

## Romatoid Artrite İmmüno-Genetik Yaklaşım

Dr.Cengiz AYBİRDİ\*  
Prof.Dr.Murat DUMAN\*

Bir insanın romatoid artrit (RA) olması için bir tetikleme sistemine, bir de immün sisteme gerek vardır, immün sistem herkesde vardır. Fakat ancak aramızdan bazıları RA'e tutulur. Bunun nedeni tetikleyici faktörün her zaman olmayışıdır. Son 20 yılda şurası anlaşıldı ki bireyler arasında immün sistem farkları genetik olarak belirlenebilir ve immünojenetik denen bilim dalının disiplini içine girer. Bugüne kadar immünojenetiğe en büyük yardım, bazı artrit tiplerinin belli bazı genetik yapılar göstermesi olmuştur. Bu da başlıca insan majör histokompatibilite kompleksi (HLA sistemi) denen genetik belirleyiciler sayesinde mümkün olmuştur (1,2,3).

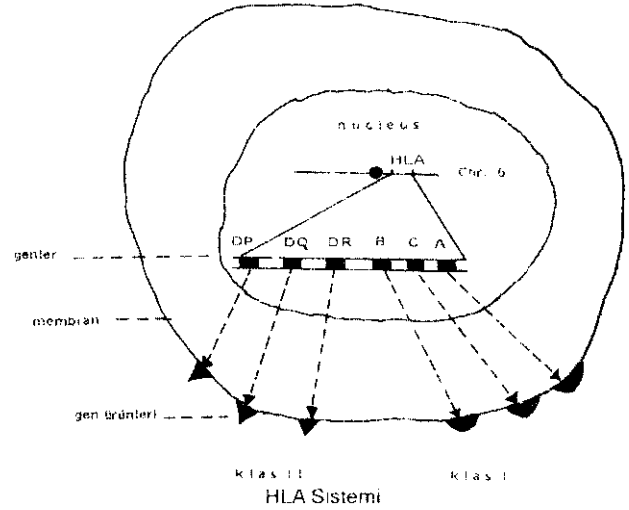
### HLA Klas I ve II Molekülleri ve İmmün Cevabın Regülasyonu (4,5,6)

HLA sistemi insanın majör histokompatibilite kompleksidir, yani en belli başlı doku uygunluk kompleksidir. Histokompatibilite, doku uygunluğu anlamına gelmektedir. Bu sistem 6. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır.

Aşağıdaki şekilde gösterildiği üzere bu sistem iki, son derece polimorfik gen tipini içermektedir. Bunlara klas I ve klas II genleri denmektedir. Üç tip klas I geni vardır: A, B ve C. En az üç küme klas II geni bulunup klas II gen ürünlerini kodlamaktadır: DR, DQ ve DP.

HLA klas I genlerinin (A, B ve C) ürünleri, klas I moleküllerinin ağır zincirlerini (moleküler ağırlık 44 kilodalton) oluşturan glikoproteinlerdir. Bu ağır zincirler trans-membranöz proteinler olup hücre zarı tarafından oluşturulurlar, bütün nükleuslu hücrelerin zarı üzerinde mevcut olup klas I genleri tarafından kodlanırlar.

HLA klas II molekülleri de hücre zarı üzerinde bulunmaktadır, fakat klas I moleküllerinden farklı olarak yalnızca immün sisteme ait hücreler üzerinde bulunurlar (1). Bunlar kovalent olmayarak birbirine bağlanmış iki glikoprotein zincirden oluşur. Bunlara a ve p denmektedir. Her ikisi de HLA genlerinden kodlanır. Böylece bugün üç sınıf klas II molekülü resmen tanınmaktadır:



DP, DQ ve DR. Herbirinin a ve p zincirleri vardır ve bunların her biri ayrı bir klas II genince kontrol edilmektedir. Örneğin DP<sub>a</sub> ve DP<sub>p</sub>, DQ<sub>a</sub> ve DQ<sub>p</sub> ve DR<sub>a</sub> ve DR<sub>p</sub> genleri mevcuttur.

Hem klas I, hem de klas II moleküllerinin önemli bir fonksiyonu, antijenlerin T hücrelerine sunulmasıdır. B hücrelerinin aksine, T hücreleri yalnızca antijen, hücre zarına klas I veya klas II HLA molekülleri tarafından sunulduğunda aktive edilmektedir. Bu moleküller aynı zamanda belli bir antijene cevap verecek T hücre tipini de seçerler. Genellikle CD4 pozitif hücreler (yardımcı T hücreleri) klas II moleküllerince sunulan antijenlere ve CD8 pozitif hücreler de (supressor T hücreleri) klas I molekülleri tarafından sunulan antijenlere cevap verirler, immün cevapta esas rolü klas II molekülleri oynamaktadır.

