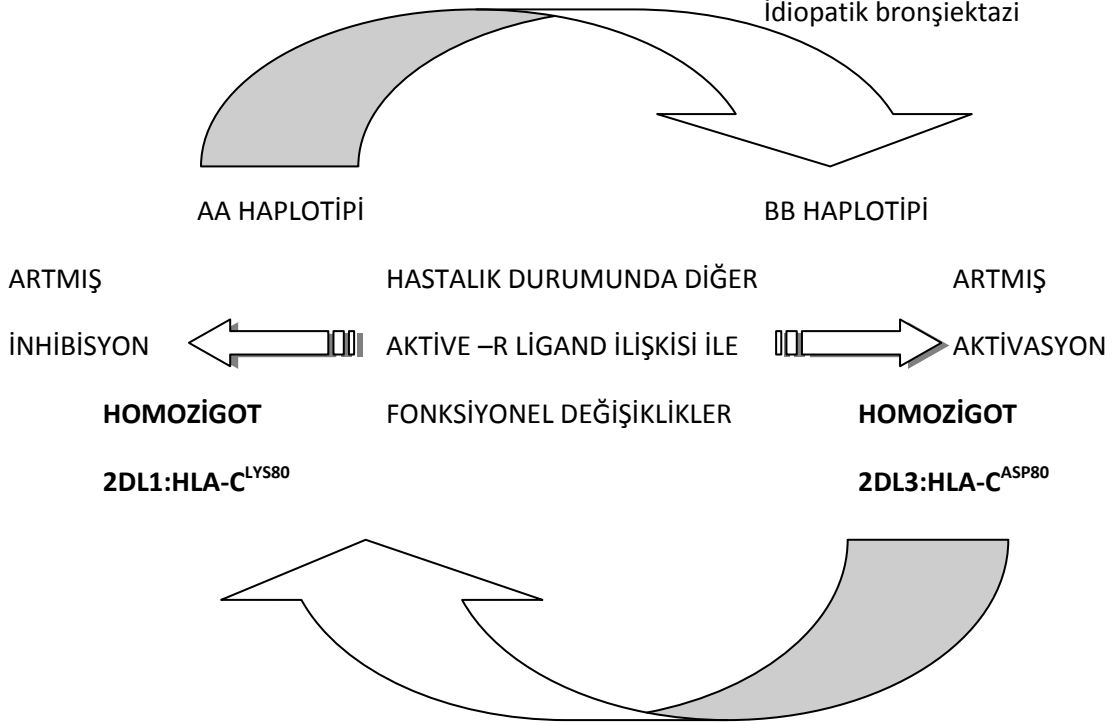
Diyabet: 2DS2

Skleroderma:2DS2

DİĞER AKTİVASYONLAR??

Psöriatik arthropati

İdiopatik bronşiektazi



ŞÜPHELİ İNHİBİTÖRLER

Pre eklemsi:2DL1:HLA-C^{LYS40}

HIV2DL2/2DS2:HLA-C

DAHA AZ KORUYUCU İNHİBİSYON

Hepatit C rezolusyonu

2DL3:HLA-C

AZ ŞÜPHELİ İNHİBİSYON

Servikal neoplazi(+3DS1)

Rekürren spontan abort

HCV: hepatit c virüsü, RA: romatoid artrit, HCC: hepatosellüler kanser

2.2.2.1 VİRAL ENFEKSİYONLAR:

NK hücrelerinin viral enfeksiyonlarda mevcut olan anahtar rolü özellikle HIV, hepatit C ve CMV enfeksiyonlarında KIR HLA ilişkisinin incelenmesine neden olmuştur.

HIV:

HIV ile enfekte kişilerde yapılan çalışmalarda, HLA-Bw4, KIR3DL1 için aynı zamanda KIR3DS1 içinde ligandır ve homozigot olarak bulunmaktadır. Bu da CD4+ T lenfosit sayısında yavaş azalma gerçekleştirmektedir (54). HIV enfeksiyonunda CD4+ lenfosit sayısı hastalık progresyonunda belirteç olarak kullanılmaktadır. HIV ile enfekte 1000 kişi ile yapılan çalışmada KIR3DS1 ve MHC sınıf 1 80. pozisyonunda izolösün olan HLA-Bw4'leri pozitif olan kişilerde bu kombinasyona sahip olmayan kişilere göre hastalık progresyonu daha yavaş olduğu gösterilmiştir (55). Bw4^{ile80} (izolösün) yokluğunda, KIR3DS1 varlığının koruyucu etkisi olmadığı her iki alelin birlikte bulunması sonrasında sinerjistik etkinin efektif olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar, yüzeysel KIR3DS1 ekspresyonu inandırıcı olarak gösterilememiş, KIR3DL1 allotipleri için Bw4^{ile80} 'nin Bw4+ HKA-BT^{hr80} daha güçlü ligand olduğu deneysel verilerle gösterilmiştir. 88 kişi ile yapılan bir çalışmada HLA-Bw4'ün HIV progresyonunda yavaşlama ile birlikteliği gösterilmiştir. HLA-B57 super tipinde de koruyucu etki saptanmıştır. Bu gruptakiler HLA- B58 ile yakından ilişkili olan HLA-B57 alelleri olarak bulunmuştur. Bu alellerde de 80. pozisyonunda izolösün bulunması ile koruyuculuk görülmüş, eğer inhibitör –R olan KIR3DL1 ile birliktelik varsa koruyuculuk hızla artmıştır (56).

HIV enfeksiyonunda, KIR3DS1 T lenfositler veya NK hücrelerinde var olan ekspresyonu ile ilişki bulunamamıştır. KIR3DS1 ekspresyonunu tanımak için uyumlu reagen olmamasından kaynaklanmaktadır. HIV enfeksiyonunda diğer KIR ekspresyonları NK hücrelerindeki değişikliklerden daha çok T lenfositlerdeki dikkati çekmektedir (57,58). T lenfositler tarafından oluşturulan sinyal, KIR-HLA etkileşimi sonrasında değiştirilebilir. Bu nedenle HIV'e özgül T sitotoksit lenfositlerin eksprese ettiği KIR, lenfositlerde HIV'den meydana gelen peptitlere karşı olan özgülüğü değiştirebilir. Aktivatör KIR3DS1-Bw4^{ile80} T lenfositler ve NK hücrelerindeki aktiviteyi arttırarak, KIR3DS1 ekspresyonu arttırılır. Hedef hücreler direkt olarak eritilir ve diğer immün sistem hücreler de yanıtla katılırlar. HIV, HLA-B ekspresyonunu "downregüle" etmektedir. İn vitro çalışmalarda iki aynı kökten gelen KIR molekülüne ait yapılar düşük seviyede antikor oluşturuyorsa, ligand aracılığıyla inhibitör yolaktan daha çok aktivatör yolağı uyardıkları gösterilmiştir (59).

HEPATİT C VİRÜS (HCV):

KIR ve HLA karşılaştırmalarında, KIR2DL3-HLA-C^{asn80} birlikteliğinin koruyucu etkisi görülmüştür (37). İki gen için homozigot olanlarda ve virüs karşılaşma süresi kısa olanlarda daha ön plandadır. Toplumun %99 KIR2DL1 pozitifdir, HLA-C^{asn80} /HLA-C^{lys80} heterozigot olanların KIR2DL1: HLA-C^{lys80} göre inhibe olmuş NK hücre havuzu vardır. Bu havuzdan koruyucu olan NK hücresi KIR2DL3:HLA-C^{asn80} ile inhibe olan çıkarıldıktan sonra kalmaktadır. Bu kantitatif model sıçanlarla yapılan CMV enfeksiyonu sonuçları ile uyumludur. Sıçanlara yapılan virüs aşılama sonrasında, NK hücre aracılı direnç ait kantitatif etkisi gösterilmiştir. Sonuçlar KIR ekspresyonunun NK hücrelerindeki varlığının, T lenfositlerden daha koruyucu etkisi olduğunu gösterir. HLA sınıf 1 için inhibitör –R ekspresyonu NK hücre biyolojisinde temel mekanizmayı oluşturmaktadır. HLA-C ligandı aynı olan KIR2DL3 koruyucu iken neden KIR2DL2 koruyucu olmadığı net değildir. KIR2DL3 ligandı olan HLA-C daha gevşek bağlanmaktadır. KIR2DL3:HLA-C^{asn80} bağlanması daha kolay bozulmakta, daha etkin aktif olmakta ve viral kontrol sağlamaktadır. KIR ve HLA-C için yapılan direkt afinite ölçümleri benzer sonuçlar vermiştir (60,61). Her iki moleülün teke tek afinite ölçümleri karşılaştırması direkt yapılmamıştır, HLA-C afinite sonuçlarını etkileyebilir. Farklı HLA- KIR etkileşimleri, sinyalleri değişik güçte yansıtabilir ve bağlanmalarda farklılıklar olabilir (62).

SİTOMEGALOVİRÜS (CMV):

NK hücre defekti olanlarda herpes simplex virüs enfeksiyonuna yatkınlık oluşturmaktadır. NK hücreleri hızlı ve etkin immün yanıtta önemli yer alır (63,64). Yine de bu virüsün MHC sınıf 1 ekspresyonunda bir çok mekanizma vardır, her hangi bir özgül KIR, CMV enfeksiyonuna özgül immün yanıtta gösterilememiştir. Etkin olamama, CMV-MHC1 ve NK hücreleri arasındaki kompleks etkileşimin sonrasında olabilir. CMV enfeksiyonu sonrasında NK hücrelerinde NKG2C ekspresyonunda artış olmaktadır, NK hücrelerinin CMV enfeksiyonundaki yeri gösterilir. KIR2DL1 eksprese eden NK hücrelerine sahip bireylerde tekrarlayan CMV enfeksiyonları meydana gelmektedir. İnhibitör –R varlığı NKG2C ile sağlanan yararlı immün yanıtın kaybolduğunu göstermektedir (65).

