



IL-17 Gen Varyantlarının Romatizmal Kalp Hastalığı ile İlişkisinin Araştırılması

Investigation of the Relationship of *IL-17* Gene Variants with Rheumatic Heart Disease

Ayşegül Başak Akadam Teker,¹ Erhan Teker²

ÖZET

Amaç: Romatizmal kalp hastalığı (RKH), streptokokal boğaz enfeksiyonunun neden olduğu romatizmal ateşten (RA) kaynaklanır. RA geçiren hastaların %3-6'sı RKH'ye dönüşmektedir. Son çalışmalar yakın zamanda tanımlanmış yeni bir efektör T hücre hattı olan Th17 hücrelerinin RKH patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Hücrel ve humoral immün tepkilerin aracılık ettiği konakçı oto-reaktivitesinin RKH gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir ve bu süreçteki başrol oyuncuları interlökin (*IL-17*) gibi gözükmektedir. RKH patogenezindeki bu merkezi role karşın *IL-17* varyantları ile ilişkili çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Dahası Türk toplumunda bu konu ile ilişkili hiç veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada RKH patogenezinde *IL-17A* rs2275913, *IL-17F* rs763780 polimorfizmlerinin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu vaka-kontrol çalışmasında 390 kadın bireyden oluşan çalışma grubu (170RKH/220kontrol) *IL-17A* rs2275913, *IL-17F* rs763780 gen varyantları TaqMan 5' Allelik Ayırım Testi yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma grupları arasında *IL-17A* rs2275913 genotip dağılımları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.010$). Ek olarak, *IL-17A* rs2275913 AA genotipi hem tek kapak lezyonlarında ($p=0.021$) hem de kombine kapak lezyonlarında ($p=0.038$), kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha fazlaydı. *IL-17F* rs763780 varyantı RKH patogenezini ile hiçbir ilişki göstermedi.

Sonuç: Bulgularımıza dayanarak, *IL-17A* rs2275913 varyantının hem RKH patogenezinde hem de şiddetinde etkili olduğunu ve yüksek duyarlılığı tanımlamada ciddi bir ilişki tespit ettiğimizi bildirmek isteriz. Türk toplumunda *IL-17A* rs2275913 varyantlarının duyarlı bireylerin belirlenmesi açısından uygun bir biobelirteç olarak önerilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: interlökin-17A; interlökin-17F; polimorfizm; romatizmal kalp hastalığı; Sitokin.

ABSTRACT

Objectives: Rheumatic heart disease (RHD) results from rheumatic fever (RA) caused by streptococcal throat infection. 3-6% of patients with rheumatic fever turn into RHD. Recent studies have shown that Th17 cells, a newly identified new effector T cell line, play a role in the pathogenesis of RHD. Host auto-reactivity mediated by cellular and humoral immune responses is known to play a role in RHD development, and interleukin (*IL-17*) appears to be the leading actors in this process. Despite this central role in RHD pathogenesis, the number of studies on *IL-17* variants is very limited. Moreover, there is no data related to this issue in Turkish society. Therefore, in this study, we aimed to investigate the relationship between *IL-17A* rs2275913 and *IL-17F* rs763780 polymorphisms in the pathogenesis of RHD.

Methods: In this case-control study, the study group consisting of 390 women (170RHD/220 control) *IL-17A* rs2275913, *IL-17F* rs763780 gene variants were examined using the TaqMan 5' Allelic Discrimination Test method.

Results: The *IL-17A* rs2275913 genotype distributions among study groups were statistically significant ($p=0.010$). In addition, the *IL-17A* rs2275913 AA genotype was found in both single valve lesions ($p=0.021$) and combined valve lesions ($p=0.038$). It was statistically higher compared to the group. *IL-17F* rs763780 variants showed no association with RHD pathogenesis.

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Giresun,
²Giresun Üniversitesi, A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Giresun

Atf için yazım şekli: Akadam Teker AB, Teker E. *IL-17* Gen Varyantlarının Romatizmal Kalp Hastalığı ile İlişkisinin Araştırılması. Bosphorus Med J 2021;8(3):123–130.

Başvuru tarihi: 19.03.2021
Kabul tarihi: 03.05.2021

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşegül Başak Akadam Teker. Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 2800, Giresun

Tel:

+90 454 310 16 00 / 3015

e-posta:

aba2904@hotmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Conclusion: Based on our findings, we would like to report that the *IL-17A* rs2275913 variant is effective in both the pathogenesis and severity of RHD, and that we found a serious correlation in defining high sensitivity. We think that *IL-17A* rs2275913 variants can be recommended as a suitable biomarker for the identification of susceptible individuals in the Turkish population.

