

T1023

I.C.
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

TÜRK ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HLA DEĞERLENDİRMESİ

T1023 /1-1

Uzmanlık Tezi

*Dr. Demet İŞ
Antalya, 1996*

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkezi Kütüphane

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde benden desteklerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan, tez hocam Sayın Prof.Dr.Aker AKYOKUŞ'a, yetişmemde katkıları olan Sayın Prof.DR Mehmet.İ.ARMAN, Sayın Doç.Dr.Tiraje TUNCER ve Sayın Doç.Dr.Bülent BÜTÜN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, çalışmalarımda büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr. Olcay YEĞİN'e, Sayın Doç.Dr.Taha KARAMAN'a, klinikteki çalışma arkadaşlarıma ve kliniğimize fizyoterapistlerine teşekkür ederim.

Dr.Demet iş

Antalya-1996

İ Ç İ N D E K İ L E R

	SAYFA -----
GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 3
GENEL BİLGİLER	4 - 23
MATERYAL VE METOD	24 - 29
BULGULAR	30 - 56
TARTIŞMA	57 - 70
SONUÇLAR	71 - 73
ÖZET	74
KAYNAKLAR	75 - 89

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), erişkinlerde, özellikle kadınlarda görülen kronik, inflamatuvar, nonpürülan, remisyon ve eksezerbasyonlarla seyreden, diartrodial eklemlerde sinovitis şeklinde başlayan, simetrik olarak tutan, eklemlerde büyük deformiteler, ankilozlar yapan, iç organların daha az tutulduğu bir lökomotor sistem hastalığıdır (16,65).

Her yaşta, ancak en sık 20-40 yaşlarında ortaya çıkmakla birlikte çok ileri yaşlarda veya gençlerde başlaması da hiç seyrek değildir. Kadınlar bu hastalığa erkeklerden 2/3 defa daha sık tutulurlar (16,53,106).

İngilizce, İnsan Lökositleri Grup-A anlamındaki Human Leukocyte group-A kelimelerinin baş harfleri kullanılarak, HLA adıyla adlandırılan antigen, çok sayıda ve her biri birçok allel taşıyan, genetik loküsler içeren bir kromozom bölgesinin yönetimi altında bulunan, bir grup doku antijenidir (52,100). Organ ve doku nakillerinde görülen, red olayıyla ilgili olan bu antijen, aynı zamanda, immunolojik niteliği olmayan çok sayıda rahatsızlığın prevalansı hakkında bizlere bilgi de verebilmektedir (17,112). HLA isimli bu antijenler, birbiriyle yakın ilişkide bulunan ve hep birlikte, başlıca, doku uyuma kompleksi (Major Histocompatibility Complex) (MHC), olarak adlandırılan bir gen kompleksinin denetimi altında

bulunmaktadır. HLA genleri, 6. kromozomun kısa koluna yerleşmiş bir dizi genlerden oluşmuş MHC tarafından kodlanmaktadır (15,16,17,52,65,76,112).

MHC, klas-1, klas-2, klas-3 olmak üzere, yapı ve fonksiyonları farklı 3 bölgeden oluşur. Klas-1 genleri B,C ve A loküslerinden, klas-2 genleride DP, DQ ve DR loküslerinden oluşurlar (17,77,112).

Klas-1 ve klas-2 bölgeleri arasında, kompleman sisteminin C4, C2 ve Faktör B komponentleri, steroid-21 hidroksilaz A ve B genlerini kodlayan klas-3 bölgesi yer alır.

Farklı MHC haplotipleri, partiküler antijenlere, farklı yanıtlar verirler. Bu etki tamamen antijene spesifiktir. Yani belli bir antijene zayıf immun yanıt veren bir konak, başka antijenlere güçlü yanıtlar oluşturabilir. Böylece, bu genlerin kişilerde bazı hastalıklara karşı direnç veya duyarlılığın oluşmasında rolleri olduğu, bu hastalıklarla belirli MHC yüzey antijenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (112). Örneğin, hastalığın popülasyondaki genel dağılımı ile karşılaştırıldığında; HLA-B 27 antijeni taşıyanlarda Ankilozan Spondilit 85 defa, Reiter Sendromu 48 defa daha sık görülmektedir (112).

Son zamanlarda moleküler biyolojik düzeydeki bazı ayrıntılı çalışmaların sonuçları, aslında kişiyi hastalığa elverişli kılan genlerin bulunmadığını sadece elverişli kılan gen sekanslarının (Epitopların) bulunduğunu gösterir yöndedir. Örneğin Romatoid Artiritli hastaların % 70 kadarı

HLA DR-4 tipini taşırlar ama hepsi değil (112).

RA'lılere birinci derecede akrabalarda, RA'e daha sık rastlanmaktadır (34,65,75,97). Tek yumurta ikizlerinde genel popölasyona oranla yine RA daha sık görölmektedir (37,40,48,97). Yapılan alışmalarda RA ile DR-4 arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmasına dayanarak, birçok araştırıcı RA oluşmasında immunogenetik faktörlerin rolü üzerinde durmuşlardır. HLA DR-4'ün birçok toplum, ırk ve etnik grupta RA ile birarada görölmesi bu kavramı genişletmektedir.

Değişik ölkelere, sahalara ve etnik gruplara ait RA-HLA ilişkisi ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Türk RA'lılerde HLA durumunu gösteren bir yayına literatürde rastlamadık. Bu nedenle Türk RA'lılerde HLA durumunu saptamak ve bu konuda literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Romatoid artrit (RA) terimi tarihte ilk kez 1858 de Sir Alfred GARROD tarafından, bu hastalığı diğer romatizmal hastalıklardan ayırmak için kullanmıştır (97). Bu tarihten önceki literatürde RA tanımına ait izlere rastlanmamıştır. Geçmişe ait hastalık bulgularına kaynaklık eden kutsal kitap tanımlamaları, ayrıntılı sanatsal resimlerde, Mısır mumyalarında, iskeletlerde RA'e rastlanmamıştır.

Hastalığın ilk tanımı Dr.Landre-Beauvais'e aittir. Daha sonraları hastalık, Sauvages (1763) ve Heberden tarafından daha ayrıntılı tanımlanmıştır.

Banantyne (1896) hastalığın patolojisi üzerine çalışmalar yapmış ve osteoartrozdan farklılıklarını tanımlamıştır. Strongeways (1907) ve Buachard (1891) tarafından patolojik olayların temelinde enfeksiyon olduğu öne sürülmüştür.

Etiyolojisinde fokal odak teorisi ilk olarak William Hunter (1901), daha sonra Sir William Willcox (1935) tarafından yayınlanmıştır.

RA ve buna benzer hastalıkların immunolojik olarak incelenmesi ile "Rheumatoid factor" (RF) ortaya çıkmıştır (Waalder 1940, Rose ve arkadaşları 1948).

1958'de Dausset'in histokompatibilite sistemini

bulmasıyla, bu konu RA etiyolojisi araştırmalarına girmiştir. Bu alanda kaydedilen ilerlemelerle, RA'in oluşumunda genetiğın rolü hergün biraz daha aydınlanmaktadır. Ayrıca, RA etiyolojisini araştırmak için kompleman , immun kompleksler, hücre immunitesi, mikrobiyolojik zemin üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır (106).

Yıllarca çeşitli mesleki kuruluşları tarafından RA teşhis kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. En sık olarak, 1958 de Ropes tarafından dñzenlenen Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler daha sonraları modifiye edilmişlerdir (Modifiye Roma Kriterleri, New York Kriterleri gibi) (97).

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, erişkinlerde, özellikle kadınlarda görñlen kronik, inflamatuvar, nonpürñlan, remisyon ve eksaserabasyonlarla seyreden, diartrodial eklemlerde sinovitis şeklinde başlayan, simetrik tutan, eklemlerde büyük deformiteler, ankilozlar yapan, iç organların daha az tutulduğu bir lñkomotor sistem hastalığıdır (16,65).

Her yaşta, ancak en sık 20-40 yaşlarında ortaya çıkmakla birlikte çok ileri yaşlarda veya gençlerde başlaması da hiç seyrek değıldir. Kadınlar bu hastalığa erkeklerden 2/3 defa daha sık tutulurlar (16,53,106).

Değışik toplumlarda yapılan çalışmalarda RA sıklığı % 1-3 arasında bulunmuştur (12,16,21,76,97).

RA akut veya sinsli, monoartiküler veya poliartiküler başlayabilir. Ortalama başlama yaşı 40 tır (16,21,97).

ETYOLOJİ

RA'in etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda birçok teoriler ortaya atılmış, birçok predispozan faktörler üzerinde durulmuştur. Bugün enfeksiyon, metabolik, endokrin, nutrisyonel, coğrafik, mesleki ve psikolojik etkenlerin tetiği çeken faktörler olduğu kabul edilmiş durumdadır. Günümüzde en geçerli teori, henüz bilinmeyen bir yangı ajanının genetik olarak uygun zemin taşıyan kişilerde bir dizi immunolojik olayları başlattığıdır (16,53,65,76,106)

Ağır ruhsal travmaların ve gebeliğin, hastalığın başlangıcında veya alevlenmesinde rol oynadığı gözlemleri vardır. Bilinmeyen nedenle RA, doğumu izleyen aylarda daha sık görülmektedir. Bunun yanında gebelik, hastada remisyona neden olmaktadır (16,97,106).

RA'lıların eklemlerinde ve kanında devamlı bulunan bir mikroorganizma tespit edilemediğinden, etyolojide enfeksiyonun rol oynadığı düşünülmekle beraber kesin bir kanıt elde edilememiştir. Corynebacterium difteri, mycoplasma, rubella, parvo virus, Epstein Barr virusu (EBV) ve hepatit-B virusunun sinovyal sıvıdan izolasyonu veya bunlara karşı gelişmiş antikorların tesbiti, Cl. Perfringensin RA'lı hastaların fekal florasında diğer popülasyona göre

artmış olması, etyolojide enfeksiyon ajanların rol oynayabileceğini düşündürmüştür (21,97,117). Ancak bugüne dek hiçbir mikroorganizma veya onun alt yapısına olağan dışı sıklıkta rastlanmamıştır. Buna rağmen araştırmacıları yangı ajanı aramağa iten neden, bazı hayvan örneklerinde (Domuzlarda) yangı ajanlarının aynen romatoid artiritteki gibi kronik bir sinovit yapmasıdır. Bu hayvan örneklerinde de kronik sinovit başladıktan bir süre sonra yangı ajanı tümüyle yok olmakta, ancak başlattığı olaylar sürüp gitmektedir(106). RA ile EBV arasında ilişki olduğu üzerinde durulmaktadır. RA'lı hastaların serumunda, EBV içeren insan lenfoblastoid doku kültüründen elde edilen nükleer antijen için spesifik presipitasyon veren antikorlar sık bulunmaktadır. EBV, B hücrelerinin RF yapmasına neden olabileceği düşünülmektedir, ancak buna ait kesin delil yoktur (16,88,91).

RA'de kalıtsal konakçı faktörünün özellikle seropozitif RA'de önemli olduğunu veya seronegatif hastalıkta kalıtsallığın bu derece önemli olmadığını veya tersini savunanlar vardır. Özellikle seropozitif eroziv hastalığı olan beyazlarda RA'in familyal oluşu daha sıktır. RA'lılere birinci derecede akrabalarda,RA'e daha sık rastlanmaktadır (34,65,75,97). Tek yumurta ikizlerinde genel popülasyona oranla yine RA daha sık görülmektedir (37,40,48,97). Yapılan çalışmalarda RA ile DR-4 arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmasına dayanarak, birçok araştırmacı RA oluşmasında immunogenetik faktörlerin rolü üzerinde durmuşlardır. HLA DR-4'ün birçok toplum, ırk ve etnik grupta RA ile birarada

görülmesi bu kavramı genişletmektedir. Eğer RA sadece genetik geçişe bağlı olsaydı, eşlerden birinde RA olan monozigotik ikizlerin diğerinde de %100 RA olması beklenirdi. Oysa bu oran %30-34 arasındadır (37,40). Bu da, genetik geçişin, RA etyolojisindeki rol oranını göstermektedir. Demekki %70, genetik dışı sebepler vardır (37,40). Ayrıca, dizigotik ikizlerde, eşlerden birinde RA bulunması durumunda, diğer eşte RA görülme sıklığı %5-7 dir (37,40). RA'ya genetik temel sağladığı ifade edilem DR4'ün bulunmadığı RA'lı oranıda %30-50 dir (8,50,85). Bunlar göz önüne alınınca, şunu söyleyebiliriz ki, kalıtsal faktörler, hastalığı başlatan bilinmeyen bir çevresel faktöre, örneğin bir virusa karşı genetik duyarlılığı artırmaktadır.

PATOGENEZ

RA patogenezinde, IgG'ye karşı IgG, IgM, IgA yapısında otoantikor gelişmesi ile bir dizi olay başlar. Ancak, IgG'yi antijenik hale getirenin ne olduğu bilinmemektedir(16,77). IgM yapısında oluşan otoantikörlara klasik olarak Romatoid faktör (RF) denir. Ig G, kendisine karşı oluşan IgM yapısındaki antikörla birleşerek immün kompleksler oluşturur. Bu komplekslerde sinovyal dokuda ve sinovyal sıvıda alternatif (Properdin) kompleman sistemini aktive ederler. Kompleman aktivasyonu, bir seri inflamatuvar olay başlatır, örneğin histamin salgısı, PMN ve mononükleer hücreler için kemotaktik

faktörler oluşması ve membran tahribi sonucu hücre lizisi. Bunun sonucu sinovya lökositler hücum eder. İnflamatuar hücrelerin oluşturduğu prostogandin (PG) ve lokotrienler bu iltihabi olayda büyük rol oynarlar. Ayrıca, lökositlerden sinoviaya dökülen aktive lizozomlar ve bunların enzimleri inflamasyonu daha da büyütür ve sinoviada proliferatif yanıt başlatır. Sinoviadaki mononükleer infiltrat, perivasküler yardımcı T hücreleri ve interstisyel supressör T hücreleri, B lenfositleri, lenfoblast, plazmositler ve makrofajlar içerir. Bu hücrelerin immunolojik etkileşimleri lenfokinler sağlar. Bunun sonucu sinoviada makrofajlar toplanır, immunglobulin ve RF sentezi devam eder (76,77).

Eklem kartilajındaki immun kompleksler PMN hücreleri içerir, PMN'ler proteaz ve kollajenaz salgılayarak kartilajı tahrib eder (76,77).

RA, tüm sinovyal dokuda proliferasyona yol açabilir. Prolifere olan sinovyal doku, eklem aralığına ilerleyerek villöz yapılar oluşturur. Buna PANNUS denir. Pannus, kartilaj ve subkondral kemikte yıkıma neden olur. Sinovyal dokudaki bu değişiklikler eklemlerde şişlik, sıvı toplanması, deformasyon, subluksasyon ve ankiloza kadar ilerler. Tendon kılıflarında sinovyal dokudan yapıldıkları için buralarda teno-sinovit daha sonrada tendon rüptürleri görülebilir. Tendonlarda kalınlaşma, fibrinoid dejenerasyon ve fibrozis olabilir (Tetik parmak, karpal tünel sendromu gibi) (16,53,76,77).

RA'de, antijen antikor kompleksinin enfüzyonu sonucu

orta ve küçük çaplı arterleri tutan bir vaskülit meydana gelir. Bunun sonucu olarak, kol ve bacaklarda ülserler, parmaklarda gangrenler ve vasa nervorumları tutarsa duyu bozukluklarına neden olur. RA vaskülitinin çok önemli bir özelliği böbrek, beyin gibi yaşamsal değeri büyük organları hiç tutmamasıdır. Romatoid vaskülitli hastaların kanında yüksek titrede RF bulunur (16,76,77).

RA serozaları da tutabilir. Otopside kalp lezyonları sık olmakla birlikte, klinik kalp hastalığı RA'de seyrekir. Patolojik değişiklikler kalbin üç katında da bulunabilir. Akciğerlerde plevral effüzyon, izole romatoid nodüller ve diffüz interstisiyel fibrozis olabilir (16,53,97).

KLİNİK BELİRTİLER

İlk belirtiler genellikle eklem ağrısı ve şişliktir. Bir çok eklemi birden tutabilir. Tuttuğu eklemlerde sıcaklık, şişlik, fonksiyonlarda azalma gibi yangı belirtileri bulunmasına rağmen, yangı'nın dördüncü belirtisi olan kızarıklığa pek rastlanmaz. En sık, ellerin küçük eklemleri, el bilekleri, dirsekler, omuzlar, dizler, ayak bileği ve ayakların küçük eklemleri tutulur. El ve ayakların küçük eklemlerinde simetrik poliartrit şeklinde başlaması tipiktir. İlk olarak PİP eklemlerde iç biçiminde şişlikler olabileceği gibi, el sırtında yaygın şişlikler şeklinde kendini belli eden tenosinovit şeklinde de başlayabilir. Zamanla yıkım

ilerler ve ulnar deviasyon, düğme iliği (Boutonniere), kuğu boynu (Swan neck) deformiteleri interosseöz atrofiler, MCP eklemlerde ve el bileğinde subluksasyon gözlenebilir. Hastalığın ilk belirtisi, ulnanın stiloid çıkıntısındaki ağrı olabilir. Eklemlerdeki ağrı ve sertlik veya fleksor tendon kılıflarındaki fibröz yapışıklıklar nedeniyle el parmaklarının fleksiyonu ve baş parmağın oppozisyonu yapılamaz.

RA ayaklarda da çok sık olarak ellerdekine benzer değişiklikler yapar. Subtalar eklemler çok daha sık tutulur. Çekiç parmak, halluks valgus deformitesi meydana gelebilir.

Boyun eklemi dışında omurganın diğer eklemlerini tutması çok seyrekler. Atlanto - odontoid eklem tutulumuna bağlı olarak medulla spinalise bası bulguları ortaya çıkabilir. Kriko -aritenoid eklem tutulması, yutkunurken ağrıya ve ses kısıklığına neden olabilir (16,53,106).

Yalnızca cildi tutan vaskülit olduğu gibi daha seyrek olarak malign vaskülitte gelişebilir. Orta ve küçük çaplı damarları segmental tutan, damar duvarında nekrozlar yapabilen tipinde bir vaskülitir. Kol ve bacaklarda ülserlere, parmaklarda pulpa trombozu, gangrene neden olabilir. Vasa nervorumların proliferatif bir endoarteritine bağlı olarak eldiven, çorap biçiminde duysal bozukluk yapan nöropati gelişebilir. Bazen barsaklarda enfarktüste gelişebilir (16,53).

RA'de akciğer tutulumu hemen hemen daima eklem değişikliklerinin çok belirgin olduğu, kronik hastalarda

ortaya çıkar. Ra'de plörezi, pnomokonyoz, idiyopatik interstisiyel pnmoni, pulmoner nodüller, kronik bronşit, bronşiolitis obliterans, diffüz interstisiyel pnömoni, ampiyem gibi akciğer tutulumları bildirilmektedir (16).

RA'de kalp tutulumu seyrek tir. Fakat yapılan otopsilerde, sanıldığı kadar seyrek olmadığı saptanmıştır. En sık olarak perikardial tutulum olur. Vaskülit, serözit ve nodüller sonucu kalpte değişiklikler yaparak ritm bozuklukları, ileti bozuklukları, kapak (aort, mitral) yetmezliği, konstrüktif ve tamponad bulguları ortaya çıkabilir (16).

RA'de göz tutulumuna rastlanabilir. Episklerit, kerato konjonktivitis sikka, iritis, skleromalazi görülebilir (16,53).

RA'de %20 oranında deri altı nodüllerine rastlanır (16). Çeşitli büyüklüklerde, bası altında kalan yerlerde (Özellikle olekranon çevresinde) oluşur ve 1 - 1.5 cm çapında sert, kemik yada yumuşak dokuya yapışık olurlar (16,21). RA, bursalarda da sinovial membrandakine benzer değişiklikler meydana getirebilir. Diz arkasında sinovial membranın herniasyonu ile oluşan Baker kisti en sık rastlanandır (16,53).

RA'li hastalarda bilinmeyen nedenle kemik yapamama durumu vardır. Kemik yapımındaki bu yetersizlik, ayırıcı tanıda önemlidir. RA'de tipik periartiküler osteoporoz görülür. Hastalığın kendisinin neden olduğu osteoporozun dışında, tedavi için verilen kortikosteroidlerin etkisiyle

ikinci bir osteoporoz gelişebilir (16,53).

ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUAR BULGULARI

RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda kronik hastalık anemisi bulunur. Normokrom, bazen hafif hipokrom-normositer, bazende hafif mikrositer bir anemi vardır. Bu anemi orta şiddettedir. Hemoglobinin 9 gr.ın altına düşmesi pek görülmez. Serumda demir biraz azalmış olup, demir bağlama kapasitesi normal veya biraz düşük olabilir. RA dışında birçok hastalıktada görülebilen bu tür aneminin gerçek nedeni bilinmemektedir. Yalnızca, bilinen, demirin yeniden kullanımındaki bozukluktur. Ayrıca, hastaların aldıkları steroidler ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların etkisi sonucu, sindirim sistemi yoluyla kaybedilen kanın, demir eksikliği anemisine götürebileceği unutulmamalıdır (16,21).

Lökosit sayısı normaldir veya PML'de hafif yükselme olabilir. Lökopeni nadirdir. Hastalık aktivasyonunda lökositoz ve trombositoz görülebilir. Yine hastalığın aktif olduğu dönemlerde akut faz reaktanlarından olan ESR ve CRP yükselir. Serum protein elektroforezinde alfa 2 fibrinojen ve gama globulinlerde artma, albuminde azalma vardır.

RA'de RF Ortalama % 80 (%53-%80) oranında pozitifdir (16,21,39,53,62,70,76).

ANA, RA'lı hastalarda ortalama % 10-15 (%7.1-%33) oranında pozitif olarak bulunmaktadır (7,16,21,53,62,76,106).