GEBELİK:

NK hücreleri gebe uterusunda erken gestasyon ve fetal trofoblastların uterusu invazyonu sırasında çok sayıda bulunur (66). Plasentanın gelişimi sırasında desidua tabakası uterusu invaze olur ve fetusu besleyecek kan damarlarının gelişimi sağlar. Trofoblastlar, NK hücreleri için uygun HLA sınıf 1 ligand olan, HLA-C, E ve G, -A, -B' den daha fazla eksprese ederler (67,68). Maternal KIR ve fetal HLA tiplerinin çakışması pre eklemsi gelişimi için risk olarak değerlendirilmiştir (69). KIR gen lokusları A ve B haplotipleri olarak belirlenebilir. Haplotip A en sık olarak görülür. KIR2DL1, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR3DL1, KIR3DL2 ve tek aktivatör –R olan KIR2DS4 eksprese eder. B haplotipi diğer tüm KIR kombinasyonlarını içerir, aktivatör –R ön plandadır. Preeklemsi ile haplotip A zayıf ilişkilidir, fakat preeklemsi artışı ile fetusun en az 1 HLA-C^{lys80} haplotipi içermesi ile artar. KIR2D1:HLA-C etkileşimi en güçlü inhibitördür. Preeklemsi prevalansı ile annenin sahip olduğu aktivatör edici KIR gen varlığı arasında ters ilişki saptanmıştır. Güçlü inhibitör sinyaller ve zayıf aktivatör sinyaller arasında preeklemsi ilişkisini göstermektedir. Anneden gelen NK hücreleri fetal trofoblastları inhibe ederek plasenta ve spiral arter gelişimi engellenmektedir. Yapılan çalışmalar doğanın bu KIR ve HLA genlerinin doğal seleksiyona uğrattığını göstermektedir, KIR AA haplotipi ile HLA-C^{lys80} arasında negatif korelasyon saptanmıştır. KIR2DL1:HLA-C^{lys80} KIR2DL3:HLA-C^{Asn80} den daha fazla inhibitör sinyal oluşturduğu yönündeki veriler Hepatit C ile uyusmaktadır (70,71). Sonuçta KIR gen lokusu üreme başarısı ve patojen defansı ile şekillendirilmektedir.

2.2.2.2 OTOİMMUN HASTALIKLAR

ROMATOİD ARTRİT:

Hastalık patogeneğinde özgül aktivatör KIR genleri yer almaktadır. RA'da yer alan KIR2DS2'nin romatoid vaskülit gelişimiyle olan ilişkisi bilinmektedir. KIR2DS2 ekspresyonu, T lenfositlerin sitotoksik yapıda olan alt grubunda yer alır ve CD4 pozitif, CD28 negatiftir. RA'da, T lenfosit alt grubu artar ve yeterli inhibi edici reseptör yokluğunda aktivatör NK reseptörü olan KIR2DS2 eksprese eder. Otoreaktif T lenfositlerin artışı KIR:MHC sınıf 1 etkileşimi ve TCR:MHC etkileşimi ile birlikte yönetilebilir. KIR pozitif olan T lenfositlerin bir kısmı "adaptör molekül killer cell-aktif edici reseptör- ilişkili protein" (KARAP/DAP-12), eksprese eder. Bu protein KIR'lardaki aktif edici sinyal için gereklidir. T lenfositler KIR2DS2 tarafından direkt aktif edilirler ve sitokin salgılayarak sitotoksik hale geçerler. Antijenik peptitlerle uyarılmış TCR uyarısına ihtiyaç duymazlar. İmmunogenetik çalışmalarda KIR ile RA arasında bire bir ilişki gösterilememiş ise de, romatoid vaskülit ile KIR2DS2 arasındaki ilişki saptanabilmiştir. KIR genlerinin NK hücreleri tarafından daha çok eksprese edildiği, T lenfositleri düzenlediği, uyarlanabilir immün yanıtı düzenlediğini

düşünülmektedir. En son çalışmalar ayrıca akut koroner sendromda da bazı fenotipe sahip T lenfositlerin “CD4+ CD28- KIR2DS2+” arttığı saptanmıştır (72).

PSÖRİAZİS VE DİĞER HASTALIKLAR:

Diğer otoimmün hastalıklarda yapılan KIR çalışmalarında, fonksiyonel ilişkisi saptanmamıştır. NK hücreleri toleransı kırmak üzere adapte edici immün sistemi geliştirmekte veya KIR genlerinin eksprese eden T lenfositler birincil patogeneizde yer almaktadırlar.

Psöriazis vulgaris HLA sınıf-1 molekülü Cw6 ile ilişkili inflamatuvar deri hastalığıdır. Bu HLA sınıf 1 aleli HLA-C^{lys80} grubunda yer alır ve aktivatör KIR2DS1 ile inhibe edici olan KIR2DL1 için ligand olarak görev yapar. Avrupa ve Japonya’da yapılan genetik çalışmalarda tek başına veya HLA-Cw6 ile birlikte KIR2DS1 için bu liganda artmış sıklıkta rastlanılmıştır. PsA’da HLA-Cw ilişkisine ve hastalığı kontrol eden benzer genetik içeriklere sahiptir. PsA ile ilgili yapılan geniş tabanlı araştırmada hastalığın KIR ve HLA sınıf 1 haplotipi ile ilişkisi, aktif edici reseptör ligand etkileşiminin yatkınlık kazandığını göstermiştir (72). Bu çalışmada, aktivatör KIR2DS1 veya KIR2DS2’den herhangi biri olan ve inhibitör reseptöre ilişkin HLA-C ligandı bulunmayanlarda hastalıkla ilişki saptanmıştır (23).

Genetik seviyedeki hiyerarşi ile hastalık aktivasyonu belirlenebilir. Fenotipik olarak en fazla aktivatör reseptör-ligand etkileşimi olan kişiler hastalığa duyarlıdır. Aktivatör reseptör-ligand etkileşimi olmayanlar, hastalığın ortaya çıkışında en çok korunmuş olan grubu oluşturmaktadır. Ortalama reseptör-ligand etkileşimi nötr durumda olanlar genotipik olarak saptanabilir. Aktivatör reseptörlerle ilişkisi saptanan diğer otoimmün hastalıklar için de hazırda olan bu formül uygulanabilir. Özellikle Diyabetes mellitüste aktivatör reseptör- ligand ilişkisi KIR2DS2:HLA-C^{asn80} çiftinde zayıf ilişki saptanmıştır. Sklerodermada da inhibitör KIR2DL2 eksikliğinde KIR2DS2 hastalık yatkınlığında kullanılmaktadır. HLA-C ligandıyla bu moleküllerin bağıntısı çalışılmamıştır ve KIR2DL2 olmayanlarda HLA-C için aynı ligand olarak görev alan KIR2DL3 bulunmaktadır. Genetik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında KIR genotipine sahip kişilerde, NK hücrelerini inhibisyondan daha çok aktivasyona yöneltmektedir. Kişi virüs, kanser ve prelekmisiden korunup otoimmün hastalıklara eğilim gösterebilir (72).

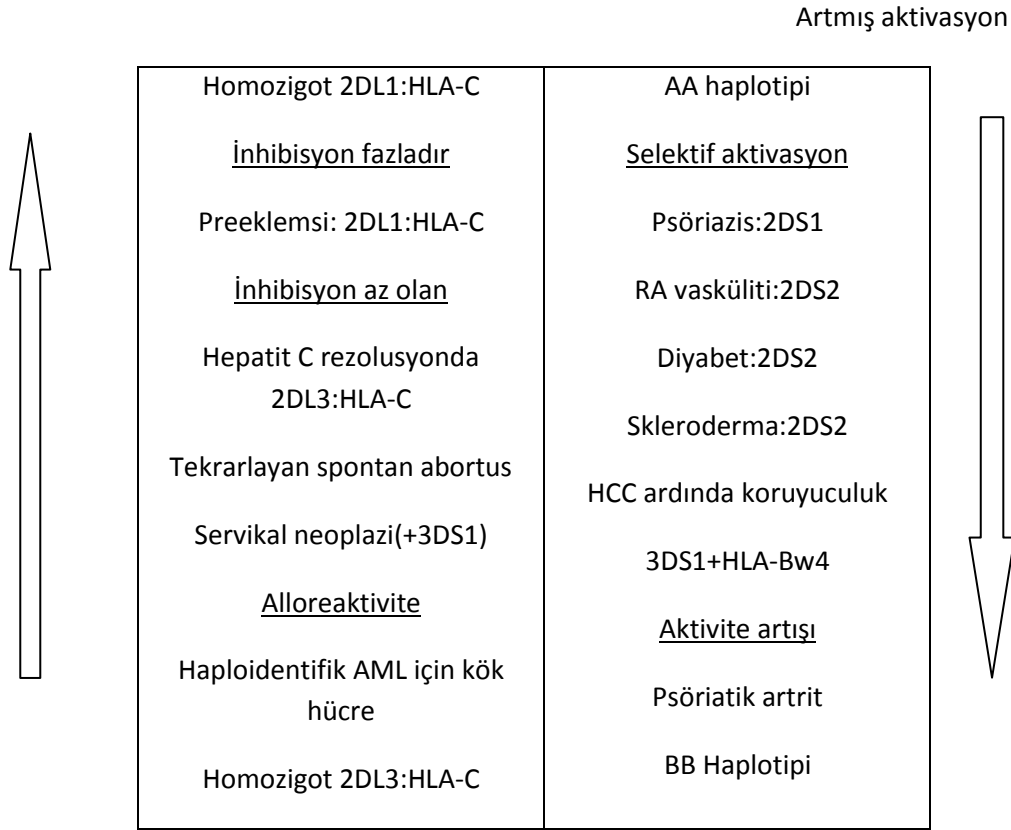
2.2.2.3 HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

LGL (Büyük granüler lenfositik lösemi); sitotoksik T lenfositlerin veya NK hücrelerinin klonal proliferasyonu sonrasında meydana gelir. T- LGL nin en sık formu efektör hafıza sitotoksik T lenfositin, CD45RA+ CD27- CD28- CCR7-, klonal farklılaşması sonrasında meydana gelir. T-LGL vakalarının %48 yapılan bir çalışmada sadece KIR ekspres ettikleri gösterilmiştir, CD158a; KIR2DL1 veya KIR2DS1, CD158b; KIR2DL2, KIR2DL3 veya KIR2DS2, CD158e; KIR3DL1’e karşı gelişmiş olan antikörler saptanmıştır. Nowakowski ve arkadaşları tarafından, T-LGL olan 7 hastadan, 5 tanesinde KIR için –R olan HLA- sınıf1 saptanmamıştır. Bu 5 hastada splenomegali, sitopeni ve tedavi gereksinimi mevcuttur. 2 hasta ise KIR:MHC sınıf 1 eşleşmesi bulunmuş ve hastalık asemptomatik olarak seyretmektedir. Asemptomatik hastalarda aynı zamanda LILRB1 ekspresyonu, lökosit reseptör kompleksi, KIR dışında inhibitör reseptör saptanmış ve bu eşleşmenin hastalarda otoreaktiviteden koruyucu olabileceği düşünülmüştür (73).