### HLA DR4 ve Romatoid Artrit (RA)

RA'da HLA DR4 sıklığının arttığı birçok yazarlarca bildirilmiştir (1,7). RA'lı hastaların %70, kontrollerin ise %28 kadarında DR4 pozitif bulunmaktadır (8,9). Bazı

\* İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji, ANKARA

yazarlar hem RF pozitif, hem de RF negatif RA'lı hastalarda DR4 grubunun daha sık görüldüğünü bildirdiler (10). Sero-pozitif RA'lılarda DR4 sıklığı önemli oranda artmıştır: %65; sero-negatif grupta da DR4 sıklığı artmış bulunmuştur: %55. Sağlıklı kontrollerde DR4 sıklığı ise %27'dir. Ayrıca sero-pozitif kadınlarda DR4 sıklığı %73, erkeklerde %50'dir, aradaki fark önemlidir (p<0.01). DR4, ailesinde RA olanlarda daha sıktır: %74, ailesinde RA olmayanlarda bu oran %57'dir (10). RA'da DR4'ün yalnız sero-pozitif hastalarda var olduğu, seronegatif hastalarda bulunmadığı da bildirilmiştir (9). RA'lıların birinci derece akrabalarında da DR4 sıklığı artmaktadır (11).

Ayrıca RA'da DR4 sıklığı ırklara ve bölgelere göre bazı farklar göstermektedir. Örneğin Hintli ve Yahudi RA'lı hastalarda DR4 sıklığı kontrollerdeki kadar bulunmuştur (19,46,47).

Kuzey Amerika Yakıma Kızılderililerinde diğer birçok ırkın aksine RA'da HLA DR4'ün artmadığı (12), Chippewa Kızılderililerinde ise hem RA, hem de HLA DR4 sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Ancak RA'da daha sık görülen bir HLA DR4 haplotipine rastlanmamıştır (13), Bir diğer çalışmada RA'da HLA DR4 sıklıkları ırklara göre şöyledir: Beyaz %61, Negrolarda %39, Meksikalılarda %77 ve Japonlarda %100 (14). Bir başka çalışmada da RA'lı Japonlarda DR4 sıklığı %70.5 olarak verilmiştir (15).

Beyaz hastalarda RA ile HLA DR4 arasındaki ilişki ilk defa Stastny tarafından bildirilmiş olup (16), daha sonraki çalışmalarda da bu tespit edilmiştir (17), Daha önceki çalışmalarda HLA DR4 grubunun sero-pozitif eroziv RA'lı erişkin beyaz hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (18). Buna karşın sero-negatif RA'lı hastalarda bu antijenin fazlalığına rastlanmamıştır (1). Diğer DR antijenleri ile (DR1, DR2 vb.) pozitif ve negatif ilişkiler de diğer bazı çalışmalarda bildirilmiştir (17). RA ile DR2, DR5 DRw6 ve DR7 arasında negatif ilişkiler bildirilmektedir (19).

Aile çalışmaları da familial RA ile DR4 grubu arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir (19,20). Böylece en azından bazı ailelerde RA'e karşı genetik bir duyarlılık olduğu HLA grupları ile bunun bir arada görüldüğü kanıtlanmıştır. DR4 dışındaki DR fenotipleri de daha az olmakla birlikte RA'e duyarlılık yaratabilirler. Örneğin DR1'de DR4'den daha az olmakla birlikte RA'e duyarlılık yaratmaktadır (25). Buna karşı DR2 ve belki de DR3 tam aksine RA'e karşı nisbeten bir direnç yaratmaktadır (28,34).

HLA çalışmaları RA'de kesin bir genetik heterojenite ortaya koymuştur. DR4 özellikle sistemik RA ile ve ekstra-artiküler belirtilerle bir arada görülmektedir (21). Birçok rapora göre HLA DR4 yalnızca RA'e duyarlılık yaratmakla kalmamaktadır, ayrıca RA'in çok şiddetli bir şeklini de ortaya koymaktadır (22). Ağır ekstra-artiküler semptomları olan RA'lı hastalar, özellikle DR4 ile daha kuvvetli bir ilişki göstermektedir. Bu grupta rölatif risk

23.8'dir. Buna karşı ekstra-artiküler semptomları olmayan RA'lılarda rölatif risk 4.3'tür (23). Böylece RA'de ekstra-artiküler belirtilerin oluşu, hem rölatif riski arttırmakta hem de DR4 ile daha kuvvetli bir ilişkiye yol açmaktadır.

## HLA DR1, DR2, DR3, DR5, DR7, DR8 Grupları ve Romatoid Artrit

Bu başlık altında RA ile sık bir arada görülen HLA DR4 dışında kalan DR gruplarını topladık. DR4 kadar önemli rol oynamasalar da, bu grupların RA ile çeşitli korrelasyonlar gösterdiği bulunmuştur. Bu korrelasyonlar teker teker anlatılacaktır.

