



Araştırma Makalesi (Research Article)

Cilt 3 - Sayı 3: 67-72 / Eylül 2020
(Volume 3 - Issue 3: 67-72 / September 2020)

SİSTEMİK LUPUS ERİTOMATOZUS HASTALARINDA TOLL LIKE RESEPTÖR 7 VE 9 GEN POLİMORFİZMLERİ

Özge TİMUR^{1*}, Ulus Salih AKARCA²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gönderi: 08 Temmuz 2020; **Kabul:** 15 Ağustos 2020; **Yayınlanma:** 01 Eylül 2020

(Received: July 08, 2020; **Accepted:** August 15, 2020; **Published:** September 01, 2020)

Özet

Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE) hastanın bağışıklık sisteminin vücuttaki çeşitli hücre ve organlara karşı saldırıya geçtiği kronik otoimmün bir hastalık olup çeşitli organlarda inflamasyon, doku hasarı ve fonksiyon bozukluklarına yol açar. SLE’de tüm otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu belirtilmektedir. Son birkaç yıl içerisinde yapılan çalışmalar adaptif immün yanıt regülasyonunda önemli rol oynayan endojen nükleik asitleri tanıyan Toll-like reseptörlerin (TLR) SLE patofizyolojisinden sorumlu olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmada SLE hastalarında TLR 7 ve 9 genotipleri ile SLE ‘ye yatkınlık arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 53 SLE hastası ve 23 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların cinsiyetleri, doğum tarihleri, SLE tanısı aldıkları tarih ve kiloları belirlendi. Hastalık aktiviteleri ‘Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index’ (SLEDAI) kullanılarak hesaplandı. Hastaların hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit değerleri, kompleman düzeyleri (C3, C4), ANA, dsDNA, antikardiyolipin (AKA) IgM, AKA IgG, anti Beta 2 glikoprotein (anti B2) IgA, IgM, IgG düzeyleri poliklinik kayıtlarından belirlendi. Hastalık tutulumları böbrek, cilt ve santral sinir sistemi olarak sınıflandırıldı. TLR7 ve TLR9 polimorfizm analizleri floresan-işaretleli probalar içeren LightCycler cihazına uygun kit kullanılarak yapıldı. Genotipler “erime eğrisi analizi” (melting curve analysis) ile ayırt edildi. İstatistiksel analizde nümerik veriler için ANOVA, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare ve Fischer’s exact test kullanıldı. Hastaların %90,56’sı kadın (n=48), %9,44’ü (n= 5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 42,17 ± 13, hastalık süreleri ortalama 9,5 ± 8,1 yıldır. Kontrol grubunun %86,95’i kadın (n=20), %13,05’i erkekti (n=3). Kontrol grubunun yaş ortalaması 40,13±10,40 olarak hesaplandı. TLR9 için hasta grubunda 16 (%30,2) hastada polimorfizm saptandı. Kontrol grubunda TLR9 polimorfizmi 6 (%26,1) kişide saptandı. Hasta grubunda 14 (%26,9) hastada TLR7 polimorfizmi saptandı. Kontrol grubunda 9 (%40,9) kişide TLR7 polimorfizmi saptandı. TLR7 ve TLR9 polimorfizmleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. TLR7 ve TLR9’un SLE patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Ancak TLR7 ve TLR9 polimorfizmleri ve SLE arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritomatozus, Toll like reseptör, Polimorfizm


Toll-Like Receptor 7 and 9 Gene Polymorphism in Systemic Lupus Erythematosus Patients


