

Türk kadın hastalarda *IL-10* promoter polimorfizmlerinin romatizmal kalp hastalığı ile ilişkisi üzerine bir çalışma

A study on the association of *IL-10* promoter polymorphisms with rheumatic heart disease in Turkish female patients

KLİNİK ÇALIŞMA
ORIGINAL ARTICLE

ÖZET

Amaç: Romatizmal kalp hastalığı (RKH), streptokok enfeksiyonlarını takiben gelişen enflamatuvar bir hastalıktır. İnterlökin-10 (*IL-10*), sahip olduğu pleotropik etkiyle bağışıklık sisteminin yanıtının düzenlenmesinde rol oynar. Bununla birlikte, bozulmuş *IL-10* ekspresyonu veya sinyali, akut bakteriyel enfeksiyonlar sırasında antijen klirensini bozabilir ve bu da kalıcı inflamasyon için uygun bir ortam yaratabilir. Oldukça polimorfik bir yapıya sahip olan *IL-10*'u kodlayan genin promotör bölgesinde 30'dan fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve bu SNP'lerin artmış ve azalmış sitokin ekspresyonu ile ilişkisi bildirilmiştir. Bu nedenle, bu polimorfizmlerin bir bireyin RKH'ya yatkınlığının öngörücüsü olabileceği varsayılmaktadır. Çalışmamızın amacı, *IL-10* (-1082 A/G, -819 C/T, ve -592 C/A) varyantlarının Türk toplumunda RKH duyarlılığı veya şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu vaka-kontrol çalışmasında 390 kadın bireyden oluşan çalışma grubu (170 RKH/220 kontrol) *IL-10* (-1082,-819,-592) promotör gen varyantları TaqMan 5' Allelik Ayırım Testi yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma grupları arasında *IL-10* (-1082,-819,-592) genotipleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Hafif ve şiddetli kapak hasarı olan hastalarda *IL-10* (-1082,-819,-592) genotip dağılımları ve allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sonuç: Bulgularımız, Türk toplumundaki kadınlarda *IL-10* (-1082,-819,-592) varyantlarının hastalığın patogenezi ve şiddeti ile ilişkili olmadığı izlenimini vermiştir. Türk toplumunda *IL-10* (-1082,-819,-592) varyantları RKH için uygun bir genetik markır olarak önerilemez.

Anahtar Kelimeler: *IL-10*, polimorfizm, romatizmal kalp hastalığı, romatizmal ateş

ABSTRACT

Objective: Rheumatic heart disease (RHD) is an inflammatory disease that develops after streptococcal infections. The pleiotropic effect of *IL-10* plays a role in the regulation of immune system responses. However, impaired *IL-10* expression or signaling can impair antigen clearance during acute bacterial infections, creating a favorable environment for persistent inflammation. More than 30 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter region of the gene encoding *IL-10*, which has a highly polymorphic structure, and the relationship of these SNPs with increased and decreased cytokine expression have been reported. Therefore, it is assumed that these polymorphisms may be predictors of an individual's susceptibility to RHD. In this study, we aimed to evaluate the relationship between sensitivity of *IL-10* variants (-1082, -819, -592) and severity of RHD in the Turkish population.

Methods: In this case-control study, *IL-10* promoter gene variants of the study group consisting of 390 women were examined using the TaqMan 5' allelic discrimination test method.

Results: There was no statistically significant difference between study groups in terms of *IL-10* (-1082, -819, -592) genotypes. In patients with mild and severe valve damage, there was no statistically significant difference in terms of *IL-10* (-1082, -819, -592) genotype distributions and allele frequencies ($p>0.05$).

Conclusion: Our findings suggest that *IL-10* (-1082, -819, -592) variants are not associated with the pathogenesis and severity of the disease in women in the Turkish population. In the Turkish population, *IL-10* (-1082, -819, -592) variants cannot be recommended as a suitable genetic marker for RHD.

Keywords: *IL-10*, polymorphism, rheumatic heart disease, rheumatic fever

Dr. Ayşegül Başak Akadam-Teker¹ 
Dr. Erhan Teker² 

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

Corresponding Author:
Ayşegül Başak Akadam-Teker
✉ aba2904@hotmail.com

Received: January 28, 2021
Accepted: May 22, 2021

Cite this article as: Akadam-Teker AB, Teker E. A study on the association of *IL-10* promoter polymorphisms with rheumatic heart disease in Turkish female patients. Turk Kardiyol Dern Ars 2022;50:14-21.

