

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARDA
KLAS I VE KLAS II HLA ANTİJENLERİNİN DAĞILIMI**

Dr. Selçuk YAZICI

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Naci CEVİZ**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2004**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	iii
ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	v
TÜRKÇE ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR.....	41
EK 1.....	46

TEZ ONAYI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kararı ile “Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Klas I ve Klas II HLA Antijenlerinin Dağılımı” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Selçuk YAZICI tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Etik kurul 14.06.2002 tarih ve 34 nolu toplantısında 6 karar numarası ile araştırmanın etik kurallara uygun olduğuna mevcudun oybirliği ile karar vermiş ve onay kararı 27.06.2002 tarih ve 59 sayılı yazı ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’na iletilmiştir.



TEŞEKKÜR

Yetişmemde emeği olan hocalarıma, tezimin her aşamasında büyük ilgi ve yardımını gördüğüm hocam Doç. Dr. Naci Ceviz'e, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı ekibine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, bu çalışmanın başından sonuna kadar yardım ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. İbrahim Pirim'e ve Doku Tiplendirme Laboratuvarı çalışanlarına, istatistiksel analizlerde değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ömer Akbulut'a ve tüm diğer emeği geçenlere teşekkür ederim.

Sürekli destek ve yardımları dolayısıyla anne-babama, eşim Esma'ya ve ailesine, oğlum Ahmet'e şükranlarımı sunarım .

Eylül 2004

Dr. Selçuk YAZICI

TÜRKÇE ÖZET

Akut romatizmal ateş (ARA) A grubu β -hemolitik streptokokların neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonunun ardından gelişir. Otoimmunitedeki temel etkileri nedeniyle HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma yapılmış ve hastalık değişik toplumlarda farklı HLA antijenleri ile ilişkili bulunmuştur. Mevcut çalışmalarda hasta gruplarının homojen olmadığı dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızın amacı yaşadığımız toplumda ARA ile ilişkili olabilecek HLA antijen tiplerini, nisbeten daha homojen hasta gruplarında araştırmaktır.

Çalışma grubunu kliniğimizde Jones kriterlerine göre ARA tanısı alan 80 hasta (10.6 ± 2.6 yaş, aralık 5-18 yaş) ve kontrol grubunu 63 sağlıklı kemik iliği veya böbrek vericisi oluşturdu. Tüm hastalarda HLA antijen tiplendirmesi *Polimerise Chain Reaction* metoduyla yapıldı. Tüm ARA'lı hastalar ile kontroller arasında HLA antijenlerinin sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalar ilk ataktaki major bulgularına göre ayrıldığında izole karditli hastalarda ($n=25$) HLA-B27 ($p<0.05$), poliartrit+karditli hastalarda ($n=30$) HLA-B57 ($p<0.05$), izole koreli hastalarda ($n=3$) HLA-A2 ve B48 ($p<0.05$) ve kore+karditli hastalarda ($n=14$) HLA-B13 ($p<0.05$) kontrol vakalardan daha yüksek sıklıkta saptandı. İzole artrit için böyle bir ilişki saptanmadı. İzole karditli vakalarda ilk atakta MY+AY birlikte olanlarda HLA-DQB1*08 ($P<0.05$), birinci yıldan sonra MY+AY kalanlarda HLA-DRB1*07 ($P<0.05$), DRB1*08 ($P<0.05$) ve DQB1*08 ($P<0.05$) kontrollere göre yüksek sıklıkta saptandı. Karditlilerde ilk atakta izole MY ile HLA ilişkili bulunmazken birinci yıldan sonra izole MY'si kalanlarda HLA-B27 ($P<0.05$) kontrollerden yüksek sıklıkta idi. Sonuçlar hastalığın farklı major bulgu birlikteliklerinin ayrı hastalık tabloları olabileceğini, buna bağlı olarak da genetik kontrolünün farklı olabileceğini düşündürdü. Homojenize gruplarda yapılan analizler hastalığın ilk atağının gelişmesinde HLA Klas I antijenlerinin, romatizmal kapak hastalığı gelişmesinde ise HLA Klas II antijenlerinin daha belirleyici olabileceğine işaret etti. İleri derece homojen gruplar oluşturulduğundan alt gruplardaki vaka sayısı az olmuştur. Bu nedenle her alt grupta daha fazla hastanın olacağı geniş çalışmalarla sonuçlarımızın doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut romatizmal ateş, HLA antijenleri

ABSTRACT

Distrubition of HLA Class I and Class II Antigens in Children With Acute Rheumatic Fever

Acute rheumatic fever (ARF) occurs after upper respiratory track infection caused by group A β -hemolytic streptococcus. Due to the basic effects of HLA on autommunity, several studies, investigating the assciation of HLA with ARF, were performed and the disease was found to be in association with different alleles in different populations. It is noted that patient groups in the present studies are not homogenised. The aim of our study was to examine the relation of HLA antigens, that may probably be associated with ARF in our population, in relatively more homogenised patient groups.

Our study grup consisted of 80 patiens (10.6 ± 2.6 years, median 5-18 years) diagnosed in our clinic by Jones criteria, and the control group consisted of 63 healthy bone marrow or renal donors. Tissue typing of all patients was performed by Polimerise Chain Reaction. According to the HLA frequencies, no significant association was found between the ARF patients and the controls. HLA-B27 ($p < 0.05$) in patients with isolated carditis ($n=25$), HLA-B57 ($p < 0.05$) in patients with poliartthritis+carditis ($n=30$), HLA-A2 and B48 ($p < 0.05$) in patients with isolated chorea ($n=3$) and HLA-B13 ($p < 0.05$) in patients with chorea+carditis ($n=14$) were found more frequent than controls when patients were divided into subgroups by major clinical manifestations at first attack. No similiar relation for isolated arthritis was observed. HLA-DQB1*08 ($P < 0.05$) in cases of isolated carditis with aortic+mitral insufficiency at first attack, and HLA-DRB1*07 ($P < 0.05$), DRB1*08 ($P < 0.05$) and DQB1*08 ($P < 0.05$) in the same group with residual aortic+mitral insufficiency after the first year, were more frequent than controls. In carditis group there was no association of HLA with isolated mitral insufficiency, but by the first year HLA-B27 ($P < 0.05$) in patients with residual mitral insufficiency was more frequent than controls. In conclusion; clinical antities of different major manifestations may really be different diseases, and so the genetic control of the disease may vary. Analysis performed on homogenised groups suggested that HLA Class I antigens may be more effective on the development of first attack, and HLA Class II antigens on the development of rheumatic

heart disease. The number of cases in subgroups has been insufficient due to strict homogenisation. So the results of our study should be supported by further studies including more patients in each subgroup.

Key words: Acute rheumatic fever, HLA antigens



KISALTMALAR

ARA	Akut romatizmal ateş
ASO	Antistreptolizin O
AY	Aort yetersizliği
CRP	C-Reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
EEG	Elektroensefalografi
EF	Etyolojik fraksiyon
EKG	Elektrokardiografi
EM	Eritema marjinatum
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA	Human leukocyte antigen
HVR	Hipervariable region
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
LMP	Large multifunctional protease
MHC	Major histocompatibility complex
MKH	Mitral kapak hastalığı
MVL	Multivalvüler lezyon
MVP	Mitral valv prolapsusu
MY	Mitral yetersizliği
PCR	Polimerise chain reaction
RKH	Romatizmal kapak hastalığı
RR	Relatif risk
SN	Subkütan nodül
TAP	Tranporter associated with antigen processing
TCR	T cell receptor

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) enfeksiyon hastalıklarının kontrolünü sağlayabilen ülkelerde azalırken ülkemiz gibi gelişmekte olan toplumlarda çocukluk çağı kalp hastalıkları içindeki önemini korumaktadır (1, 2). Nitekim ARA tüm dünyada çocuk ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedenidir ve kardiyovasküler sistem kaynaklı ölümlerin önde gelen sebeplerindendir (3).

Akut romatizmal ateş otoimmün mekanizmalarla gelişen bir hastalıktır. Streptokokkal antijenler ile belirli vücut dokularının antijenik benzerlik göstermesi otoimmün olayların başlamasına yol açmaktadır. Streptokok enfeksiyonu sonrası ARA'ya sebep olan esas olay otoimmünite olsa da olayın mekanizması henüz tam olarak netleştirilememiştir (4, 5). Genetik yapının otoimmün mekanizmalarda etkili olduğu açıktır. *Human Leukocyte Antigen* (HLA) Klas I ve II antijenleri otoimmün cevabın önemli belirleyicileridir (4-6). Nitekim farklı toplumlarda farklı HLA antijenleri ARA ile daha yakın ilişkili olarak bulunmuştur (4, 5, 7-9). Pediatrik Kardiyoloji Ünitemizde yapılmış olan bir çalışmada romatizmal karditli olgularda streptokokal antikarbohidrat A antikor düzeyi literatürde bildirilen sonuçlardan belirgin şekilde düşük bulunmuş ve bunun toplumlar arasında akut romatizmal ateşe karşı genetik hassasiyeti belirleyen faktörlerin değişik olmasından kaynaklanabileceği fikri ileri sürülmüştür (10). Akut romatizmal ateş ile ilişkili bulunmuş olan HLA antijenlerinin farklı olması çalışılan hasta gruplarının klinik özellikleri açısından homojen olmaması ile de ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, akut romatizmal ateşli hastalarda HLA Klas I ve II antijenlerinin sıklığını araştırmak, böylece yaşadığımız toplumda, nispeten homojen bir hasta grubunda, ARA gelişimi üzerine etkileri olabilecek HLA antijen tiplerini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

1. Akut Romatizmal Ateş

1.1. Tanım (2, 10, 11): Akut Romatizmal Ateş A grubu β -hemolitik streptokokların (*Streptococcus Pyogenes*) neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonunun ardından gelişen, esas olarak kalp, eklemler, beyin, kan damarları ve subkutanöz dokuyu tutan, akut, non supuratif bir hastalıktır.

1.2. Epidemiyoloji (2, 11-13): Hastalık tedavi edilmemiş A grubu β -hemolitik streptokok farenjitini takiben gelişir ve enfeksiyondan ortalama üç haftalık latent period sonrası klinik bulgular ortaya çıkar. Tedavi edilmemiş streptokok farenjiti sonrası ARA insidansı %0.3-3 arasında değişir. Hastalık pyodermi gibi diğer streptokok enfeksiyonlarını takiben görülmez.

Ortalama başlangıç yaşı 5–15 yaş arasındadır. Erkek ve kızlarda eşit oranda görülür. Tüm dünyada ve tüm ırklarda görülür. Hastalık gelişmiş ülkelerde azalmış olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelere ve tropikal iklim kuşağında sıklığı daha yüksektir ve gelişmekte olan ülkelere kardiyak kaynaklı hastaneye yatışların en sık nedenidir.

1.3. Patogenez: Patogenezde rol oynayan mekanizmalar mikroorganizmanın yapısı, kopatojenlerin etkisi, immün yanıt reaksiyonları ve konağın genetik yapısı ile ilişkilidir

1.3.1. Etiyolojik ajan (2, 3, 14): Grup A streptokokların neden olduğu enfeksiyon ARA'yı başlatan olaydır (3). A grubu β -hemolitik streptokoklar (*Streptococcus Pyogenes*) Lancefield tarafından A'dan U'ya kadar ayrılan streptokok gruplarından birini oluşturur. Bakteri dıştan içe doğru üç tabakalı hücre duvarı (protein, karbohidrat ve mucoprotein tabakalar) ve hücre zarı ile sarılıdır. Bazılarında en dışta antifagositer özelliği olan hyaluronik asitten yapılmış kapsül bulunur. Peptid tabakada M ve T proteinleri ve *M associated protein* yer alır. M proteini en önemli virülans faktörüdür, yaklaşık 70 farklı antijenik tipi bulunur ve A grubu β -hemolitik streptokokların tiplendirilmesinde kullanılır. M proteinine göre 1, 3, 5, 6 ve 18 nolu tipler ARA'ya sebep olabilen romatogenik tiplerdir. *M associated protein* de antijenik yapıdır ancak tipe spesifik özellik göstermez. Ayrıca bazı türlerde protein tabakada hücre yüzeyinden dışarı doğru taşınan ve antifagositer özellik taşıyan R proteini bulunur. Peptid tabakanın altında ramnoz ve N-asetil glukozaminden oluşan karbohidrat tabaka yer alır. Bu

tabakadaki karbohidratlar gruba (türe) spesifiktir ve grup karbohidratları olarak adlandırılır. Hücre duvarının en iç tabakasını mukopeptid (peptidoglikan) tabaka oluşturur. Bu tabaka rijiditeyi sağlar. Peptidoglikan tabakanın Gram (-) bakteri endotoksini ile pek çok ortak özelliği vardır ve intravenöz olarak verildiğinde kalpte granümatöz lezyonlara sebep olur. Karbohidratlarla birlikte artropatik etki gösterir. Hücre duvarı altında protein, lipid ve karbohidratlardan oluşan hücre zarı bulunur. Streptokokların ayrıca lipoteikoik asitten oluşan ve epitel hücrelerine yapışmayı sağlayan fimbriaları mevcuttur.

S. Pyogenes'in pek çok yapısal komponentinin memeli dokuları ile immunolojik çapraz reaksiyon gösterdiği saptanmıştır (3) (Tablo 1).

Tablo 1. *S. Pyogenes*'in Yapısal Komponentleri ve Çapraz İmmun Reaksiyon Gösterdikleri Memeli Dokuları.