Abstract: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease in which immune system attacks against various cells and organs leading to inflammation, tissue damage and dysfunction. As with all autoimmune diseases in SLE pathophysiology genetic and environmental factors play important roles. In the last few years, studies indicates that Toll-like receptors (TLR) that play an important role in regulation of adaptive immune response to endogenous nucleic acids may be responsible for the pathophysiological mechanism of SLE. In this study, we aimed to investigate whether there is a significant association between TLR 7 and 9 genotypes and susceptibility to SLE. 53 SLE patients followed by Ege University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology and 23 healthy volunteers were included in the study. Patient's gender, date of birth, date of SLE diagnosis and weights were determined. Disease activity scored by 'Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index' (SLEDAI). Hemoglobin, hematocrit, WBC, platelet counts, complement levels (C3, C4), ANA, dsDNA, anticardiolipin (ACA), IgM, ACA IgG, anti-beta 2 glycoprotein (anti-B2), IgA, IgM and IgG levels were determined from outpatient records. Kidneys, skin and central nervous system involvement is evaluated. TLR7 and TLR9 polymorphism analysis was performed by using fluorescent-labeled probes including kits for LightCycler device. Genotypes were identified with melting curve analysis. Statistical analysis was performed by ANOVA, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test for numeric data and Chi square analysis, Fisher's exact test for categorical variables. 90.56% of the patients were women (n=48) and 9.44% (n=5) were male. The mean age of patients was 42.17 ± 13, mean disease duration was 9.5 ± 8.1 years. 86.95% of the controls were females (n=20), 13.05% were males. (n=3). The control group average age was calculated as 40.13 ± 10.40. In patient group 16 (30.2%) of patients showed TLR9 polymorphism. TLR9 polymorphism was found in 6 (26.1%) person in the control group. In the patient group, 14 (26.9%) patients showed TLR7 polymorphism. In the control group, 9 (40.9%) persons were polymorphic for TLR7. Control and patient group were compared for TLR7 and TLR9 polymorphisms. Results were not statistically significant. TLR7 and TLR9 play important roles in SLE pathogenesis. However there is not a significant association between TLR7 and TLR9 polymorphisms and SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Toll like receptors, Polymorphism

*Corresponding author: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

E mail: ozgetimur@yahoo.com (Ö. TİMUR)

Özge TİMUR  <https://orcid.org/0000-0002-7296-5536>

Ulus Salih AKARCA  <https://orcid.org/0000-0002-7020-5816>

Cite as: Timur Ö, Akarca US. 2020. Toll-like receptor 7 and 9 gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. BSJ Health Sci, 3(3): 67-72.

1. Giriş

Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE) hastanın bağışıklık sisteminin vücuttaki çeşitli hücre ve organlara karşı saldırıya geçtiği kronik otoimmün bir hastalık olup çeşitli organlarda inflamasyon, doku hasarı ve fonksiyon bozukluklarına yol açan multisistemik bir hastalıktır. Herhangi bir yaşta başlayabilir ve kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. SLE'de genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu belirtilmektedir. (Panush ve ark., 1993; Doğanavşargil, 2002; Edworthy, 2005; Hahn, 2005).

Son birkaç yıl içerisinde yapılan çalışmalar adaptif immün yanıt regülasyonunda önemli rol oynayan endojen nükleik asitleri tanıyan Toll-like reseptörlerin (TLR) SLE patofizyolojisinden sorumlu olabileceğine işaret etmektedir. TLR doğal bağışıklıkta patojenitenin hızlı eradikasyonunda etkili olan immün ve non-immün hücrelerde eksprese edilen korunmuş transmembran reseptörleridir. Bugüne kadar TLR ailesinde 13 üye saptanmış, memelilerde bilinen 11 üyesi vardır, her biri farklı mikrobik ajanları tanırlar. TLR'ler doğal immün sistemin anahtar bileşenleridir. (Takeuchi ve Akira, 2002; Takeda ve ark., 2003). Değişik hücrelerde TLR ekspresyonunun varlığı doğal immün yanıtın yanı sıra

adaptif immün yanıt, inflamasyon, inflamatuvar hastalıklar, kanser ve birçok hücre yanıtında TLR'lerin rolünü vurgulamaktadır (Chang, 2010).