Kutanöz T hücreli lenfoma (CTCL); deri tutulumu ile giden heterojen grup lenfomadır. Mukozis fungoides, sezary sendromu, CD30 pleomorfik T hücreli lenfomayı içerir. Bagot ve ark, Sezary sendromu hastalarda CD4+ malign hücrelerde KIR3DL2 (CD158k/p140) selektif ekspresyonunu tanımlamışlardır (72).

Akut myeloid lösemi (AML) ile yapılmış sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. KIR ile ilişkisi açısından tekrar değerlendirildiğinde, KIR2DL2 ve KIR2DS2 ve lösemi gelişimi arasında bir çalışmada ilişki saptanmıştır (72).

ŞEKİL 6: KIR MOLEKÜLLERİ HASTALIK İLİŞKİSİ:



Artmış inhibisyon

HCC: Hepatosellüler Kanser, AML: Akut Myeloid Lösemi, RA: Romatoid Artrit

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Araştırma Projesi T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruluna onay için sunuldu, 1 Ocak 2009 tarihinde etik kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Her hastaya işlemden önce bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu okutulduktan sonra, izinlerini belirten imzaları alındı.

Çalışmaya, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde düzenli olarak takip edilmekte olan PsA tanısı almış 35 hasta alındı. Kontrol grubunu sağlıklı erişkinlerin kendileri ve 1. derece yakınlarında psöriazis ve artrit öyküsü olmayan 35 sağlıklı erişkin çalışmaya katıldı.

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında hasta ve kontrol grubundan intravenöz olarak 5 ml kan alındı. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında fenol/kloroform/ izoamil yöntemiyle saf DNA izole edildi. Ayrıca high pure PZR template preparation kit (Roche) ile DNA izole edildi. Elde edilen DNA molekülleri agaroz gel elektroforezinde (AGE) yürütüldükten sonra spektrofotometrede DNA miktar ve saflığı belirlendi. KIR genotipinin belirlenmesi için elde edilen DNA örneklerinin KIR2 DL1-4, KIR2 DS2-5, KIR3 DL1-3 ve KIR 3 DS1 bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle çoğaltılır (Tablo 4). Polimeraz zincir reaksiyonu ilgilenilen gen bölgesinin tüpte milyon kopya çoğaltılmasıdır. Genin molekül büyüklüğü göz önüne alındığında genetik analiz için çok sayıda kopya elde edilmesi gereklidir. Sadece ilgilenilen genin çoğaltılması da o gene özgü primer dizileri kullanılarak sınırlarının belirlenmesi ile sağlanır. Bunun için termal döngü cihazında her lokusa özgü primerler ve ayrıca internal kontrol olarak intron DRB1 primeri kullanılır. Diziye özgü primerler ile yapılan PZR:SSP-PZR sonrası agaroz gel elektroforezi yapılarak lokusların varlığı/ yokluğu belirlenmiş olur.

Kullanılan yöntem sekans spesifik primer aracılı polimeraz zincir reaksiyonudur (SSP-PZR). Gene özgül oligonükleotid primerleri 16 ayrı KIR geninin varlığını PZR amplifikasyonu ile tanımak üzere dizayn edilmiştir. Aşağıda verilen tabloda KIR genleri ile birlikte sekansları, yer aldıkları ekson ve intronlar, reverse primerlerinin yerleri ve sekansları gösterilmiştir.

TABLO 4: KIR molekülü sentezinde kullanılan primerler

İleri primerler				Ters primerler			
1	3DS1 3DS1F98 ^b 2DL1 2DL1F51 ^c	AGCCTGCAGGGAACAGAAG GTTGGTCAGATGTCATGTTGAA	Ex8:1134-1154 Ex4:437-459	3DS1R97 ^b 2DL1R52	GCCTGACTGTGGTGCTCG TCCCTGCCAGGTCTTGCG	Ex9:1339-1357 Ex4:583-580	320 144
2	3DL3 3DL3F89 2DL2 2DL2F53	GCAATGTTGGTCAGATGTCAG AGGGGAGGGCCCATGAAT	Ex4:431-452 Ex5:779-796	3DL3R92 2DL2R85	GGGAGC(C/T)GACAACATCAGGGTA AGTGGGTCACCTCGAGTTTGACC	Ex4:811-833 Ex5:917-938	202 160
3	2DL4 2DL4F57 ^c 2DS3 2DS3F68	TCAGGACAAGCCCTTCTGC TCCTATGACATGTACCATCTATCCAC	Ex3:81-99 Ex5:751-776	2DL4R86 2DS3R69	CACTCAGTGGGGAGTGC GAAGCATCTGTAGGTTCCTCCT	Ex3:306-323 Ex5:867-888	243 138
4	2DP1 2DP1F78 2DS5 2DS5F72 ^b	GGGGGCTGGCCACATGA ACAGAGAGGGGACGTTTAACC	Ex2:57-74 Ex4:473-493	2DP1R79 2DS5R73	CACCGAAGAATCACATGCTCTG ACAACGTATAGGGGAGTGAGT	Ex3:128-152 Ex4:604-625	893 153
5	3DP1 3DP1R82 3DP1R83 ^c 2DS1 2DS1F64 ^b	GTGTGGTAGGAGCCTTAGAAAGTG GTACGTCACTCCCATGATGTA TTCTCCATCAGTCGCATGAA	In2:1476-1499 5UT: -119 to -97 Ex4:543-563	3DP1R84 2DS1R65	TGAAAAAGGTGTTTCGGAATAC GAGGGTCACTGGGAGCTGAC	Ex3:229-250 Ex4:624-643	280/399 100
6	2DL3 2DL3F55 2DL5 2DL5F59	CTTCATCCTGCTGGTGCTG CATCTATCAGGGAGGGGAG	Ex7:1083-1100 Ex5:766-785	2DL3R56 2DL5R60	GCAAGGAGACAACCTTGATCA ACTCATAGGGTGAGTCATGGAG	Ex9:1316-1336 Ex5:885-916	814 151
7	2DS2 2DS2F68 ^b 3DL2 3DL2F76 ^b	TTCTGCACAGAGAGGGGAAGTA CCCATGAACGTAGGCTCCG	Ex4:467-488 Ex5:788-808	2DS2R67 3DL2R77 ^c	GATGACGATGTCAGAGGGT GACCACACGAGGGCAG	Ex4:638-657 Ex5:904-920	191 133
8	3DL1 3DL1F98 2DS4 2DS4F70	GCAGGGAACAGAAGAGCC CGGTCAGGAGGAGAGAAT	Ex8:1139-1156 Ex5:704-723	3DL1R100 2DS4R71 ^b	CCGTGTACAAGATGGTATCTGTA GTTTGACCACTCGTAGGGAGC	Ex9:1270-1295 Ex5:904-924	275 199/221

R. Rjalingam ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, SSP- PZR methodunun daha basit, daha ucuz ve daha az emekle uygulandığı bir versiyonu gerçekleştirilmiştir (74). KIR genotiplemede kullanılan gen spesifik nükleotidleri tanıya oligonükleotid primerler, 8 ayrı sette PZR yöntemi ile elde edildikten sonra, agoroz gel elektroforezinde ayrılmıştır. PZR buffer II (10 mM tris-HCL ve 50 mM KCL), 200 µM her bir dNTP, 0,6 µM her bir öncül ve reverse primer, 2mM MgCl₂, 0,5 unite AmpliTag DNA polimeraz ve 10 ng DNA toplam reaksiyon volümü 15 µl ile oluşturulmuştur. PZR sonrası elde edilen band uzunluğuna göre ürünler amplifikasyon sonrasında, ürünlerin 10 µl, %1,5 -3 ethidium bromid içeren agoroz gel ile görüntülendi. 25-30 volt 1 saat kadar yürütülmüştür.

4. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Science) 19.0 for Windows^R programı ile değerlendirildi. Chi-kare testi uygulandı, chi-kare testinin uygun olmadığı durumlarda Fischer exact chi-kare testi uygulandı.

5.BULGULAR:

Çalışmaya katılan 35 hastadan 27 (%77.1) kadın, 8 (%22.9) erkekti. Yaş ortalaması 47, PsA hastalık yaşı 15, Ps için hastalık yaşı 5 idi (Tablo 5). En sık plak psöriazis (%60), ikinci sıklıkta ise guttat psöriazis (%25.7) izlendi (Tablo 6).

TABLO 5: DEMOGRAFİK BULGULAR

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	16	82	47,2	16,3
Eklemler tutulumu başlangıç yaşı	15	81	43,6	15,7
Eklemler yılı	1	14	3,8	3,8
Deri tutulumu başlangıç yaşı	5	71	37,4	16,5
Deri yılı	1	33	10,1	9,1

TABLO 6: PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA MEVCUT DERİ LEZYONLARININ DAĞILIMI

	N	%
PLAK	21	60,0
GUTTAT	9	25,7
ERİTRODERMİK	3	8,6
PÜSTÜLER	2	5,7

Psöriatik deri lezyonları hastalarda değerlendirildiğinde tüm vücutta tutulumun en fazla olduğu (%62.9), ardından ikinci sırada ekstremitte tutulumunun izlemekte olduğu görüldü (%28.6) (Tablo 7).

