



**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROMATİZMAL KALP KAPAK HASTALIKLARI İLE SERUM HLA-
B27 VE TNF- α DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. M. AZMİ EYİOL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA CEMRİ**

**ANKARA
NİSAN 2013**



**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROMATİZMAL KALP KAPAK HASTALIKLARI İLE SERUM
HLA-B27 VE TNF- α DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. M. AZMİ EYİOL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA CEMRİ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2012-31 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
NİSAN 2013**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde önemli paya sahip olan ve bölümümüzün kurucu hocaları olan Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez' e, eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle yetişmemde büyük katkıları bulunan ve tez hazırlama dönemimde beni en iyi şekilde yönlendirerek tezimi tamamlamamı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye; Kardiyoloji asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği geçen bölüm başkanımız Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel, Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın, Prof. Dr. Adnan Abacı, Prof. Dr. H. Murat Özdemir, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu, Doç. Dr. Yusuf Tavil, Doç. Dr. Gülten Taçoy ve Doç. Dr. Asife Şahinarslan' a; tezimin laboratuvar ile ilgili işlerinde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Sevim Gönen' e; birlikte çalıştığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve eşlerine; birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum sağlık ekibimizdeki tüm teknisyen, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük çaba ve fedakarlıklar gösteren ve sonsuz destek veren babam Ahmet Eyiöl, annem Huriye Eyiöl ve kardeşim Çağnur Eyiöl' a, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili dostlarım Çağrı Yayla, Ata Bolayır, Selçuk Özkan, Burak Sezenöz, Serkan Ünlü' ye ve varlığı ile beni motive eden Mehmet Küçükseyan, Salih İlaslan ve Tuna Kayış' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. M. Azmi EYİÖL

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/03/2013

**BAŞKAN
İmza**

**Prof. Dr. Bülent BOYACI
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Prof. Dr. Rıdvan YALÇIN
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Prof. Dr. Mustafa CEMRİ
Gazi Üniversitesi**

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADB	: Anti-deoksiribonükleaz-B
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
APC	: Antigen presenting cell
ARA	: Akut romatizmal ateş
ASO	: Anti-streptolizin O
CRP	: C reactive protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilen-diamin tetraasetik asit
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	: European Society of Cardiology
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GAS	: Grup A Streptokok
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
Hs-CRP	: High sensitive C reactive protein
İL	: İnterlökin
JRA	: Juvenil romatoid artrit
MHC	: Major histocompatibility complex

NK	: Natural killer
PBB	: Peptid bağlama bölgesi
PCR	: Polymerase chain reaction
PsA	: Psöriatik artrit
ReA	: Reaktif artrit
RKH	: Romatizmal kalp hastalığı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TACE	: TNF- α converting enzyme
Tc	: T cytotoxic
TCR	: T cell receptor
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekroz factor
TNFR-1	: Tip I TNF reseptör
TNFR-2	: Tip II TNF reseptör
TRADD	: TNF reseptör assosiye ölüm domain
TRAF-2	: TNF reseptör assosiye faktör-2

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	71
4. BULGULAR	75
5. TARTIŞMA.....	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
7. ÖZET	95
8. SUMMARY	97
9. KAYNAKLAR.....	99
10. ÖZGEÇMİŞ.....	118

TABLÖLAR DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo 1: ARA tanısında Jones Kriterleri	28
Tablo 2: 2002-2003 DSÖ ARA ve RKH tanı kriterleri.....	29
Tablo 3: Yaşa göre normal ve üst sınır ASO ve ADB değerleri	39
Tablo 4: Romatizmal ateşin primer ve sekonder korunma ile önlenmesinde Amerikan Kalp Birliği tarafından önerilen antibiyotik rejimleri	44
Tablo 5: HLA ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiler	57
Tablo 6: Spondiloartrit grubuna giren hastalıklar ile HLA-B27 sıklığı	59
Tablo 7: Vaka ve kontrol gruplarının bazal özellikleri.....	76
Tablo 8: Vaka grubunun kapak tutulumuna göre dağılımı	76
Tablo 9: Mitral kapak tutulumunun HLA-B allelleriyle ilişkisi.....	79
Tablo 10: Aort kapak ile HLA-B allelleri, TNF- α ve hs-CRP arasındaki ilişki.....	80
Tablo 11: Mitral kapak alanı ile TNF- α ve hs-CRP arasındaki korelasyon	81
Tablo 12: Dünyada HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda risk faktörü olarak saptanan HLA subgrupları.....	85
Tablo 13: Ülkemizdeki HLA alt grupları ile ARA ve RKH ilişkisini araştıran çalışmalar.....	88

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Akut romatizmal ateş patogenezi etkileyen faktörler	17
Şekil 2. Akut romatizmal ateş fizyopatolojisi	27
Şekil 3. Kromozom 6' daki HLA gen bölgesi.....	54
Şekil 4. MHC Sınıf I ve II moleküllerinin şematik gösterimi	55
Şekil 5. HLA-B27 gen kodu.....	58
Şekil 6. Vaka ve kontrol grubunda ortalama hs-CRP düzeyi.....	77

1. GİRİŞ

Akut romatizmal ateş (ARA), etkeninin A grubu streptokokların olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülen, sıklıkla eklemleri ve kalbi, nadir olarak da merkezi sinir sistemi, deri ve deri altı dokusunu tutan, otoimmün bir hastalıktır (43).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ARA ve ARA'nın kronik sekeli olan romatizmal kalp hastalığı (RKH) günümüz dünyasının en önemli kardiyovasküler hastalık sebeplerinden biridir. Endüstrileşmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ARA ve RKH insidansında düşüş gösterilmiş olsa da, halen hem gelişmemiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkeler için bir halk sağlığı problemi olarak önemini korumaktadır (44). Romatizmal kalp hastalığı çocukluk döneminde edinilmiş kalp hastalıkları arasında en sık görülenidir (187).

Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı verilerine göre dünya genelinde 15,6 milyon kişinin RKH'dan yakındığı ve en az 3 milyonunun konjestif kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış gereksinimi olduğu tahmin edilmiştir(32,33). Her yıl dünya üzerinde 282 bin yeni RKH vakasının meydana geldiği ve yıllık olarak ARA ve RKH ilişkili 233 bin ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir (34,35).

Gelişmiş ülkelerde 20. yüzyılda ARA insidansının özellikle 1950 sonrasında belirgin olarak azaldığı ve şu an 1/100.000'nin altında olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise 1-150/100.000 arasında değiştiği bildirilmektedir (35,188,189). Ülkemizde kesin rakamlar elde olmamasına rağmen 1980'li yıllarda

yapılan bir çalışmada ARA insidansı 36,7/100.000 olarak bildirilmiştir (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda romatizmal kalp hastalığı prevalansı 2-10/1000 olarak bildirilmiştir (25,26).

Akut romatizmal ateş ve RKH hastalığı seyrinde sosyoekonomik ve çevresel etmenlerin dolaylı ancak önemli bir etkisi olduğu günümüzde bilinmektedir. Hastalığın akut Grup A streptokok(GAS) farenjiti sonrası bireylerin %0,3–3’ünde geliştiği gösterilmiş, hastalarda olası genetik temelli duyarlılığa dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (190,191). Aile ağacı çalışmalarında hastalıkta oluşan immün cevabın genetik olarak kontrol edildiği ve söz konusu genin Klas II “Human Leukocyte Antigen” (HLA) geni ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak değişik HLA-DR ve etnik gruplarda yapılan çalışmalarda ARA’ya duyarlılık ile Klas II HLA arasındaki ilişkinin oldukça değişken olabileceği ve özgün bir allelden ziyade bu lokalizasyonda veya yakınında bulunan bir duyarlılık geninin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (44).

HLA-B27 gen kodu, 6. kromozomun (6p) kısa kolu üzerindeki DNA’nın 3.6 megabazlık bir zincirinde yerleşen multipl genlerden oluşan MHC sınıf I bölgesinde yer almaktadır (151). Otoimmün bir hastalık olan ankilozan spondilitte (AS), HLA-B27’nin işlevine bakacak olursak, dört teoriyi dikkate almamız gerekecektir. Bunlar; aritrojenik peptid hipotezi, HLA-B27 homodimer formasyonu hipotezi, intrasellüler invazyon/öldürme farklılıkları hipotezi ve otoantijen olarak HLA-B27 hipotezidir (154-160). Bu hipotezlerde HLA-B27 molekülü uygun olmayan patolojik otoinflamatuvar aktiviteyi harekete geçirmektedir. Bu şekilde uygun olmayan ve yıkıcı CD4 (+) T helper hücreleri ve

T sitotoksik hücreler aktive olarak bu patogeneizde rol almaktadırlar (154-160).

TNF- α da bu otoinflamatuvar yanıtta önemli bir role sahiptir (174).

Otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilse de ARA'nın etyopatogenezi günümüzde de tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmamızda amacımız; HLA-B27 başta olmak üzere bağışıklık sistemi ile ilgili olduğu düşünülen diğer HLA tipleri ve TNF- α 'nın romatizmal kalp kapak hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığını irdelemektir. Romatizmal kalp kapak hastalığı olanlarda HLA-B27 ve diğer HLA tiplerindeki pozitifliği ve TNF- α düzeyini değerlendirmek; eğer anlamlı bir ilişki varsa bunun kapak darlığının ciddiyetine olan etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş

2.1.1. Tarihçe

Akut romatizmal ateş derin bir tarihi geçmişe sahip önemli bir hastalıktır. Eklem romatizması milattan önce 5. yüzyıldan beri bilinmektedir. Hipokrat, “Hastalıklar hakkında 4 kitap” eserinde akut romatizmal ateşi tanımlamıştır (1). Tarihte ilk kez romatizma terimini kullanan Guillaume de Baillon olmuştur. Thomas Sydenham 1686 yılında Sydenham Koresi’ni tarif etmiş ancak diğer bulgularla birlikteliği hakkında bir ilişki bildirmemiştir. Lancini valvüler vejetasyonları keşfederek 1707 yılında otopsi bulguları halinde yayınlamıştır. Boğaz enfeksiyonu ve ARA arasındaki ilişkiyi ilk kez Cheadle 1889 yılında bildirmiştir. Subkutan nodüllerin tanımı 1812’de ilk olarak Wellin tarafından yapılmış ve 1875 yılında Mavret tarafından etraflı olarak değerlendirilmiştir.

1878’de West ve 1879 yılında Goodhart çalışmalarında romatizmanın seyrinde miyokard tutulumu olduğunu ilk kez ortaya koymuşlardır. Aschoff cisimcikleri 1904 yılında Aschoff tarafından tarif edilse de Thelheimer ve Rothschild Aschoff nodüllerinin ARA tanısı için karakteristik olduğunu daha sonraları belirtmişlerdir.

Endokardit, plörezi, kore, perikardit, eksudatif eritem, subkutan nodul ve tonsillit gibi romatizmanın değişik ve farklı belirtileri Cheadle tarafından ele alınmış ve bunlar semptom olarak tanımlanmıştır. Cheadle’in bu yaklaşımı benzer

olarak daha sonra T. Duckett Jones tarafından ARA tanısı için kabul edilen major ve minor kriterlerde kullanılmıştır.

Penislinin 1940 yılında bulunması sonucunda ARA'dan etkin şekilde korunulmaya başlanılmıştır. Daha sonraları Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) dönemsel epidemik artışlarda ve Fransa'daki sporadik olgularda streptokoklara ait spesifik romatojenik tipler belirlenmiştir (2).

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan birçok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle karışıklığı önlemek amacıyla ilk kez 1945 yılında Jones tarafından tanı kriterleri ortaya konmuştur. Bu kriterler 1955 yılında Amerikan Kalp Derneği tarafından modifiye edilmiş, 1966 yılında DSÖ tarafından düzenlenmiş, son olarak ise 1992 yılında güncellenmiştir (3).

İkinci dünya savaşından sonra Hindistan ve diğer gelişmekte olan ülkelerde ARA prevalansının giderek arttığı görülmektedir. ABD'de 1950'lerde antibiyotiklerin elde edilmesindeki zorluklar sebebiyle yaklaşık 15.000 insanın ARA nedeniyle öldüğü bilinmektedir (4, 5, 6). ABD ve İngiltere'de 1950 ve 1951 yıllarında ARA'nın tedavisinde ACTH, kortizon ve aspirinin kullanılması ile birlikte ölüm oranlarında hafif bir düzelme sağlanmıştır (5). 1950 yılından bu yana ABD ve Batı Avrupa'da ARA insidansında belirgin bir azalma görülse de, gelişmekte olan ülkelerin halen önemli bir sorunudur (7). 1985 yılından beri ABD'nin bazı eyaletlerinde ARA olgularının sayısında beklenmedik ani artışların görülmesi, hastalığın henüz tam anlamıyla eradike edilemediğini hatırlatmış ve hekimlerin ARA'nın klinik ve epidemiyolojik özelliklerine yeniden eğilmesine

neden olmuştur. Ancak bu bölgelerde alınan önlemler ve profilaksi programları ile ARA prevelansında önemli oranda azalma sağlanabilmiştir (4, 8, 9). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki ARA'nın mortalite ve morbiditesi arasındaki farklılığın sadece artmış insidans ile ilgili olmayabileceği aralarındaki klinik özelliklerin farklılığından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir (10).

2.1.2. Tanım

Akut romatizmal ateş grup A beta-hemolitik streptokok (GABHS) enfeksiyonu sonrası geç dönem sekeli olarak ortaya çıkan, eklemler, kalp, merkezi sinir sistemi, derinin tutulumu ile karakterize multisistemik enflamatuvar bir hastalıktır (11). Hastalığın semptomları hastalık şiddeti ve tutulan sistemlere göre değişiklik gösterebilmektedir (12).

Akut romatizmal ateş gelişimi için A grubu streptokok enfeksiyonu geçirilmesi gerekmektedir. Streptokokal farenjit sonrası ARA gelişimi arasında 1-5 hafta arasında süren latent dönem bulunmaktadır (13, 14, 15). Latent dönem süresince hastalar asemptomatiktir. Latent dönemde streptokok enfeksiyonunun tetiklediği immünolojik reaksiyonlar sonucu genetik olarak duyarlı kişilerde tutulan organlara karşı immün reaksiyon geliştiği düşünülmektedir.

Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı patogenezinin anlaşılması yönünde yoğun bir çaba sarf edilmektedir; ama kesin bir patogenezye yazık ki tümüyle bilinmemektedir. Hastalık hakkındaki görüş birliği; hastalığın tedavi edilmemiş GAS farenjiti sonrası genetik olarak yatkın bireylerdeki otoimmün bir cevap olduğu yönündedir (15, 16).

Her ne kadar merkezi sinir sistemi, eklemler ve deri tutulumları görülse de bu organlarda kendini sınırlayan bir enflamatuvar süreç izlenir. ARA'nın kişide kalıcı hasar bırakan yönü kalp tutulumunun görülmesidir. ARA seyrinde kalp tutulumunun yaklaşık %50 vakada görüldüğü bildirilmektedir (17).

Akut romatizmal ateş tüm yaş gruplarında kazanılmış kalp hastalıklarının dünyada en sık sebebidir. Önlenebilen bir hastalık olmasına rağmen hayatın ilk 50 yılında görülen kalp nedenli ölümlerin başlıca sorumlusudur (18). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansında belirgin azalma görülmüş olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde hastalığın insidansının yüksekliği devam etmektedir (19). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansındaki düşüş; yaşam standartlarındaki iyileşmeye, sağlık hizmetlerinin gelişmesine, antibiyotiklere erişiminin ve kullanımlarının artmasına, streptokok enfeksiyonlarının azalmasına ve romatojen GAS suşlarının azalmasına bağlanmıştır (20, 21, 22, 23).

Ülkemizde ARA ve RKH görülme sıklığı yüksektir ancak hastalığa dair ülke genelinde yapılmış bir insidans çalışması bulunmamaktadır. 1980'lerde yapılan bir çalışmada hastalığın ülkemizdeki insidansı 36,7/100.000 olarak bildirilmiştir (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda romatizmal kalp hastalığı prevalansı 2-10/1000 olarak bildirilmiştir (25, 26). Ankara ve çevresinde 1975 yılında yapılan bir çalışmada, bölgedeki kümülatif prevalans 37/1000 olarak bildirmiştir. 1999'da yapılan bir başka çalışmada bu oranın 10 kat kadar azaldığı gösterilmiştir (21, 27).

2.1.3. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş atağından önce bu atağı tetikleyen; iyi tedavi edilmemiş A grubu streptokoksik farenjit enfeksiyonu vardır (7). Grup A beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu ile ARA gelişimi arasındaki epidemiyolojik ilişki ilk olarak 1889 yılında Cheadle tarafından bildirilmiş ve günümüzde etraflıca aydınlatılmıştır (28). ARA gelişimi sürecindeki ilk durum GAS farenjitidir. ARA görülme sıklığı üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklıkla görüldüğü kış ve ilkbahar aylarında artmaktadır. Ancak dünyadaki en yüksek ARA insidansı ve RKH prevalansı bulunan popülasyonlardan biri olan Avustralya'daki Aborjinler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; GAS boğaz kolonizasyonunun ve GAS farenjiti kliniğinin nadir olduğu, GAS sonucu oluşan deri enfeksiyonunun oldukça sık (yıl boyunca çocukların %50-70'inde) görüldüğü bildirilmiştir. Aborjin popülasyonu ve diğer kimi yüksek ARA insidansı bulunan popülasyonlarda farenjitten ziyade GAS ile oluşan deri enfeksiyonunun ARA gelişimini tetikleyebileceği öne sürülmüşse de (29) bu görüş henüz geçerliliğe kavuşmamıştır.

Akut Grup A streptokok farenjitinin uygun tedavisinin yapılmaması epidemiyolojide önemli rol oynamaktadır. İkinci Dünya Savaşı zamanı, Rammelkamp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar penisilin ile farenjitin tedavi edilmesinin ARA'yı önlenebileceğini ortaya çıkarmıştır (30). Çalışmalar sonucunda, GAS farenjiti ile ARA arasındaki ilişki evrensel olarak kabul edilmiş ve gelişmiş ülkelerde primer ve sekonder profilaksi çalışmaları yürütülmeye

başlanmıştır. ARA sıklığı tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş GAS farenjiti sonrasında %3, geçirilmiş ARA varlığında %50 olarak bildirilmiştir (31).

Dünya üzerinde 15,6 milyon kişinin RKH' dan yakındığı ve en az 3 milyonunun konjestif kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatması gerektirdiği tahmin edilmektedir (32, 33). DSÖ'ye göre her yıl dünya üzerinde 282.000 yeni RKH vakasının meydana geldiği ve yıllık olarak ARA ve RKH ile ilişkili 233.000 ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir (34, 35). ARA pik insidansı 5–15 yaş arasında olup 4 yaşından önce ve 50 yaşından sonra nadirdir (31, 36). Yapılan bir değerlendirmede 5 yaşından önce ilk atak görülme oranının %5 olduğu, 2 yaşından önce hastalığın görülmediği bildirilmiştir (37). Ülkemizde yapılan bir çalışmada romatizmal ateş atağının en sık olarak 11-12 yaşlarında görüldüğü bildirilmiştir (38).

Birçok popülasyonda, ARA insidansı, kızlarda erkeklerden yüksektir. Ancak bu farklılığın doğuştan gelen bir duyarlılığa mı; çocuk büyürken GAS'lara daha fazla maruz kalınmasına mı; çeşitli toplumlarda kızların medikal hizmetlere ulaşımının azalmış olmasına mı, bağlı olduğu açık değildir (36). Ülkemizde yapılan 1982–2001 yıllarını kapsayan bir çalışmada ARA insidansında kız ve erkek cinsiyeti arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (38).

Akut romatizmal ateş görülme sıklığının Yeni Zellanda'daki Pasifik ve Maori ada halkında ve Avustralya Aborjin halkında yüksek olduğu bildirilmiş olsa da etnik durum ile insidans ilişkisi tanımlanmamıştır (39-42). Aynı ülkedeki farklı etnik gruplarda görülen ARA insidansı farkı sosyoekonomik durum ile ilişkilendirilmiştir (43).

Tedavi edilmeyen GAS farenjiti vakalarında hastalık, havaya karışan ağız sekresyonu ve burun akıntısı ile olmakta, bulaşma kişiler arası yakın mesafelerde artmaktadır. Okul ve ev yaşantısı bulaştırıcılıkta önemli çevrelerdir. ARA gelişimi için diğer risk faktörleri arasında; hijyenik olmayan yaşam koşulları, beslenme ve medikal bakıma erişim yetersizliği bildirilmektedir (36). Bu dönemde yetişkinlerde ARA görülmesi; yüksek risk taşıyan okul çağındaki çocukların ailelerini, askerlik gibi kalabalık ortamda yaşayanları, toplu taşıma aracı kullananları kapsamaktadır.

Dünya sağlık örgütü verilerine göre; ARA ve ARA'nın kronik sekeli olan RKH günümüz dünyasının en önemli kardiyovasküler hastalık sebeplerindendir. Endüstrileşmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ARA ve RKH insidanslarında düşük gösterilmiş olsa da Grup A streptokok farenjitinin bu kardiyovasküler sekeli halen hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için medikal ve halk sağlığı problemidir (44). ABD'de bazı bölgelerde yıllık insidans 0,5/100.000 gibi düşük seviyelerde saptanmıştır. Ancak halen bazı az gelişmiş ülkelerde bu oran 282/100.000 gibi yüksek düzeyde seyretmektedir (43).

Ülkemizde ARA ve RKH hakkında ülke genelinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır ve yapılan çalışmalar sınırlı kapsamdadır. Beyazova ve arkadaşlarının 1970–73 yılları arasında yaptıkları çalışmada ARA insidansını 56,5/100.000 olarak, 1988'de ise 36,7/100.000 olarak bildirmişlerdir (24). Ankara ve çevresinde 1975 yılında yapılan bir çalışmada bölgedeki kümülatif prevalans 37/1000 olarak bildirmiş; 1999'da yapılan bir başka çalışmada bu oranın 10 kat

kadar azaldığı gösterilmiştir (21, 27). Bu azalma değişen sosyoekonomik koşullara ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşmasına bağlanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde ARA ve RKH insidansında 20. yüzyılda büyük düşüş görülmüştür (36). Antibiyotik öncesi dönemdeki düşük yaşam koşullarındaki düzelme ile ilişkilendirilmiştir. Hastalık insidansı ile ilişkili yapılan çeşitli çalışmalarda yoksullukla ilişkili özelliklerden kalabalık yaşamın, GAS enfeksiyonu yayılımına katkıda bulunduğundan ARA insidansında en önemli yere sahip olduğu bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde son 40 yılda görülen ARA insidansındaki azalmaya medikal bakıma ulaşılabilirliğin artışı ve antibiyotik kullanımının etki ettiği bildirilmektedir. ARA insidansında görülen düşüşün sebeplerinden birisi de, yaygın GAS suşlarının “romatojenik” özelliklerini kaybedip, “non-romatojenik” değişime uğramasıdır (43).

2.1.4.Etyoloji

Akut romatizmal ateş ve RKH patogenezi tam olarak belli olmasa da ARA ve RKH’nın duyarlı konakta, spesifik bakteriyel epitoplara karşı gelişmiş aşırı bir immün cevap olduğu aşıkardır.

2.1.4.1. Mikroorganizma

Streptokoklar, doğada oldukça sık görülen, oval şekilli, gram pozitif, kültür ortamında zincir şeklinde üreyen bakterilerdir. Streptokoklar çevresinde sitoplazmik zar ve hücre duvarı olan bir yapıya sahiptir. Hücre duvarı bakteri dış

yüzeyini oluşturan bir kapsül tarafından çevrelenmiştir. Hyaluronik asit yapındaki bu kapsül fagositoza direnç sağlamaktadır (45).

Streptokoklar eritrosit üzerinde yaptıkları reaksiyona göre genel olarak sınıflandırılmışlardır. Bakteri kolonisi etrafında tam hemoliz görülmesi ile beta hemolitik streptokoklar, kısmi hemoliz yapan alfa ve hemolitik olmayan gama suşlarından ayrılmaktadır.

Beta-hemolitik streptokoklar, Lancefield tarafından patojenin hücre duvarında bulunan gruba özgü polisakkarite (Lancefield karbonhidrat C) göre gruplara ayrılmıştır (46). Günümüzde A'dan T'ye kadar sınıflandırılmış 20'den fazla grup tanımlanmıştır. A grubu streptokoklar basitrasın duyarlılıkları ile de diğer gruplardan ayırt edilebilirler.

B, C, G ve F grubu streptokokların farenjit yaptığı ve konakta immün cevabı tetiklediği ancak ARA veya RKH etiyolojisinde yer almadıkları bilinmektedir (44). Beta hemolitik streptokokların tüm serogruplarının prevalansı coğrafi değişim göstermektedir. Birçok tropikal ülkede asemptomatik çocukların boğaz floralarında %60–70 oranında serogrup C ve G saptandığı, ılıman kesimlerde ise %50–60 oranı ile grup A hakimiyeti görüldüğü bildirilmiştir. ARA ve RKH gibi süperatif olmayan sekeller, sadece grup A streptokoklar ile olan üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülmektedir.

İnsanlar Grup A streptokoklar için doğal bir rezervuardır. GAS oldukça bulaşıcı olup enfekte eden serotipe karşı özgün bağışıklığı olmayan tüm yaş gruplarındaki kişilerde enfeksiyon oluşturabilir (43). Üst solunum yolu enfeksiyonlarının ve impetigonun sık görülen bir etkeni olan GAS, bakteriyemi,

streptokokkal toksik şok, nekrotizan fasiitis gibi invazif hastalıklar da oluşturabilmektedir (12). Bu tip invazif hastalıkların insidansı çok genç ve yaşlılarda en yüksektir. İnvazif GAS enfeksiyonları için suççuğu enfeksiyonu çocuklarda en sık tanımlanan risk faktörü olup diğer risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, HIV (*human immunodeficiency virus*) enfeksiyonu, intravenöz ilaç kullanımı, kronik pulmoner ve kardiyak hastalıklar bildirilmiştir (43).