### DR1 ve RA

DR1'de DR4'den daha az olmak üzere RA'e duyarlılık yaratmaktadır (24,25). Sero-negatif RA'lılarda DR1 sıklığı kontrollere ve sero-pozitiflere göre artmış bulunmuştur (26). Sero-negatif RA'lılarda DR1 hastalığın erken başlamasıyla birlikte görülmüştür (26).

### DR2 ve RA

DR2, RA'ya karşı nispeten bir direnç yaratmaktadır (27,28). Bununla uyumlu olarak RA'da HLA DR2 sıklığı azalmış bulunmuştur (29).

RA'da DR2 ile RF titresinin düşük oluşu arasında korelasyon gösterilmiştir (30,27). Subkütan nodul olan RA'lı hastalarda DR2 grubunun görülmediği bildirilmiştir (31). Ayrıca DR2 (+) hastaların hiçbirinde ANA testi (+) olmamıştır (31). Böylece erkek hastalarda RA'nın oluşmasının ya RA'ya predispoze eden DR4 varlığına veya RA'dan koruyucu DR2 yokluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (30). DR2 bazı yazarlara göre iyi prognozla (36), bazılarına göre de kötü prognozla birlikte gözükmetedir (30).

Bir çalışmada DR2 pozitiflerde DR2 negatiflere göre radyolojik tahrip daha azdır. DR2 pozitif olanlar DR3 veya DR4'e göre daha hafif hastalık gösterir. DR2'lerde Sjögren sendromu daha seyrek. DR2 grubu RA'da iyi prognoza işaret eder. Muhtemelen bu farkın nedeni hastalığı modifiye edici ilaçlara bu grubun daha iyi cevap vermesidir (32).

ilginçtir ki RF negatif hastalarda DR2'nin sıklığı normaldir (30). RF pozitif RA'lılarda ise DR2 önemli ölçüde azalmaktadır (30). DR2 grubunun RA'da koruyan bir etkisinin olmadığını ileri sürenler de vardır (33). 8. Histokompatibilite Çalışma Grubu da DR2'nin RA'da koruyucu olmadığını düşünmüştür (34). Ancak HLA DR2 antijeni içermeyen kişilerin RA olma riski 2.2'dir (30). Bu değer DR4 (+) erkeklerde görülen değere eşittir, bu demektir ki erkeklerde DR2'nin negatif oluşu, DR4'ün pozitif oluşu kadar RA riskini arttırmaktadır.

### DR3 ve RA

RA'lı sero-pozitif hastalarda HLA DR3, altın ve penisilamin tedavisi sırasında nefrotoksisite artışına neden olur (26,35). Ancak diğer bazı çalışmalar bunu doğru-

layamamıştır (1,27). DR3 grubunda RF titrelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (36). Ancak diğerleri bunu doğrulayamadılar (9,30). RA'da DR3 artmamaktadır (9). Aksine DR3'ün RA'da çok az görüldüğü belirtilmiştir (28). RA'lı 19 hastanın 18'inde hem RF, hem de DR3 pozitif bulunmuş ve bu 18 hastanın hepsi ANA pozitif sonuç vermiştir (30). DR3 pozitif hastalarda nükleer antijenlere karşı antikor bulunma sıklığı en yüksektir, ayrıca DR3 (+)'lerde ANA titresi de en yüksek bulunmuştur (9). DR3 antijeni subkutan nodüllerin mevcudiyeti ile negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca yine HLA DR3 kemik erozyonları ve famiiyal RA ile de negatif korelasyon vermektedir (30).

DR3 grubunu içeren RA'lı hastalarda SLE'nin bazı özellikleri bulunabilir (30).

### DR5 ve RA

Genellikle DR antijenlerinin dağılımında bir seks farkı bulunamamıştır. Fakat bazı çalışmalarda RA'lı erkek hastalarda DR5'e rastlanmamıştır (30). Bazılarına göre ise DR5'e rastlanmakta, fakat DR5 grubu kontrollerine göre azalmış görünmektedir (24). DR5 sıklığı ile sero-pozitiflik sıklığı ve RF titreleri arasında ters orantı vardır (24). DR5 grubu erkek hastaları RA'dan korur gözükmemektedir (30).

### DR7 veE RA

RA'da DR7 sıklığının kontrollere göre azaldığı bildirilmektedir (30,37). DR7 sıklığı ile sero-pozitiflik sıklığı ve RF titreleri arasında ters orantı vardır (24). Beyaz ırkta DR7 grubunun sero-pozitif RA'da azaldığı bildirilmiştir (30,37). DR7 grubu prognozu kötüleştirmektedir (30). DR7 grubunun RA'dan koruyup koruyamadığı henüz kesin bilinmemektedir (33).