TABLO 7: PÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA PSÖRİAZİSİN VÜCUTTA DAĞILIMI

	n	%
TÜM VÜCUD	22	62,9
SAÇLIDERİ	2	5,7
EKSTREMİTE	10	28,6
GÖVDE	1	2,9

PsA hastalarda eklem tutulumunun ortaya çıkışı incelendiğinde en fazla poliartrit (%71.5) görülmekteydi ve poliartritlerin %68.6'sını simetrik poliartrit oluşturmaktaydı. İkinci sıklıkta oligoartrit %22.9 izlendi. Oligoartritlerin %14.3'ünü simetrik oligoartrit oluşturmaktaydı. Monoartrit %5.7 hastada görüldü (Tablo 8). Hastaneye başvuruları sırasında yine en sık poliartrit %42.9 izlendi, tamamı simetrik poliartritten oluşmaktaydı. İkinci sıklıkta oligoartrit %34.3 görüldü, oligoartritlerin %22.9 simetrik oligoartrit oluşturmaktaydı (Tablo 9). Eklem tutulumları tek tek değerlendirildiğinde el ve ayaklardaki küçük eklem tutulumlarının ön planda olduğu görüldü. Daktilit sadece bir hastada saptandı. PsA tırnak tutulumu olan artrit mütillans 6 hastada %17.1 fizik muayene sırasında vardı (Tablo 10).

TABLO 8: HASTALIĞIN İLK ÇIKIŞINDA EKLEM BULGULARI

	n	%
Monoartrit	7	20,0
Oligoartrit	12	34,3
Poliartrit	15	42,9
Daktilit	1	2,9
Spondilit	2	5,7
Artilitis mütillans	6	17,1

TABLO 9: MUAYENEYE GELİŞ SIRASINDA HASTALARDAKİ EKLEM BULGULARI

	N	%
Monoartrit	7	20,0
Oligoartrit	14	40,0
Poliartrit	13	37,1

TABLO 10: PSÖRİATİK ARTRİTİN İLK ORTAYA ÇIKIŞINDAKİ EKLEM TUTULUMU

EKLEM TUTULUMU	n	%
OMUZ	2	% 5,7
DİRSEK	-	0
EL BİLEĞİ	9	%25,7
MKF	25	%71,7
PİF	21	%60
DİF	18	%51,4
KALÇA	6	%17,1
DİZ	9	%25,7
AYAK BİLEĞİ	9	%25,7
MTF	11	%31,4
İF	11	%31,4

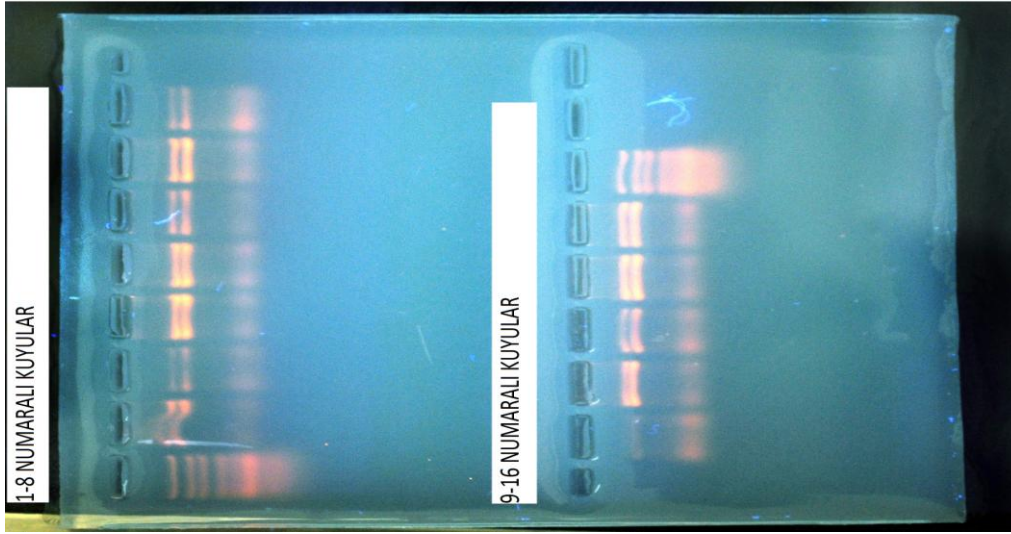
MKF: metakarpofalangeal, PİF: proksimal interfalangeal, DİF: distalinterfalangeal, MTF: metatarsofalangeal, İF: interfalangeal

TABLO 11: KIR Polimorfizmleri hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

	KONTROL		PsA		p
	n	(%)	n	(%)	
KIR3DS1	9	(25,0)	12	(34,3)	0,391
KIR2DL1	5	(13,9)	32	(91,4)	0,001
KIR3DL3	27	(75,0)	12	(34,3)	0,001
KIR2DL2	18	(50,0)	27	(77,1)	0,018
KIR2DL4	34	(94,4)	35	(100)	0,157
KIR2DS3	2	(5,6)	3	(8,6)	0,620
KIR2DS5	0	(0,0)	14	(40,0)	0,001
KIR2DS1	7	(19,4)	14	(41,2)	0,047
KIR2DL3	2	(5,6)	24	(68,6)	0,001
KIR2DL5	5	(13,9)	29	(82,9)	0,001
KIR2DS2	1	(2,8)	26	(74,3)	0,001
KIR3DL2	7	(19,4)	34	(97,1)	0,001
KIR3DL1	21	(58,3)	33	(94,3)	0,001
KIR2DS4	22	(61,1)	11	(31,4)	0,012

Raynoud fenomeni 2 hastada (% 5.7) görüldü. Agaroz gelde yürütülen örneklerin KIR polimorfizmleri değerlendirildiğinde (Resim 1), PsA'lı hastalarda, KIR2DL1 (%91.4, $p=0.001$), KIR2DL2 (%77.1, $p=0.018$), KIR2DS5 (%40, $p=0.001$), KIR2DS1 (%41.2, $p=0.047$), KIR2DL3 (%68.6, $p=0.001$), KIR2DL5 (%82.9, $p=0.001$), KIR2DS2 (%74.3, $p=0.001$), KIR3DL2 (%97.1, $p=0.001$), KIR3DL1 (%94.3, $p=0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde pozitif. Kontrol grubunda, KIR3DL3 (%75, $p=0.001$), KIR2DS4 (%61.1, $p=0.012$) PsA'lı KIR3DL3 (%34.3, $p=0.001$), KIR2DS4 (%31.4, $p=0.012$) hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif. PsA grubunda KIR3DS1 ile KIR2DL1 birlikteliği ($p=0.012$) ve KIR2DS4 ile KIR3DL1 birlikteliği ($p=0.004$) anlamlı derecede pozitif. Kontrol grubunda KIR2DS2 ile KIR2DL1 birlikteliği ($p=0.013$) arasında ilişki vardı. KIR2DL4 her iki hasta grubunda vakaların büyük çoğunluğunda pozitif (TABLO 11).

RESİM 1: SET 8 primeri ile yapılan PZR



Set 8'e ait %2'lik AGE ile yürütülen örneklerin PZR ile sonuçlarının değerlendirilmesi işlemi görülmektedir. 1 ve 14 numaralı kuyular marker, 9 numaralı kuyu negatif kontrol ve diğer kuyular hasta örneklerini oluşturmaktadır.

6. TARTIŞMA:

İnflamatuvar hastalıklarda genetik faktörler ve bu faktörlerin hastalık etiyopatigenezindeki rollerinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ile genetik çalışmalar hızla artmaktadır. Ps ve PsA'da MHC ve buna bağlı HLA gen kompleksinin ilişkisinin fark edilmesi ile birlikte her iki hastalıkta da yer alan NK hücreleri ve bu hücrelerde eksprese edilen veya edilmeyen KIR moleküllerinin araştırılması önem kazanmıştır. Bu çalışmanın amacı PsA ve kontrol grubunda hücre yüzeyinde eksprese edilen 14 KIR polimorfizminin PZR ile araştırılmasıdır.

Hastalar 16-82 yaş aralığında ortalama 47.2 idi. Eklem tutulumu 15-81 yaş aralığında ortalama 43 yaş civarında görülmekteydi. Eklem tutulumu deri tutulumundan 1-14 yıl sonra ortalama 3.8 yılda görülmekteydi. Hastalarda en fazla plak Ps, ikinci sıklıkta guttat Ps görülmekteydi. Poliartrit (%71.5), poliartritlerin %68.6'sını simetrik poliartrit oluşturmaktaydı. İkinci sıklıkta oligoartrit %22.9 vardı, %14.3'ünü simetrik oligoartrit oluşturmaktaydı. Monoartrit % 5.7 hastada görüldü. Eklem tutulumları

değerlendirildiğinde sıklıkla el küçük eklemlerinde tutulum ön planda idi. Artirits mutilans 6 hastada (%17.1) muayene sırasında mevcuttu. Veriler PsA ait demografik veriler ile karşılaştırıldığında toplumda PsA görülen klinik veriler ile uyumlu olduğu görüldü (1-2).

Bu çalışmada NK aktivasyonunda rol alan KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS5 ve inhibitör –R’lerden KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL5, KIR3DL1 ve KIR3DL2 PsA ile ilişkili saptanmıştır. Kontrol grubunda, aktivatör –R’lerden KIR2DS4 ve inhibitör –R’lerden KIR3DL3 PsA’lı hastalara göre daha sık saptanmıştır. PsA grubunda KIR3DS1 ile KIR2DL1 birlikteliği ($p=0.012$) ve KIR2DS4 ile KIR3DL1 birlikteliği ($p=0.004$) anlamlı derecede pozitif. Kontrol grubunda KIR2DS2 ile KIR2DL1 birlikteliği ($p=0.013$) arasında ilişki vardı. Sağlıklı toplumda A haplotipinde sık görülen aktivör KIR’lardan biri olan KIR2DS4 kontrol grubunda anlamlı pozitif bulunmuştur (75). İnhibitör KIR’lardan biri olan KIR2DL2 ve KIR2DL3 PsA’lı grupta anlamlı olarak pozitif. KIR2DL4, çalışmamızda her iki grupta %90’dan fazla oranda pozitif saptandı. Ps ve PsA olmak üzere 2 grup ve kontrol grubu alınarak yapılan bir çalışmada KIR2DS1 gen ekspresyonu PsA hasta grubunda fazla bulunmuştur ve KIR2DS1 potansiyel yardımcı olarak değerlendirilmiştir. Bizim verilerimiz ile karşılaştırıldığında yapılan bu çalışma ile bizim verilerimizin uymakta olduğu görülmüştür (76).