Grup A streptokokların sahip olduğu hücre duvarının temel yapısını, tüm gram pozitif bakterilerde olduğu gibi peptidoglikan tabakası oluşturur (12). Ancak GAS'larda peptidoglikan tabakada, A grubu için spesifik üç tip antijen vardır; N-asetilglukozamin, N-asetilmuramik ve oligopeptid antijenler. Üç tabakadan oluşan hücre duvarının en dış tabakasında antijenik özellikte proteinler (M, T, R) bulunmaktadır.

Grup A streptokoklar organizmanın hücre duvarı ve fimbriyasında bulunan M protein adlı bir yüzey proteinine sahiptirler. M proteini çift alfa sarmal yapısında bir moleküldür ve memelilerdeki tropomiyozine fizikokimyasal olarak oldukça benzerlik göstermektedir (12).

M proteininin mikroorganizmayı fagositozdan kormakta ve virülanstan sorumlu en önemli etmen olmaktadır (47). Bu proteine göre yapılan sınıflama neticesinde 80'den fazla alt grup saptanmıştır (48). ARA salgınları ile bazı M tipleri arasında ilişki saptanmış olup ARA ile daha az ilişkili bulunan tiplerden farklı olarak bu M tipleri romatojen olarak adlandırılmıştır (19). Romatojen olarak adlandırılan suşlar arasında M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 bildirilmiştir (12). M proteinini kodlayan *emm* geni yokluğunda, streptokokların hızlı fagositozuna yol

açtığı saptanmıştır (49, 50). M proteini antifagositik aktivitesini kompleman regülatör protein faktör H ve fibrinojene bağlanarak gerçekleştirmektedir (51).

Grup A streptokoklar hemen tüm dokularda enfeksiyon oluşturalırseler de organizma enfeksiyon yeri olarak en sık boğazı ve deriyi tutmaktadır (19). M proteininin serotiplendirilmesi GAS enfeksiyonu epidemiyoloji çalışmalarına katkı sağlamıştır. Çeşitli GAS enfeksiyon hastalıklarının özgün M tipleri ile ilişkili olduğu bildirilmiş; farenjit ile ilişkili M tiplerinin nadiren deri enfeksiyonlarına yol açtığı, deri enfeksiyonları ile ilişkili M tiplerinin de nadiren farenjite neden olduğu bildirilmiştir.

M proteini koruyucu antikor üretimini uyarmaktadır. Oluşan antikorlar tipe özgü olup homolog bir M tipi enfeksiyonuna karşı koruyucudur. GAS'lar önceden oluşmuş spesifik Anti-M antikorları varlığında fagositoza karşı savunmasız hale gelir ve kolaylıkla fagosit edilir. Belirli bir M proteinine karşı oluşan koruyucu antikor, diğer M tiplerine karşı bağışıklık sağlamamaktadır. Bu nedenle çocukluk ve ergenlik döneminde değişik tiplerle ilişkili GAS enfeksiyonu sıkça görülmektedir. Erişkin yaşa doğru insanlar tabiatıta sık bulunan tiplere karşı çoğunlukla bağışıklık kazanmıştır ancak doğadaki serotip sayısının fazla olması nedeni ile total bağışıklık kazanılıp kazanılmadığı şüphelidir (43).

Bazı GAS suşlarının diğer suşlardan daha yüksek oranda akut romatizmal ateşe neden olduğu bilinmektedir (52, 53). Yapılan çalışmalarda romatojenite özelliğinin özgün M proteinleri taşıyan mikroorganizmalara özgü olduğu değerlendirmesinde bulunulmuştur. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ARA'nın endemik olduğu kimi bölgelerde klasik olarak romatojen M suşları dışındaki

streptokok suşları etken olarak saptanmıştır (54, 55). Romatojen suşlar arasında M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 bildirilmiştir (12). Farenjit oluşturan bu serotipler, pyoderma ve akut glomerülonefrit ile seyreden M serotipleri olan 2, 49, 57, 59, 60 ve 61 gibi opasite faktörü oluşturmazlar (13, 14, 15).

Grup A streptokokların sitoplazmik membranı ve hücre duvarı komponentleri ile kimi insan dokuları arasında moleküler benzerlikten dolayı çapraz reaksiyonlar görülmektedir (56). ARA'lı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslar, kalp kapağı fibroblastları, bazal ganglion nöronları, çeşitli bağ doku yapıları, timüs ve lenfositlere karşı otoantikörler saptanmıştır (57).

Grup A streptokoklar, sellüler veya ekstrasellüler olarak immün cevabı etkileyerek spesifik antikor yapımını uyaran çeşitli enzim ve toksinler oluşturabilmektedir (58). Bu virülans faktörleri arasında bulunan streptokokal pirojenik ekzotoksin A, B ve C; kızıldaki döküntüden sorumludur. Streptokokal pirojenik ekzotoksinlerin aksine, çoğu streptokokal enzim ve toksinlerin insanlardaki hastalıktaki rolleri aydınlatılamamıştır. Antijenik yapıda olup enfeksiyon sonrası antikor oluşumunu stimule eden ve oluşan antikorların ölçümünün, son dönemde geçirilmiş streptokokal enfeksiyonunun kanıtlanmasında kullanışlı olduğu ekstrasellüler komponentler de bulunmaktadır (43).

Streptolizin (Hemoliz) : GAS tarafından iki tip hemolizin oluşturulmaktadır; streptolizin S ve streptolizin O. Sadece streptolizin O antijenik özellik taşır. Streptolizin O sitolitik olup, biyolojik özellikleri arasında eritrositlerin, ökaryotik hücrelerin ve lökositlerin lizisi bulunmaktadır. Toksine

karşı vücutta anti streptolizin O antikor (ASO) gelişmektedir. ASO testi, GAS antikor testleri arasında en iyi standardize edilmiş, en sık kullanılan testtir. ASO'nun konakta koruyucu rolü bulunmamaktadır (58).

Deoksiribonükleaz: GAS tarafından oluşturulan deoksiribonükleazlar A, B, C, D olmak üzere dört ayrı tiptedir (59). Deoksiribonükleaz B, streptodornaz olarak da bilinmekte olup, sadece beta-hemolitik GAS tarafından oluşturulur ve oluşan immün yanıtta önemlidir (60).

Streptokinaz (Fibrinolizin): Plazminojeni plazmine çevirir ve fibrinolitik özelliklere sahiptir (61). İmmunojenik bir enzimdir ancak anti-streptokinazın günümüzde streptokok enfeksiyonu tespitinde yaygın kullanımı bulunmamaktadır.

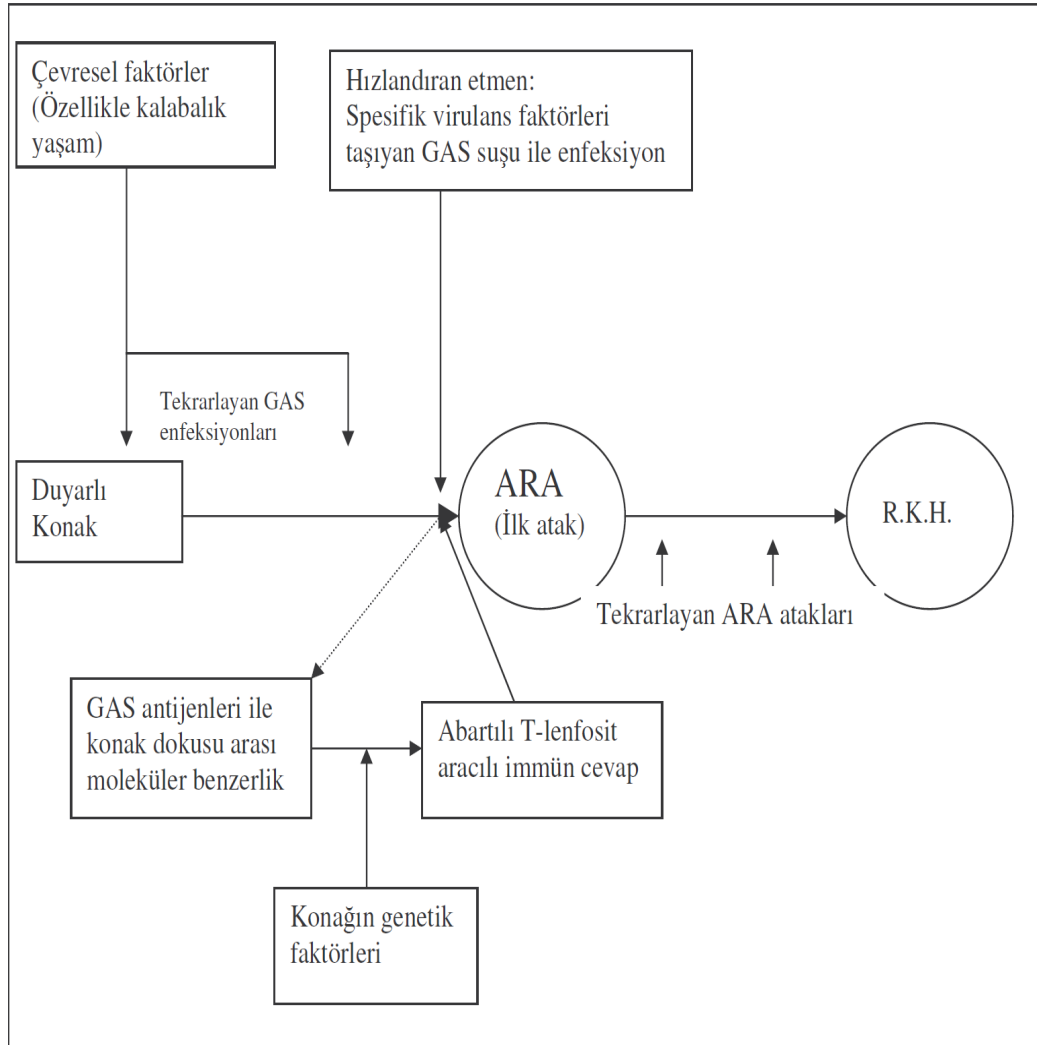
Hyaluronidaz: Enzim, bağ dokunun önemli bileşenlerinden hyaluronik asiti yıkması sebebi ile enfeksiyonun yayılmasına yardım eder.

Difosfopiridin nükleotidaz: Mikroorganizmanın lökositleri öldürme yeteneği ile ilişkilidir (60).

Ek olarak, organizmanın oluşturduğu enzimler arasında streptokkal esteraz, nikotinamid adenin dinükleotidaz da bulunmaktadır. Kültür ortamında apolipoprotein opasite faktörü oluşturma özelliklerine göre GAS'lar iki gruba ayrılmaktadır. Sınıf I organizmalarda bu faktör bulunmamakta, sınıf II organizmalar ise opasite faktörü oluşturmaktadır. Sınıf I organizmalar farenks enfeksiyonları ve sekeli olan ARA, sınıf II organizmalar ise deri enfeksiyonları ve akut glomerülonefrit kliniği ile sıklıkla ilişkili olarak bildirilmiştir (19).

2.1.5. Patogenez

Akut romatizmal ateş ve RKH patogenezi tam olarak aydınlatılamamışsa da Şekil.1’de görüldüğü gibi; streptokokal virülans faktörlerinin, kişi duyarlılığının, abartılı bir immün cevabın ve doku hasarının patogeneizde rol oynadığı açıktır (36).



Şekil 1. Akut romatizmal ateş patogenezi etkileyen faktörler (36).

Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığının patogenezin halen net olarak aydınlatılamamasının en önemli sebeplerinden biri hastalığın hayvan modelinin oluşturulamamış olmasıdır. Patogeneze yönelik çeşitli teoriler öne sürülmüş ve ancak iki tanesi ciddiye alınmıştır; sitotoksisite teorisi ve immunolojik teori.

Sitotoksisite teorisinde, GAS tarafından oluşturulan bir toksinin ARA ve RKH patogenezinde yer aldığı öne sürülmektedir. Grup A streptokoklar memeli kalp hücreleri için toksik olan çeşitli enzimler oluşturmaktadır. Örneğin, streptolysin O doku kültüründeki memeli hücrelerine doğrudan sitotoksik etki göstermektedir. Sitotoksik teoriyi öne sürenlerin çoğu bu enzime odaklanmıştır. Sitotoksisite teorisinin başlıca sorunlarından biri; GAS farenjitisi ile akut romatizmal ateş atağı arasındaki latent dönemi açıklayamamasıdır.

Akut romatizmal ateş ve RKH oluşumunda immün aracılı patogenezi öne süren immünolojik teori, ARA ile immünopatojenik süreçlerle oluşan hastalıklar arasındaki benzerlik ve GAS farenjitisi ile ARA oluşumu arasındaki latent dönem varlığına dayanılarak öne sürülmüştür. GAS komponentlerinde bulunan geniş ölçüdeki antijenite ve memeli hücreleri ile GAS komponentleri arasındaki immünolojik çapraz reaktivite hipotezi destekler niteliktedir (43).

2.1.5.1. Streptokokal virulans

Grup A streptokokların çeşitli yapıları ile spesifik memeli hayvanların dokuları arasında paylaşılan ortak antijenik belirteçler bulunmaktadır. Çapraz reaktivite ilk olarak streptokok hücre duvarı ekstresi ile yapılan çalışmalarda

gösterilmiştir. Kaplan ve arkadaşları 1962 yılında yaptıkları çalışmalarda; streptokok hücre duvarı özütü ile immünize edilen tavşanlarda gelişen antikorların, RKH nedeni ile ölenlerin miyokard dokusuna bağlandığını göstermişlerdir (62, 63).

Akut romatizmal ateş ve RKH yalnızca A grubu beta hemolitik streptokoklarca oluşturulan enfeksiyon sonucu görülmektedir. Ayrıca belirli M tipi grup A streptokokların romatojenik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Bu serotipler genellikle yoğun kapsülle çevrelenmiş olup, M proteininden zengin, iri, mukoid koloniler oluşturmaktadırlar (44). M proteininin çeşitli alt tipleri (M1, M5, M6, M19) insan miyozin ve tropomiyozini ile ortak epitoplar içermektedir (43) ve miyokard hücreleri ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir.

Streptokok kapsülünde bulunan hyaluronidat, eklem dokusunda bulunan hyaluronik asit ile aynı molekül yapısındadır. GAS kapsülünde bulunan N-asetilglukozamin, insan kalp kapağında yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Streptokok protoplast membranı ile subtalampus ve kaudal nukleustaki nöronlar arasında çapraz reaktivite saptanmıştır (19).

2.1.5.2. Konak duyarlılığı

Akut streptokokal farenjit geçiren hastaların %0,3–3’ünde, sürecin sonunda niçin akut romatizmal ateşe ilerlediği sorusunun cevabı olarak, ARA için genetik olarak belirlenen konak duyarlılık faktörleri geniş bir biçimde çalışılmıştır (25, 26). Romatizmal ateşin bazı ailelerde daha sıklıkla görülmesi de romatizmal ateşe genetik yatkınlığı akla getirmektedir (64). Ülkemizde yapılan bir çalışmada,

609 ARA vakasının % 12,5 kadarında pozitif aile hikâyesi varlığı bildirilmiştir (38).

Daha önceki çalışmalarda ARA ve RKH patogenezi ile özgün genetik belirteçler ilişkilendirilmiştir. Soy ağacı çalışmalarında hastalıkta oluşan immün cevabın genetik olarak kontrol edildiği ve söz konusu genin Klas II HLA geni ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır ancak farklı HLA-DR subgrupları ile değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda akut romatizmal ateşe duyarlılık ile Klas II HLA arasındaki ilişkinin oldukça değişken olabileceği ve özgün bir allelden ziyade bu lokalizasyonda veya yakınında bulunan bir duyarlılık geninin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (44).

HLA geni ile ilgili olarak daha önce yapılmış çalışmalarda; DR4 beyaz ırkta, DR2 Afrikan-Amerikalılarda (65), DR1 ve DRw6 Güney Afrikalı ARA vakalarında (66), DR3 Hindistan'daki (67), DQw2 Asyalı ARA hastalarında daha sık saptanmıştır (68).

HLA ile ARA ve RKH arasındaki ilişkinin araştırıldığı eski çalışmalarda tutarlı bulgular saptanamamıştır. Bu durum, eski çalışmaların moleküler tiplendirme yerine serolojik tiplendirme çalışmalarına dayanmasına ve analiz edilen ARA ve RKH vakalarının klinik modellenmesinin heterojen olmasına başlanmıştır.

Guedez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MHC Klas II ile ARA ve RKH ilişkisini tekrar araştırmışlardır (69). Hastaları sadece mitral kapak tutulumu (mitral darlık ve yetmezlik) olanlar gibi daha belirli gruplara ayırmışlardır. Mitral kapak tutulumu bulunan Mısırlı hasta grubu HLA Klas II moleküler analizi ile

değerlendirilmiş, hasta grubunda kontrol grubuna nazaran DRB1*0701, DQA1*0201 allelleri ve DRB1*0701-DQA1*0201 ve DRB1*13-DQA1*0501-3-DQB1*0301 haplotiplerinde anlamlı artışlar görüldüğü bildirilmiştir. Verilerde, bazı Klas II allelleri ve haplotiplerinin romatizmal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu, bu ilişkinin homojen klinik tabloya sahip hastalar arasında yapılan analizlerde daha güçlü ve tutarlı olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, DRB1*0701, DR6 ve DQB1*0201 haplotiplerinin mitral kapak hastalığına duyarlılık sağladığı ve değerlendirilen vakaların çoğunlukla mitral kapak hastalığı olduğu Güney Afrika (66), Türk (70), Meksika (71), ve Japonya (72) çalışmalarının sonuçları ile benzer olduğu yönündedir.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda, 1992 yılında Khosroshahi ve arkadaşları DR4 ile kardit arasında anlamlı ilişki saptandığını (73), 1993 yılında Özkan ve arkadaşları DR3, DR7 ve DRB16’ nın RKH gelişimi ile ilişkili olduğunu (70), 1993 yılında Ölmez ve arkadaşları HLA A10 ve B35 ile romatizmal ateş arasında anlamlı ilişki bulunduğunu, HLA A10 ve DRw11’in kalp tutulumu olan vakalarda kalp tutulumu olmayanlara nazaran anlamlı olarak artmış bulunduğunu (74), 2005 yılında Hallioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DQA1 allelinin Türk çocuklarında romatizmal ateşe karşı koruyucu faktör olduğunu (75), 2006 yılında Kudat ve arkadaşları HLA Klas II allelleri DRB1*13, DRB5 ve DRB3’ün romatizmal kapak hasarına karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir (17).

Romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığına duyarlılık ve koruyuculuk sağlayan HLA allelleri toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir. ARA ve RKH duyarlılığına sebep olabilecek MHC dışındaki genetik faktörler de

alışılmıştır. RKH ile dolaşında yüksek konsantrasyonda “mannoz bağlayan lektin” salgılanmasından sorumlu genotipler arasında ilişki bildirilmiştir (76). RKH gelişimi ile “transforming growth factor-beta 1 gene C-509T” T869C alleli arasında ilişki bildirilmiştir (77). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, ARA duyarlılığı ile immünglobulin gen polimorfizmi ilişkisi bildirilmiştir (78).

Guilherme ve arkadaşlarının çalışmalarında, ARA ve RKH olan vakalarda, M5 peptide karşı oluşan T lenfosit klonlarının özellikle mitral kapak olmak üzere tüm kalp kapaklarını kapladığını saptamışlardır. Th1 CD4+ T lenfositlerin, RKH gelişiminde ve streptokok enfeksiyonu rekürrensleri sonucu kalp lezyonları gelişiminde önemli olduğu bulunmuştur (79).

Hernandez-Pacheco ve arkadaşları Meksikalı romatizmal kalp hastalarında bazı TNF-alfa allellerinin sıklığında artış saptamışlardır (80). TNF-alfa geni altıncı kromozomda HLA-B ve HLA-DR arasında yer almaktadır.

Akut romatizmal ateş ve RKH’ya yatkınlık açısından özgün bir B lenfosit alloantijeni tanımlanmış ve önemli bir gelişme sağlanmıştır. Zabriskie ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, HLA olmayan ve D8/17 olarak bilinen bir B lenfosit belirteci tanımlamışlardır. Monoklonal D8/17 antikorunun ARA yks olan vakaların B lenfositlerine %33-40 arasında reaksiyon verdiği, kontrol grubunun B lenfositlerine ise %5-7 gibi düşük düzeyde bağlandığı bildirilmiştir (64, 81). ARA hastaları ve ARA hikayesi olan kişilerin B lenfositlerinin yüksek oranda D8/17 eksprese ettiği, bu kişilerin birinci derece akrabalarında orta derecede eksprese edildiği ve kalıtsal bir duyarlılığı gösterdiği ne sürülmektedir (64). D8/17 antikoru B lenfosit yüzeyindeki HLA olmayan bir proteine

bağlanmakta, insan kalp, iskelet ve düz kasları ve rekombinant streptokokal M proteini ile çapraz reaksiyon vermekte, D8/17 antijeninin B lenfosit yüzeyine GAS bağlanma yeri olarak davrandığını düşündürmektedir (82). ARA ve RKH ile D8/17 ekspresyonuna ilişkin dünya genelinde yapılan çalışmalarda (Kuzey Amerika, Karayipler, İsrail, Rusya, Meksika ve Şili çalışmalarında) güçlü ilişki olduğu saptanmıştır (64, 68, 83). Başka bir çalışmada D8/17 eksprese eden B lenfosit oranı ile ARA arasında ilişki saptanmamıştır (84). Hindistan'da yapılan başka bir çalışmalarda, Hintli hastalarda B lenfositleri için geliştirilen farklı monoklonal antikorların (PG-12A, PG-13A ve PG-20A), ARA ve RKH'yı kontrollerden ayırt etmede D8/17'den daha başarılı olduğu bildirilmiştir (85, 86).

2.1.5.3. Doku hasarı

Akut romatizmal ateşe neden olan otoimmün cevabın, GAS üzerindeki epitoplar ile özgün insan dokuları arası moleküler benzerlik tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (12, 87). Ancak çapraz-reaksiyonun ve polispesifik antikorların rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

M proteini ile miyozin arasındaki yapısal ve immunolojik benzerlik nedeni ile bu benzerliğin RKH gelişiminde önemli olduğu görülmektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda streptokokal M proteini veya seçilmiş M protein fragmanları ile immünize edilmiş ratlarda miyokardit gelişimi bildirilmiştir (88, 89). Romatizmal kalp hastalarının CD4⁺ T lenfositleri M proteini ve kalp dokusu antijenlerine cevap olarak prolifer olmaktadır (90).

Diğer çapraz reaksiyonlar ise; streptokokal kapsülün hyaluronik asit yapısı ile eklem kartilajı arasında, streptokokal N-asetil glukozamin ile valvüler glikoprotein arasında ve streptokokal protoplast membran ile subtalamik ve kaudat nukleuslar arasındadır (31).

Kalp kapak hastalığı, kardiyak morbidite ve mortalitenin sıklıkla sorumlusudur. Kapak dokusunda miyozin yoktur ve muhtemelen kapağa ilk hasarı, kapaktaki alfa heliks sarmalı yapısındaki laminin varlığı nedeni ile miyozin ve M proteinine karşı aktif olan T lenfositler vermektedir (91). Ayrıca kalp kapağı dokusuna karşı oluşan antikorların, GAS N-asetil glukozamin ile çapraz reaksiyon verdiğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır (87, 92). Kalp kapağı hasarının ilk aşamada sorumlusunun antikor mu, hücre aracılı immunolojik cevap mı olduğu kesin olmasa da, sonraki hasarın T lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu sonucunda görüldüğü düşünülmektedir (66, 87, 93).

2.1.6. Patoloji

Akut romatizmal ateşte enflamatuvar reaksiyon bağ dokusunda özellikle kan damarları etrafında olmaktadır. Gelişen patolojik süreç ikiye ayrılır.

İlk önce patolojik süreç eksudatif, dejeneratif ve inflamatuvar özellik gösterir. T ve B lenfositler, makrofaj ve mast hücrelerinden oluşan hücre infiltrasyonu görülür. Kollajen liflerde parçalanma ve ödem oluşur. Eozinofilik granüler materyallerden saçılan depozitler esas maddeyi oluşturur. Fagositik hücrelerin serbest oksijen radikalleri üreterek kardiyak hastalık patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (94). Bu eksudatif, dejeneratif ve inflamatuvar

lezyon, akut romatizmal ateşin geçici belirtilerine katkıda bulunur ve anti-enflamatuvar tedaviye iyi yanıt vermektedir. Bu erken faz 2–3 haftada sonlanmaktadır.

İkinci patolojik süreçte, proliferatif bir lezyon olan Aschoff nodülleri varlığı ile karakterizedir. Aschoff nodülleri anti-enflamatuvar tedaviye yanıtıdır. Bu patognomonik lezyon, merkezinde avasküler fibrinoid veya nekrotik bölge ve etrafında rozet şeklinde yerleşmiş bazofilik sitoplâzma ve polimorf nukleuslarla karakterize dev hücre infiltratlarından oluşmaktadır ve aylarca ya da yıllarca sürmektedir. Aschoff nodülleri miyokardın herhangi bir yerinde görülebilmekle beraber, genellikle interventriküler septum dokusunda, sol ventrikül duvarında ve sol atriyal appendikste görülmektedir (31, 95, 96).