### DR8 ve RA

HLA DR8 pozitif RA'lı hastalarda famiiyal RA'nın görülmediği, prognozun kötü, hastalık aktivitesinin yüksek olduğu, RF titrelerinin yüksekliği bildirilmiştir (30). DR8 pozitif hastalar da ortalama RF fitresinin yüksek oluşu, RF negatif hastalarda bu antijene sık rastlanmasıyla bir paradoks teşkil etmektedir. Böylece anlaşılmaktadır ki RF'in üretim ve dönüşümü bu antijen tarafından etkilenmemektedir (30).

RA'lı Kuzey Amerika Yakıma Kızılderililerinde HLA DR8 grubu azalmış bulunmuştur. Öyle ki DR8 varlığında RA riski 0.28'e düşmektedir (12).

**Tablo 1.** RA'in genetik heterojenitesi

RF	Şiddetli ekstra-artiküler (Sistemik) belirtiler	DR4+	Relatif Risk
+	+	92	23.8
+	-	63	4.3
-	-	28	

Relatif risk (RR):HLA grupları ile belli bir hastalığın bir arada görülmesinin ölçüsüdür. Bir HLA tipini taşıyan insanlarda belli bir hastalığın bu HLA tipini taşımayan insanlara göre kaç kat daha sık görüldüğünün ifadesidir. Relatif risk 4.3'dür dediğimizde bundan anlaşılan şudur: HLA DR4 grubunu taşıyan insanlarda, HLA DR4 grubunu taşımayan insanlara göre RA 4.3 defa daha sık görülmektedir.

Rölatif formülü (38):

$$RR = \frac{p'.cr}{P".C'}$$

P':Söz konusu HLA antijenini taşıyan hastaların sayısı

C~:Söz konusu HLA antijenlerine sahip olmayan kontrollerin sayısı

P~:Söz konusu HLA antijenlerine sahip olmayan hastaların sayısı

C':Söz konusu HLA antijenine sahip kontrollerin sayısı

**Absolüt Risk (AR):** Bir hastalıkla bir arada sık görülen HLA antijenini taşıyan bir kişinin o hastalığa yakalanma olasılığıdır (38).

$$Ar = \frac{P'}{C'} \times P$$

P: Hastalığın toplumdaki prevalansı

P':Söz konusu HLA antijenini taşıyan hastaların sayısı

C':Söz konusu HLA antijenine sahip kontrollerin sayısı

### Romatoid Faktör Tanımlanması Pozitif ve Negatiflik Oranları (39)

Romatoid faktör (RF), RA'lı erişkin hastaların üçte ikisinden fazlasında bulunur. Laboratuvar genellikle IgM RF'ü arar. Sağlamların %5'inden azında RF pozitifdir. RF RA için spesifik değildir. RF sıklığı yaşla artar. 65 yaş üstü normallerin %10-20'sinde RF pozitifdir.

RF'li şunlar da pozitif yapar: SLE, Sjögren sendromu, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidozis, interstisyel pülmoner fibrozis, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, tüberküloz, lepra, sitiliz, subakut bakteriyel endokardit, visserai layşmaniya, şistosomiyasis, malarya. Ayrıca RF, aşı veya kan naklinden sonra normal insanlarda geçici olarak belirebilir ve RA'lıların akrabalarında bulunabilir.

Sero-pozitif RA ile HLA DR4 arasında kuvvetli bir korelasyon görülmesi beyazlarda kesinleşmiş gibidir. Fakat DR4 ile séronégatif RA'nın ilişkileri konusunda gelişliki bulgular vardır.