Keywords: Interleukin-17A; interleukin-17F; polymorphism; rheumatic heart disease; cytokine.

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), streptokokal boğaz enfeksiyonunun neden olduğu romatizmal ateşten (RA) kaynaklanır.^[1] A grubu beta-hemolitik streptokok (GAS) enfeksiyonu sonrasında M proteinine karşı geliştirilen antikorların ve T hücrelerinin, konakçı proteinlerle reaksiyona girerek kapak hasarına neden olduğu otoimmün bir hastalıktır.^[2-4] Dünyada yaklaşık olarak 33 milyon RKH hastası olduğu ve yılda 350.000 kişinin bu hastalıktan hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir.^[2] RA'nın en ciddi belirtilerinden olan kardit, hastaların %30-45'inde ilk atak sırasında gelişebilir de, RKH çoğunlukla tekrarlayan semptomatik akut RA epizodlarına bağlı kümülatif kapak hasarından kaynaklanmaktadır.^[5,6] RA'nın meydana getirdiği bu inflamatuvar hasar kalp kapaklarının fonksiyonlarının bozulmasına (kapak yetersizliği ya da darlığı) yol açar. Fonksiyonları bozulmuş kapaklar ise, hemodinamik değişikliklere neden olur.^[2] Bu hemodinamik değişiklikler başta kalp ve akciğer olmak üzere diğer dokularda da organik ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak klinik tabloyu oluşturur. Önlenabilir ve yakın zamanda tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, ne yazık ki, RKH hastaları zayıflatıcı kalp yetmezliği ile başvurana kadar tespit edilemeyebilir. Bu aşamada da pahalı cerrahi teknikler tek olası tedavi seçeneğidir. Kapak cerrahisi sonrasında ki uzun süreli ilaç tedavisi hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde sınırlamaktadır.^[7] Ancak, RKH'ya dönüşebilecek hasta gruplarının belirlenerek koruyucu önlemlerin alınması hastaların yaşam konforlarının artırılması ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesi açısından oldukça önem arz etmektedir. RKH patogenezi henüz tam netlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalarda genetik duyarlılığın önemi vurgulanmaktadır.^[8,9] İnterlökin (IL)-17'nin, kronik enflamasyona aracılık eden RKH'nin da dahil olduğu pek çok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkla ilişkisi tanımlanmıştır.^[9-11] Hatta bu sitokinlerin nötralizasyonunun bazı otoimmün hastalıklarda güçlü bir tedavi stratejisi olması beklenmektedir.^[12] IL-17'nin RKH patogenezindeki rolüne ait bilgilerimiz deneysel ve klinik çalışmalara dayanmaktadır. Deneysel RKH'nin bir Lewis sıçan modelini oluşturdukları çalışmalarında Wen ve arkadaşları, serum IL-17 ve IL-6 konsantrasyonlarının hasta gurubunda önemli ölçüde arttı-

ğını ve mitral kapakta IL-17 ve IL-6 ekspresyon seviyelerinin de bu artışa eşlik ettiğini bildirmişlerdir ($p < 0.017$). Ek olarak aynı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mitral kapak dokularında IL-17, IL-21, IL-6 ve IL-23 ekspresyonu, RKH hastalarında önemli ölçüde arttığı da rapor edilmiştir ($p < 0.05$).^[9] Bu çalışmadan bir yıl sonra gelen başka bir çalışmada da sağlıklı deneklere kıyasla Romatizmal mitral kapak stenozulu hastalarda serum IL-17 ve IL-23 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.^[13] Mevcut bilgiler birlikte değerlendirildiğinde bu sitokinlerin RKH patogenezindeki merkezi rolü belirginlik kazanmaktadır. IL-17, esas olarak Th17 hücreleri tarafından salgılanan altı üyeden (IL-17 A-F) oluşan bir sitokin ailesidir; bunların arasında IL-17A ve IL-17F en çok çalışılmış olanlarıdır ve %50 homolojiyle benzer biyolojik aktiviteler gösterirler.^[14] Pro-enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve metalloproteinazlar'ın ekspresyonunu indükleyerek doku iltihabına aracılık ederler.^[15] Th17 yanıtına potansiyel olarak dahil olan sitokin genlerindeki varyantlar, genin ekspresyon seviyelerini ve hatta aktivitesini etkileyebilir. Böylece, sadece hastalıkla ilişkili duyarlılığa değil aynı zamanda hastalığın şiddeti ve hatta hastanın tedaviye yanıtını da etkileyebilirler.^[16] Hücrel ve humoral immün tepkilerin aracılık ettiği konakçı oto-reaktivitesinin RKH gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir ve bu süreçteki başrol oyuncularını IL-17 gibi gözükmektedir. RKH patogenezindeki bu merkezi role karşın IL-17 varyantları ile ilişkili çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Dahası Türk toplumunda bu konu ile ilişkili hiç veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada RKH patogenezinde IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780 polimorfizmlerinin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışma popülasyonumuz, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniği tarafından takip edilen baskın mitral darlığı ve hafif-orta derecede mitral yetersizliği ve eşlik eden darlıklı hafif-orta ikinci veya üçüncü kapak hastalığı olan 170 kadın RKH hastasından (ortalama yaş: 50.14±13.99) ve 220 ekokardiyografik olarak kalp kapak hastalığı tespit edilmeyen, otoimmün hastalığı olmayan, ailede RKH öyküsü olmayan sağlıklı (ortalama yaş: 49.72±12.80) kadın kont-