PsA grubunda aktivatör KIR sayısı 1-4, ortalama:2.3, inhibitör KIR sayısı 5-8, ortalama: 6.6 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda, aktivatör KIR sayısı, 0-4, ortalama: 1.3, inhibitör KIR sayısı 2-6, ortalama:3.5 olarak saptanmıştır (KIR2DL4 inhibitör KIR olarak değerlendirilmiştir). PsA’lı grupta inhibitör KIR –R sayısı anlamlı derecede fazla idi. Aktivatör ve inhibitör KIR –R sayısı ile Ps başlangıç yaşı, PsA başlangıç yaşı, eklem tutulumu, sayısı, artritis mutilans, ilaca verilen yanıt değerlendirildiğinde istatistiksel anlam saptanmamıştır. En fazla 4 adet aktivatör KIR reseptörü mevcuttu ve 4 hastada tespit edilmiştir. Dört adet aktivatör KIR reseptörü olan hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde; yaşları 29-61 aralığındaydı, eklem tutulumları 28- 51 yaşları arasında başlamıştı. En fazla tutulum şekli olan simetrik poliartrit görülmekteydi. Diğer hastalar ile karşılaştırıldığında demografik veriler ve klinik olarak istatistiksel anlamlılık yoktu. Hasta sayısının değerlendirme açısından az olmakla birlikte KIR –R sayısı ile birlikte diğer faktörlerinde önmlü olduğu düşünüldü. Bu faktörler aktivatör KIR reseptör sayısı, hücre yüzeyinde eksprese edilen aktivatör ve inhibitör reseptörlerin yüzde oranları ve inhibitör KIR reseptör ve ligandın birlikteliğinin hastalık aktivitesinde ön planda olduğunu desteklemekteydi. 7 hastada ise sadece 1 adet aktivatör KIR-R mevcuttu. 6 hastada KIR2DS2, 1 hastada KIR2DS1 mevcuttu, her iki KIR’da PsA gelişiminden ön planda etkin olduğu düşünülen KIR reseptörleriydi. KIR polimorfizimlerle klinik bulguları ve eklem tutulumları arasında bir ilişki yoktu. NK hücre yüzeyinde eksprese edilen KIR –R sayısını belirlemek sonuç olarak gerçekleşecek hücresel etkiyi değerlendirmek açısından gereklidir. Aynı zamanda hücre yüzeyinde eksprese edilen –R sayısı ile birlikte –R’e hücre duyarlılığında dahi NK hücre davranışında etkindir. Bu çalışmada da PsA grubunda inhibitör KIR moleküllerindeki sayısal artış, hücrelerin inhibitör KIR’lara verdikleri yanıtta azalma ile açıklanabilir (76).

PsA gibi spondilartropati grubunda yer alan AS’de, KIR3DL1, HLA-B27(+) kontrol grubuna göre düşük oranda bulunmaktadır. AS’li grupta ise KIR3DS1 yüksek oranda pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada KIR3DS1’de hasta ve kontrol grubunda herhangi bir istatistiksel anlam bulunmamıştır. İnhibitör KIR olan KIR3DL1 ise PsA grubunda daha sık pozitifdir. KIR3DL1, MHC sınıf 1 –R Bw4 ailesi üzerinden bağlanmaktadır. NK hücrelerinin bazı “self” antijenlerini veya viral enfeksiyonlara ait peptitleri HLA-B27 bağlanma sonrasında tanıyabildikleri gösterilmiştir. Viral enfeksiyonlar sırasında açığa çıkan bazı peptitlerin HLA-B27 bağlanarak NK hücrelerinin inhibisyonunu engellendiği

bilinmektedir. T lenfosit hafıza ve efektör hücrelerin bazı alt gruplarında, NK hücre –R eksprese edilmektedir. Aktivatör KIR'lar, MHC sınıf hücre yüzey reseptörleri üzerinden T lenfosit klonlarını uyarabilirler. KIR reseptörleri, T hücre –R gibi de davranabilmektedirler. T lenfositler üzerinden de aktivasyon ve inhibisyon kaskadı gerçekleştirilebilmektedir (77).

SLE'li hastalarda yapılan çalışmada, KIR2DS2 ve KIR2DL2, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük oranda saptanmış, hastalık aktivasyonu veya remisyonda ile ilişki saptanmamıştır. KIR2DS2'nin, birçok otoimmün hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir. Ancak, SLE'li hastalarda beklenenden daha düşük oranda ilişki saptanmıştır. Bu nedenle SLE etiyopatogenizinde şu anki veriler ışığında, KIR' ların rol oynamadığı düşünülmektedir (78).

RA'da, KIR polimorfizmleri ile yapılan çalışmalarda; CD4+CD28^{NULL} T lenfositlerin KIR ailesi ve MHC sınıf 1 ligandlarında yer alan genetik çeşitliliğe bağlı olarak endotel hasarı ve damar bozukluklarından sorumlu olduğunu göstermektedir. Sağlıklı toplumda inhibitör KIR molekülleri geniş çaplı eksprese edilmelerine rağmen aynı durum aktivatör KIR –R için mevcut değildir. Bu da reseptör-ligand ilişkisinin önemine dikkati çekmektedir. RA hastalarında KIR2DS2'nin damar komplikasyonlarının gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da KIR2DS2, PsA grubunda anlamlı olarak pozitif saptanmış olmakla birlikte hastaların klinikleri ile ilişkisi gösterilememiştir. RA'lı hastalarda vaskülitik hasarı CD4+CD28^{NULL} T lenfositler üzerinden gerçekleştirmektedir. KIR2DS2 için olası ligand olan HLA-C'de bu hastalarda anlamlı pozitif saptanmaktadır (79).

RA'lı hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise, beklenmeyen KIR ekspresyonunun hastalık aktivasyonunu tetiklediği, ancak kronik hasarı ve eklem harabiyetinden sorumlu olmadığı görülmüştür (80).

MPA'lı hastalara bakıldığında, KIR2DS3 sıklığında azalma, HLA-Bw4 varlığında KIR3DL1+/KIR3DS1- genotipinde artma saptanmıştır. MPA'nın patogeneğinde NK ve T hücreleri tarafından bozulmuş temizlenmesinin (clearance) yer aldığını göstermiştir. Yaşla birlikte viral enfeksiyonların NK hücreleri ve T lenfositler tarafından temizlenmesi azalmaktadır, bu hipotez MPA' da da düşünülmektedir. Yaşla birlikte inhibitör yanıtta uzlaşma oluşur ve hastalar MPA gelişimine yatkın hale gelmektedirler. MPA'da saptanan KIR2DS2 sıklığında azalma bizim çalışmamızda PsA'lı hastalarda gösterilememiştir (81).

KIR2DS2'nin otoimmün hastalıklardan, sklerodermaya da yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. KIR2DS2'nin kendisi ile özellikle KIR2DS2+/KIR2DL2- ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda KIR2DS2 varlığında, KIR2DL1 arasında (p= 0.013) ilişki saptanmıştır. PsA grubunda ise KIR2DS2 kendisi ile ilişki bulunmuştur (82).

Spondilartropatili (SpA) hastalarda HLA-B27 pozitif olan grupta, KIR3DL2 ekspresyonunda artma saptanmıştır. HLAB27 yanlılıkla katlanması sonrasında, 67. Pozisiyondaki eşlenmemiş sistin rezidüleri yapışır ve β_2 mikroglobulin ucu serbest homodimer oluşur. Bu homodimer B27₂ olarak bilinir. Periferik kandaki mononükleer hücrelerde eksprese edilmektedir. KIR3DL1, KIR3DL2, LILRB2, LILRA1 için liganddır. HLAB27 heterodimerden farklıdır ve farklı KIR reseptörlerine bağlanmaktadır. B27₂ ekspresyonundaki artışın, KIR3DL2 ligasyonundaki yanıtsızlığın artmasındaki özel bir mekanizmayı tetiklediği düşünülmektedir. CD38, CD16 ekspresyonunu arttırarak NK hücrelerinde sitotoksik yanıtı uyarmaktadır. B27₂ eksprese eden hücreler doku kültürlerinde, KIR3DL2 –R pozitif NK

hücrelerin apoptozdan korumaktadır. Sitokin üretiminin düzenlenmesi, TNF- α salınımının arttırılması, dendritik hücre etkileşimlerini değiştirerek inflamasyonu tetiklemektedir. Bu çalışmada da PsA grubun ile ilişkili olduğu görülmüştür (83).

Japonya’da yapılan bir çalışmada, Ps, KIR2DS1 ve KIR2DL5 ile ilişkili bulunmuştur. KIR2DS1, KIR2DS2’nin PsA’da da önemli olduğu düşünülmektedir. Aktivatör ve inhibitör KIR moleküllerinin aynı HLA ligandına bağlanmakta oldukları düşünüldüğünde, inhibitör KIR –R ligand afinitesi ve hücre yüzeyinde eksprese edilen ligand seviyesi hücre içi sinyalleri etkilemektedir (76). PsA’lı hastalarda da KIR ile birlikte yer alan, ligandları olan HLA**Cw0602* ve HLAB27 arttığı görülmüştür. İnhibitör KIR’lar olan KIR2DL1, tek lokusta yer alan KIR2DL2 ve KIR2DL3 tüm PsA hastalarında pozitif olarak saptamışlardır. KIR2DS1 ve ligandı olan *Cw0602* birlikte bulunması sonrasında kişilerde PsA gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. KIR2DS2’de de grup 1 HLA ligandı yokluğunda da aynı etkiyi görülmektedir. KIR2DS1 ve KIR2DS2 yokluğu ise PsA ortaya çıkışında, koruyucu etkiye sahiptir. Grup 1 ve grup 2 HLA moleküllerinin yokluğunda, KIR2DS1 ve KIR2DS2’in hastalığa yatkınlık oluşturmaları ise bu KIR’ların KIR2DL grubundan ayrı ligandları olabileceğini göstermiştir. Bu KIR’ların inhibitör ligandlarının veya KIR’larının yokluğu hastalığa yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalıkta yer alan KIR –R ile birlikte, inhibitör KIR –R’leri ve bunların ligandlarında doğrulanması giderek önem kazanmaktadır (75).