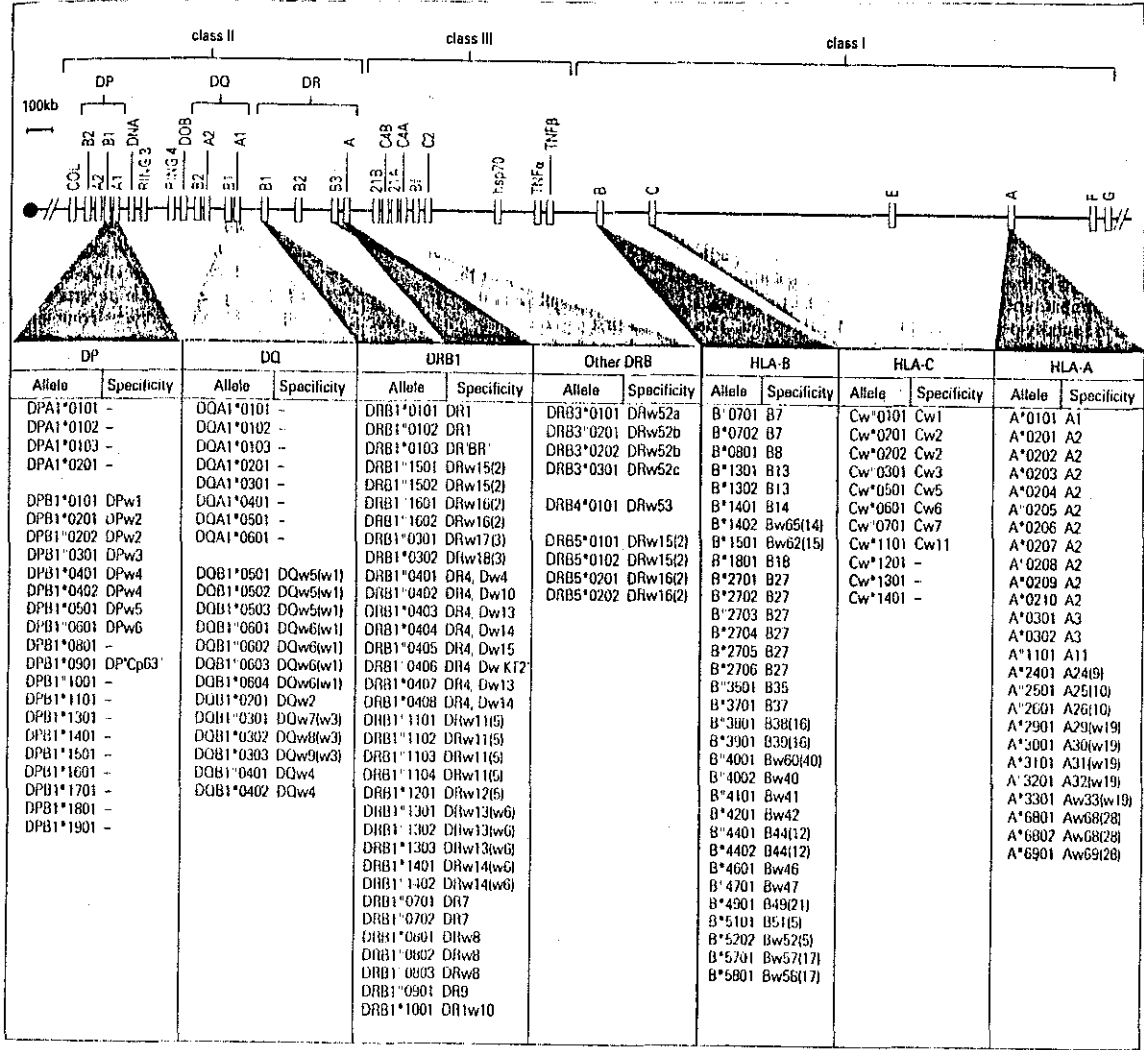
Serumda kompleman normal veya hafif yükselir.

HUMAN LEUKOCYTE GROUP-A (HLA)

HLA, çok sayıda ve her biri birçok allel taşıyan, genetik loküsler içeren bir kromozom bölgesinin yönetimi altında bulunan, bir grup doku antijenidir (52,100). Organ ve doku nakillerinde görülen, red olayıyla ilgili olan bu antijen, aynı zamanda, immunolojik niteliği olmayan çok sayıda rahatsızlığın prevalansı hakkında bizlere bilgi de verebilmektedir (17,112). Kalıtım açısından birbirleriyle ilişkili olan bu antijen grubuna karşı verilen bağışıklık yanıtı, organ transplantasyonlarında görülen hemen bütün red olaylarının başlıca nedenini oluşturmaktadır (17,112).

İngilizce İnsan Lokositleri Grub-A anlamındaki Human Leukocyte group-A kelimelerinin baş harfleri kullanılarak, HLA adıyla adlandırılan bu antijenler, birbirleriyle yakın ilişkide bulunan ve hep birlikte, başlıca, doku uyuma kompleksi (Major Histocompatibility Complex)(MHC), olarak adlandırılan bir gen kompleksinin denetimi altında bulunmaktadır. HLA genleri, 6. kromozomun kısa kolundaki bir dizi genlerden oluşmuş MHC tarafından kodlanmaktadır (Liste 1) (15,17,52,65,76,112). MHC antijenleri % 97 - 98 oranında blok olarak geçiş gösterir. bu blok haline Haplotip denmektedir (65,112). Genetik geçiş, resessiv veya dominant olabilmektedir (22).

LİSTE 1: 6.KROMOZOM ÜZERİNDEKİ MHC BÖLGESİNİN GEN ORGANİZASYONU



MHC, 6. kromozom kısa koluna lokalizedir (sol taraftaki sentromeri sembolize eden şekile göre düşünülünce). HLA genleri, Klas I ve Klas II olarak iki bölgeye ayrılır. Klas II genlerinin bazıları yalancı gendir ve ortaya çıkardığı özellikler bilinmemektedir. Klas II genleri, dimerize alfa ve beta zincirlerini sentezletir. Bunlara majör Klas II proteinleri denir ve DP, DQ, DRB1, DRB3 olarak sıralanırlar. HLA dışında kalan Klas III bölgesi, önemli kompleman elemanlarını (C4B, C4A, properdin faktör B (Bf)), 21-hidroksilaz (21B, 21A), heat şok proteini (hsp 70) ve tümör nekrozis faktörü (TNF-alfa, TNF-beta) sentezleten bölgeleri içerir. Bu bölgedeki diğer HLA dışı genler, kollajen geni (COL), RING3 ve RING4 genleridir.

HLA bölgesinin ürettiği proteinler yüksek derecede polimorfiktir.

Listede, bugüne dek ve tespit edilen polimorfik Klas I Klas II alelleri ve kullanılmış isimlendirmeler gösterilmiştir.

MHC, klas-1, klas-2, klas-3 olmak üzere, yapı ve fonksiyonları farklı 3 bölgeden oluşur. Klas-1 genleri B,C ve A loküslerinden, segmentin sentromere daha yakın yerinde bulunur. Klas-2 genleride DP, DQ ve DR loküslerinden oluşurlar (17,77,112). Çok yeni olarak, MHC klas-1 ailesi içinde HLA-A, B,C den başka HLA-E, F ve G moleküllerini kodlayan loküsler bulunmuştur. Her loküste 2 allel gen bulunur. Bu alleller numaralarla ifade edilirler. (HLA B 27, HLA-DR 4 gibi). Eğer bu genler henüz resmen kabul edilmemişlerse, ayrıca bir W (Workshop) harfi ilavesiyle işaretlenirler (HLA-Bw 16 gibi) (112).

Klas-1 ve klas-2 bölgeleri arasında, kompleman sisteminin C4, C2 ve Faktör B komponentlerin, Steroid-21 hidroksilaz A ve B genlerini kodlayan klas-3 bölgesi yer alır (112).

Klas-1 ve klas-2 antiijenlerinin işlevleri birbirinden farklı ancak çok yakın ilişkilidir. Yapıları büyük oranda benzerlik gösterir, aynı ata genden evrimleşmişlerdir. Her ikisinde glikoprotein yapısındadır (112,53). Genel olarak klas-1 molekülleri, antiijenleri, CD 8 olarak adlandırılan sitotoksik T lenfositlerine sunarken, klas-2 molekülleri, antiijeni, CD 4 olarak adlandırılan yardımcı T lenfositlerine sunarlar (15,76,112). Bağışıklık yanıtının oluşabilmesi için antiijenin MHC ürünlerine bağlanması ve bu kompleksin T lenfositleri tarafından yabancı olarak tanınması gerekir. Bu durumda HLA molekülü immunojenik peptidler için bir reseptör olmaktadır. Henüz antiijenin HLA'ya bağlanma düzeni

çözümlememiştir (15,76,112).

HLA klas-1 yüzey antiijenleri, birbirine non-kovalen bağlarla bağlı bir alfa polipeptid zinciri ile kısa beta-2 mikroglobulin zincirinden oluşurlar. Bu moleküller, hidrofobik kuyruk bölgeleri ile hücre membranına gömülmüşler, glikozillenmiş hidrofilik bölgeleri ile de hücre dışına doğru uzanmışlardır (112).

Klas-1 antiijenlerinin başlıca işlevleri, CD-3 CD-8 (Baskılayıcı/Sitotoksik T hücresi) hücreleri ile yüzeyinde bulunduğu hücre arasında etkileşimi ve antiijenin tanınmasını sağlamaktadır. Örneğin viral antiijenlerin sitotoksik T hücrelerine sunulmasında önemli rol oynar. Bazı sitotoksik T hücreleri, ancak hedef hücreleri klas-1 antiijenini tanıyorlarsa etkin olabilirler (112).

Klas-1 antiijenleri kırmızı küreler dışında, retikülositler dahil olmak üzere hemen bütün çekirdekli kan hücrelerinde ve somatik hücrelerle trombositlerde gösterilmiştir. Bu antiijenler kornea endotelinde, MSS nöronlarında, pankreasta, parotisın asiner hücrelerinde ve villöz trofoblastlarda bulunamamıştır (112).

Klas-2 antiijenleri : HLA-D, DR, DQ ve DP olarak üç alt grup halinde sınıflandırılmaktadır (15,17,53,63,65,77,112). İnsanda DR, DQ, DP den başka klas-2 ürünlerinin de olduğunu biyokimyasal delilleri vardır. Ayrıca HLA klas-2 bölgesinde, kendisine ait mRNA'sı gösterilmiştir (112).

HLA-D bölgesi, alfa ve beta polipeptidleri, hücre yüzeyine yerleşen DR lokus kodları DR1-DR15, DRw52-DRw53

olmak üzere 2 gruptur. Bu bölgede 3 adet polimorfik beta zincir geni vardır. 1 tanede non-polimorfik DR alfa zincir geni bulunur. DR beta1 geni, DR1-DR15 antijen proteinlerini kodlar, DR beta3 geni ise DRw52-DRw53 antijen proteinlerini kodlar. DR beta3 geni fazla polimorfik olmadığı için insanlarda sık rastlanır. Beta1 geni ise polimorfiktir. Bu polimorfizm, "Hypervariable Region; (HVR)" denen çok değişken olan 70-74. amino asit sıralamasındaki değişiklikten dolayı olur (15,65,88).

Bu kısımdaki genler alfa ve beta isimli 2 farklı sınıf halinde bulunurlar ve 7 beta, 5 alfa geni gösterilmiştir (15,53,63,65,88). Klas-2 genlerince üretilen proteinler hücre yüzeyinde bulunurlar ve 1 alfa, 1 beta dan oluşurlar. Birbirlerine non -kovalen bağlarla bağlanmışlardır (15,53,65,88).

Klas-2 antijenlerinin immun sistemde çok önemli işlevleri vardır.

1-Timik epitel hücrelerinde bulunmaları yoluyla T lenfosit repertuvarının oluşumu ve kendi antijenlerine yanıt veren (self reaktif) T lenfositlerinin elenmesinde rol alırlar.

2-Çevreden edinilmiş yabancı antijenlerin CD-4 yardımcı T lenfositlerine sunuluşu ile immun yanıtın başlatılmasına aracılık ederler.

3-Pek çok antijene karşı yüksek yada düşük immun yanıt fenotipini belirler. Değişik klas-2 antijenlerinin, antijenlere karşı farklı afiniteye sahip olması veya T hücre

reseptörünün bunu tanımasındaki değişkenlik, kişiler arasındaki immun yanıt farklılıklarını açıklayabilir. Eğer bir kimsenin MHC antijenleri belirli bir peptidle birleşemiyorsa, o kişi o peptide immun yanıt veremez.

4-Karışık lenfosit kültürü ve greft atılımının tetiğini çeken önemli antijenlerdir. Karışık lenfosit kültürü (MLC) de temelde DR'ye karşı ise de DQ ve DP antijenleride katkıda bulunmaktadır.

5-Transmembran sinyal oluşturma işlevi ve bazı antijenlere reseptör görevi yapması üzerinde de durulmaktadır (97,112).

Klas-2 antijenleri en fazla B lenfosit, T blast ve viral ajanlarla enfekte T hücrelerinde kendini gösterir. Antijen sunan hücreler, dendritik hücre, doku makrofajları, langerhans hücresi, renal glomerüler hücreler, hemopoetik hücreler ve bazı tümör (Melanoma, glioma) hücrelerinde de bulunmaktadır (15,63,65,88,112).

DR, DP, DQ yüzey antijenlerinin bulunma sıklığı, hücreden hücreye olduğu gibi, çeşitli endüktörlere (IL-2 veya gama interferon) bağlı olarak aynı hücre içinde de değişebilmektedir. HLA klas-2 moleküllerinin, bulunmamaları gereken yerde neden ortaya çıktıkları üzerine yapılan çalışmalarda; gama interferonun hücre yüzeyindeki HLA DR-4 moleküllerinin ekspresyonunu stimüle ettiği ortaya çıkmıştır. Bu antijenlerin hücre yüzeyinde görülmeye başlaması bazı oto immün hastalıkların patogenezinde temel mekanizma olarak düşünülmektedir. Örneğin iltihabi yanıt sırasında ortaya

çıkan dokuya özgü antijenlerin , uyarı sonucu (Gama interferon gibi) çıkan klas-2 antijenleri ile birlikte sunulması yardımcı T lenfositlerini uyararak, o dokuya yönelik oto immün yanıtı neden olabilir. Graves hastalığı ve Tip-1 DM hastalığından bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (15,63,65,76,88,112).

Farklı MHC haplotipleri, partiküler antijenlere, farklı yanıtlar verirler. Bu etki tamamen antijene spesifiktir. Yani belli bir antijene zayıf immün yanıt veren bir konak, başka antijenlere güçlü yanıtlar oluşturabilir. Böylece, bu genlerin kişilerde bazı hastalıklara karşı direnç veya duyarlılığın oluşmasında rolleri olduğu, bu hastalıklarla belirli MHC yüzey antijenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (112). Örneğin, hastalığın popülasyondaki genel dağılımı ile karşılaştırıldığında; HLA-B 27 antijeni taşıyanlarda Ankilozan Spondilit 85 defa, Reiter Sendromu 48 defa daha sık görülmektedir (112).

Son zamanlarda moleküler biyolojik düzeydeki bazı ayrıntılı çalışmaların sonuçları, aslında kişiyi hastalığa elverişli kılan genlerin bulunmadığını sadece elverişli kılan gen sekanslarının (Epitopların) bulunduğunu gösterir yöndedir. Örneğin Romatoid Artritli hastaların % 70 kadarı HLA DR-4 tipini taşırlar ama hepsi değil (112).

Klas-3 antijenleri : MHC nin klas-3 genlerinin kodladığı ürünler bazı kompleman komponentleridir. Bunlar C-2, fakör B, C-4, C-4B dir. Ayrıca steroid-21 hidroksilaz A ve B genleride bu bölgededir (17,53,112).

İnsanda klas-1 bölgesinde HLA-B, sonra klas-3 lokusu, klas-2 bölgesinde ise HLA-DR en polimorfik olan bölgelerdir(112).

ROMATOİD ARTİRİT VE HLA

Bugün RA'lı hastaların yakın akrabaları ve monozigot ikizler arasında RA'e veya diğer bağ dokusu hastalıklarına yakalanma riskinin, ailesinde RA bulunmayanlara oranla daha yüksek olduğu kabul edilmektedir (34,37,40,48,65,75,97). Genetik predispozisyon için en iyi kanıt MHC'nin klas-2 genlerindeki HLA DR, DQ, DP loküslerinin araştırılması sonucu elde edilmiştir. RA'de içeren çoğu hastalıklara yatkınlık bu immun yanıt genleriyle tesbit edilebilir görünmektedir (112).

RA araştırmalarında kullanılan epidemiyolojik metodlar klinik tanıda önemli rol oynar. 6. kromozomun kısa kolunda bulunan, MHC'nin bir allelli olan HLA DR-4'ün, hastalığın etyolojisine önemli bir genetik katkısının bulunduğu bugün açıkça bilinmektedir (2,3,7,8,13,14,15,18,22,24,32,33,34,36,37,39,40,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,55,56,57,59,62,63,64,65,66,68,70,72,73,75,76,78,79,80,81,82,84,85,86,87,88,89,90,93,94,96,97,98,99,101,102,107,108,110,114,115,116,121,122). DR-4 pozitif bireylerde RA gelişimi için relativ risk normale göre birkaç kez daha fazladır. Fakat DR-4 pozitif bireylerin yalnızca bir kısmını etkilemektedir. Niçin bütün DR-4 pozitif bireylerde hassasiyet eşit değildir, niçin RA'lı hastaların önemli bir kısmı DR-4 den farklı bir haplotipe

sahiptir henüz kesin olarak açığa çıkarılamamıştır. Ancak şöyle bir yorum getirilebilmektedir; belli bir genetik yapısı olan kimseler, RA yapan ajan veya ajanlarla karşılaştıklarında , diğer koşullarda uygunsa RA oluşmaktadır (16,65,76,77,106).

Yapılan çalışmalarda RA ile DR-4 arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmasına dayanarak, birçok araştırmacı RA oluşmasında immunogenetik faktörlerin rolü üzerinde durmuşlardır. DR4'ün daha ayrıntılı olarak yapılan alt grup çalışmalarında DR4-Dw4, Dw10, Dw13, Dw14, Dw15 subgrupları saptanmıştır. Bunlar arasından en kuvvetli HLA-RA ilişkisi Dw4 iledir. Ayrıca Dw14 ile Dw15'te RA ile ilişkili bulunmuştur. Fakat Dw10 ve Dw13'ün RA ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (15,37,39,42,54,65,67,71,72,73,76,79,90,93,97,110,114,121). DR-4'e yakından bağlı olan bir hastalığa duyarlık geni, bazı hastalarda RA oluşmasını etkilemektedir. HLA DR-4'ün birden fazla ırk grubunda RA ile birarada görülmesi bu kavramı genişletmektedir. Ancak RA'lıların yaklaşık %30'unda DR-4 grubunun bulunmayışı, diğer genetik faktörlerin ve patojenik mekanizmaların RA'de rol aldığını göstermektedir (16,40,77).

RA'de HLA DR-4 sıklığının arttığı birçok yazarlarca bildirilmiştir. RA'li hastaların ortalama %65-70 (%20.5-%84), kontrollerin ise ortalama %25-30 (%4.6-%46) kadarında DR-4 pozitif bulunmaktadır (2,3,7,8,13,14,15,18,22,24,32,33,34,36,37,39,40,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,55,56,57,59,62,63,64,65,66,68,70,72,73,75,76,78,79,80,81,82,84,85,86,87,88,89,90,93,94,96,97,98,99,101,102,107,108,110,114,115,116,121,

122). Bazı yazarlar hem RF pozitif, hem de RF negatif RA'li hastalarda DR-4 grubunun daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Bazı çalışma sonuçlarına göre, sero-pozitif RA'li hastalarda DR-4 sıklığı önemli oranda artmış olduğu bildirilmektedir (6). DR-4, ailesinde RA olanlarda daha sıktır (34,75,97,65).

Ayrıca, RA'de DR-4 sıklığı, ırklara ve bölgelere göre bazı farklar göstermektedir (59,92,97). Örneğin Hintli, İsrail'li Yahudi, Meksika'lı Mestizo, Tlingit ve Yakima Kızılderili, Singapur'lu Çinli, Yunanlı, Şili'li ve İtalyan RA'li hastalarda DR-4 sıklığı, kontrollere göre yüksek bulunmamıştır (5,10,11,15,20,28,30,31,37,38,60,61,69,80,88,97,110,119).

HLA DR-4'ün, özellikle sistemik ve ekstra-artiküler bulgularla sıklıkla birlikte görüldüğü bildirilmektedir (55). HLA DR-4 negatif RA'li hastalarla, pozitif olanlar karşılaştırıldığında; eklemler daha çok şişmiş, Ritchie artiküler indeks skoru daha yüksek, radyolojik bulguların daha fazla olduğu bildirilmektedir (2,15,65). DR-4 ile birlikte progresif ve destrüktif bir artrit görüldüğünü söyleyebiliriz. DR-4'ün varlığı ağır eroziv bir artrite, ekstra-artiküler belirtilere ve sero-pozitifliğe yol açmaktadır (16).

DR4 Dw-4 pozitif homozigot bireylerde ve DR Dw-14 alleleline sahip bireylerde artmış RA riski olduğu saptanmıştır. Ancak DW-4 için relatif risk, gerçekte DW-14'ü aşmaktadır. DW-14, RA için bağımsız bir risk faktörü değildir fakat DW-4 alleleline sahip bireyler için sinerjik

risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (15,37,39,42,54,65,67,71,72,73,76,121,79,90,93,97,110,114).

RA'de ayrıca, HLA DR-1'inde DR-4'den daha az olmak üzere duyarlılık yarattığı bildirilmektedir (2,7,11,13,14,15,20,28,37,40,45,46,49,56,65,66,76,80,81,98,99,104,122).