<i>S. Pyogenes</i> dokusu	Dokudaki komponent	Memeli dokusu
Kapsül	Hyaluronik asit	Eklem kıkırdağı
Hücre duvarı	M proteini <i>M associated protein</i>	Miyokard
Grup karbohidrat antijenleri	N-asetil glukozamin Ramnoz	Kalp kapakçıkları
Protoplast membranı	Protein, lipid, glukoz	Kalp kası sarkolemması, subtalamik ve kaudat nukleuslar

S. Pyogenes en az 20 ekstraselüler toksin veya enzim üretir. Enzimlerden ikisi hemoliz yapar ve beta hemolizden sorumludurlar. Bunlardan oksijene ve ısıya duyarlı olan, yüksek antijenik özelliğe sahip Streptolisin O memeli hücrelerine (özellikle kalp hücrelerine) toksiktir. Oksijen stabil olan ve antijenik olmayan Streptolizin S enzimi de memeli hücrelerine toksiktir. Streptolizin S ayrıca hücre membranlarını ve fagositlerin granüllerini parçalar. *S. Pyogenes* iki tip streptokinaz ve dört tip deoksiribonükleaz (A, B, C, D) üretir. Bu enzimlerin virülansta rolü zayıftır. Özellikle deoksiribonükleaz B çok güçlü immunojeniktir ve serolojik yanıtta önem taşır. Streptokoklar ayrıca yayılma faktörü (*Spreading factor*) olarak isimlendirilen güçlü antijenik özellikte hyaluronidaz enzimleri üretir. Bu enzimlere ek olarak nikotinamid adenin dinukleotid glukohidrolaz, opasite faktörü ve üç tip pirojenik ekzotoksinleri bulunur.

1.3.2. Kopatojenler (2): Bazı ARA'lı hastalarda *Coxsackievirus* B3 ve B4 tiplerine ait serolojik deliller bulunmuştur. Bu deliller özellikle önceden ARA hikayesi olmayan

veya geçirilmiş streptokok enfeksiyonuna ait serolojik bulgular taşımayan hastalarda daha yoğun olarak saptanmıştır. Bu virüslerin kopatojen olarak patogeneizde rol aldıkları düşünülmüştür.

1.3.3. İmmunolojik Mekanizma (2, 3, 14): Hastalığın patogeneizinde bakterinin doğrudan invazyonu ve oluşturduğu hasar suçlanmış ancak mikroorganizma etkilenen dokulardan izole edilememiştir. Doku hasarına bakteriyel ürünlerin neden olduğu görüşü ise, bakteriyel enfeksiyondan sonra latent period olması ve tüm dokularda doku-streptokokkal ürün etkileşiminin ortaya konamamış olması nedeniyle patogenezi tam olarak izah edememiştir. Bakteriyel enfeksiyondan sonra latent period olması ARA'ın bir immün reaksiyona bağlı olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu fikrin kabul görmesine neden olan en önemli gelişme *S.Pyogenes*'in bazı komponentlerinin çeşitli memeli dokuları ile yapısal benzerlik gösterdiğinin saptanması olmuştur (Bkz. Tablo 1). Bu “antijenik benzerlik” görüşü bakteriyel ürünlere karşı oluşan antikorların konak dokuları ile kros reaksiyon oluşturduğunu ve böylece doku hasarına neden olduğunu savunur. Ancak, kros reaksiyon veren bu antikorların enfeksiyon geçiren fakat ARA gelişmeyen hastaların serumunda da saptanması doku hasarına neden olan diğer immün mediatörlerin de araştırılmasına neden olmuştur. Romatizmal karditli hastaların lenfositlerinin in vitro olarak miyokardial hücrelere sitotoksik etki göstermesi patogeneizde alternatif olarak hücre aracılıklı sitotoksitenin etkisi olabileceğini göstermiştir. İn vitro sitotoksik etkinin aynı hastalardan alınan serumun ilave edilmesiyle artış göstermesi ise antikorların konağın koruyucu savunmasını abartabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında, ARA'da doku hasarının hücreyel ve/veya hümmoral immün mekanizma ile oluştuğı hipotezi genel kabul bulmuştur.

Sağlıklı bireylerde de otoimmün reaksiyon potansiyeli bulunmasına rağmen, immün cevabın genetik kontrolü bakteriyel ve memeli antijenleri arasındaki kros reaksiyonu düzenler (regüle eder). Çalışmalar romatizmal ateşli hastaların daha az HLA antijenini eksprese ediyor olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu bu hastalarda immün cevabın genetik kontrolünün kısıtlanmış (*restricted*) olabileceğini düşündürmektedir. Bu kısıtlanma, HLA genleri arasında spesifik olarak antijenlere karşı savunmayı düzenleyen immün cevap genlerin bulunduğı fikri ile uyumluluk göstermektedir. İmmün cevap genlerine tam sıra (*Full array*) sahip olan normal bir

bireyde streptokokal enfeksiyona hem bakteriyi yok edecek hem de potansiyel olarak kendi dokuları ile etkileşebilecek biçimde cevap gelişebilir. Ancak bu kişi otomimmunitiyi yüksek afiniteli bloke edici antikorlar üreterek, özel süpresör T hücrelerini arttırarak ve yardımcı T hücre sayısını azaltarak kontrol etmektedir. Aksine ARA'ya yatkın olan, HLA kompleksi kısıtlanmış bir bireyde immun cevabın genetik kontrolü yetersiz olabilir. Bu kısıtlılık immun cevabın artması ve/veya azalması şeklinde bir dengesizliğe neden olabilir. Bu durumda eğer bloke edici antikorlar var olsa bile düşük afiniteli olacaklardır. Süpresör T hücre fonksiyonlarındaki azalma kendi dokularına karşı reaksiyon veren klonların kontrolünün kaybedilmesine neden olabilecektir. Ayrıca yardımcı T hücre fonksiyonlarındaki artma ise kros reaktif antikorların anormal abartılı bir yanıtına neden olacaktır.

Patogenezi açıklamaya yönelik tüm bu görüşlere rağmen ARA'nın patogenezinin kesin mekanizması açık değildir.

1.4. Tanı ve Klinik Bulgular (2, 13): Akut romatizmal ateş streptokokal farenjitten 2-3 hafta sonra gelişen ve primer olarak kalp, beyin, eklemler, deri ve deri altı dokuları etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Klinik bulgular tutulan organa ve tutulum şiddetine göre farklılık gösterir ve semptomsuz hastalıktan günler haftalar içinde ölüme gidebilen akut kalp yetmezliğine kadar değişebilir. Hastalığın halen patognomonik bir klinik bulgusu yoktur. Tanı 1944 yılında Thomas Duckett Jones tarafından ortaya konulan ve yıllar içinde modifiye edilen kriterlere göre konur (Tablo 2). Jones kriterleri ilk atak ARA tanısını koymak ve yersiz tanıyı (*overdiagnosis*) en aza indirmek için kullanılmaktadır. Hastalığın muhtemel seyri, şiddeti, görülebilecek reaktivasyonlar veya önceden geçirilmiş ataklar hakkında fikir vermez.

Tablo 2. İlk Atak Akut Romatizmal Ateş Tanısında Kullanılan Kriterler.
(Jones Kriterleri, 1992 Güncelleme) (13).

MAJOR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
Kardit	Klinik Bulgular
Poliartrit	Artralji
Sydenham koresi	Ateş
Eritema marginatum	Laboratuvar Bulguları
Subkutan nodüller	Artmış akut faz reaktanları
	Eritrosit sedimentasyon hızı
	C reaktif protein
	EKG’de PR aralığında uzama
Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu destekleyen bulgular	
Pozitif boğaz kültürü veya hızlı stoptokokal antijen testi	
Artmış veya artış gösteren streptokokal antikor titresi	
EKG: Elektrokardiografi	

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren bulguların varlığında iki major veya bir major+iki minör bulgu olması yüksek ihtimalle ARA’ya işaret eder. Sydenham koresi, indolent kardit ve ARA rekürrensi durumunda Jones Kriterleri’ne mutlak bağlı kalınmadan ARA tanısı konulabilir (13).

1.4.1. Major Kriterler

1.4.1.a. Kardit (2, 10, 13, 15): Kardit tanı anında ARA’lı hastaların %50-90’ında tespit edilir. Akut atakta ölüme neden olabilecek tek bulgu olması ve kalıcı hasar bırakabilmesi nedeniyle ARA’nın en ciddi bulgusudur. Akut dönemde oluşan mortalitenin çoğundan sorumludur. Pankardit tarzındadır. Genelde akut atakta ilk üç hafta içinde gelişir. Klinik bulgulardan endokard tutulumu ve valvüler hasar sorumludur. Kalp yetmezliği genelde miyokarditle ilişkilidir. Mitral ve aort kapakları ve mitral kordun enflamasyonunu içeren endokardit romatizmal karditin en karakteristik komponentidir. Mitral kapak en sık tutulan kapaktır. Uyku esnasında devam eden, ateşle orantısız taşikardi karditin en erken klinik bulgusudur ve yokluğunda tanı şüphelidir (13). Karditin klinik bulguları apikal holosistolik mitral yetersizliği (MY) üfürümü, erken diastolik dekresendo aort yetersizliği (AY) üfürümü ve apekte mid-diastolik *Carey Coombs* üfürümüdür. İlk atakta subklinik düzeyde olan kardit rekürrenslerle aşikar hale gelebilir. Bu nedenle zaman içinde üfürüm karakterinde olabilecek değişiklikler önem taşır. Akut romatizmal kardit üfürümleri, tedaviyle veya tedavisiz, miyokardın veya kapakların fonksiyonlarındaki değişime bağlı olarak zaman içinde değişkenlik gösterebilir.

Temel olarak kardiomegali, gallop ritmi ve uyku sırasında nabız sayısında artış ile belirlenen konjestif kalp yetersizliği (KKY) değişik sıklıkta gözlenebilir. İlk atak ARA'lı hastalarda KKY %5-10 oranında gözlenir ve bu oran rekürrenslerde artış gösterir. Konjestif kalp yetersizliği romatizmal karditin ilk bulgusu olabilir. Perikardial effüzyon sıktır, ancak tamponad nadiren görülür ve nadiren aspirasyon gerekir. Tek başına perikardit varlığında ARA düşünülmemelidir. Akut romatizmal ateşli hastalarda elektrokardiografide (EKG) sinüs taşikardisi, uzamış PR veya QT intervali saptanabilir. Nadiren atrioventriküler veya fasiküler blok tarzı iletim defektleri olur (2, 15). Bu iletim defektleri genellikle geçicidir.

Kalıcı kapak hastalığının derecesi karditin ilk ataktaki şiddetine ve rekürrenslere bağlıdır. İlk atakta karditi olan hastalarda genellikle kalıcı kapak hasarı gelişir.

1.4.1.b. Artrit (2, 13): Artrit ilk atak ARA'lı hastaların 3/4'ünde, rekürrenslerin ise yarısından fazlasında görülür ve en yaygın major bulgudur. Beş yaş altında sık görülmez, 3 yaş altında son derece nadirdir. Artrit sıklıkla iki veya daha fazla eklemi tutar. Asimetrik, gezici, non süpüratif tarzıdır. Genelde büyük eklemler tutulur. Nadiren temporomandibüler veya intervertebral eklemler gibi küçük eklemleri tutabilir. Bir eklemdaki tutulum birkaç gün-bir hafta kadar sürer. Tedavi edilmese dahi yaklaşık dört hafta içinde deformite bırakmadan iyileşme gösterir. Çocuklarda erişkinlere göre daha kısa ve hafif seyreder. Artritin şiddeti ile kardiyak tutulum arasında genellikle ters oranı vardır. Artrit en sık görülen bulgu olmasına rağmen en az spesifik olandır ve pek çok diğer hastalıktaki artrit ile karışabilir. Antienflamatuvar ilaçlarla tedaviye cevap tamdır. Düşük dozda aspirin tedavisine bile hızla cevap alınır. Salisilat tedavisine rağmen 48 saat içinde eklem bulgularının düzelmemesi durumunda ARA tanısı şüphelidir.

1.4.1.c. Sydenham Koresi (*St Vitus Dance*) (2, 10, 13, 14, 16): İstemsiz, amaçsız, anormal hareketler, kas zayıflığı ve emosyonel instabilite ile karakterize bir nörolojik bulgudur. Özellikle yüz ve ekstremiteler kasları olmak üzere tüm kaslar etkilenebilir. Hasta ani, ritmik olmayan, sürekli hareketler sergiler. Aynı pozisyonu uzun süre koruyamaz. Kolayca ağlar. Özellikle kızlarda daha fazla olmak üzere genellikle çocuklarda gözlenir. Tek taraflı olabilir. Hamilelik dışında (*Chorea gravidarum*) erişkinlerde nadirdir. Akut romatizmal ateşli hastaların yaklaşık 1/6'sında görülür. Sydenham koresi için latent period 1-6 (ortalama 3) aydır. Bu nedenle diğer major

bulgular olmadan da görülebilir ve tek başına tanı için yeterlidir. Latent periodun uzun olması nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve antistreptolizin O (ASO) değerleri normal bulunabilir. Hastalarda spastisite mevcuttur, ancak derin tendon refleksi normaldir. Bulgular uykuda kaybolur. Sydenham koresi özellikle bazal ganglionlar olmak üzere merkezi sinir sisteminin tutulduğunu gösterir. Sydenham koreli hastaların yarısında *nucleus caudatus* ve subtalamik bölgedeki nöron stoplazmalarına karşı antikör tespit edilmiştir (14). Bazal ganglionlarda ve serebellumda görülebilen perivasküler lenfositik infiltrasyon da kore patogenezinde suçlanmaktadır. Tanı klinik olarak konur. Elektroensefalografi (EEG) ve görüntüleme yöntemleri çok faydalı değildir. Hafif vakalar tedavisiz bir-iki haftada düzelebilir. Şiddetli vakalarda ise tedaviye rağmen semptomlar 3-4 ay sürebilir. Hastaların üçte birinde ise iyileşme sonrası rekürrens gözlenir.

1.4.1.d. Eritema Marginatum (2, 10, 13): Özellikle sırtta, kalçada ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında oluşan, etrafı koyu pembe, ortası beyaz renkli, harita çizgilerini andıran vaskülit tarzı deri döküntüleridir. Ağrısız ve kaşıntısızdır. Yüzde görülmez. Akut romatizmal ateşin karakteristik döküntüsüdür ve ARA dışında nadiren görülür. Zamanla lezyonların ortası normale dönerken kenarlarda dışa doğru ilerleme devam eder. Hastaların % 3'ünden azında görülür. Sıcak uygulama ile lezyonlar daha belirgin hale getirilebilir. Döküntüler kısa sürede kaybolur, nadiren üç hafta kadar sürebilir.