KIR, NK etkileşimleri sonrasında yapılan çalışmalarda HLA etkileşimide göz önünde bulundurulmuş ve HLA-cw koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sonuç PsA’daki koruyucu etki KIR2DL- grubu ile sınırlı kalmıştır (84). Eldeki veriler ışığında NK hücreleri alt gruplarına bakıldığında, hücre yüzeyinde değişik kombinasyonlarda aktivatör ve inhibitör reseptörlere sahip alt populasyonlar olduğu düşünülmektedir. NK hücre klonları geniş bir yelpazede değişik uyaranlara yanıt verebilmektedir. Aktivatör KIR’ların zararlı etkileri öldürücü değildir. Düşük mortalitedeki hastalıklarda kalmaya ve hastalığı alevlendirmeye devam edecektir (75).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda PsA grubunda aktivatör –R’lerden, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS5 ve inhibitör –R’lerden KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL5, KIR3DL1 ve KIR3DL2, kontrol grubunda, aktivatör –R’lerden KIR2DS4 ve inhibitör –R’lerden KIR3DL3 artmıştır. PsA grubunda KIR3DS1 ile KIR2DL1 birlikteliği ve KIR2DS4 ile KIR3DL1 birlikteliği, kontrol grubunda ise KIR2DS2 ile KIR2DL1 birlikteliği saptanmıştır. Klinik ile ilişki bulunamamıştır. KIR polimorfizimlerinin rolünün anlaşılabilmesi için geniş immünolojik ve genetik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. SONUÇ:

NK hücrelerinin HLA sınıf 1 antijenleri ile etkileşiminin öğrenilmesi sonrası, NK hücre davranışlarını anlamak kolaylaşmıştır. NK hücre yüzeyinde yer alan iki aile, KIR ve CD94/NKG2 ailesi, ve bunların genetik polimorfizimleri, HLA sınıf 1 molekülü ile yer aldıkları inhibitör ve aktivatör –R’ler gittikçe daha fazla araştırılmaktadır. Reseptörler birbirine çok benzemekte ve bir çok antikor birden fazla gen ürününü tanıması NK hücre yüzeyinde hangi KIR gen ürününün eksprese edildiğini tanımlamayı zorlaştırmaktadır. KIR –R’lerinin aynı zamanda sıklığı ve hücre yüzeyinde ekspresyonunda değişkenlik göstermektedir. NK hücrelerinde KIR ekspresyonu immün tolerans sistemine dayandırılmaya çalışılmıştır. HLA sınıf 1 antijenleri NK hücrelerine kemik iliğinde, ligand sağlayarak

eğitimlerinde yer alırlar. NK hücre alt gruplarının bazılarında, MHC kendine karşı inhibitör -R içermediği görülerek, NK hücrelerinin self reaktif olmadığı ve yanıtsız olduğu saptanmıştır (85).

Aktivatör KIR molekülleri ve ligandları arasında güçlü negatif ilişki mevcuttur. İnhibitör KIR ve HLA arasında ise resiprokal pozitif ilişki görülmüştür. İnhibitör KIR moleküllerine ait değişik ligand özellikleri ve molekül afiniteleri vardır. HLA sınıf 1 antijenleri özgül proteinleri aracılığıyla inhibitör KIR moleküllerinin etkileşimini karıştırarak NK hücrelerini aktive edebilirler. Bu veriler ışığında inhibitör KIR moleküllerinin daha eski olduğu ve aktivatör KIR'ların sinyaller sonrasında genetik değişimler ile inhibitör KIR'lardan meydana geldiği düşünülmüştür (85).

Aktivatör KIR moleküllerinde ligand ile etkileşimden bağımsız fonksiyonlar mevcuttur. Aktivatör KIR moleküllerlerinin T lenfositlerin alt gruplarında eksprese edildikleri saptanmıştır. TCR aracılı sinyallerle sinerjistik hareketi sonrasında istisnai immün yanıt ve otoimmünitede rol oynadığı düşünülebilir. Ayrıca, damar komplikasyonu bulunan RA hastalarında CD4 pozitif, CD28 negatif T lenfositlerde KIR2DS2 ekspresyonu saptanmıştır (86).

NK hücre "self" toleransında inhibitör ve aktivatör KIR'ların pozitif ve negatif HLA etkileşimleri hala bilinmemektedir. Sağlıklı kişilerde "self" HLA için inhibitör reseptör yoktur. HLA ve KIR etkileşimleri incelenirken anlık resimlerle olaya dahil olduğu, devamlı bir değişimin ve ilerlemenin süre gitmekte olduğu unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalar aynı zamanda MHC ve HLA sistemi etkileşimleri sonrasında KIR moleküllerinde değişimler olduğu göstermiştir. HLA/ inhibitör çifti tek olanlarda NK hücrelerinde eksprese edilme sıklığı daha yüksek olmakta, birden fazla HLA/inhibitör varlığında ise NK hücrelerinde etkileşimi içeren sayısı orantılı olarak azalmaktadır (85).

NK hücreleri hem inhibitör sinyalleri algılamakta hemde bu sinyallerde meydana gelen etkileşimler sonrasında aktivatör olmaktadır. Aktivatör KIR reseptörlerinde fonksiyonellik belirgin değildir. HLA ligandlarına daha düşük afinite ile bağlanmalarından dolayı, birçoğu için liganlar açığa çıkmamıştır. Tüm haplotiplerde yer alan üç gen fetal trofoblast gelişiminde mutlak yer almaktadır. Her birey birçok gen açısından eksik olması nedeniyle KIR genleri hayati önemi sahiptir denemez. KIR genetik çeşitliliği, etkin oldukları hastalıklara bakılarak tedavi hedefi olabileceklerini göstermektedir. Yakın zamanda KIR ve kemik iliği transplantasyonu üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur (85).

KIR reseptörlerinin hastalıklardaki rolü, lokusun kendisi gibi dinamik ve kararsızdır. Şu ana kadar ki genetik veriler, hastalık patogeneğinde yer alan KIR moleküllerinin biyolojik rolünü aydınlatmak üzere birbiriyle tutarsız fonksiyonel veriler içermektedir. Aktivatör KIR'larla ilişkili olarak otoimmünitenin arttığı ve bazı viral enfeksiyonları azaldığı ile ilgili son veriler tutarlıdır (87). HLA-KIR etkileşimi sonrasında NK hücreleri veya T lenfosit aktivasyonu viral enfeksiyonlar ve tümöral gelişimleri azaltmakla birlikte otoimmün hastalıklarda artma oluşturur (88). Kronik enfeksiyonlar sırasında kanser gelişmesi bilinen risktir ve süre gelen kronik inflamasyonla oluşturulur. HPV, enfekte hücrelerin NK aracılı lizisinden korunarak latentlik kazanır ve neoplazi gelişimine neden olur (89).

SpA'da HLA-B27(+) bireylerde, KIR3DL2 ekspresyonu, sklerodermada KIR2DS2(+)/KIR2DL2(-), MPA'da KIR2DS3 ve HLA-Bw4 varlığında KIR3DL1(+)/ KIR3DS1(-), Romatoid vaskülitte CD4+CD28 T lenfositlerin inhibitör sinyalleri tarafından, KIR2DS2'nin inhibe edilmesi KIR reseptörleri ile birlikte diğer mekanizmalarda dikkati çekmiştir. İnhibitör KIR, ligandına bağlanınca fosfataz yolağındaki fosfatazları toplar, aktivatör proteinlerin defosforilasyonunu önler, aktivatör sinyaller ortadan kalkar. NK hücrede gerçekleşen net etki inhibitör ve aktivatör stimuluslar arasındaki dengeyi belirler. Gerekli

adaptör molekülleri eksik olan bu –R’ler tüm T lenfositlerde fonksiyonel olup olmadığı tartışılabilir. CD4+CD28 T lenfositlere eşlik eden uyarıcı aktivite ve sitokin yanıtının CD158b özüml antikorlar ile arttırılabileceği bilinmektedir. KIR2DS2’nin hedefinde TCR yer alır ve eşlik eden uyarıcı olarak hareket edebilir. Otoimmün reaksiyonlarda bu uyarıcı yanıt anlamlıdır (79).

KIR2DS1 ve KIR2DS2 ve inhibitör KIR olan KIR2DL1’in yapılan çalışmalarda hastalık gelişimindeki önemi gösterilmiştir. KIR lokusu allelik varyasyon ve gen içeriğinde dinamik dalgalanmalar oluşturacak moleküler genetik mekanizmalar gerçekleştirebilmektedir. KIR genlerinde yer alan bir hastalığa oluşturulan genetik yatkınlığın diğer hastalık için koruyucu olması, KIR lokusunda yer alan genetik çeşitliliğe bağlı olduğu düşünülmüştür (75).

8.ÖZET

Ps ve PsA patogeneğinde T hücrelerin yer aldığı otoimmün hastalıktır. PsA’da T lenfosit aracılı MHC sınıf 1 immün yanıt aktivasyonu, hücre yüzey reseptör ekspresyonundaki değişiklikler sonrasında NK hücrelerinde aktivasyon gerçekleşmektedir. NK hücreleride sitokin salınımı, TNF α , dendritik hücrelerle etkileşim ve diğer birçok mekanizma ile hastalık patogeneğinde yer almaktadır. NK hücre yüzeyinde yer alan (ILT), CD94/NKG2 C tipi lektinler, KIR hücre yüzey reseptörlerinin bulunması ile birlikte biyolojik mekanizmalar ve immün sistem regülasyonu önem kazanmıştır. Otoimmün hastalıklardan RA vaskülit, MPA, skleroderma, Ps, AS gibi hastalıklarda KIR reseptörlerinin hastalık aktivasyon ve inhibisyonundaki rolü gösterilmeye devam etmektedir. Biyolojik ilaçlar ve DMARD’lar göz önüne alındığında bu reseptörler ve modülasyonu önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, PsA grubunda, aktivatör –R’lerden KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS5 ve inhibitör –R’lerden KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL5, KIR3DL1 ve KIR3DL2, kontrol grubunda, aktivatör –R’lerden KIR2DS4 ve inhibitör –R’lerden KIR3DL3 artmış olduğu gösterilmiştir. Hastalığın kliniği ile ilişki saptanamamış olsa da daha büyük gruplarla yapılan çalışmalar yol gösterici olacaktır.