TLR aktivasyonunun genetik perspektifte bozulması SLE benzeri otoimmün hastalıklara sebep olabilir. TLR3, TLR7 (ve insanlarda TLR8) ve TLR9 nükleik asid reseptörleridir. Sırasıyla dsRNA, ssRNA ve anetile CpG DNA'yı tanırlar. Memeli DNA'sı düşük oranlarda anetile CpG parçaları ve TLR9 için inhibitör DNA sekansları içermektedir. SLE hastalarında DNA fragmanları kromatinin apoptotik yıkımından oluşur ve CpG sıklığı genomdaki sıklıktan beş kat daha fazladır. SLE, lenfosit apoptozisinin hızlanması ve apoptotik hücrelerin klirensinin azalması ile karakterizedir. Bu defektler anormal CpG'den zengin DNA nükleosomlarının büyük miktarlarda salınmasına ve sistemik otoimmün hastalıklara tolerans yaratacak şekilde otolog uyarıların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Huck ve ark., 1999; Rahman ve Eisenberg, 2006).

Klinik çalışmalar SLE ve interferon-α (IFNα) anormal ekspresyonu arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Ronnblohm ve ark., 2001; Marshak-Rothstein, 2006). Plazmasitoid dendritik hücreler tarafından IFN üretiminin

en önemli indükleyicileri TLR7 için sentetik ligandlar ve TLR9 için DNA ve RNA virüsleridir (Takeda ve ark., 2003). Birçok virüsün genetik materyalinde bulunan çift sarmal ve tek sarmal RNA sırasıyla TLR3 ve TLR7 tarafından tanınır (Takeda ve Alm., 2003). SLE'de otoantijen hedefler olan küçük nükleer ribonükleoproteinler (snRNPs) U1 ve diğer küçük RNA'ları içerirler. Bu iyi yapılandırılmış RNA parçaları potansiyel TLR ligandları olabilir.

Bu bilgiler ışığında TLR7 ve TLR9'un SLE patogenezinde rol oynadığı açıktır. Bu çalışmada SLE hastalarında TLR 7 ve 9 genotipleri ile SLE 'ye yatkınlık arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 53 SLE hastası alındı. Hastaların hepsi ACR kriterlerini karşılamaktaydı ve en az bir yıldır SLE tanısı ile takip edilmekteydi. 23 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubuna alınanların bilinen sistemik hastalıkları bulunmamaktaydı.

Hastalardan polimorfizm çalışması için EDTA'lı tüplere kan örneği alındı. Hastalık aktiviteleri SLEDAI kullanılarak hesaplandı. SLEDAI: 0 olanlar hastalık açısından inaktif, SLEDAI > 0 olanlar hastalık açısından aktif kabul edildi.

Hastaların hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit değerleri, kompleman düzeyleri (C3, C4), ANA, dsDNA, antikardiyolipin (AKA) IgM, AKA IgG, anti Beta 2 glikoprotein (anti B2) IgA, IgM, IgG düzeyleri poliklinik kayıtlarından belirlendi. Hastalık tutulumları böbrek, cilt ve santral sinir sistemi olarak sınıflandırıldı. Böbrek ve cilt tutulumu biyopsi raporları ile değerlendirildi. TLR polimorfizmi ile hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit değerleri, C3, C4, ANA, dsDNA, AKA IgM, AKA IgG, anti B2 IgA- IgM- IgG düzeyleri, hastalık aktivitesi ve tutulumları arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Değerlendirme dışı bırakılan hasta olmadı.