HLA DR-2 pozitif RA'li bireylerde, RF titresinin düşük olduğu, subkütan nodüllerin azlığı, ritchie artiküler indeks skorunun önemli derecede düşüklüğü ve ANA pozitifliğinde azalma görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda radyolojik olarak harabiyet daha az görülmüştür. Bu bulgular, HLA DR-2'nin hastalığa karşı direnç oluşturduğunu düşündürmüştür (95).

RF negatif hastalarda DR-2'nin sıklığının normal olması, RF pozitif RA'lilerde ise önemli ölçüde azalmış olması nedeniyle, DR-2 grubunun, RA'den koruyucu etkisi olduğunu savunanlar olduğu gibi, etkisinin olmadığını ileri sürenlerde vardır (8,95).

Altına yanıt vermeyen, altına bağlı toksik reaksiyonlar gelişen, şiddetli seyreden RA'li hastalarla yapılan çalışmada DR-3 alelinin belirgin olarak artmış olduğu görülmüştür (8,25,88,89,94,96), fakat bunun böyle olmadığını bildirenlerde vardır (36,105).

DQw1, anormal pulmoner disfonksiyonlularda artmış olarak bulunmuştur (120).

Genellikle DR antijenlerinin dağılımında bir seks farkı bulunamamıştır (16).

MATERYAL VE METOD

1994-95 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine çeşitli yörelerden başvuran ve geliş sırasına göre alınan, 1987 ARA kriterlerine göre RA teşhisi konulan 7 erkek ve 58 kadın Türk hasta (Toplam 65) kesitsel (Cross sectiona)1 araştırma çalışması kapsamına alındı. Juvenil Romatoid Artrit çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Her hasta için bir form hazırlandı. Anamnez alındı, fizik muayene yapıldı ve Laboratuvar testleri uygulandı.

Anamnezde yaş, cins, meslek, doğum yeri, medeni durumu, özgeçmiş, soygeçmişi, hastalık başlangıcı, süresi, ilk tutulan eklemler soruldu.

Mevcut tutulan eklemler, mevcut deformiteler, romatoid nodüller, ekstra artiküler tutulumların varlığı muayene edildi.

Laboratuvar testleri olarak; Hemogloblin, Hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit sayımları, Sedimentasyon, CRP, RF, ANA, açlık kan şekeri, BUN, Kreatinin, SGOT, SGPT, GGT, tam idrar, akciğer, el, elbilek, ayak ve servikal grafiiler istendi.

Aldığı tedaviler, tedaviye ait yan etkiler kaydedildi.

Kontrol grubu olarak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na, Dr.Tevfik DORAK ve Dr.Olcay YEĞİN tarafından 600

vakalık sağlıklı kişilerde yapılan HLA Klas 2 tipleme çalışmaları alındı (113).

Tüm hastalara HLA Klas 2 tiplemesi yapıldı. Bu tipleme, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Laboratuvarında yapıldı. Mikrolenfotoksitite tekniği kullanıldı. DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR7, DQw1, DRw52, ve DRw53 olmak üzere her hastada 9 HLA tipi çalışıldı.

Hem kontrol grubu hemde hasta grubundaki HLA çalışmaları aynı laboratuarda ve aynı yöntemle yapıldı.

Kontrol grubunda DRw52 ve DRw53, teknik nedenlerden dolayı çalışılmadı.

RF çalışması, latex fiksasyon tekniği ile yapıldı.

ANA çalışması, indirekt immün florasan tekniği ile çalışıldı.

HLA-DR Tiplendirilmesi

HLA tiplendirimi, mikrolenfotoksitite yöntemi kullanılarak serolojik olarak değerlendirildi (109). Hücrelerin separasyonu Pan-B magnetik bead (One lambda Inc. USA) kullanılarak yapıldı. 9 farklı HLA-DR antiserumu kullanıldı (DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR7, DRw52, DRw53, DQw1).

Yöntemin Hazırlanışı

3 cc EDTA, kan 1:1 PBS ile dilüe edildi. 3 cc Histopaque 1077 (Sigma) temiz bir tüpe kondu. Üzerine 1:1 PBS ile dilüe edilmiş kan yavaş yavaş konularak katmanlaştırıldı.

2500 rpm de 20 dakika santrüföj edildi. Tüpün ortaya yakın bölümünde oluşan ve lenfositleri içeren interfaz, Pastör pipeti ile alınarak başka bir tüpe konuldu. Total hacim PBS ile 10 cc'ye tamamlanarak 1500 rpm de 10 dakika santrüföj edilerek hücreler yıkandı. Hücreler 3 kez PBS ile yıkandıktan sonra hücre pelleti üzerine 1 ml medium 199 ve 1.5 ml Karboksil fluoresin diasetat (CFDA) solüsyonu (Sigma) eklenerek +4 derecede 5 dakika inkübe edildi ve hücreler 3 kez PBS ile tekrar yıkandı. Hücre pelleti üzerine Medium 199 kondu, hücreler resüspanse edildi. 100 mikrolitre Pan-B magnetik bead konularak hafifçe karıştırıldı ve oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra tüp mıknatıs ile yüzeyi birleştirilerek 10 dakika inkübe edildi. Tüp mıknatıstan uzaklaştırılmadan, içindeki medium ve bağlanmamış serbest hücreler dökülerek atıldı. Tüp çeperine yapışmış hücreler, 3 kez PBS ile aynı şekilde yıkandı. Tüp içerisine 300 mikrolitre medium 199 konularak hücreler resüspanse edildi. Hücrelerin viabilitesine Tripan blue ile bakıldı. Hücrelerin %95 canlı olduğu görüldü. Hücre sayısı 2 500 000 hücre/ml olacak şekilde ayarlandı ve Plate'teki her kuyucuğa 1 mikrolitre hücre konularak 37 derecede 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, her kuyucuğa 5 mikrolitre tavşan komplemanı eklenerek oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Daha sonra propidium Iodid (Sigma) solüsyonu ile boyanarak fluoresans mikroskobu ile değerlendirildi.

Hastalar, hastalık şiddetine göre, hafif ve ağır seyirli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu gruplandırma, şu 6 kritere göre düzenlendi.

1 - Fonksiyonel kapasite, Steinbrocker sınıflama kriterine göre ve Dutch Health Assessment Questionnaire (HAQ) kriterlerine göre değerlendirildi (122). Buna göre: RA'lı hastaların fiziksel durumu 0-3 arasında skorlandı.

a) 0.0-0.5 = Günlük yaşam aktivitesini (GYA) yerine getirmede hemen hemen hiç bir zorluk olmadan tamamen kendine yeterli olmak

b) 0.5-1.25= GYA'ni yerine getirmede minör ve hatta bazı majör zorlukla birlikte makul derecede kendine yeterli olmak

c) 1.25-2.0= GYA'ni yerine getirmede bir çok majör zorlukla birlikte hala kendine yeterli olmak

d) 2.0-3.0 = Şiddetli derecede engelli olmak

2 - El, el bileği ve ayağın radyografik değerlendirilmesinde Kellgren kriterlerine göre erezyonlar ve eklem aralığında daralma, 5 derece halinde değerlendirildi (122).

0 = Anormallik yok

1 = Şüpheli anormallik

2 = Hafif fakat kesin anormallik

3 = Orta derecede erezyonlar

4 = Şiddetli destrüktif lezyonlar ve/veya ankiloz

3 - Bütün muayenelerde elde edilen eklem şişliği sayısı ortalaması

4 - 2 veya daha fazla sayıda baz tedavi ajanı kullanmış olmak

5 - Baz tedavi ajanına alınan yanıt

6 - Subkütan nodül veya diğer extraartiküler belirtilerin varlığı

Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Yukarıda bahsedilen 6 kriter için, aşağıdaki değerlerin en az 1 tanesini taşıyanlar "Şiddetli seyreden RA" olarak değerlendirildi. Eğer bu kriterlerin hiçbirisini taşımıyorsa "Hafif seyirli RA" olarak kabul edildi.

1) HAQ skorunun 1.25 veya daha yüksek olması

2) Total erezyon sayısının 30'un üzerinde olması

3) Ortalama eklem şişliği sayısının 4'ün üzerinde olması

4) 2 veya daha fazla baz tedavi ajanı kullanmış olması

5) Baz tedavisi sonucunda alınan yanıtta, aşağıdaki 3 kriteri birden taşımak.

I-Hassas eklem sayısında %20'nin altında düzelme

II-Şiş eklem sayısında %20'nin altında düzelme

III-Aşağıdaki 5 maddeden 3'de %20'nin altında düzelme

- Hastanın ağrı değerlendirmesi

- Hastanın global değerlendirmesi

- Hekimin global değerlendirmesi

- Hastanın sakatlık değerlendirmesi

- Akut faz reaktanı (ESR veya CRP) (27)

6 - Subkütan nodül ve diğer ekstraartiküler belirtileri taşımak

Elde edilen sonuçlar toplanarak tablolar ve grafikler oluşturuldu. Sonuçlar, yerine göre ki-kare testi, t testi, korelasyon istatistikî yöntemine tabi tutularak değerlendirildi.

BULGULAR

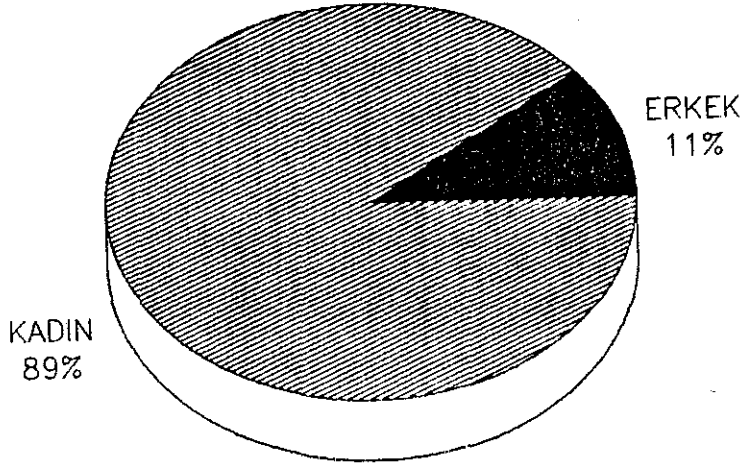
Çalışmaya alınan toplam 65 hastadan elde edilen bulgular 3 grup halinde incelenebilir.

- 1- Hastaların genel özellikleri
- 2- Elde edilen muayene, gözlem ve sonuçlar
- 3- HLA bulguları

1- Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan 65 hastanın 7'si (%10.8) erkek, 58'i (%89.2) kadındı. Erkeklerde en düşük yaş 32, en yüksek yaş 70 idi (Ortalama 54.14 ± 5.57). Kadınlarda en düşük yaş 19 en yüksek yaş 73 idi (Ortalama 50.21 ± 1.61). Tüm hastaların yaş ortalaması ise 50.63 ± 1.56 idi (Şekil 1).

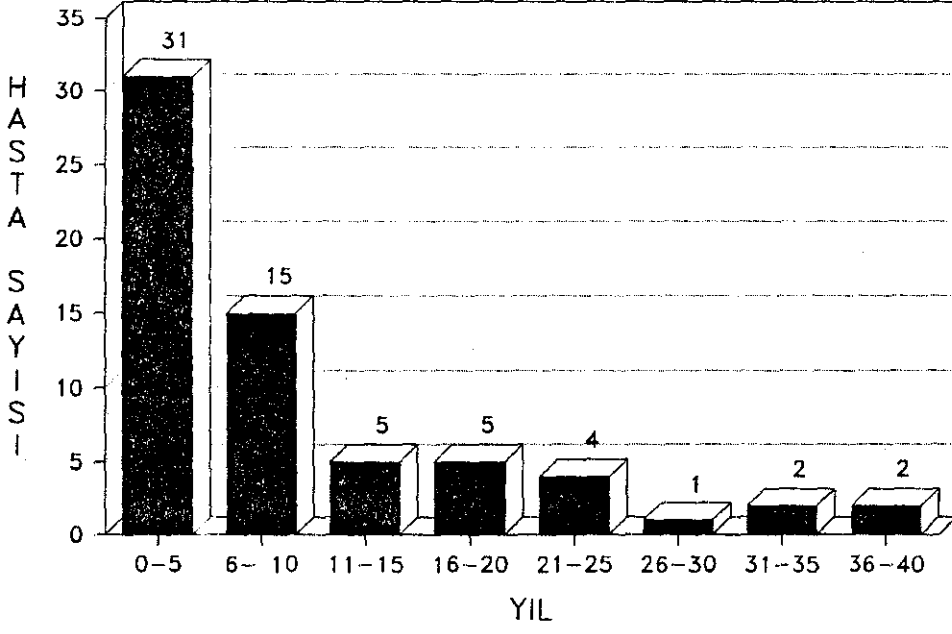
Şekil 1: Olgularımızın Cinsiyete Göre Dağılımı



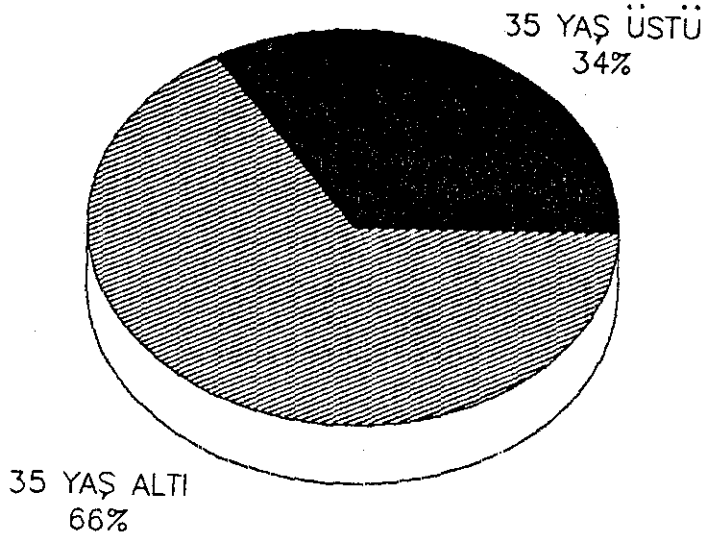
Hastaların hastalık süreleri 1 ile 37 yıl arasında değişiyordu (Ortalama 10.12 ± 1.18). En fazla frekans yığılması

1-10 yıl arasında idi (46 hasta, %70.77) (Şekil 2).

Şekil 2: Olguların Hastalık Süreleri



Şekil 3: Olguların Başlangıç Yaşlarının Dağılımı

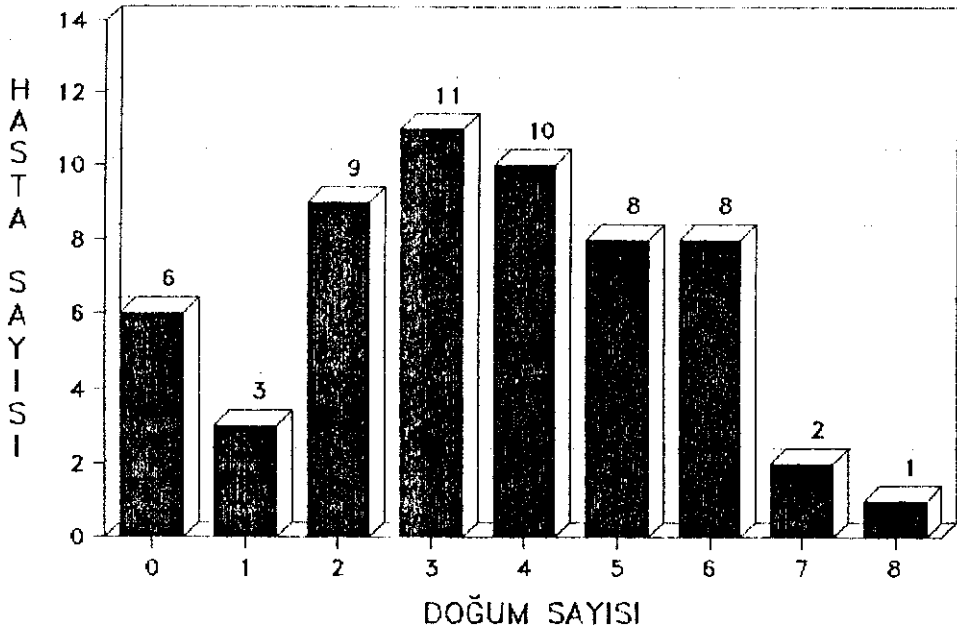


Hastaların, hastalık başlangıç yaşları Şekil 3'te incelenmiştir. Bu inceleme, 35 yaş altı ve 35 yaş üstünde RA başlama yaşı olarak yapılmıştır.

Ortalama başlangıç yaşı 40.86 ± 1.63 'tür. 35 yaş altı başlangıcı olan 22 hasta (%33.85), 35 yaş üstü başlangıcı olan 43 hasta (%66.15) idi. Erkeklerin %71.42 si 35 yaş üzeri başlangıçlıydı. Erkek hasta sayısı az olduğu için (7 hasta) bu değer dikkate alınmadı.

Kadın hastaların doğum sayılarının normalin üzerinde olduğu görüldü. 58 kadından 6'sının hiç doğumu yokken 6,7,8 doğumu bulunanlar vardı (Ortalama 3.51 ± 0.53) (Şekil 4).

Şekil 4: Kadın Olguların Doğum Sayıları



Hastaların çeşitli özelliklerine ait anamnez bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre;

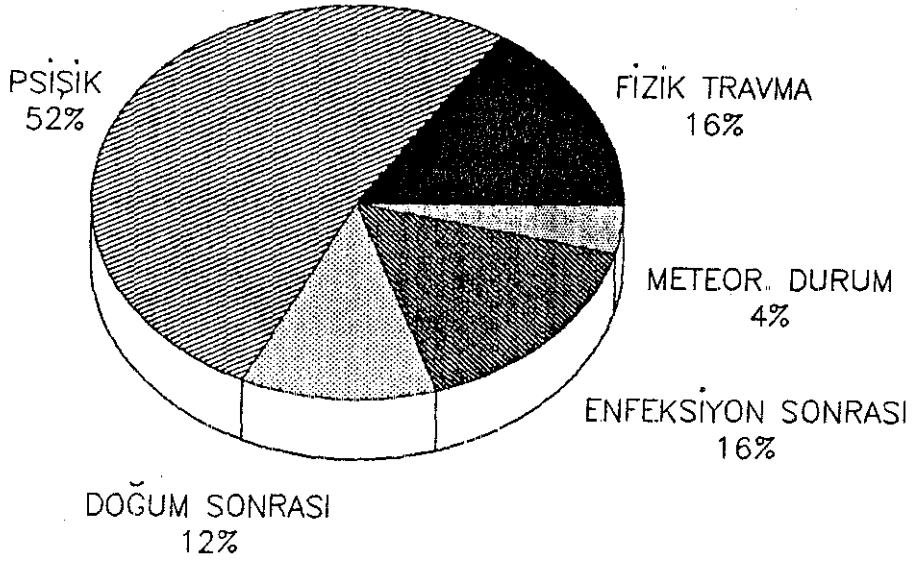
Çalışmaya alınan 58 kadından 9'u (%15.5) hayatlarının herhangi bir döneminde oral kontraseptif kullanmıştır.

65 hastanın 25'i RA için etyolojik anamnez vermekte, 40 hastada bu yönde herhangi bir anamnez bulunmamaktadır. Etyolojik anamnezlerin dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir. Buna göre; en fazla RA başlatıcı sebep olarak, hastalar tarafından psikolojik olaylar gösterilmiştir (%20).

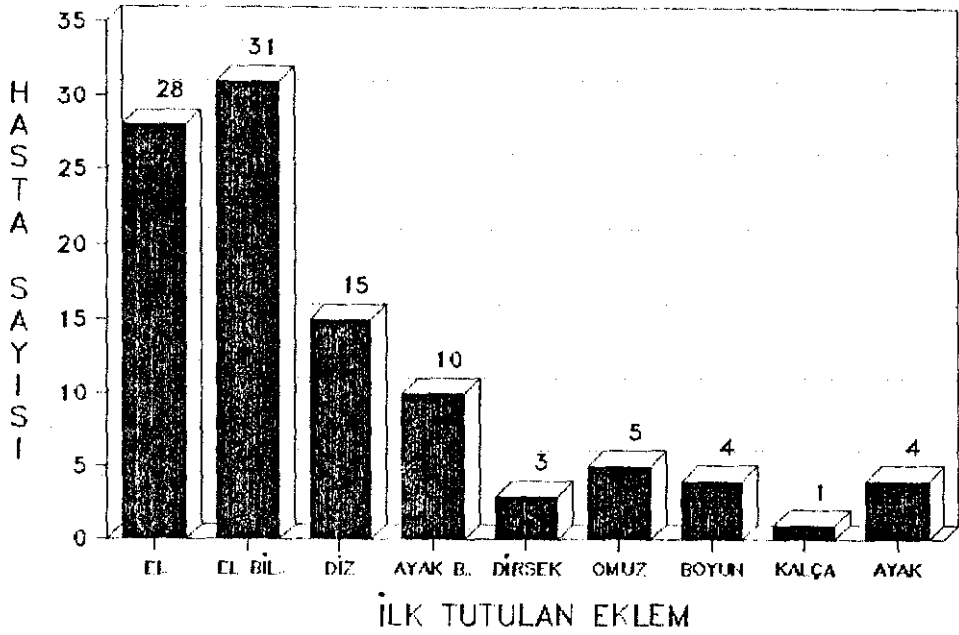
Tablo 1: Çalışmaya Alınan RA'lı Hastaların Çeşitli Özelliklerini Gösteren Tablo

Özellikler	Var	Yok	Toplam, (%)
Oral Kontrasept.Kullanımı (K)	9 (%15.5)	49 (%84.5)	58 (%100)
Etiyolojik Anamnez	25 (%38)	40 (%62)	65 (%100)
Menstruasyon (K)	24 (%41.4)	34 (%58.6)	58 (%100)
Troid Problemi	13 (%20.0)	52 (%80.0)	65 (%100)
Servikal Tutulum	21 (%32)	44 (%68)	65 (%100)
Subkütan Nodül	9 (%14)	56 (%86)	65 (%100)
Akciğer Grafisinde Özellik	6 (%9)	59 (%91)	65 (%100)
İdrar Tahlilinde Özellik	17 (%26)	48 (%74)	65 (%100)
Mevcut Tutulmuş Eklem	64 (%98.46)	1 (%1.54)	65 (%100)
Mevcut Deformite	54 (%83.08)	11 (%16.92)	65 (%100)
Radyolojik Bulgu	60 (%92.31)	5 (%7.69)	65 (%100)
ANA	33 (%50.8)	32 (%49.2)	65 (%100)
RF	44 (%67.69)	21 (%32.31)	65 (%100)
CRP	54 (%83.08)	11 (%16.92)	65 (%100)

Şekil 5: Olgularımızın Gösterdikleri Etiyolojik Nedenlerin Dağılımı



Şekil 6: Olgularımızdaki İlk Tutulan Eklemlerin Dağılımını



Hastalarda ilk tutulan eklem konusundaki anamnez bilgileri Şekil 6'da gösterilmiştir. Buna göre en çok el bilekleri (%30.7), el (%27.7), dizler (%14.9) ve ayak bileklerinin (%9.9) tutulduğu görülmektedir.