9. KAYNAKLAR

- 1- Esen Kasapoğlu, Murat İnanç; Psöriatik Artrit , 2004, İst. Tıp Fakültesi Mecmuası 67:3
- 2- Gürbüz Gümüşdiş, Eker Doğanavşargil, Klinik Romatoloji, Ege Romatoloji, 2004
- 3- emedicine.medscape.com, rheumatology, spondylarthropathies, psoriatic arthritis, update: January 8, 2010
- 4- Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions that appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 2878-86.
- 5- Ross EL, D’Cruz D, Morrow WJ: Localized monocyte chemotactic protein-1 production correlates with T cell infiltration of synovium in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2000, 27:2432–2443.

- 6- Daoussis D, Andonopoulos AP, Liossis SNC. Increased expression of CD154 (CD40L) on stimulated T cells from patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 227-31.
- 7- Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R569-80.
- 8- Colucci S, Brunetti G, Cantatore FP, et al. Lymphocytes and synovial fluid fibroblasts support osteoclastogenesis through RANKL, TNF, and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis. *J Pathol* 2007; 212: 47-55.
- 9- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Shwartz EM. Mechanisms of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-31.
- 10- Henseler T: Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998, 290:463–476.
- 10- Moll JMH, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973, 3:55.
- 11- Kane D, Stafford L, Breshnian B, Fitzgerald O: A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis “DIP or not DIP revisited.” *Rheumatol.* 2003; 42:1469
- 12- Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-27.
- 13- Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondylarthropathies : a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 955-9.
- 14- Gleb Slobodin, Itzhak Rosner, Michael Rozenbaum, Nina Boulman, Aharon Kessel, Elias Toubi, Psoriatic Arthropathy: Where Now?, reviews, *IMAJ* 2009;11:430–434
- 15- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni 11. A, Mease P, Mielants H, and the CASPAR study group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
- 16- Dafna D. Gladman, University of Toronto; Toronto Western Research Institute; Centre for Prognosis Studies in The Rheumatic Diseases; and Psoriatic Arthritis Program, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada Traditional and Newer Therapeutic Options for Psoriatic Arthritis An Evidence-Based Review, *Drugs* 2005; 65 (9): 1223-1238 REVIEW ARTICLE 0012-6667/05/0009-1223
- 17- Raja Rajalingam, Elham Ashouri, MHC and disease, chapter 24, killer immunoglobulin like receptors in health and disease, 2010
- 18- Ljunggren HG, Karre K. In search of the ‘missing self’: MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today* 1990;11(7):237–44.

- 19- Diefenbach A, Raulet DH. Strategies for target cell recognition by natural killer cells. *Immunol Rev* 2001;181:170–84.
- 20- Bauer, S., Groh, V., Wu, J., Steinle, A., Phillips, J.H., Lanier, L.L., and Spies, T. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999, **285**, 727–729.
- 21- Cerwenka, A., Bakker, A.B., McClanahan, T., Wagner, J., Wu, J., Phillips, J.H., and Lanier, L.L. Retinoic acid early inducible genes define a ligand family for the activating NKG2D receptor in mice. *Immunity* 2000, **12**, 721–727.
- 22- Vitale, M., Bottino, C., Sivori, S., Sanseverino, L., Castriconi, R., Marcenaro, E., Augugliaro, R., Moretta, L., and Moretta, A. NKp44, a novel triggering surface molecule specifically expressed by activated natural killer cells, is involved in non-major histocompatibility complex-restricted tumor cell lysis. *J. Exp. Med.* 1998, **187**, 2065–2072.
- 23- Peter Parham, *Department of Structural Biology, Stanford University School of Medicine*, Immunogenetics of killer cell immunoglobulin-like receptors, review, *Molecular Immunology* 2005, **42** 459–462
- 24- Moretta, A., Vitale, M., Bottino, C., Orengo, A.M., Morelli, L., Augugliaro, R., Barbaresi, M., Ciccone, E., and Moretta, L. P58 molecules as putative receptors for major histocompatibility complex (MHC) class I molecules in human natural killer (NK) cells. Anti-p58 antibodies reconstitute lysis of MHC class I-protected cells in NK clones displaying different specificities. *J. Exp. Med.* 1993, **178**, 597–604.
- 25- Moretta, A., Tambussi, G., Bottino, C., Tripodi, G., Merli, A., Ciccone, E., Pantaleo, G., and Moretta, L. A novel surface antigen expressed by a subset of human CD3- CD16+ natural killer cells. Role in cell activation and regulation of cytolytic function. *J. Exp. Med.* 1990, **171**, 695–714.
- 26- Davies GE, Locke SM, Wright PW, Li H, Hanson RJ, Miller JS, et al. Identification of bidirectional promoters in the human KIR genes. *Genes Immun* 2007;8(3):245–53.
- 27- Suto, Y., Maenaka, K., Yabe, T., Hirai, M., Tokunaga, K., Tadok, K., and Juji, T. Chromosomal localization of the human natural killer cell class I receptor family genes to 19q13.4 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*, 1996 **35**, 270–272.
- 28- Carrington M, Norman PJ. The KIR gene cluster. Bethesda, MD: U.S. National Library Med., National Centre for Biotechnology Information; 2003.
- 29- 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(9): 1114–9.
- 30- Lanier, L.L., Corliss, B.C., Wu, J., Leong, C., and Phillips, J.H. Immunoreceptor DAP12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. *Nature*, 1998 **391**, 703–707.
- 31- Campbell, K.S., Dessing, M., Lopez-Botet, M., Cella, M. and Colonna, M. Tyrosine phosphorylation of a human killer inhibitory receptor recruits protein tyrosine phosphatase 1C. *J. Exp. Med.* 1996, **184**, 93–100.

- 32- Colonna, M., Borsellino, G., Falco, M., Ferrara, G.B., and Strominger, J.L. HLA-C is the inhibitory ligand that determines dominant resistance to lysis by NK1- and NK2-specific natural killer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993, **90**, 12000–12004.
- 33- Wagtmann, N., Rajagopalan, S., Winter, C.C., Peruzzi, M., and Long, E.O. Killer cell inhibitory receptors specific for HLA-C and HLA-B identified by direct binding and by functional transfer. *Immunity* 1995, 3, 801–809.
- 34- Cella, M., Longo, A., Ferrara, G.B., Strominger, J.L., and Colonna, M. NK3-specific natural killer cells are selectively inhibited by Bw4-positive HLA alleles with isoleucine 80. *J. Exp. Med.* 1994, 180, 1235–1242.
- 35- Gumperz, J.E., Litwin, V., Phillips, J.H., Lanier, L.L., and Parham, P. The Bw4 public epitope of HLA-B molecules confers reactivity with natural killer cell clones that express NKB1, a putative HLA receptor. *J. Exp. Med.* 1995, 181, 1133–1144.
- 36- Rajagopalan, S. and Long, E.O. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J. Exp. Med.* 1999, **189**, 1093–1100.
- 37- Khakoo, S.I., Thio, C.L., and Martin, M.P. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 2004, **305**, 872–874.
- 38- Valiante NM, Uhrberg M, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Arnett KL, D’Andrea A, et al. Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of two human donors. *Immunity* 1997;7(6):739–51.
- 39- Santaourlidis S, Trompeter H-I, Weinhold S, Eisermann B, Meyer KL, Wernet P, Uhrberg M: Crucial role of DNA methylation in determination of clonally distributed killer cell Ig-like receptor expression patterns in NK cells. *J Immunol* 2002, 169:4253-4261.
- 40- Chan H-W, Kurago ZB, Stewart CA, Wilson MJ, Martin MP, Mace BE, Carrington M, Trowsdale J, Lutz CT: DNA methylation maintains allele-specific KIR gene expression in human natural killer cells. *J Exp Med* 2003, 197:245-255.
- 41- Yawata M, Yawata N, Draghi M, Little AM, Partheniou F, Parham P. Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function. *J Exp Med* 2006;203(3):633–45.
- 42- Ahlenstiel G, Martin MP, Gao X, Carrington M, Rehermann B. Distinct KIR/HLA compound genotypes affect the kinetics of human antiviral natural killer cell responses. *J Clin Invest* 2008;118(3):1017–26.
- 43- Gardiner CM, Guethlein LA, Shilling HG, Pando M, Carr WH, Rajalingam R, et al. Different NK cell surface phenotypes defined by the DX9 antibody are due to KIR3DL1 gene polymorphism. *J Immunol* 2001;166(5):2992–3001.
- 44- Anfossi N, Andre P, Guia S, Falk CS, Roetynck S, Stewart CA, et al. Human NK cell education by inhibitory receptors for MHC class I. *Immunity* 2006;25(2):331–42.