2.1. Polimorfizmlerin Belirlenmesi

LightCycler floresan PCR yöntemi (Roche, Mannheim, Almanya) ile genotiplerin ayırt edilmesi "erime eğrisi analizi" (melting curve analysis) ile gerçekleştirilmiştir. Bunun için, PCR'da DNA amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklık çok yavaş bir şekilde yükseltilerek her bir örnek için erime eğrisi oluşturulmuştur. Polimorfizm analizi için periferik lenfositlerden Roche Genomik DNA purifikasyon kiti ile DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA'lar TLR7 ve TLR9 spesifik primerler eşliğinde çoğaltıldı. Problardan biri 3' ucunda florescein (Flu) ile işaretli iken diğeri 5' ucunda LC-640 ile işaretlenmiştir Hibridizasyon karışımı (Taq polimeraz, reaksiyon tamponu, nükleotid karışımı), MgCl₂, primerler, problemler ve genomik DNA toplam 20µl hacimde karıştırılarak kapillerlere aktarıldı. Amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklığın saniyede 0,2°C artırılarak 40°C'den 85°C'ye yükseltilmesiyle erime eğrileri oluşturuldu. Floresan/sıcaklık negatif türevinin sıcaklığa göre

çizilmesiyle de, erime eğrileri, erime tepelerine dönüştürüldü. Erime eğrilerinin değerlendirilmesi sonucunda genotipler heterozigot, homozigot ve mutant olmak üzere üç farklı şekilde değerlendirildi.

2.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel analizde nümerik veriler için ANOVA, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı; Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare ve Fischer's exact test kullanıldı. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

2.3. Etik Beyan

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından 15.05.2009 tarihinde 09-4/5 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol grubundan imzalı onam formu alınmıştır.

3. Bulgular

Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

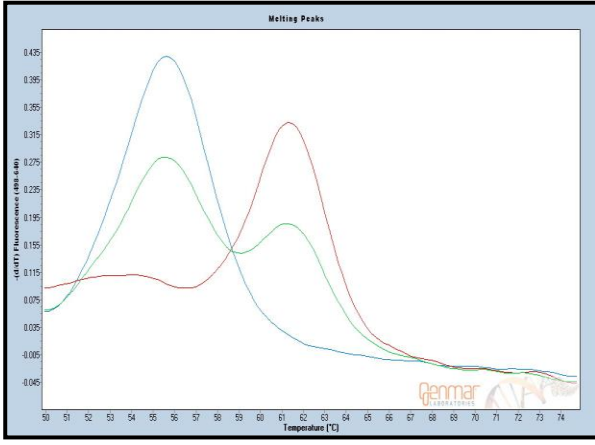
Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	Hasta Grubu (n=53)	Kontrol Grubu (n=23)
Yaş (yıl)*	42 ± 13	40±10
Cinsiyet (K / E)	48/5 (%91/9)	20/3 (%87/13)
Hastalık süresi (yıl)*	9,5 ± 8,1	

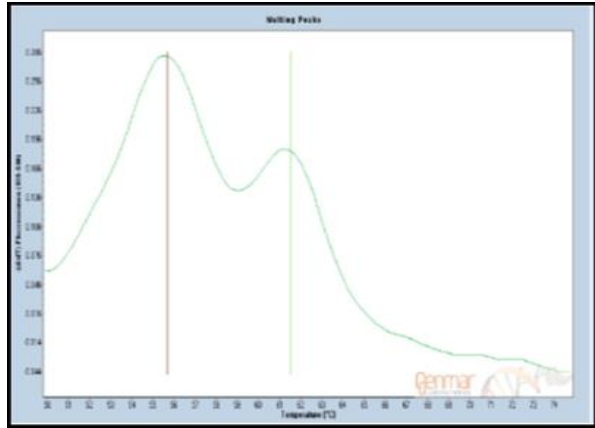
*ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

TLR9 polimorfizm genotipleri "erime eğrisi analizi" (melting curve analysis) ile ayırt edilmiştir. (Şekil 1, 2). TLR9 için hasta grubunda 16 (%30,2) hastada polimorfizm saptanmıştır. Bu polimorfizmlerin 11 (%20,75) tanesi heterozigot, 5 (%9,45) tanesi homozigot tiptedir. Kontrol grubunda TLR9 polimorfizmi 6 (%26,1) kişide saptanmıştır ve hepsi heterozigot tiptedir. Hasta grubunda polimorfizm kontrol grubuna göre daha sık olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmadı (p=0,369).