DOI: 10.5543/tkda.2022.77756



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), romatizmal ateş (RA) ile şiddetlenen grup A β -hemolitik streptokokların (GAS) boğaz enfeksiyonunu takiben antijenler ile konak doku proteinleri arasındaki moleküler taklitten kaynaklanan anormal bağışıklık tepkisinin neden olduğu otoimmün bir hastalıktır.^[1,2] Dünya genelindeki RKH hastalarının %80'ini geliştirmekte olan ülkeler oluşturmaktadır ve RKH kaynaklı yıllık ölüm miktarı yaklaşık 233.000 olarak bildirilmektedir. Bizim ülkemizde de RA insidansı 20/100.000 olarak bildirilmiştir.^[3] Çocuklar arasındaki edinilmiş kalp hastalıklarının da en yaygın nedenlerinden biri olan RKH, yüksek morbidite oranları nedeniyle üstesinden gelinmesi gereken önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir.^[4,5] Diğer bir yandan, β -hemolitik grup A streptokok enfeksiyonuna maruziyet sonrasında bireylerin yaklaşık olarak %3-6'sında RKH gelişmektedir. Buradaki temel sorun neden bazı bireylerin hastalığa daha yatkın olduğudur. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bireyler arasındaki hastalığa yatkınlık açısından görülen bu farklılık genetik faktörlere atfedilmektedir.^[6-8] RKH'nin patogenezindeki özgül mekanizma henüz netlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalarda romatizmal kapak dokusunda gözlenen yükselmiş pro-enflamatuvar sitokin seviyeleri, alevlenmiş bir enflamatuvar reaksiyonun progresif kapak hasarına neden olduğu hipotezini destekler niteliktedir.^[9-14] Enflamasyona karşı konakçı yanıtının ürünleri olan sitokinler, enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir rol oynar. Enfeksiyonlar sırasında sitokinler, bağışıklık tepkisinin temel araçlarıdır ve bir dizi uyarıcı veya inhibe edici düzenleyici sinyaller ortaya çıkararak çeşitli bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde etki gösterirler. Sitokin genlerindeki varyasyonların sitokin üretimini ve salgılanmasını, hem hastalık oluşumu aşamasında hem hastalık seyrinde hem de hastanın tedaviye yanıtında etkilediği bilinmektedir.^[15-19]

Anti-enflamatuvar bir sitokin olan interlökin-10 (IL-10), sahip olduğu pleotropik etkiyle bağışıklık sisteminin yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynar.^[20] IL-10, pro-enflamatuvar T helper 1 (Th1) sitokinlerinin ve ayrıca diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder, bu da daha sonra lökosit olgunlaşmasının azalmasına ve in-

flamasyon sırasında hücrelerin toplanmasına neden olur.^[21] Ek olarak, B hücre proliferasyonunu, otoantikör üretimini arttırarak GAS enfeksiyonunun kalıcılığında anahtar bir görevi üstlenir.^[22] Bununla birlikte, bozulmuş IL-10 ekspresyonu veya sinyali, akut bakteriyel enfeksiyonlar sırasında antijen klirensini bozabilir ve bu da kalıcı enflamasyon için uygun bir ortam yaratabilir.^[23] 1. kromozom üzerinde yer alan ve oldukça polimorfik bir yapıya sahip olan IL-10'u kodlayan genin promotör bölgesinde 30'dan fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve bu SNP'lerin artmış ve azalmış sitokin ekspresyonu ile ilişkisi bildirilmiştir.^[24,25]

Bu nedenle, bu polimorfizmlerin bir bireyin RKH'ya yatkınlığının öngörücüsü olabileceği varsayılmaktadır. RA hastalarında kapak lezyonları bir kez geliştikten sonra, lezyonların şiddeti artabilir ve kalp yetmezliğine kadar gidebilir. Bu aşamada tek tedavi seçeneği cerrahi müdahaledir ve hastaların bu aşamaya gelmeden riskli grupların belirlenmesi oldukça önem arz etmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, IL-10 RKH ile ilişkilendirilmiş ve uygun bir biyobelirteç olarak sunulmuş olsa da yapılan çalışma sayısı sınırlıdır ve Türk toplumunda kadınlarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.^[26,27] Bizim bu çalışmadaki amacımız, IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 varyantlarının Türk toplumunda RKH duyarlılığı veya şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