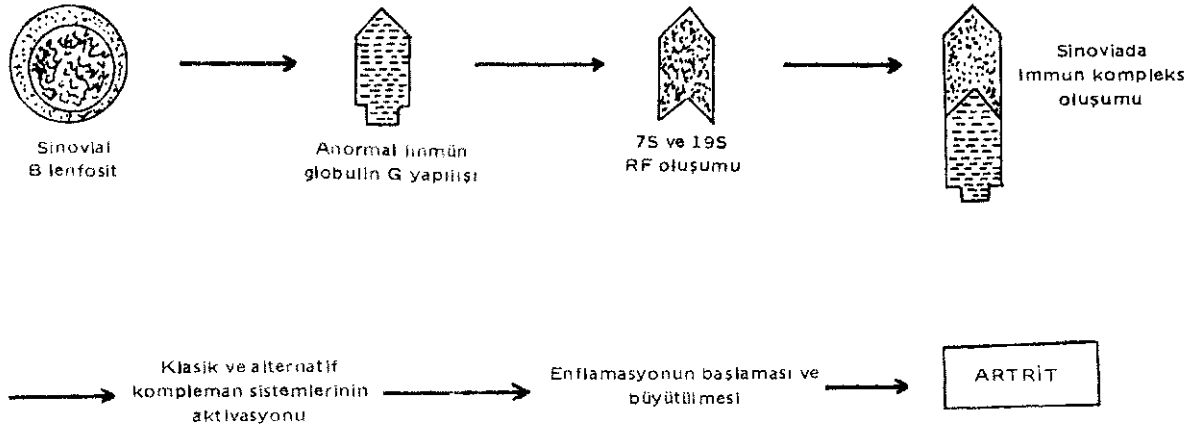
Alarcon ve ark. çalışmaları sero negatif RA ile sero-pozitif RA arasında önemli immüno-genetik klinik farklar olduğunu ortaya koymuştur (33). Beyazlarda ve diğer etnik gruplarda sero-pozitif RA'da DR4 grubuna sero-negatif RA ve kontrollere göre daha sık rastlanmaktadır (26). Buna karşılık sero-negatif RA konusunda bulgular kesin değildir. Bazı araştırmacılar sero-negatif RA grubunda sero-pozitif RA grubuna benzer DR4 sıklığı bulmuşlardır (40). Buna karşın diğerleri sero-negatif RA'da DR4 sıklığının kontrol popülasyonundakiler kadar olduğunu ileri sürmüşlerdir (42).

### RF ve Romatoid Artrit'de İmmünolojik Patogenez (41,42)

RA'da immün cevaba ve bunu izleyen iltihaba neden olan antijen bilinmemektedir. Bunun kollajen olabileceği düşünülmektedir. RA'da DR4 prevalansının arttığını belirtmiştik. Böylece RA'le DR4 arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmasına dayanarak birçok araştırmacı RA'nın oluşmasında immunogenetik faktörlerin rolü üzerinde durdular. Şöyle bir spekülasyon yapılabilir; DR4'e yakından bağlı olan bir hastalığa duyarlılık geni, bazı hastalarda RA oluşmasını etkilemektedir. HLA DR4'ün birden fazla ırk grubunda RA ile bir arada gö-

rülmesi bu kavramı genişletmektedir. Ancak RA'lı beyazların %30'unda ve RA'lı zencilerin %55'inde DR4 grubunun bulunmayışı diğer genetik faktörlerin ve patojenik mekanizmaların RA'da rol aldığını göstermektedir. Muhtemelen bu ve diğer kalıtsal faktörler, hastalığı başlatan bilinmeyen bir çevresel faktöre, örneğin bir virüse karşı genetik duyarlılığı arttırmaktadır. Henüz hiçbir virus idantifiye edilmemiştir. Fakat büyük olasılıkla anti-jenik bir uyarı anormal immunoglobulin G oluşturmakta. bu ise romatoid faktör (RF) yapılmasına yol açmakta, böylece RA oluşmaktadır.

RA'yı bir antijen başlatmaktadır. RA başladıktan sonra doku tahribine cevap olarak antikollajen antikorlar oluşur. Aktive makrofajlar anjiogenez faktörleri salgılar. Buna bağlı olarak sinoviada erken safhalarda belirgin vasküler proliferasyon vardır. Makrofaj ve lenfositler aktive olarak sinoviada antikor ve bu arada RF (anti-IgG) oluşturur. Eklem kıkırdağında çöken immün kompleksler polimorfonükleer lökositleri cezbeder. Bunlar kıkırdak yüzeyine enzimlerini salgılar, iltihapta meydana çıkan bir çok mediatörler sinovia hücrelerinin çoğalmasına yol açar. Eklemde stellat hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar pannus oluşturur. Pannus kemik ve kıkırdağı tahrip eder (42).



Son zamanlarda RA ile Epstein Barr virusu (EBV) arasında ilişki bulunmuştur. RA'lı hastaların serumunda, EBV içeren insan lenfoblastoid doku kültüründen elde edilen nükleer antijen için spesifik presipitasyon veren antikorlar (RA precipitin-RAP) sık bulunmaktadır. Bu antijen (RA nükleer antijen-RANA) yalnızca EBV ile enfekte hücrelerde ortaya çıkmaktadır. EBV, B hücrelerinin RF yapmasına neden olabilir. Bununla beraber normal kontrollerde de RAP'a sık rastlandığından EBV'nin RA'daki rolü kesin değildir.