2- Elde Edilen Muayene, Gözlem ve Sonuçlar

Yapılan fizik muayene ve tahlil sonuçları incelendiğinde;

65 hastanın 21'inde (%32) servikal tutulum tespit edilmiştir. 44 hastada (%68) bu tutulum yoktu (Tablo 5).

9 hastada (%14) subkutan nodül tespit edildi.

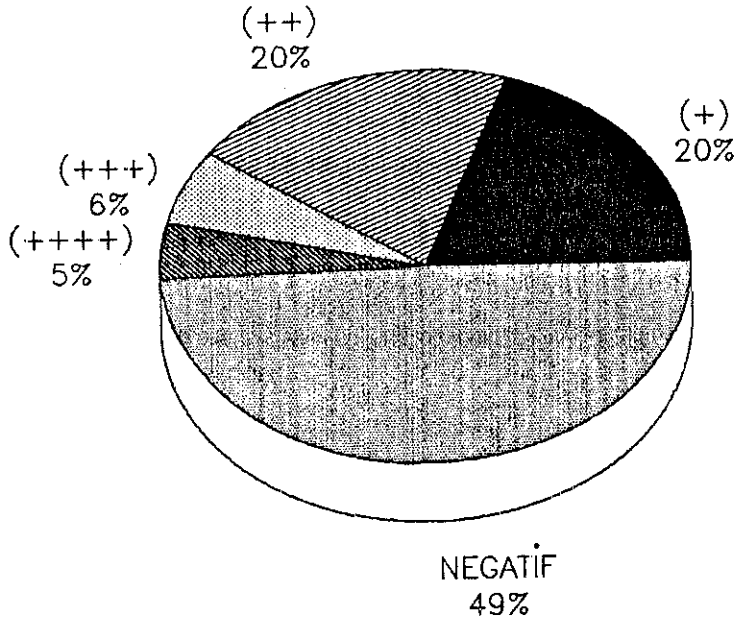
Akciğer grafilerinin incelenmesinde 6 (%9) hastada tespit edilebilir değişiklikler gözlemlendi.

İdrar tahlillerinde 17 hastada (%26) çeşitli pozitiflikler saptandı .

65 hastanın %67.69'unda RF (+) olarak tespit edildi.

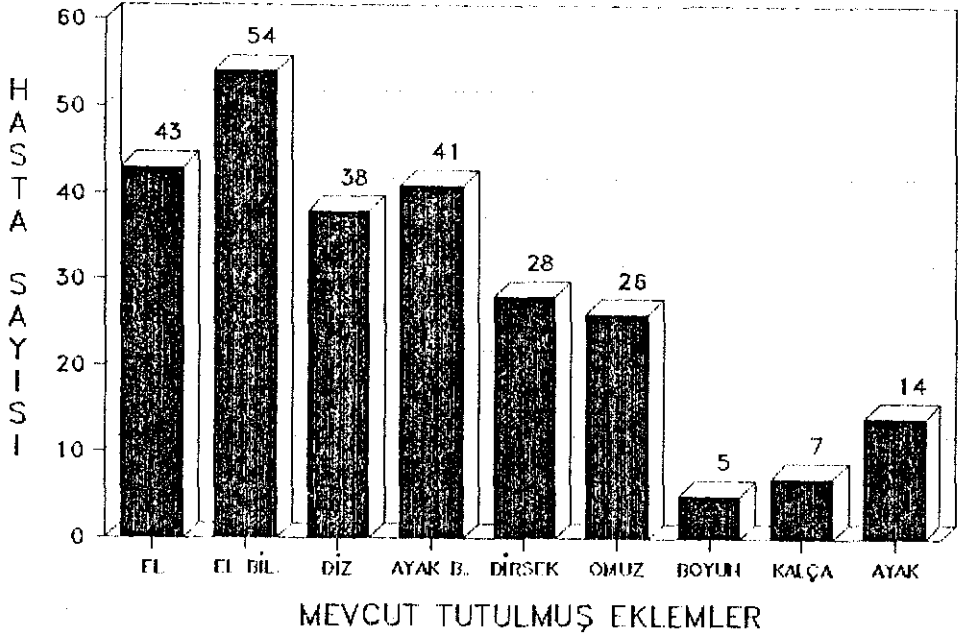
Hastalarda yapılan ANA tetkiklerinde 32 hastada (%49.2) ANA(-), 33 hastada (%50.8) değişik pozitifliklerde sonuç elde edilmiştir. Sonuçlar Tablo 5 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Şekil 7: Olgularımızdaki ANA Değerleri



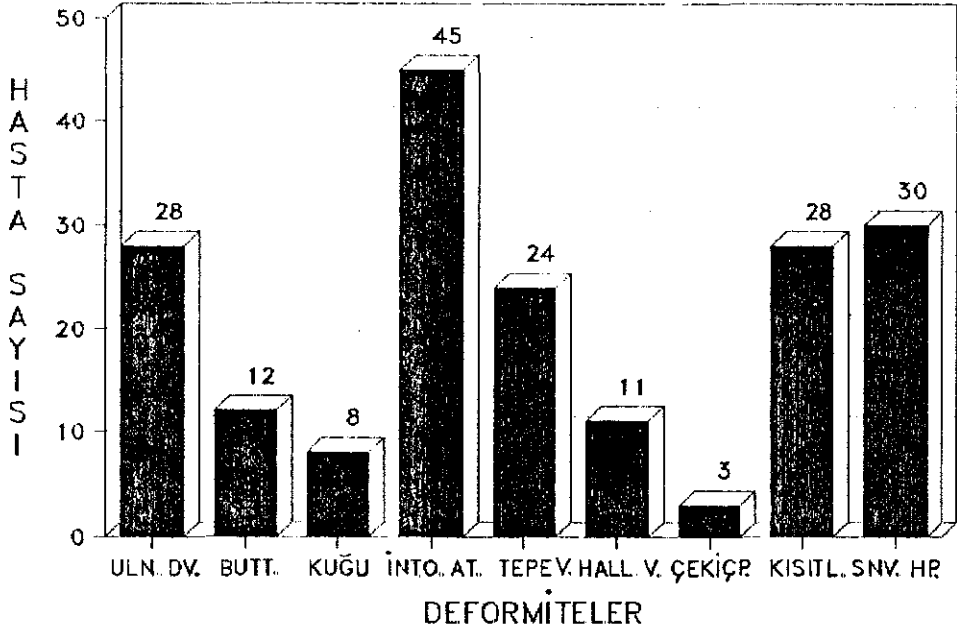
Halihazırda, hastalarda tutulmuş bulunan eklemler incelendiğinde, sadece 1 hastada tutulum olmadığı, en çok tutulan eklemlerin sırasıyla, el bilekleri (%20.2), el (19.9), ayak bilekleri (%15.4), dizler (%14.2) ve dirsek (%10.5) olduğu görüldü. (Tablo 5 ve Şekil 8).

Şekil 8: Olgularımızdaki Mevcut Tutulmuş Bulunan Eklemelerin Dağılımı



Mevcut deformiteler incelendiğinde 11 (%5.5) hastada deformite olmadığı, en çok deformite sırasıyla interosseal atrofi (%22.5), sinovyal hipertrofi (%15), ulnar deviasyon ve kısıtlılık (%14) olduğu görüldü (Tablo 5 ve Şekil 9).

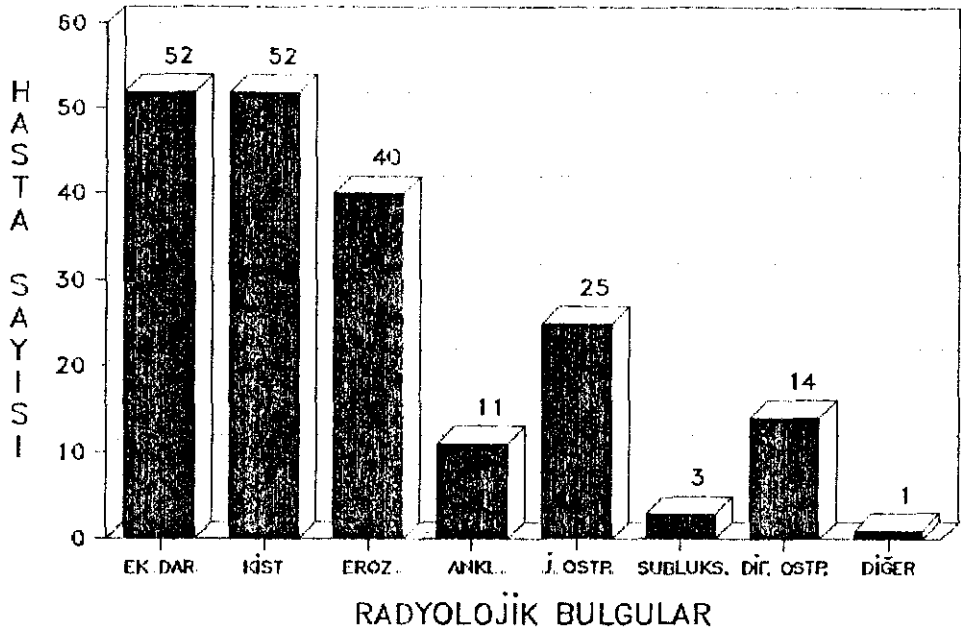
Şekil 9: Olgularımızın El ve Ayaklarındaki Mevcut Deformite Dağılımı



El grafilerinin incelenmesinde 5 hastada (%2.5) patolojik özellik olmadığı, geri kalan 60 hastada farklı bir veya daha fazla sayıda radyolojik değişiklik olduğu gözlemlendi. Bu özellikler Tablo 5 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.

Hastalarda yapılan hematolojik incelemelerde elde edilen veriler toplu halde Tablo 2'de gösterilmiştir.

Şekil 10: Olgularımızın El Grafilerindeki Radyolojik Bulgular



Tablo 2: Çalışmaya Alınan RA'li Hastaların Hematolojik Bulgularını Gösteren Tablo

	Ortalama	Standart Hata	En Düşük Değer	En Yüks. Değer	Birim
ESR	56.95	+ -4.10	5	186	mm/h
RF	58.71	+ -6.68	0	128	IU
Hb	11.43	+ -0.20	7.3	14.6	gr/dl
Htc	35.22	+ -0.64	22	49	%
LÖKOSİT	8185	+ -309.30	3200	14000	mm3
BUN	17.01	+ -0.53	6	39	mg/dl
CREATNN	0.83	+ -0.025	0.3	1.6	mg/dl
sGOT	23.14	+ -1.70	6	85	U/L
sGPT	22.06	+ -1.65	8	80	U/L
GGT	24.25	+ -1.62	11	84	U/L
PLT	328000	+ -11000	195000	510000	mm3

(ANA ve HLA değerleri ayrı tablo halinde gösterilmiştir)

3 - HLA Sonuçları

65 hastada elde edilen HLA-DR ile ilgili sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre 14 hastada (%21.5) DR1, 17 Hastada (%26.2) DR2, 11 hastada (%16.9) DR3, 30 hastada (%46.2) DR4, 18 hastada (%27.7) DR5, 17 hastada (%26.2) DR7, 31 hastada (%47.7) DQW1, 49 hastada (%75.4) DRW52, 22 hastada (%33.8) DRW53 tespit edilmiştir. Bir hastada birden fazla sayıda HLA-DR tipi bulunmaktadır.

Sağlıklı kontrollerden elde edilen HLA-DR oranlarıda Tablo 13'te gösterilmiştir. Buna göre, DR1 %12, DR2 %19, DR3 %19, DR4 %25, DR5 %3, DR7 %26, DQW1 %36'dır.

Kontrol vakalarında DRW52 ve DRW53 çalışması yapılmamıştır.

Hastalardan elde edilen HLA-DR değerleri ile sağlıklı kontrollerden elde edilen HLA-DR değerleri ki-kare testi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları Tablo 3 ve Şekil 11'de gösterilmiştir. Bunlar arasında sadece HLA-DR4 için anlamlı derecede farklılık bulundu ($X^2 = 9.802$, $p = 0.002$).

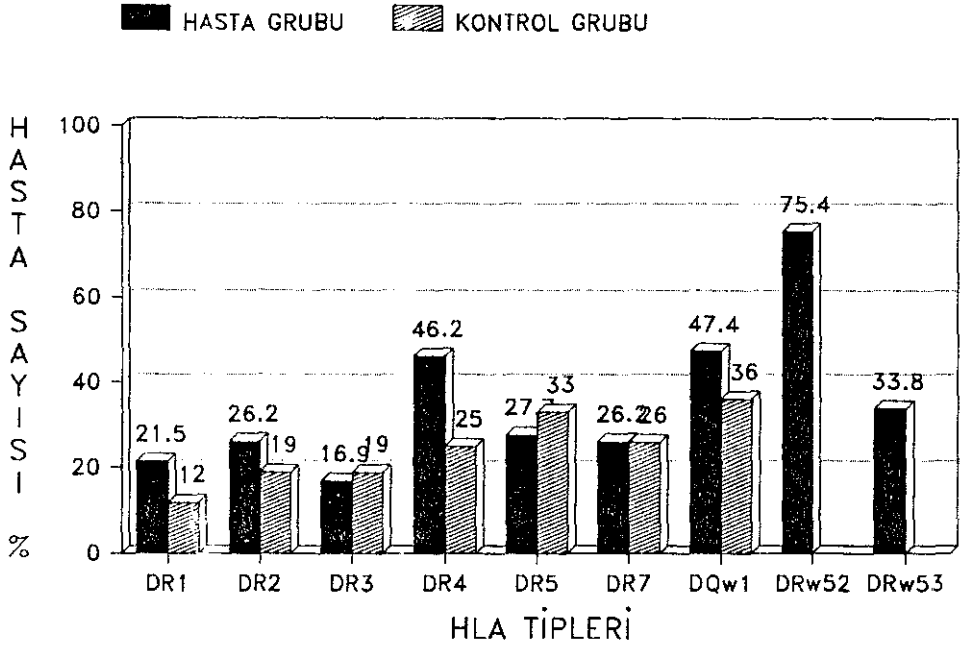
DRW52, hasta grubunda oldukça yüksek değerlerde (%75.4) bulunmasına karşın, kontrol grubunda çalışılmadığı için karşılaştırılamadı.

DRW53'te de aynı nedenle karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 3: Çalışmaya Alınan RA'li Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin HLA Dağılımlarını ve Karşılaştırılmasını Gösteren Tablo

HLA	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi	Kontrol Yüzdesi	X2	p=
DR1	14	% 21.5	% 12	3.236	0.072
DR2	17	% 26.2	% 19	1.482	0.223
DR3	11	% 16.9	% 19	0.150	0.699
DR4	30	% 46.2	% 25	9.802	0.002
DR5	18	% 27.7	% 33	0.664	0.415
DR7	17	% 26.2	% 26	0.001	0.974
DQW1	31	% 47.4	% 36	2.813	0.094
DRW52	49	% 75.4			
DRW53	22	% 33.8			

Şekil 11: Vakaların Ve Kontrol Grubunun HLA Dağılımı.



Hastalarımızdan elde edilen HLA tiplerinin cinslere göre dağılımını incelediğimizde (Tablo 4 ve Şekil 12);

Erkek hastalarda, DR3, DR4, DR5, DR7, DQw1 i, hem kadın grubuna hem hasta grubuna hemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı bulduk. DRw52 ve DRw53 te hem kadın grubuna hemde hasta grubuna göre anlamlı derecede farklı idi. Bu farklılıklar, DR5, DR7, DRw52 de anlamlı azalma, DR4, DQw1, DRw53 te anlamlı artış şeklindedir.

Kadın hastalarda, kontrol grubuna göre sadece DR4 anlamlı derecede artmıştı ($\chi^2=7.29$, $p<0.05$).

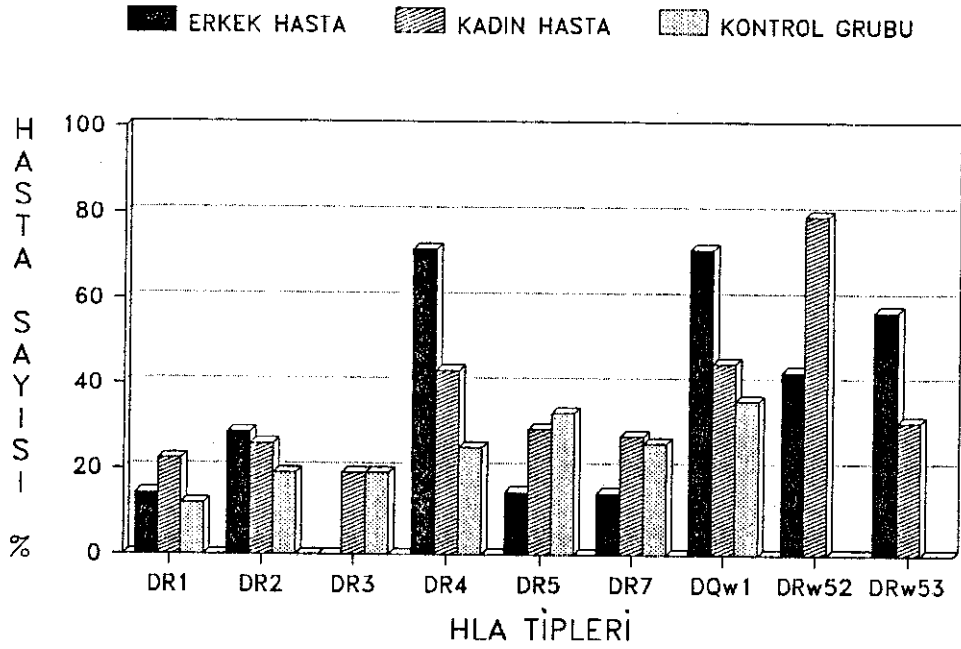
Başka istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

DRw52 ve DRw53, kontrol grubunda çalışılmadığı için, bu grupla karşılaştırılma yapılamadı.

Tablo 4: Çalışmaya Alınan RA'lı Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin Cins ve HLA Dağılımlarını ve Karşılaştırılmasını Gösteren Tablo

HLA	E n=7	K n=58	T n=65	Kontrol n=600
DR1	%14.29	%22.41	%21.5	%12
DR2	%28.58	%25.86	%26.2	%19
DR3	%0	%18.97	%16.9	%19
DR4	%71.43	%43.10	%46.2	%25
DR5	%14.49	%29.31	%27.7	%33
DR7	%14.29	%27.58	%26.2	%26
DQw1	%71.43	%44.83	%47.4	%36
DRw52	%42.86	%79.31	%75.4	-
DRw53	%57.14	%31.03	%33.8	-

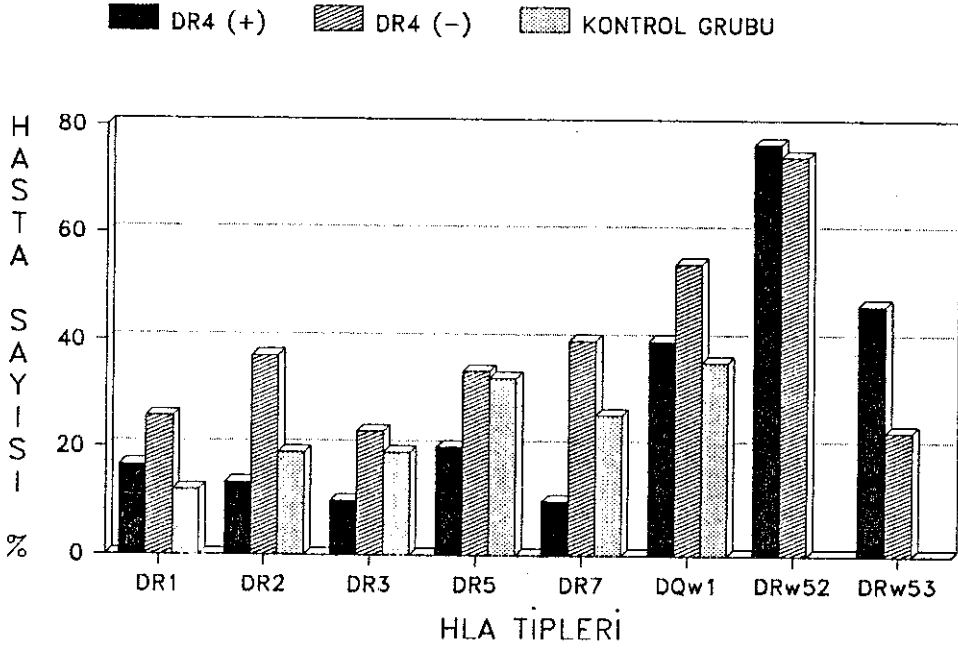
Şekil 12: Olgularımızda HLA'nın Erkek Kadın Dağılımı



Hastaların DR4 (-) iken ön plana çıkan HLA tipini saptamak ve DR4(+) iken birlikte bulunduğu HLA tiplerini (Haplotip) saptamak için, elde edilen sonuçlar Şekil 13'de gösterilmiştir. DR4(-) olan hastalarda, hasta grubundaki HLA dağılımından çok farklı bir dağılım tespit edilmemiştir. DR1, DR2, DR7, DQw1 sıklığı, kontrol grubuna göre artmış gibi gözükmektedir (Sırasıyla $X^2=6.14$, $p<0.05$, $x^2=8.15$, $p<0.05$, $x^2=4.42$, $p<0.05$, $x^2=6.75$, $p<0.05$).