Romatizmal ateşin akut atağı, kardit mevcudiyetinde, belli bir ölçüde miyokarditi de içermektedir (19). Akut romatizmal ateş seyrinde görülebilen miyokardit, Aschoff nodüllerine ek olarak interstisyel ve miyokardiyal hücre hasarını da içermektedir. İnterstisyel miyokarditler romatizmal aktivite sırasında kalp yetmezliği patogenezinde önemli bir komponent olabilir.

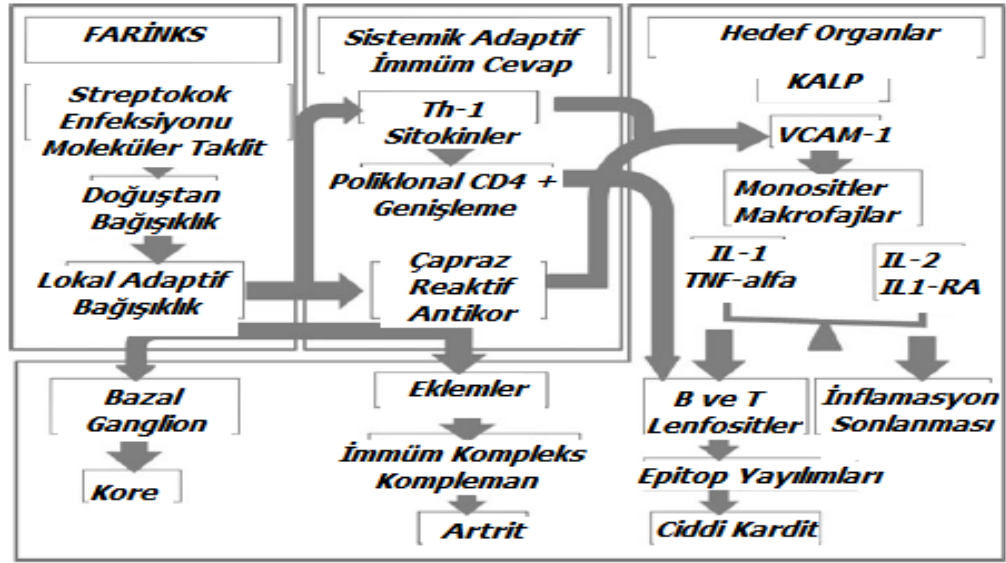
Akut romatizmal ateşte kalbin tüm tabakaları tutulabilmekle beraber sıklıkla endokard ve miyokard tutulumu görülmektedir. Şiddetli miyokard tutulumu vakalarında perikardit de görülebilmektedir. ARA'da endokard ve miyokard tutulumu olmaksızın perikard tutulumu görülmemektedir. Kalpte endokard tutulumu ile valvüler lezyonlar, perikard tutulumu ile visseral ve seröz yüzeylerin fibrinöz eksuda ile çevrilmesi ve perikardiyal boşlukta değişik

miktarlarda serofibrinoz sıvı birikimi ile seyreden perikardit oluşmaktadır (31, 95).

Endokarditte, inflamasyonun başlangıcında valvüler yetersizlik görülmektedir. Endokarditteki histolojik bulgular; ödem ve valvüler dokuların, korda tendineaların hücresel enflamasyonunu kapsamaktadır. Romatizmal karditin karakteristik lezyonu Mc Callum plağıdır. Tutulan kapağın hyalin dejenerasyonu, verrü oluşumlarına neden olur. Devam eden enflamasyon ile fibrozis ve kalsifikasyon gelişebilmektedir. Valvüler dokunun inflamasyonu romatizmal karditin klinik bulgularından sorumludur. En sık mitral kapak tutulumu, ikinci sırada aort kapak tutulumu görülmekte olup, triküspit ve pulmoner kapak tutulumları ise daha nadir saptanmaktadır. Romatizmal artritin temelinde de serozit bulunmaktadır. Kartilaj tutulmaz fakat sinoviyal dokuda fibrinoid dejenerasyon meydana gelir (31).

Cilt döküntüleri vaskülitte bağlıdır, sıklıkla küçük damarları tutmaktadır ve vücudun herhangi bir bölgesinde bulunabilir. Vaskülit bulunan damarlarda endotelial hücre proliferasyonları gösterilmiştir. Genellikle kemik çıkıntıları üzerinde veya tendonların ekstensör yüzeylerinde görülen subkutan deri nodülleri, çevresinde histiositler, fibroblastlar ve lenfositlerin bulunduğu, merkezini fibrinoid nekrozla karakterize materyalin oluşturduğu bir yapıdır (31).

Sydenham koresinin patolojisinde de vaskülitik sürecin rol aldığı düşünülmektedir. Patolojik değişiklikler başlıca bazal gangliyonlar ve serebellumda görülmektedir (31).



Şekil 2. Akut romatizmal ateş fizyopatolojisi (97)

2.1.7. Klinik özellikleri

Akut romatizmal ateş multisistemik bir hastalıktır ve öncelikle kalbi, eklemleri, beyni, deriyi ve derialtı dokuyu tutmaktadır. ARA klinik tablosu etkilenen organ ve etkilenmenin şiddetine göre değişmektedir. Kimi hastalar düşük miktarda ateş ve hafif gezici poliartritten yakınırken, kimi hastalarda ise psödoparalizi ile seyreden şiddetli poliartrit tablosu görülebilir. Bazı hastalar ise ilk ARA atağında kalp yetmezliği ile başvurabilirler (31).

Akut romatizmal ateş tanısında klinik ve laboratuvar olarak patognomonik bulgu olmadığından 1944 yılında T. Duckett Jones tanıya yardımcı olmak ve yanlış tanı konulmasını engellemek için kriterler tanımlamıştır (98). Jones kriterleri olarak bilinen kriterler Amerikan Kalp Birliği tarafından modifiye edilmiş (99), 2 kez yeniden incelenmiş (100, 101) ve 1992’de güncellenmiştir (102) (Tablo 1).

Tablo 1. ARA tanısında Jones Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler	Geçirilmiş beta-hemolitik GAS enfeksiyonu belirteçleri
-Kardit -Poliartrit -Sydenham Koresi -Subkutan nodüller -Eritema marginatum	-Klinik bulgular (Ateş, artralji) -Laboratuvar bulguları -PR intervali uzaması -Artmış akut faz reaktanları (Sedim, CRP)	-Boğaz kültürü veya hızlı antijen testi pozitifliği -Artmış Streptokokal antikor titresi

Jones kriterlerine göre ARA tanısı için hastada iki majör kriterin beraber bulunması veya bir majör ve iki minör kriterin yanı sıra geçirilmiş beta-hemolitik GAS enfeksiyonunun gösterilmesi gerekmektedir. Sydenham koresi ve sessiz kardit bulunan hastalarda kanıtlanmış öncül GAS enfeksiyonu bulunmasına gerek yoktur. Tanı konulurken majör kriter olarak sadece artrit bulunmakta ise artralji minör kriter olarak kabul edilmemektedir. Benzer şekilde majör kriter olarak sadece kardit bulunan hastada PR uzaması minör kriter olarak kabul edilmez.

Jones kriterlerinde yapılan revizyonlar kriterlerin özgüllüğünü artırmış ancak duyarlılığını azaltmıştır (44, 103, 104). Dünyada akut romatizmal ateşin endemik veya epidemik olduğu bölgelerde atlanmış vakalar ile ilgili oluşabilecek riskler, yanlış pozitif tanı konmasına nazaran daha önemli olduğundan 1992’de güncellenen Jones kriterlerinin yeterli duyarlılıkta olmadığı düşünülmektedir (36). DSÖ 2002–2003 yılında romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı tanısında

Jones kriterleri baz alınarak daha az sıkı olan tanı kriterleri öne sürmüştür (44) (Tablo 2).

Tablo 2. 2002-2003 DSÖ ARA ve RKH tanı kriterleri

Tanı kategorileri	Kriterler
ARA ilk atağı	İki majör veya bir majör ve iki minör kriter + geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı
İspatlanmış RKH bulunmayan hastada ARA tekrarlayan atağı	İki majör ve ya bir majör ve iki minör kriter + geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı
İspatlanmış RKH bulunan hastada ARA tekrarlayan atağı	İki minör kriter + geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı
Romatizmal kore Sinsi başlangıçlı RKH	Diğer major kriterler veya geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı
RKH'nın kronik kapak lezyonları	RKH tanısı almak için başka kriter gerekmemektedir.

2.1.7.1. Majör kriterler

2.1.7.1.1. Kardit

Kardit ve sonrasında gelişebilen romatizmal kalp hastalığı akut romatizmal ateşin en ciddi sorunlardan olup, morbidite ve mortaliteden sorumludurlar (43). Akut hastalıktan sonra oluşabilen rezidü kapak hasarı düzelmeyen kalp yetmezliği sebebi olup cerrahi girişim gerektirebilmektedir (31). Romatizmal kardit;

miyokard, perikard ve endokardın aktif enflamasyonu ile beraber olan pankardit ile karakterizedir. Akut romatizmal ateş seyrinde kardiyak tutulum hafif ve geçici kardiyak tutulumdan fulminan ve fatal eksudatif pankardite kadar değişkenlik gösterebilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada romatizmal ateş seyrinde kardit %46,1 oranında saptanmıştır (38). Literatürde ARA seyrinde karditin hastaların %50–60 kadarında görüldüğü bildirilmiştir (105) ancak kalp tutulumunun son yıllarda yapılan çalışmalarda ARA salgınlarında hastaların %75’inde görülebildiği bildirilmiştir. Bu insidans, daha öncesinde sadece oskültasyon ile yapılan değerlendirmeye yeni tanısal yöntemlerin eklenmesiyle daha da artmış olarak bulunmuştur. Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede hastaların %91 gibi yüksek bir oranında kalp tutulumu bildirilmiştir (9).

Kardit, ARA seyrinde tek bulgu olabileceği gibi, diğer tutulumlar ile beraber de görülebilir. Bazen kalp tutulumu öncesinde artrit görülür, bu vakalarda kardit bulguları 1-2 hafta sonrasında görülmektedir. Kardit bulguları oldukça değişken olabileceğinden ARA’nın diğer bulguları saptanan hastalar belirgin bulguları olmasa da kardit yönüyle dikkatlice değerlendirilmelidir (31). Fizik muayenede üfürüm duyulmayan ancak ekokardiyografi ile ARA’ya bağlı kapak yetmezliği saptanan vakalar sessiz kardit olarak isimlendirilmektedir. Literatürde, ARA vakalarında sessiz kardit görülme sıklığı %14-%20 arasında bildirilmektedir (106-110).

Rezidü kapak hastalığı, karditin ilk atağının şiddetine ve tekrarlayan romatizmal ateş ataklarının önlenmesine bağlıdır. Yapılan bir çalışmada,

tekrarlayan ataklar önleendiği sürece, ilk atağında kardit olmayan hastalarda rezidü kapak hastalığının hemen hemen hiç görülmediği bildirilmiştir. İlk ARA atağında kardit bulunan hastalarda genellikle rezidü RKH geliştiği, tekrarlayan ARA ataklarının önlenmesi ile uzun dönemde klinik gidişin iyi seyrettiği bildirilmiştir (105). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kardit bulunan hastaların %30,6'sının ilk sene sonunda sekelsiz iyileştiği, atağın beşinci yılında %66 kadarının sekelsiz hale geldiği bildirilmiştir. İlk yıl için yapılan değerlendirmede sekelsiz iyileşmede yaş ve cinsiyetin önemli olmadığı, sekelsiz iyileşen vakaların tümünün tek kapak tutulumu ve hafif-orta kardit geçirdiği, birden fazla kapak tutulumu olan vakaların hiçbirinin ilk sene içerisinde iyileşmediği saptanmıştır (38).

2.1.7.1.1.1. Endokardit

Endokardit (kapak tutulumu), mitral ve aort kapakları ve mitral kapak kordasının inflamasyonu, romatizmal karditin en karakteristik komponentidir (31). Ciddi ve uzun süreli hastalıkların tümü, ilk atak veya tekrarlayan ataklar sonucu gelişen kapak hastalıklarına bağlıdır (43). Bununla beraber miyokardit ve perikardit varlığı değişkenlik göstermektedir. Endokardit kanıtı olmadan miyokardit ve/veya perikardit nadiren RKH'ya bağlıdır.

Çoğu vakalarda tek başına mitral kapak hastalığı veya aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu bulunmaktadır. Yalnızca aort veya sağ kalp kapaklarının tutulumu nadirdir. Mitral yetmezlik, romatizmal karditin önemli belirticidir. Mitral yetmezlik varlığı, yüksek frekanslı, yumuşak, apikal holosistolik üfürüm ile karakterizedir. Mitral yetmezlik üfürümü en iyi, hasta sol lateral yatar

pozisyonunda iken duyulabilir ve üfürüm maksimum şiddeti kalbin apeksinde olup sol aksillaya yayılım göstermektedir.

Aort yetmezliği RKH vakalarının %20 kadarında saptanmaktadır. Yalnızca bir bulgu olabilse de genellikle mitral yetmezlik ile birlikte dir. Aort yetmezliği, ikinci kalp sesinin aortik komponenti ile başlayan erken diyastolik dekresendo üfürüm ile karakterizedir. En iyi, steteskobun diyafram kısmı ile oturur pozisyonda sol 3. interkostal aralıkta duyulur. Aort kapağının ağır yetmezliğinde üfürüm şiddetli olup diyastolik trill eşlik edebilir. Bu tip vakalarda klinik olarak artmış nabız basıncı bulguları izlenebilir (31).

2.1.7.1.1.2. Miyokardit

Miyokardit çoğu zaman kapak tutulumuna eşlik etmektedir. Kapak tutulumu olmaksızın görülen miyokarditin romatizmal ateş kökenli olması olası değildir. Ateş ile uyumsuz ve uykuda devam eden taşikardi, kalpte hızlı büyüme, konjestif kalp yetmezliği önemli miyokardit varlığını gösterirler. Konjestif kalp yetmezliği ilk atakta %5-10 arasında görülmekle beraber, rekürrens durumunda daha sık görülebilmektedir (106). ARA vakalarında önemli kapak yetmezliği lezyonları bulunmuyorsa, sol ventrikül dilatasyonu ve kalp yetmezliği gelişimi nadirdir. Göğüs röntgeni ile kalp büyümesi, ekokardiyografik inceleme ile miyokardiyal disfonksiyon bulguları saptanabilir.

2.1.7.1.1.3. Perikardit

Perikardit, kardit olgularının %5-10 kadarında görülebilmektedir. Enflame perikard yüzeyleri arasında duyulan sürtünme sesi (frotman) patognomoniktir. Bu sürtünme sesi en iyi olarak oturur pozisyonda midprekordiyal bölgede ve sol 2.-3. interkostal aralıklardan duyulabilmektedir. Perikard yüzeyleri arasında aşırı sıvı toplanması halinde ise sürtünme sesi kaybolmaktadır (31). Efüzyonlu perikardit varsa kalp sesleri örtülüdür, sesler derinden gelir, frotman olmadığı gibi önceden saptanan üfürümler de duyulmayabilir. Radyolojik olarak ayakta çekilen filmlerde kalpte çadır manzarası, ekokardiyografik olarak da efüzyon varlığı saptanabilmektedir.

2.1.7.1.2. Poliartrit

Artrit, ARA vakalarının %70-75 kadarında görülmektedir (43). En sık karşılaşılan ancak en az özgül olan majör kriter olan artrit, tanı hatasına diğer kriterlere nazaran daha fazla yol açabilmektedir (31). Eklem tutulumu, yaşça daha büyük hastalarda daha sık görülmektedir. Artrit bulunan ARA vakaları daha düşük bir kardit ve kore insidansı ile seyretmektedir (105).

Artrit büyük eklemleri etkilemekte, başlıca olarak diz, ayak bileği, dirsek ve el bileği eklemlerini tutmaktadır. Etkilenen eklem sıcak, kızamık ve hassastır (105). Eklemdeki aşırı hassasiyet nedeni ile hastalar etkilenen eklemi örten çarşafı dahi tolere edemeyebilirler (43). Romatizmal artrit bir eklemden diğerine hızla yer değiştirebilir, ağır enflame bir eklem tedavisiz olarak 1-3 günde normale dönebilir ve tipik gezici poliartrit tablosu oluşturur. Eklemlerdeki enflamasyon bir haftadan

uzun sürmemektedir ve sekelsiz iyileşmektedir. Artrit tipik olarak salisilat tedavisine iyi cevap vermektedir ancak ateş ve artralji bulunan ve ARA'dan şüphelenilen vakalarda salisilat tedavini hemen vermeyip gezici artrit seyri gözlemek tanısal açıdan kullanışlı bir yoldur (43). Yeterli salisilat tedavisine rağmen 48 saat içerisinde artritte düzelme gözlemlenmez ise ARA tanısından şüphe duyulmalıdır (111).

Akut poliartrit hemen her zaman yüksek veya artan streptokokal antikor titresi ile ilişkilidir. Artrit sıklıkla streptokokal enfeksiyon sonrası ilk 30 gün içerisinde, antikor titresi maksimum düzeyde iken görülmektedir (105).

2.1.7.1.3. Kore (Sydenham Koresi)

Kore, ARA vakalarının %10-15 kadarında ortaya çıkmaktadır (43). Kız çocuklarında erkeklere nazaran daha fazla görülmektedir. Genellikle kardit ya da poliartrit olmadan oluşur (105).

Kore, ARA'nın gecikmiş bir bulgusu olup genellikle streptokokal enfeksiyonun görülmesinden üç ay veya daha uzun bir dönem geçtikten sonra görülür. Kore, kademeli seyir gösterir. Emosyonel dengesizlik sıklıkla göze çarpan bir bulgudur. Kore bulunan çocuklar doğru tanı konulana dek, davranış problemleri bulundurdıkları şeklinde yanlış tanı alabilirler.

Sydenham koresi bulunan çocukta karakteristik istemsiz, amaçsız hareketler, kas koordinasyonu bozukluğu ve emosyonel dengesizlik bulunmaktadır. Konuşmaları anlaşılmaz, el yazıları ve yürüme bozuktur. Kore

kendini sınırlayan bir hastalık olup ortalama 3 ay kadar sürebilmekte ve çoğunlukla tedaviye gereksinim olmadan düzelmektedir (105).

2.1.7.1.4. Subkutan nodüller

Nadir görülen bir majör kriterdir. ARA vakalarının %1'inden azında görüldüğü bildirilmiştir (43). Sert, ağrısız, 0,5-2 cm boyutlarında, hareketli nodüller olup tendon kılıfına yapışıklırlar ve genellikle eklemlerin ekstensör yüzeylerinde yerleşim göstermektedirler. Subkutan nodüller, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus seyrinde de görülebildiğinden ARA için patognomonik değildirler (105).

2.1.7.1.5. Eritema marginatum

Akut romatizmal ateşin karakteristik döküntüsü olup hastaların %3'ünden azında görülmektedir (43). Hastalığın erken döneminde genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kesimlerinde görülen, deriden hafif kabarık, eritemli, ortası soluk, serpiginöz, kaşıntısız lezyonlardır. Subkutan nodüller gibi bu majör kriter de ARA için patognomonik olmayıp ilaç reaksiyonları ve glomerülonefrit ile ilişkili olarak da bildirilmiştir (10, 105).

2.1.7.2. Minör kriterler

Minör kriterler, daha az spesifik olmalarına rağmen ARA tanısının konulmasında gerekli olabilmektedirler. Muayene bulgularına dayalı minör kriterler; artralji (majör kriter olarak artrit bulunmadığı durumlarda) ve ateştir.

Ateşin ağızdan veya timpanik olarak ölçümünün 38C° ve üzerinde olması anlamlıdır (112). Laboratuvar bulgularına dayalı minör kriterler; akut faz reaktanlarında yükselme ve elektrokardiyogram (EKG)'de PR mesafesinin uzamasıdır.

2.1.8. Laboratuvar bulguları

Günümüzde, tek başına veya diğer testlerle birlikte ARA'nın özgün tanısını koyabilen laboratuvar testi bulunmamaktadır. ARA tanısında klinik kriterlerin yanı sıra kullanılan laboratuvar testleri üçe ayrılabilir. İlk grupta akut enflamasyon göstergeleri olan ve minör kriter olarak kabul gören akut faz reaktanları, ikinci grupta majör kriter olan kardiyak tutulum hakkında bilgi veren radyoloji, EKG ve ekokardiyografi testleri ve son grupta ise öncül GAS enfeksiyonunu kanıtlayan bakteriyolojik ve serolojik testlerdir.

2.1.8.1. Akut faz reaktanları

Akut faz reaktanları arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) bulunmaktadır. Bu testler doku enflamasyonunun nonspesifik belirteçleridir. ESR ve CRP düzeyi romatizmal ateşin akut fazında hemen daima yüksektir fakat kore bulunan hastalarda genellikle normaldir. ESR hastalık seyrinin takibinde en kullanışlı parametredir. ARA vakalarının yaklaşık yarısında lökosit değerlerinin normal sınırlarda olabildiği saptanmış ve lökositöz Jones kriterlerinden çıkarılmıştır (31).

2.1.8.2. Radyolojik bulgular

Telekardiyografik inceleme kalp boyutlarının değerlendirilmesinde yararlıdır. Normal sınırlarda bir telekardiyografi kardit varlığını ekarte ettirmez. Kardiyak büyümenin ve olası perikardit varlığının değerlendirilmesinde seri grafiler yararlıdır. Belirgin kardiyomegali ve sürahi belirtisi, frotman yokluğunda dahi perikard efüzyonunu düşündürür. Telekardiyografide kalp yetersizliği durumlarında pulmoner ödem varlığı görülebilmektedir.

2.1.8.3. Elektrokardiyografi bulguları

Romatizmal kardit tanı ve takibinde seri EKG çekimleri yararlıdır. Normal EKG trasesi, karditi ekarte ettirmez. Akut romatizmal karditte sık görülen EKG bulguları arasında yaşa ve kalp hızına göre uzamış PR aralığı, AV disosiasyon ile beraber *junctional taşikardi* bulunmaktadır. Miyokardit varlığında nonspesifik ST-T değişiklikleri ve T dalgalarının ters dönmesi görülebilir. Disritmi nadiren görülür ve hemen daima kendini sınırlayıcı özelliktedir (31).

2.1.8.3. Ekokardiyografi bulguları

Miyokard kasılabilirliği ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü ile miyokardit şiddeti değerlendirilebilir. Mitral ve aortik yetmezlik varlığı ve derecesi saptanabilir. Perikardit şüphesinde efüzyon varlığı ve miktarı değerlendirilebilir.

2.1.8.4. Öncül beta-hemolitik GAS enfeksiyonu kanıtları

Akut romatizmal ateş tanısının kesinleştirilmesi için öncül GAS farenjitinin kanıtlanması gerekmektedir. Akut streptokokal enfeksiyonun tanısı boğaz kültürü pozitifliği ile veya pozitif hızlı antijen testleri ile (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) veya lateks aglutinasyonu) saptanabilmektedir (31). ARA gelişiminde altta yatan etmen GAS farenjiti olsa da, ARA vakalarının üçte ikisinde boğaz kültürleri negatif saptanmıştır. Bu durum enfeksiyon sonrası latent dönemde bakterilerin vücut savunması tarafından eliminasyonuna bağlanmaktadır.

Öncül GAS enfeksiyonunun varlığını belirlemek için çeşitli serolojik testler mevcuttur. Bu testlerin çoğunluğu streptokokal ekstrasellüler enzimlere karşı oluşan nötralizan antikorların saptanmasına dayanmaktadır. 1932 yılında Todd tarafından tanımlanan bu yöndeki ilk test; streptolizin O nötralizasyonu yapan antikorların titresini saptamaktadır (113). Anti-streptolizin O (ASO) testi halen en standardize ve evrensel olarak kullanım gören streptokokkal antikor testidir. Kullanılan diğer testler; Antideoksiribonükleaz-B (ADB) ve Anti-hyaluronidaz' ır. Tablo 3' te ASO ve ADB normal ve üst sınır değerleri sunulmuştur (58).

Tablo 3. Yaşı göre normal ve üst sınır ASO ve ADB değerleri

Yaş	Ortalama ASO Titresi	Üst sınır ASO titresi	Ortalama ADB Titresi	Üst sınır ADB titresi
2	52	160	46	240
3	52	120	30	60
4	52	120	49	240
5	56	160	58	320
6	72	240	76	480
7	87	240	126	640
8	110	240	166	640
9	117	240	186	640
10	126	320	166	640
11	129	320	204	800
12	141	320	219	480

Anti-streptolizin O titresi enfeksiyon sonrası 3. haftada maksimum düzeye çıkmaktadır. ADB titresi biraz daha geç olarak 6-8. haftaya dek uzar (114). Yapılan çalışmalarda ARA vakalarında tek antikor testi kullanıldığında artmış antikor titrelerinin %80-85 vakada saptandığı gösterildiğinden en az iki antikor testinin kullanılması önerilmektedir (31). GAS enfeksiyonu ile Sydenham Koresi oluşumu arasındaki uzun latent periyot dolayısı ile, izole kore bulunan hastalarda başvuru anında antikor titresi düşüşte veya normal sınırlarda saptanabilir (105).

2.1.9. Tanı ve ayırıcı tanı

Akut romatizmal ateş tanısı için patognomonik bir semptom ya da laboratuvar bulgusu olmadığından 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından düzenlenen ve son olarak 1992 yılında düzenlenen Jones kriterler temel

alınmaktadır. Tanı için iki majör veya bir majör ve iki minör kriter ve geçirilmiş GAS enfeksiyonunun kanıtlanması gerekmektedir.