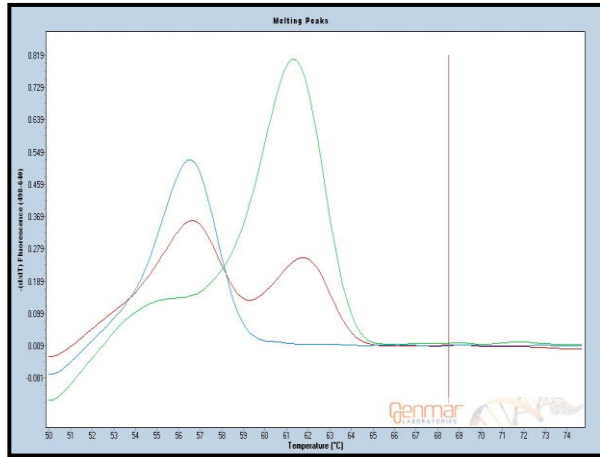
TLR7 genotipler "erime eğrisi analizi" (melting curve analysis) ile ayırt edilmiştir. (Şekil 3, 4). Hasta grubunda 14 (%26,9) hastada TLR7 polimorfizmi saptandı. Bunlarda 11 (%21,1) tanesi heterozigot, 3 (%5,8) tanesi homozigot tipteydi. Kontrol grubunda 9 (%40,9) kişide TLR7 polimorfizmi saptandı. Bunlardan 6 (%27,3) tanesi heterozigot, 3 (%13,6) tanesi homozigot tipteydi. Çalışmanın amacında belirtildiğinden farklı olarak TLR7 polimorfizmi kontrol grubunda daha sık izlendi. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (p=0,381).



Şekil 1. TLR9 polimorfizmi için erime eğrileri.

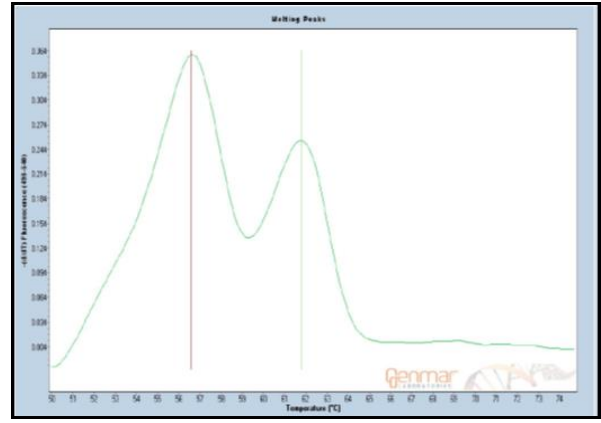


Şekil 2. TLR9 heterozigot genotip erime eğrisi.



Şekil 3. TLR7 polimorfizmi için erime eğrileri.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süreleri arasında polimorfizm açısından fark saptanmadı. Hastalık tutulumları ile polimorfizm arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TLR7 polimorfizmi olan hastalarda SSS tutulumunun daha fazla olduğu gözlemlendi ancak bu durum istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.



Şekil 4. TLR7 heterozigot genotip erime eğrisi.

Hastaların ANA titreleri 1/80 sınır alınarak değerlendirildi. Hastalık aktivitesi SLEDAI ile değerlendirildi ve SLEDAI>0 olanlar hastalık açısından aktif kabul edildi. ANA titreleri ve SLEDAI skorları ile TLR polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. ANA titreleri ve TLR7 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,04).

AKA, anti B2 ve anti dsDNA düzeyleri ve polimorfizmler arasındaki ilişki değerlendirildi. TLR9 polimorfizmi ve anti B2 IgA (p=0,02) ve anti B2 IgG (p=0,04) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu ilişki TLR7 polimorfizminde izlenmedi.

CRP, C3, C4, lökosit, Hb, Htc, MCV ve trombosit değerleri ile TLR7 ve TLR 9 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Sedimentasyon ve TLR7 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,04). Bu durum TLR9 ile izlenmedi.