Sinovia lenfositleri vücudun kabul etmediği bir immunoglobulin G yapar. Bu IgG'ye karşı eklem içinde

7S IgG, 7S IgM ve 19S IgM anti immunoglobulinler oluşur, bunlara romatoid faktör (RF) denmektedir. IgG agregatları veya IgG-RF kompleksleri klasik kompleman yolunu aktive eder, kompleman ürünlerinin yıkılması sonucu eklemde biriken maddeler de alternatif (properdin) kompleman yolunu aktive eder. Bu şekilde kompleman aktivasyonu artırılır. Kompleman aktivasyonu bir seri enflamatuar olay başlatır, örneğin histamin salgısı, PMN ve mononükleer hücreler için kemotaktik faktörler oluşması ve membran tahribi sonucu hücre lizisi. Bunun sonucu sinoviaya lökositler hücum eder, inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu prostaglandinler ve lökotrienler bu iltihabi olayda büyük rol oynarlar.

Ayrıca, lökositlerden sinoviaya dökülen aktive lizo-zomlar ve bunların enzimleri inflamasyonu daha da büyütür ve sinoviada proliferatif cevap başlatır. Sinoviadaki mononükleer infiltrat, perivasküler yardımcı T hücreleri ve interstisyel süpresör T hücreleri, B lenfositleri, lenfoblastlar, plazmositler ve makrofajlar içerir. Bu hücrelerin immünolojik etkileşimi lenfokinler salgılatır. Bunun sonucu sinovia'da makrofajlar toplanır, immunoglobulin ve RF sentezi devam eder. Eklem kırıkdağından immün kompleksler PMN hücreleri içerir, PMN'ler proteaz ve kollagenaz salgılayarak kırıkdağı tahrip eder.

RF eklem dışı hastalıkta rol oynayabilir. Romatoid vaskülitli hastaların kanında yüksek titrede 19S IgM, 7S IgM ve 7S IgG RF'leri bulunur. Deney hayvanlarında IgM RF mevcudiyetinde antijen-antikor komplekslerinin enfüzyonu nekrotizan vaskülit yapar. Teorik olarak immün kompleksler komplemanı aktive ederek, vaskülit başlatabilir. Romatoid pulmoner hastalıkta IgG içeren 11S ve 16S protein kompleksleri pulmoner damarların ve alveollerin çeperinde depolanır. Akciğerdeki kaviter nodüllere komşu alveol ve arteriol çeperlerinde 19S IgM RF bulunmuştur. RF'ler RA'ya neden olan enflamasyonu başlatmazlar, fakat muhtemelen enflamasyonu büyütür ve devam ettirirler.

Serum RF'ün konvensiyonel metodlarla RA'lı hastalarda ölçülmesi sero-negatif bir subpopülasyon ortaya koymuştur. Bu sero-negatif bireyler toplam RA popülasyonunun %10-30'unu oluşturmaktadır. Bunlarda hastalık daha hafif geçmekte ve subkutan nodüllere daha az rastlanmaktadır (43). Ancak bunlar kesin olmayıp birbirinin içine geçme durumları mevcuttur. Sero-negatif ve sero-pozitif RA'nın aynı hastalık olup olmadığı sorunu henüz tamamen çözülmemiştir.

### RA'da Sero-Pozitiviteyi Belirleyen Şey Nedir?

RA'da etyolojik faktörlerin kesin bilinmemektedir. Fakat kalıtsal konakçı faktörünün özellikle sero (+) RA'da önemli olduğu bilinmektedir. Sero (—) hastalıkta kalıtsallık bu derece önemli değildir. Özellikle sero (+) erozif hastalığı olan beyazlarda RA'nın familial oluşu daha sıktır. Örneğin erozif artropatiye birinci derecede akrabalarda 6 kat daha sık rastlanmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde genel popülasyona oranla yine erozif artropati 30 kat daha sıktır (44).

DR4+ ligi ile sero (+) ligin bir arada görülme sıklığı, DR4 grubuyla RF oluşması arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. 8. Histokompatibilite Çalışma Grubu da bu görüştedir (19), ancak sero (—) RA'lılarda da DR4 sıklığının arttığı bildirilmiştir (30). Ayrı-

ca DR4 (—) sero (+) RA'lılarda DR (+) sero (+) RA'lılara göre RF titri daha yüksektir (9).

RA'da sero-negatiflik ve sero-pozitiflik ve sero-negatiflik ile DR4 (—) ligi arasında çelişkili ilişkiler bulunmuştur. Doublong ve ark. 1980'de 33 sero-pozitif ve 15 sero-negatif RA'lı hastada ULA antijenlerini araştırmıştır (41). Sero-pozitif RA'da DR4 antijeninin sıklığı %61 olarak bulunmuştur. Kontrollerde bu oran %27'dir. Bu durum daha önceki çalışmalarla uyumludur (17). Aynı araştırmacılar sero-negatif RA'lı hastalarda DR4'ün sıklığını normal yani kontrollerdeki kadar buldular: %27.