Jones kriterlerinin amacı hatalı tanıları engel olmak olsa da henüz bu amaca ulaşamamıştır, özellikle majör kriter olarak sadece poliartrit bulunan vakalarda nonspesifik minör bulguların yardımı ile hatalı ARA tanısı konulabilmektedir (31). En sık juvenil romatoid artrit (JRA) olmak üzere bazı kollajen vasküler hastalıklar yanlışlıkla ARA tanısı almaktadırlar. Çoğu zaman öncül streptokok enfeksiyonu kanıtı olmaması ayırırda yarar göstermektedir. ARA ile ayırımında juvenil romatoid artrite özgü diğer özellikler arasında periferik küçük eklemlerin tutulumu, gezici artrit olmadan simetrik büyük eklem tutulumu, etkilenen eklemde solukluğu, ağrının hafif görülmesi, salisilat tedavisine olan yanıtın olmamasıdır. Hasta salisilat tedavisine tedavi başladıktan 24–48 saat geçmesine rağmen cevap vermiyorsa hastada ARA’dan ziyade JRA bulunma olasılığı yüksektir (31).

Akut romatizmal ateş ayırıcı tanısında poststreptokokal reaktif artrit de yer almalıdır (115). Artrit ve öncül GAS enfeksiyonu kanıtı bulunan hastalar, Jones kriterlerini karşılamıyor ise poststreptokokal reaktif artrit olarak değerlendirilmelidirler. Bu hastaların artrit kliniği seyri ve aspirine yanıtsızlığı ile JRA’yı andırır. Poststreptokokal reaktif artrit vakalarının %5 kadarında, rekürren streptokok farenjitine karşı profilaksi ile korunulmazsa ARA seyrindeki gibi kapak hasarı geliştiği bildirilmiştir.

Artropatilerin bulunduğu birtakım başka hastalıklar da ayırıcı tanıda ele alınabilir. Bu hastalıklar arasında sistemik lupus eritematozus, postenfeksiyöz

reaktif artrit, serum hastalığı, malignansiler, gastrointestinal enfeksiyonlar (ör. *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*), enfeksiyöz artrit, özellikle gonokokal artrit sayılabilir. Antinükleer antikor testi, kan ve eklem sıvı kültürleri bahsedilen hastalıklar ile ayırıcı tanıda yararlı olabilmektedir (43).

Şüpheli ARA tanısı için eldeki tek majör kriterin kardit olduğu durumlarda viral miyokardit, viral perikardit, Kawasaki hastalığı ve enfektif endokardit olasılıkları da değerlendirilmelidir. Enfektif endokardit hem kardiyak hem de eklem bulguları ile kendini gösterebilir ve hastalar kan kültürü pozitifliği ve eşlik eden diğer bulgular (ör. hematuri, splenomegali, splinter hemoraji) ile ayırt edilebilirler.

Kawasaki hastalığı bulunan çocuklarda ateş, kardit ve artrit bulunabilir. Kawasaki hastalarına yapılan ekokardiyografik değerlendirmede %5'ten az oranda mitral veya diğer kapak yetmezliklerinin saptandığı bildirilmiştir (31). Kapak lezyonları kendini sınırlayıcı olup akut hastalık fazından sonraki birkaç ay içerisinde düzelirler. Kawasaki hastalığına bağlı diğer klinik bulgular ve öncül streptokok enfeksiyonu kanıtı olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Akut romatizmal ateş şüpheli hastada tek majör kriter kore ise, Huntington Kore'si, Wilson hastalığı, sistemik lupus eritematozus, beyin tümörleri, davranış bozuklukları ve çeşitli ensefalopatiler değerlendirmeye alınmalıdır. Koreiform semptomların spontane düzelmesi Sydenham Kore'si tanısını desteklemektedir.

2.1.10. Klinik gidiş

Akut romatizmal ateş hastalarının klinik gidişi tutulan organa ve tutulum şiddetine göre değişkenlik göstermektedir. Hastalık başlangıcı genellikle ani olup ilk şikâyetleri ateş ve artrit ile ilişkilidirler. Sydenham Koresi mevcut hastalarda klinik daha sinsi başlangıçlıdır. Kardit varlığı da belirtisiz olabilir ve muayenede üfürüm saptanana dek şüphelenilmeyebilir. ARA seyrinde gelişen artritın prognozu oldukça iyi olup sekel bırakmaz. Kore nadiren uzayabilir.

Akut romatizmal ateş hastalarında prognozun başlıca belirleyicisi, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi kardittir. Küçük yaşta kardit olmak, prognozu kötü yönde etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada 3 yaş öncesi hastalarda kardit insidansı %90, 3-6 yaş arasında %50 ve 14-17 yaş arasında insidans %32 olarak bildirilmiştir. ARA ilk atağında kardite yakalanmayan hastalarda prognozun mükemmel olduğu bildirilmiştir. İlk karditin ağırlığı ve tekrarlayan ataklar prognozu olumsuz, uygun profilaksi ile rekürrenslerin önlenmesi prognozu olumlu yönde etkilemektedir (105).

2.1.11. Komplikasyonlar

Akut romatizmal ateş seyrinde görülen artit ve kore belirtildiği gibi sekelsiz tamamen iyileşmektedir. ARA'nın başlıca komplikasyonu romatizmal kapak hastalığıdır. ARA'ya sekonder kalp kapak hastalığı gelişen hastalar, geçici bakteriyemi epizodları sırasında infektif endokardit açısından artmış risk altındadırlar (43). Bu durumlarda rekürrensi önleyici antibiyotik tedavisi

yetmeyeceğinden cerrahi müdahaleler ve dental müdahale öncesi kısa dönem antibiyotik profilaksisi gerekmektedir.

En sık etkilenen kapak mitral kapak olup ikinci sıklıkta aort kapak etkilenmektedir. Ağır olgular kalp yetmezliği ile seyredebilmekte, aritmiler, perikardiyal effüzyonun eşlik ettiği perikardit, romatizmal pnömoni, pulmoner emboli, enfarkt gelişebilen diğer komplikasyonlar arasındadır.

2.1.12. Profilaksi

Romatizmal ateşe karşı en etkin önleyici önlemler sosyoekonomik ve sağlık koşulları ile ilgilidir. Yeterli barınma ve kalabalık yaşamın azaltılması streptokok enfeksiyonlarının önlenmesinde önem taşımaktadır.

Tablo 4. Romatizmal ateşin primer ve sekonder korunma ile önlenmesinde Amerikan Kalp Birliği tarafından önerilen antibiyotik rejimleri

ANTİBİYOTİK		DOZ	VERİLİŞ ŞEKLİ	SÜRE
Primer profilaksi	Benzatin penisilin G	600.000-1.200.000 ünite	İntramüsküler	Tek doz
	Penisilin V	3x250 mg	Oral	10 gün
	Eritromisin	20-40 mg/kg/gün (maks. 1 g/gün) 2 veya 4 doza bölünmüş	Oral	10 gün
Sekonder profilaksi	Benzatin penisilin G	600.000-1.200.000 ünite (4 haftada bir)	İntramüsküler	
	Penisilin V	2x250 mg	Oral	
	Sülfadiazin	1 gr/gün	Oral	
	Eritromisin etil süksinat	2x250 mg	Oral	

(Sekonder profilakside kullanılan benzatin penisilin G, endemik yerlerde 3 haftada bir verilmelidir.)

2.1.12.1. Primer profilaksi

Primer profilaksinin amacı streptokokal farenjiti tanıyıp tedavi ederek sonrasında gelişebilecek ilk ARA atağını önlemektir. GAS farenjiti sonrası ilk 9 gün içerisinde başlanan uygun antibiyotik tedavisinin yüksek etkinlikle gelişebilecek ARA ataklarını engelleyebildiği bildirilmiştir (106, 107). Etkin önlem, enfeksiyon ajanının eradikasyonu ile mümkündür. Tek doz benzatin

penisilin G (27 kg altı çocuklara 600.000 ünite ve 27 kg üzeri çocuklara 1,2 milyon ünite) kas içersine enjeksiyonu en etkin yoldur (105). Tek doz benzatin penisilin tedavisi, ağızdan 10 günlük oral penisilin tedavisine tercih edilmektedir. Penisilin alerjisi olan çocuklara eritromisin 25 mg/kg/gün dozunda verilebilir. Tablo 4'te Amerikan Kalp Birliğı tarafından önerilen streptokokal enfeksiyon profilaksisi rejimleri görölmektedir.

Primer profilaksi etkinliğı, ARA hastalarının üçte ikisi kadarının öncesinde boğaz enfeksiyonu yakınması olmaması ve sağık hizmetlerine başvurmaması nedeni ile sınırlıdır (118).

Günümüzde, streptokok enfeksiyonlarına karşı kullanılan bir aşı yoktur. Streptokok M proteinlerinin saflaştırılmasındaki son dönem gelişmeler ve moleküler yapısının tanımlanması, kullanışlı GAS aşısına erişimde yüreklendirici bilgiler vermektedir (105).

2.1.12.2. Sekonder profilaksi

Sekonder profilaksi, devamlı antibiyotik profilaksisi ile romatizmal ateş tekrarlarını önlemeyi ifade eder. Sekonder profilaksi için tedavi rejimi; benzatin penisilin G'nin intramüsküler (IM) olarak (27 kg altı çocuklara 600.000 ünite ve 27 kg üzeri çocuklara 1,2 milyon ünite) enjeksiyonudur. ABD kaynaklarında 4 haftada bir intramüsküler (im) verilmesi önerilirken ölkemiz gibi ARA insidansının yüksek olduğı bölgelerde 3 haftada bir tedavi önerilmektedir (43). Diğeri bir yol olan ağızdan penisilin profilaksisi, günde 500-1000 mg penisilinin

iki dozda her gün ağızdan alınmasını içerir. Penisiline alerji durumlarında ise eritromisin 250 mg günde iki defa ağızdan alınması önerilmektedir (105).

Tonsilektomi ABD’de bir dönem romatizmal hastalarda neredeyse rutin bir işlem olarak yapılmış fakat yapılan çalışmalarda tonsillektominin romatizmal ateş atak oranına etki ettiğine dair kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (105).

Akut romatizmal ateşin ilk atağında kardit gelişmiş hastalarda sonraki ataklarda kardit geçirme ve kadiyak hasar gelişme riski yüksek olduğundan profilaksi tedavisini ömür boyu almaları önerilmektedir (43). İlk ARA atağında kardit gelişmemiş kişilerde tekrarlayan ataklarla kardit oluşma riski düşüktür. Bu kişilerin 20 yaşına kadar veya son ARA atağından 5 yıl sonrasına kadar profilaksi almaları önerilmektedir.

2.1.13. Tedavi

2.1.13.1. Yatak istirahati

Akut romatizmal ateşin akut ve ateşli dönemini hastalar yatak istirahati ile geçirmelidirler. Kardit bulgularının düzelmesi ve akut ateşli dönemin sona ermesi ile hafif fiziksel aktivite başlanabilir. Sadece poliartrit bulunan vakalar, semptomların başlangıcından 4–6 hafta kadar sonra okula gidebilirler. Kardit bulunan hastalar, kadiyak inflamasyon azalana kadar istirahata devam etmelidirler (105).

2.1.13.2. Diyet

Kalp yetmezliği olan vakalarda tuz kısıtlanmalıdır, diğer vakalarda özel bir diyet bulunmamaktadır (105).

2.1.13.3. Penisilin

Hastalar ARA tanısı aldıktan sonra, alınan boğaz kültüründe üreme olmasa dahi grup A streptokokları eradike etmek için penisilin tedavi rejimi verilmelidir. Bu amaçla uzun etkili penisilin (27 kg altı çocuklara 600.000 ünite ve 27 kg üzeri çocuklara 1,2 milyon ünite) tedavisi uygundur. İlk dozu takiben sekonder profilaksi başlanmalıdır.

2.1.13.4. Anti-enflamatuar tedavi

Geçerli bir klinik ve laboratuvar tanısı konuncaya kadar anti-enflamatuar tedavi verilmesi bekletilmelidir. Artralji veya monoartiküler artrit bulunan bir hastaya erken dönemde verilecek anti-enflamatuar tedavi hastalık gidişatını maskeleyip tanı konulmasını güçleştirir (43, 105).

Asetilsalisilat; analjezik ve antipiretik etki gösterir. Artrit, artralji ve ateşin hızlı düzelmesini sağlar ancak eldeki kanıtlar asetilsalisilatın kardit tedavisinde etkinliğinin olmadığı yönündedir. Aspirin yan etkileri arasında tinnitus, mide irritasyonu, kanamaya yatkınlık, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuvar alkaloz, hipoglisemi bulunmaktadır. Artrit tedavisinde beraberinde kardit bulunmuyorsa sadece salisilatlar yeterlidir. Salisilat, 90–100 mg/kg/gün, dört doza

bölünerek başlanır. 2–3 hafta sonra 60–70 mg/kg/gün dozuna inilerek 2–3 hafta içerisinde kesilmelidir (31).

Kardit olgularında kortikosteroid tedavisi tercih edilmelidir. Prednizolon tedavisi 2 mg/kg/g dozunda ağızdan başlanır. Günlük doz 60 mg'ı geçmemelidir. İlk 2 hafta tam doz verilip azaltılarak 2–3 hafta içerisinde kesilmesi önerilmektedir (31). Doz azaltılırken rebound etkinden kaçınma için tedavi dozunda (75 mg/kg/g) asetilsalisilat tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Ağır kardit ve kalp yetmezliği gelişmiş olan olgularda kalp yetmezliğine yönelik tedavi verilir.

2.1.13.5. Cerrahi

Ciddi mitral ve/veya aort kapak hastalığı gelişen çocukta kalp yetmezliği uygun tedaviye rağmen kontrol altına alınamıyorsa akut dönemde bile kapak replasmanı ve valvuloplasti için cerrahi değerlendirmeye alınmalıdır.

2.1.13.6. Kore tedavisi

Kore, hastalığın akut fazı geçtikten sonra ortaya çıkan izole bir bulgu olduğundan anti-enflamatuvar ilaçlar genellikle endike değildir. Kore belirtileri dış uyaranlar ile artış gösterdiğinden hastalar sakin bir ortamda bulundurulmalıdır. Kore vakalarının istemsiz hareketleri ile kendilerine zarar vermeleri engellenmelidir. Sedatif olarak klorpromazin ve diazepam kullanılabilir (105). Haloperidol tedavisinin anormal hareketleri kontrol altına almada en etkin seçenek

olduğu ancak tedavi ile ekstrapiramidal reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir (105).

2.2. Human Lökosit Antijen (HLA)-Majör Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex (MHC))

Herhangi bir romatizmal hastalık ile tetikleyici ve duyarlılaştırıcı rolde immünogenetik mekanizma birebir belirleyicilik anlamında gösterilememiş olmakla birlikte, romatizmal hastalıkların patogenezinde immün sistemi oluşturan yapılar ve bunları kodlayan genlerin merkezi bir öneme sahip oldukları düşünülmektedir. Bu merkezi rol, gerek immünogenetik mekanizmalarla ortaya çıkan, gerek ise bir inflamasyon sürecinde görev alan immün sistem hücreleri ve bunların ortama saldıkları ürünleri ile oluşan doku hasarında kendini göstermektedir.

Romatizmal hastalıklarda immün sistem, immünogenetik sistem, immünogenetik mekanizmalara atfedilen “başlangıç”tan kısmi olarak sorumluyken, immün efektör mekanizmalarla “sonuç”tan büyük ölçüde sorumludur. Bu mekanizmalar, immünogenetik mekanizmalardan ayrı, hastalık tablosu ile ilişkili durumlardır. İmmünogenetik mekanizmalar merkezi bir önem sergilemekle beraber romatizmal hastalıkların çok yönlü (multifaktöriyel) bir etyolojik niteliği vardır.

Belirli bir gen topluluğu ile belirli romatizmal hastalıklar arasında ilişki bulunmaktadır. Bu gen topluluğu immünolojik mekanizmaların merkezinde bulunan “Majör Doku Uyumluluğu Kompleksi”dir (“Major Histocompatibility

Complex”, MHC). İlk tanımlandığı dönemde “İmmün Yanıt Genleri” olarak da adlandırılmıştır. İnsanda, “İnsan Lökosit Antijenleri” (Human Leukocyte Antigens”, HLA) olarak adlandırılan MHC bölgesinde kodlanan proteinlerin işlevleri arasında antijenlerin işlenmesi ve sunumu, lenfosit repertuvarının ve dolayısı ile lenfosit reseptör çeşitliliğinin sağlanması, doğal öldürücü (“Natural Killer”, NK) hücre işlevlerinin kontrolü ve transplantasyonda alloreaksiyonların kontrolü sayılabilir (119-122).

2.2.1. Tarihçe

Majör Doku Uyuşum Kompleksi (MHC), şimdiye kadar çalışılan bütün omurgalılarda bulunan ve bağışıklıkla ilgili ve bağışıklıkla ilgili olmayan fonksiyonları olan bir grup gendir (123). 1931 yılında Landsteiner eritrosit antijenlerini keşfetmiş; kan transfüzyonu için grup uyumuğunun gerekliliğini ve doku-organ transplantasyonu içinde doku antijenlerinin uyumundan söz etmiştir. 1930’lu yıllarda Peter A. Gorer ve George D. Snell farelerde doku antijenlerinin varlığından söz etmiş ve bunların gen bölgesine doku uyumu kompleksi adını vermişlerdir (124). Farelerde 17. kromozomdaki bu H-2 gen bölgesinin sentezini sağladığı doku antijenlerine de MHC antijenleri denmiştir (124-128). MHC bağışıklığı denetlemekte ve doku uygunluğunda rol oynamaktadır (29). Bu alloantijenler insan lökositleri üzerinde bulunduklarından, insan lökosit antijenleri (HLA) olarak tanınırlar.

Daha sonra bu insan genlerinin haritasını çıkartmak için aile çalışmalarından yararlanılmış salt serolojik yaklaşımla bu ilk üç gen HLA-A,

HLA-B ve HLA-C olarak isimlendirilmiştir. İkinci üçlü, adı geçen gen bölgesinin hemen yanında yer almakta ve HLA-D olarak isimlendirilmektedir. Bu bölgenin varlığı karma lökosit reaksiyonlarında yabancı T hücrelerinin ani artması ile belirlenmiştir (130). Alloantijenlerce ortaya çıkartılan ve HLA-D bölgesinde haritalanmış ilk gen ürünü HLA-D ilişkili veya HLA-DR olarak isimlendirilir. Diğer iki gen sırasıyla HLA-DQ ve HLA-DP olarak isimlendirilir. Bu isimlendirme alfabetik sıraya göre yapılmıştır. HLA bölgesi insanlarda MHC, farelerde H-2 bölgesi olarak bilinir. Farklı HLA ve H-2 lokusları yapısal ve fonksiyonel olarak homologdur. Özel olarak insan HLA-A, B ve C'leri fare H-2K, D ve L'lerine benzer ve Sınıf I MHC molekülüleri olarak isimlendirirken insan HLA-DP, DQ ve DR'leri fare I-A, I-E'lerine benzer ve Sınıf II molekülüleri olarak isimlendirilirler (130, 131, 132).

2.2.2. MHC molekülülerinin başlıca fonksiyonu

T-lenfositlerinin peptide bağlanmasını sağlamak başlıca görevini oluşturmaktadır. T hücrelerinin enfekte hücreleri tanıyabilmesi için; hücre yüzeyinde viral antijenlerle birlikte MHC antijenlerinin de olması gerekir. T hücrelerinin yabancı antijenleri tanımasında; herhangi bir bireyde olgun T hücreleri yabancı antijenleri tanıyıp onlara cevap verirken, yerel proteinlere tepki göstermezler. Olgun T hücrelerinin antijen tanıma yeteneği, vücudun kendi MHC molekülüleri ile birleşmiş kendi proteinlerine aktivite gösteren, T hücrelerinin daha timik gelişme aşamasında eliminasyonu, buna karşın vücudun kendi MHC molekülüleri ile birleşmiş yabancı peptidlere etki gösteren T hücrelerinin ise yine

aynı aşamada seçilmesi ile meydana getirilir. Gelişen T hücrelerine tanıtılabilen peptit sayısı bireyin ebeveynlerinden aldığı ve bu peptidlere tutunabilen MHC molekülüleri çeşitliliğine bağlı olduğundan, MHC molekülüleri olgun T hücresi dağarcığı meydana getirerek belirli antijenlere cevap vermede önemli bir yere sahip olabileceği bildirilmektedir (133, 134, 135).

Bağışıklık yanıtının oluşması ve düzenlenmesinden esas olarak üç molekül sorumludur. Bunlar; MHC molekülüleri, T hücre reseptörleri (T-cell receptor (TCR)) ile bağışıklık yanıtının başlama ve sonlanmasında belirleyici rol oynayan peptid yapıdaki antijenlerdir (136, 137). Bu mekanizmanın çalışmasında rol oynayan 4 temel hücre; antijen-sunucu hücreler (antigen presenting cell (APC)), yardımcı T lenfositler (T-helper cell (Th), CD4+), B lenfositler (B) ve öldürücü/ baskılayıcı T lenfositlerdir (cytotoxic/ supressor T cell (Ts), CD8+). Antijen sunucu hücreler (APC); mikrogliya, dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşur. Ancak özel kosullarda diğere bağışıklık sistemi hücreleri de (örneğin B lenfositler) APC olarak fonksiyon gösterebilirler. APC'ler yüzeylerinde MHC Sınıf II (MHC-II) molekülülerini taşırlar. Peptid yapısındaki antijen ile birlikte bir birleşik yapı oluşturan MHC-II'ler, TCR'ler yoluyla Th'leri uyarırlar. Bu uyarı için ayrıca yardımcı sinyaller (costimulator) de gerekmektedir (136, 138, 139).

Uyarılan yardımcı T lenfositler (Th; CD4+) proliferer olur ve "lenfokin" olarak adlandırılan solübl maddeler (örneğin interlökinler) salgırlar ve bu yolla bir dizi bağışıklık reaksiyonunun başlatılmasının yanısıra B hücrelerini de uyarak antikor sentezlenmesine yardım ederler. Th lenfositlerin değışik altgrupları (Th0,

Th1 veya Th2) değişik lenfokinler salgılar ve lenfokin tipine göre de farklı etkiler gösterirler (138).

B lenfositlerin görevi antikor salgılamaktır ve uyarılmaları için 2 çeşit sinyal gerekmektedir (136, 137, 138):

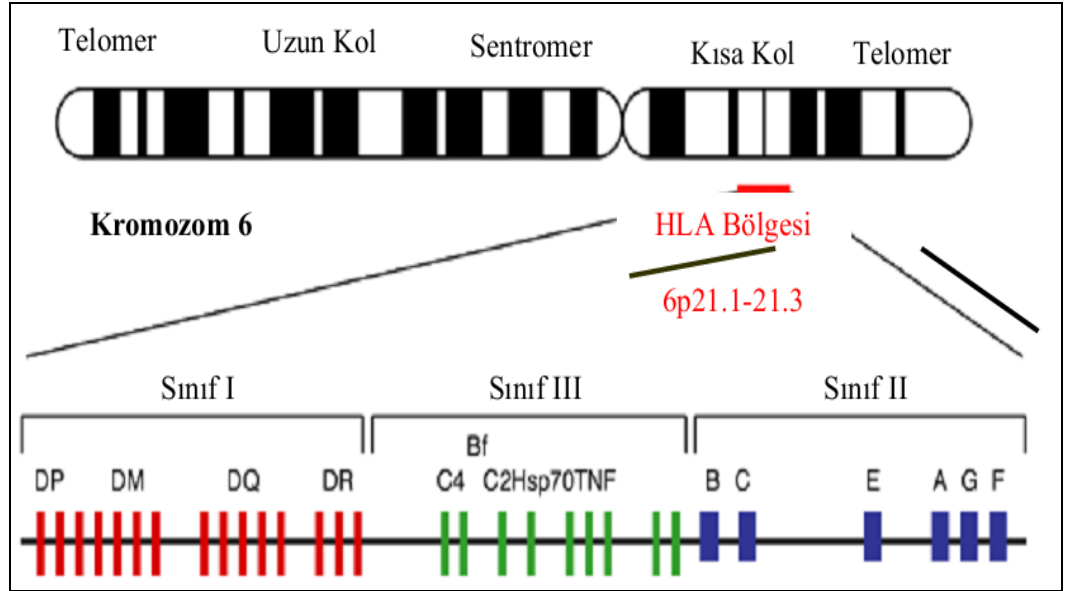
- 1) Uygun Th lenfosit, B hücresi ile ilişkiye girmeli ve lenfokinler yoluyla uyarıcı sinyaller göndermelidir. T hücresine bağımlı (Tcell dependent).
- 2) İlgili antijen, B hücre yüzey reseptörlerine veya antikorlara bağlanmalıdır. T hücresinden bağımsız (T cell independent).

Antijen sunan hücreler (Antigen presenting cell (APC))'nin dışındaki diğer hücreler MHC-II yerine MHC-I'leri taşırlar, bunlar aracılığıyla de enfekte eden antijenik yapıdaki maddeleri yüzeylerinde sunarlar. Öldürücü/ baskılayıcı T lenfositler (Ts,CD8+); patojen ile enfekte olan hücrelerin ortadan kaldırılmasından sorumludur ve Th lenfositlerin aksine, MHC-I molekülleri ile birleşen antijenik peptid moleküllerini tanıyarak aktif hale dönuşürler. CD8+ hücrelerin bir diğer rolü de bağışıklık reaksiyonunu doğru zamanda yavaşlatmak ve durdurmaktır (T supressor'den anlaşıldığı gibi) (136, 137, 138).