1.4.1.e. Subkutan Nodüller (2, 13): Özellikle oksipital bölgede, vertebral spinalar üzerinde, el bileklerinin, dizlerin, dirseklerin dış yüzünde gözlenen deri altında kolayca hareket ettirilebilen, sert, ağrısız nodüllerdir. Birden fazla nodül bir arada olabilir. Hastaların 1/12'sinden azında görülür. Genellikle karditli hastalarda görülür. Üç yaşın altında ve erişkinlerde çok nadir görülürler.

1.4.2. Minör Kriterler: Klinik ve laboratuvar kaynaklı bu bulguların tümü ARA için nonspesifiktir (2).

1.4.2.a. Klinik Bulgular (2, 13): Ateş, koreli hastalar dışında ARA'lı hastaların yarıdan fazlasında gözlenir. Genellikle 37.8–39.5 C arasında seyrederek ve tedavi edilmese bile bir-iki hafta içinde gerileme gösterir. Poliartritli ve karditli hastalarda ateş çok sık görülür ve yokluğu tanıyı gözden geçirmeyi gerektirir. Ateş yokluğu ARA tanısını

ekarte etmediği gibi ateşin kaybolması romatizmal aktivitenin devam etmediğini ifade etmez. İzole Sydenham koresi şikayeti ile başvuran hastalarda ateş beklenmez.

Eklem bulguları olmadan artralji pek çok hastalıkta görülebilir. Artritin olduğu hastalarda artralji minör bulgu olarak kabul edilmemelidir (13).

1.4.2.b. Laboratuvar Bulguları (2, 10, 13): Akut faz reaktanları akut enflamasyonun nonspesifik göstergeleridir. En sık kullanılanlar ESH ve CRP'dir. Her iki test de izole koreli ve eritema marginatumlu hastalarda normal olabilir. ESH hastalığın seyrini takip etmede en yararlı testtir ve ARA'da kalp yetersizliği dışında yüksek olarak saptanır. Anemi varsa yüksek olarak saptanabilir. Diğer bulgulardan daha uzun süre yüksek kalır. Hastanın yatak istirahati süresinin ve destek tedavisin düzenlenmesinde yol göstericidir. Hastalığın erken döneminde genellikle 60 mm/saat'in üzerindedir ve aktif dönem geçince normale döner. C-reaktif protein ESH'dan farklı olarak kalp yetersizliğinden ve anemiden etkilenmez. Bu nedenle CRP romatizmal aktivitenin derecesini ve doku enflamasyonunun varlığını tespit etmede daha doğru bir ölçümdür. C reaktif protein ve ESH'daki yükselme ayrı ayrı minör bulgular olarak kabul edilmemelidir, her ikisinin birlikte varlığı tek minör bulgu olarak sayılmalıdır.

Hastaların 2/5'inde EKG'de PR aralığında uzama görülür. Akut romatizmal ateş tanısında kullanılan PR aralığı uzaması karditle, organik üfürümlerle, kalp tutulumunun süresi ve neticesiyle korelasyon göstermez. Ayrıca kardit tanısı sadece PR mesafesinin uzamasıyla konulamaz.

1.4.3. Geçirilmiş Streptokok Enfeksiyonunun Gösterilmesi (10-13, 17, 18): Akut romatizmal ateş tanısı için geçirilmiş A grubu β -hemolitik streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması gereklidir. Bu amaçla altın standart boğaz kültürüdür. Ancak kültür yapılarak akut enfeksiyon ile streptokok taşıyıcılığını ayırt etmek mümkün değildir. Ayrıca tanı anında ARA'lı hastaların sadece 1/4'ünde boğaz kültürü pozitif bulunur. Bu nedenle streptokokların ekstraselüler enzimlerine karşı oluşan nötralizan antikorların ölçümüne dayalı testler bu amaçla kullanılmaktadır. Bu testlerin spesifiteleri yüksek ancak sensitiviteleri düşüktür. Bu testlerde en sık değerlendirilen antikorlar ASO ve antideoksiribonükleaz B'dir. Rutin kullanımda olmamakla birlikte antikarbohidrat A antikoruna önem taşır. İlk atakta kardit geçirenlerde diğer antistreptokokkal antikorlar normal sınırlara düşerken antikarbohidrat A antikoruna uzun yıllar yüksek düzeyde kalır

ve bu yönüyle kronik kapak patolojisi olan hastalarda geçirilmiş romatizmal etyolojinin saptanmasında kullanılabileceği iddia edilmektedir (10, 17, 18). Antistreptodornaz, antifosfopüridin nükleotidaz, antistreptokinaz, antihyaluronidaz ve antistreptokokal esteraz ölçümleri geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermede daha nadiren kullanılan testlerdir.

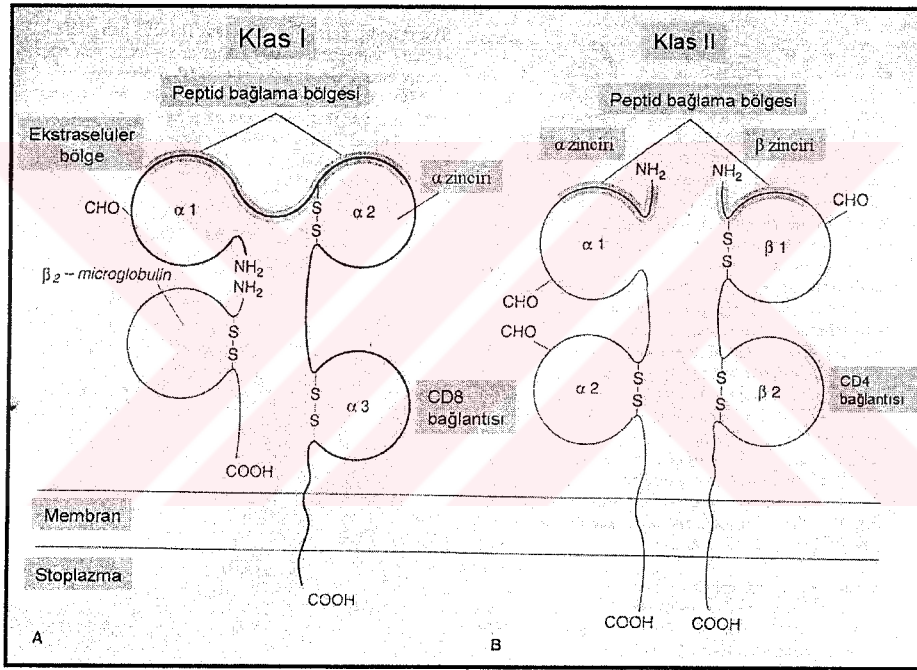
Bu antikor testlerinde elde edilen titreler koreli ve kronik karditli hastalarda normal veya normale yakın olabilirler. Ayrıca antikor titreleri antibiyotik veya steroid tedavisi nedeniyle baskılanmış olabilir. Bu testler streptokok enfeksiyonu için spesifiktir. Ancak ARA için spesifik değildir. Ancak klinik bulgular eşliğinde ARA tanısı için kullanılabilirler.

2. Major Histocompatibility Complex (19-21)

Major Histocompatibility Complex (MHC) altıncı kromozomun kısa kolunda 6p21.3 bölgesinde yerleşik, yaklaşık 4 milyon deoksiribonükleik asit (DNA) baz çiftinden oluşan genler bölgesinin genel adıdır. Tüm insan genomunun %0.1 kadarını oluşturur. *Major Histocompatibility Complex* bölgesi yapısal, fonksiyonel ve gen ürünlerinin alloreaktivitesine bağlı olarak 3 alt bölgeye (Klas) ayrılır; Klas I telomerik uçta, Klas II sentromerik uçta ve Klas III bu iki bölgenin arasında yer alır. Klas I ve II bölgelerindeki genler, pek çok hücrenin yüzeyinde yer alan, insan lökosit antijenleri (*Human Leukocyte Antigens*) veya HLA molekülüleri olarak adlandırılan proteinleri kodlar. Bu proteinler ayrıca *histocompatibility* veya transplantasyon antijenleri olarak da isimlendirilir. Klas III bölgesindeki genler ise immun sistemde görevli HLA dışı bazı ürünleri kodlar. *Major Histocompatibility Complex* gen bölgesinde henüz kesin fonksiyonu bilinmeyen başka genler de haritalanmıştır. Fonksiyonu tam bilinmeyen bu genlerin bazılarındaki defektler hemokromatozis, kongenital adrenal hiperplazi, olivopontoserebellar ataksi gibi klinik sendromlarla ilişkili bulunmuştur (19). *Major Histocompatibility Complex* bölgesi, gen ürünlerinin immun sistemde önemli roller alması nedeniyle otoimmun, infeksiyöz, neoplastik ve metabolik pek çok klinik hastalığa karşı genetik yatkınlıkta suçlanmaktadır.

2.1.1. Klas I Gen Bölgesi ve Protein Ürünleri (19-21): Klas I gen bölgesinde, kodladıkları proteinlerin doku dağılımı geniş olan başlıca üç gen lokusu tespit edilmiştir; HLA-A, HLA-B, HLA-C lokusları. Bu lokuslarda yer alan genler klasik Klas

I genleri olarak adlandırılır ve bu genlerin kodladığı protein ürünleri sırasıyla HLA-A, HLA-B ve HLA-C antijenleridir. Doku dağılımı geniş olan HLA-A, B ve C antijenleri trofoblastik hücreler ve matür eritrositler haricinde bütün nükleuslu hücrelerde bulunan glikoprotein heterodimerleri yapısında moleküllerdir. Bu antijenler Klas I genleri tarafından kodlanan bir alfa (α) ağır zincirinden ve 15. kromozom tarafından kodlanan sabit bir beta (β) zincirinden oluşurlar (Şekil 1). Beta zinciri β -2 mikroglobülin yapısındadır ve çeşitlilik göstermez. Alfa zinciri alfa 1, alfa 2 ve alfa 3 adlı üç alt üniteden oluşur. Alfa zinciri kendisini kodlayan genlerin pek çok alleli bulunduğundan çok yüksek polimorfizm gösterir.

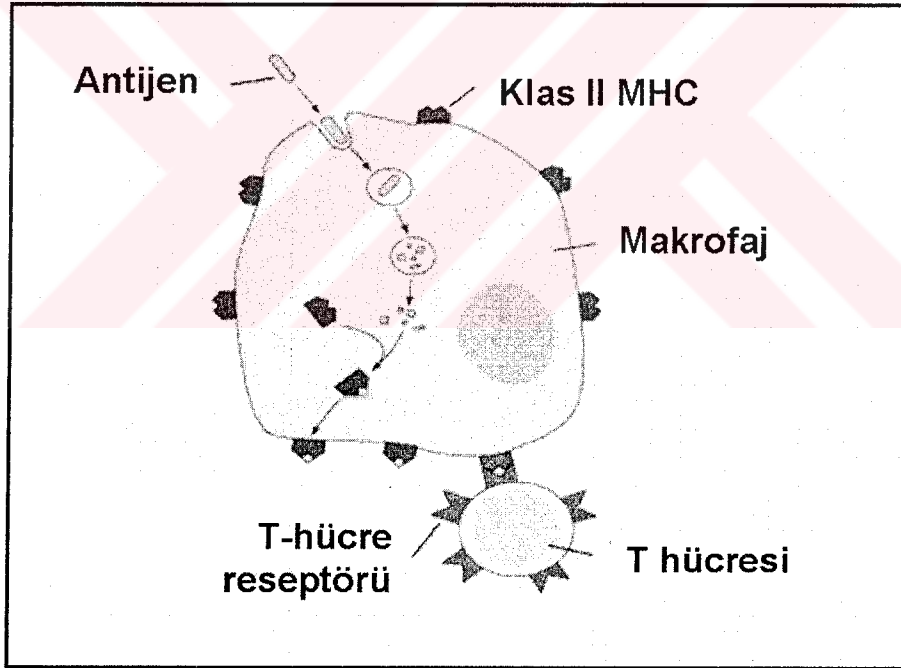


Şekil 1. HLA Klas I ve Klas II Antijenlerinin Yapılarının Şematik Gösterimi.

Üç boyutlu inceleme sonucu alfa 3 ve β zincirlerinin hücre membranına yakın konumda olduğu, alfa 1 ve alfa 2 zincirlerinin membran distalinde yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir. Alfa 1 ve alfa 2 zincirlerindeki her iki ucu alfa heliks yapıları ile sınırlandırılan antijen bağlama bölgesi bulunur. Klas I molekülleri hücre içinde önceden parçalanmış olan ortalama 8-9 aminoasit uzunluğunda kısa zincirli endojen peptidleri bağlama yeteneğine sahiptir. Klas I moleküllerine bağlanacak peptidlerin proteolizini sağlayan multikatalitik proteaz kompleksinin LMP2 ve LMP7 (*Large Multifunctional Protease*) alt üniteleri Klas II bölgesindeki genler tarafından kodlanır. Proteoliz

stoplazmada gerçekleşirken peptidlerin yeni sentezlenen Klas I moleküllerine bağlanması endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Peptidlerin endoplazmik retikuluma aktif transportunu sağlayan peptid taşıyıcı molekül de Klas II bölgesinde bulunan TAP (*Transporter Associated with Antigen Processing*) 1 ve 2 genleri tarafından kodlanır.

2.1.2. Klas II Gen Bölgesi ve Protein Ürünleri (19-21): Klas II bölgesinde DR, DQ ve DP olarak adlandırılan başlıca üç gen lokusu bulunur. Bu lokustaki genlerin ürünleri sırasıyla HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP antijenleridir. Klas II bölgesi genlerince kodlanan moleküller alfa ve beta alt ünitelerinden oluşan hücre yüzeyi glikoproteinleridir ve T lenfositlere antijen sunumunda görev alırlar (Şekil 2). Glikoproteinlerin alt zincirleri aynı lokusta bulunan farklı genlerce kodlanır. Alfa alt zincirlerini kodlayan genler Klas II A genleri, beta alt zincirlerini kodlayan genler Klas II B genleri olarak isimlendirilir.



Şekil 2. HLA Antijenlerinin Vücuda Alınan Antijenik Yapıları T Hücrelerine Sunuşunun Şematik Gösterimi.