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 (yıl)=50.14±13.99) ve ekokardiyografide kalp kapak hastalığı tespit edilmeyen otoimmün hastalığı olmayan, ailede RKH öyküsü olmayan sağlıklı 220 kadın (ortalama yaş (yıl)=49.72±12.80) kontrolden 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.^[29] 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 mitral MBV ve/veya MKR olan hastaların klinik ve ekokardiyografik verileri geriye dönük olarak ekokardiyografik verilerden değerlendirildi. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıfı 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 hastaların MBV

KISALTMALAR

RKH	Romatizmal kalp hastalığı
RA	Romatizmal ateş
GAS	Grup A β -hemolitik streptokok
IL-10	İnterlökin-10
Th1	T helper 1
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizm
MBV	Mitral balon valvotomi
MKR	Mitral kapak replasmanı
SKH	Şiddetli kapak hastalığı
HKH	Hafif kapak hastalığı
HWE	Hardy-Weinberg dengesi

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait karakteristik bilgiler

Parametreler	Kontrol (n=220)	Hasta (n=170)	Değerler, n (%)	p
Yaş (yıl)	49.72±12.80	50.14±13.39		0.757
Hasta sınıflandırması				
Mitral kapak lezyonları				
Mitral yetersizliği		Hafif Orta-şiddetli	70 (41.2) 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±SD ve n (%) olarak sunulmuştur.

için uygun olduğuna karar verildi. Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıfı 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(yıl)=49.23±13.73] veya hafif kapak hastalığı (HKH) [n: 70; ortalama yaş(yıl)=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 işlemler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartları ve Helsinki bildirgesi ile uyumluluk göstermektedir.^[30] Çalışmamız Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan, KAEK-121 sayılı etik kurul kararınca gerçekleştirilmiştir (Kurul Onay Tarihi: 9 Aralık 2019).

IL-10 genotip analizi

Çalışmaya dahil edilen olgulardan alınan periferik kandan ticari kit ile (Roche High Pure Isolation Kit, Germany) ilk olarak DNA izolasyonları yapıldı, sonra saflık tayinleri yapılarak DNA düzeyleri hesaplandı ve çalışma zamanına kadar +40C'de saklandı. Allelik varyasyonlar rs1800896, rs1800871, rs1800872 üreticinin talimatına göre yerleşik protokoller kullanılarak çift yönlü kantitatif TaqMan 5' Allelik Ayırım Testi (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) 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 60 °C'de 1 dakika boyunca 45 döngü şeklinde gerçekleştirilmiştir. Kontrol için rastgele seçilen örneklerin %10'unun çift genotipleme yapıldı ve sonuçların doğruluğu tekrar onaylandı.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 20 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) 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.^[31] 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 (GA) verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 390 kadın (170 hasta+220 kontrol) birey dahil edilmiştir. Hasta [yaş (yıl)=50.14±13.39] ve kontrol [yaş (yıl)=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 (yıl)=49±13) veya hafif kapak hastalığı (HKH, n:70; orta-

Tablo 2. Çalışma gruplarında IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 genotip ve allel dağılımları

Genotip	Hasta (n=170)	Kontrol (n=220)	χ^2	p
rs1800896				
AA	45 (%6.5)	71 (%32.3)		
AG	109 (%64.1)	138 (%62.7)	3.811	0.149
GG	16 (%9.4)	11 (%5.0)		
HWE	p<0.05	p<0.05		
G allel	0.735	0.677	1.545	0.214
A allel	0.906	0.95	2.897	0.089
rs1800871				
CC	79 (%46.5)	110 (%50.0)		
CT	65 (%38.2)	91 (%41.4)	4.165	0.125
TT	26 (%15.3)	19 (%8.6)		
HWE	p<0.05	p<0.05		
C allel	0.84	0.91	4.164	0.041
T allel	0.53	0.50	0.478	0.489
rs1800872				
CC	32 (%18.8)	43 (%19.5)		
CA	101 (%59.4)	119 (%54.1)	1.340	0.512
AA	37 (%21.8)	58 (%26.4)		
HWE	p<0.05	p<0.05		
C allel	0.71	0.73	0.170	0.680
A allel	0.81	0.80	0.032	0.858