Bağışıklık dışındaki fonksiyonları arasında, dikkate değer biri; hücre yüzeyinde diğer reseptörlerle (değişik hormon reseptörleri, epidermal büyüme faktörü ve transferrin faktörle) etkileşimidir (140). MHC; insanlar, fareler ve sıçanların üreme süreçlerine etki ederek, insanlar ve farelerde ise çiftleşmede seçmeyi etkileyerek üremeyi önlemektedir (141).

2.2.3. HLA antijen sistemi

Majör Doku Uyuşum Kompleksi tüm omurgalıların genomunda yer alan, en yüksek polimorfizme sahip olan ve evrim süresince en iyi korunmuş bölgelerden biridir. Kromozom 6'nın kısa kolunda, 6p21.3 bölgesinde yer alır (Şekil 3) ve yaklaşık 4000 kb uzunluğundadır. Telomerden sentromere doğru dizilim sırasıyla Sınıf-I, III, II bölgeleri şeklindedir (142).



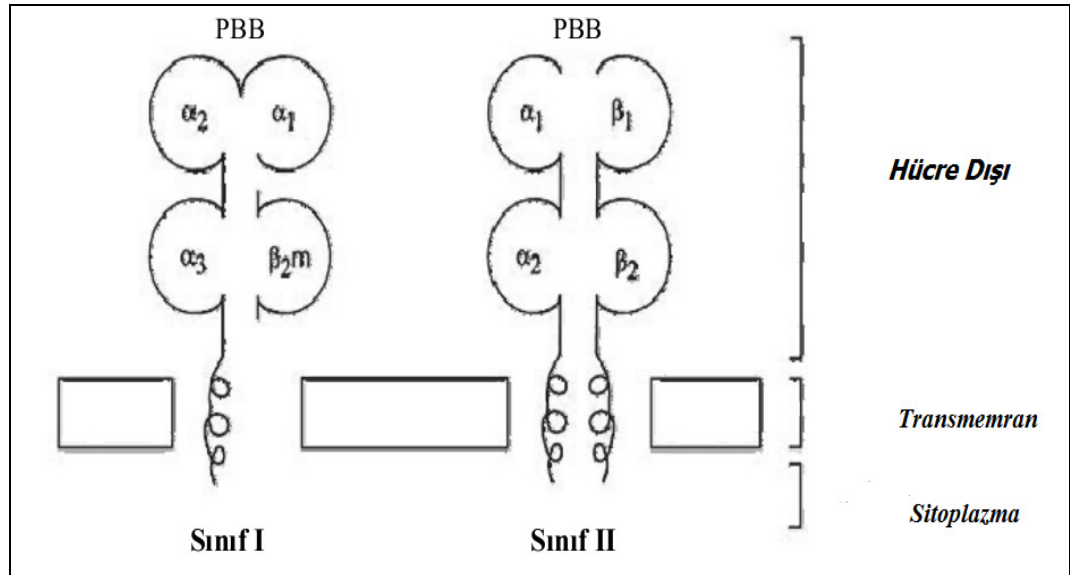
Şekil 3. Kromozom 6'daki HLA gen bölgesi (Expert reviews in molecular medicine 2003 Vol. 5, Fig 1'den değiştirilerek).

MHC Sınıf-I bölgesi, tüm çekirdekli hücrelerde, kısmen de trombositlerde ve retikülositlerde bulunur. Klasik genler olarak nitelenen HLA-A, -B , -C ve non-klasik olarak tanımlanan HLA-E, -F, -G genlerinin ağır zincirlerini ve bunlara ek olarak MICA, MICB, çok sayıda psödogen ve ayrıca işlevleri iyi anlaşılmamış birçok geni kodlamaktadır. Bütün molekül 2 polipeptid zincirden oluşmuştur. Ağır

zincir bir glikoproteindir. Ağır zincire eşlik eden B2-mikroglobulin molekülü ise MHC bölgesi dışında, kromozom 15'den kodlanmaktadır. Bunlar birbirlerine non-kovalent bağlarla bağlanmışlardır (142, 143) (Şekil 4).

MHC Sınıf-II bölgesi, daha az doku dağılımına sahiptir. HLA-DR, -DQ, -DP, -DM ve -DO genlerinin a ve b zincirleri kodlanmaktadır ve bütün B hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi profesyonel antijen sunan hücrelerde bulunurlar (Antigen Presenting Cells (APCs)). Birbiri ile non-kovalent bağlanmış alfa ve beta adlı iki polipeptid zincirinden oluşur (142, 143) (Şekil 3).

MHC Sınıf-III bölgesinde ise kompleman C4 ve C2, Faktör B, 21 hidroksilaz, TNF ve Ksp 70 genleri kodlanmaktadır. MHC içinde yer almasının nedeni henüz anlaşılamamıştır (142).



Şekil 4. MHC Sınıf 1 ve 2 moleküllerinin şematik gösterimi. PBB: Peptid Bağlanma Bölgesi (Annual Review of Genetics 1998'den değiştirilerek).

HLA genleri, Mendelian kalıtım ve eşbaskın (co-dominant) özelliği gösterirler. Kalıtım haplotipler olarak birbirine bağlı gen blokları halindedir. Her birey bir maternal bir de paternal haplotip alarak her ikisini de eksprese eder. İmmun sistemin en önemli işlevi kendine ait ve yabancı olanı birbirinden ayırabilmektir (142).

Virüslerle enfekte olan hücrelerin veya neoplastik hücrelerin T-hücrelerinden kaçabilmek için kullandıkları bir yöntemde HLA molekülünün ekspresyonunda azalmaya gitme (down regulation) işlevi olduğu tespit edilmiştir (142).

2.2.4. HLA ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişki

HLA antijeni ve hastalık ilişkisi 1970'li yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. 1967 yılında HLA B5 ve Hodgkin, 1970'lerde HLA B27 ve Ankilozan Spondilit ilişkisi araştırılmıştır. İnsüline bağımlı Diabetes mellitus için HLA DR2 koruyucu rol oynarken, HLA DR3 ve DR4'ün kolaylaştırıcı rol oynadığı saptanmıştır (144) (Tablo 5).

HLA antijenleri ve hastalıklarla ilişkisi konusunda olası mekanizmalar şunlardır:

- a) HLA antijenlerinin hastalığa yol açan etmene yapısal benzerlik göstermesi (HLA B27-Ankilozan Spondilit),
- b) Patojen için reseptör özelliği göstermesi,

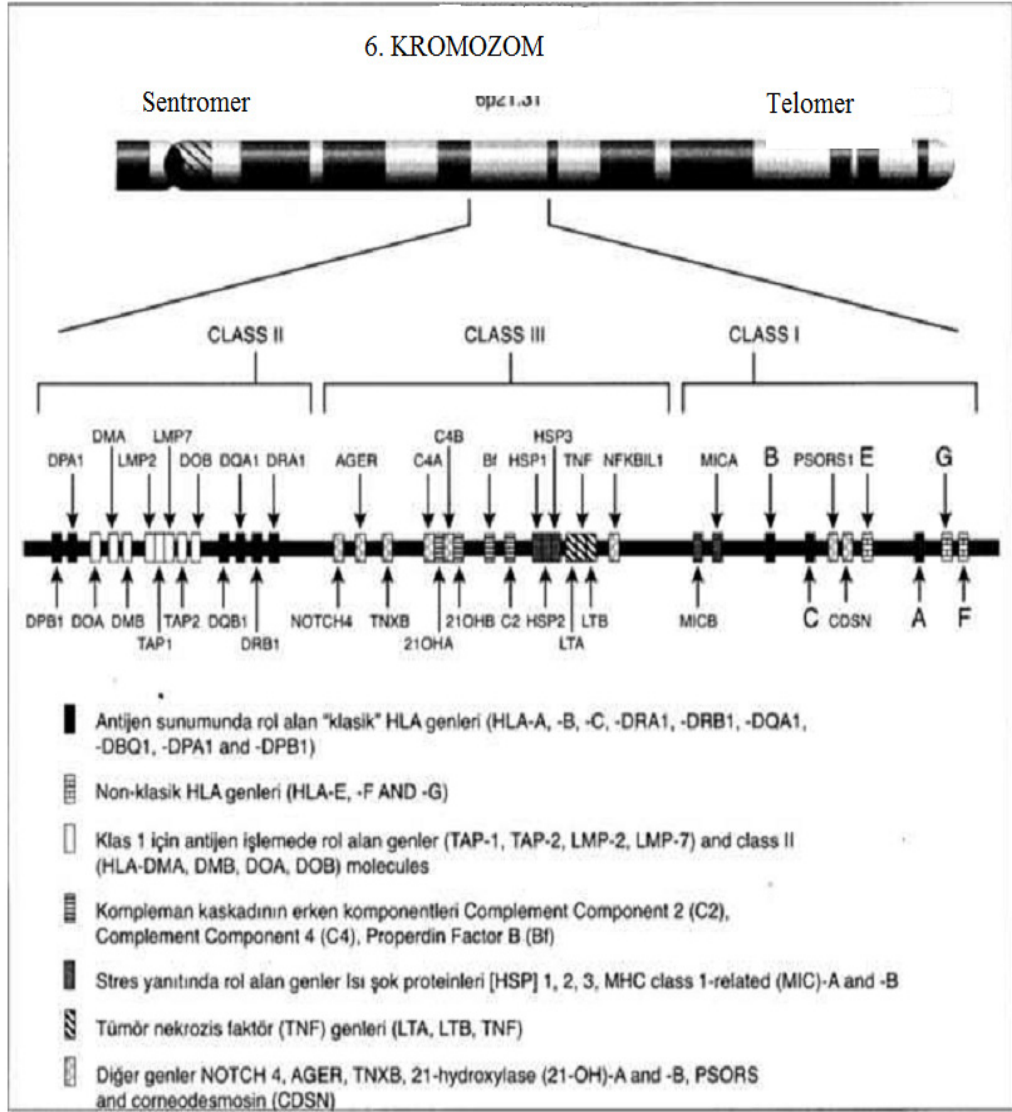
- c) HLA antijenlerince kontrol edilen immün cevap genlerinin aşırı ya da zayıf reaksiyon göstermeleri (HLA DR-Multipl Skleroz),
- d) HLA bölgesindeki proteinlerde defektler oluşur ya da bu proteinlerin var olmaması (HLA A3-İdiopatik hemokromatozis),
- f) HLA Sınıf-III bölgesindeki genlerle ilgili kompleman sisteminde var olan defektler (C2, C4 yetersizliği- SLE),
- g) Human diferansiyasyon genlerinin anormal allellerinin söz konusu olması (HLA DW7-Testiküler teratokarsinom),
- h) HLA Sınıf-II antijenlerinin uygunsuz ekspresyonu,
- ı) HLA antijenlerinin yetersiz ekspresyonu ve tümörlerin denetimden kaçışı (144).

Tablo 5. HLA ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiler (145-150).

Hastalıklar	HLA antijeni	Çalışmacılar	HLA ile ilişkisi
Çölyak hastalığı	HLA-A1 HLA-A2	Stokes P.L. ve ark. (145)	Hastaların %88'inde HLA-A1 ve A8'de anlamlı artış saptanmış.
Psöriazis	HLA-A1 HLA-DR7 HLA-B17 HLA-B27	Lee F.I. ve ark. (146), Yates V.M. Ve ark. (147)	HLA-A1, HLA-DR7 ve HLA-B17 sıklığı artmakta ve psöriatik artritli hastalarda HLA-B27 insidansı artmaktadır
Hodgkin hastalığı	HLA-A1	Hafez ve ark. (148)	Anlamlı ilişki saptanmıştır
Duedonal ülser	HLA-B5	Bilir ve ark. (149)	Anlamlı ilişki saptanmıştır
Parkinson hastalığı	HLA-B22, HLA-DR14	Yılmaz ve ark. (150)	Anlamlı ilişki saptanmıştır.

2.2.4. HLA-B27

HLA-B27 gen kodu, 6. kromozomun (6p) kısa kolu üzerindeki DNA'nın 3.6 megabazlık bir zincirinde yerleşen multipl genlerden oluşan MHC sınıf I bölgesinde yer almaktadır (Şekil 5). MHC, immun fonksiyonu sağlayan 220'nin üzerinde gen içerir (151).



Şekil 5. HLA-B27 gen kodu (151)

Ankilozan spondilit (AS) için bilinen en büyük riski oluşturur ve Avrupa kökenli AS vakalarının %90'dan fazlasında rastlanmaktadır. Reaktif artrit (ReA)' lı hastalarda yaklaşık %70 oranında HLA-B27 pozitifliği vardır. Afrika kökenli hastalar için bu oran geçerli değildir; bu hastalarda HLA-B27 ilişkisi yoktur. Psoriatik spondilitli (PsA) hastaların %60-70'inde, periferik PsA'lı hastaların ise %25'inde HLA-B27 pozitif saptanmıştır. Bununla beraber asemptomatik sakroiliitle HLA-B27 ilişkisi tespit edilememiştir. Tek başına akut anterior üveiti bulunan hastaların yaklaşık %50'sinde HLA-B27 pozitifdir (152, 153).

Tablo 6. Spondiloartrit Grubuna Giren Hastalıklar ve HLA-B27 sıklığı (152, 153).

Hastalık	HLA-B27 sıklığı (%)
Normal popülasyon	8-14
Ankilozan spondilit	90-95
Reaktif artrit (Reiter sendromu)	60-80
Psöriatik spondilit	60-70
Enteropatik spondilit	50-70
Periferik Psöriatik artrit	25
Jüvenil spondilit artrit	>90
Tanımlanmamış spondilit artrit	90

2.2.4.1. HLA-B27'nin patogenezdaki rolü

HLA-B27'nin patogenezdaki rolü tam olarak belli olmasada, Ankilozan spondilit patogenezindeki HLA-B27'nin rolü ile ilgili ortaya atılan teorilerden fikir sahibi olabiliyoruz. Bu konuda 4 teori vardır:

1. Artritogenik peptid hipotezi: Bu hipotez HLA-B27'nin bakteri aracılığıyla veya kendi kendine tek veya bir grup antijenik peptide bağlanma yeteneği temeline dayanmaktadır. Buna göre AS; HLA-B27 sınırlı sitotoksik T hücrelerinin sadece eklemlerde ve diğer etkilenmiş dokularda bulunan peptidlere yanıtından kaynaklanmaktadır. Patojenik T hücreleri; eklem, genital bölge veya bağırsak mukozası gibi yerlerde oluşabilir, bunlar daha sonra başlangıçta HLA-B27' yi tetikleyen bir patojenden köken alan peptid derivelerinin tanınmasını sınırlandırarak antijenlere karşı otoimmün toleransın bozulmasına yol açabilir. Bu hipotez için kanıtlar, Chlamidya trachomatis proteomdan HLA-B27 sınırlı peptidlerin tanımlanması ile elde edilmiştir (154).

2. HLA-B27 homodimer formasyonu: Self asosiasyon, HLA-B27'nin özgün bir özelliğidir. HLA-B27'nin ağır zincirleri invitro olarak ekstrasellüler alfa-1 domainlerinde sistein-67 rezidülerinden bağlanan disülfid bağımlı homodimerler oluşturabilirler (155, 156). Bu durum; HLA-B27'nin endoplazmik retikulumda uygunsuz kıvrılmasının neticesi olarak oluşur ve uygunsuz kıvrılan protein birikimi proinflamatuvar intrasellüler stres cevabıyla sonuçlanabilir. HLA-B27 homodimerleri spondiloartritli hastaların hücre yüzeyinde tespit edilebilir; bunlar peptid bağlayabilirler ve hücrenin antijen sunma fonksiyonu yetersiz olduğunda daha yoğun eksprese edilirler. Bununla birlikte HLA-B27 molekülünde sistein-67 varlığı, HLA-B27 transgenik ratlarda artrit gelişiminde gerekli değildir. Dahası HLA-B27 homodimer formasyonunun spondiloartrit varlığı için spesifik olup olmadığı ve ilişkisi henüz bilinmemektedir (157).

3. İntraselüler invazyon/ Öldürme farklılıkları: Artritojenik organizmaların intraselüller varlığı ReA'nın hücresel temeline esas oluşturabilir. Ancak sinovisitlerde bakterisidal yolların moleküler esası henüz tam olarak çözülememiştir. HLA-B27 ilişkili sitokin cevap profilinin düzenlenmesi ReA patogenezinde önemli olabilir (158, 159).

4. Otoantijen olarak HLA-B27: HLA-B27, CD4 (+) T hücrelerinde tespit edilebilir ve HLA Sınıf II heterodimerlerince CD4 (+) T lenfositlere sunulabilir. HLA-B27 transgenik farelerde HLA-B27 (+) splenosit veya plazmid DNA kullanılarak B27'nin immünizasyonu sağlanabilir ve bu fareler anti B-27 sitotoksik T lenfosit oluşturmazlar. Eğer böyle immünize edilmiş hayvanların splenositleri invitro olarak Clamidy'a maruz bırakılırsa HLA-B27 (+) hedefleri parçalayan sitotoksik T lenfositler üretilir; fakat kontrol HLA-B7, B14, B40, B44 transfekte hedeflere karşı reaksiyon oluşmaz. Bu da HLA-B27'nin tek başına veya değişik bir formunun hastalık gelişimini yönlendirebileceğini düşündürmektedir (160).

2.3. Sitokinler

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttırırlar (161, 162, 163). Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise monokinler

denilmektedir (161). Çok önemli bir grup mediatörü temsil eden ve başlıca lökositler arasında etkileşim yapan interlökinler, TNF ve hematopoetik büyüme faktörleri topluca sitokin adı altında toplanmışlardır. İnterlökinler ve immunostimulanlar; IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF- α olarak, antiinflamatuvar sitokinler ise; TNF bağlayıcı protein, IL-4, IL-10, TNF- β , IL-1Ra, IL-13 olarak adlandırılır (163). Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu bağlanma reseptör molekülünde konformasyonel değişiklik yapar. mRNA transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur (164).

2.3.1. Proinflamatuvar sitokinler

2.3.1.1. İnterlökin-1 β

İnterlökin (IL)-1 primer olarak makrofajlar olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerden salgılanır (165). IL-1 akut ve kronik inflamasyonun hem lokal hem de sistemik özelliklerinde rol oynar (166). Aynı genler tarafından kodlanan 2 ayrı moleküler formu vardır; IL-1 α ve IL-1 β . Aynı reseptöre aynı afinite ile bağlanırlar. Biyolojik aktiviteleri ve güçleri aynıdır. İkisi arasında sadece %26 aminoasit sırası benzerliği vardır. Monositler esas olarak IL-1 β yapar. Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğunluğu IL-1 β 'ya aittir (167). Matür IL-1 β ekstrasellüler olarak salgılanır ve IL-1'in proinflamatuvar etkilerinden sorumlu olduğuna inanılır (165).

2.3.1.2. İnterlökin-6

İnterlökin (IL)-6, mononükleer fagositler ve aktive Th2 hücreleri ve diğer birçok hücre tarafından salgılanır. IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etkilere sahiptir. Hepatositlerde akut faz proteinlerinin yapımını, hipotalamusta ateş merkezini uyarır. B lenfositlerin büyümesini ve farklılaşmasını, immünoglobülin yapımını artırır. RA'da, tip B sinovyal hücrelerden kayanaklanan IL-6, sinovyal sıvıda bol miktarda bulunur. Antikorların ve romatoid faktörlerin lokal yapımından sorumludur. T lenfositlerin aktivasyonunda kostimulatör olarak etki eder, sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırır (167). IL-6'nın AS'nin immünopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (166).

2.3.1.3. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) - α

TNF- α , ilk kez 1975 yılında Carswell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlandığı dönemde endotoksinler ile indüklenen ve sarkomlarda hemorajik nekroza neden olan bir glikoprotein olarak tariflenen TNF- α 'nın zaman içinde birçok inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign olayda rol oynadığı tespit edilmiştir (168). 1985 yılında ilk kez insan kaynaklı TNF- α klonlanmıştır ve daha sonra anti-TNF- α antikorlar ile solubl TNF reseptörleri üretilmiş ve birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (169).

TNF- α , çok sayıda sitokin tarafında oluşturulan peptid mediyatör ailesinin bir üyesidir. Bu aileye ait diğer üyeler arasında lenfotoksin- α , Fas ligand ve CD40 ligand yer alır. TNF- α doğal ve kazanılmış immünite, hücre proliferasyonu ve

apoptoziste rol oynayan ve önemli proinflamatuvar özelliklere sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin başta makrofaj ve monositler olmak üzere, T hücreleri, düz kaslar, adipositler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir (168).

TNF- α hücre içinde N terminali olan tip II transmembranöz bir proteindir. Başlangıçta plazma membranında yerleşen 26 kDa molekül ağırlığında pro-TNF- α 'nın hücre dışı domaini TNF- α converting enzyme (TACE, ADAM-17) tarafından kesilir ve 17 kDa molekül ağırlığında solubl form oluşur. Biyolojik aktiviteleri birbirlerinden tamamen farklı olan bu iki tip TNF- α 'nın trimerik formları aktiftir (170).

TNF- α 'nın sinyal iletim yolları oldukça karmaşıktır ve halen tam olarak aydınlatılamamıştır. TNF- α sinyal iletimindeki en önemli faktörlerden biri transkripsiyon faktörü NF κ B aracılığı ile düzenlenmesidir. TNF- α -NF κ B yolağını kontrol eden 300 civarında moleküler bağlantı tespit edilmiştir (171).

TNF- α biyolojik aktivitesini farklı 2 reseptöre bağlanarak gerçekleştirir. Bu reseptörler; tip 1 TNF reseptörü (TNFR1) ve tip 2 TNF reseptörüdür (TNFR2). TNFR1 eritrositler dışında hemen her hücre tipinde mevcuttur ve ligandı solubl TNF- α 'dır. TNFR2 ise asıl olarak hematopoetik hücrelerde eksprese olur ve ligandı membrana bağlı TNF- α 'dır. TNF reseptörlerinin ekspresyonları farklı hücre tiplerinde ve normal ya da hastalıklı dokularda farklılık göstermektedir. TNF reseptörleri hücre membranına bağlı halde bulunabileceği gibi TACE tarafından kesilmiş solubl halde de bulunabilir. Solubl TNF reseptörü bir TNF- α bağlayıcısı gibi davranır ve TNF- α 'ya bağlanıp onun biyolojik aktivitesini inhibe etmek için hücre yüzey molekülü ile yarışır. Bu etkisinin tersine solubl-TNF

reseptörü ayrıca timerik TNF- α 'ya bağlanıp onu stabilize eder. Böylece hem TNF- α 'nın yarılanma ömrünü uzatır hem de TNF- α 'nın yavaş salınımını sağlayan bir kaynak gibi davranır (168, 172).

TNF- α 'nın TNFR1 ve TNFR2'ye bağlanma afinitesi ve bağlandıktan sonra aktive edilen hücre içi sinyal yolları birbirinden oldukça farklıdır. Uyarılmayı takiben TNFR1'in hücre içi domaini TNF reseptör assosiye ölüm domain (TRADD) proteinine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda ya Fas assosiye ölüm domain (FADD) proteini aracılığıyla apoptozis indüklenir ya da TNF reseptör assosiye faktör 2 (TRAF-2) aracılığıyla proinflamatuvar yolak uyarılır ve NF κ B aktivasyonu meydana gelir. Ancak TNFR2, TRADD/FADD yolağını aktive edemez. Etkisini yalnızca TRAF2 aracılığı ile gösterir. Sonuç olarak bir hücrede TNF- α ile uyarılmayı takiben ortaya çıkan net sonuç bu iki reseptörün birbiri ile iletişimi sonucu belirlenir (170).

TNF- α , proinflamatuvar ve programlı hücre ölümü yollarını TNFR1 aracılığı ile gerçekleştirirken, doku tamiri ve anjiyogenez fonksiyonunu TNFR2 aracılığı ile yapmaktadır (168).

2.3.1.3.1. TNF- α 'nın fizyolojik rolü:

Sağlıklı kişilerin serum ve dokularında TNF- α ekspresyonu tespit edilememektedir. Ancak organizma inflamatuvar ya da enfeksiyöz bir uyarı ile karşılaştığında TNF- α üretimi gerçekleşmektedir. TNF- α 'nın majör biyolojik rolü bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır. Adaptif immünitede TNF- α ve TNFR1 önemli rol oynar. Bunlar organizmanın

patojene maksimum yanıt vermesini sağlar. TNFR1 T hücre aktivasyonunda bir kostimulatördür ve aktif T hücreleri tarafından eksprese edilir. TNF- α 'nın en önemli fonksiyonu ise doğal immün sistem tarafından gerçekleştirilen inflamatuvar reaksiyonu başlatmasıdır (171). Doğal immün sistemde bakteriyel patojenler toll-like reseptörler ve NF κ B aracılığı ile TNF- α üretimini stimüle eder. Üretimi artan TNF- α hem kemokin, sitokin ve endotel adezyon moleküllerini etkileyerek nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin aktivasyon ve göçünü sağlar hem de NF κ B'yi aktive ederek kendisinin ve GM-CSF, IL-8 gibi sitokinlerin üretimini artırmak suretiyle inflamatuvar kaskadı tetikler. Etkin ve kontrollü bir inflamatuvar yanıt için TNF- α 'nın doğru yerde, doğru zamanda ve uygun miktarda üretilmesi gerekmektedir. Organizmada TNF- α üretimi farklı zamanlarda farklı hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Örneğin, LPS ile uyarılmayı takiben asıl olarak monosit ve makrofajlar, bakteriyel yükün fazla olduğu durumlarda T hücreleri ve erken alerjik yanıtta mast hücreleri TNF- α sentezlemektedir (173).