DR4(+) hastalarda en sık beraberlik DRw52 ile (%76.67), DRw53, (%46.67) ve DQw1 (%40) ile görülmektedir. (DR4/DRw52, DR4/DRw53, DR4/DQw1 haplotipleri)

Şekil 13: DR4 (+) ve DR4(-) Olan Hastalardaki Diğer HLA Dağılımları



Hastalarımızda, RA'deki serolojik değerlerden olan HLA ve RF arasındaki ilişkiyi incelemek için bulgular Şekil 14'te gösterilmiştir. Hastalardan 21 kişide (%32.31) RF (-), 44 kişide (%67.69) RF(+) sonuç bulunmuştur. RF(+) ve RF(-) hastalarda, hasta grubuna göre farklı anlamlılıkta bir HLA tipi değişikliği gözlenmemiştir.

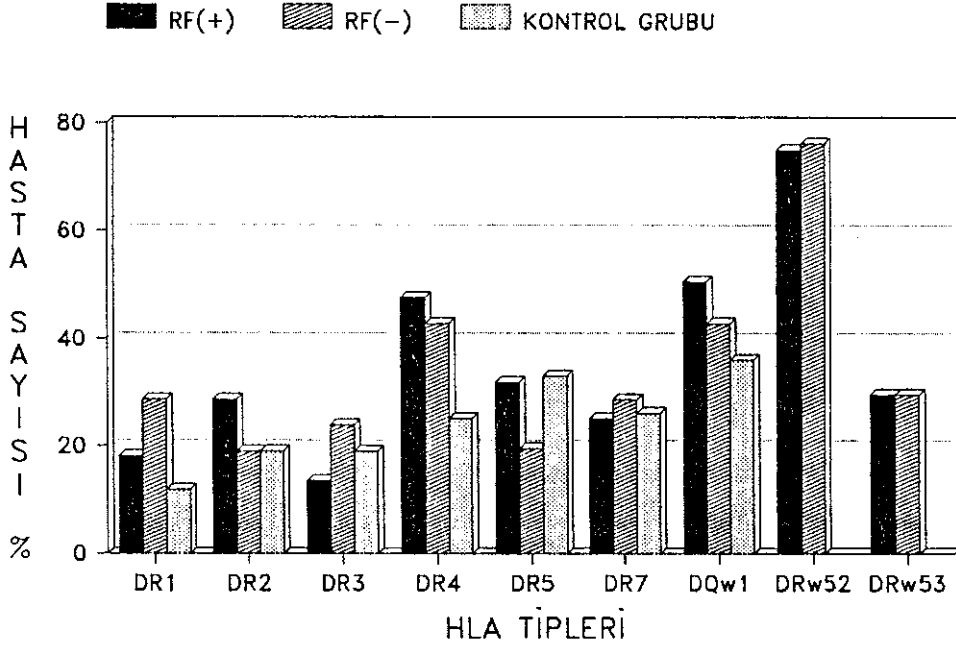
RF(-) hastalarda, DR1, DR4, DR5 te kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık, DR1 ve DR4 te artış, DR5 te azalma şeklindedir ($\chi^2=8.49$, $p<0.05$, $\chi^2=7.11$, $p<0.05$, $\chi^2=4.71$, $p<0.05$).

RF(+) hastalarda DR4 ve DQw1, kontrol grubuna göre artmıştır ($\chi^2=11.16$, $p<0.05$; $\chi^2=4.00$, $p<0.05$).

RF(-) ve RF(+) hastalar arasında DR5 ve DRw53 te

farklılık tespit edilmiştir fakat bu farklılık kuvvetli değildir ($\chi^2=3.98$, $p<0.05$, $\chi^2=3.84$, $p<0.05$). DR4 bakımından farklılık yoktu ($\chi^2=0.40$, $p>0.05$).

Şekil 14: RF (+) ve RF(-) Olan Hastalardaki Diğer HLA Dağılımları

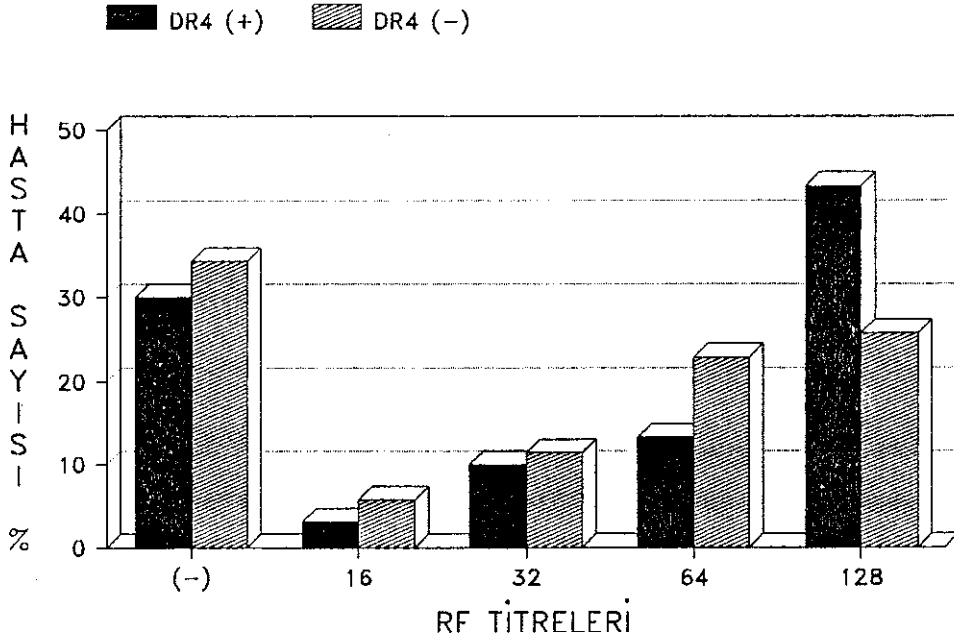


DR4 (+) veya (-) olması ile RF titreleri arasındaki ilişki Şekil 15'te gösterilen verilerle araştırılmıştır.

RF(+) ve (-) liği ile DR4 (+) ve (-) liği arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

RF titre artışı ile hem DR4(+) hemde DR4(-) hastalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Şekil 15: Olgularımızdaki RF Titresi ile DR4 Dağılımları



ANA(+) ve ANA(-) olan hastalar ile HLA tipleri ilişkisi Şekil 16'da incelenmiştir. 33 hastada (%50.8) ANA(+), 32 hastada (%49.2) ANA(-) bulunmuştur.

DR2, ANA(-) hastalarda, hem ANA(+) hasta grubuna hemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır ($\chi^2=12.88$, $p<0.05$, $\chi^2=8.44$, $p<0.05$).

ANA(+) hastalarda DR3, ANA(-) hastalara göre artmış olarak bulundu ($\chi^2=7.90$, $p<0.05$).

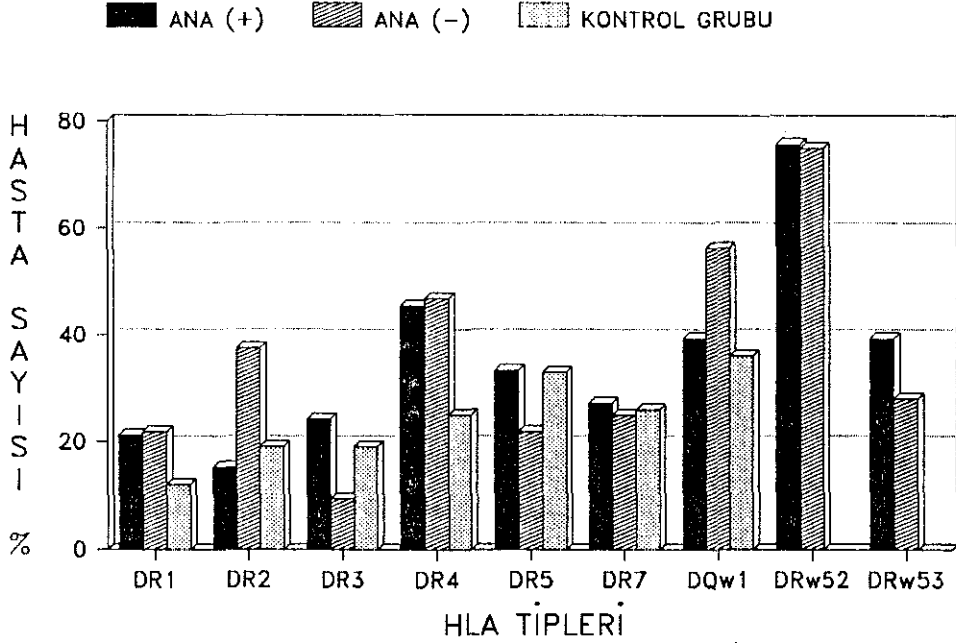
DR4, hem ANA(-) hemde ANA(+) hastalarda yüksekti ($\chi^2=10.40$, $p<0.05$, $\chi^2=9.10$, $p<0.05$).

ANA(-) hastalarda DQw1, hem ANA(+) hastalara, hemde kontrol grubuna göre yüksekti ($\chi^2=5.70$, $p<0.05$, $\chi^2=8.25$,

$p<0.05$).

ANA değerleriyle HLA arasında başka, farklı ilişki tespit edilmedi.

Şekil 16: ANA(+) ve ANA(-) Olan Hastalardaki HLA Dağılımları

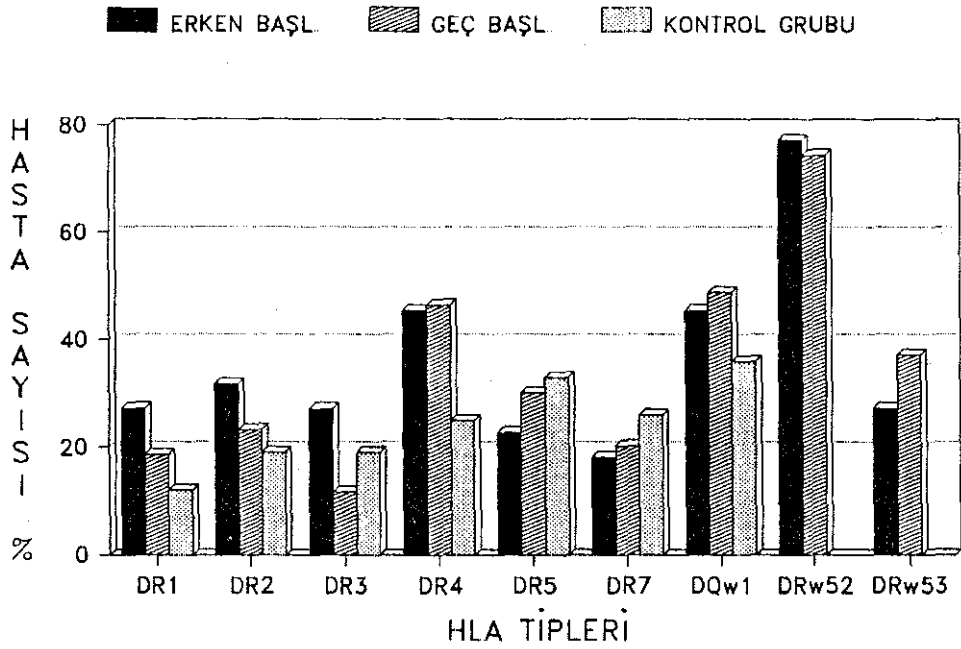


Hastalık başlangıç yaşı ile HLA tipleri ilişkisi araştırıldı. Bulgular Şekil 17'de toplandı. Şekil incelendiğinde, 35 yaş altı ve üstü başlangıçlı tüm hastalarda, DR4 kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=9.16$, $p<0.05$, $\chi^2=10.08$, $p<0.05$). DR1, 35 yaş altı başlangıçlı hastalarda kontrol grubuna göre artmıştı ($\chi^2=7.39$, $p<0.05$). DR2, 35 Yaş altı başlangıçlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=4.34$, $p<0.05$) fakat hasta grubundaki DR2 oranına göre anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

DR3, 35 yaş altı başlangıçlı hastalarda, hem kontrol grubuna göre hemde hasta grubuna göre artmıştı fakat anlamlı değildi. DR3, 35 yaş altı başlangıçlı hastalarda, geç başlangıçlı hastalara göre artmıştı ($\chi^2=7.81$, $p<0.05$).

Başka farklı ilişki tespit edilmedi.

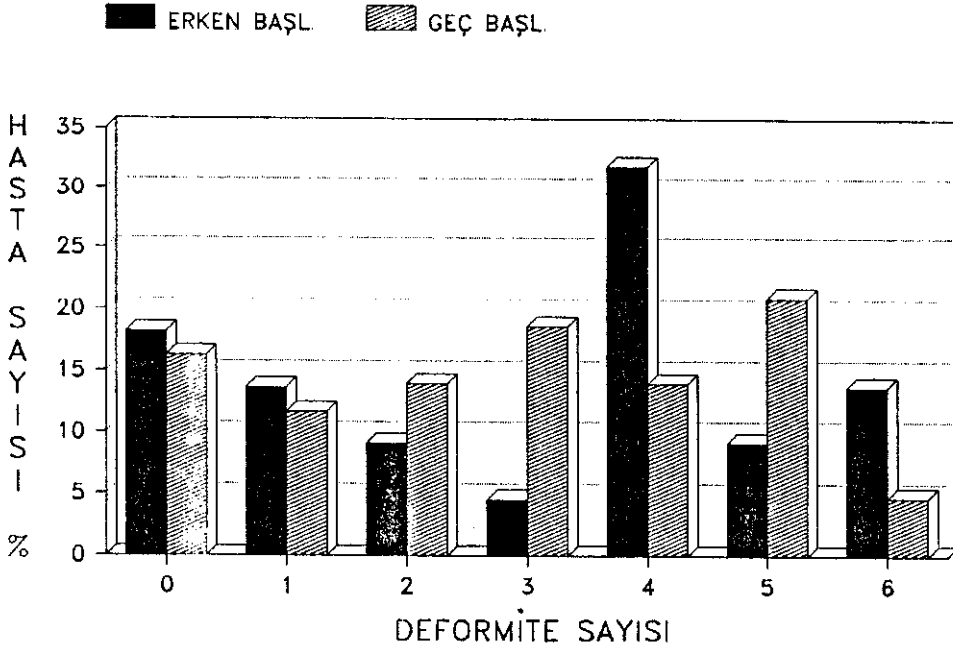
Şekil 20: Olgulardaki Başlangıç Yaşı-HLA İlişkisi



Başlangıç yaşı ile hastalardaki mevcut deformite sayısı ilişkisi araştırıldı. Bu bulgular Şekil 18'de gösterilmiştir. 35 yaş altı ve üstü başlangıçlı olan hastalarla deformite sayıları arasında lineer bir ilişki bulunamamıştır. 35 yaş altı başlangıçlı hastalarda 3, 4, 5, 6 deformite, 35 yaş üstü başlangıçlılara göre istatistiksel

farklılıktadır ama aralarında lineer bir ilişki yoktur
($\chi^2=9.66$, $p<0.05$; $\chi^2=9.05$, $p<0.05$; $\chi^2=5.41$, $p<0.05$; $\chi^2=4.86$,
 $p<0.05$).

Şekil 18: Olgulardaki Başlangıç Yaşı-Deformasyon İlişkisi



Hastalık süreleri ile hastalardaki mevcut deformite sayısı ilişkisi incelendi. Bulgular Tablo 5'te gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde, 20 yıldan fazla hastalık süresi olanlarda deformitesiz hastanın olmadığı görülmektedir. Bu iki özellik arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi.

Tablo 5: Çalışmaya Alınan RA'lı Hastalarda Hastalık Süresi ile Deformite Sayısı Dağılımlarını Gösteren Tablo

Hast. süresi (Yıl)	DEFORMİTE SAYISI							Toplam
	Yok	1	2	3	4	5	6	
0-5	%72.73	%55.56	%37.5	%62.5	%38.46	%27.27	%40	%32.31
6-10	%9.09	%22.22	%50	%25	%15.38	%36.36	%0	%23.08
11-15	%9.09	%11.11	%0	%0	%15.38	%9.09	%0	%7.69
16-20	%9.09	%0	%0	%12.5	%15.38	%0	%20	%7.69
21-25	%0	%11.11	%12.5	%0	%0	%9.09	%20	%6.15
26-30	%0	%0	%0	%0	%0	%9.09	%0	%1.54
31-35	%0	%0	%0	%0	%7.69	%9.09	%0	%3.08
36-40	%0	%0	%0	%0	%7.69	%0	%20	%3.08
Toplam	n=11	n=9	n=8	n=8	n=13	n=11	n=5	n=65

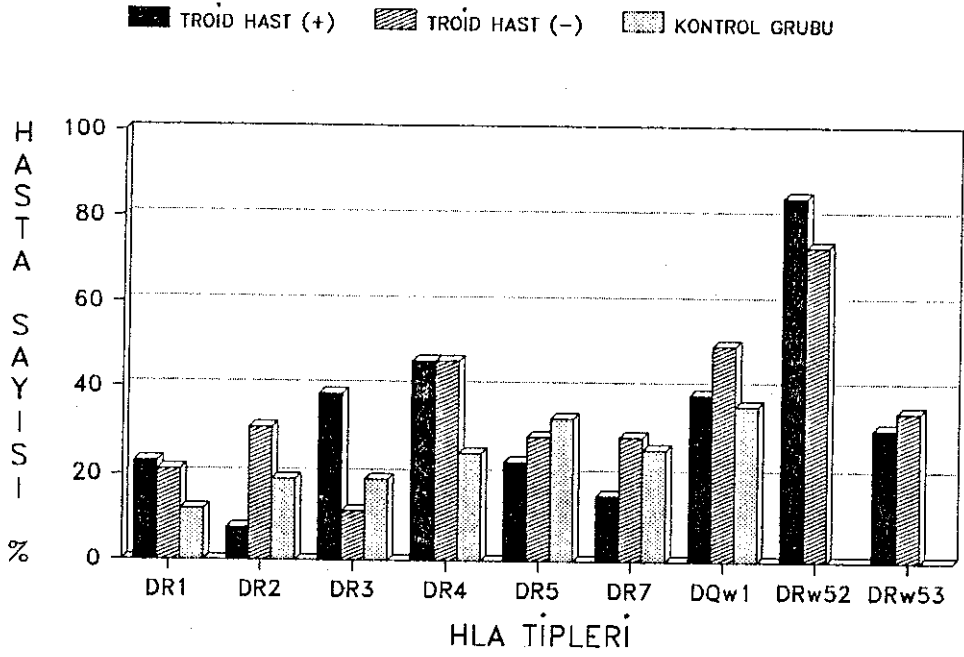
Herhangi bir Tiroid problemi olan hastalarda HLA tipleri dağılımının incelenmesinde (Şekil 19);

DR4 ün, tiroid problemi olan veya olmayan hasta gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($\chi^2=9.76$, $p<0.05$; $\chi^2=9.76$, $p<0.05$).

Tiroid problemi olan hastalarda DR1, kontrol grubuna göre artmıştı ($\chi^2=4.24$, $p<0.05$).

Tiroid problemi olan hastalarda DR2, hem hasta hemde kontrol grubuna göre azalmıştı ($\chi^2=12.17$, $p<0.05$; $\chi^2=5.53$, $p<0.05$). Ayrıca, Tiroid hastalığı olan ve olmayan hastalarda birbirleriyle HLA ilişkisi incelendiğinde DR2, DR3, DR7 ve DRw52 nin anlamlı derecede farklı olduğu görüldü ($\chi^2=17.15$, $p<0.05$; $\chi^2=19.24$, $p<0.05$; $\chi^2=5.27$, $p<0.05$; $\chi^2=3.99$, $p<0.05$). Bu farklılık, tiroid hastalığı bulunanlarda, diğer gruba göre DR2 ve DR7 de azalma, DR3 ve DRw52 de artma şeklindeydi.

Şekil 19 : Olgularımızdaki Tiroid Hastalığı-HLA İlişkisi

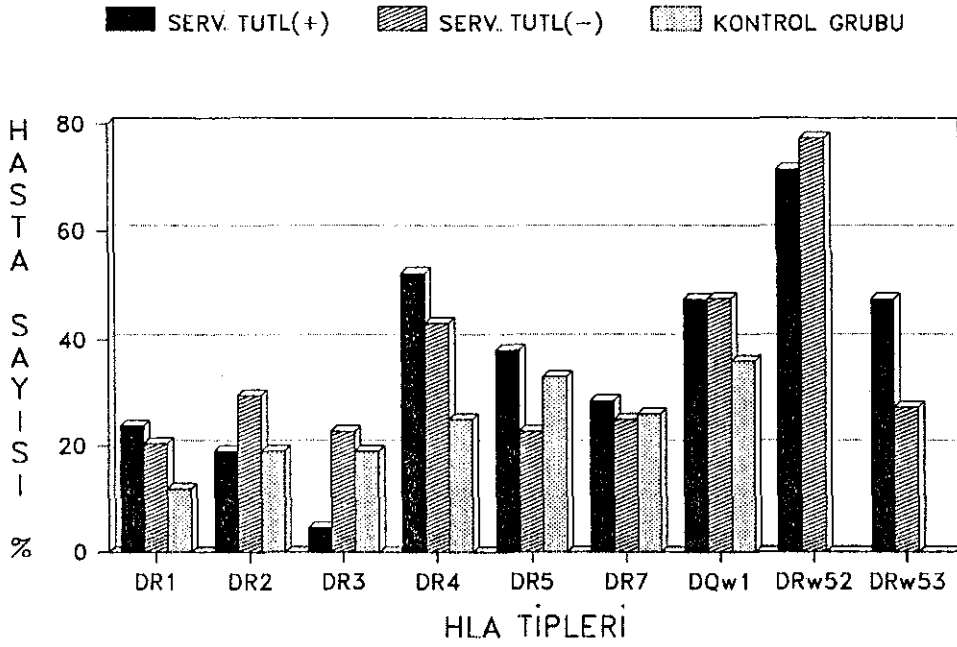


Servikal tutulumu olan ve olmayan hastalarda HLA tipleri dağılımının incelenmesinde (Şekil 20);

DR4 ün her iki grupta, kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü ($\chi^2=15.8$, $p<0.05$; $\chi^2=7.35$, $p<0.05$).