Thomsen ve ark. 28 sero-pozitif ve 8 sero-negatif RA'lı hasta üzerinde çalıştılar (31), RF ile DR4 arasında hiçbir korelasyon bulamadılar. Panayi ve ark. da 164 RA'lı hastada DR4 pozitifliği ve sero-pozitiflik arasında hiçbir korelasyon gösterememiştir (36). Engleman ve ark. yaptıkları bir çalışmada RF ile DR4 arasında bir ilişki bulamadılar (45). Buna karşı DR4 pozitif hastaların DR4 negatif hastalara göre daha büyük bir yüzdesi sero-pozitif bulunmuştur: %83 ve %54 (41).

### RA'da Prognozun HLA DR4 ve RF İle İlişkisi

Bazı çalışmalar RA'de DR4 grubu bulunmasının, gerek sero-pozitif, gerek sero-negatiflerde şiddetli, erozif bir artritis ve sistemik belirtilerle beraber olduğunu ortaya koymuştur (21,22).

Alarcon ve ark. hastalığın ağırlığı ile ilgili birçok parametreyi (fonksiyonel, anatomik, terapötik) DR antijenleri ile karşılaştırmıştır (33). Hastalığın ağırlığı ile ilgili ve bu parametrelerden hiçbiri sero-pozitif RA grubunda DR antijenleri ile korelasyon göstermemiştir. Buna karşın sero-negatif RA'da DR4'ün pozitif oluşu hastalığın hem anatomik olarak daha ciddi oluşuna, hem de daha sık nüklere yol açmaktadır (33).

Burada multipl genetik faktörlerin RA'e ve diğer bazı hastalıklara predispoze ettiği düşünülebilir (44). Bütün bir seri genin, bu arada HLA DR4 geninin kalıtımla geçmesi bir hastalığa daha büyük bir duyarlılık yaratabilir (45), aynı zamanda sero-pozitifliği, derialtı nodüllerini, pulmoner lezyonları ve vaskülit arttırabilir (37). RA'lı hastalarda DR4 sıklığı ile obstrüktif pulmoner hastalık arasında korelasyon bulunmuştur. Bu gibi hastalarda, özellikle DR4 pozitiflerde, FEV1 (zorlamalı vital kapasite) azaldığı görülmüştür (48). DR4+ 53 hasta üzerindeki bir çalışmada 8 kişi sero-negatif bulunmuştur, bunlar sero-pozitif 45 hastaya çok benzemektedir, iki farkla ki sero-negatif olanlarda subkutan nodul ve vaskülit yoktur (33). Bu iki belirti yalnız sero-pozitif RA'da bulunur. Böylece DR4 ile birlikte progressif ve destrüktif bir artritis görüldüğünü söyleyebiliriz. DR4'ün varlığı ağır erozif bir artrite, ekstra-artiküler belirtilere ve sero-pozitifliğe yol açmaktadır (28).