HWE: Hardy Weinberg dengesi.

lama yaş (yıl)=49±13) 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-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 genotip ve allel dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grup IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 genotipleri açısından HWE ile uyumluydu (p<0.05). Hasta ve kontrol grupları arasında IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 genotipleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamak-

tadır (p>0.05). IL-10 rs1800871 C allel kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla sınırdan bir anlamlılık içermektedir (p=0.041). Bu durum bize C allelinin koruyucu olabileceğini düşündürdü. IL-10 rs1800896, rs1800872 hasta ve kontrol grupları arasında allel dağılımları açısından istatistiksel farklılık göstermemektedir. IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 promotör 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. rs1800871, rs1800872 varyantlarının kombine kapak lezyonları olan grup ve tek kapak lezyonu olan grup ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ek olarak kombine kapak lezyonları

Tablo 3. IL-10 promotör varyantlarının tek kapak ve kombine kapaklarda karşılaştırılması

Genotip	Mitral kapak (n=170)	Mitral kapak+Aort kapak (n=32)	χ^2	p	Kontrol (n=220)	p
rs1800896						
AA	39 (%28.3)	6 (%18.8)			71 (%32.3)	0.002
AG	90 (%65.2)	19 (%59.4)	7.532	0.023	138 (%62.7)	
GG	9 (%6.5)	7 (%21.9)			11 (%5.0)	
HWE	p<0.05	p<0.05			p<0.05	
G allel	0.71	0.81	1.207	0.272	0.677	0.121
A allel	0.93	0.57	7.182	0.007	0.95	0.001
rs1800871						
CC	65 (%47.1)	14 (%43.8)			110 (%50.0)	
CT	52 (%37.7)	13 (%40.6)	0.124	0.940	91 (%41.4)	0.436
TT	21 (%15.2)	5 (%15.6)			19 (%8.6)	
HWE	p<0.05	p<0.05			p<0.05	
C allel	0.84	0.84	0.003	0.954	0.91	0.208
T allel	0.52	0.56	0.117	0.732	0.50	0.509
rs1800872						
CC	26 (%18.8)	6 (%18.8)			43 (%19.5)	
CA	81 (%59.7)	20 (%62.5)	0.228	0.892	119 (%54.1)	0.605
AA	31 (%22.5)	6 (%18.8)			58 (%26.4)	
HWE	p<0.05	p<0.05			p<0.05	
C allel	0.69	0.81	1.750	0.186	0.73	0.355
A allel	0.81	0.81	0.000	0.991	0.80	0.915

HWE: Hardy Weinberg dengesi.

Niteliksel veriler ki-kare testi ile analiz edildi. Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

olan grubumuzu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda iki grup arasında genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel bir fark bulunmadı. Ancak, rs1800896 varyantı hem kombine kapak lezyonları olan grup ile tek kapak lezyonu olan grup karşılaştırıldığında ($\chi^2=7.532$, $p=0.023$) hem de kombine kapak lezyonları olan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yarattı ($\chi^2=12.860$, $p=0.002$).

TARTIŞMA

Çalışmamız, Türk popülasyonu için RKH'da IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 polimorfizminin

kadınlar üzerindeki etkisini gösteren ilk çalışmadır. Bizim bulgularımız; IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 promotör varyantlarının RKH patogenezine bir etkisinin olmadığı yönündedir. IL-10, anti-enflamatuar özellikleri ile otoimmün patolojilerin önlenmesinde bağışıklık tepkisini sınırlandırır ve böylece konağa verilen zararı önleyerek enfeksiyonda merkezi bir rol oynar.^[21] Yapılan çeşitli çalışmalarda RKH hastalarında IL-10 üretiminin arttığı bildirilmiştir.^[27,32,33] Bu veriler, IL-10 varyantlarının hastalığın patogenezinde bir etkisi olup olmadığı sorusunu akla getirmiş ve bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları oldukça heterojendir. Si-