rolden oluşuyordu. Çalışmaya dahil edilmeden önce her hasta ve kontrolden bilgilendirilmiş onam alındı. Tüm hastalar transtorasik ekokardiyografi ile 2015 Jones kriterlerine göre RKH tanısı açısından tekrar değerlendirildi.^[28]

Kapak hasarının ciddiyeti, mitral balon valvotomi (MBV) endikasyonları ve mitral kapak replasmanı (MKR), "ACC/AHA/ASE 2003 Ekokardiyografinin Klinik Uygulaması İçin Kılavuz Güncellemesi"ne göre değerlendirildi.^[17] Kapak lezyonları, ekokardiyografi ile teşhis edilen romatizmal kalp kapak hastalığı, mitral darlık ve/veya yetersizlik ve eşlik eden hafif-orta dereceli ikinci veya üçüncü kapak hastalığı ile ilişkiliydi. Dejeneratif aort darlığı göz ardı edilmedi. Şiddetli kapak hasarı olan MBV ve/veya kapak replasmanı (MKR) olan hastaların klinik ve ekokardiyografik verileri geriye dönük olarak ekokardiyografik verilerden değerlendirildi. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf II-III semptomları, istirahatte pulmoner arter sistolik basıncı >50 mm Hg, mitral kapak alanı <1.5 cm², hiç veya hafif-orta mitral yetersizliği olan hastalar ve sol atriyal pıhtısı olmayan ve MBV için uygun kapak morfolojisinin uygun olduğuna karar verildi. Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV, mitral kapak alanı <1.5 cm² ve pulmoner arter sistolik basıncı >50 mm Hg olan ve orta ila şiddetli mitral yetersizliği olan hastalar MKR gerekliliğinin göstergesi olarak alındı. Hastalar şiddetli kapak hastalığı (SKH) (n=100; ortalama yaş, 49.23±13.73) veya hafif kapak hastalığı (HKH) (n=70; ortalama yaş: 49.04±13.32) olarak kategorize edildi. HKH grubu, fiziksel muayeneler ve ekokardiyografik veriler yoluyla hafif-orta SKH belirtileri nedeniyle tıbbi takipte olan asemptomatik hastalardan oluşuyordu. Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve Helsinki bildirgesi ile uyumluydu.^[18] Çalışmamız Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan (Etik kurul no: KAEK-121) sayılı etik kurul kararınca gerçekleştirilmiştir ve Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. Proje No: SAĞ-BAP-A-270220-04.

IL-17A ve IL-17F Genotip Analizi

Çalışmaya dahil edilen olgulardan alınan periferik kandan ticari kit ile (Roche high pure isolation kit, Germany) DNA izolasyonları yapıldıktan sonra saflık tayinleri yapılarak DNA düzeyleri hesapladıktan sonra çalışma zamanına kadar +40C'de saklandı. Allelik varyasyonlar IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780, üreticinin talimatına göre yerleşik protokol-

ler kullanılarak çift yönlü kantitatif TaqMan 5' Allelik Ayrım Testi (Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanılarak genotiplendi. Primer ve prop setleri ID numaralarına göre Roche (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) tarafından tasarlanmıştır. PCR amplifikasyon koşulları 95 °C 10 dakika boyunca 95 °C'de 15 saniye ve 62 °C' de 1 dakika boyunca 45 döngü şeklinde gerçekleştirilmiştir. Kontrol için rastgele seçilen örneklerin %10'unun çift genotiplendirmesi yapıldı ve sonuçların doğruluğu tekrar onaylandı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 20 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak alınmıştır. Tüm allel ve genotip frekansları doğrudan sayma ile hesaplandı. Hardy-Weinberg dengesi (HWE), Arlequin V3.0 yazılımı kullanılarak hesaplandı.^[19] Genotip ve allellerin görülme sıklığının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için Odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) verilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza, 390 kadın (170 hasta+220 kontrol) dahil edilmiştir. Hasta (yaş=50.14±13.39) ve kontrol (yaş=49.72±12.80) grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ekokardiyografik bulgulara göre hastalık başvurusundaki hastaların temel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastalar şiddetli kapak hastalığı (SKH, n=100; ortalama yaş=49±13 yıl) veya hafif kapak hastalığı (HKH, n=70;ortalama yaş=49±13 yıl) olarak kategorize edildi. SKH grubu, MBV ve/veya MKR öyküsü olan hastalardan veya SKH'lı hastalardan ve MKR adaylarından oluşuyordu. Hastaların 30'unda başlangıçta MKR, 60 hastada MBV, 26'sında daha sonra MKR gelişti ve 54'ü MKR için adaydı. HKH grubu, fiziksel muayeneler ve ekokardiyografik veriler yoluyla hafif-orta SKH belirtileri nedeniyle tıbbi takipte olan asemptomatik hastalardan oluşuyordu.