4. Tartışma

SLE T hücre yanıtında bozulma, B hücre hiperreaktivitesi ve otoantikör oluşumu ile karakterizedir (Rahman ve Eisenberg, 2006). Otoantikörler, kromatin ve snRNP gibi nükleik asit-protein komplekslerine karşı oluşur (Hahn ve ark, 2005; Rahman ve Eisenberg, 2006) Şimdiye kadar yapılmış pek çok çalışma ile TLR7 ve TLR9'un SLE patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu reseptörlerde meydana gelen genetik değişiklikler SLE'ye yatkınlığa neden olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda SLE patogenezinde rol oynadığı kanıtlanmış TLR7 ve TLR9'un polimorfizmleri ve SLE arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bizim çalışmamızda TLR9 için-1237 T/C (rs5743836) polimorfizmi incelenmiştir. Hasta grubunda polimorfizm daha sık olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. TLR9 geni kromozom 3p21.3 üzerinde yer almaktadır. Bu bölge SLE açısından şüpheli bölgelerden biridir (Kelly ve ark., 2002; Ng ve ark., 2005). Lazarus ve ark., (2003)'nın çalışmasında 71 kişide TLR9 polimorfizmleri incelenmiş, toplam 20 polimorfizm tanımlanmışlardır. Diğer çalışmaların sonuçları da incelendiğinde TLR9 için birçok etnik grupta ve sıklıkla görülen 4 polimorfizm tanımlanmıştır (Lazarus ve ark., 2003; Ng ve ark., 2005). Hur ve ark., (2005).350 SLE

hastası ve 330 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada TLR9 için dört polimorfizmi de incelemişler ancak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

Ng ve ark., (2005) da yaptıkları Çin populasyon çalışmasında 467 SLE hastasını alt gruplara ayırmışlar ve TLR9 polimorfizm ilişkisini incelemişlerdir. Hastalar cilt tutulumu, oral hastalık, otoantikor profili (ANA, anti dsDNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti nRNP), artrit, serozit ve iç organ tutulumu açısından alt gruplara ayrılmışlar ve seroziti olanlarda -1486 TT genotipi istatistiksel olarak anlamlı saptamış diğer alt gruplar arasında benzer bir ilişki. Bizim çalışmamızda da hastalık tutulumu ve otoantikor profili ile TLR 9 arasında anlamlı saptanmamıştır.

Lupus prone farelerde yapılan çalışmalarda lupus nefriti ve TLR7 ve TLR9 stimülasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. TLR7 ve TLR9 stimülasyonu daha çok sayıda otoantikor oluşumuna neden olmakta ve lupus nefritinin daha ağır seyretmesine yol açmaktadır (Robson, 2009). Bizim çalışmamızda da TLR7 polimorfizmi ve ANA titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olması TLR7'nin otoantikor yapımını arttırdığı yönündeki bu literatür bilgisini destekler niteliktedir. Bu bilgiler ışığında böbrek tutulumu ve TLR polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olabileceği ön görülmüştür. Ancak çalışmamızda TLR7 ve TLR9 polimorfizminin böbrek tutulumuna predispozisyon olduğuna dair bir bulgu elde edilememiştir. Literatürdeki bu çalışmaların aksine Lu ve ark., (2007) Çin populasyonunda yaptığı çalışmada SLE ve TLR9 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada incelenen polimorfizm (rs352140) ekson 2 üzerinde yer almaktadır ve bizim çalışmamızda incelenen polimorfizmden farklıdır.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki benzer bazı çalışmalarla uyumlu olarak SLE ve TLR9 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri hasta ve kontrol sayısının az olması ve TLR9 için sadece tek bir polimorfizmin incelenmiş olması olabilir.

Çalışmamızda TLR7 Gln11Leu (rs179008) polimorfizmi incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubu TLR7 polimorfizmi açısından değerlendirilmiş ve çalışmanın amacında belirtildiğinden farklı olarak TLR7 polimorfizmi kontrol grubunda daha sık izlenmiştir. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.