Uygunsuz ya da artmış TNF- α üretimi organizmaya zarar verebilmektedir. Kanseri, kronik enfeksiyon ve kronik inflamasyon durumlarında ortaya çıkan anoreksi, kilo kaybı ve protein yıkımı gibi durumlardan TNF- α sorumludur. Ayrıca endotoksinler nedeniyle ortaya çıkan şok, vital organ disfonksiyonu, inatçı stres hormonu salınımı ve buna bağlı ölümlerde de sorumlu mediyatör TNF- α 'dır (170).

2.3.1.3.2. İnflamatuvar yanıtta TNF- α 'nın etkisi:

Her ne kadar TNF reseptörleri birçok hücre ve dokuda eksprese olsa da TNF- α 'nın birçok proinflamatuvar etkisi vasküler endotel ve endotel-lökosit

etkileşimi üzerinden olmaktadır. TNF- α ; IL-8, MCP-1 ve IP-10 gibi çeşitli kemokinlerin sentezini ve endotel hücrelerinde E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Sonuç olarak TNF- α antijenden tamamen bağımsız olarak birçok farklı lökosit grubunu harekete geçirir. İnflamasyonun klasik triadının ortaya çıkmasından da TNF- α ile endotel hücre ilişkisi sorumludur. TNF- α siklooksijenaz 2 ekspresyonunu ve endotelden PGI₂ üretimini artırır. Bunun sonucunda artmış lokal kan akımına bağlı olarak rubor ve kalor meydana gelir. Tumorse TNF- α aracılı artmış vasküler permeabilite nedeniyle makromolekül ve sıvının damar duvarından trans-endotelyal olarak dışarı çıkması nedeniyle olur (174). Bunlara ek olarak TNF- α trombomodulin gibi pro-koagulan proteinleri azaltır ve intravasküler trombüs gelişimine neden olur (175).

2.3.1.3.3. TNF- α 'nın Ankilozan spondilit etyopatogenezindeki rolü

TNF- α 'nın AS etyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir. Hem AS'li olgular, hem de B27 (+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) T hücre sayıları B27 (-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin, (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu

kronik inflamasyon ve oto-immunité ortaya çıktığı düşünölmektedir. Anti-TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir (176).

2.4. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (High Sensitive C-Reactive Protein (Hs-CRP))

CRP pentraxin ailesinin bir üyesi olup 5 adet 23 kd birimin birleşiminden meydana gelmiş olan esas olarak karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Sentez hızında enflamatuvar prosesinde yer alan sitokinler başlıca rolü alırlar. Biyolojik yarı ömrü ortalama 13-16 saat olup bir akut faz reaktanı olarak enflamasyonun başlamasını takiben 24 saat içinde salgılanır (177).

Çok hızlı salgılanıp yine hızlı bir şekilde yıkıldığı için enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda hastalığın aktivitesini saptamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. CRP düzeylerinin belirgin derecede yükseldiğı (genellikle >10 mg/L yüksek ve hatta 100-500 mg/L'ye kadar ulaşabilen değerler) bu akut durumlarda CRP düzeyleri standart testlerle ölçölür (177).

Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceğı saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik enflamatuvar prosesin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogeneğinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir. Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki

enflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlıklı CRP ya da high sensitive CRP (hs-CRP) testleri denilmektedir. Genellikle ELISA metodu gibi daha komplike ölçüm metodlarını kullanan bu testlerle 5 mg/L'den daha düşük CRP düzeyleri kalitatif değil kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Bu testlere göre normal sağlıklı bir insanda CRP düzeyi <5mcg/ ml olarak bildirilmektedir. CRP'nin yükselmesi enflamasyon kaynağının yerini göstermez. Standart bir referans aralığı olmadığı için incelenen hasta grubunun özellikleri de göz önünde bulundurulur. Yine de yapılan çalışmalar ışığında hs-CRP düzeyleri genelleştirilerek Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından kardiyak riski belirlemek amacıyla sınıflandırılmıştır.

Buna göre;

- 1) 1mg/L'den düşük CRP düşük kardiyak riski;
- 2) 1-3 mg/L arasındaki değerler orta düzeyde kardiyak riski,
- 3) 3 mg/L'den daha yüksek seviyeler ise yüksek kardiyak riski göstermektedir.

Önemli olan konu ise CRP gibi spesifik olmayan ve ölçülmesi kolay bir belirtecin değişik kardiyovasküler hastalıklarda önemli ve bağımsız bir rol aldığıdır. İlerleyen yıllarda bu alanda yeni bilgilerin ortaya çıkması da çok muhtemel görülmektedir (178).

Hs-CRP ile ilgili çalışmalar primer olarak vasküler hastalıklarla yapılmış olup romatizmal kalp hastalıklarında yapılmış olan çalışmalar az sayıdadır. Özellikle akut dönem kapak yetmezliği ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. İlk çalışma Galante ve arkadaşları tarafından dejeneratif ciddi operasyon bekleyen

aort darlıklı hastalarda yapılmış ve hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. CRP düzeyi ile aortik kapak alanı, aortik jet velosite ve kalsifikasyon derecesi arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (179), daha sonra yapılan çalışmalarda da bu bulgular doğrulanmıştır (180, 181). Aort darlığında esas önemli karakteristik yapı kapağın kalsifikasyonudur. Warrier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada in vitro aşırı artmış hs-CRP düzeylerinde aortik duvarda artmış kalsifikasyon saptanmıştır. Bu bulgu aortik kapak kalsifikasyonunda hs-CRP'nin etkili olduğunu düşündürmüştür (182). Renal yetmezlikteki hastalarda da kapaktaki kalsifikasyon derecesi artmış inflamasyon ile uyumludur (183). Üstelik kronik hemodializ hastalarında enfeksiyöz veya enflamatuvar bir durum olmadan artmış kalsiyum fosfat düzeylerinin yüksek hs-CRP ile ilişkili olduğunu bununda kapak kalsifikasyonu ile uyumlu olduğu saptanmıştır (184, 185). Hastalığın hızlı progresyonunda da hs-CRP'nin önemli olduğu gösterilmiştir (186). Mitral darlığında hs-CRP'nin rolünü araştıran çalışmalar daha az sayıdadır. Ancak bu çalışmalarda da hs-CRP düzeyinin devam eden kronik bir inflamasyongösterecek tarzda yüksek olduğu saptanmıştır (178).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde RKH tanısı ile izlenen veya yeni tanı RKH olan, toplam 50 hasta ve herhangi bir sistemik veya kardiyolojik hastalığı bulunmayan toplam 50 sağlıklı kontrol alındı.

Vakaların ayrıntılı öyküleri alındıktan sonra, sistemik ve kardiyolojik muayeneleri yapıldı. Vakaların öykülerinde geçirdikleri ilk ARA atağına ait major bulguları, ilk ARA atağını ne zaman ve kaç yaşında geçirdiği, daha önceden ekokardiyografi yaptırmış ise hangi kapağın tutulduğu ve tutulan kapak sayısı sorgulandı. RKH olan vakalar; Avrupa Kardiyoloji Derneği' nin (European Society of Cardiology (ESC)) 2008 ve 2012 kapak hastalıkları kılavuzuna uygun, kalp kapak anatomi ve fonksiyonlarını etkileyebilecek başka hastalıkları olmayan, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan ve gönüllü olarak çalışmada olmayı kabul eden vaka ve kontrol grupları alındı. Vaka ve kontrol grubunda, lökosit ve eritrosit sayıları normal sınırlarda olmayan, elektrolit dengesizliği bulunan veya renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu bulunan, kapak darlığına sebep olan romatizma dışı nedenlere sahip olan, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan ve çalışmaya uyumsuz kişiler dahil edilmedi.

3.1. Etik Değerlendirme

Çalışmaya dair onay, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 19.06.2012 tarihinde yapılan değerlendirmesi sonrası alındı ve çalışmaya katılan bireyler veya aileleri çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onam alındı.

3.2. Kardiyolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubu üyelerinin ekokardiyografik incelemeleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarımızda renkli Doppler ekokardiyografi (The GE Vivid7 Dimension Echocardiography) cihazıyla tek bir hekim tarafından gerçekleştirildi.

3.3. HLA Tiplendirmesi, Hs-CRP Ve TNF- α Ölçümü

HLA tiplendirmesi, hs-CRP ve TNF- α ölçümü, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı'nın Nefroloji Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Vaka ve kontrol grubun polikliniğe başvurdıkları gün sabah saatlerinde 1 adet EDTA'lı tüpe 5 ml ve 1 adet biyokimya tüpüne de 3 ml kan alındı ve hemen Pediatrik Nefroloji laboratuvarına götürüldü.

HLA tiplendirilmesi için laboratuvarında, EDTA'lı tüplere 200 cc kan alındı. Otomatik DNA izolasyon cihazında DNA izole edildi. DNA, distile su ve Taq polimeraz enzimi uygun oranlarda karıştırıldı. 0,5 u'lik PCR tüplerine hazırlanan karışım konuldu. PCR tüpleri termal cycler cihazına yerleştirildi. HLA-B27 SSO çalışmasına uygun program seçilerek DNA çoğaltma işlemi yapıldı. Yaklaşık 4 saatlik inkübasyon sonrası sonuçlar Luminex cihazında okutuldu. DNA İzolasyonu, Geno M-6 (GenoVision, Qiagen) cihazında otomatik olarak yapıldı. HLA-B27 pozitifliği değerlendirildi.

TNF- α için, kitin içinden çıkan kalibratör, kontrol, konjugat solusyonu, açığa çıkarma solusyonu ve yıkama solusyonu önerildiği biçimde sulandırıldı.

Çalışma prosedürü olarak; her kuyuya 50 ul inkubasyon solusyonu eklendi. Kuyucuklara sırasıyla 200 ul kalibratör, kontrol ve serum örnekleri pipetlendi. 2 saat oda ısında 700 rpm hızda çalkalayıcıda inkübasyona bırakıldı. 2 saat sonra kuyular aspire edilerek 3 kez yıkama solusyonu ile yıkandı. Her kuyuya 100 ul zero kalibratör eklendi. Her kuyuya 50 ul anti-TNF alfa-HRP pipetlendi. 2 saat oda ısında 700 rpm hızda çalkalayıcıda inkübasyona bırakıldı. 2 saat sonra kuyular aspire edilerek 3 kez yıkama solusyonu ile yıkandı. Her kuyuya 200 ul taze hazırlanmış açığa çıkarma solusyonu eklendi. 30 dk oda ısısında 700 rpm hızda çalkalayıcıda inkübasyona bırakıldı. Her kuyuya 50 ul stop solusyonu pipetlendi. 450-490 nm absorbansda ELISA okuyucuda sonuçlar okundu. Microsta programı kullanılarak değerler hesaplandı.

Hs-CRP için, standartlar, serum örnekleri ve kontroller kitin içinden çıkan dilüsyon solusyonu ile sulandırıldı. Çalışma prosedürü olarak; kuyulara 10 ul standart serum örnekleri ve kontroller sırasıyla pipetlendi. Her kuyuya 100 ul enzim konjugatı eklendi. 30 sn karıştırıldı. Oda ısısında 45 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda kuyular 5 kez yıkama solusyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 100 ul TMB solusyonu eklendi. Oda ısında 20 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her kuyuya 100 ul stop solusyonu eklendi. 30 sn kibarca karıştırıldı. 450 nm absorbansda ELISA okuyucuda sonuçlar okundu. Microsta programı kullanılarak değerler hesaplandı.

HLA-B27 için, LIFECODES HLA-B Typing SSO (GEN-PROBE, USA) KİT kullanıldı.

TNF- α için, TNF- α EASIA (DIASOURCE marka, Belçika) KİT kullanıldı. Birimi, pg/mL olarak alındı. Okunabilen en düşük alt limit: 0,7 pg/mL olarak saptandı ve 0.7 pg/mL'nin üzerindeki sonuçların hepsi pozitif kabul edildi.

Hs-CRP için, DRG-CRP, High Sensitive C-Reactive Protein (hs-CRP) ELISA (DRG International Inc., Amerika Birleşik Devletleri) KİT kullanıldı. Birimi, mg/L olarak alındı. Yetişkinler için beklenen değerler 0.068-8.2 mg/L, nefolometrik CRP ölçümlerinde normal değerler 0-6 mg/L olduğu için, 6'dan yüksek olanlar pozitif kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmamızda istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for Windows 16.0, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Değişkenlerin ve grupların dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınılandı. Ortalama $\pm$ standart deviasyon verilen değerler için t-test, parametrik olmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan kategorik değişkenler için Ki-kare testi uygulandı. Korelasyon analizi için Pearson testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı olan “r değeri” hesaplandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlılığı ifade eden değer olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde RKH tanısı ile izlenen veya yeni tanı RKH olan, toplam 50 hasta ve herhangi bir sistemik veya kardiyolojik hastalığı bulunmayan toplam 50 sağlıklı kontrol alındı.

Vaka grubunda yer alan 50 hastanın 21'i erkek (%44), 29'u kadın (%56) olup, kontrol grubunda bulunan 50 kişinin 26'sı erkek (%52), 24'ü kadındır (%48) (Tablo 7).

Vaka grubunda yer alan hastaların yaş aralığı 20-46, yaş ortalaması 37.8 ± 7.7 olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş aralığı 24-45, yaş ortalaması 35.3 ± 6.3 olarak bulundu (Tablo 7)

Vaka grubu fizik muayene ve ekokardiyografik olarak değerlendirildiğinde; hastaların tümünde mitral kapak tutulumu (% 100), 44 hastada hem mitral kapak hemde aort kapak tutulumu (% 88), 3 hastada (% 6) ise mitral, triküspit ve aort kapağının birlikte tutulumu saptanmıştır (Tablo 8).

Vaka grubunda tüm hastaların ortalama kapak alanı 2.3 ± 0.8 cm², ortalama diastolik transmitral gradientleri ortalama 4.6 ± 2.3 mmHg, maksimum diastolik transmitral gradientleri ortalama 10.8 ± 4.6 mmHg olarak ölçüldü (Tablo 7).

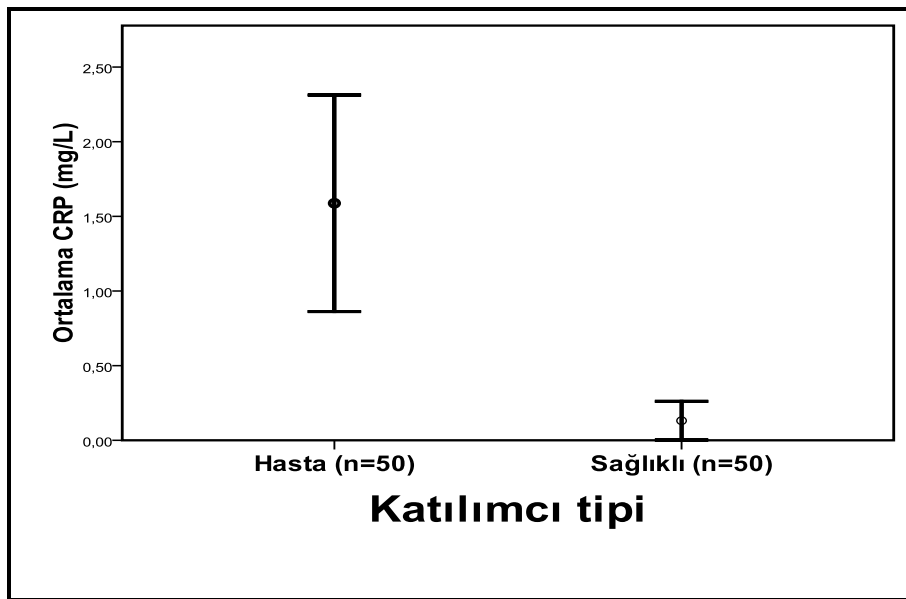
Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarının bazal özellikleri

	Hasta (n=50)	Sağlıklı (n=50)	p değeri
Yaş (yıl)	37.8±7.7	35.3±6.3	0.079
Mitral kapak alanı (cm ²)	2.3±0.8	-	-
Erkek cinsiyet (%)	44	52	0.423
Maksimum mitral gradiyent (mmHg)	10.8±4.6	-	-
Ortalama mitral gradiyent (mmHg)	4.6±2.3	-	-
Hb (g/dl)	12.9±1.2	13.1±1.1	0.331
Kreatinin (mg/dl)	0.6±0.1	0.7±0.1	0.230
Lökosit x10.e3/uL	7.3±1.6	5.8±0.5	<0.01
Trombosit x10.e3/uL	237±57	307±50	<0.01
TNF-α (pg/mL)	3.1±8.9	1.1±2.4	0.469
CRP (mg/L)	1.5±2.5	0.1±0.4	<0.01

Tablo 8. Vaka grubunun kapak tutulumuna göre dağılımı

Tutulan kapaklar	n	Vaka grubu içersindeki %' si
Mitral kapak tutulumu	50	100
Mitral ve aort kapağın birlikte tutulumu	44	88
Mitral, aort ve triküspit kapakların birlikte tutulumu	3	6
Toplam	50	100

Vaka grubunda ortalama hemoglobin değeri 12.9 ± 1.2 g/dl, kontrol grubunda 13.1 ± 1.1 g/dl olarak bulundu ($p=0.331$). Vaka grubunda ortalama kreatinin değeri 0.6 ± 0.1 mg/dl, kontrol grubunda 0.7 ± 0.1 mg/dl bulundu ($p=0.230$). Vaka grubunda ortalama lökosit sayısı $7.3 \pm 1.6 \times 10^3/uL$, kontrol grubunda $5.8 \pm 0.5 \times 10^3/uL$ bulundu ($p<0.01$). Vaka grubunda ortalama trombosit sayısı $237 \pm 57 \times 10^3/uL$, kontrol grubunda $307 \pm 50 \times 10^3/uL$ bulundu ($p<0.01$). Vaka grubunda TNF- α düzeyi ortalama 3.1 ± 8.9 pg/mL, kontrol grubunda 1.1 ± 2.4 pg/mL saptandı ($p=0.469$). Vaka grubunda ortalama hs-CRP düzeyi 1.5 ± 2.5 mg/L, kontrol grubunda 0.1 ± 0.4 mg/L saptandı ($p<0.01$) (Şekil 6). Hemoglobin, kreatinin, TNF- α düzeyleri arasında her iki grup arasında fark bulunmadı fakat lökosit sayısı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek, trombosit sayısı ise kontrol grubunda, vaka grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu (Tablo 7).



Şekil 6. Vaka ve kontrol grubunda ortalama hs-CRP düzeyi

Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B13 dört kişide pozitif, kontrol grubunda ise iki kişide pozitif saptandı ($p=0.400$). Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B27 dört hastada pozitif, kontrol grubunda iki kişide pozitif saptandı ($p=0.400$). Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B35 onsekiz hastada pozitif, kontrol grubunda dokuz kişide pozitif saptandı ($p=0.043$). Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B38 dört hastada pozitif, kontrol grubunda dokuz kişide pozitif saptandı ($p=0.137$). Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B44 iki hastada pozitif, kontrol grubunda on kişide pozitif saptandı. Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B49 yedi hastada pozitif, kontrol grubunda üç kişide pozitif saptandı ($p=0.182$). Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B51 onbeş hastada pozitif, kontrol grubunda onüç kişide pozitif saptandı ($p=0.656$). Mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B52 iki hastada pozitif, kontrol grubunda üç kişide pozitif saptandı ($p=0.646$) (Tablo 9). Mitral kapağın tutulduğu vaka ve kontrol grupları arasında HLA-B13, HLA-B27, HLA-B38, HLA-B49, HLA-B51 ve HLA-B52 allelllerine sahip olma açısından anlamlı fark saptanmadı. Fakat mitral kapağın tutulduğu vaka grubunda kontrol grubuna göre HLA-B35 pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.043$). Yine kontrol grubunda, mitral kapağın tutulduğu vaka grubuna göre HLA-B44 pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.014$).

Tablo 9. Mitral kapak tutulumunun HLA-B allelleriyle ilişkisi

	Hasta (n=50)	Sağlıklı (n=50)	p değeri
HLA-B13 (%)	8	4	0.400
HLA-B27 (%)	8	4	0.400
HLA-B35 (%)	36	18	0.043
HLA-B38 (%)	8	18	0.137
HLA-B44 (%)	4	20	0.014
HLA-B49 (%)	14	6	0.182
HLA-B51 (%)	30	26	0.656
HLA-B52 (%)	4	6	0.646

Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B13 üç hastada pozitif, kontrol grubunda bir kişide pozitif saptandı (p=0.404). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B27 dört hastada pozitif saptandı, kontrol grubunda hiç kimsede pozitif saptanmadı (p=0.441). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B35 onaltı hastada pozitif, kontrol grubunda iki kişide pozitif saptandı (p=0.885). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B38 üç hastada pozitif, kontrol grubunda bir kişide pozitif saptandı (p=0.404). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B44 iki hastada pozitif saptandı, kontrol grubunda hiç kimsede pozitif saptanmadı (p=0.594). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B49 yedi hastada pozitif saptandı, kontrol grubunda hiç kimsede pozitif

saptanmadı (p=0.292). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B51 onbir hastada pozitif, kontrol grubunda dört kişide pozitif saptandı (p=0.037). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda HLA-B52 iki kişide pozitif saptandı, kontrol grubunda hiç kimsede pozitif saptanmadı (0.594). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda TNF- α düzeyi ortalama 3.0 $\pm$ 9.3 pg/mL, kontrol grubunda 3.3 $\pm$ 5.0 pg/mL saptandı (p=0.218). Aort kapağın tutulduğu vaka grubunda hs-CRP düzeyi ortalama 1.7 $\pm$ 2.6 mg/L, kontrol grubunda 0.5 $\pm$ 0.8 mg/L saptandı (p=0.523) (Tablo 10). Vaka ve kontrol grupları arasında HLA-B13, HLA-B27, HLA-B35, HLA-B38, HLA-B44, HLA-B49 ve HLA-B52 allellerinin pozitifliği açısından fark saptanmadı. Fakat kontrol grubunda HLA-B51 pozitifliği, aort kapağın tutulduğu vaka grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.037).

Tablo 10. Aort kapak ile HLA-B allelleri, TNF- α ve hs-CRP arasındaki ilişki

	Aort kapak tutulumu (n=44)	Aort kapak tutulumu (n=6)	p değeri
HLA-B13 (%)	6.8	16.7	0.404
HLA-B35 (%)	36.4	33.3	0.885
HLA-B38 (%)	6.8	16.7	0.404
HLA-B44 (%)	4.5	0.0	0.594
HLA-B49 (%)	15.9	0.0	0.292
HLA-B51 (%)	25.0	66.7	0.037
HLA-B52 (%)	4.5	0.0	0.594
TNF- α (pg/mL)	3.0 $\pm$ 9.3	3.3 $\pm$ 5.0	0.218
Hs-CRP (mg/L)	1.7 $\pm$ 2.6	0.5 $\pm$ 0.8	0.523
HLA-B27 (%)	9.1	0.0	0.441

Mitral kapak tutulumunun görüldüğü vaka grubunda hs-CRP düzeyi ile mitral kapak alanı arasında anlamlı olarak ters korelasyon olduğu görüldü ($p=0.001$). Bu ters korelasyon TNF- α düzeyi ile mitral kapak alanı arasında görülmedi ($p=0.066$) (Tablo 11).

Tablo 11. Mitral kapak alanı ile TNF- α ve hs-CRP arasındaki korelasyon

	Korelasyon katsayısı (r değeri)	p değeri
TNF- α (pg/mL)	-0.187	0.066
Hs-CRP (mg/L)	-0.340	0.001

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığının patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da streptokokal virülans faktörlerinin, kişide duyarlılığın, abartılı bir immün cevabın ve doku hasarının patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir (15,16).

Çeşitli grup A streptokok suşlarının diğerlerinden daha yüksek oranda akut romatizmal ateşe neden olduğu bilinmektedir (52,53). Yapılan çalışmalarda romatojenite özelliğinin özgün M proteinleri taşıyan mikroorganizmalara özgü olduğu değerlendirilmesinde bulunulmuştur. ABD verilerine göre ARA'nın sık görüldüğü topluluklarda alınan boğaz kültürlerinde kısıtlı streptokok serotipleri (ör. M 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24) elde edilmiştir. Bu serotipler boğaz kültürlerinde daha sık görülmüş ve boğaz enfeksiyonlarından bu serotipler sorumlu tutulmuştur. (12,192-196).

Çeşitli Grup A streptokok bileşenleri ile insan dokuları arasında immünolojik çapraz reaksiyon tanımlanmıştır. Grup A streptokok kapsülü ile eklem dokusu; M proteini ile miyokard; grup karbonhidratı ile kapak dokusu; protoplast zarı ile miyokard sarkolemması, subtalamik ve kaudat çekirdek arasında immünolojik çapraz reaksiyon bulunduğu bildirilmiştir (31).

Akut romatizmal ateş gelişiminde genetik yatkınlığın varlığını işaret eden literatürde çeşitli veriler bulunmaktadır. 1889 yılında Cheadle tarafından ARA vakalarının kimi ailelerde daha sık bulunduğu bildirilmesi sonrasında hastalığa duyarlılığın genetik aktarımına dair çalışmalar yapılmıştır. ARA geçirmiş kişilerin ailelerinde ARA bulunma yüzdesinin normal popülasyondan daha yüksek olduğu

bildirilmiştir (64,197). ARA için monozigotik ikizlerde (%19), dizigotik ikizlere (%2,5) nazaran yüksek konkordans oranı görülmektedir (198). ARA hastasının kardeşlerinde ARA klinik tablosunun benzerlik göstermesi (199), GAS farenjiti geçiren hastaların az bir kısmında (%2-3) ARA görülürken, daha önce ARA atağı geçirmiş bireylerde rekürens oranının %50-65 gibi yüksek oranlarda olması (31, 105, 200, 201) hastalığa genetik duyarlılığın olmasına dair görüşü desteklemektedir.