DR lokusunda sadece bir alfa zincir geni (DR-A) bulunur. Bu nedenle tüm HLA-DR moleküllerinde aynı alfa zinciri yer alır. Beta zincir bölgesinde ise 9 adet DR-B (DR-B 1-9) geni yer alır. Ancak bu genlerden 2, 6, 7, 8 ve 9 numaralı genler psodogenlerdir. Fonksiyonel genler olan 1, 3, 4, ve 5 numaralı genlerin pek çok alleli

tespit edilmiştir. DQ lokusu iki gen çiftinden oluşur. Alfa ve beta alt zincirlerini sırasıyla DQ-A1 ve DQ-B1 gen çifti kodlar. DP lokusunda da iki gen çifti bulunur. Alfa ve beta alt zincirleri sırasıyla DP-A1 ve DP-B1 genlerince kodlanır ve polimorfik yapıdadırlar. Başlıca Klas II proteinleri olan HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP molekülleri B hücreleri, aktive T hücreleri, makrofajlar ve diğer fagositik hücreler gibi özelleşmiş antijen sunan hücrelerde bulunurlar. Klas I moleküllerinin aksine alfa ve beta zincirleri yapısal olarak benzerdir ve ikişer alt gruptan oluşurlar.

Klas II moleküllerindeki polimorfizm esas olarak alfa 1 ve beta 1 alt gruplarında bulunan ve genlerin ikinci eksonlarınca kodlanan üç yüksek değişken bölgeye (HVR *Hipervariable region*) bağlıdır (19). Bu bölgelerin diğer gendeki karşılık gelen bölgeye taşınması şeklindeki gen değişimleri Klas II genlerindeki allelik çeşitliliğin ana nedenlerindendir (19).

Klas II moleküllerinin üç boyutlu yapısı Klas I moleküllerine benzer. Ancak bu moleküllerdeki antijen bağlama bölgesi her iki uçtan alfa helikslerle sınırlandırılmamış olduğundan Klas II molekülleri değişik uzunluktaki peptidleri bağlama yeteneğine sahiptir.

2.1.3. Klas III Bölgesi Genleri ve Gen Ürünleri (19): Klas III genleri immun sistemde önemli roller alan bazı serum proteinlerini kodlar. Klasik yolla aktivasyonda etkili kompleman komponentleri olan C2, C4A, C4B ile alternatif aktivasyonda görevli komponent Klas III bölgesi genlerince kodlanır.

2.2. Klas I ve Klas II Bölgesindeki Genlerin İsimlendirilmesi (19, 21): Her gen allelinin isimlendirilmesinde önce büyük harflerle lokus belirtilir (Örn. HLA-A). Klas I allelleri için lokus ifadesini asteriks (*) takip eder . Daha sonra iki haneli allel numarası yazılır. Eğer varsa allelin varyantlarını ifade eden iki haneli varyant numarası allel numarasına bitişik olarak yazılır (Örn. HLA-A*0101).

Klas II allelleri için lokusu belirten harflere A (alfa zincirini kodlayan genler için) veya B (beta zincirini kodlayan genler için) eklenir (3). Eğer bahsedilen lokus için birden fazla gen varsa ilgili genin numarası eklenir (Örn. HLA-DRB1). Ardından asteriks eklenir ve iki haneli allel numarası ilave edilir. Eğer varsa allelin varyantlarını ifade eden iki haneli varyant numarası allel numarasına bitişik olarak yazılır (Örn. HLA-DRB1*0101).

2.3. MHC Bölgesindeki Genlerin Kalıtımı (21): *Major Histocompatibility Complex* bölgesindeki genlerin kalıtımı Mendel kalıtım kurallarına göre gerçekleşir. Her bireyde biri anneden diğeri babadan gelen birbirini tamamlayıcı birer kromozom ipliği kalıtılır. Her iplikte bir MHC gen haplotipi yer alır. Haplotip bir kromozom üzerinde çok yakın bağlantı gösteren ve bir birim olarak kalıtılan gen grubuna verilen addır. Homolog iki kromozom üzerindeki aynı lokuslardaki allellerin her ikisi de fenotipe yansır, yani kodominant olarak kalıtılırlar. Böylece hem anneden hem babadan gelen MHC gen ürünleri hücre yüzeyinde yer alır. Örneğin anneden A1, B7 genlerini, babadan A28, B14 genlerini almış olan bir bireyde A1, A28, B7 ve B14 gen ürünlerinin hepsi hücre yüzeyinde yer alır. Klas II moleküllerinin kalıtımı da benzer biçimde olur.

Aynı haplotipte farklı genlere ait belli allellerinin normal populasyonda matematiksel olarak bulunması gerekenden çok daha sık olarak bir arada bulunması durumuna bağlantı dengesizliği (*Linkage disequilibrium*) denir (21). Bağlantı dengesizliği MHC genlerinde sıklıkla görülmektedir. Bu durum Mendel kurallarının aksine mayoz bölünme esnasındaki gen dağılımının rastlantısal olmadığını düşündürmektedir (21).

2.4. MHC'nin İmmun Sistemdeki Rolü (19, 20): İnsan immün sistemi önceden karşılaşmadığı pek çok yabancı moleküle reaksiyon gösterebilirken başka organizmalarda antijenik özellik taşıyan kendi otolog (öz) antijenlerine karşı cevapsız kalır. İmmün sistemin bu spesifikliği immün cevabı organize eden T lenfositlere bağlıdır. HLA antijenleri antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan peptid bağlama yeteneğine sahip proteinlerdir ve T hücrelerine antijen sunumunda görev alırlar. Bu antijenlere bağlanan antijenik yapıdaki peptidler T lenfositlerinin tanıyabileceği hedefler haline gelir. T lenfositler ancak önceden işlem görmüş ve otolog Klas I veya II HLA antijenleri tarafından kendi yüzey reseptörlerine (*T cell receptor*, TCR) sunulmuş olan yabancı antijenleri algılayabilirler. Klas I molekülleri yabancı antijenleri, özellikle virüsle enfekte hücrelerin hücre aracılıklı sitotoksitesinde rol oynayan CD8 tipi T hücrelerine sunarlar. Klas II molekülleri ise antijenleri T ve B hücre aracılıklı immün cevaba neden olabilen CD4 tipi T lenfositlerine sunarlar.

2.4.1. T Hücre Repertuarının Oluşumu (19): T hücreleri ancak kendi yüzey reseptörlerinin tanıyabildiği hücrelerle (kendi repertuarları ile) etkileşime girebilirler.

Klas I ve Klas II molekülleri aktive T lenfositlerin repertuarını belirlediklerinden immun sistemde temel rol oynarlar ve bu sayede otolog moleküllere karşı reaksiyona engel olurlar. T hücre repertuarının oluşumu periferde T hücrelerinin selektif olarak aktive veya inaktive olmasıyla ve timustaki olgunlaşma süreci sırasında gerçekleşir. Timik korteksten medullaya göç eden immatür timositlerden yüzeylerinde taşıdıkları T hücre reseptörleri timik kortikal epitel hücrelerinin MHC moleküllerini tanıyabilenleri ileri farklılaşma için pozitif seçime uğrarlar. Aynı hücrelerden yüzey reseptörleri timik medulla hücrelerinin MHC molekülleriyle sunulan otolog antijenlerle reaksiyona girenler negatif seçime uğrarlar ve klonal delesyona giderler. T hücrelerinin aktive olması için T hücre reseptörünün antijen-MHC kompleksiyle reaksiyona girmesi ve ayrıca antijeni sunan hücreden ko-stimulatör bir sinyalin salınmasını gerektirir. Ko-stimulatör sinyal T hücrelerinde reseptör sonrası reaksiyonları başlatır. Periferik dokulardaki otolog atijenlere tolerans ayrıca T hücrereseptörü ile antijen-MHC kompleksi birleşmesine rağmen ko-stimulatör sinyal eksikliği ile de sağlanır (klonal anerji).

2.4.2. MHC ile Hastalıkların İlişkisi (19): *Major Histocompatibility Complex* bölgesindeki genlerin ve kodladıkları ürünlerin immun sistemde kilit roller almaları nedeniyle, immun hastalıklarda önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu bölgede yer alan genlerle ilgili hastalıklar iki ana grupta incelenebilir. Birinci grupta MHC bölgesindeki genlerin ürünlerinin oluşumunu engelleyen otozomal resesif geçişli immun bozukluklar bulunur. C2 ve C4 genlerinin ekspresyonunun yetersizliği ile oluşan ve tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla karakterize immun yetmezlik bu grupta bulunur. Aynı grupta TAP peptid taşıyıcı molekülleri ifade eden Klas I bölgesindeki genlerde homozigot mutasyon nedeniyle gelişen immun yetmezlik durumu da yer almaktadır.

İkinci grupta ise normal populasyonda bulunabilen bazı gen allelleri ile ilişkilendirilen hastalıklar yer almaktadır. *Major Histocompatibility Complex* bölgesindeki genlerle ilişkili olarak bazı hastalıklara karşı oluşan yatkınlık, farklı bireylerde farklı alleller tarafından kodlanan gen ürünlerinin antijenlerden elde edilen proteinleri bağlayabilme ve T lenfositlere sunabilme kabiliyetlerinin farklılık göstermesine bağlanmaktadır. Bugün genel olarak kabul edilen görüş otoimmun hastalıkların genetik olarak yatkın bir konakta çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu

şeklindedir. Tetikleyici çevresel ajanlar olarak ilaçlar ve mikroorganizmalar ön planda suçlanmaktadır. Mikroorganizma ile konak hücrelerinin yapısal benzerliği veya konak hücrelerinin mikroorganizmalarla, kimyasallarla modifiye edilmesi neticesinde immun sistem hücreleri tarafından yabancı hücreler olarak algılanması patogeneizde etkili diğer faktörlerdir. Mikroorganizma veya ilaçların Klas II moleküllerinin veya otoantijenlerin abartılı ekspresyonuna neden olarak otoimmunitiyi başlattığına dair çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda ise kompleman eksikliklerinin, sitokin üretimindeki dengesizliğin otoimmun hastalıklarla ilişkisi bulunmuştur. Aile içinde ve ikizlerde yapılan çalışmalar da otoimmun hastalıklara karşı genetik yatkınlığın mevcut olduğunu teyit etmiştir. Klas I, II ve III bölgelerindeki gen allelleri ile ilişkilendirilen pek çok hastalık olsa da belirli bir allel ile belirli bir hastalık arasında henüz kesin bir sebep sonuç ilişkisi saptanamamıştır. Bunun nedeni hastalığın görüldüğü tüm hastalarda aynı allelin bulunmaması ve aynı alleli taşıyan tüm bireylerde hastalığın gelişmemesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda önceden tanı konulmuş olup takip edilmekte olan ve çalışma süresi boyunca yeni tanı konulan ARA'lı hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın çalışmanın etik kurallara uygunluğunu onaylamasından sonra başlandı.

1. Çalışma Grubunun Seçimi: Çalışma grubuna Temmuz 1998-Mayıs 2004 tarihleri arasında ARA tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmesi düşünülen hastaların ailelerine kontrole geldiklerinde veya tanı aldıkları sırada gerekli bilgiler verilerek, çalışma için gerekli kanın alınmasına dair yazılı onayları alındı. Akut romatizmal ateş ön tanısı ile Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran tüm hastalar anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Ayrıca tüm hastalara göğüs radyografisi, EKG, ESH, ASO, CRP, boğaz kültürü ve ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme VinGmed marka (System Five Performance model) renkli Doppler ekokardiyografi cihazında 3.5 mHz merkez frekanslı sektor prob ile, M-mode, 2D ve renkli Doppler metotları kullanılarak yapıldı. Akut romatizmal ateş tanısı modifiye Jones kriterleri esas alınarak konuldu (13) (Bkz. Tablo 2). Kardit; konjestif kalp yetersizliği bulgularının olması halinde ağır, KKY bulguları olmadığı halde göğüs radyografisinde kardiyomegali olması halinde orta ve bu bulguların hiçbirinin olmaması halinde hafif kardit olarak derecelendirildi. Mitral valv prolapsusu (MVP) tanısı ekokardiyografik inceleme sonucunda konuldu. Fizik muayenede kapak yetersizliğine ait üfürüm alınmadığı halde ekokardiyografik incelemede sessiz (subklinik) kardit için tanımlanan ekokardiyografik kriterleri tam olarak taşıyan mitral yetersizliği ve/veya aort yetersizliği de romatizmal kardit olarak kabul edildi (Tablo 3) (10, 22, 23).

Tablo 3. Sessiz Kardit Tanısında Kullanılan Ekokardiyografik Özellikler.

Mitral Yetersizliği
1. Renkli Doppler jet uzunluğu >1 cm
2. En az iki düzlemde renkli Doppler jetinin gösterilmesi
3. Mozaik renkli Doppler jet karakterinin varlığı
4. Yetersizlik akımının pansistolik olması
5. Renkli jet akımının sol atriumda posterolaterale doğru yönelmesi
Aort Yetersizliği
1. En az iki eksenle renkli Doppler ile yetersizlik jetinin gösterilmesi
2. Renkli Doppler'le kaydedilen jet uzunluğunun >1 cm olması
3. <i>Continuous wave</i> Doppler ile kaydedilen akım hızının >2.5 m/sn olması
4. <i>Continuous wave</i> veya <i>pulsed wave</i> Doppler ile yetersizlik akımının holodiastolik olması

Akut romatizmal ateş tanısı olan tüm hastalara uygun süre ile antienflamatuvar tedavi verildi ve düzenli aralıklarla kontrolleri yapıp tedavileri kesildi. Bu hastalara üç haftada bir düzenli olarak uygulanmak üzere benzatin penisilin ile sekonder profilaksi önerildi (12).

Hastalara ait klinik veriler toplanırken; ilk atakta saptanmış olan major kriterler, karditin derecesi, tutulan kapaklar, karditin klinik veya sessiz olduğu, mitral yetersizliği olan hastalarda MVP bulunup bulunmadığı, izlem süresi, izlemde kapak kaçaklarının düzelip düzelmediği kaydedildi.