TLR7 Xp22.2 kromozomu üzerinde lokalizedir. (Du ve ark., 2000). TLR7 X kromozomu üzerinde yer aldığı için polimorfizmlerinde cinsiyet farklılığı olabileceği düşünülmektedir. SLE kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu kadın cinsiyet baskınlığının daha çok seks hormonlarına bağlı olduğu düşünülse de XXY genotipine sahip erkeklerde XY genotipine sahip olanlara göre SLE'nin daha sık görülmesi X'e bağımlı genlerin de risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (Du ve ark., 2000).

TLR7 için birçok polimorfizm tanımlanmıştır. (Cheng ve ark., 2007; Schott ve ark., 2008). Bu polimorfizmlerin

değişik etnik gruplarda sıklığı farklıdır. Schott ve ark., (2008) Alman ve Türk HCV hastalarında yaptıkları çalışmada TLR7 polimorfizminin kadınlarda daha sık olduğunu ve interferon tedavisine yanıtızlıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Sanchez ve ark., (2009) TLR5 ve TLR7 polimorfizmleri ile SLE ilişkisini araştırmışlardır. İspanyol populasyonunda 752 SLE hastası ve 107 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada TLR7 için Gln11Leu (rs179008) polimorfizmini ve TLR5 için rs5744168 polimorfizmini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda böbrek tutulumu olan hastalarda TLR5 polimorfizmine daha sık rastlanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TLR7 polimorfizmi ve SLE arasında ilişki kurulamamıştır.

TLR7 polimorfizmi ile hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süreleri arasında fark saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak X kromozomu üzerinde taşınan TLR7 için bizim çalışma grubumuzda cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır.

ANA titresi değerlendirildiğinde 1/80 ve üzerindeki titrelerde ANA değerleri olan hastalarda TLR7 polimorfizmi daha sık saptanmıştır. Bu durum TLR7'nin otoantikor yapımını arttırdığı düşündürmektedir. Ancak ANA pozitifliği tanı kriterleri içinde yer almasına rağmen aktivasyon kriteri değildir. Otoantikorlardan aktivasyon kriteri olan dsDNA ile polimorfizmler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu TLR7 polimorfizmi ve SLE arasında ilişki olmadığını destekler niteliktedir.

Sedimentasyon değerleri ile TLR7 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Sedimentasyon düzeyleri SLE'de aktif enfeksiyonu olmayan hastalarda hastalık aktivite göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hasta grubumuzda fizik muayenede aktif enfeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Bu durum TLR7 polimorfizmi olanlarda hastalığın daha aktif seyrettiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda TLR7 ve TLR9 polimorfizmleri ile SLE arasında ilişki kurulamamıştır. Ancak hasta ve sağlıklı kontrol sayısının az olması bu çalışmanın kısıtlayıcı yönlerindedir. Ayrıca çalışmada TLR9 ve TLR7 için sadece bir polimorfizm çalışılmıştır. Oysa tanımlanmış birçok TLR7 ve TLR9 polimorfizmi bulunmaktadır. Çalışmamızda TLR7 ve TLR9 için birçok etnik grupta varlığı gösterilmiş, sık rastlanan polimorfizmlerden biri çalışılmıştır. Ancak diğer polimorfizmlerin Türk toplumunda ne sıklıkta görüldüğü bilinmemektedir. Bu yüzden TLR 7,TLR9 ve SLE arasında ilişki yok diyebilmek için diğer polimorfizmlerin de Türk toplumundaki sıklığının belirlenmesi ve SLE hastalarında gösterilmesi gerekmektedir. TLR7 ve TLR9'un SLE patogenezinde rol oynamalarına rağmen polimorfizmlerinin SLE'ye yakınlık oluşturmaması bu polimorfizmlerin fonksiyonel olmadığını düşündürülebilir. Günümüzde dahi etkin bir tedavisi bulunmayan, patogenezi hala net olarak anlaşılamamış olan SLE için patogenezi rol oynadığı düşünülen her molekül aynı zamanda tedavi için de hedef oluşturmaktadır. Bu açıdan TLR7 ve TLR9 molekülleri oldukça önemlidir, yeni tedavi hedefleridir. Bu konuda daha fazla bilgi sahibi olabilmek