tokin aktivitesinin gendeki polimorfizmden etkilendiğini öne süren ve *IL-10*'un RA/RKH hastalarında aşırı üretildiği ve hastalığın ciddiyetine katkıda bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalarla çelişen ve bu varyantların hastalık patogenezi etkisinin olmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır.^[15,34-37] Çalışmalar arasındaki bu tutarsız sonuçlar bir genin çeşitli etnik kökenlerde farklı anlatım paternlerine sahip olabileceği şeklinde açıklanabilir. Bizim çalışmamızın sonuçları, Pakistan^[38] ve Kuzey Hindistan popülasyonunda^[39] yapılmış çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak bu çalışmalarla tutarsız olarak, yalnızca kadınlara ait bir alt gruplama yaptığında *IL-10* rs1800896, rs1800871, rs1800872 promotör varyantlarını RKH patogenezi ile ilişkilendiren Hindistan popülasyonunda yapılmış Poomarimuthu ve ark.'nın^[40] verileriyle ve Abdallah ve ark.^[41] tarafından yapılmış Suudi Arabistan popülasyonundaki çalışma verileri ile çelişmektedir. Bu durum, bir genin işlevinin genomik bağlamına bağlı olduğu ve aynı genin farklı ırklarda farklı ifade modellerine sahip olabileceği şeklinde açıklanabilir.

RKH; β -hemolitik Grup A streptokok enfeksiyonunun otoimmün bir sekeli.^[32] Hem RA hem de RKH'nin, grup A streptokok enfeksiyonundan sonra anormal immün cevap sonucu geliştiği düşünülmektedir. RH'nin yol açtığı RKH, atriyal fibrilasyon, embolik inme ve kalp yetmezliğine ilerleyebilir. Kalp kapakçıklarında süregelen bir inflamasyon mevcuttur ve bu durum enfeksiyon ajanının yokluğunda bile devam etmektedir. Fakat kapak hasarının şiddeti herkeste aynı değildir. Bazı hastalarda genç yasta fibrozis ve kalsifikasyon nedenli ciddi kalp kapak tutulumu mevcut iken bazı hastalarda bütün yaşamı boyunca hafif kapak lezyonları mevcuttur. Bu durum otoimmün enflamasyona genetik zeminde farklı düzeylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları olabileceğini akla getirmektedir. Çapraz reaktif T hücreleri ve enflamatuvar sitokinler hastalığın hem tetiğinin çekilmesinde hem de kalp kapaklarında oluşan enflamasyonun sürekliliğinde önemli role sahiptir.^[34] Çalışmamızda *IL-10* rs1800896, rs1800871, rs1800872 promotör varyantlarının hastalığın şiddeti açısından bir etkisinin olup olmadığını incelemek için bir alt grup analizine gittik. rs1800871, rs1800872 varyantlarının hiçbir fark yaratmamakla birlikte *IL-10* rs1800896 varyantının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu izlenimine ulaştık. GG genotipi kombine kapaklarda, hem kontrollerle kıyaslandığında ($p=0.002$), hem de mitral kapak tutulumu gösteren hastalarla kıyaslandığında ($p=0.023$) daha çok temsil edilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmalarda, *IL-10* rs1800896 varyantının RA ile değil^[17] RKH ile ilişkisi bildirilmiştir.^[41] Bu durum bu varyantın kapak tutulumunda önemli bir rol oynadığı izlenimini yaratmaktadır. Bizim bulgularımızda bu bilgi ile paralellik göstermektedir. Ayrıca, Abdallah ve ark.^[41] tarafından yapılmış çalışmada da, *IL-10* rs1800896 G allelinin RKH ile ilişkili olduğu ve varyant allelin kom-

bine kapak lezyonu olan hastalarda kontrollere kıyasla daha fazla temsil edildiği bildirilmiştir. Bu bulgu bizim çalışma verilerimiz ile tutarlılık göstermektedir. Mevcut çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, *IL-10* rs1800896 varyantının kapak tutulumu ile ilişkili olduğu izlenimini yaratmıştır.