Bazı etnik gruplarda hastalık görülme sıklığı diğer etnik gruplardan daha yüksektir (202). Kimi araştırmacılar bu veriyi ARA patogenezi ile genetik duyarlılık arasındaki ilişkiye yormuştur ancak yapılan değerlendirmelerde etnisite ile insidans ilişkisi tanımlanmamıştır (39-42). Aynı ülke içerisindeki farklı etnik gruplarda görülen ARA insidansı farkı sosyoekonomik durum ile ilişkilendirilmiştir (43).

Akut romatizmal ateş ile immün kökenli patojenik süreçlerle oluşan hastalıklar arasındaki benzerlik ve GAS farenjiti ile sonrasında gelişen ARA arasındaki latent dönem varlığına dayanılarak immün aracılı patogeneze öne sürülmüştür (19,31,43). ARA ve RKH patogenezi belirgin humoral veya hücreli veya her iki immün cevabın sonucunda oluşmaktadır. ARA ve RKH seyrinde insan dokuları ve GAS bileşenlerine çapraz reaksiyon gösteren antikorlar saptanmıştır. Çapraz reaktivite ilk olarak 1962 yılında Kaplan ve arkadaşları tarafından streptokok hücre duvarı ekstraktlarında yapılan çalışmada saptanmıştır (62,63).

Grup A streptokok farenjiti sonrasındaki 2-3 haftalık dönemde streptokokkal ekzotoksinler absorbe edilip vücutta dağılırlar (203). Streptokokal antijenlerin, başta makrofajlar olmak üzere antijen sunan hücreler tarafından alınıp, işlenerek MHC II molekülleri ile CD4+ T lenfositlere sunulduğu kabul edilmektedir (204). Çeşitli romatojenik GAS suşlarına ait M proteinleri ve M proteini kısımlarının T lenfosit reseptörlerinin özgün değişken alt ünitelerine bağlanması ile abartılı blastojenik T lenfosit cevabı gözlenmiştir (205). MHC Klas II aracılığı ile antijenin T lenfosit yüzey reseptörü ile birleşmesinin CD4+ T lenfositlerden sitokin salınımına yol açtığı bilinmektedir. ARA seyrinde kardit bulunan vakalarda, kardit bulunmayan vakalara nazaran grup karbonhidratına karşı gelişen antikor titresinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (19). Patogeneze dair aile ağacı çalışmalarında hastalıkta oluşan immün cevabın genetik olarak kontrol edildiği ve söz konusu genin Klas II HLA geni ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır ancak değişik HLA-DR ve etnik gruplarda yapılan çalışmalarda akut romatizmal ateşe duyarlılık ile Klas II HLA arasındaki ilişkinin oldukça değişken olabileceği ve “özgün bir allelden” ziyade bu lokalizasyonda veya yakında bulunan bir “duyarlılık geninin” sorumlu olabileceği bildirilmiştir (44).

Literatürde HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Tablo 12). Ayoub ve arkadaşları ABD’de, ARA bulunan hastalarda yaptıkları çalışmada HLA-DR4’ün beyaz ırkta, HLA-DR2’nin Afrika kökenli Amerikalılarda istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olduğunu bildirmişlerdir (65). Anastasiou-Nana ve arkadaşları HLA-DR4 ile RKH ilişkisine dair benzer sonuçlar bildirmişlerdir (206). Ahmed ve arkadaşları ABD’de,

yaptıkları çalışmada ARA bulunan vakalarda HLA-DRB1*16 allelinin anlamlı oranda artmış olduğunu bildirmişlerdir (115).

Tablo 12. Dünyada HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda risk faktörü olarak saptanan HLA subgrupları

Yazar	Ülke	Vaka kliniği	Etnik köken	HLA alleli	Vaka Sayısı	Kontrol	Hasta
Ayoub	ABD	ARA	Beyaz	DR4	24	32	63
			Siyah	DR2	48	23	54
Anastasiou-Nana	ABD	RKH	Beyaz	DR4	33	32	52
Ahmed	ABD	ARA	Beyaz	DRB1*16	18	4	15
Guilherme	Brezilya	ARA	Melez	DR7	40	26	58
		RKH		DRw53		39	73
Visentainer	Brezilya	ARA	Beyaz	DR7	35	26	47
Weidebach	Brezilya	ARA	Melez	DR16 DRw53	24	34	83
Rajapakse	Suudi Arabistan	ARA RKH	Arap	DR4	40	12	65
Jhinghan	Hindistan	ARA RKH	Hint	DR3	134	26	50
Taneja	Hindistan	RKH	Hint	DQw2	54	31	63
Maharaj	Güney Afrika	RKH	Siyah	DR1	120	3	13
				DRw6		15	31

Brezilyalı ARA vakalarında Guilherme ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HLA-DR7 ve HLA-DRw53'ün duyarlılık belirteçleri olduklarını bildirilmiştir (207). Visentainer ve arkadaşları Brezilya'da yaptıkları çalışmada ARA'ya duyarlılık ile HLA-DR7 ilişkisi tekrar gösterilmiştir (208). Weidebach ve arkadaşları Brezilya'da ARA vakalarında yaptıkları bir çalışmada HLA-DR16*DRw53'ün duyarlılık belirteci olduğunu bildirmişlerdir (209). Suudi Arabistan'da Rajapakse ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HLA-DR4 varlığının ARA ve RKH gelişimine predispozisyon oluşturduğu sonucuna varmışlardır (210). Hindistan'da yapılan çalışmada Jhinghan ve arkadaşları HLA-DR3 ekspresyonu ile ARA ve RKH duyarlılığı arttığı sonucuna varmışlardır (67). Taneja ve arkadaşları HLA-DQw2 varlığının RKH gelişimine predispozisyon oluşturduğu sonucuna varmışlardır (68). Maharaj ve arkadaşları Afrika'da yaptıkları çalışmada HLA-DR1 ve DRw6 varlığının RKH gelişimine predispozisyon oluşturduğu sonucuna varmışlardır (66).

Carlquist ve arkadaşları değişik ülkelerde yapılmış on adet çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde; ARA gelişimi ile HLA-DR allel ilişkisini değerlendirmiş ve HLA-DR5'in ARA'dan koruyucu faktör olarak saptandığını bildirmişlerdir (211).

Literatürde ARA ve HLA ilişkisine dair yayın miktarı yüksek iken homojen RKH vaka grupları ile HLA ilişkisine dair yapılan çalışmalar nispeten sınırlı düzeydedir (69). Guedez ve arkadaşları Mısır'da yaptıkları çalışmada MHC Klas II ile RKH ilişkisini ele almışlardır. Çalışmalarında hastaları sadece mitral kapak hastalığı (mitral darlık ve yetmezlik) ve multivalvüler kapak hastalığı

olarak iki gruba ayırmışlardır. Mitral kapak hastalığı bulunan hasta grubu HLA Klas II moleküler analizi ile değerlendirilmiş, bulgular neticesinde bazı Klas II allelleri ve haplotiplerinin romatizmal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu, bu ilişkinin homojen klinik tabloya sahip hastalar arasında yapılan analizlerde daha güçlü ve tutarlı olduğunu göstermiştir. Çalışma sonucunda; DRB1*0701, DR6 ve DQB1*0201 ilişkili haplotiplerin mitral kapak hastalığı gelişimine duyarlılık sağladığı; bu sonuçların, vakalarının çoğunluğunu mitral kapak hastalığı oluşturan Güney Afrika (66), Türkiye (70), Meksika (71), ve Japonya (72) çalışmaları ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Stanevicha ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vakalarını mitral kapak yetersizliği, çoklu kapak tutulumu ve kore olan hastalar olarak gruplandırarak incelemiş ve mitral kapak yetersizliği vakalarında DRB1*07-DQB1*0401-2 ekspresyonunun anlamlı oranda artmış olduğunu, DRB1*07-DQB1*0302 ekspresyonu ile çoklu kapak tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (212).

Ülkemizde de ARA, RKH ile HLA alt grupları arasında ilişkiye dair çalışmalar yürütülmüştür (Tablo 13). Yapılan çalışmalarda, Khosroshahi ve arkadaşları (73), DR4 ile hem kardiyak tutulum hem de kronik izole mitral yetersizlik arasında anlamlı ilişki saptandığını bildirmişlerdir. Özkan ve arkadaşları (70), kronik RKH bulunan erişkinlerde yaptıkları çalışmada RKH gelişimi ile HLA DR3, DR7 ve DRB16 ekspresyonu arasında pozitif ilişki, HLA-DR5 ile negatif ilişki olduğunu bildirmiştir. Ölmez ve arkadaşları (74), HLA A10 ve HLA B35 ile romatizmal ateş arasında anlamlı ilişki bulunduğunu, HLA A10

ve HLA DRw11'in kalp tutulumu olan vakalarda kalp tutulumu olmayanlara nazaran anlamlı olarak artmış bulunduğunu, Hallioğlu ve arkadaşları (75) yaptıkları çalışmada HLA DQA1*03 allelinin Türk çocuklarında romatizmal ateşe karşı koruyucu faktör olduğunu, 2006 yılında Kudat ve arkadaşları (17) HLA-DRB1*13, DRB5 ve DRB3 allellerinin romatizmal kapak hasarına karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. 2006 yılında Haydardedeoğlu ve arkadaşları (213) HLA-DRB1*07 allelinin RKH duyarlılığı artıran, HLA-DRB1*11 allelinin RKH'ya karşı koruyucu faktör olduğuna dair bulgular bildirmişlerdir.

Tablo 13. Ülkemizdeki HLA alt grupları ile ARA ve RKH ilişkini araştıran çalışmalar

Yazar	Vaka kliniği	Vaka sayısı	HLA alleli	
			Risk	Koruyucu
Khosroshahi et al.	ARA	93	DR4	
Ölmez et al.	ARA	100	A10 B35	
Hallioğlu et al.	ARA	55		DQA1*03
Özkan et al.	RKH	107	DR3 DR7 DRB16	DR5
Kudat et al.	RKH	100		DRB1*13 DRB3 DRB5
Haydardedeoğlu et al.	RKH	102	DRB1*07	DRB1*11

HLA ile ARA ve RKH arasındaki ilişkinin araştırıldığı yapılmış olan çalışmalarda tutarlı bulgular saptanamamıştır. Bu durum, eski çalışmaların moleküler tiplendirme yerine allelik alt grupları ayırt edemeyen ve yanlış sonuç verebilen serolojik tiplendirme çalışmalarına dayanmasına bağlanabilir. HLA allellerinin farklı popülasyonlarda etnik değişkenlik arz etmesi ve değişik popülasyonlarda HLA-DR ve HLA-DQ allelleri ile farklı “linkage disequilibrium” paterni gösteren genlerin katkısı da sonuçlardaki çelişkileri açıklayabilir. Analizlerde, ARA ve RKH vakalarının klinik modellemesinin heterojen olması da romatizmal ateşe ve romatizmal kardite genetik duyarlılığın araştırıldığı çalışmaların sonuçlarını olumsuz etkilemektedir (69). ARA gelişiminde rol oynayan özgün streptokok suşlarının bölgeden bölgeye değişmesi de sonuçlara etki edebilecek faktörler arasında sayılmaktadır (214).

HLA ilişkisinin homojen vaka grupları ile belirginleşeceği düşüncesinden hareketle çalışmamızda yalnızca RKH bulunan hastalar dahil edilmiştir.

HLA subgrupları ile hastalıkların birlikteliğine en güzel örnek ankilozan spondilit ile HLA-B27 birlikteliğidir. Ankilozan spondilit ile HLA-B27 ilişkisine bakacak olursak, karşımıza şu dört önemli hipotez çıkmaktadır. Bunlar; artritogenik peptid hipotezi, HLA-B27 homodimer formasyonu, intraselüler invazyon/öldürme farklılıkları ve otoantijen olarak HLA-B27’dir (154-160). “Otoantijen olarak HLA-B27” hipotezine bakarsak, HLA-B27 (+) olan farelerde aktive olan CD4 (+) T helper hücreleri ve bunların etkilediği T sitotoksik hücrelerin otoimmün mekanizmaları harekete geçirerek konak hücreye hasar verdiğini görmekteyiz (160). Özellikle “otoantijen olarak HLA-B27” hipoteziyle (160) yola çıktığımız bu

Çalışmada gerek mitral kapak , gerekse aort ve triküspit kapak tutulumu olan vakalarda HLA-B27'yi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamadık. Bu da bize romatizmal kalp kapak hasarını oluşturan otoimmün mekanizmanın farklı yollardan olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın bu bulgularının romatizmal kalp kapak hasarının mekanizmalarının araştırılacağı çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, mitral kapak tutulumu olan vakalarda HLA-B35'in, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu saptandı. HLA-B35'in mekanizmasına bakacak olursak, otoimmün mekanizmaları harekete geçirerek sitotoksik T lenfositler aracılığı ile immün reaksiyonlardan sorumlu olduğunu görmekteyiz (215). Bu durumda HLA-B35 alleli ile romatizmal mitral kapak arasında bir ilişki olabileceği ve bu ilişkiden de yukarıda bahsedilen immün mekanizmanın sorumlu olabileceğini düşünüyoruz. Ölmez ve arkadaşlarının da (74) yaptığı çalışmada HLA-B35 olan hastalarda ARA'nın anlamlı derecede daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bizde çalışmamızda mitral kapak tutulumu olan vakalarda HLA-B35 allelinin daha fazla oranda olduğunu gördük ($p=0,043$). Bu da HLA-B35 alleleline sahip kişilerin ARA'ya daha yatkın olup romatizmal mitral kapak hastası olma olasılığını artırdığını düşündürdü. Yine kontrol grubunda, romatizmal mitral kapak tutulumunun olduğu vaka grubuna göre HLA-B44 allelinin anlamlı olarak ($p=0.014$) daha fazla olması HLA-B44 allelinin romatizmal mitral kapak hastalığından koruyucu olabileceğini düşündürdü. HLA-B27 ile Reiter hastalığı, ankilozan spondilit, akut anterior üveit ve psoriatik artritin birlikteliği herkes tarafından bilinen bir gerçektir. Bu önemli hastalıklar erkeklerde daha sık görülür.

1991 yılında James WH.'nin yaptığı bir çalışmada (220); HLA-B27 allelinin yüksek testesteron seviyelerine sahip erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır. Yine ilginçtir ki HLA-B44 allelinin psöriatik artritten koruyucu olduğu saptanmış ve bu koruyucu etkiyi de HLA-B44 allelinin antiandrojenik süreci aktive edebilmesine bağlamışlardır. Çalışmamızda HLA-B44 allelinin kontrol grubunda romatizmal mitral kapak hastalarına göre anlamlı derecede yüksek saptanması bize antiandrojenik sürece olan etkisinin araştırılması gerektiğini düşündürdü.

Romatizmal aort kapak hastalığının olduğu vaka grubunu ve kontrol grubunun incelediğimizde, HLA-B51 allelinin kontrol grubunda, vaka grubuna göre daha fazla olduğunu gördük ($p=0.037$). Bu da HLA-B51 allelinin romatizmal aort kapak hastalığından koruyucu rolünün olabileceğini düşündürdü. HLA-B51 allelinin otoimmün hastalıklarla özellikle de Behçet hastalığıyla güçlü bir ilişkisi vardır. 1996 yılında Nihon Rinsho'nun yaptığı bir çalışmada (221), Behçet hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanan HLA-B51 allelinin otoimmün mekanizmaları harekete geçirdiğini bulmuşlardır. Isı şok proteinine (HSP) maruz kalan T helper hücrelerinin T helper 1 gibi davranarak proinflamatuvar sitokin salınımına yol açtığını, nötrofil gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna sebep olduğunu, makrofaj aktivasyonuna yol açtığını saptayarak doku hasarına sebep olduğunu bulmuşlardır. HLA-B51 allelinin koruyucu mekanizmasının hangi yollardan olduğu bilinmemektedir. Bu koruyucu mekanizmanın nasıl olduğunu daha sonraki yıllarda yapılacak çalışmalarla aydınlatılacağını düşünmekteyiz.

Golbasi Z. ve arkadaşlarının (216) ve Chiu-Braga YY. ve arkadaşlarının (217) yaptıkları çalışmalar ile uyumlu olarak romatizmal mitral kapak tutulumu

olan vakalarda kontrol grubuna göre hs-CRP düzeyinin daha fazla düzeyde yükseldiğini ($p < 0.01$) saptadık. Ayrıca hs-CRP düzeyinin yüksek olduğu vakalarda da mitral kapak alanının daha dar olduğunu gördük. Bu da bize romatizmal mitral kapak tutulumu olan hastalarda inflamatuvar sürecin varlığını ve/veya inflamasyonun daha fazla olabileceğini böylece hs-CRP'nin bu sürecin önemli bir belirteci olarak görülmesi gerektiğini düşündürdü. Artmış inflamasyon mitral kapak yapısını daha fazla bozuyor, mitral darlığının ilerlemesini hızlandırıyor olabilir. Veya tersi olarak daralan mitral kapaktaki yapısal bozukluk, kan akımındaki türbülans, jet akımın ve sürtünmenin kanın şekilli elemanları üzerine etkisi ile inflamasyon artırıyor olabilir. Fakat aort kapak tutulumu olan vakalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu birlikteliğin olmadığını gördük. Vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farkın saptanamamasının nedeni hasta sayımızın azlığı olabilir.

Romatizmal mitral kapak tutulumu olan vakalar ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda, TNF- α düzeyinin farklı olmadığını saptadık ($p=0.469$). Yine aort kapak tutulumu olan vakalar ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda TNF- α düzeyinin farklı olmadığını ($p=0.218$) saptadık. Mohamed AA. ve arkadaşları (218) ile Rehman S. ve arkadaşlarının (219) yaptığı çalışmalarda romatizmal kapak tutulumu olan vakalarda TNF- α düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştı. Bizim bulgularımız bu iki çalışma ile uyumlu değildi. Vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farkın saptanamamasının nedeni burda da hasta sayımızın azlığı olabilir.

Romatizmal kapak tutulumu olan vakalar ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda lökosit sayısının anlamlı olarak vaka grubunda daha yüksek olduğunu saptadık. Değişik nedenlerle lökosit sayısı yüksekliği olabilse de bu durum daha önce geçirilmiş immünolojik bir mekanizmanın (ARA) tetiklemesinin ve/veya kronik inflamasyonun romatizmal kapak hastalarında lökosit sayılarının daha yüksek olmasına yol açabileceği spekülasyonunu yapmamıza neden oldu. Ayrıca romatizmal kapak hastaları ile vaka grubunu karşılaştırdığımızda trombosit sayılarının kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Aslında düşük bulunan değer iki grubu kıyasladığımızda söz konusu olup romatizmal kapak hastalarında normal sınırlarda trombosit sayısı olduğu söylenilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda romatizmal kalp hastalığı ile HLA antijenleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. HLA-B35 ekspresyonu romatizmal mitral kapak hastalığına duyarlılığı artırırken tam tersi HLA-B44 ekspresyonu romatizmal mitral kapak hastalığından koruyucu olarak gözükmektedir. Romatizmal aort kapak hastalığında ise sadece HLA-B51 ekspresyonun koruyucu olabileceğini söyleyebiliriz.

İlginç bir sonucumuz romatizmal mitral kapak hastalığı olanlarda hs-CRP düzeyinin yüksek olduğunu saptamamızdır. Daha dikkat çeken ise hs-CRP düzeyi yüksek olan hastalarda mitral kapak alanının da daha dar olmasıdır.

Trombosit sayılarının romatizmal kapak tutulumu olan hastalarda normal sayıda olsa da kontrol grubundan daha az olduğu saptanırken lökosit sayılarının romatizmal kapak tutulumu olan hastalarda daha fazla olduğunu gördük. Lökosit fazlalığını da hs-CRP yüksekliğini dikkate alarak kronik inflamasyonla ilişkilendirebiliriz.

ARA geçiren hastalarda HLA tiplendirmesinin, hs-CRP ve lökosit takibinin anatomopatolojik ve klinik gidişte ve tedavide dikkate alınması gerektiği kanaatindeyiz.

7. ÖZET

Akut romatizmal ateş, grup A streptokokların etken olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülen otoimmün bir hastalıktır. ARA'nın kronik sekeli olan RKH, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Otoimmünite ile ilişkili hastalıklardaki rolü nedeni ile HLA altgrupları ile ARA ve RKH ilişkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmamızda amacımız; HLA-B27 başta olmak üzere bağışıklık sistemi ile ilgili olduğu düşünülen diğer HLA tipleri ve TNF- α 'nın romatizmal kalp kapak hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığını irdelemektir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında RKH tanısı almış olan 50 hasta grubu ve 50 sağlıklı kontrol grubunu çalışmamıza dahil ettik. Tüm vakalar ve kontrol grupları ekokardiyografi ile değerlendirildi, HLA tiplendirmesi yapıldı ve TNF- α düzeylerine bakıldı.

HLA-B35 ekspresyonu romatizmal mitral kapak hastalığına duyarlılığı artırdığını; HLA-B44 ekspresyonu romatizmal mitral kapak hastalığından koruyucu olduğunu; romatizmal aort kapak hastalığında sadece HLA-B51 ekspresyonun koruyucu olduğunu saptadık.

Romatizmal mitral kapak hastalığı olanlarda hs-CRP düzeyinin yüksek olduğunu saptamamız dikkat çekiciydi. Daha da önemlisi hs-CRP düzeyi yüksek olan hastalarda mitral kapak alanının da daha dar olmasıdır.

Trombosit sayılarının romatizmal kapak tutulumu olan hastalarda normal sayıda olsa da kontrol grubundan daha az olduğu saptanırken lökosit sayılarının romatizmal kapak tutulumu olan hastalarda daha fazla olduğunu gördük. Lökosit

fazlalığını da hs-CRP yüksekliğini dikkate alarak kronik inflamasyonla ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz.

ARA geçiren hastalarda HLA tiplendirmesinin, hs-CRP ve lökosit takibinin anatomopatolojik ve klinik gidişte ve tedavide dikkate alınması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Romatizmal kalp hastalığı, HLA B subgrupları, hs-CRP, TNF- α

8. SUMMARY

Acute rheumatic fever is a non-suppurative autoimmune complication of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis. Cardiac complications are significant in absence of secondary prophylaxis and lead to chronic and life threatening valvular heart disease. The chronic sequela of acute rheumatic fever, rheumatic heart disease is one of the leading causes of acquired heart diseases worldwide. Due to the association of HLA antigens with the autoimmune diseases, several studies investigating the association between the HLA antigens and the rheumatic fever/rheumatic heart disease have been performed. In this study, our aim; HLA-B27 is thought to be related to the immune system, particularly the other HLA types, and TNF-alpha to examine whether there is a relationship between rheumatic heart valve disease.

Gazi University Faculty of Medicine in the department of Cardiology, rheumatic group of 50 patients who were diagnosed with heart disease and 50 healthy control subjects included in the study have. All cases and controls were evaluated by echocardiography, HLA typing was performed and TNF-alpha levels were determined.

In our study, statistically significant association between HLA antigens with rheumatic heart disease were. Rheumatic mitral valve disease, the sensitivity increased expression of HLA-B35 and HLA-B44 expression of rheumatic mitral valve disease, the exact opposite appears to be protective. Rheumatic aortic valve disease can only say that the protective HLA-B51 expression.

High levels of hs-CRP in patients with rheumatic mitral valve disease, we find that the remarkable. More importantly, a high level of hs-CRP in patients with mitral valve area is more narrow.

Platelet counts in patients with rheumatic mitral valve involvement, even though the control group is less than the normal number of lesions. The number of leukocytes in patients with rheumatic mitral valve involvement, found that more than. Taking into account the height of hs-CRP in excess of leucocytes in the associate chronic inflammation.

Search in patients undergoing HLA typing, hs-CRP and leukocyte anatomopathology and clinical follow-up and treatment follow-up is necessary to take into consideration.

Keywords: Rheumatic heart disease, HLA B sub-groups, hs-CRP, TNF- α

9. KAYNAKLAR

- 1) Sanyal SK. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood: historical perspective and a global overview. *Indian Pediatr.* 1987 Apr;24(4):275-94.
- 2) Olivier C. Rheumatic fever--is it still a problem? *J Antimicrob Chemother.* 2000 Feb;45 Suppl:13-21.
- 3) 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. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992;268: 2069-73.
- 4) Veasy LG, Robert E, Herbert D. Rheumatic fever reports increasing in the Utah area. *American Heart Association*;1998;11:8-11.
- 5) Rutstein DD, Dorfman A, Keith JD, et al. The evolution of rheumatic heart disease in children. *Circulation* 1960;22:503-15.
- 6) Padmavati S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. Historical data. *Bulletin of the World Health Organization* 1978; 56:543-50.
- 7) Emmannouilides G, Adams S, Moss G (eds). *Heart disease in infants children and adolescents*. 5th edition. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- 8) Asay A, Giles R, Veasy L, et al. Acute rheumatic fever in Utah. *MMWR* 1987;36:108-115.
- 9) Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med.* 1987 Feb 19;316(8):421-7.
- 10) Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child.* 2001 Sep;85(3):223-7.
- 11) Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity.* February 2006;39(1):31-39.
- 12) Cunningham MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 2000;13(3):470-511.