Servikal tutulumu (+) olan hastalarda DR1'in, kontrol grubuna göre arttığı ($\chi^2=4.74$, $p<0.05$), DR3 ün hem hasta hemde kontrol grubuna göre azaldığı ($\chi^2=7.63$, $p<0.05$; $\chi^2=9.68$, $p<0.05$), DRw53 ün hasta grubuna göre arttığı görüldü ($\chi^2=3.96$, $p<0.05$). Ayrıca, servikal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında DR3, DR5 ve DRw53 bakımından anlamlı farklılık vardı ($\chi^2=13.62$, $p<0.05$; $\chi^2=5.58$, $p<0.05$; $\chi^2=8.84$, $p<0.05$). Bu farklılık, servikal tutulumu olanlarda, olmayanlara göre, DR3 te azalma, DR5 ve DRw53 te artış şeklindeydi.

Şekil 20 : Olgularımızdaki Servikal Tutulum-HLA ilişkisi



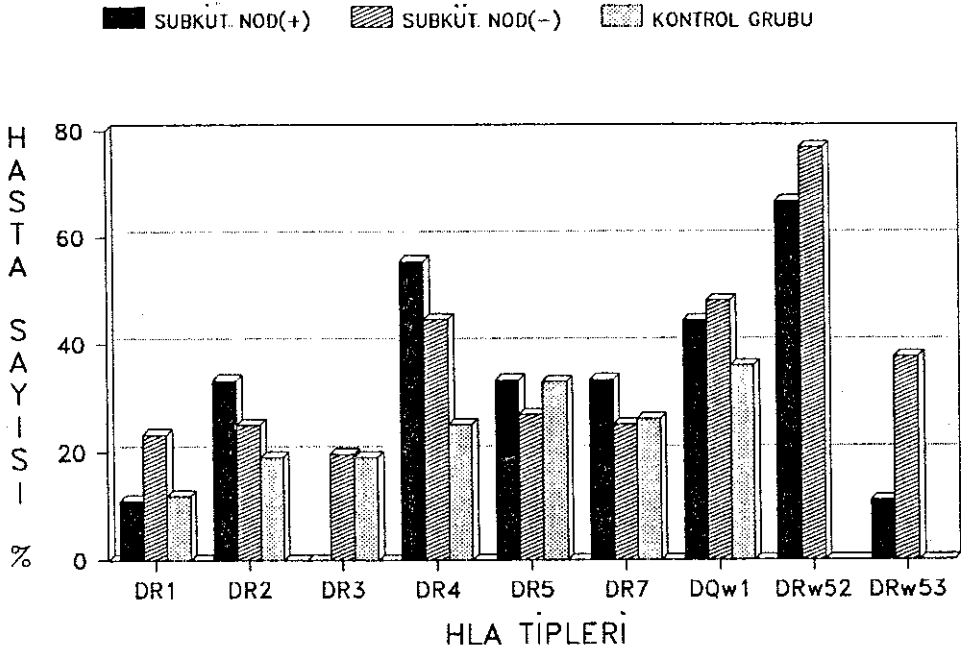
Subkütan nodülü bulunan ve bulunmayan hastalarda HLA tipleri dağılımının incelenmesinde (Şekil 21);

DR4 ün her iki grupta kontrol grubuna göre arttığı bulundu ($\chi^2=19.41$, $p<0.05$; $\chi^2=8.50$, $p<0.05$).

Subkütan nodülü bulunan hastalarda DR1 in hasta grubuna göre azaldığı ($\chi^2=3.96$, $p<0.05$), DR2 nin kontrol grubuna göre arttığı ($\chi^2=5.31$, $p<0.05$), DR3 ün hem hasta hemde kontrol grubuna göre azaldığı ($\chi^2=18.46$, $p<0.05$; $\chi^2=20.99$, $p<0.05$), DRw53 ün hasta grubuna göre azaldığı ($\chi^2=14.78$, $p<0.05$) bulundu.

Subkütan nodülü bulunan hastalarda, bulunmayanlara göre DR1, DR3 ve DRw53 te azalma tespit edildi ($\chi^2=5.05$, $p<0.05$; $\chi^2=21.78$, $p<0.05$; $\chi^2=18.93$, $p<0.05$).

Şekil 21 : Olgularımızdaki Subkütan Nodül-HLA ilişkisi



Akciğer grafisinde herhangi bir özelliği bulunan ve bulunmayan hastalarda HLA tiplerinin dağılımlarının incelenmesinde (Şekil 22);

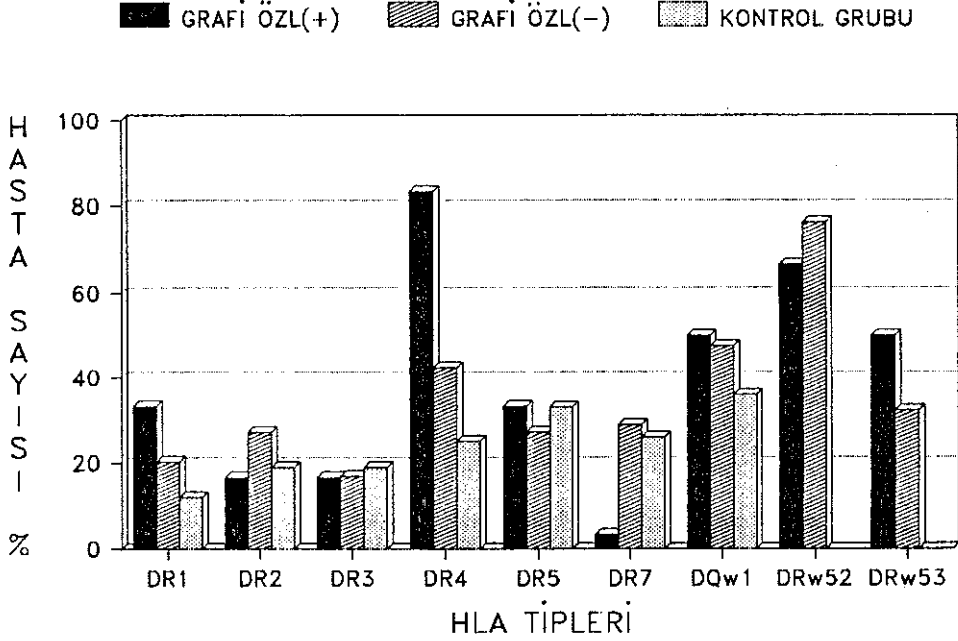
DR4 ün her iki grupta kontrol grubuna göre arttığı bulundu ($\chi^2=68.52$, $p<0.05$; $\chi^2=6.25$, $p<0.05$).

Akciğer grafisinde herhangi bir özelliği bulunanlarda DR1, kontrol grubuna göre artmış ($\chi^2=12.98$, $p<0.05$), DR7, hem hasta hemde kontrol grubuna göre azalmış ($\chi^2=30.15$, $p<0.05$; $\chi^2=29.89$, $p<0.05$), DQw1, kontrol grubuna göre artmış ($\chi^2=4.00$, $p<0.05$), DRw53 hasta grubuna göre artmış ($\chi^2=5.39$, $p<0.05$) bulundu.

Akciğer grafisinde herhangi bir özelliği bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılmasında, akciğer özelliği bulunanlarda, diğer gruba göre DR1, DR4 ve DRw53 te artma

($\chi^2=4.40$, $p<0.05$; $\chi^2=35.93$, $p<0.05$; $\chi^2=6.54$, $p<0.05$), DR7 de azalma ($\chi^2=33.66$, $p<0.05$) tespit edildi.

Şekil 22: Olgularımızdaki Akciğer Grafi Pozitifliği-HLA ilişkisi



Olgularımızdaki hastalık şiddeti ile HLA tipleri ilişkisini incelediğimizde (Tablo 5 ve Şekil 23),

Progresif RA'lılarda DR4'ün hem kontrol grubuna hemde hafif RA'lı hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($\chi^2=14.46$, $p<0.05$; $\chi^2=5.29$, $p<0.05$), hasta grubuna göre ise sayısal olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılıkta olmadığı görüldü.

Hafif RA'lı hastalarda DR4, hem kontrol hemde hasta grubuna göre anlamsız bulundu ($\chi^2=2.60$, $p>0.05$; $\chi^2=2.38$, $p>0.05$).

DR1, hafif RA'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($\chi^2=5.60$, $p<0.05$).

DR2, DR3, DR5 ve DR7, hafif RA'li hastalarda, hem kontrol grubuna, hem hasta grubuna hemde progressif RA grubuna göre anlamlı derecede farklı bulundu. ($\chi^2=10.60$, $p<0.05$; $\chi^2=4.30$, $p<0.05$; $\chi^2=9.52$, $p<0.05$) ($\chi^2=9.28$, $p<0.05$; $\chi^2=7.26$, $p<0.05$; $\chi^2=12.61$, $p<0.05$) ($\chi^2=8.88$, $p<0.05$; $\chi^2=4.80$, $p<0.05$; $\chi^2=9.57$, $p<0.05$) ($\chi^2=4.43$, $p<0.05$; $\chi^2=4.30$, $p<0.05$; $\chi^2=9.52$, $p<0.05$).

Bu farklılıklar, DR2 ve DR7 de artış, DR3 ve DR5'te azalış şeklindeydi.

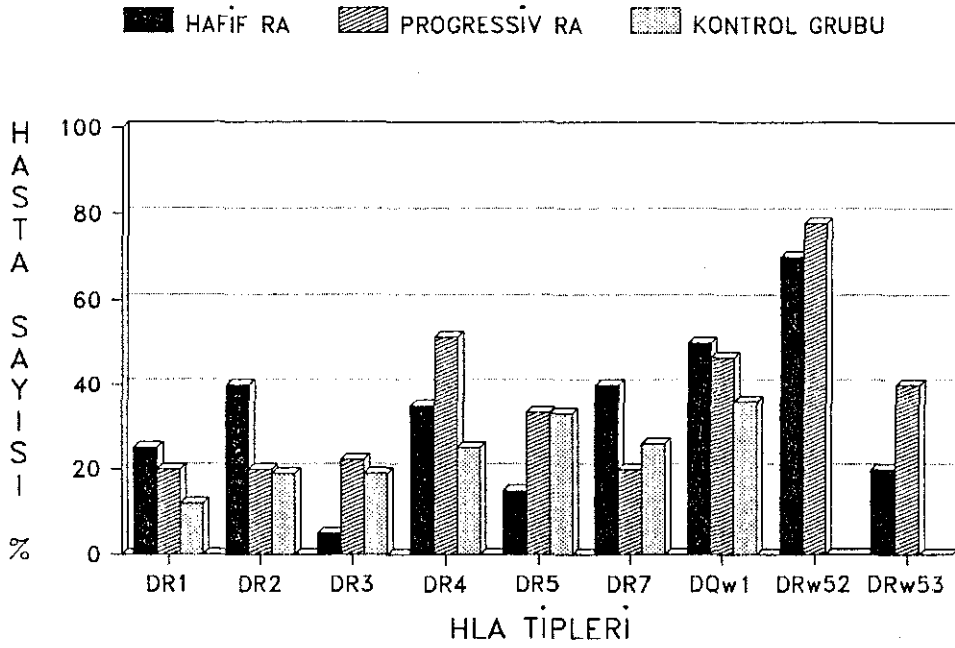
DQw1, hafif RA'li hastalarda, kontrol grubuna göre artmıştı ($\chi^2=4.00$, $p<0.05$).

DRw53, hafif RA'li grupta, hem hasta grubuna hemde progressif RA grubuna göre azalmış görünüyordu ($\chi^2=4.84$, $p<0.05$).

Tablo 5 : Çalışmaya Alınan RA'li Hastalarda Hastalık Şiddeti ile HLA ilişkisini Gösteren Tablo

HLA	HAFİF RA n = 20		PROGRESSİF RA n = 45		Genel (%) n = 65		Kontrol(%) n =600
DR1	5	%25	9	%20.00	14	%21.5	%12
DR2	8	%40	9	%20.00	17	%26.2	%19
DR3	1	%5	10	%22.22	11	%16.9	%19
DR4	7	%35	23	%51.51	30	%46.2	%25
DR5	3	%15	15	%33.33	18	%27.7	%33
DR7	8	%40	9	%20	17	%26.2	%26
DQw1	10	%50	21	%46.67	31	%47.4	%36
DRw52	14	%70	35	%77.78	49	%75.4	-
DRw53	4	%20	18	%40.00	22	%33.8	-

Şekil 23: Olgularımızdaki Hastalık Şiddeti-HLA ilişkisi



Elde edilen sonuçlara, olası ilişkilerdeki anlamlılık testleri uygulandı. Bu testler, karşılaştırılan özelliklere göre ki-kare testi, t testi ve korelasyon testleri idi.

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğu kadındı (%89.2). Erkek hasta sayısı azdı (%10.8). Kadınların daha fazla sayıda olması; kadınlarda RA in daha sık görülmesi, kadınlarda hastalık şiddetinin daha fazla olması ve hastanelere kadınların daha fazla başvurması ile açıklanabilir (16,53,97,106).

Erkek hasta sayısının az olması, bir çok konuda, istatistiki değerlendirmede, erkeklerin ayrıca değerlendirmeye tabi tutulmasını güçleştirmekte ve yetersizliğe yol açmaktadır. Bu nedenle bir çok konuda erkekler ayrı bir grup olarak değerlendirilmemiştir.

Kadın ve erkek hastaların ortalama yaşları genellikle birbirine yakın bulunmuştur (Sırasıyla 50.21+-1.61, 54.14+-5.97, Toplam 50.63+-1.56)

65 hastanın hastalık süreleri incelendiğinde, en çok hastanın 0-10 yıllık sürede toplandığı görülmektedir (%70.77) (Tablo 2). 10 yıldan fazla süredir hastalığı devam edenlerin sayısı azdır. Bu da, çalışmamızda, 10 yıldan fazla hastalık süresine sahip hastalarda, hastalıkla ilgili değerlerin sağlıklı değerlendirilmesini engellemektedir.

Hastalarımız, hastalığın erken veya geç başlangıç yaşı ayrımı olan 35 yaş sınırına göre ayrıldıklarında, %66.15 hastanın 35 yaş ve üstünde, %33.85 inin 35 yaş altında hastalığının başladığını görmekteyiz (Şekil 3).

Ortalama başlangıç yaşı 40.86+-1.63 dir.

Hastalarımızın çoğunluğunun (%66.15) geç başlangıç yaşına sahip olmaları literatür bilgileriyle uyumludur (62, 97).

Kadın hastalarımızın doğum sayıları (Şekil 4), Türkiye'nin genel doğum sayısı problemine paralel olarak yüksek değerlerde bulunmuştur (Ortalama 3.51+-0.53).

Hastalardan elde edilen etyolojik anamnez dağılımında (Şekil 6) hastaların %38.5'inin, hastalığını başlangıcını bir sebebe bağladığını gözlemekteyiz. Bunlar arasında, hastaların yarından fazlası, bağlantı kurdukları sebep olarak psikolojik olayları göstermektedir (%52). Bu durum literatür bilgileri ile uyumludur (1). %16 hasta fiziksel travma sonrası, %16 hasta enfeksiyon sonrası, %12 hastada doğum sonrasında hastalığının başladığını ifade etmektedir. Gerçektende, genetik eğilimi olan kişilerde bu tür olayların, bir dizi immunogenetik mekanizmada tetikleyici rol oynayıp hastalığı başlatmakta olduğu pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (16,53,76,97,106).

Yapılan istatistikî çalışmalarda, anamneze bağlı etiyolojik sebeplerin, HLA tipleri ile ilişkisi anlamsız bulundu.

65 hastadan elde edilen ilk tutulan eklem konusunda, anamnez bulgularına göre (Şekil 6), en çok tutulan eklemlerin sırasıyla el bilekleri, el, dizler ve ayak bilekleri olması, literatür bilgileriyle uyumludur (16,53,77,106).

Yapılan fizik muayenede elde edilen verilere göre mevcut eklem tutulumlarının incelenmesinde (Şekil 8), en çok

tutulan eklemlerin sırasıyla el bilekleri, el, ayak bilekleri, dizler ve omuz olması literatür bilgileriyle uyumludur (16,53,77,106).

Hastalarda gelişmiş bulunan kalıcı deformitelerin değerlendirilmesinde (Şekil 9), en fazla deformitelerin sırasıyla interosseal atrofi, sinovial hipertrofi, ulnar deviasyon ve kısıtlılık olması literatür bilgileriyle uyumludur (16,53,77,106).

Hastaların el grafiilerini değerlendirilmesinde (Şekil 10), en fazla, eklem aralığında daralma, kistik ve eroziv değişiklikler olduğu tespit edilmiş olması, literatürle uyumludur (16,53,77,106).

65 hastada yapılan ANA tetkiklerinde %50.8 hastada pozitif değer elde edilmiştir (Şekil 7). %40 hastada (+) ve (++) değerler bulunmuştur. Literatürde ANA(+) liği ortalama %10-15 (%7.1-%33) olarak belirtilmektedir (7,16,62,76,97, 106). Bizim çalışmamızda da, ilginç bir veri olarak %50.8 ANA(+) liği bulundu. Yine literatürde, ANA pozitifliğinin, hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (16). Bizim hastalarımızın %69'unun progressif seyrettiği düşünülürse bile yinede bu orandaki pozitifliği oldukça yüksek bulduk.

Hastalardaki hematolojik değerlendirmelere göre (Tablo 2);

Akut faz reaktanlarından olan ESR, CRP, Lökosit ve trombosit sayısı, genelde literatürle uyumlu olarak,

normalden yüksek değerlerde tespit edilmiştir (16,77).

CRP'nin 54 hastada pozitif bulunması, çalışmaya aldığımız hastaların büyük çoğunluğunun aktivasyon halinde olduğunu göstermektedir.

Hemoglobin değeri ortalamasının 11.43+-0.2 bulunması, hafif seviyede kronik hastalık anemisinin bulunduğu RA için uyumludur (16).

Hastaların karaciğer, böbrek fonksiyon testlerinin normal sınırlar içinde olduğu tespit edilmiştir.

65 hastada yapılan HLA tiplerinde elde edilen sonuçların, kontrol grubuna göre değerlendirilmesinde, sadece HLA-DR4'ün anlamlı derecede yüksek değerde olduğu bulundu ($X^2=9.802$, $p=0.002$) (Tablo 3 ve Şekil 11).

Genelde belirtildiği gibi, dünyadaki tüm çalışma sonuçlarına paralel olarak Türk RA lilerde de HLA-DR4'ü yüksek sıklıkta bulduk. Bu bize Türk toplumunda da RA'e eğilimde HLA-DR4 ün daha ziyade genetik zemin oluşturduğunu düşündürmektedir.

Yakın bölge toplumları olan Yunanlı RA'lilerde, İsrail'li Yahudi RA'lilerde ve Akdeniz komşusu olan İtalyan RA'lilerde RA-DR4 ilişkisinin bulunmamış olması (5,10,11,15, 28, 31,30,37,80,88,110) ve Türk hastalarda şimdiye değin böyle bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Türk RA'lilerinde de RA-DR4 ilişkisi üzerinde şüphe uyandırırken, bu çalışma, bu şüphenin doğru olmadığını göstermektedir. Bu durum ayrıca, bahsedilen topluluklarla farklı genetik yapıda olduğumuzu ve coğrafik konumun hastalık ilişkisinde ne derece

anlamalı olduğunu göstermesi bakımındanda önemlidir. Akdeniz çerçevesindeki adı geçen komşu topluluklarda RA ile ilişkili bulunan HLA-DR1, bizim çalışmamızdada sayısal olarak yüksek bulunmasına rağmen (Hasta grubunda %21.5 kontrol grubunda %12) istatistiksel olarak anlamalı bulunmadı ($X^2=3.236$ $p=0.072$).

HLA-DR1, bir çok çalışmada belirtildiği gibi (2,7,11, 13,14,15,20,28,37,40,45,46,49,56,65,66,76,80,81,98,99,104, 122) anlamalı yükseklikte bulunmadı.

HLA-DR2, Sayısal olarak kontrol grubuna göre yüksek değerde bulundu fakat anlamalı bulunmadı ($p=0.223$).

HLA-DR3 ve DR5, sayısal olarak kontrol grubuna göre azalmış görünüyordu. Bu durum istatistiksel öneme sahip değildi ($p=0.699$, $p=0.664$).

HLA-DR7, kontrol grubu ile aynı oranda idi.

HLA-DQw1, kontrol grubuna göre artmıştı (%47.4, %36) fakat bu istatistiksel olarak anlamalı değildi ($p=0.094$).