Kısıtlılıklar

Ancak, mevcut çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk kısıtlılığımız, nispeten az olan çalışma gruplarının sayısıdır. Daha büyük örneklem grubunda allel dağılımlarının farklı olabileceği ve bunun istatistiksel sonuçları etkileyebileceğini göz ardı edemeyiz. Bu nedenle çalışmamızın daha büyük örneklem grubunda tekrarlanmayı hak ettiğini düşünmekteyiz. İkinci kısıtlılığımız, *IL-10* serum seviyelerini ve ekspresyon seviyelerini çalışmamızda gösteremedik. Üçüncü kısıtlılığımız, seçilen SNP literatüre dayanmaktadır ancak, RKH ile diğer enflamatuvar sitokin gen polimorfizmleri arasındaki olası ilişki, teknik ve finansal kısıtlamalar nedeniyle analiz edilememiştir. RKH patogenezi etki edebilecek başka SNP'lerin bu çalışmada gösterilmemiş olabileceğini de unutmamalıyız.

SONUÇ

RKH'nin ileri evresindeki teşhis ve tedavi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok maliyetli ve zordur. Nüfusun RKH için erken teşhisi ve taranması, hastalığın önlenmesi ve hedefe yönelik tedavisi için çok yardımcı olabilir. Ancak, bizim verilerimiz Türk toplumundaki kadınlarda *IL-10* rs1800896, rs1800871, rs1800872 promotör gen varyantlarının hastalığın direk patogenezi ile ilişkili olmadığı izlenimini vermiştir. Türk toplumunda *IL-10* rs1800896, rs1800871, rs1800872 promotör gen varyantları RKH için uygun bir genetik biyobelirteç olarak önerilemez. Ancak, *IL-10* rs1800896 varyantı kapak tutulumu açısından bir risk faktörü gibi gözükmektedir. Bu konuda mekanizmanın açıklığa kavuşturulması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız ileride yapılacak moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına odaklı çalışmalar için bir ön veri niteliği taşımaktadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite kurul onayı Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay Tarihi: 9 Aralık 2019; Onay Kodu: KAEK-121).

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya katılan bireylerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazarlık Katkıları: Konsept - A.B.A.T.; Dizayn - A.B.A.T.; Dene-tleme - A.B.A.T., E.T.; Veri Toplama ve/veya İşleme - A.B.A.T.; Analiz ve/veya Yorumlama - A.B.A.T., E.T.; Literatür Arama - A.B.A.T., E.T.; Yazan - A.B.A.T.; Kritik Değerlendirme - E.T.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın masrafları araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