için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar İlişkisi

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Chang ZL. 2010. Important aspects of Toll-like Receptors, ligands and their signaling pathways. *Inflamm Res*, 59(10): 791-808.
- Cheng PL, Eng HL, Chou MH, You HL, Lin TM. 2007. Genetic polymorphisms of viral infection-associated Toll-like receptors in Chinese population. *Translational Res*, 150(5): 311-318.
- Doğanavşargil E. 2002. Sistemik lupus eritematoz tanım, tarihçe, sınıflandırma, sıklık ve prognoz. Ed: Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. *Sistemik Lupus Eritematoz*. 1-17.
- Du X, Paltorak A, Wei Y, Beutler B. 2000. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur Cytokine Netw*, 11(3): 362-371.
- Edworthy SM. 2005. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds: *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed*, USA: Elsevier Saunders, 1201-1223.
- Hahn BH. 2005. Systemic lupus erythematosus. Ed. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition, 1960-1968.
- Hahn BH, Ebling F, Singh RR, Singh RP, Karpouzias G, La Cava A. 2005. Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Ann NY Acad Sci*, 1051: 433-441.
- Huck S, Deveaud E, Namane A, Zouali M. 1999. Abnormal DNA methylation and deoxycytosine-deoxyguanine content in nucleosomes from lymphocytes undergoing apoptosis. *Faseb J*, 13: 1415-1422.
- Hur JW, Shin HD, Park BL, Kim LH, Kim SY, Bae SC. 2005. Association study of Toll like receptor 9 gene polymorphism in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*, 65: 266-270.
- Kelly JA, Moser KL, Harley JB. 2002. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun*, 3(Suppl. 1): 71-85.
- Lazarus R, Klimecki WT, Raby BA, Vercelli D, Palmer LJ, Kwiatkowski DJ, et al. 2003. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pair wise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics*, 81: 85-91.
- Lu ZY, Jin LW, Niu ZM, Shen X, Xue F, Zheng J. 2007. Preliminary study on polymorphism of toll-like receptor 9 gene in patients with systemic lupus erythematosus. *J Shanghai Jiaotong Univ Medical Sci*, 27: 1448-1450.
- Marshak-Rothstein A. 2006. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*, 6(11): 823-835.
- Ng MW, Lau CS, Chan TM, Wong WHS, Lau YL. 2005. Polymorphisms of the toll-like receptor 9 (TLR9) gene with systemic lupus erythematosus in Chinese. *Rheumatology*, 44(11): 1456-1457.
- Panush RS, Greer JM, Morshedien KK. 1993. What is Lupus? What is not Lupus? *Rheum Dis Clin North Am*, 19(1): 223-234.
- Rahman AH, Eisenberg RA. 2006. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Semin Immun*, 28: 131-143.
- Robson MG. 2009. Toll-Like Receptors and Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol*, 113: 1-7.
- Ronnblom L, Alm GV. 2001. An etiopathogenic role for the type I IFN system in SLE. *Trends Immunol*, 22: 427-443.
- Sánchez E, Callejas-Rubio JL, Sabio JM, González-Gay MA, Jimenez-Alonso J, Micó L et al. 2009. Investigation of TLR5 and TLR7 as candidate genes for susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 27(2): 267-271.
- Schott E, Witt H, Neumann K, Bergk A, Halangk J, Weich V, et al. 2008. Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon-a-based therapy. *J Viral Hepat*, 15: 71-78.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S. 2003. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*, 21: 335.
- Takeuchi O, Akira S. 2002. Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microb Infect*, 4: 887-895.