Çalışma gruplarına ait IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780 genotip ve allel dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hem hasta hem de kontrol grubu IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780 genotipleri açısından HWE ile uyumluydu (p<0.05). Hasta ve kontrol grupları arasında IL-17A rs2275913 genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak fark bulunmaktadır ($\chi^2=9.306$; p=0.01). Homozigot AA genotipi hasta grubunda daha sıklıkla temsil edilmektedir. Ek olarak, IL-17A rs2275913 atasal G allel kontrol grubunda da fazladır ($\chi^2=8.699$;

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait karakteristik bilgiler

Parametreler	Değerler (n%)
Yaş	
Hasta (n=170)	50.14±13.39
Kontrol (n=220)	49.72±12.80
Hasta sınıflandırması	
Mitral kapak lezyonları	
Mitral yetersizliği	
Hafif	70 (41.2)
Orta-şiddetli	100 (58.8)
Mitral kapak	138 (81.8)
Mitral Kapak + Aort Kapak	32 (18.2)
Kapak replasmanı (KR)	
KR +	56 (32.9)
KR-	114 (25.3)
Valvuloplasti (VP)	
VP +	60 (35.3)
VP -	110 (64.7)

Ortalama değerler, Student's t-testi kullanılarak hastalar ve kontroller arasında karşılaştırıldı. Niteliksel veriler ki-kare testi ile analiz edildi. Veriler ortalama ± S.D ve n (%) olarak sunulmuştur.

p=0.003; OR: 0.415; %95CI: 0.229-0.754). Bu durum atasal allelin hastalığa karşı koruyucu olduğu izlenimini vermiştir. IL-17F rs763780 hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel farklılık göstermektedir (p>0.05).

IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780 polimorfizmlerinin hastalık

şiddeti ile ilişkili olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için, varyant genotipler hastalık alt gruplarına göre araştırıldı. Genotip ve allel dağılımları Tablo 3'te gösterilmektedir. IL-17A rs2275913 varyant homozigot AA genotipi kontrol grubu ile kıyaslandığında hem tek kapak (mitral kapak) (p=0.021) hem de kombine kapak (mitral kapak + aort kapak) daha az gözlemlenmiştir (p=0.038). Ayrıca, atasal G allel kontrol grubunda tek kapak ve kombine kapak tutulumu gösteren hasta grubuna kıyasla daha sıklıkla temsil edilmiştir. Bu durum atasal G allelinin hastalığın şiddetine karşı da koruyucu olduğu izlenimini yaratmıştır. Diğer yandan, IL-17F rs763780 varyantlarının tek kapak tutulumu ve kombine kapak tutulumu gösteren hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark yaratmadığını gözlemledik.

Tartışma

RKH patogenezi ile ilişkili inflamasyon, inflamatuvar sitokinler ve bunların varyantlarından etkilenmektedir.^[20] Mevcut klinik yaklaşımlarda duyarlı hastaları tahmin etmek için kullanılan hiçbir immünolojik ve genetik belirteç bulunmamaktadır. Oysaki hastalık evrimini tahmin etmek, riskli bireylerin belirlenerek erken müdahale ile hastalık riskini azaltmak için kritik bir öneme sahiptir. RKH'de kalp kapakçıklarında süregelen bir inflamasyon mevcuttur ve bu durum enfeksiyon ajanının yokluğunda bile devam etmektedir. Fakat, kapak hasarının şiddeti bireysel farklılıklar göstermektedir. Hastaların bir kısmı genç yaşta fibrozis ve kalsifikasyon nedenli ciddi kalp kapak tutulumundan muzdarip

Tablo 2. Çalışma gruplarında IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780, genotip ve allel dağılımları