Hastalar ilk atakta görülen major bulgu birlikteliklerine göre izole karditliler, izole artritliler, izole koreliler, artrit+karditliler, kore+karditliler ve diğerleri olarak gruplandırıldı. Karditi olan hastalar kendi grupları içinde tutulan kapak tipine göre mitral yetersizliği, aort yetersizliği ve mitral+aort yetersizliği olanlar şeklinde gruplandırıldı. İzole karditi olan hastalar içerisinde mitral yetersizliği olanlardan mitral valv prolapsusu saptananlar ayrıca değerlendirildi. Karditi olan hastalardan ilk ataktan bir yıl sonra kapak kaçağı devam edenlerde romatizmal kapak hastalığı (RKH) geliştiği kabul edildi.

2. Kontrol Grubunun Seçimi: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na bağlı Doku Tiplendirme Laboratuvarı'nda çalışma öncesinde ve çalışma süresi boyunca doku tiplendirilmesi yapılmış kemik iliği veya böbrek vericileri kontrol grubuna alındı. Kontrol grubuna alınan bireylerin hiçbirinin anamnezinde ARA hikayesi yoktu ve bu bireyler fizik muayeneleri ve laboratuvar

incelemeleri neticesinde tamamen sağlıklı oldukları tespit edilen değişik yaş grubundan kişilerdi.

3. Kan Örneklerinin Alınması: Hasta ve kontrol grubuna alınan her bireyden steril şartlar altında yaklaşık 8 cc venöz kan alındı. Kan örnekleri, içinde Ca EDTA bulunan dört adet hemogram tüpüne her birine ikişer cc olacak biçimde aktarıldı. Bu işlemlerden sonra örnekler doku tiplendirilmesi yapılmak üzere bekletilmeden laboratuara nakledildi.

4. Kan Örneklerinin Çalışılması: Alınan kan örneklerinden MHC Klas I ve Klas II antijenlerinin tespiti *Polimerise Chain Reaction* (PCR) metoduyla gerçekleştirildi. Dört tüpten ikisi Klas I, diğer ikisi Klas II antijenlerinin tespiti için kullanıldı. Kan örneklerinden kolon metoduyla hızlı DNA saflaştırması yapıldı. Elde edilen DNA da HLA gen bölgesi PCR işlemi uygulanarak çoğaltıldı. Çoğaltılan HLA gen bölgeleri elektroforez işlemine tabi tutularak görüntülendi.

Hastalar ve kontrol grubu vakalarda değerlendirilen HLA Klas I ve Klas II antijenleri Tablo 4’de gösterildi.

Tablo 4. Çalışılan Klas I ve Klas II antijenleri.

Klas	Lokus	Allel
I	A	1, 2, 3, 11, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 43, 66, 68, 69, 74, 80
I	B	7, 8, 13, 18, 27, 35, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 81
I	Cw	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 17
II	DRB1*	01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
II	DQB1*	02, 04, 05, 06, 07, 08, 09

5. Sonuçların Değerlendirilmesi (İstatistik Analizler): Hasta grup ve alt grupları 2 ve kontrol grubundaki vakalar 1 şeklinde kodlanarak veriler SPSS paket programına aktarıldı. Çalışılan HLA antijenleri var (var=1) ve yok (yok=0) şeklinde kodlandı. İstatistik analizler bu program kullanılarak yapıldı.

Bir HLA antijeninin karşılaştırma yapılan gruplardan birinde daha yüksek sıklıkta olup olmadığı, oluşturulan 2x2 tablolarda *Chi-square* (χ^2) testi yapılarak araştırıldı. Oluşturulan tablolarda hücrelerden en az birinde 5’den daha az beklenen

değer olması halinde *Fisher's exact test* uygulandı.

Belirli bir allel ile hastalık arasındaki ilişkinin kuvveti genellikle relatif risk (RR) kavramı ile ifade edilir. Relatif risk değerinin >1 olması allel ile hastalık arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterir. Değerin büyümesi ilişkinin daha kuvvetli olması anlamına gelir. Hastalık ile arasında anlamlı ilişki saptanan her HLA antijeni için relatif risk değeri Tablo 5’de gösterildiği şekilde hesaplandı.

Tablo 5. Relatif Risk Hesaplaması.

Çalışma Grubu	Birey sayısı	
	Allel mevcut	Allel yok
Hastalar	a	b
Kontroller	c	d
$RR = (axd)/(bxc)$		

Bir HLA antijeni ile hastalık arasında ilişki olduğunun saptanması halinde, hastalıkla ilişkili HLA markırına bağlı hastalık oranını ifade eden etyolojik fraksiyon (EF) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (9).

$$EF = \frac{Px(RR-1)}{Px(RR-1)+1}$$

EF	: Etyolojik Fraksiyon
P	: Normal popülasyondaki sayı
RR	: Rölatif Risk

Yapılan *Chi-square* analizlerinde p değerinin <0.05 olması halinde istatistiki anlamlılığın önemli olduğu kabul edildi. İstatistiki anlamlılık varlığında RR değerinin <1 olması kontrol grubu, >1 olması hasta grubu yönünde riske işaret ettiği kabul edildi. Etyolojik fraksiyonun pozitif olması hastalıkla pozitif ilişkiye, negatif olması ise hastalıkla negatif ilişkiye işaret eder.

BULGULAR

Çalışma grubunu akut romatizmal ateş tanısı almış olan 80 hasta, kontrol grubunu kemik iliği veya böbrek vericisi olan 63 sağlıklı birey oluşturdu. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Akut Romatizmal Ateşli Hastalar ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.

	Akut Romatizmal Ateş	Kontrol
n	80	63
Cins (Erkek/Kız)	45/35	30/33
Yaş (yıl)	10.6 ± 2.6 (5-18)	39.6 ± 17.5 (3-71)

Akut romatizmal ateşli hastalarda ve kontrol vakalarında saptanan Klas I ve Klas II HLA antijenlerinin sayı ve oranları Tablo 7 (HLA-A), Tablo 8 (HLA-B), Tablo 9 (HLA-Cw), Tablo 10 (HLA-DR) ve Tablo 11'de (HLA-DQ) gösterildi. Tüm hastalar dikkate alındığında, ARA ile çalışılan HLA antijenlerinin hiçbirisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 7. HLA-A Antijenlerinin Akut Romatizmal Ateşli Hastalarda ve Kontrol Grubundaki Sayı ve Oranları.

Antijen	Akut Romatizmal Ateş (80)		Kontrol (63)	
	n	%	N	%
A1	13	16.3	13	20.6
A2	33	41.3	20	31.7
A3	21	26.3	11	17.5
A11	15	18.8	15	23.8
A23	5	6.3	6	9.5
A24	23	28.8	22	34.9
A25	-	-	-	-
A26	8	10	4	6.3
A29	1	1.3	5	7.9
A30	5	6.3	5	7.9
A31	-	-	2	3.2
A32	3	3.8	4	6.3
A33	7	8.8	7	11.1
A34	1	1.3	-	-
A36	-	-	-	-
A43	-	-	-	-
A66	2	2.5	-	-
A68	9	11.3	8	12.7
A69	1	1.3	-	-
A74	-	-	-	-
A80	-	-	-	-

Tablo 8. HLA-B Antijenlerinin Akut Romatizmal Ateşli Hastalarda ve Kontrol Grubundaki Sayı ve Oranları.

Antijen	Akut Romatizmal Ateş (80)		Kontrol (63)	
	n	%	n	%
B7	5	6.3	8	12.7
B8	8	10	7	11.1
B13	3	3.8	-	-
B18	3	3.8	2	3.2
B27	8	10	3	4.8
B35	32	40	30	47.6
B37	-	-	-	-
B38	5	6.3	3	4.8
B39	2	2.5	3	4.8
B41	4	5	3	4.8
B42	-	-	-	-
B44	7	8.8	7	11.1
B45	1	1.3	-	-
B46	-	-	-	-
B47	-	-	1	1.6
B48	1	1.3	-	-
B49	11	13.8	4	6.3
B50	5	6.3	10	15.9
B51	22	27.5	15	23.8
B52	5	6.3	9	14.3
B53	-	-	-	-
B54	-	-	-	-
B55	2	2.5	2	3.2
B56	-	-	-	-
B57	6	7.5	1	1.6
B58	-	-	3	4.8
B59	-	-	-	-
B60	2	2.5	2	3.2
B61	2	2.5	-	-
B62	6	7.5	2	3.2
B63	-	-	3	4.8
B64	2	2.5	1	1.6
B65	4	5	-	-
B67	-	-	-	-
B71	-	-	-	-
B72	-	-	-	-
B73	-	-	2	3.2
B75	-	-	2	3.2
B76	-	-	-	-
B77	-	-	-	-
B78	-	-	-	-
B81	-	-	-	-

Tablo 9. HLA-C Antijenlerinin Akut Romatizmal Ateşli Hastalarda ve Kontrol Grubundaki Sayı ve Oranları.

Antijen	Akut Romatizmal Ateş (80)		Kontrol (63)	
	n	%	n	%
Cw1	1	1.3	1	1.6
Cw2	8	10	5	7.9
Cw3	9	11.3	7	11.1
Cw4	30	37.5	29	46
Cw5	3	3.8	2	3.2
Cw6	10	12.5	14	22.2
Cw7	21	26.3	17	27
Cw8	1	1.3	-	-
Cw9	-	-	-	-
Cw10	-	-	-	-
Cw17	1	1.3	1	1.6

Tablo 10. HLA-DR Antijenlerinin Akut Romatizmal Ateşli Hastalarda ve Kontrol Grubundaki Sayı ve Oranları.

Antijen	Akut Romatizmal Ateş (80)		Kontrol (63)	
	n	%	n	%
DRB1*01	12	15	8	12.7
DRB1*04	29	36.3	17	27
DRB1*07	14	17.5	7	11.1
DRB1*08	5	6.3	1	1.6
DRB1*09	-	-	-	-
DRB1*10	4	5	2	3.2
DRB1*11	27	33.8	28	44.4
DRB1*12	1	1.3	2	3.2
DRB1*13	8	10	12	19
DRB1*14	12	15	8	12.7
DRB1*15	14	17.5	15	23.8
DRB1*16	9	11.3	4	6.3
DRB1*17	11	13.8	13	20.6
DRB1*18	1	1.3	-	-

Tablo 11. HLA-DQ Antijenlerinin Akut Romatizmal Ateşli Hastalarda ve Kontrol Grubundaki Sayı ve Oranları.

Antijen	Akut Romatizmal Ateş (80)		Kontrol (63)	
	n	%	n	%
DQB1*02	21	26.3	18	28.6
DQB1*04	3	3.8	1	1.6
DQB1*05	34	42.5	21	33.3
DQB1*06	18	22.5	23	36.5
DQB1*07	32	40	29	46
DQB1*08	22	27.5	14	22.2
DQB1*09	1	1.3	-	-

Tüm ARA'lı hastalar ile kontroller arasında HLA antijenlerinin sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık saptanmaması üzerine, farklı major bulgu birlikteliklerinin birbirinden farklı klinik tablolar olması nedeniyle bu birlikteliklerin farklı HLA antijenleri ile ilişkili olabileceği hipotezi kurularak tüm major bulgu grupları kontrollerle ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Akut romatizmal ateşli hastalarımızda değişik oranlarda olmak üzere tüm major Jones kriterleri gözlemlendi. Major kriterlere göre hastaların dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir. Hastaların 78'inde (%97.5) poliartrit, kardit ve Sydenham koresi izole veya birlikte gözlenirken, bir (%1.25) hastada subkütan nodül (SN) ve bir (%1.25) hastada da eritema marjinalum (EM) mevcut idi.

Tablo 12. Akut Romatizmal Ateşli Hastaların Major Jones Kriterlerine Göre Dağılımı.

Grup	n	%
Artrit+Kardit	30	37.5
İzole Kardit	25	31.2
Kore+Kardit	14	17.5
İzole Artrit	4	5
İzole Kore	3	3.7
Diğer*	4	5
Toplam	80	100

* Eritema marjinalum+kardit (n=1), kore+poliartrit+kardit (n=2),
subkütan nodül+poliartrit+kardit (n=1).

Akut romatizmal ateşli hastalar major kriterlerin tipine göre alt gruplara ayrılarak HLA antijenlerinin sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir kısım alleller hasta grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı. Major bulgulara göre oluşturulan alt gruplarda kontrollere göre anlamlı farklılık gösteren alleller ile ilgili bilgiler Tablo 13’de verildi. Tüm hasta alt gruplarında bazı HLA antijenleri anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptanırken, yalnızca izole artrit grubu ile belirli bir HLA antijeni arasında ilişki saptanamadı. Diğer grubuna (Bkz. Tablo 12) dahil edilen hastalar yeterli sayıda olmadıklarından kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmadı.

Tablo 13. Major Kriterlere Göre Hasta Alt Grupları ile Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Karşılaştırılan Gruplar	Antijen	n	%	X ²	P	RR	EF
İzole kardit (25)	B27	5	20	5.02	0.039	5	0.92
Kontrol (63)		3	4.8				
Poliartrit+kardit (30)	B57	4	13.3	5.51	0.036	9.53	0.89
Kontrol (63)		1	1.6				
İzole kore (3)	A2	3	100	5.87	0.039	-	-
Kontrol (63)		20	31.7				
İzole kore (3)	B48	1	33.3	21.32	0.045	-	-
Kontrol (63)		-	-				
Kore+kardit (14)	B13	2	14.3	9.24	0.031	-	-
Kontrol (63)		-	-				

1. İzole Karditli Vakalar: Tüm hastalar içinde 73 (%91.25) hastada değişik derecelerde kardit saptandı. Bu hastalar ile kontrol vakalar karşılaştırıldığında HLA antijenleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Oysa izole karditi olan 25 vakada HLA-B27 antijeni kontrollerden daha sık oranda saptandı (Bkz. Tablo 13).

İzole karditli hastalarda, ilk atak sırasında yalnız mitral yetersizliği (n=6) olan hastalarda belirli bir HLA antijeni ile ilişki saptanamazken aort ve mitral yetersizliğinin birlikte olduğu hastalarda (n=14) HLA-DQB1*08 antijeni kontrollerden daha yüksek sıklıkta bulundu (Tablo 14). Yalnız aort yetersizliği olan bir hasta vardı. Kalan 4 hastada 3 veya daha fazla kapak tutulumu mevcut idi.