- 45- Kim S, Sunwoo JB, Yang L, Choi T, Song YJ, French AR, et al. HLA alleles determine differences in human natural killer cell responsiveness and potency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(8):3053–8.
- 46- Shum, B.P., Flodin, L.R., Muir, D.G., Rajalingam, R., Khakoo, S.I., Cleland, S., Guethlein, L.A., Uhrberg, M., and Parham, P. Conservation and variation in human and common chimpanzee CD94 and NKG2 genes. *J Immunol* 2002;**168**, 240–252.
- 47- Cosman, D., Mullberg, J., Sutherland, C.L., Chin, W., Armitage, R., Fanslow, W., Kubin, M., and Chalupny, N.J. ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor. *Immunity* 2001;**14**, 123–133.
- 48- Shilling, H.G., Young, N., Guethlein, L.A., Cheng, N.W., Gardiner, C.M., Tyan, D., and Parham, P. Genetic control of human NK cell repertoire. *J. Immunol.* 2002;**169**, 239–247.
- 49- Della Chiesa, M., Vitale, M., Carlomagno, S., Ferlazzo, G., Moretta, L., and Moretta, A. The natural killer cell-mediated killing of autologous dendritic cells is confined to a cell subset expressing CD94/NKG2A, but lacking inhibitory killer Ig-like receptors. *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**, 1657–1666.
- 50- Vitale, M., Della Chiesa, M., Carlomagno, S., Romagnani, C., Thiel, A., Moretta, L., and Moretta, A. The small subset of CD56^{bright}CD16[–] natural killer cells is selectively responsible for both cell proliferation and interferon-gamma production upon interaction with dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2004, **34**, 1715–1722.
- 51- Khakoo, S.I., Rajalingam, R., Shum, B.P. et al. Rapid evolution of NK cell receptor systems demonstrated by comparison of chimpanzees and humans. *Immunity* 2000 **12**, 687–698.
- 52- Khakoo SI, Carrington M. KIR and disease: a model system or system of models. *Immunol Rev* 2006; **214**:186–201.
- 53- Nelson GW, Martin MP, Galdman D et al. Cutting edge: 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.
- 54- Flores-Villanueva, P.O., Yunis, E.J., Delgado, J.C. et al. Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001, **98**, 5140–5145.
- 55- Martin, M.P., Gao, X., Lee, J.H. et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat. Genet.* 2002, **31**, 429–434.
- 56- Lopez-Vazquez, A., Mina-Blanco, A., Martinez-Borra, J., Njobvu, P.D., Suarez-Alvarez, B., Blanco-Gelaz, M.A., Gonzalez, S., Rodrigo, L., and Lopez-Larrea, C. Interaction between KIR3DL1 and HLA-B*57 supertype alleles influences the progression of HIV-1 infection in a Zambian population. *Hum. Immunol.* 2005, **66**, 285–289.
- 57- Andre, P., Brunet, C., Guia, S., Gallais, H., Sampol, J., Vivier, E., and Dignat-George, F. Differential regulation of killer cell Ig-like receptors and CD94 lectin-like dimers on NK and T lymphocytes from HIV-1-infected individuals. *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**, 1076–1085.

- 58- Sirianni, M.C., Ensoli, F., Alario, C., Fiorelli, V., Sacco, G., Topino, S., Iebba, F., Mezzaroma, I., and Aiuti, F. Distribution of the natural killer related receptor for HLA-C during highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *Hum. Immunol.* 2001, **62**, 1328–1334.
- 59- Warren, H.S., Campbell, A.J., Waldron, J.C., and Lanier, L.L. Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Iglike receptors. *Int. Immunol.* 2001, **13**, 1043–1052.
- 60- Maenaka, K., Juji, T., Nakayama, T. et al. Killer cell immunoglobulin receptors and T cell receptors bind peptide-major histocompatibility complex class I with distinct thermodynamic and kinetic properties. *J. Biol. Chem.* 1999, **274**, 28329–28334.
- 61- Boyington, J.C., Motyka, S.A., Schuck, P., Brooks, A.G., and Sun, P.D. Crystal structure of an NK cell immunoglobulin-like receptor in complex with its class I MHC ligand. *Nature* 2000, **405**, 537–543.
- 62- Rajagopalan, S. and Long, E.O. Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *J. Exp. Med.* 2005, **201**, 1025–1029.
- 63- Salazar-Mather, T.P., Orange, J.S., and Biron, C.A. Early murine cytomegalovirus (MCMV) infection induces liver natural killer (NK) cell inflammation and protection through macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP-1alpha)-dependent pathways. *J. Exp. Med.* 1998, **187**, 1–14.
- 64- Biron, C.A., Byron, K.S., and Sullivan, J.L. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N. Engl. J. Med.* 1989, **320**, 1731–1735.
- 65- Guma, M., Angulo, A., Vilches, C., Gomez-Lozano, N., Malats, N., and Lopez-Botet, M. Imprint of human cytomegalovirus infection on the NK cell receptor repertoire. *Blood* 2004, **104**, 3664–3671.
- 66- Moffett-King, A., Entrican, G., Ellis, S., Hutchinson, J., and Bainbridge, D. Natural killer cells and reproduction. *Trends Immunol.* 2002, **23**, 332–333.
- 67- Redman, C.W. and Sargent, I.L. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005, **308**, 1592–1524.
- 68- King, A., Burrows, T.D., Hiby, S.E. et al. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta* 2000, **21**, 376–387.
- 69- Hiby, S.E., Walker, J.J., O’Shaughnessy, K.M., Redman, C.W., Carrington, M., Trowsdale, J., and Moffett, A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J. Exp. Med.* 2004, **200**, 957–965.
- 70- Varla-Leftherioti, M. Role of a KIR/HLA-C allorecognition system in pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2004, **62**, 19–27.,
- 71- Varla-Leftherioti, M., Spyropoulou-Vlachou, M., Niokou, D. et al. Natural killer (NK) cell receptors’ repertoire in couples with recurrent spontaneous abortions. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003, **49**, 183–191.
- 72- Anthony P. Williams, Andrew R. Bateman, and Salim I. KIR and their role in disease, Hanging in the Balance, Molecular Interventions, August 2005 Volume 5, Issue 4

- 73- Nowakowski, G.S., Morice, W.G., Phylly, R.L., Li, C.Y., and Tefferi, A. Human leucocyte antigen class I and killer immunoglobulin-like receptor expression patterns in T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2005, 128, 490–492.
- 74- E. Ashouri, A. Ghaderi, E. F. Reed & R. Rajalingam. BRIEF COMMUNICATION A novel duplex SSP–PZR typing method for KIR gene profiling, *Tissue Antigens* 2009, 74, 62–67.
- 75- Maureen P. Martin, George Nelson, Jeong-Hee Lee, Fawnda Pellett, Xiaojiang Gao, Judith Wade, Michael J. Wilson, John, Trowsdale, Dafna Gladman and Mary Carrington, Cutting Edge: Susceptibility to Psoriatic Arthritis: Influence of Activating *Killer Ig-Like Receptor* Genes in the Absence of Specific HLA-C Alleles, *J. Immunol.* 2002;169;2818-2822
- 76- Fionnuala Williams, Ashley Meenagh, Carole Sleator, Daniel Cook, Marcelo Fernandez-Vina, Anne M. Bowcock, and Derek Middleton, Activating Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Gene KIR2DS1 Is Associated With Psoriatic Arthritis, *Human Immunology*, 2005, **66**, 836–841
- 77- Carlos Lopez-Larrea, Miguel Angel Blanco-Gelaz, Juan Carlos Torre-Alonso, Jacome Bruges Armas, Beatriz Suarez-Alvarez, Laura Pruneda, Ana Rita Couto, Segundo Gonzalez, Antonio Lopez-Vázquez, Jesus Martinez-Borra, Contribution of KIR3DL1/3DS1 to ankylosing spondylitis in human leukocyte antigen-B27 Caucasian populations, *Arthritis Research & Therapy* 2006, **8**:R101 (doi:10.1186/ar1988)
- 78- TANJA MOMOT, MD; REINHOLD E. SCHMIDT, letters to the editor, Regulation of Killer Immunoglobulin-like Receptors in Systemic Lupus Erythematosus, *The Journal of Rheumatology* 2006; 1029,33:5
- 79- By Jeng-Hsien Yen, Brenda E. Moore, Takako Nakajima, Dirk Scholl, Daniel J. Schaid, Cornelia M. Weyand, Jörg J. Goronzy, Major Histocompatibility Complex Class I–recognizing Receptors Are Disease Risk Genes in Rheumatoid Arthritis, *J. Exp. Med*, 2001, Volume 193, Number 10, 1159–1167
- 80- Toshiaki Kogure, Takeshi Tatsumi, Atsushi Niizawa, Hiroshi Fujinaga, Tomoyuki Ito, Yutaka Shimada, Katsutoshi Terasawa, No Correlation Exists between Disease Activity and the Expression of Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors in Patients with Rheumatoid Arthritis, *Mediators of Inflammation* 2007, Article ID 65179, 10.1155/2007/65179
- 81- Risa Miyashita, Naoyuki Tsuchiya, Toshio Yabe, Shigeto Kobayashi, Hiroshi Hashimoto, Shoichi Ozaki, Katsushi Tokunaga, Association of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotypes With Microscopic Polyangiitis, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* , March 2006, Vol. 54, No. 3, pp 992–997
- 82- T. Momot, S. Koch, N. Hunzelmann, T. Krieg, K. Ulbricht, R. E. Schmidt, T. Witte, Association of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors With Scleroderma, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, May 2004, Vol. 50, No. 5, pp 1561–1565
- 83- A. T. Chan, S. D. Kollnberger, L. R. Wedderburn, P. Bowness³, Expansion and Enhanced Survival of Natural Killer Cells Expressing the Killer Immunoglobulin-Like Receptor KIR3DL2 in Spondylarthritis, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, November 2005, Vol. 52, No. 11, pp 3586–3595
- 84- George W. Nelson, Maureen P. Martin, Dafna Gladman, Judith Wade, John Trowsdale, Mary Carrington, Cutting Edge: 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;4273-4276

85- Clair M. Gardiner, Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why, *International Journal of Immunogenetics*, 2007, **35**, 1–8

86- Yen, J.H., B.E. Moore, T. Nakajima, D. Scholl, D.J. Schaid, C.M. Weyand, and J.J.Goronzy. Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.* 2001, 193:1159–1167.

87- Smita Kulkarnia, Maureen P. Martinb, Mary Carrington, The Yin and Yang of *HLA* and *KIR* in human disease *Seminars in Immunology* 20, 2008, 343–352

88- Naumova, E., A. Mihaylova, K. Stoitchkov, M. Ivanova, L. Quin, and M. Toneva. Genetic polymorphism of NK receptors and their ligands in melanoma patients: prevalence of inhibitory over activating signals. *Cancer Immunol. Immunother.* 2005, 54:172–178.

89- Sumati Rajagopalan and Eric O. Long, Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease, *JEM*, April 4, Vol. 201, No. 7, 2005 1025–1029