Genotip	Hasta (n=170)	Kontrol (n=220)	χ^2	p
IL-17A rs2275913				
GG	60 (%35.3)	79 (%35.9)		
GA	77 (%45.3)	121 (%55.0)	9.306	0.010
AA	33 (%19.4)	20 (%9.1)		
HWE	p<0.05	p<0.05		
G allel	0.80	0.90	8.699	0.003
A allel	0.64	0.64	0.016	0.900
IL17F rs763780				
AA	143 (%84.1)	191 (%86.8)		
AG	25 (%14.7)	27 (%12.3)	0.574	0.750
GG	2 (%1.2)	2 (%0.9)		
HWE	p<0.05	p<0.05		
A allel	0.98	0.99	0.068	0.795
G allel	0.15	0.13	0.569	0.451

HWE: Hardy Weinberg dengesi Kalın değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tablo 3. IL-17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) varyantlarının hastalık şiddetine etkisi

Genotip	Mitral kapak (n=141)	Kontrol (n=220)	X ²	p	Mitral kapak + aort kapak (n=27)	X ²	p
IL-17A							
GG	46 (%32.6)	79 (%35.9)			12 (%44.4)		
GA	68 (%48.2)	121 (%55.0)	7.698	0.021	9 (%33.3)	6.560	0.038
AA	27 (%19.1)	20 (%9.1)			6 (%22.2)		
HWE	p<0.05						
G allele	0.80	0.90	7.676	0.006	0.77	4.403	0.036
A allele	0.67	0.64	0.410	0.522	0.55	0.753	0.386
IL17-F							
AA	117 (%83.0)	191 (%86.8)			25 (%92.6)		
AG	22 (%15.6)	27 (%12.3)	1.052	0.591	2 (%7.4)	0.822	0.663
GG	2 (%1.4)	2 (%0.9)			0 (%0.0)		
HWE							
A allele	0.98	0.99	0.203	0.652	0.100	0.247	0.619
G allele	0.17	0.13	1.011	0.315	0.07	0.731	0.393

HWE: Hardy Weinberg dengesi; Kalın değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.05). Niteliksel veriler ki-kare testi ile analiz edildi. Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

iken bir kısım hasta bütün yaşamı boyunca hafif kapak lezyonları sergiler.^[21] Bu durum otoimmün inflamasyona genetik zeminde farklı düzeylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları olabileceğini akla getirmektedir. RKH'nin hem fare hem de insan modellerinin çeşitli araştırmaları, hasta gruplarında artmış IL-17 seviyelerini bildirmiş ve buna mRNA seviyelerinin de eşlik ettiğini vurgulamışlardır.^[9,13] IL-17'nin anormal üretiminin bağışıklık sisteminin olağan tepkilerini bozarak romatoid artrit, Crohn hastalığı ve sedef hastalığının da dahil olduğu çeşitli iltihaplı hastalıkların patogenezinde kritik roller oynadığı bildirilmiştir.^[22] Enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda açık bir Th17 tepkisi modeli olmasına rağmen, IL-17 varyantlarının patogenezdaki rolü hastalık bağımlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu durum mutant genotipin hedef organa bağlı olarak çeşitli etki spektrumuna sahip olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ek olarak, IL-17'nin inflamatuvar genlerin transkripsiyonunda merkezi role sahip bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-B'yi (NF-κB) uyarak enflamatuvar yolun aktivasyonunu sağladığı da bilinmektedir.^[23,24] Bununla uyumlu olarak IL-17a - / - farelerin azalmış pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin üretimi gösterdiği bildirilmiştir.^[25] IL-17A ve IL-17F'nin kronik inflamasyon ve otoimmünitede rolü konağın birçok patojen türü tarafından istilasından korunmasında çok önemli olmasına rağmen, düzensiz IL-17A ve IL-17F üretimi, doku hasarına ve otoimmüniteye yol açan aşırı pro-enflamatuvar sitokin ekspresyonuna ve kronik inflamasyona neden olabilir.^[26] Yakın zamanlı yapılmış bir çalışmada, IL-17A(rs2275913 A/G), IL-2 (rs2069762 G/T), IL-4 (rs2243250 C/T) varyantlarının