Tablo 14. İzole Karditli Hastalardan İlk Atakta Aort ve Mitral Yetersizliği Birlikte Olanlar ile Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Antijen	AY+MY (14)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
DQB1*08	7	50	14	22.2	4.456	0.48	3.5	0.97

AY: Aort Yetersizliği, MY: Mitral Yetersizliği

İzole karditli 25 hastanın 24'ünde mitral yetersizliği mevcut idi. Bunların 10'unda MVP saptandı. Bunlarda HLA-B27, DRB1*08 ve DQB1*04 antijenleri kontrol vakalarına göre daha sık saptanırken, MVP gelişmeyen izole karditli hastalarla kontroller arasında anlamlı sıklık farkı gösteren HLA antijeni saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. İzole Karditli Olup Mitral Yetersizliği Olan Hastalardan MVP Gelişenlerle Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Antijen	MVP (10)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
B27	3	30	3	4.8	7.287	0.03	8.575	0.96
DRB1*08	2	20	1	1.6	7.425	0.048	15.5	0.94
DQB1*04	2	20	1	1.6	7.425	0.048	15.5	0.94

MVP: Mitral Valv Prolapsusu

İzole karditli 25 hastanın 16'sında (%64) hafif, 9'unda (%36) orta veya ağır kardit mevcut idi. Orta veya ağır karditli vakalar arasında HLA-DRB1*04, DRB1*08 ve DQB1*04 antijenleri, kontrol vakalarda ise DQB1*06 antijeni daha yüksek sıklıkta saptandı (Tablo 16). Hafif karditli vakalar ile kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. İzole Karditli Hastalardan Orta veya Ağır Karditli Hastalarla Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Antijen	Orta veya ağır kardit (9)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
DRB1*04	6	66.7	17	27	5.704	0.026	5.42	0.99
DRB1*08	2	22.2	1	1.6	8.39	0.039	17.714	0.94
DQB1*04	2	22.2	1	1.6	8.39	0.039	17.714	0.94
DQB1*06	-	-	23	36.5	4.828	0.05	-	-

HLA antijenlerinin klinik ve sessiz karditli vakalar ile kontroller arasında farklı sıklıklarda olup olmadığını araştırmak üzere poliartrit ve kardit birlikteliği olan hastalar ile kontroller karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma nispeten daha homojen bir hasta kitlesi elde etmek üzere bu grupta yapıldı. Poliartrit ve kardit birlikteliği olan vakaların 18'inde (%60) klinik kardit varken, 12'sinde (%40) sessiz kardit mevcut idi. Poliartrit ve sessiz karditi olan hastalarda HLA-B61 ve B65 antijenleri, poliartrit ve klinik karditli olan hastalarda ise HLA-B57 antijeni kontrollerden daha yüksek sıklıkta saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Tanı Sırasında Artriti Olan Hastalardan Sessiz ve Klinik Karditi Olanlar ile Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Antijen	Artrit ve sessiz karditli hastalar (12)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
B61	2	16.7	-	-	10.788	0.024	-	-
B65	2	16.7	-	-	10.788	0.024	-	-
	Artrit ve klinik karditli hastalar (18)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
B57	3	16.7	1	1.6	6.781	0.03	12.4	0.92

Bu vakalardan 13'ünde bir yıldan uzun süren izlemde en az bir kapakta romatizmal kapak hastalığı mevcut idi. İzole MY kalmış olan 3 hastada HLA-Cw3, izole aort yetersizliği olan 4 hastada HLA-DRB1*04 ve DQB1*08 ve aort+mitral yetersizliği birlikte olan 6 hastada HLA-DRB1*07 anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Artrit+Kardit Birlikte Olan Hastalardan Bir Yıldan Uzun İzleminde Romatizmal Kapak Hastalığı Devam Edenler ile Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Antijen	MY (3)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
Cw3	2	66.7	7	11.1	7.505	0.047	16	0.99
	AY (4)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
DRB1*04	4	100	17	27	9.318	0.008	-	-
DQB1*08	3	75	14	22.2	5.533	0.047	10.5	0.99
	AY+MY (6)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
DRB1*07	3	50	7	11.1	6.686	0.036	8	0.98

AY: Aort Yetersizliği, MY: Mitral Yetersizliği

3. İzole Koreli Hastalar: İzole koresi olan 3 hastada HLA-A2 ve B48 antijenleri kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı (Bkz. Tablo 13).

4. Kore ve Kardit Birlikteliği Olan Vakalar: Kore ve kardit birlikteliği olan 14 hastada HLA-B13 antijeni kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı (Bkz. Tablo 13).

Kore+kardit birlikteliği olan 14 hastanın 10'unda yalnız MY ve 4'ünde AY+MY birlikteliği mevcut idi. Yalnız MY'si olan hastalarda HLA-B13, AY+MY'si olan hastalarda HLA-A1 ve B49 antijenleri kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Kore ve Kardit Birlikteliği Olan Hastalar İlk Atakta Tutulan Kapağın Tipine Göre Kontrollerle Kıyaslandığında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler

Antijen	MY (10)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
B13	2	20	-	-	12.955	0.017	-	-
	AY+MY (4)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
A1	3	75	13	20.6	6.115	0.04	11.538	0.99
B49	2	50	4	6.3	8.790	0.037	14.750	0.98

AY: Aort Yetersizliği, MY: Mitral Yetersizliği

Bu hastalardan bir yılın üzerinde izlemi olup mitral yetersizliği sebat eden 5 hastada HLA-B27 antijeni kontrollerden daha yüksek sıklıkta mevcut idi (Tablo 22). Yalnız AY (n=1) ve MY+AY (n=1) olan hasta sayısı karşılaştırma için yetersiz idi.

Tablo 22. Kore ve Kardit Birlikteliği Olan Hastalardan Romatizmal Kapak Hastalığı Gelişenler ile Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Antijen	Mitral Yetersizliği (5)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
B27	2	40	3	4.8	8.444	0.04	13.333	0.97

Bu hastalardan 6'sında klinik (%42.8) ve 8'inde (%57.2) sessiz kardit saptandı. Bu alt gruplar kontrollerle karşılaştırıldığında, kore ve klinik karditi olan hastalarda HLA-A1 ve HLA-B27, kore ve sessiz karditi olan hastalarda HLA-DRB1*01, DQB1*05 ve B13 anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Kore ve Kardit Birlikteliği Olan Hastalardan Klinik ve Sessiz Karditi Olanlar ile Kontroller Arasında Anlamlı Sıklık Farkı Gösteren Antijenler.

Antijen	Kore ve sessiz karditli hastalar (8)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
B13	2	25	-	-	16.207	0.011	-	-
DRB1*01	4	50	8	12.7	7.033	0.024	6.875	0.98
DQB1*05	6	75	21	33.3	5.229	0.047	6	0.99
	Kore ve klinik karditli hastalar (6)		Kontrol (63)		X^2	P	RR	EF
	n	%	n	%				
A1	4	66.7	13	20.6	6.252	0.029	7.692	0.99
B27	3	50	3	4.8	14.121	0.007	20	0.98

TARTIŞMA

Grup A β -hemolitik streptokoklar ile ARA gelişimi arasındaki ilişki 1930'ların başından beri bilinmesine rağmen, patogenezin kesin mekanizması bugün bile tam olarak bilinmemektedir. Hastalık yalnızca insanlarda görülmektedir ve genetik olarak yatkın hastalarda Grup A streptokokların belirli romatojenik suşları ile olan boğaz enfeksiyonlarını izleyerek ortaya çıkar (2).

Bazı veriler hastalığa karşı genetik bir yatkınlığın varlığını düşündürmüştür. Bunlar;

1. Streptokokkal farenjit geçiren hastaların az bir kısmında (%2-3) ARA görülürken, daha önce ARA atağı geçirmiş olanlarda yeni bir enfeksiyon halinde yaklaşık %50-65 oranında rekürrens görülmektedir (2, 3, 12, 24).
2. Akut romatizmal ateş geçiren hastalarda streptokokkal toksinlere karşı, streptokokkal farenjit geçirdiği halde ARA gelişmeyen hastalara göre daha abartılı bir antikor cavabı gözlenmektedir (25-27).
3. Monozigotik ikizler arasında ARA görülme sıklığı (ikisinde de ARA gelişmesi) daha yüksektir (%20) (2).
4. Bazı etnik gruplarda komşuları olan farklı etnik gruplara göre hastalık sıklığı daha yüksektir (28).
5. Akut romatizmal ateş geçirmiş kişilerin ailelerinde ARA hikayesi normal popülasyondan yüksektir (29)

Bu genetik yatkınlığın mekanizması aşağıdaki görüşlerle açıklanmaya çalışılmıştır;

Yukarıda belirtilen özellikler ARA'ya yatkınlıkta genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmüş, aileler üzerinde yapılan incelemeler sonucunda bu yatkınlığın tek bir resesif gen aracılığı olduğu savunulmuştur (30, 31). Ancak kardeşler ve monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda bu düşünce doğrulanamamıştır (24, 32).

Genetik ilişkiye dair önemli bir başka kanıt Khanna ve arkadaşları tarafından B hücre alloantijenlerinden D8-17'nin ARA'lı hastaların %99'unda bulunduğu gösterilmiş olmasıdır (33, 34).

Hastalığa genetik yatkınlığın bir başka kanıtı da değişik etnik grup ve topluluklarda belirli HLA antijenleri ile hastalık arasındaki anlamlı birlikteliğin gösterilmiş olmasıdır.

Literatürde HLA antijenleri ile akut romatizmal ateş arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma vardır. Ayoub ve ark. (35) tarafından RKH olan hastalarda yapılan ve siyah ırktan hastaları ve Kafkasya kökenli hastaları içeren bir çalışmada ARA mevcudiyeti ile HLA-DR2 ve HLA-DR4 arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki özellikle mitral kapak yetmezlikli hastalarda anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca RKH olan hastalarda sebat eden antikarbohidrat A antikor düzey yüksekliğinin HLA-DR2 ve DR4 antijen varlığı ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Klas I antijenleri ile ARA gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Kliniğimizde yapılmış olan bir tez çalışmasında (10) romatizmal kardit geçirmiş olan çocuklarda antikarbohidrat A antijen düzeyleri çalışılmış ve akut atak sırasında alınmış örneklerde dahi bulunan düzeylerin literatürde ilk ataktan yıllar sonra alınmış örneklerde bildirilen düzeylerden belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar Ayoub ve arkadaşlarının çalışmasında (35) antikarbohidrat A antikor düzey yüksekliği ile HLA-DR2 ve DR4 antijen varlığı arasında bildirdikleri anlamlı ilişkiye dayanarak kendi hastalarında antikarbohidrat A antikor düzeylerinin düşük bulunmasını ARA'ya genetik yatkınlığı belirleyen HLA antijen tiplerinin toplumlar arası farklılık gösterebileceği hipotezine bağlamışlardır. Bu nedenle yapılmış olan mevcut tez çalışmasının birinci derecede amacı bölgemiz insanlarında, eğer var ise, ARA'ya genetik yatkınlığı belirleyen HLA antijen tiplerini belirlemek olmuştur.

Guilherme ve ark. (36) tarafından Brezilyalı'larda yapılan çalışmada HLA-DR7 ve HLA-DRw53 ile ARA gelişimi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Rajapakse ve arkadaşlarının (7) Suudi Arabistan'lılarda yaptığı çalışmada ise HLA-DR4 ile hem akut, hem kronik romatizmal kalp hastalığı arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Ancak her iki çalışmada hasta seçiminde aktif hastalığın olup olmaması,

RKH olan hastaların ilk atak özellikleri ve saptanan kapak lezyonları dikkate alınmamıştır.

Ülkemizde HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik üç adet çalışma yayınlanmıştır. Özkan ve ark.'nın (5) kronik RKH bulunan 107 erişkin Türk hastada yaptığı araştırmada hastalığın HLA-DR3, HLA-DR7 ve HLA-B16 ile pozitif, HLA-DR5 ile negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Akut romatizmal ateşli (poliartrit) hastalar ve RKH olan hastaları içeren çalışmada Ölmez ve arkadaşları (4) tüm hastaları kontrollerle karşılaştırdıklarında hastalarda HLA-A10 ve HLA-B35'i anlamlı olarak yüksek sıklıkta bulmuştur. Aynı çalışmada kardiyak tutulum olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında RKH olan hastalarda HLA-A10 ve HLA-DRw11, kardiyak tutulum olmayanlarda HLA-Cw2 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Khosroshahi ve arkadaşlarının (9) Türk çocuklarında yaptığı incelemede HLA-A2 ile romatizmal ateş arasında negatif, ancak istatistiki olarak anlamsız bir ilişki tespit edilmiştir. Romatizmal ateş ile HLA-DR4 arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Aynı hastalarda HLA-DR4 ile hem kardiyak tutulum hem de kronik izole mitral yetersizliği arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Her üç çalışmada da ilk atak özellikleri ve kapak lezyonunun tipi dikkate alınmamıştır.

Literatürde farklı HLA antijenleri ile ARA arasında pozitif veya negatif ilişki bildiren çalışmaların varlığının yanında Garvin ve arkadaşlarının çalışması (37) gibi hiçbir ilişki tespit edilemediğini bildiren yayınlar da vardır.

Carlquist ve arkadaşları (38) tarafından yapılan, on çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde HLA-DR5 ile ARA arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur. Siyah ırktan ARA'lı hastalarda HLA-DR1 ve HLA-DR6 antijenlerinin sıklığının arttığı, HLA-DR8 antijenlerinin ise azaldığı bulunmuştur. Aynı çalışmada Doğu Hindistan'lı akut romatizmal ateşli hastalarda ise HLA-DR3 antijenlerinin arttığı, HLA-DR2 ve HLA-DR5 antijenlerinin sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde Klas II bölgesindeki genlerin allelleri ile romatizmal kalp hastalığı arasında ilişki ortaya konmuştur. Ayrıca hastalık ile ilişkili HLA antijenlerinin değişik etnik gruplarda farklılık gösterdiğine dikkat çekilmiştir.