KAYNAKLAR

- Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity* 2006;39:31-9. [\[Crossref\]](#)
- Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol* 2014;33:314-29. [\[Crossref\]](#)
- Braunwald, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, Elsevier Science; 2007.
- Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;368:1-27. [\[Crossref\]](#)
- Shulman ST. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med* 2007;357:2089. [\[Crossref\]](#)
- Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect* 2000;124:239-44. [\[Crossref\]](#)
- Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol* 2007;66:199-07. [\[Crossref\]](#)
- Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One* 2011;6:e25326. [\[Crossref\]](#)
- Gupta U, Mir SS, Garg N, Agarwal SK, Pande S, Mittal B. Association study of inflammatory genes with rheumatic heart disease in North Indian population: a multi-analytical approach. *Immunol Lett* 2016;174:53-62. [\[Crossref\]](#)
- Wang Y, Zheng J, Liu P, Yu X, Zhou D, Jiang L, et al. P015 Association between the interleukin 10 -1082G>A polymorphism and coronary heart disease risk in a Caucasian population: a meta-analysis. *Int J Immunogenet* 2012;147:12-23. [\[Crossref\]](#)
- Talaat RM, Alrefaey SA, Bassyouni IH, Ashour ME, Raouf AA. Genetic polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:255-64. [\[Crossref\]](#)
- Wang F, Quan QQ, Zhang CL, Li YB, Jiang TB. Association between polymorphisms in the interleukin-10 gene and risk of abdominal aortic aneurysm. *Genet Mol Res* 2015;14:17599-604. [\[Crossref\]](#)
- Guilherme L, Kohler KF, Kalil J. Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events *Adv Clin Chem* 2011;53:31-40. [\[Crossref\]](#)
- Guilherme L, Cunha NE, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PM, Assis RV, et al. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins *Circulation* 1995;92:415-20. [\[Crossref\]](#)
- Toor D, Vohra H. Immune responsiveness during disease progression from acute rheumatic fever to chronic rheumatic heart disease. *Microbes Infect* 2012;14:1111-7. [\[Crossref\]](#)
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol* 2010;30:17-23. [\[Crossref\]](#)
- Col-Araz N, Pehlivan S, Baspınar O, Oğuzkan-Balci S, Sever T, Baltat A. Role of cytokine gene (IFN- γ , TNF- α , TGF- β 1, IL-6, and IL-10) polymorphisms in pathogenesis of acute rheumatic fever in Turkish children. *Eur J Pediatr* 2012;171:1103-8. [\[Crossref\]](#)
- van Deventer SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000;26:98-102. [\[Crossref\]](#)
- Teker E, Akadam-Teker AB, Ozturk O, Eronat AP, Yalin K, Golcuk SE, et al. Association between the interferon gamma 874 T/A polymorphism and the severity of valvular damage in patients with rheumatic heart disease. *Biochemical Genetics* 2018;56:225-34. [\[Crossref\]](#)
- Bijiga E, Martino AT. Interleukin 10 (IL-10) regulatory cytokine and its clinical consequences. *J Clin Cell Immunol* 2013;S1:007.
- Saraiva M, O'garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 2010;10:170-81. [\[Crossref\]](#)
- Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol* 2008;180:5771-7. [\[Crossref\]](#)
- Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev* 2008;226:205-18. [\[Crossref\]](#)
- Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy - review of a new approach. *Med Immunol* 2003;55:241-69. [\[Crossref\]](#)
- Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression - a review. *Biochem Medica* 2015;25:36-48. [\[Crossref\]](#)
- Iyer SS, Cheng G. Role of Interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 2012;32:23-63. [\[Crossref\]](#)
- Leão SC, Lima MR, Nascimento HM, Octacilio-Silva S, Rodrigues TM. IL-10 and ET-1 as biomarkers of rheumatic valve disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:25-30. [\[Crossref\]](#)
- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1806-18. [\[Crossref\]](#)
- Standardization of epidemiologic protocols for surveillance of post-streptococcal sequela: acute rheumatic fever, rheumatic heart disease and acute post-streptococcal glomerulonephritis. 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* 108: 1146-52
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4. [\[Crossref\]](#)
- Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin ver. 3.0: an integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online* 2005;1:47-50. [\[Crossref\]](#)
- Guilherme L, Faé K, Oshiro SE, Kalil J. Molecular pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-15. [\[Crossref\]](#)

33. Sharma N, Toor D. Interleukin-10: role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease. *Cytokine* 2017;90:169-76. [\[Crossref\]](#)
34. Guilherme L, Cury P, Demarchi LMF, 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. [\[Crossref\]](#)
35. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- β : the role of T regulatory cells. *Immunology* 2006;117:433-42. [\[Crossref\]](#)
36. Bhatt M, Kumar S, Siddiqui MH, Garg N, Mittal B. Influence of cytokine gene polymorphism on the risk of rheumatic heart disease - A meta-analysis. *Immunol Lett* 2018;194:69-78. [\[Crossref\]](#)
37. Dai W, Ye Z, Lu H, Su Q, Li H, Li L. Meta-analysis of the relationship between single nucleotide polymorphism of *IL-10*-1082G/A and rheumatic heart disease *Oncotarget* 2018;9:12343-50. [\[Crossref\]](#)
38. Rehman S, Akhtar N, Saba N, Munir S, Ahmed W, Mohyuddin A, et al. A study on the association of TNF- α -308, *IL-6*-174, *IL-10*-1082 and *IL-1RaVNTR* gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients. *Cytokine* 2013;61:527-31. [\[Crossref\]](#)
39. Gupta U, Mir SS, Garg N, Agarwal SK, Pande S, Mittal B. Association study of inflammatory genes with rheumatic heart disease in North Indian population: a multi-analytical approach. *Immunology Letters* 2016;174:53-62. [\[Crossref\]](#)
40. Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, Soundarapandian S, Mariakuttikan J. Lack of association between TNF- α , IFN- γ , *IL-10* gene polymorphisms and rheumatic heart disease in south Indian population. *Fetal Pediatr Pathol* 2018;37:309-18. [\[Crossref\]](#)
41. Abdallah AM, Alnuzha A, Al-Mazroea AH, Eldardear AE, Al-Samman AY, Almohammadi Y, et al. *IL10* promoter polymorphisms are associated with rheumatic heart disease in Saudi Arabian patients. *Cardiol* 2016;37:99-105. [\[Crossref\]](#)