birlikteliğinin bir kişinin RKH duyarlılığının öngörücüsü olabileceğinin bildirilmesi IL-17'nin RKH patogenezindeki merkezi rolüne dikkat çekmiş ve varyantlarının, genin işlevsel özelliklerini değiştirebileceği için hastalık patogenezinin etkisinin araştırılmasının gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.^[20] Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız; Türk toplumunda IL-17A rs2275913 ve IL-17F rs763780 varyantlarının RKH patogenezinin etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bulgularımız, IL-17A rs2275913'nin RKH patogenezinin katkısının olduğu yönündedir. Bulgularımız yakın zamanda yapılmış bir çalışmanın bulguları ile benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar, sağlıklı kontrollere kıyasla RKH hastalarında (OR = 2,76; p=0,021) IL-17A rs2275913 homozigot varyant AA genotipinin önemli ölçüde yüksek frekansta temsil edildiğini bildirmişlerdir.^[27] IL-17A promotöründe bulunan IL-17A rs2275913 polimorfizmi, IL-17A promotörünün merkezi düzenleyicisi olan aktive T hücrelerinin nükleer faktörünün bağlanma isteğini etkiler.^[28] Bu durumun, IL-17A'nın transkripsiyonel düzenlenmesi yoluyla mRNA seviyelerini etkilemesi çok muhtemeldir. Daha önce yapılmış iki çalışmanın verileri de bu hipotezimizi doğrular nitelikte IL-17A rs2275913 varyant A allelinin, IL-17A rs2275913 varyantının atasal G allelinden daha yüksek IL-17A ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[29,30] Yukarıdaki çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; mevcut çalışmamızın verileri, IL-17A rs2275913 AA genotipinin RKH hastalarında otoimmüniteye sebep olan yüksek IL-17A ekspresyon düzeyi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, IL-17A rs2275913 varyantının hastalığın şiddeti açısından bir et-

kisinin olup olmadığını incelemek için bir alt grup analizine gittik. Bu çalışmada, hem kombine kapak tutulumu (mitral kapak+aort kapak) olan hastalarımızın ($p=0.038$) hem de sadece mitral kapak tutulumu olan hastalarımızın ($p=0.023$) AA genotipini kontrol grubuna göre daha sıklıkla temsil ettiğini gözlemledik. Bulgularımız, Poomarimuthu ve çalışma arkadaşlarının verileri ile benzerlikler içerse de temel bazı farklılıkları da barındırmaktadır. Araştırmacılar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AA genotipinin mitral kapak tutulumu olan hastalarda ($p=0.039$) ve RA hastalarında ($p<0.001$) daha fazla temsil edildiğini vurgulamışlardır ancak kombine kapak yetmezliği olan hastalarda bu farklılığın olmadığını bildirmişlerdir.^[27] Sonuçlar arasındaki bu tutarsızlıklar karşılaştırma gruplarının düzenlenme şekline ve/veya istatistiksel gücü etkileyebilecek olan nispeten küçük örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmaların verileri artmış IL-17 serum seviyelerine mitral kapak dokularında artmış IL-17 ekspresyonunun da eşlik ettiğini bildirmiştir. Ek olarak, RMS'li hastalarda serum IL-17'nin artmış seviyelerinin de bildirilmesi mevcut çalışmamızın verilerini oldukça desteklemektedir.^[9,13] Bas ve çalışma arkadaşlarının mitral kapak tutulumu gösteren hastalarda bildirdikleri artmış IL-17A serum seviyeleri çalışmamızda gözlemlediğimiz mitral kapak tutulumu olan hastalarda artmış AA genotipi temsili ile uyumluluk göstermektedir.^[8] IL-17A rs2275913' varyantına ilişkin yapılan çalışmalarda mutant A allelinin IL-17A promotör aktivitesini arttırdığı, NFAT bağlanma aktivitesini önemli ölçüde artıran nükleer faktör aktive T hücreleri (NFAT) transkripsiyon faktörüne yönelik bir bağlanma motifine bitişik olduğu bildirilmiştir.^[29] Ek olarak, hücre kültürlerinde, IL-17A rs2275913 varyant A alleleine sahip sağlıklı bireylerden alınan T hücrelerinin, A alleli olmayanlara göre daha fazla IL-17 ürettiği bildirilmiştir.^[29] Mevcut çalışmaların verileri IL-17A rs2275913 varyantının IL-17A ekspresyon seviyelerini etkileyerek RKH patogeneze katkı sağladığı yönünde izlenim vermektedir. Th17 aracılı bağışıklık tepkisinin, konağı GAS enfeksiyonuna karşı korumada önemli olduğu bildirilmiştir.^[31] Bizim çalışmamızın verileri, literatürde önceden yapılmış çalışmaların verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, otoimmünpatogeneze IL-17A'nın aracılık ettiğini söyleyebiliriz. GAS enfeksiyonunun nüksetmesinin yanı sıra uzamış ve aşırı Th17 yanıtı, duyarlı kişilerde otoimmün valvüliti tetikleyebilir. Bu nedenle, IL-17A rs2275913 AA genotipinin RKH gelişimi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Hem IL-17A hem de IL-17F enflamatuar yanıtın yukarı düzenlenmesi için, proinflamatuar sitokinlerle kompleks etkileşimler göstererek iş görürler.^[32] IL-17A rs2275913 ve IL-17F rs763780, IL-17

genlerindeki iki ortak SNP lokusudur ve bu iki SNP, IL17'nin transkripsiyon düzenlemesini etkileyebilir.^[33]