Bir çok çalışmada ARA ve romatizmal kalp hastalığına genetik yatkınlığın HLA Klas II allelleri ile ilişkili olduğu savunulmuştur (4, 33, 36, 39-48). Ancak hastalığa

genetik yatkınlığı ve hastalığa karşı koruyuculuğu belirlediği bildirilen allellerin yapısı arasında belirgin bir farklılık göze çarpmaktadır (42). Bunun sebepleri;

1. Değişik çalışmalarda ARA ile ilişkili olduğu bildirilen HLA antijenlerinin çok farklı oluşu HLA genlerinin hastalığın oluşumu üzerine önemli rolü olmadığını gösteriyor olabilir.
2. Bu fikri test etmek amacıyla ARA geçirmiş birden fazla bireyin bulunduğu ailelerde yapılmış olan iki çalışma (49, 50) HLA-linked bir ARA hassasiyet geninin varlığı hipotezini desteklemiştir.
3. Farklı toplumlarda ve zamanlarda ARA gelişiminden sorumlu olan romatojenik streptokok suşlarının farklı oluşu bu çeşitliliğe katkıda bulunuyor olabilir.
4. Akut romatizmal ateşe hassasiyeti belirleyen gerçek gen yukarıda sayılan ve başkaları tarafında da bildirilmiş olan değişik markırlarla alakalı olmayabilir. Bunun yerine MHC kompleksi içinde bulunan ve farklı toplumlarda HLA-DR ve DQ allelleri ile farklı “*linkage disequilibrium*” paterni gösteren bir başka gen bu hassasiyeti belirliyor olabilir (42, 49).
5. Bu farklılık çoğu araştırmacının HLA genotiplendirmesinde nispeten daha az doğru olan serolojik metodları kullanmış olmasına bağlı olabilir. Zira bu metot yanlış sonuçlara yol açabilir ve allel subgruplarının ayırt edilmesinde yetersiz kalabilir (33). Bu hata payını ortadan kaldırmak için çalışmamızda analizler PCR metodu kullanılarak yapılmıştır.
6. Değişik toplumlarda HLA allellerinin dağılımındaki etnik farklılıklar, bu toplumlarda saptanabilecek diğer genlerin katkıları ve HLA-DR ve DQ ile ilişkili farklı bağlantı dengesizliği (*linkage disequilibrium*) paternleri de bu aşıkır farklılıklara katkıda bulunmuş olabilir. Diğer bir kafa karıştırıcı problem ise bazı çalışmalarda romatizmal ateşli hastaların karditli olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılmamış olması ve romatizmal kapak hastalığına genetik yatkınlığı incelemek üzere yapılmış çalışmalarda RKH’larının alt gruplarına ayrılmamış olmasıdır (35, 47). Çok az çalışmada RKH’nın spesifik klinik formları ile HLA Klas II antijenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Klas II antijenleri ile romatizmal kalp hastalığı arasında gerçekten bir ilişki olup olmadığı, eğer varsa değişik etnik gruplarda değişkenlik gösterip göstermediği, veya etnik kökenden bağımsız olarak

aynı kapak lezyonunu taşıyan hastalarda aynı olup olmadığı sorusu geçerliliğini halen korumaktadır. Akut romatizmal ateşli hastalarda 5 major manifestasyonun herhangi biri veya birden fazlası birlikte olabilir. Kardit bunların %30-90'ında görülür. Klinik olarak homojen gruplarda genetik ilişkilerin saptanması daha olasıdır. Bu nedenle romatizmal ateşin kardit dışındaki diğer bulgularını taşıyanlar ile karditlilerin ayrılması önem taşır. Böyle yapılmaması önemli genetik ilişkilerin maskelenmesine neden olabilir. Romatizmal karditli hastaların romatizmal ateşin diğer klinik bulgularını taşıyanlardan ayrı olarak incelendiği veya çoğunluğunu mitral kapak hastalığının oluşturduğu romatizmal kalp hastalığının tek başına incelendiği çalışmalarda nispeten benzer HLA ilişkileri saptandığı gözlenmektedir (5, 36, 47, 51-53).

Homojen olmayan gruplarda bu tip genetik analizlerin yanlış sonuçlar verebileceği düşüncesi ile iki çalışmada (33, 42) hastalık grubu olarak kronik RKH olan hastalara odaklanılarak bu sorun aşılmaaya çalışılmıştır. Guede ve arkadaşları (42) kuzey Mısır'lı romatizmal kapak hastalıklı hastalarını mitral kapak hastalığı (MKH) olan hastalar (mitral yetersizliği veya miks mitral yetersizliği+darlığı) ve birden fazla kapak hastalıklı (Multivalvüler lezyon, MVL) hastalar olarak ayırıp kontrollerle karşılaştırdıklarında HLA-DRB1*0701 ve DQA1*0201 antijenlerini tüm RKH olan hastalarda ve MKH olan hastalarda yüksek sıklıkta bulurken, MVL'li hastalarda böyle bir sıklık saptamadıklarını bildirmektedir. Ayrıca DRB1*0701-DQA1*0201 haplotipinin de MKH olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Stanevicha ve arkadaşları (33) hastalarını romatizmal ateşli hastalar, romatizmal kapak hastalıklı hastalar ve Sydenham koreli hastalar olarak ayırıp incelediklerinde HLA-DRB1*07-DQB1*0401-2 ve DRB1*07-DQB1*0302 allelerini risk allelleri ve DRB1*06 ve DQB1*0602-8'i koruyucu alleller olarak bulmuşlardır. Yine mitral yetersizliği olan hastalarda HLA-DRB1*07 ve DQB1*0401-2'yi multivalvüler lezyonu olanlarda HLA-DRB1*07 ve DQB1*0302'yi yüksek sıklıkta saptadıklarını bildirmektedir. Ancak yazarlar romatizmal ateşli hasta grubundaki vakalarda kardit dışında hangi major bulguların varolduğunu bildirmemektedir.

Ancak biz bu iki araştırmada yapılan grupların homojenleştirilmesi çabasının yeterli olmadığı kanaatindeyiz. Guede ve arkadaşlarının çalışmasına yalnızca romatizmal kapak hastalıklı hastalar alınmıştır. Bu nedenle çalışma sonuçta mitral

kapak veya birden fazla kapak hastalığı olan hastalardaki risk oluşturan HLA'ları verebilmektedir. Oysa bu hastaların ilk ataktaki major bulguları bilinmediğinden ilk başvurudaki klinik durumun farklı olma ihtimali vardır. Bu nedenle bu çalışmanın verileri ARA'ya hassasiyeti belirleyen HLA antijenleri açısından bilgi vermemektedir. Stanevicha ve arkadaşlarının çalışmasına romatizmal ateşli ve RKH'lı hastalar alınmıştır, ancak akut evredeki hastalarda diğer major bulgular bilinmemektedir ve hasta gruplarının özellikleri açık olarak verilmemiştir.

Bizim mevcut çalışmamızda tüm ARA'lı hastalar bir grup olarak alınıp kontrollerle karşılaştırıldığında hastalık veya hastalığa karşı koruyuculuk ile ilişkili bir HLA antijeni saptanmadı. Ancak hastalar ilk atak sırasında görülen major bulgularına göre sınıflandırılıp bu alt gruplar kontrollerle karşılaştırıldığında izole karditli hastalarda HLA-B27 ($p<0.05$), poliartrit+karditli hastalarda HLA-B57 ($p<0.05$), izole koreli hastalarda HLA-A2 ve B48 ($p<0.05$) ve kore+karditli hastalarda HLA-B13 ($p<0.05$) kontrol vakalardan anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı. İzole artrit ile herhangi bir HLA antijeni arasında ilişki saptanmadı. Bu bulgu izole artritin ARA tansında kullanılan en nonspesifik major bulgu olmasından kaynaklanmış olabilir.

Farklı major bulgu birlikteliklerinde farklı HLA antijenleri ile ilişki bulunmuş olmasının nedeni ne olabilir? Yapılmış olan çalışmalarda ARA rekürrenslerinin %92 oranında ilk ataktaki major bulguları taklit ettiği gösterilmiştir (54, 55). İlk atak ile rekürrensler arasındaki bu ciddi benzerlik hastalığın farklı major bulgu birlikteliklerinin değişik hastalık tabloları olabileceğini, buna bağlı olarak da genetik kontrolünün farklı olabileceğini düşündürür (akut romatizmal ateşe değil farklı major bulgu birlikteliklerine karşı genetik yatkınlık; streptokokkal poliartrit, streptokokkal kore+kardit vs.). Bu fikri destekleyen diğer iki neden; akut romatizmal ateşin HLA antijenlerinin streptokokkal antijenleri antikor üreten hücrelere sunuşunun bir sonucu olarak ortaya çıktığına inanılması ve her major bulgunun streptokoka ait bir antijenle yapısal benzerlik gösteren antijenik yapıları taşıyan organlara ait olmasıdır.

Yapılmış olan çalışmalarda romatizmal kardit ile HLA antijenleri arasındaki ilişki aranırken, ilk atakta kardit geçirmiş olan hastalar diğer major bulguların varlığına bakılmaksızın kontrollerle karşılaştırılmış ve karditle bazı HLA antijenleri arasında ilişki saptanmıştır. Oysa bizim çalışmamızda ilk atakta kardit geçirmiş olan tüm hastalar

(eşlik eden major bulgularına bakılmaksızın) kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. Buna karşın izole karditli vakalarda HLA-B27 kontrollerden daha yüksek sıklıkta idi. Bu gözlem farklı major bulgu birlikteliklerinin ayrı hastalık tabloları olduğu fikrimizi desteklemektedir.

Hastalık gruplarını homojenize etmeye yönelik mevcut iki çalışmada (33, 42) da daha çok kronik romatizmal kapak hastalıklı hastalara odaklanılmış ve hastaların ilk atak özellikleri dikkate alınmamıştır. Biz hasta gruplarını iyice homojenize edebilmek için izole karditli, poliartrit+karditli ve kore+karditli hastaları hem ilk atak sırasındaki kapak tutulumlarına göre, hem de aynı grupları romatizmal kapak hastalığı gelişmesine göre değerlendirdik.

İzole karditli vakalarda HLA-B27 antijeni kontrollerden daha sık olarak saptandı. İlk atakta MY+AY birlikte olan hastalarda yalnızca HLA-DQB1*08 antijeni yüksek sıklıkta iken, bu hastalardan birinci yılda MY+AY kalanlarda HLA-DRB1*07, DRB1*08 ve DQB1*08 daha yüksek sıklıkta saptandı. İlk atakta izole MY ile HLA arasında ilişki bulunmazken birinci yıldan sonra izole MY'si kalan hastalarda HLA-B27 yüksek sıklıkta idi (Bkz. Tablo 17).

Poliartrit+karditli vakalarda HLA-B57 antijeni yüksek sıklıkta idi. İlk atakta izole MY ve AY ile HLA arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak MY+AY olanlarda HLA-B57 ve B61 daha sık saptandı. Bunlardan birinci yılın sonunda izole MY kalanlarda HLA-Cw3, AY kalanlarda HLA-DRB1*04 ve HLA-DQB1*08, ve MY+AY birlikte olanlarda HLA-DRB1*07 daha yüksek sıklıkta idi.

Kore+karditli vakalarda HLA-B13 yüksek sıklıkta saptandı. Bunlarda ilk atakta yalnız MY olanlarda HLA-B13, MY+AY olanlarda HLA-A1 ve B49 daha sık idi. Birinci yıldan sonra izole MY kalanlarda HLA-B27 daha yüksek sıklıkta idi.

Literatürde hastaları bu şekilde sınıflandıran başka bir çalışma bulunmadığından sonuçlarımızı karşılaştırma şansı bulamadık. Burada elde edilen sonuçlar bize;

- İlk atakta gözlenen diğer major bulgular da dikkate alındığında karditli vakalarda ilk atak sırasında kapak tutulumu ile HLA antijenleri arasındaki ilişkinin değiştiğini göstermektedir.

- Aynı major bulgu birlikteliği olan hastalarda ilk atakta ve kronik dönemde kapak tutulumu ile HLA arasındaki ilişkinin değiştiğini göstermektedir.