HLA-DRw52, %75.4 hastada bulunuyordu. Bu fenotip, kontrol grubumuzda çalışılmadığı için karşılaştırılma yapılamadı, fakat, Türkiye'de dahil olmak üzere, çeşitli merkezlerde aynı yöntemle yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrollerde DRW52 %54.9 - %72.1 olarak gösterilmektedir (36,47,111). Bu durumda, eğer kontrol grubu çalışılsaydı istatistiksel olarak farklı anlamda bir sonuç elde edilmeyeceği düşünülmektedir. DQw52, fazla değişiklik göstermeyen beta 3 zincirinin kodlandığı gen alanına sahip olduğu için bir çok kişide bulunması ve yüksek değerde ortaya

çıkması normal sayılmaktadır (16,15).

HLA-DRw53, %33.8 hastada pozitif olarak bulunmuştur. Bu HLA tipide kontrol grubunda çalışılmadığı için karşılaştırma yapılamadı fakat Türkiye'dede dahil olmak üzere, çeşitli merkezlerde aynı yöntemle yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrollerde DRw53 %8.9 - %48 olarak gösterilmektedir (36,11,122). Bu durumda, eğer kontrol grubu çalışılsaydı bu HLA tipi içinde, DRw52 gibi istatistiksel olarak farklı anlamda bir sonuç elde edilmeyeceği düşünülmektedir.

HLA-DR tiplerinin cinslere göre dağılımı incelendiğinde (Tablo 4 ve Şekil 12), hem erkek hastalarda hemde kadın hastalarda DR4, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=43.17$, $p<0.05$; $\chi^2=7.29$, $p<0.05$:).

Diğer HLA-DR tiplerinin incelenmesinde, erkek hastalarda DR3, DR4, DR5, DR7, DQw1 in hem kadın hasta grubuna hemde hasta grubuna göre farklı değerlerde bulunması, erkek hasta sayısının çok az olması nedeniyle doğru değerlendirme sonuçları verebileceğini düşünmüyoruz. O nedenle değerlendirmeye almıyoruz. Fakat yinede, erkek hastalarda DR4 ün çok yüksek bulunduğuna dikkat çekmek istiyoruz (%71.43).

Mc Cuske C.T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-DR4 (-) olan hastalarda DR1'in arttığı belirtilmektedir (116). Bizim çalışmamızda da DR4 (-) hastalarda, kontrol grubuna göre DR1 de anlamlı derecede artış bulundu ($\chi^2=6.14$, $p<0.05$) fakat bu, kuvvetli bir artış değildi (Şekil 13).

DR4(-) hastalarda, ayrıca DR2, DR7, DQw1 kontrol grubuna göre sayısal olarak artmış görülmektedir ($\chi^2=8.50$, $p<0.05$; $\chi^2=4.42$, $p<0.05$; $\chi^2=6.75$, $p<0.05$). DR(-) olan hastalarda, hasta grubundaki HLA dağılımından çok farklı bir dağılım tespit edilmemiştir.

DR4(+) hastalardaki diğer HLA tipleriyle birliktelik incelendiğinde, en sık olarak DR4/DRw52, DR4/DRw53, DR4/DQw1 haplotipi tespit edildi. Bu haplotip, beta 1 ve beta 3 zincir geni yerleşimli idi. Literatürde belirtildiği gibi (3,56,77,99,108). DR4/DR1, DR4/DR2 haplotipi fazla değildi. (%16.67, %13.33). Türk RA lilerde tespit ettiğimiz, sadece beta 1 zincir geni yerleşimli en fazla haplotip, sırasıyla DR4/DR5, DR4/DR1 ve DR4/DR2 idi (%20, %16.67, %13.33).

Ayrıca, hastalarımızda DR4/DRw52, DR4/DRw53 ve DR4/DQw1 haplotiplerinin sık olarak bulunması, diğer çalışmalarda belirtildiği gibi RA'nın genetik temelinde birden fazla gen loküsünün (Shared Epitop Hypotesis) rol oynadığını göstermektedir. (16,40).

Klasik kitaplarda ve literatürde RF pozitifliği ortalama %70 (%53-%80) olarak belirtilmektedir. (16,39,53,62,70,76,92). Bizim çalışmamızda RF pozitifliğini %67.69 hastada pozitif olarak saptadık (Tablo 1 ve Şekil 14).

RF ile HLA ilişkisini incelediğimizde (Şekil 14), HLA-DR4 ün hem RF(+) hemde RF(-) hastalarda anlamlı derecede artmış olduğu tespit ettik ($\chi^2=7.11$, $p<0.05$; $\chi^2=11.16$, $p<0.05$). Bu da, RF(+) veya RF(-) liğinin HLA-DR4 aynı immunogenetik temeli paylaştığını göstermektedir (3,108).

Diğer HLA tipleri incelendiğinde, DR1 in RF(-) hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını ($\chi^2=8.49$, $p<0.05$), fakat hasta grubuna göre DR1 in anlamlı farklılığı olmadığını tespit ettik ($\chi^2=1.33$, $p>0.05$).

Diğer HLA tipleriyle RF(+) ve (-) liği arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmedi.

Gran J. ve arkadaşları, DR4 (-) hastalarda, RF titrelerinin daha yüksek olduğunu ifade ediyorlardı (34). Biz, yaptığımız incelemede RF titreleri ile DR4(+) liği veya (-) liği ile ilgili anlamlı bir ilişki tespit edemedik (Şekil 15)

Hastalarımızda yüksek pozitiflik bulunan ANA değerlerinin HLA tiplerine göre dağılımını incelediğimizde (Şekil 16);

DR2'nin ANA(-) hastalarda, hem kontrol grubuna göre hemde ANA(+) hasta grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu görüldü ($\chi^2=8.44$, $p<0.05$; $\chi^2=12.88$, $p<0.05$).

DR3, ANA(-) hastalarda, ANA(+) hastalara göre anlamlı derecede düşük görünüyordu ($\chi^2=7.90$, $p<0.05$). Bu durum, Rantapaa-Dahlquist ve arkadaşlarının bulgusuna tersti (88).

DR4, hem ANA(+) hemde ANA(-) hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. ($\chi^2=10.40$, $p<0.05$; $\chi^2=9.10$, $p<0.05$). Bu da, ANA değerlerinin, RF değerlerinde olduğu gibi, DR4 ile ilişkili olduğunu ve immunogenetik temeli varsa, ANA(+) ve ANA(-) liğinin aynı genotik temeli paylaştığını düşündürüyordu.

DQW1, ANA(-) hastalarda hem kontrol grubuna göre

hemde ANA(+) hastalara göre anlamlı derecede artmış görünüyordu fakat bu ilişki kuvvetli değildi ($\chi^2=8.25$, $p<0.05$; $\chi^2=5.70$, $p<0.05$).

Hastalık başlangıç yaşlarının HLA tipleriyle ilişkisini incelediğimizde (Şekil 17);

DR4 ün hem erken başlangıçlı hemde geç başlangıçlı RA de kontrol grubuna göre aynı oranda anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($\chi^2=9.16$, $p<0.05$; $\chi^2=10.08$, $p<0.05$).

Erken başlangıçlı RA'lilerde DR1 ve DR2, kontrol grubuna göre artmış ($\chi^2=7.39$, $p<0.05$; $\chi^2=4.34$, $p<0.05$), geç başlangıçlı RA'lilerde ise DR3 azalmıştı ($\chi^2=7.81$, $p<0.05$), fakat bu ilişkiler çok kuvvetli değildi.

Erken veya geç RA başlangıçlı hastalardaki HLA tiplerinin, hasta grubuna göre anlamlı bir farklılığı yoktu.

Çalışmamıza göre, başlangıç yaşı ile HLA sıklığı arasında farklı anlamlılıkta başka bir bağlantı tespit etmedik.

Başlangıç yaşı ile oluşmuş deformasyon ilişkisi incelendiğinde (Şekil 18), 35 yaş altı başlangıçlı olan hastalarımızda, 4 ve 6 deformitesi olanların oranlarını istatistiksel olarak, geç başlangıçlılara göre anlamlı derecede yüksek bulduk ($\chi^2=9.05$, $p<0.05$; $\chi^2=4.86$, $p<0.05$). Oysa 3 ve 5 deformitesi olanları, tersine olarak, azalmış bulduk ($\chi^2=9.64$, $p<0.05$; $\chi^2=5.49$, $p<0.05$). Bu durum bize, başlangıç yaşı ile deformite sayısının anlamlı lineer bir ilişki ifade etmediğini göstermektedir.

Hastalık süresi ile deformite sayısı ilişkisi

incelendiğinde (Tablo 5); 20 yıldan fazla hastalık süresi olanlarda deformitesiz hasta tespit edilememiş olmakla beraber, hastalık süresi uzun olan hastalarımız az olduğu için (20 yıldan fazla hastalık süresi olan hasta oranı %13), bu hasta tablosunun sağlıklı sonuç veremeyeceği kanısındayız.

Diğer süre ve deformitelerle ilgili, ilgi çekici, değişik anlamlı farklılık dikkatimizi çekmedi.

Herhangi bir Tiroid problemi olan hastalarda HLA tipleri dağılımının incelenmesinde (Şekil 19);

DR4 ün, tiroid problemi olan veya olmayan hasta gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($\chi^2=9.76$, $p<0.05$, $\chi^2=9.76$, $p<0.05$).

Tiroid problemi olan hastalarda DR1, kontrol grubuna göre artmıştı ($\chi^2=4.24$, $p<0.05$).

Tiroid problemi olan hastalarda DR2, hem hasta hemde kontrol grubuna göre azalmıştı ($\chi^2=12.17$, $p<0.05$; $\chi^2=5.53$, $p<0.05$). Ayrıca, Tiroid hastalığı olan ve olmayan hastalarda birbirleriyle HLA ilişkisi incelendiğinde DR2, DR3, DR7 ve DRw52 nin anlamlı derecede farklı olduğu görüldü ($\chi^2=17.15$, $p<0.05$; $\chi^2=19.24$, $p<0.05$; $\chi^2=5.27$, $p<0.05$; $\chi^2=3.99$, $p<0.05$). Bu farklılık, tiroid hastalığı bulunanlarda, diğer gruba göre DR2 ve DR7 de azalma, DR3 ve DRw52 de artma şeklindeydi.

Diğer HLA tipleriyle Tiroid problemi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

DR2 nin herhangi bir Tiroid problemi olan hastalarda düşük bulunması, acaba, DR2 nin bu konuda koruyucu bir özelliği olabilir mi sorusunu akla getirmektedir (Tiroid

problemi olmayan RA lilerde DR2(-) hasta oranı %92.31 dir) fakat hem hasta sayısının az olması hemde Tiroid hastalığı ayrıntılarını iyi dökümente etmemiş olmamız, bu çalışmada, bu konuda sağlıklı değerlendirme yapılmasını engellediği kanısındayız.

Servikal tutulumu olan ve olmayan hastalarda HLA tipleri dağılımının incelenmesinde (Şekil 20);

DR4 ün her iki grupta da, kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü ($\chi^2=15.8$, $p<0.05$; $\chi^2=7.35$, $p<0.05$).

Servikal tutulumu (+) olan hastalarda DR1, kontrol grubuna göre arttığı ($\chi^2=4.74$, $p<0.05$), DR3 ün hem hasta hemde kontrol grubuna göre azaldığı ($\chi^2=7.63$, $p<0.05$; $\chi^2=9.68$, $p<0.05$), DRw53 ün hasta grubuna göre arttığı görüldü ($\chi^2=3.96$, $p<0.05$). Ayrıca, servikal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında DR3, DR5 ve DRw53 bakımından anlamlı farklılık vardı ($\chi^2=13.62$, $p<0.05$; $\chi^2=5.58$, $p<0.05$; $\chi^2=8.84$, $p<0.05$). Bu farklılık, servikal tutulumu olanlarda, olmayanlara göre, DR3 te azalma, DR5 ve DRw53 te artış şeklindeydi.

Servikal tutulumu olanlarda DR3 ün hem hasta hemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunması ($\chi^2=7.63$, $p<0.05$; $\chi^2=9.68$, $p<0.05$), DR3 ün bu konuda koruyucu bir özelliği olabilir mi? sorusunu akla getirmektedir (Servikal tutulum (-) olan RA lilerde DR3(-) hasta oranı %95.34 dir). Bu konuda başka dikkat çekici bir ilişkiye rastlanmadı.

Subkütan nodülü bulunan ve bulunmayan hastalarda HLA

tipleri dağılımının incelenmesinde (Şekil 21);

DR4 ün her iki grupta kontrol grubuna göre arttığı bulundu ($\chi^2=19.41$, $p<0.05$; $\chi^2=8.50$, $p<0.05$).

Subkütan nodülü bulunan hastalarda DR1'in hasta grubuna göre azaldığı ($\chi^2=3.96$, $p<0.05$), DR2 nin kontrol grubuna göre arttığı ($\chi^2=5.31$, $p<0.05$), DR3 ün hem hasta hemde kontrol grubuna göre azaldığı ($\chi^2=18.46$, $p<0.05$; $\chi^2=20.99$, $p<0.05$), DRw53 ün hasta grubuna göre azaldığı ($\chi^2=14.78$, $p<0.05$) bulundu.

Subkütan nodülü bulunan hastalarda, bulunmayanlara göre DR1, DR3 ve DRw53 te azalma tespit edildi ($\chi^2=5.05$, $p<0.05$; $\chi^2=21.78$, $p<0.05$; $\chi^2=18.93$, $p<0.05$).

Başka dikkat çekici bir ilişkiye rastlanmadı.

Bu konuda, bu hasta sayısı ile sağlıklı sonuç alınamayacağı kanısındayız.

Akciğer grafisinde herhangi bir özelliği bulunan ve bulunmayan hastalarda HLA tiplerinin dağılımlarının incelenmesinde (Şekil 22);

DR4 ün her iki grupta kontrol grubuna göre arttığı bulundu ($\chi^2=68.52$, $p<0.05$; $\chi^2=6.25$, $p<0.05$).

Akciğer grafisinde herhangi bir özelliği bulunanlarda DR1, kontrol grubuna göre artmış ($\chi^2=12.98$, $p<0.05$), DR7, hem hasta hemde kontrol grubuna göre azalmış ($\chi^2=30.15$, $p<0.05$; $\chi^2=29.89$, $p<0.05$), DQw1, kontrol grubuna göre artmış ($\chi^2=4.00$, $p<0.05$), DRw53 hasta grubuna göre artmış ($\chi^2=5.39$, $p<0.05$) bulundu.

Akciğer grafisinde herhangi bir özelliği bulunan ve

bulunmayan hastaların karşılaştırılmasında, akciğer özelliği bulunanlarda, diğer gruba göre DR1, DR4 ve DRw53 te artma ($\chi^2=4.40$, $p<0.05$; $\chi^2=35.93$, $p<0.05$; $\chi^2=6.54$, $p<0.05$), DR7 de azalma ($\chi^2=33.66$, $p<0.05$) tespit edildi.

Yine buradada, hem hasta sayısının az olması hemde Akciğer grafisindeki pozitif özelliğin iyi dökümanite edilmemiş olmasının, bu çalışmada, bu konuda sağlıklı değerlendirmeyi engellediği kanısındayız.

Olgularımızdaki hastalık şiddeti ile HLA tipleri ilişkisini incelediğimizde (Tablo 6 ve Şekil 23),

Progressif RA'lılarda DR4'ün, hem kontrol grubuna hemde hafif RA'lı hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($\chi^2=14.46$, $p<0.05$; $\chi^2=5.29$, $p<0.05$), hasta grubuna göre ise sayısal olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılıkta olmadığı görüldü.

Hafif RA'lı hastalarda DR4, hem kontrol hemde hasta grubuna göre anlamsız bulundu ($\chi^2=2.60$, $p>0.05$; $\chi^2=2.38$, $p>0.05$).

DR1, hafif RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($\chi^2=5.60$, $p<0.05$).

DR2, DR3, DR5 ve DR7, hafif RA'lı hastalarda, hem kontrol grubuna, hem hasta grubuna hemde progressif RA grubuna göre anlamlı derecede farklı bulundu. ($\chi^2=10.60$, $p<0.05$; $\chi^2=4.30$, $p<0.05$; $\chi^2=9.52$, $p<0.05$) ($\chi^2=9.28$, $p<0.05$; $\chi^2=7.26$, $p<0.05$; $\chi^2=12.61$, $p<0.05$) ($\chi^2=8.88$, $p<0.05$; $\chi^2=4.80$, $p<0.05$; $\chi^2=9.57$, $p<0.05$) ($\chi^2=4.43$, $p<0.05$; $\chi^2=4.30$, $p<0.05$; $\chi^2=9.52$, $p<0.05$). Bu farklılıklar, DR2 ve DR7 de

artış, DR3 ve DR5'te azalış şeklindeydi.

DQw1, hafif RA'li hastalarda, kontrol grubuna göre artmıştı ($\chi^2=4.00$, $p<0.05$).

DRw53, hafif RA'li grupta, hem hasta grubuna hemde progressif RA grubuna göre azalmış görünüyordu ($\chi^2=4.84$, $p<0.05$).

Sonuç olarak, hastalık şiddeti ile HLA tipleri ilişkisinde, literatürde belirtildiği gibi (6) en anlamlı farklılığı, progressif RA'lilerdeki DR4 yüksekliği olarak gözledik. Progressif RA'de, DR4, hem kontrol grubuna hemde hafif RA'li gruba göre artmış bulundu fakat bu artış çok kuvvetli değildir.

Bu konuda başka, dikkat çekici bir ilişki gözlemedik.

SONUÇLAR

Çalışmaya 65 RA'li hasta alındı. Hastaların %89.2 si kadın, %10.8 i erkekti.

Hastaların yaş ortalamaları 50.53 ± 1.56 idi.

Hastaların %70.8 i 0-10 yıllık hastalık süresine sahipti. Ortalama hastalık süresi 10.12 ± 1.18 yıldır.

Kadın hastaların yüksek oranda doğum sayıları vardı (Ortalama 3.5 ± 0.5).

%66.15 hastanın geç başlangıçlı RA'e sahip olduğu saptandı. Ortalama başlangıç yaşı 40.86 ± 1.63 olarak bulundu.

Hastaların %38.5 i, hastalık başlangıcını bir sebebe bağlamaktadır. En sık sebep olarak Psşik olaylar gösterilmiştir (%52).

Anamnezden elde edilen bilgilere göre hastalarımızda ilk tutulun eklem sıklığı, sırasıyla, el bilekleri, el, dizler ve ayak bilekleridir.

Fizik muayenede elde edilen mevcut eklem tutulumlarında, en çok tutulan eklemler, sırasıyla, el bilekleri, el, ayak bilekleri, dizler ve omuzdur.

Kalıcı deformiteler en sıklıkla, sırasıyla, interosseal atrofi, sinovial hipertrofi, ulnar deviasyon ve eklem hareketlerinde kısıtlılıktır.

Hayatlarının herhangi bir döneminde, kadın hastalarımızın %15.5 i oral kontraseptif ilaç

kullanmışlardır. Hastaların %20 sinde herhangi bir tiroid problemi vardı.

%32 hastada servikal tutulum mevcuttu.

%14 hastada subkütan nodül tespit edildi.

%9 hastada akciğer grafisinde herhangi bir pozitif özellik vardı.

İlginç bir bulgu olarak, hastaların % 50.8 inde ANA(+) olarak bulundu.

RF, %67.69 hastada pozitif idi.

Hastaların hematolojik tetkiklerinde;

ESR, CRP, Lökosit sayısı ve trombosit sayıları (Akut faz reaktanlarından) normalden yüksek olarak bulundu.

54 hastada CRP (+) ti.

Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, normal sınırlarda tespit edildi.

HLA tiplemesinde, HLA-DR4, kontrol grubuna göre RA'de anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=9.802$, $p=0.002$).

Diğer HLA-DR tiplerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi.

DR4(-) hastalarda, diğer HLA tiplerinde anlamlı farklılık gözlenmedi.

DR4/DRw52, DR4/DRw53, DR4/DQw1 haplotipleri, hastalarımızdaki en sık gözlenen haplotipler oldu.

RF ile HLA tipleri ilişkisinde, RF hem pozitif hem negatif iken, DR4 te anlamlı derecede yükseklik tespit edildi. Bu, RF(+) lik ve RF(-) liğinin aynı immunogenetik temeli paylaştığını düşündürmektedir.

HLA-DR4, ANA(+) ve (-) olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

RA başlangıç yaşı ile HLA tipleri arasında anlamlı bağlantı tespit etmedik.

Hastalık başlangıç yaşı ile deformite sayısının lineer bir ilişki göstermediği tespit edildi.

Hastalık süresi ile deformite sayısı arasında, hastalığı 20 yıldan fazla süren hastalarımızın az sayıda olması nedeniyle (%13) sağlıklı ilişki tespit edemedik.

Herhangi bir troid problemi olan hastaların HLA tipleriyle ilişkisinde, HLA-DR2 hem hasta grubuna göre hemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (%7.69) ($p < 0.05$). Troid problemi olmayanlarda DR2(-) liği %92.31 idi. Bu durum, DR2 nin RA da, troid probleminden koruyuculuğu olabileceği şüphesini uyandırdı.

Servikal tutulumu olan hastalarda DR3 anlamlı derecede düşük bulundu (DR3(+) hasta %4.76, DR3(-) hasta %95.24) ($p < 0.05$).

Hastaların tüm gruplarında, (Yaş, cins, çeşitli hastalıklar, oluşum ve deformite, tahliller vs. ye göre gruplandırılmış) DR4 anlamlı derecede yüksek bulundu.

Coğrafik komşularımız durumundaki bazı lokal topluluklarda RA-DR1 ilişkisi anlamlı derecede yüksek bulunmasına karşın bizim çalışmamızda anlamlı bulunmadı.

Türk Romatoid Artritlilerde HLA-DR4 yüksek bulunmuştur. Türk toplumundada RA-HLA genetik ilişkisi mevcuttur.

ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR ve Romatoloji polikliniğinde 1995 yılında 65 Romatoid Artritli hastada HLA-DR tiplendirmesi yapıldı. Bunun için Mikrolenfotoksitite yöntemi kullanıldı.

%67.68 hastada RF(+) olarak bulundu.