Ancak, mevcut çalışmamızın verileri IL-17F rs763780 varyantları ile RKH patogenezi arasında bir ilişki olmadığı yönündedir. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışma verilerimiz, Poomarimuthu ve arkadaşlarının çalışma verileri ile tutarlılık göstermektedir. Araştırmacılar, IL-17F rs763780 varyantı ve RKH patogenezi arasında hiçbir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.^[27] IL17F (rs763780) polimorfizminde, 161. aminoasitte His-Arg ikamesi ile sonuçlanan Adenin'den Guanin nükleotidinde olan değişiklik, IL-17F sitokininin reseptörüne bağlanma afinitesini etkileyerek IL-17F sinyalizasyonunu bozabilir. Yapılan fonksiyonel analiz çalışmasının sonuçları da G allelinin IL-17F'nin ekspresyonunu ve aktivitesini baskılayabileceğini kanıtlamıştır.^[34] IL-17F rs763780 varyantı çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda IL-17F rs763780 varyantının sedef hastalarında serum IL-17F seviyelerini arttırdığını bildirmişlerdir.^[35,36] IL-17F rs763780 varyantının astım ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ters ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur.^[34,37-39] Farklı hastalıklar için elde edilen tutarsız sonuçlar, IL-17F rs763780 varyantının hedef organ ve /veya dokuya bağlı olarak çeşitli etki spektrumuna sahip olduğunu göstermektedir. Ek olarak, bu tutarsız sonuçlar düşük frekanslarda gözlemlenen^[40] veya hiç gözlemlenmeyen varyant GG genotipinden de kaynaklanıyor olabilir.^[41] Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak GG genotipi düşük frekansta temsil edilmektedir (%1.0).

Ancak, çalışmamız çeşitli kısıtlılıklar içermektedir. İlk kısıtlılığımız nispeten küçük örneklem büyüklüğümüzdür. Daha büyük örneklem büyüklüğü nadir görülen genotiplerin frekansında artışa sebep olabilir ve bu durum istatistiksel gücü etkileyebilir. İkinci kısıtlılığımız çalışma popülasyonumuz sadece kadın grubundan oluşmasıdır. Bu nedenle, genetik varyantların dağılımında cinsiyete dayalı bir fark oluşup oluşmadığını gözlemleyemedik.

Sonuç olarak; çalışma verilerimizden elde ettiğimiz bulgulara dayanarak, IL-17A rs2275913 varyantının hem hastalığın patogenezinde hem de hastalığın şiddetinde etkili olduğunu ve yüksek duyarlılığı tanımlamada ciddi bir ilişki tespit ettiğimizi bildirmek isteriz. RKH'nin cerrahi tedavileri oldukça pahalı ve hastanın konforunu bozan yaklaşımlar olduğu için, riskli grupların belirlenerek erken tedavi seçeneklerinin uygulanması oldukça önem arz etmektedir.

Sonuç

Sonuçlarımıza dayanarak, Türk toplumunda IL-17A rs2275913 varyantlarının RKH'ya yatkın bireylerin belirlenebilmesi için uygun bir biyobelirteç olarak önerilebileceğini düşünmekteyiz.

Açıklamalar

Etik Kurul Onayı: Ethics committee approval was received from the Giresun University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (No: KA EK-121).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – A.B.A.T.; Dizayn – A.B.A.T., E.T.; Denetim – A.B.A.T.; Meteryal – E.T., A.B.A.T.; Veri toplama veya işleme – A.B.A.T., E.T.; Analiz ve yorumlama – A.B.A.T.; Literatür arama – A.B.A.T.; Yazan – A.B.A.T.; Kritik revizyon – E.T.