İzole karditli vakalarda MVP ile ve orta-ağır kardit ile belirli HLA antijenleri arasında, poliartrit+kartit ve kore+karditlilerde ise sessiz ve klinik kardit ile belirli HLA antijenleri arasında saptadığımız ilişkiler, literatürde bu yönde değerlendirme yapılan herhangi bir çalışma bulunmadığından kıyaslanamadı. Ancak bu analizlerde hasta grupları tutulan kapaklar açısından yeterince homojen olmadığından sonuçların spekülatif olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; mevcut çalışmanın sonuçları ARA ile HLA antijenleri arasında ilişki olduğu fikrini desteklemektedir. Ayrıca farklı major bulgu birlikteliği olan gruplarda yapılan analizler hastalığın ilk atağının gelişmesinde Klas I antijenlerin, romatizmal kapak hastalığı gelişmesinde ise Klas II antijenlerin daha etkili olabileceğine işaret etmektedir. Hastalar grupların homojenleştirilmesi çabasıyla alt gruplara ayrıldığından gruplardaki vaka sayısı az olmuştur. Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Bu nedenle her gruba daha fazla hastanın düşeceği geniş çalışma grupları ile yapılacak yeni çalışmalar ile bu sonuçların doğrulanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Ayrıca insanlardaki sınırları henüz tam olarak anlaşılamamış genetik çeşitlilik ve MHC gen bölgesinde varlığı gösterilen allellerin sayılarının giderek artışı ARA'dan sorumlu tek bir HLA antijeninin varlığını göstermeyi zorlaştıracaktır. Bu araştırmalar yapılırken tek bir hastalık gibi görülen bir klinik semptomlar topluluğu olan ARA'nın her klinik alt grubunun ayrı bir hastalık olabileceği, dolayısıyla genetik kontrolün farklı olabileceği göz önüne alınarak analizler yapılmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar:

1. Tüm hastalar dikkate alındığında akut romatizmal ateş ile HLA antijenleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.
2. Hastalığa karşı koruyucu olabilecek bir HLA antijeni saptanmamıştır
3. Hasta grupları ilk ataktaki major Jones kriterlerine göre homojenize edilip karşılaştırıldığında izole karditli hastalarda HLA-B27 ($p<0.05$), poliartrit+karditli hastalarda HLA-B57 ($p<0.05$), izole koreli hastalarda HLA-A2 ve B48 ($p<0.05$) ve kore+karditli hastalarda HLA-B13 ($p<0.05$) kontrol vakalardan anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı. Ancak izole artrit ile HLA antijenleri arasında ilişki saptanmadı.
4. Diğer major bulgulara bakılmaksızın ilk atakta kardit saptanan hastalar ile kontroller arasında fark tespit edilememiştir.
5. İzole karditli vakalardan ilk atakta MY+AY birlikte olan hastalarda HLA-DQB1*08 antijeni yüksek sıklıkta iken, bu hastalardan birinci yılda MY+AY kalanlarda HLA-DRB1*07, DRB1*08 ve DQB1*08 daha yüksek sıklıkta saptandı. İlk atakta izole MY ile HLA arasında ilişki bulunmazken birinci yıldan sonra izole MY'si kalan hastalarda HLA-B27 yüksek sıklıkta idi.
6. İzole karditli olup MVP gelişen hastalarda HLA-B27, DRB1*08 ve DQB1*04 antijenleri kontrol vakalarına göre daha sık saptandı.
7. İzole karditli hastalarla kontroller kıyaslandığında orta veya ağır karditli vakalar arasında HLA-DRB1*04, DRB1*08 ve DQB1*04 antijenleri, kontrol vakalarda ise DQ6 antijeni daha yüksek sıklıkta bulundu. Hafif karditli vakalar ile kontroller arasında ilişki bulunmadı.
8. Poliartrit+karditli vakalarda ilk atakta izole MY ve izole AY ile HLA arasında ilişki bulunmadı. Ancak MY+AY olanlarda HLA-B57 ve B61 daha sık saptandı. Bunlardan birinci yılın sonunda MY kalanlarda HLA-Cw3, AY kalanlarda HLA-DRB1*04 ve HLA-DQB1*08, ve MY+AY birlikte olanlarda HLA-DRB1*07 daha yüksek sıklıkta idi.

9. Poliartrit ve sessiz karditi olan hastalarda HLA-B61 ve B65 antijenleri, poliartrit ve klinik karditli olanlarda ise HLA-B57 antijeni kontrollerden daha yüksek sıklıkta saptandı
10. Kore+karditli vakalardan ilk atakta yalnız MY olanlarda HLA-B13, MY+AY olanlarda HLA-A1 ve B49 daha sık idi. Birinci yıldan sonra izole MY kalanlarda HLA-B27 daha yüksek sıklıkta idi.
11. Kore ve klinik karditi olan hastalarda HLA-A1 ve HLA-B27, kore ve sessiz karditi olan hastalarda HLA-DRB1*01, DQB1*05 ve B13 antijenleri kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı.

Öneriler:

1. Akut romatizmal ateş ile HLA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara hastalar ilk atak özelliklerine göre sınıflandırılıp devam edilmelidir. Bu hastalarda grupların homojenleştirilmesinde kapak lezyonlarının tipi dikkate alınmalıdır.
2. Romatizmal kapak hastalığı ile HLA arasındaki ilişki araştırılırken de hastalar ilk atak özellikleri ve tutulan kapak tipleri dikkate alınarak gruplandırılmalıdır.
3. Bu çalışmalar antijen sunumunda görev alan tüm HLA antijen tipleri ortaya konduktan sonra yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ceviz N, Özkan B, Akdağ R. Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarımızın değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 2000; 17: 200-205.
2. Ortiz EE. Acute rheumatic fever. In Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Taynan M (eds). *Paediatric Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 2002: 1713-1732.
3. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (eds). *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1400-1416.
4. Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 49-52.
5. Özkan M, Çarın M, Sönmez G, Şenocak M, Özdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1974-1978.
6. Kemeny E, Husby G, Williams RC, Zabriskie JB. Tissue distribution of antigen(s) defined by monoclonal antibody D8/17 reacting with B lymphocytes of patients with rheumatic heart disease. *Clin Immunol* 1994; 72: 35-43.
7. Rajapakse CNA, Halim K, Al-Orainey I, Al-Nozha M, Al-Aska AK. A genetic marker for rheumatic heart disease. *Br Heart J* 1987; 58: 659-662.
8. Sztajn bok F, Oliveira S, Serra C et al. Prevalence of HLA class II in Sydenham chorea. *Ann Rheum Dis* 1991; 59: 727-730.
9. Khosrashahi HE, Kahramanyol Ö, Doğancı L. HLA and rheumatic fever in Turkish Children. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 204-207.
10. Yaya E. Romatizmal karditli hastalarda streptokokal anti-karbohidrat A antikorunun tanısal değeri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 2002
11. Ayoub EM. Immun response to group A streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 15-18.
12. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995; 96: 758-764.

13. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992; 268: 2069-2073.
14. Senitzer D, Freimer EH. Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 832-839.
15. Olgun H, Ceviz N. Unusual rhythm problems in acute rheumatic fever: two patient reports. *Clin Pediatr* 2004; 43: 197-199.
16. Pena J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea. *Arq Neuro-psiquiatr* 2002; 60: 374-377
17. Appleton RS, Victorica BE, Tamer D, Ayoub EM. Specificity of persistence of antibody to the streptococcal group A carbohydrate in rheumatic valvular heart disease. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 114-118.
18. Majeed HA, Yousof AM, Pokorny J et al. The group specific polysaccharide antibody in children with non-suppurative sequelae of group A streptococcal infection. *Ann Saudi Med* 1993; 13: 3-6.
19. Doherty DG, Nepom GT. The human major histocompatibility complex and disease susceptibility. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). *Principles and practice of medical genetics*. New York: Churchill Livingstone, 1996: 479-503.
20. Brodsky FM. Antigen presentation and the major histocompatibility complex. In Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (eds). *Medical Immunology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 82-94.
21. Peakman M, Vergani D (eds). *Basic and Clinical Immunology*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 53-65.
22. Wilson NJ, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 1995; 50: 1-6.
23. Minich LL, Tan LY, Pagotto LT, Shaddy RH, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic silent mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20: 926-926.
24. El-Said GM, El-Rafae MM, Sorour KA, El-Said HG. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). *The*

- Science and Practice of Pediatric Cardiology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: 1691-1724.
25. Taranta A, Wood HF, Feinstein AR et al. Relation of the rheumatic fever recurrence rate per streptococcal infection to the titers of streptococcal antibodies. *Internal Med* 1964; 60: 47-57.
 26. Shulman ST, Ayoub EM, Victoria BE et al. Difference in antibody response to streptococcal antigens in children with rheumatic and non-rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 1974; 50: 1244-1251.
 27. Morell A, Doran JE, Skvaril F. Ontogeny of the humoral response to group A streptococcal carbohydrate: class and IgG subclass composition of antibodies in children. *Eur J Immunol* 1990; 20: 1513.
 28. Caughey DE, Douglas R, Wilson W, Hassal IB. HLA antigens in Europeans and Maoris with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Rheumatol* 1975; 2: 319-322.
 29. Pickles WN. Rheumatic family. *Lancet* 1943; 2: 241.
 30. Gonzalez MA, Child JS, Krivokapich J. Comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography and intracardiac hemodynamics for quantification of mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 327-332.
 31. Slater J, Gindes AJ, Fredberg RS et al. Comparison of cardiac catheterization and Doppler echocardiography in the decision to operate in aortic and mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1026-1036.
 32. Taranta A, Metrakos J, Uchida I. Rheumatic fever in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 1959; 20: 778.
 33. Stanevicha V, Eglite J, Sochnevs A, Gardovska D, Zavadska D, Shantere R. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 340-346.
 34. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC et al. Presence of a non HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710-1716.
 35. Ayoub EM, Berrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986; 77: 2019-2026.

36. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991; 83: 1995-1998.
37. Murray GC, Montiel MM, Persellin RH. A study of HLA antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 652-656.
38. Carlquist JF, Ward RH, Meyer KJ, Huseybee D, Feolo M, Anderson J. Immun response factors in rheumatic heart disease: Meta-analysis of HLA-DR associations and evaluation of additional class II alleles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 452-457.
39. Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999: 216-241.
40. DiSciassio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J* 1980; 99: 635-658
41. Visentainer JE, Pereira FC, Dalalio MM, Tsuneto LT, Donadio PR, Moliterno RA. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population. *J Rheumatol* 2000; 27: 1518-1520.
42. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999; 99: 2784-2790.
43. Maharaj B, Khedun SM, Hammond MG, van der Byl K. HLA-A, B, DR and DQ antigens in Indian patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Jpn Heart J* 1997; 38: 663-668.
44. Bhat MS, Wani BA, Koul PA, Bisati SD, Khan MA, Shah SU. HLA antigen pattern of Kashmiri patients with rheumatic heart disease. *Indian J Med Res* 1997; 105: 271-274. (abstract)
45. Gu J, Yu B, Zhou J. HLA-DQA1 genes involved in genetic susceptibility to rheumatic fever and rheumatic heart disease in southern Hans. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1997; 36: 308-311. (abstract)
46. Afanasev II, Kadyrova RT, Iazdovskii VV. The HLA-associated immunological mechanisms in rheumatic involvement of the myocardium in Russian. *Ter Arkh* 1995; 67: 56-59. (abstract)
47. Koyanagi T, Koga Y, Nishi H et al. DNA typing of HLA class II genes in Japanese patients with rheumatic heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1349-1353.

48. Donadi EA, Smith AG, Louzada-Junior P, Voltarelli JC, Nepom GT. HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. *J Neurol* 2000; 247: 122-128.
49. Gerbase-DeLima M, Scala LCN, Temin J, Santos DV, Otto PA. Rheumatic fever and HLA complex. *Circulation* 1994; 89: 138-141.
50. Hafez M, El-Shennawy E, El-Ziyn M, Abo-El-Hasan S, Khashaba M. Presumptive evidence for an immunosuppressor susceptibility gene, linked to HLA, in rheumatic fever. *Dis Makers* 1987; 5: 177-185
51. Debaz H, Olivo A, Perez-Luque E et al. DNA analysis of class II alleles in rheumatic heart disease in Mexicans. *Hum Immunol* 1996; 49: 63.
52. Wiedebach W, Goldberg AC, Chiarella JM et al. HLA class II antigens in rheumatic fever: analysis of the DR locus by restriction fragment-length polymorphism and oligo-typing. *Hum Immunol* 1994; 40: 253-258.
53. Maharaj B, Hammond MG, Appadoo B, Leary WP, Phil D, Pudifin DJ. HLA-A, B, DR and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Circulation* 1987; 76: 259-261.
54. Sanyal SK. Long-term sequelae of the first attack of acute rheumatic fever during childhood. In Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (eds). *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1416-1440.
55. Majeed HA, Shaltout A, Yousof AM. Recurrences of acute rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1984; 138: 341-345.

EK I

Tablo 24. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar.

İsim	Dosya No	İsim	Dosya No
1 D.K.	176266	41 R.D.	7478
2 E.Y.	1112	42 O.Ç.	185128
3 E.B.	205141	43 R.S.	184879
4 H.A.	22195	44 S.K.	2858
5 G.T.	153834	45 M.Ç.	219984
6 G.B.	153979	46 G.Ş.	165767
7 K.A.	16963	47 M.Y.B.	189956
8 N.D.	106482	48 F.T.	74613
9 S.Ç.	187333	49 K.D.	91264
10 C.B.A.	104688	50 A.Ş.	89058
11 Ö.A.	12812	51 F.U.	6175
12 N.A.	167329	52 E.B.	22360
13 M.Ö.	2173	53 Y.B.	217290
14 V.S.	197061	54 E.M.	129087
15 Ö.F.Ç.	217174	55 B.U.	2089
16 A.Y.	164435	56 Z.B.	153981
17 A.U.	16560	57 N.B.	22201
18 F.T.	16774	58 Ö.U.	208050
19 B.A.	181085	59 S.Ş.	6385
20 Y.D.	153927	60 M.Y.	7492
21 B.A.	213682	61 B.Ü.	1474
22 İ.A.	124760	62 Ş.Ö.	2734
23 T.D.	24423	63 M.B.G.	218010
24 A.U.	15775	64 N.M.	153507
25 A.G.	176855	65 B.Ş.	197626
26 Z.B.S.	160122	66 K.Ç.	179856
27 M.Ö.	164024	67 S.Y.	218945
28 R.B.	165905	68 M.Ö.	192879
29 B.K.	135897	69 M.D.	12577
30 S.A.	128283	70 Ş.G.	15993
31 S.G.	22472	71 N.E.	209238
32 Y.Y.	197530	72 M.Ş.	15338
33 A.M.	15237	73 M.N.	2766
34 M.D.	15634	74 Y.E.İ.	167039
35 E.Ö.	167448	75 M.S.H.	72792
36 G.B.	22137	76 H.B.H.	2797
37 H.İ.Ç.	12623	77 A.K.	35118
38 A.B.	153738	78 S.A.	193737
39 M.S.S.	16574	79 F.Ç.	214988
40 A.A.	12537	80 A.A.	220562

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARDA
KLAS I VE KLAS II HLA ANTİJENLERİNİN DAĞILIMI

Dr. Selçuk Yazıcı

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 17/05/2000
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 22/09/2004
Uzmanlık Sınavı Tarih	: 22/09/2004
Tez Danışmanı	: Doç Dr. Naci Ceviz
Jüri Üyesi	: Prof Dr. Cahit Karakelleoğlu
Jüri Üyesi	: Prof Dr. Mehmet Taşyaran
Jüri Üyesi	: Doç Dr. Naci Ceviz
Jüri Üyesi	: Doç Dr. Mukadder Ayşe Selimoğlu
Jüri Üyesi	: Yrd Doç Dr. Metin İngeç
Anabilim Dalı Başkanı	: Prof Dr. Cahit Karakelleoğlu

Eylül 2004
ERZURUM