## KAYNAKLAR

1. Lengrand L, Lathrop GM, Marcelli-Barge A ve ark. HLA-DR Genotype Risks in Sero-positive rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1984; 36:690-9.
2. Morel PA, Fathman CG. Immunogenetics of rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 1989; 16:421-3.
3. Benacerraf B, Role of MHC products in immune regulation. *Science* 1981; 21:1229-38.
4. Albert ED, Bauer MP, Mayr WR (editors): *Histocompatibility Testing* Springer-Verlag 1984.
5. Bodmer WE. The HLA system: Introduction. *Br Med Bull* 1978;34:213.
6. Engleman E ve ark. Genetik control of the human immune response. *J Exp Med* 1980; 152(2-part 2).
7. Tiwari L and Trasaki PJ. *HLA and Disease Associations*, New York: Springer Verlag 1985.
8. Stasynty P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 1978; 298:869-71.
9. Walton K, Dyer PA, Grennan DM ve ark. Clinical features auto-antibodies and HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12:233-6.
10. Gran JT, Husby G, Thorsby E. The association between rheumatoid arthritis and the HLA antigen DR4. *Ann Rheum Dis*1983; 42:292-6.
11. Khan MA, Kammer GM, Dejele CI ve ark. Study of HLA antigens in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1983; 21:35-38.
12. Willkens RF, Hansen JA, Malmgren JA ve ark. HLA antigens in Yakima Indians with rheumatoid arthritis. Lack of association with HLA-DW4 and HLA-DR4, *Arthritis Rheum* 1982; 1435-9.
13. Harvey J, Lotze M, Bias WB ve ark. Heterogeneity of HLA-DRw4 in a Chippewa population (abstract). *Arthritis Rheum* 1980; 23:688.
14. Ueno Y, Iwaki Y, Terasaki PI ve ark. HLA-DR4 in Negro and Mexican rheumatoid arthritis patients. *J Rheumatol* 1981; 804-7.
15. Maeda H, Jugi T, Mitsui H ve ark. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis in Japanese people. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:299-302.
16. Stastny P, Mixed Lymphocyte culture typing cells from patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1974; 4:571-91,
17. McMichael AJ, Sasazuki T, Mc Devitt HO ve ark. Increased frequency of HLA-Cw4 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20:1037-42.
18. Gibofsky A, Winchester RJ, Patorroyo M ve ark. Disease associations of the Ia-like human allo-antigens, contrasting patterns in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1978; 148:1728-32.
19. Stastny P, *Rheumatoid arthritis, in Histocompatibility Testing 1980*. Edited by Terasaki PI, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 1980; 681 -6.
20. Strom H, Moller E. HLA and rheumatoid arthritis: as study of five families. *Tissue Antigens* 1981; 18:92-100.
21. De Jongh BM, Westedt ML, De Vries RRP ve ark. Genetic heterogeneity of rheumatoid arthritis, *Dis Markers* 1986; 4:29-33.
22. De Jongh BM, Van Romunde LKJ, Valkenburg HA ve ark. Epidemiological study of HLA and GM in rheumatoid arthritis and related symptoms in an open Dutch population. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:613-9.
23. Westedt ML, Breedveld FC, Schreuder GMTh ve ark. immunogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:534-8.
24. A Swiss collaborative study; final report. Swiss Federal Commission for the Rheumatic Diseases, Subcommission for Research. HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis, *Rheumatol. Int* 1986; 6:89-92.
25. Oilier W, Silman A, Gosnel N ve ark. HLA and rheumatoid Arthritis: an analysis of multicase families. *Dis Markers* 1986; 4:85-98.
26. Bardin T, Ligrand L, Navesu B ve ark. HLA antigens and sero-negative rheumatoid arthritis, *ann Sheum Dis* 1986; 44:50:3.
27. Karr RW, Rodey GE, Lee T ve ark. Association of HLA-DRw4 with rheumatoid arthritis in black and white patients. *Arthritis and Rheumatism* 1980; 11:1241-43.
28. Jaraquemada D, Oilier W, Awad J ve ark. HLA and rheumatoid arthritis: a combined analysis of 440 British patients. *Ann Rheum dis* 1986; 45:627-36.
29. Nuotio P, Nissila M, Ilonen J. HLA-D antigens in rheumatoid arthritis and toxicity to gold and penicillamine. *Scand J Rheumatol* 1986; 15:255-8.
30. Gran JT, Hassby G, Thorsby E. HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:241-5.
31. Thomsen M, Morling N, Snorrason e ve ark. HLA-Dw4 and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1979; 13:56-60.
32. Griffin AJ, Wooley P. HLA-DR antigens and disease expression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:218-21.
33. Alarcon GS, Koopman WJ, Acton RT ve ark. Seronegative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1982; 25:502-7.
34. Stastny P. Joint report: Rheumatoid arthritis. In Tarasaki PI (ed): *Histocompatibility Typing-1980*. Los Angeles UCLA Tissue Typing Laboratory 1980; 681 -6.
35. Wooley PH, Griffin J, Panayi GS ve ark. HLA-DR antigens and toxic reaction and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1980; 303:300-2.
36. Panayi GS, Wooley P, Batchelor JR. Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations, and toxic reactions to drugs. *Br Med J* 1978; 2:1326-28.
37. Gladman DD, Anhorn KA. HLA and disease manifestations in rheumatoid arthritis- a Canadian experience. *J Rheumatol* 1986; 13:274-6.

38. Stites DP, Stobo JD, Wells JV. Basic Clinical Immunology. Lange Publ 1987; 36.
39. Braunwald A, Isselbacher KJ, Petersdorf RG ve ark. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Book Co 1987; 1426.
40. Scherak O, Smolen JS, mayr WR. Rheumatoid arthritis and B lymphocyte alloantigen HLA-DRw4. J Rheumatol 1980; 7:9-12.
41. Trentham DE. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985.12: Suppl 12 y 7-10.
42. Harris ED Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis, am J Med 1986;80:4-10.
43. Masi AT and Fgugenbaum SL. Seronegative Rheumatoid Arthritis. Arch intern Med 1983; 143:2167-72.
44. Lawrence JS. Rheumatoid arthrits. Nature or nurture? Ann Rheum Des 1970; 29:357-79.
45. Engelman EG, Sponzilli E, Batey ME ve ark. Mixed Lymphocyte reaction in healthy women with rheumatoid factor lack of association with HLA-DRw4. Arthritis Rheum. 1978; 21:690-3.
46. Brautbar C, Naparstek Y, Yaron M ve ark. Immunogenetics of rheumatoid arthritis in Israel. Tissue Antigens 1986; 28:8-14.
47. Nichol FE, Woodrow JC. HLA-DR antigents in Indian patients with rheumatoid arthrits. Lancet 1981; 1:220-1.