Kaynaklar

- Xu JH, Zhao JM, Evan G, Xiao CY, Cheng Y, Xiao JJ. Circulating microRNAs: novel biomarkers for cardiovascular diseases. *J Mol Med* 2012;90:865–75.
- Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:15084.
- Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol* 2014;33:314–29.
- Mastrandrea LD. An overview of organ-specific autoimmune diseases including immunotherapy. *Immunol Invest* 2015;44:803–16.
- Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012;379:953–64.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:56–64.
- Remenyi B, El Guindy A, Smith SC Jr, Yacoub M, Holmes DR Jr. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet* 2016;387:1335–46.
- Bas HD, Baser K, Yavuz E, Bolayir HA, Yaman B, Unlu S, et al. A shift in the balance of regulatory T and T helper 17 cells in rheumatic heart disease. *J Investig Med* 2014;62:78–83.
- Wen Y, Zeng Z, Gui C, Li L, Li W. Changes in the expression of Th17 cell associated cytokines in the development of rheumatic heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:382–7.
- Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, Glas J, Stallhofer J, Tillack C, et al. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in activated Crohn's disease and analysis of the IL-17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:437–45.
- Zhang X, Yu P, Wang Y, Jiang W, Shen F, Wang Y, et al. Genetic polymorphisms of interleukin 17A and interleukin 17F and their association with inflammatory bowel disease in a Chinese Han population. *Inflamm Res* 2013;62:743–50.
- Sherlock JP, Taylor PC, Buckley CD. The biology of IL-23 and IL-17 and their therapeutic targeting in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:71–5.
- Bilik MZ, Kaplan İ, Polat N, Akil MA, Akyüz A, Acet H, et al. Serum Levels of IL-17 and IL-23 in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3562.
- Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, et al. The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunol Res* 2020;68:296–309.
- Bremilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol* 2018;9:1682.
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014;14:585–600.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–62.
- World Medical Association World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4.
- Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online* 2007;1:47–50.
- Tormin JPAS, Nascimento BR, Sable CA, da Silva JLP, Brandao-de-Resende C, Rocha LPC, et al; PROVAR (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática) investigators. Cytokine gene functional polymorphisms and phenotypic expression as predictors of evolution from latent to clinical rheumatic heart disease. *Cytokine* 2021;138:155370
- Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2004;165:1583–91
- Giunta A, Ventura A, Chimenti MS, Bianchi L, Esposito M. Spotlight on ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and use in therapy. *Drug Des Dev Ther* 2017;11:1643–51.
- Verstrepen L, Carpentier I, Verhelst K, Beyaert R. ABINs: A20 binding inhibitors of NF-kappa B and apoptosis signaling. *Biochem Pharmacol* 2009;15:105–14.
- Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009;9:556–67.
- Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med* 2008;14:275–81.
- Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect* 2013;2:e60.
- Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, Soundrapandian S, Mariakuttikan J. Association of IL17 and IL23R gene polymorphisms with rheumatic heart disease in South Indian population. *Immunol Invest* 2018;47:754–64.
- Liu M, Hu X, Wang Y, Chen X, Wu J. Association of IL-23 and

- its receptor gene single-nucleotide polymorphisms with multiple sclerosis in Chinese southern population. *Int J Neurosci* 2014;124:904–7.
29. Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, et al; Japan Marrow Donor Program. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One* 2011;6:e26229.
 30. Saraiva AM, Alves e Silva MR, Correia Silva Jde F, da Costa JE, Gollob KJ, Dutra WO, et al. Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. *Hum Immunol* 2013;74:207–14.
 31. Wang B, Dileepan T, Briscoe S, Hyland KA, Kang J, Khoruts A, et al. Induction of TGF- β 1 and TGF- β 1-dependent predominant Th17 differentiation by group A streptococcal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:5937–42.
 32. van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, Aarass S, Tang MW, Ramwadhoebe TH, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther* 2014;16:426.
 33. Geng GY, Liu HL, Zhao YJ, Wu L, Mao L, Ba N. Correlation between polymorphisms in the IL-17A and IL-17F genes and development of coronary artery disease. *Genet Mol Res* 2015;14:11488–94.
 34. Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, Suzuki S, Matsukura S, Kokubu F, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:795–801.
 35. Choi BG, Hong JY, Hong JR, Hur MS, Kim SM, Lee YW, et al. The IL17F His161Arg polymorphism, a potential risk locus for psoriasis, increases serum levels of interleukin-17F in an Asian population. *Sci Rep* 2019;9:18921.
 36. Fouad NA, Akl EM, Ahmed SH. Association of Genetic Variants of the Interleukin-17F rs763780 and its Circulating Level in Psoriasis Patients in Egypt. *Egypt J Immunol* 2020;27:39–46.
 37. Chen B, Zeng Z, Hou J, Chen M, Gao X, Hu P. Association of interleukin-17F7488 single nucleotide polymorphism and inflammatory bowel disease in the Chinese population. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:720–6.
 38. Wu X, Zeng Z, Chen B, Yu J, Xue L, Hao Y, et al. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer. *Int J Cancer* 2010;127:86–92.
 39. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, et al. The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis. *J Clin Immunol* 2008;28:44–9.
 40. ALFRED— <https://alfred.med.yale.edu.tr>.
 41. Paradowska-Gorycka A, Wojtecka-Lukasik E, Trefler J, Wojciechowska B, Lacki JK, Maslinski S. Association between IL-17F gene polymorphisms and susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis (RA). *Scand J Immunol* 2010;72:137–41.