İlginç bir sonuç olarak %50.8 hastada ANA(+) bulundu.

Türk Romatoid Artritli hastalarda HLA-DR4, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=9.802$, $p=0.002$).

KAYNAKLAR

- 1 - Akyokuş A, Romatoid artritte rol oynayan etkenlerin araştırılması; Ank.Ünv.Tıp Fak. Mecmuası;34/3 405, 1981
- 2 - Albani S, Carson DA ve ark.; Genetic and environmental factors in the immune pathogenesis of rheumatoid arthritis; Rheumatic Disease Clinics of North America; 18/4; 729-40, 1992
- 3 - Al-Jarallah KF, Buchanan WW ve ark.; Seronegative rheumatoid arthritis and HLA-DR4; J Rheumatol; 21; 190-93, 1994
- 4 - A Swiss collaborative study, HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int; 6; 89-92, 1986
- 5 - Awad J, Ollier W ve ark.; Heterogeneity of HLA-DR4 in Greeks including a unique DR4-DQw2 association.; Tissue Antigens; 35; 40-44, 1990
- 6 - Aybirdi C, Duman M, Romatoid artirite immunogenetik yaklaşım, T. Klin. Tıp Bilimleri, (12), 288-294, 1992
- 7 - Bardin T, Legrand L ve ark.; HLA antigens and seronegative rheumatoid arthritis; Annals of The Rheumatic Diseases, 44; 50-53, 1985
- 8 - Barger BD, Acton RD ve ark.; DR antigens and gold toxicity in white rheumatoid arthritis patients; Arthritis and Rheumatism, 27/6; 601-05, 1984
- 9 - Benacerraf B, Role of MHC products in immune regulation. Science, 21; 1229-38, 1981
- 10 - Boki KA, Drosos AA ve ark.; Examination of HLA-DR4 as a

- severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients; Annual of The Rheumatic Diseases, 52; 517-19, 1993
- 11 - Bokı KA, Panayı GS ve ark.; HLA class II sequence polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks; Arthritis and Rheumatism, 35/7; 749-55, 1992
 - 12 - Boyer GS, Lanier AP ve ark.; Prevalans rates of spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders in an Alaskan Inupiat Eskimo population; J Rheumatol, 15; 678-83, 1988
 - 13 - Carpenter AB, Kahl LE ve ark.; Adult rheumatoid arthritis is associated with MC1, a new HLA-D encoded determinant; J Rheumatol, 15; 395-99, 1988
 - 14 - Charles PJ, Sweatman MC ve ark.; HLA-B40: A marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis; Disease Markers, 9; 97-101, 1991
 - 15 - Cooke DV, Scudamore DA; Study in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 1: Immunogenetic associations; British J Rheumatol, 28; 243-50, 1989
 - 16 - Daniel JM, William JK ; Arthritis and allied conditions, 12.th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993
 - 17 - Daniel PS, Abba IT ve ark.; Basic & clinical immunology, Textbook, Paramount Publishing, Business and Professional Group, 1994
 - 18 - Dahlovist SR, Strom H ve ark.; HLA antigens in rheumatoid arthritis patient with and without a family

- history of polyarthritis; Scand J Rheumatology, 14; 375-80, 1985
- 19 - David MG, Paul AS ve ark.; HLA haplotype sharing by siblings with rheumatoid arthritis: Evidence for Genetic Heterogeneity, Ann Rheum Dis, 45/2; 126-9, 1986
 - 20 - David WT, Georgiana SB ve ark., Rheumatoid arthritis in Tlingit Indians: clinical characterization and HLA associations; J Rheumatol, 21/7; 1238-44, 1994
 - 21 - Dearlove SM ve ark., The Effect of non-steroidal anti inflammatory drugs on faecal flora and bacterial antibody levels in RA; Br J Rheumatol, 31; 443-47, 1992
 - 22 - Deighton CM, Cavanagh G ve ark.; Both inherited HLA haplotypes are important in the predisposition to rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 32; 893-98, 1993
 - 23 - Droste U, Frenssen E ve ark.; Romatoloji diagnostik klinik terapi. Çeviri: Arman Mİ, Kırklareli, Sermet Matb, 1986.
 - 24 - Eberdhard G, Grubb R ve ark.; HLA-DR antigens, Gm allotypes and antiallotypes in early rheumatoid arthritis - their relation to disease progression; J Rheumatol, 20; 1825-29, 1993
 - 25 - Emery P, Panayi GS ve ark.; D-Penicillamine induced toxicity in rheumatoid arthritis: The Role of sulfoxidation status and HLA-DR3; J Rheumatol, 11; 626-32, 1984
 - 26 - Engleman E at all, Genetik control of the human immune response. J exp Med, 152(2-part 2), 1980

- 27 - Felson DT, Anderson JT ve ark; American collage of rheumatology preliminary defination of improvoment in rheumatoid arthritis; Arthritis and Rheumatism, 38/6; 727-35, 1995
- 28 - Ferraccioli G, Savi M; association between DR antigens, rheumatoid arthritis with and without extraarticular features and systemic lupus erythematosus in northern Italy; J Rheumatol, 15; 51-53, 1988
- 29 - Fisher LR, Kirk A ve ark.; HLA antigens in palindromic rheumatism and palindromik onset rheumatoid arthritis; British J Rheumatol, 25; 345-48, 1986
- 30 - Gao X, Brautbar C ve ark.; A variant of HLA-DR4 determines susceptibility to rheumatoid arthritis in a subset of Israeli jews; Arthritis and Rheumatism, 34; 547-51, 1991
- 31 - Gao X, Gaut E ve ark.; Rheumatoid arthritis in isaeli jews: Shared sequences in the third hypervariable region of DRB1 alleles are associated with susceptibility; J Rheumatol, 18 ; 801-3, 1991
- 32 - Gran JT, Husby G ve ark.; Antigens in palindromic rheumatism, non-erosive rheumatoid arthritis and classical rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 11; 136-40, 1984
- 33 - Gran JT, Husby G ve ark.; HLA-DR4 antigens in rheumatoid arthritis; Scand J Rheumatology, 12; 241-45, 1983
- 34 - Gran J, Husby G ve ark.; The Association between

- rheumatoid arthritis and The HLA antigen DR4; Annual of The rheumatic diseases, 42; 292-96, 1983
- 35 - Gladmann DD, Anhorn KA at all, HLA and disease manifestations in rheumatoid arthritis, J Rheumatol, 13: 274-6, 1986
 - 36 - Gladman DD, Anhorn KAB ; HLA and disease manifestations in rheumatoid arthritis A Canadian experience; J Rheumatol, 13; 274-76, 1986
 - 37 - Goldstein R, Arnett FC; The Genetics of rheumatic disease in man; Rheumatic disease clinics of north America, 13/3; 487-510, 1987
 - 38 - Gonzalea A, Nicovani S ve ark.; Novel genetic markers of rheumatoid arthritis in chilean patients, By DR serotyping and restriction fragment length polymorphism analysis: Arthritis and Rheumatism, 35/3; 282-89, 1992
 - 39 - Gough A, Faint J ve ark.; Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presantation can be used to predict outcome; Arthritis and Rheumatism, 37/8; 1166-70, 1994
 - 40 - Gregersen PK; T-cell receptor- major histocompatibility complex genetic interactions in rheumatoid arthritis; rheumatic disease clinics of north America, 15/4; 793-807, 1992
 - 41 - Griffin AJ, Wooley P at all, HLA-DR antigens and diseases expression in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 43: 218-21, 1984
 - 42 - Harris ED; Pathogenesis of rheumatoid arthritis;

- clinical orthopedics and related research, 182; 14-23, 1984
- 43 - Hazes JMV, Dijkmans BAC ve ark.; DR4 prevalance related to the age at disease onset in female patients with rheumatoid arthritis; Ann Rheum Dis, 48; 406-08, 1989
- 44 - Hillarby MC, Mc Mahon MJ ve ark.; HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and bronchiectasis but not with other pulmonary complications of rheumatoid disease; British J Rheumatol, 32; 794-97, 1993
- 45 - Ilonon J, Reijonen H ; HLA-DR antigens and HLA-DQ beta chain polymorphism in susceptibility to rheumatoid arthritis ;Ann Rheum Dis, 49; 494-96, 1990
- 46 - Jajic Z, Jajic I ve ark.; Antigens of HLA-DR locus in rheumatoid arthritis; Brit J Rheum, 27; 139-40, 1988
- 47 - Jaraquemada D, Ollier W ve ark.; HLA and rheumatoid arthritis: A combined analysis of 440 Britsh patients: Ann Rheum Dis, 45; 627-36, 1986
- 48 - Jarunen P, Koskenvuo M ve ark.; Rheumatoid arthritis in identical twins ; Scand J Rheum, 20; 159-64, 1991
- 49 - Karr RW, Rodey GE at all, Association of HLA-DRw4 with rheumatoid arthritis in black and white patient, Arthritis and Rheumatism, 11: 1241-43, 1980
- 50 - Khan MA, Kammer GM at all. Study of HLA antigens in familial and sporadic rheumatoid arhritis, Tissue Antigens, 21: 35-38, 1983
- 51 - Khan MA, Yamashita TS ve ark.; HLA-DR4 genotype

- frequency and gender effect in familial rheumatoid arthritis; Tissue Antigens, 31; 254-58, 1988
- 52 - Kılıçturgay K. Immunolojiye Giriş, 2. Baskı, Bursa, Karar Matb, 1991.
- 53 - Klippel JH, Dieppe PA ve ark.; Rheumatology; Textbook; Times Mirror Int. Publishers Ltd. Lynton House, London, UK; 1994
- 54 - Konenkov, Sartakova M e ark.; Oligonucleotid genotyping of HLA-DRB104 and HLA-DRB103 among Russians in west Siberia suffering from rheumatoid arthritis; Exp Clin Immunogenet, 11; 187-91, 1994
- 55 - Lanchbury JS.; The HLA association with rheumatoid arthritis; Clin Exp Rheumatology, 10; 301-04, 1992
- 56 - Larsen BA, Alderdice CA ve ark.; Protective HLA-DR phenotypes in rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 16; 455-58, 1989
- 57 - Legrand L, Lathrop GM ve ark.; HLA haplotypes in non-familial rheumatoid arthritis: Ann Rheum Dis, 46; 395-97, 1987
- 58 - Lengrand L, Lathrop GM, ve ark., HLA-DR genotype risks in sero-positive rheumatoid arthritis. Am j Hum Genet, 36:690-9, 1984
- 59 - Martell RW, Du Toit ED ve ark.; Associations of rheumatoid arthritis with HLA in three south African populations - whites, blacks and a Population of mixed ancestry; S Afr Med J, 76; 189-90, 1989
- 60 - Massurdo L, Jacobelli S ve ark.; Weak association

- between HLA-DR4 and rheumatoid arthritis in Chilean patients; Ann Rheum Dis, 49; 290-92, 1990
- 61 - Mee LB, Guan BW ve ark.; HLA in Singapore Chinese with rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 19:10; 1517-19, 1992
- 62 - Mehra NK, Kaul R ve ark.; HLA-linked susceptibility to rheumatoid arthritis in north India, Tissue Antigens, 31; 220-23, 1987
- 63 - Morel PA, Fathman CG.; Immunogenetics of rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 16/4; 421-23, 1989
- 64 - Morling N, Andersen V ve ark.; Immunogenetics of rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome: DNA polymorphism of HLA class II genes; Disease Markers, 9; 289-96, 1991
- 65 - Mc Cuske CT, Singal DP.; Molecular relationships between the class II HLA antigens and susceptibility to rheumatoid arthritis ; J Rheumatol, 15/7; 1050-53, 1988
- 66 - Mc Cusker CT, Reid B ve ark.; HLA-D region antigens in patients with rheumatoid arthritis ; Arthritis and Rheumatism, 34/2; 192-97, 1991
- 67 - Mc Gregor A, Ollier W ve ark.; HLA-DRB1 0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset and disease severity; J Rheumatol, 22; 1032-36, 1995
- 68 - Mc Mahon MJ, Hillarby MC ve ark.; Major histocompatibility complex variants and articular disease severity in rheumatoid arthritis; British J Rheumatol, 32; 899-902, 1993

- 69 - Nelson JL, Boyer G ve ark.; HLA antigens in Tlingit Indians with rheumatoid arthritis.; Tissue Antigens, 40; 57-63, 1992
- 70 - Nelson JL, Duyowson CE ve ark.; Rheumatoid factor, HLA-DR4, and allelic variants of DRB1 in women with recent-onset rheumatoid arthritis; Arthritis and Rheumatism, 37/5; 673-80, 1994
- 71 - Nelson JL, Mickelson E ve ark.; Dw14 (DRB1*0404) is a Dw4-dependent risk factor for rheumatoid arthritis; Tissue Antigens, 38; 145-51, 1991
- 72 - Nepom GT, Nepom BS.; Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping: Rheumatic Disease Clinics of North America, 18/4; 785-93, 1992
- 73 - Nepom GT, Seyfried CE ve ark.; Identification of HLA-DW14 genes in DR4 - rheumatoid arthritis; The Lancet, 85/4; 1002-5, 1986
- 74 - Nichol FE, Woodrow JC at all, HLA-DR antigens in Indian patient with rheumatoid arthritis, Lancet, 1: 220-1, 1981
- 75 - Nunez G, Moore SA ve ark.; Study of HLA antigens in ten multiple case rheumatoid arthritis families ;J Rheum, 11; 129-35, 1984
- 76 - Oğuz AK; Romatoid artrit immunopatogenezi; Romatol Tıp Rehab, 1/1; 32-37, 1990
- 77 - Oğuz H., Romatizmal Ağrılar, Textbook, Atlas Tıp Kitapevi, Konya; 1992

- 78 - Okubo H, Itou K ve ark.; Analysis of The HLA-DR gene frequencies in Japanese cases of juveniles rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis by oligonucleotide DNA typing; Rheumatology, 13; 65-69, 1993
- 79 - Ollier W, Carthy D ve ark.; HLA-DR4 associated Dw types in rheumatoid arthritis ; Tissue Antigens, 33; 30-37, 1988
- 80 - Ollier W, Thomson W.; Population genetics of rheumatoid arthritis, Rheumatic disease clinics of north America, 18/4; 741-59, 1992
- 81 - Ollier WER, Stephens C ve ark.; Is rheumatoid arthritis in Indians associated with HLA antigens sharing a DR beta1 epitope? ; Ann Rheum Dis, 50; 295-97, 1991
- 82 - Olsen NJ, Callahan LF ve ark.; associations of HLA-DR4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis; The American Journal of Medicine, 84; 257-64, 1988
- 83 - Onel D, Romatizmal Hastalıklar, 2. Baskı, Atlas Offset Matb, 1987.
- 84 - Pawelec G, Reekers P ve ark.; HLA-DP in rheumatoid arthritis ; Tissue Antigens, 31; 83-89, 1988
- 85 - Paimela L, Leirisalo-Repo M ve ark.; Prognostic value HLA-DR4 and B27 antigens in early rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 22; 220-24, 1993
- 86 - Ploski R, Johan D.; Seronegative and weakly seropositive rheumatoid arthritis differ from clearly seropositive rheumatoid arthritis in HLA class II

- associations; J Rheumatol, 21;1397-402, 1994
- 87 - Puttick A, Briggs DC ve ark.; Genes associated with rheumatoid arthritis mild Inflammatory arthritis. I. major histocompatibility complex class I,II and III allotypes ; Annals of The Rheumatic Diseases, 49; 219-224, 1990
- 88 - Rantapaa-Dahlquist S.; Genetic markers in rheumatoid arthritis ; Scand J Rheumatol (Supp), 58; 01-29, 1986
- 89 - Rodriguez-Perez M, Gonzales-Demiguez J; Association of HLA-DR5 with mucocutaneous lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving gold sodium thiomalate; J Rheumatol, 21; 41-43, 1994
- 90 - Ronningen KS, Spurkland A ve ark.; Rheumatoid arthritis may be primarily associated with HLA-DR4 molecules sharing a particular sequence at residues, Tissue Antigens, 36; 235-40, 1990
- 91 - Roudier J, Rhodes G ve ark.; The Ebstein-Barr virus glycoprotein gp110, a molecular link between HLA-DR4, HLA-DR1, and rheumatoid arthritis; Scand J Immunol, 27; 367-71, 1988
- 92 - Schaardenburg DV, Lagaay AM ve ark.; Rheumatoid arthritis in a population of persons aged 85 years and over; British J Rheumatol, 32; 104-09, 1993
- 93 - Seglias J, Li EK ve ark.; Linkage between rheumatoid arthritis susceptibility and the presence of HLA-DR4 and DR B allelic third hypervariable region sequences in southern Chinese persons; Arthritis and Rheumatism,

35/2; 163-67, 1992

- 94 - Singal DP, Green D ve ark.; HLA-D region genes and rheumatoid arthritis (RA) : Importance of DR and DQ genes in conferring susceptibility to RA; Ann Rheum Dis, 51; 23-28, 1992
- 95 - Singal DP, Reid B ve ark.; DNA restriction fragment length polymorphism of HLA-DR2 haplotypes in normal individuals and in patients with rheumatoid arthritis; Ann Rheum Dis, 49; 143-46, 1990
- 96 - Singal DP, Reid B ve ark.; Polymorphism of major histocompatibility complex extended haplotypes bearing HLA-DR3 in patients with rheumatoid arthritis with gold induced thrombocytopenia or proteinuria; Ann Rheum Dis, 49; 582-86, 1990
- 97 - Spector TD; Rheumatoid Arthritis; Rheum Dis Clin North Am, 15/3; 513-37, 1990
- 98 - Stasyny P, Ball EJ ve ark.; HLA-DR4 and other genetic markers in rheumatoid arthritis; Br J Rheum, 27; 132-38, 1988
- 99 - Strotzer M, Menninger H ve ark.; HLA typing in families with multipl cases of rheumatoid arthritis; Ann Rheum Dis, 50; 298-300, 1991
- 100 - Şaylı BS, Genetik İlkeler, 1. Baskı, Ankara, Güner Matb, 1992.
- 101 - Taneja V, Mehra NK ve ark.; HLA-DR4-DQW2, but not DR4-DQW7 haplotypes occur in Indian patiens with rheumatoid arthritis; Rheumatology Int, 11; 251-55, 1992

- 102 - Tan PLJ, Farmiloe S ve ark.; HLA-Dr4 subtypes in new Zealand polynesians; Arthritis and Rheum, 36(1); 15-19, 1993
- 103 - Terkeltaub R, Decary F ve ark.; Immunogenetic study of older age onset rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 11; 147-52, 1984
- 104 - Thomson W, Pepper L ve ark.; Absens of an association between HLA-DRB1 04 and rheumatoid arthritis in newly diagnosed cases from the community, Ann Rheum Dis, 52; 539-41, 1993
- 105 - Tishler M, Caspi D ve ark.; Association of HLA-B37 with mucocutaneous lesions in Israeli patients with rheumatoid arthritis receiving gold treatment; Ann Rheum Dis, 47; 215-17, 1988
- 106 - Tuna N. ve ark; Romatizmal Hastalıklar, 3.Baskı, Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık, 1994.
- 107 - Ueno Y, İwaki Y, at all, HLA-DR4 in negro and Mexican rheumatoid arthritis patient, J Rheumatol, 804-7, 1981
- 108 - Vehe RK, Nepom GT ve ark.; Erosive rheumatoid factor negative and pozitive rheumatoid arthritis are immunogenetically similar; J Rheumatol, 21; 194-6, 1994
- 109 - Von Rood J.J.; NIAID, Annual of Tissue Typing Techniques, 81, 1976
- 110 - Vries N, Ronningen KS ve ark.; HLA-DR1 and rheumatoid arthritis in Israeli jews: sequencing reveals that DRB1*0102 is the predominant HLA-DR1 subtype; Tissue Antigens, 41; 26-30, 1993

- 111 - Yeğın O. ve ark.; KBY hastalarında ve sağlıklı kontrollerde HLA antiğenleri, Akd Ünı Tıp Fak Dergisi, 185-88, 1988
- 112 - Yeğın O, Temel immunoloji ve immun eksiklik Hastalıkları, 1. Baskı, Ankara, Palme Tıp Kitapevi, 1990
- 113 - Yeğın O, Dorak T ve ark.; 600 sağlıklı kontrolde HLA tipleri dağılımı; Yayınlanmamış çalışma; Akd Ünı Tıp Fak, Immunoloji, 1992
- 114 - Yelamos J, Garcia-Lozano JR ve ark.; Association of HLA-DR4-Dw15 (DRB1 0405) and DR10 with rheumatoid arthritis in a spanish population; Arthritis and Rheumatism, 36/6; 811-14, 1989
- 115 - Walton K, Dyer PA ve ark.; Clinical features, autoantibodies and HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis; J Rheumatol, 12; 223-26, 1985
- 116 - Westedt ML Breedfeld FC ve ark.; Immunogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis; Ann Rheum Dis, 45; 534-38, 1986
- 117 - Weyand CM, Goronzy JJ ve ark.; Disease associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patient with seropozitive rheumatoid arthritis; j Clin Invest, 85; 1051-57, 1990
- 118 - Wilkens RF, Hansen JA ve ark, HLA antigens in Yakima indians with rheumatoid arthritis. Lack of association with HLA-DW4 and HLA-DR4. Arthritis Rheum, 1435-9, 1982
- 119 - Wilkens RF, Nepom GT ve ark; Association of HLA-Dw16

with rheumatoid arthritis in Yakima Indians; Arthritis and Rheumatism, 34/1; 43-47, 1991

120 - Wise RA, Wigley FM ve ark.; HLA-DQW alloantigens and pulmonary dysfunction in rheumatoid arthritis, Chest, 94; 609-14, 1988

121 - Wordsworth P, Pile KD vve ark.; HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis; Am J Hum Genet, 51;585-91, 1992

122 - Zeber DV, Hazes JMV ve ark.; Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis; Arthritis and Rheumatism, 34/7; 822-30, 1991

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Arşiv-BİSİ