- 13) Bisno AL. 1995. *Streptococcus pyogenes*, p. 1786-1799. In G. L. Mandell, R. G. Bennett, and R. Dolin (ed.), *Principles and practice of infectious diseases*, vol. 2. Churchill Livingstone, New York, N.Y.
- 14) Stollerman GH. 1997. Rheumatic fever. *Lancet* 349:935-42.
- 15) Stollerman GH. Rheumatic fever and streptococcal infection. In: Stollerman GH (ed.) *Clinical cardiology monographs*. New York: Grune and Stratton, p. 1-303.
- 16) Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever: new insights into an old disease. *Bull Rheum Dis* 1993;42:5-7.
- 17) Kudat H, Telci G, Sozen AB, Oguz F, Akkaya V, Özcan M, Atılğan D, Carin M, Güven O. The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. *International Journal of Immunogenetics*. 2006;33(1):41-4.
- 18) Wald ER. The resurgence of rheumatic fever. *Heart Dis Stroke* 1992;1:391-4.
- 19) Veasy LG, Hill HR. Immunologic and clinical correlations in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997;16(4):400-7.
- 20) Chun LT, Reddy DV, Yamamoto LG. Rheumatic fever in children and adolescents in Hawaii. *Pediatrics* 1987;79:549-52.
- 21) İmamoğlu A, Özen S. Epidemiology of rheumatic heart disease. *Arch Dis Child* 1988;63:1501-3.
- 22) Markowitz M. Rheumatic fever in the eighties. *Pediatr Clin North Am*. 1986;106(4):1141-50.
- 23) Padmavati S. Rheumatic Heart Disease: prevalence and preventive measures in the Indian subcontinent. *Heart* 2001;86:127.
- 24) Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ ve Hast Dergisi* 1987;2:78-80.
- 25) İmamoğlu A. Ankara’da ilkokul çocuklarında romatizmal kalp hastalıkları sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1975; 98 (Suppl.): 1–29.
- 26) Öztürk M, Öztürk E. Sivas’ta ilk ve orta öğrenim öğrencilerinde kalp hastalıkları prevalansı. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1974; 5: 225–31.

- 27) Olguntuk R, Aydın GB, Tunaoglu SF, Akalin N: Rheumatic disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. *Turk J Ped* 41:201-6, 1999.
- 28) Cheadle WB. Harvean lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet* 1889;1:821-32.
- 29) McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(4):240-5.
- 30) Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Studies on the epidemiology of rheumatic fever in the armed services. In: Thomas L, ed. *Rheumatic fever*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1952:72-89.
- 31) Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams: *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001:1226-41.
- 32) Carapetis JR. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. WHO/FCH/CAH/05.07. Geneva: World Health Organization, 2004:1-57.
- 33) Murray CJ, Lopez AD, eds. In: *Global health statistics*. Cambridge, Harvard University Press, 1996:64-67.
- 34) Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-94.
- 35) Health system: improving performance. In: *The World Health Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001:144-155.
- 36) Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-68.
- 37) Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112:1065-68.
- 38) Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol*. 2006;112(1):91-8.
- 39) Lennon D. Rheumatic fever, a preventable disease? The New Zealand experience. In Martin DR, Tagg JR, eds. *Streptococci and streptococcal diseases: entering the new millennium*. Porirua: Institute of Environmental Science and Research, 2000:503-12.

- 40) Field B. Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW, 2004;16:1-19.
- 41) Steer AC, Adams J, Carlin J, Nolan T, Shann F. Rheumatic heart disease in school children in Samoa. *Arch Dis Child* 1999; 81: 372.
- 42) Chun LT, Reddy DV, Yim GK, Yamamoto LG. Acute rheumatic fever in Hawaii: 1966 to 1988. *Hawaii Med J* 1992; 51: 206–11.
- 43) Gerber MA, Rheumatic fever. In *Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. W.B. Saunders Company, 17th edition. Philadelphia. 2004:874–83.
- 44) Rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organ Tech Rep Ser. 2004;923:1-122, back cover.
- 45) Wessels MR, Bronze MS. Critical role of the group A streptococcal capsule in pharyngeal colonization and infection in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994;91:12238-42.
- 46) Lancefield RC. The antigenic complex of *Streptococcus hemolyticus*. I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of *Streptococcus hemolyticus*. *J. Exp. Med.* 1928;47:9-10.
- 47) Lancefield RC. Current knowledge of the type specific M antigens of group A streptococci. *J Immunol* 1962;89:307-13.
- 48) Facklam RR. Screening for streptococcal pharyngitis: current technology. *Infect. Med.* 1997; 14:891-898.
- 49) Scott JR, Pulliam WM, Hollingshead SK, Fischetti VA. 1985. Relationship of M protein genes in group A streptococci. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:1822-1826.
- 50) Swanson J, Hsu KC, Gotschlich EC. 1969. Electron microscopic studies on streptococci. I. M antigen. *J. Exp. Med.* 130:1063-1091.
- 51) Perez-Casal, J, Okada N, Caparon M, Scott JR. Role of the conserved C repeat region of the M protein of *Streptococcus pyogenes*. *Mol. Microbiol.* 1995; 15:907-916.
- 52) Kuttner AG, Krumweide E. Observations on the effect of streptococcal upper respiratory infections on rheumatic children: a three-year study. *J Clin Invest* 1941; 20: 273–87.

- 53) Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. Clin Immunol Immunopath 1991; 61: 131–42.
- 54) Martin DR, Voss LM, Walker SJ, Lennon D. Acute rheumatic fever in Auckland, New Zealand: spectrum of associated group A streptococci different from expected. Pediatr Infect Dis J 1994;13: 264–69.
- 55) Pruksakorn S, Sittisombut N, Phornphutkul C, Pruksachatkunakorn C, Good MF, Brandt E. Epidemiological analysis of non-M-typeable group A Streptococcus isolates from a Thai population in northern Thailand. J Clin Microbiol 2000;38: 1250–54.
- 56) Dale JB, Beachey EH. Multiple heart cross reactive epitopes of streptococcal M proteins. J Exp Med 1985; 161(1):113-22.
- 57) Brandt ER, Yarwood PJ, McMillan DJ, Vohra H, Currie B, Mammo L, Pruksakorn S, Saour J, Good MF. Antibody levels to the class I and II epitopes of the M protein and myosin are related to group A streptococcal exposure in endemic populations. Int Immunol. 2001;13(10):1335-43.
- 58) Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. Pediatr Infect Dis J. 2002;21(5):420-6.
- 59) Wannamaker LW, Yasmineh W. Streptococcal nucleases. I. Further studies on the A, B, and C enzymes. J Exp Med. 1967;126(3):475-96.
- 60) Ayoub EM, Harden E. Immune response to streptococcal antigens: diagnostic methods. In: Rose NR, ed. Manual of clinical laboratory immunology. Washington, DC. American Society for Microbiology. 1997:450-7.
- 61) Tillett WS. Studies on the enzymatic lysis of fibrin and inflammatory exudates by products of hemolytic streptococci. Harvey Lect. 1950;45:149-210.
- 62) Kaplan MH, Suchy ML. Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. II. Cross-reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strains of group a streptococci. J Exp Med. 1964;119:643-50.
- 63) Kaplan MH, Svec KH. Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. III. presence in human sera of streptococcal antibody cross-reactive with heart tissue. association with streptococcal infection, rheumatic fever, and glomerulonephritis. J Exp Med. 1964;119:651-66.
- 64)) Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC Jr, Gibofsky A, Crow MK, Menon A, Fotino M, Reid HM, Poon-King T, Rubinstein P, 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(5):1710-6.

65) Ayoub EM et al. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *Journal of Clinical Investigation*, 1986;77(6):2019–26.

66) Maharaj B, Hammond MG, Appadoo B, Leary WP, Pudifin DJ. HLA-A, B, DR, and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Circulation* 1987; 76:259-261.

67) Jhinghan B, Mehra NK, Reddy KS, Taneja V, Vaidya MC, Bhatia ML. HLA, blood groups and secretor status in patients with established rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Tissue Antigens.* 1986;27(3):172-8.

68) Taneja V, Mehra NK, Reddy KS, Narula J, Tandon R, Vaidya MC, Bhatia ML. HLA-DR/DQ antigens and reactivity to B cell alloantigen D8/17 in Indian patients with rheumatic heart disease. *Circulation* 1989; 80: 335–40.

69) 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: 2784–90.

70) Ozkan M, Carin M, Sönmez G, Senocak M, Ozdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation.* 1993;87(6):1974-8.

71) Debaz H, Olivo A, Perez-Luque E, Vasquez-Garcia MN, Burguete A, Chavez-Negrete A, Velasco C, Arguero R, Gorodeszky C. DNA analysis of HLA class II alleles in rheumatic heart disease in Mexicans. *Hum. Immunol.* 1996; 49(1):63.

72) Koyanagi T, Koga Y, Nishi H, Toshima H, Sasazuki T, Imaizumi T, Kimura A. DNA typing of HLA class II genes in Japanese patients with rheumatic heart disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996;28:1349-53.

73) Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Do_anci L. HLA and rheumatic fever in Turkish Children. *Pediatr Cardiol.* 1992;13(4):204-7.

74) Ölmez U, Turgay M, Özenirler S, Tutkak H, Düzgün N, Duman M, Tokgöz G. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(2):49-52.

75) Hallioğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(1):117-20.

- 76) Schafranski MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJ. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 521–25.
- 77) Chou HT, Chen CH, Tsai CH, Tsai FJ. Association between transforming growth factor-beta1 gene C-509T and T869C polymorphisms and rheumatic heart disease. *Am Heart J* 2004; 148: 181–86.
- 78) Berdeli A, Celik HA, Ozyürek R, Aydin HH. Involvement of immunoglobulin FcgammaRIIA and FcgammaRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clin Biochem.* 2004;37(10):925-9.
- 79) Guilherme L, Cunha-Neto E, Tanaka AC, Dulphy N, Toubert A, Kalil J. Heartdirected autoimmunity: the case of rheumatic fever. *J Autoimmun.* 2001;16(3):363-7.
- 80) Hernández-Pacheco G, Flores-Domínguez C, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Hernández N, Fragoso JM, Saul A, Alvarez-León E, Granados J, Reyes PA, Vargas- Alarcón G. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with rheumatic heart disease. *J Autoimmun.* 2003;21(1):59-63.
- 81) Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A, Gibofsky A, Chalem F, Zabriske JB, Kinkel HG. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. *Nature* 1979;278:173-74.
- 82) Kemeny E, Husby G, Williams RC Jr, 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 Immunopathol* 1994; 72: 35–43.
- 83) Herdy GV, Zabriskie JB, Chapman F, Khanna A, Swedo S. A rapid test for the detection of a B-cell marker (D8/17) in rheumatic fever patients. *Braz J Med Biol Res* 1992; 25: 789–94.
- 84) Weisz JL, McMahon WM, Moore JC, et al. D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 330–36.
- 85) Kumar D, Kaul P, Grover A, Ganguly NK. Distribution of cells bearing B-cell alloantigen(s) in North Indian rheumatic fever/rheumatic heart disease patients. *Mol Cell Biochem* 2001; 218: 21–26.
- 86) Kaur S, Kumar D, Grover A, et al. Ethnic differences in expression of susceptibility marker(s) in rheumatic fever/rheumatic heart disease patients. *Int J Cardiol* 1998; 64: 9–14.

- 87) Cunningham MW. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. *Front Biosci* 2003;8:533–43.
- 88) Galvin JE, Hemric ME, Kosanke SD, Factor SM, Quinn A, Cunningham MW. Induction of myocarditis and valvulitis in lewis rats by different epitopes of cardiac myosin and its implications in rheumatic carditis. *Am J Pathol* 2002; 160: 297–306.
- 89) Lymbury RS, Olive C, Powell KA, et al. Induction of autoimmune valvulitis in Lewis rats following immunization with peptides from the conserved region of group A streptococcal M protein. *J Autoimmun* 2003; 20: 211–17.
- 90) Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation* 1995; 92: 415–20.
- 91) Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest* 2000; 106: 217–24.
- 92) Goldstein I, Halpern B, Robert L. Immunological relationship between streptococcus A polysaccharide and the structural glycoproteins of heart valve. *Nature* 1967; 213: 44–47.
- 93) Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 56–64.
- 94) Kumar V. The role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Mol cell Cardiol* 1990;22(6):645-51.
- 95) Cassidy JT, Petty RE. Arthritis related to infection. *Textbook of Pediatric Rheumatology* (2.nd ed). Churchill Livingstone Inc. 1990:509-21.
- 96) Hallioğlu O, Özer S. Akut romatizmal ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2001;32(1):4-14.
- 97) Azevedo PM, Pereira RR, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1113-20.
- 98) Jones TD. The diagnosis of acute rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126: 481–84.
- 99) Rutstein DD. Report of the committee on standards and criteria for programs of care of the council of rheumatic fever and congenital heart disease of American Heart Association: Jones criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1956; 13: 617–20.

- 100) Stollerman GH, Markowitz M, Taranta A, Wannamaker LW, Whittemore R. Committee report: Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965; 32: 664–68.
- 101) Committee on rheumatic fever and bacterial endocarditis of the American Heart Association. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1984;69(1):204A-8A.
- 102) 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 Oct 21;268(15):2069-73.
- 103) Markowitz M. Evolution of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, eds. *Rheumatic fever*. Washington: American Registry of Pathology, 1999: 299–306.
- 104) Shiffman RN. Guideline maintenance and revision: 50 years of the Jones criteria for diagnosis of rheumatic fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 727–32.
- 105) El-Said GM, El-Refae 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*. Williams and Wilkins, 2nd edition. 1998:1691-1721. Pennsylvania.
- 106) Folger GM, Hajar R, Robida A, Hajar HA. Occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis: colourflow Doppler identification. *Br Heart J* 1992;67:434– 8.
- 107) Figueroa FE, Fernandez MS, Valdes P, et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long-term follow-up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001;85(4):407– 10.
- 108) Vasan RS, Shrivastava S, Vijaya Kumar K, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996;94:73 – 82.
- 109) Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, Goulart EM, Mota CC. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiol Young* 2003;13(5): 431– 8.
- 110) Özkutlu S, Ayabakan C, Saraclar M. Can subclinical valvitis detected by echocardiography be accepted as evidence of carditis in the diagnosis of acute rheumatic fever? *Cardiol Young* 2001;11(3):255– 60.

- 111) Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Braunwald E, ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997: 1769-75.
- 112) Figueroa F, Gonzalez M, Carrion F, et al. Restriction in the usage of variable beta regions in T-cells infiltrating valvular tissue from rheumatic heart disease patients. *J Autoimmun* 2002; 19: 233–40.
- 113) Todd EW. Antihemolysin titers in hemolytic streptococcal infections and their significance in rheumatic fever. *Br J Exp Pathol*. 1932; 13: 248-59.
- 114) Pichichero ME. Group A beta-hemolytic streptococcal infections. *Pediatr Rev*. 1998;19(9):291-302.
- 115) Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, Wang CY, She JX. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum*. 1998;41(6):1096-1102.
- 116) Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950; 143: 151–53.
- 117) Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of rheumatic fever: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2004; 25: 527.
- 118) Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994; 124: 9–16.
- 119) Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*. 2006 Dec;18(6):650-5.
- 120) Parham P, Ohta T. Population biology of antigen presentation by MHC class I molecules. *Science*. 1996 Apr 5;272(5258):67-74.
- 121) Marsh SGE, Parham P, Barber LD. The HLA FactsBook. Academic Press, Harcourt Science and Technology Company, UK 2000; pp. 7-83.
- 122) Winchester R. The genetics of autoimmune-mediated rheumatic diseases: clinical and biologic implications. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004 Feb;30(1):213-27, viii.
- 123) Gruen JR, Weissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. *Blood*. 1997 Dec 1;90(11):4252-65.

- 124) Humar A, Dunn D. Ed: F.C Brunicardi. Schwartz's Principles of Surgery, 8th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc; New York USA 2008; 295-333.
- 125) Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. Tissue Antigens. 1992 May;39(5):225-35.
- 126) Çarin M. Transplantasyon İmmunolojisi (HLA sistemi). Klinik Gelişim Dergisi 1997; 10: 7-11.
- 127) Gürtekin M, Aydın F, Oğuz FS. Kemik iliği nakli yapılacak hastaya verici seçilmesinde karışık lenfosit kültür testi ve genotiplemenin uyumu. Klinik Gelişim Dergisi 1997; 10: 12- 16
- 128) Sebik F. HLA sistemi. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3: 86-89.
- 129) Snell GD. Studies in histocompatibility. Science. 1981 Jul 10;213(4504):172-8.
- 130) Kim YK, Oh SY, Oh HB, Lee BJ, Son JW, Cho SH, et al. Positive association between HLA-DRB1*07 and specific IgE responses to purified major allergens of D. pteronyssinus (Der p 1 and Der p 2). Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 Feb;88(2):170-4.
- 131) Abbas AK, Lichtman JS. Ed: A.K Abbas. Cellular and molecular immunology. W.B.Saunders, Philadelphia USA. 2nd. Ed. 1994; 102-114.
- 132) Stites DP, Terr AI. Ed: D.P Stites. Basic and clinical immunology, 7th edition. Appleton and Lange, Stanford California USA 1991; 102-103.
- 133) Lobo PI, Spencer CE, Isaacs RB, McCullough C. Hyperacute renal allograft rejection from anti-HLA class 1 antibody to B cells--antibody detection by two color FCXM was possible only after using pronase-digested donor lymphocytes. Transpl Int. 1997;10(1):69-73.
- 134) Ikuta Y, Katayama N, Wang L, Okugawa T, Takahashi Y, Schmitt M, et al. Presentation of a major histocompatibility complex class 1-binding peptide by monocyte-derived dendritic cells incorporating hydrophobized polysaccharide-truncated HER2 protein complex: implications for a polyvalent immuno-cell therapy. Blood. 2002 May 15;99(10):3717-24.
- 135) Bainbridge DR, Ellis SA, Sargent IL. HLA-G suppresses proliferation of CD4(+) T-lymphocytes. J Reprod Immunol. 2000 Aug;48(1):17-26.

- 136) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antigen processing and presentation to T lymphocytes. Ed: A.K Abbas. Cellular and Molecular Immunology , WB Saunders Comp. Philadelphia USA, Second ed. 1994; 115-135.
- 137) Bartlett PF, Kilpatrick TJ. Neuroimmunology of demyelinating disease. Current opinion in neurology and neurosurgery 1991; 4:181-185.
- 138) AltıntaşA, KantarcıO, Siva A. Otoimmun nörolojik hastalıklarda tedavi stratejileri. Türk Nörol. Derg. 1996; 2: 70-78.
- 139) Roitt I, Brostoff J, Male D. Regulation of the immune response. Ed: I.M Roitt. Immunology. Mosby-Year Book Europa Ltd. London, 1993; 1-13.
- 140) Edidin M. Function by association? MHC antigens and membrane receptor complexes. Immunology Today 1988; 9: 218-219.
- 141) Temiz N. Akdeniz Bölgesinde HLA (Human Leucocyte Antigen) Tipleri ve Sıklığının Saptanması. Yüksek Lisans Tezi, K.S.Ü Kahramanmaraş, 2008.
- 142) Yiğitbaş E, Bek D, Kansu E. Transplantasyon İmmunobiyolojisi. Ed: İ Sayek. Temel Cerrahi, 3.Baskı. Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti. Ankara, 2004; 747-751.
- 143) Emekçioğlu S, Altun M, Sönmez G, Hamizade N.M, Çarın N. Meme Kanserlerinde HLA Antijenlerinin Dağılımı. Türk Onkoloji Dergisi 1989; 4: 774-777.
- 144) Wilson AG, Duff GW. Genetic traits in common diseases. BMJ. 1995 Jun 10;310(6993):1482-3.
- 145) Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. Lancet. 1972 Jul 22;2(7769):162-4.
- 146) Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. Am J Gastroenterol. 1990 Aug;85(8):962-3.
- 147) Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. Br J Dermatol. 1982 Mar;106(3):323-30.
- 148) Hafez MM, el-Wehedy GF, el-Kholy NM, el-Shawaf IM, Mahmoud ME, Gamil TM. The value of HLA phenotypes in the prognosis of Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer. 1985 Jul 15;36(1):19-22.

- 149) Bilir M, Apaydın BB, Yılmaz E, Zengin AK, Köksal S, Taşkın M, Kayabaşı B, Erdoğan E. Kan Grupları, HLA B5 ve HLA B12 Antijenleri ile Duodenal Ülser Arasındaki İlişki. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 472-476.
- 150) Yılmaz E, Apaydın H, Özekmekçi S, Ertan S, Erkol G. Relationship Between Parkinson's Disease and HLA Antigens in Turkish Patients. *Tissue Antigens* 2002; 60: 554-554.
- 151) Kelley J, Walter L, Trowsdale J. Comparative genomics of major histocompatibility complexes. *Immunogenetics*. 2005 Jan;56(10):683-95.
- 152) Kabasakal Y. Spondilartritler. Doğanavşargil E, GümüşişG(ed). *Romatoloji Elkitabı*. İzmir. Güven Kitapevi, 2003;501-539.
- 153) Reveille J.D, Arnett F.C. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine*(2005) 118;592–603.
- 154) Kuon W, Holzthutter HG, Appel H, Grolms M, Kollnberger S, Traeder A, et al. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the Chlamydia trachomatis proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *J Immunol*. 2001 Oct 15;167(8):4738-46.
- 155) Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol*. 2003 Mar;33(3):748-59.
- 156) Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 2002 Jun 28;277(26):23459-68.
- 157) Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2972-82.
- 158) Ekman P, Saarinen M, He Q, Gripenberg-Lerche C, Gronberg A, Arvilommi H, et al. HLA-B27-transfected (Salmonella permissive) and HLA-A2-transfected (Salmonella nonpermissive) human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun*. 2002 Mar;70(3):1609-14.
- 159) Inman RD, Payne U. Determinants of synovocyte clearance of arthritogenic bacteria. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1291-7.

- 160) Popov I, Dela Cruz CS, Barber BH, Chiu B, Inman RD. Breakdown of CTL tolerance to self HLA-B*2705 induced by exposure to Chlamydia trachomatis. J Immunol. 2002 Oct 1;169(7):4033-8.
- 161) Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE (ed). Fundamental immunology. 3rd edition. New York: Raven Press Ltd; 1993. 801-35.
- 162) Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Sites DP, Terr AT (eds). Basic and clinical immunology. 7th edition. California: Appleton and Lange; 1991. 78-101.
- 163) Bellanti JA, Kadlec JV, Escobar-Gutierrez A. Cytokines and the immune response. Pediatr Clin North Am. 1994 Aug;41(4):597-621.
- 164) Kılıçturgay K. İmmunolojiye giriş. 3. basım. Bursa: Güneşve Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 72-83.
- 165) Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW(eds), Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology Lippincott Williams and Wilkins P. 2005 pp.1319-33.
- 166) Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2007; 26: 211–5.
- 167) Kabasakal Y. Ankilozan Spondilit. In: GümüşdişG, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji. İstanbul, 2003 pp. 501-40.
- 168) Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol. 2008 Jan;214(2):149-60
- 169) Pennica D, Hayflick JS, Bringman TS, Palladino MA, Goeddel DV. Cloning and expression in Escherichia coli of the cDNA for murine tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985 Sep;82(18):6060-4.
- 170) Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. J Lipid Res. 2007 Apr;48(4):751-62.
- 171) Bouwmeester T, Bauch A, Ruffner H, Angrand PO, Bergamini G, Crougton K, et al. A physical and functional map of the human TNF-alpha/NF-kappa B signal transduction pathway. Nat Cell Biol. 2004 Feb;6(2):97-105.

- 172) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244-79.
- 173) Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappaB and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):584-90.
- 174) Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Jun;2(3):216-24.
- 175) Esmon CT. Role of coagulation inhibitors in inflammation. *Thromb Haemost*. 2001 Jul;86(1):51-6.
- 176) Sivrioğlu K. Ankilozan spondilite sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51: B44-50.
- 177) Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 8: 735-46.
- 178) Golbasi Z, Ucar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A, Diker E, Aydogdu S. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4(5): 593-5.
- 179) Galante A, Pietrouisti A, Velini M, et al: C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1078-82.
- 180) Gunduz H, Akdemir R, Binak E, et al: can serum lipid and CRP levels predict the severity of aortic valve stenosis? *Acta Cardiol*. 2003; 58: 321-6.
- 181) Sanchez PL, Santos JL, Kaski JC, et al: Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valvular stenosis. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 90-93.
- 182) Warriar B, Mallipeddi R, Karla PK, et al: The functional role of C-reactive protein in aortic wall calcification. *Cardiology*. 2005; 104: 57-64.
- 183) Palta S, Pai AM, et al: New insights into the progression of aortic stenosis: Implications for secondary prevention. *Circulation*. 2000; 101: 2497-2502.
- 184) Kajbaf S, Veinot JP, Ha A, Zimmerman D: Comparison of surgically removed cardiac valves of patients with ESRD with those of the general population: *Am J Kidney Disease*. 2005; 46: 86-93.

- 185) Movilli E, Feliciani A, Camerini C, Brunori G, Zubani R, Scolari F, Parrinello G, Cancarini GC: A high calcium-phosphate product is associated with high C reactive protein concentrations in hemodialysis patients. *NephronClin Pract.* 2005; 101: 161-7.
- 186) Torun D, Sezer S, Baltali M, Adam FU, Erdem A, Ozdemir FN, Habberal M: Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis. *Ren Fail.* 2005; 27: 221-6.
- 187) World Health Forum, controlling rheumatic heart disease in developing countries. 1995; 16: 1-5
- 188) Joint WHO/ISFC meeting on RF/RHD control with emphasis on primary prevention, Geneva, 7-9 September 1994. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Document WHO/CVD 94.1).
- 189) Arguedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. *Journal of Pediatrics*, 1992, 121(4):569-72.
- 190) Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1988 (Technical Report Series No. 764).
- 191) Taranta A, Markowitz M. Rheumatic fever. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1989:19-25.
- 192) Kaplan E. Recent epidemiology of Group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. *Pediatrics*, 1996, 97(6): 945–48
- 193) Krishna Kumar R et al. Epidemiology of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Narula J et al., eds. *Rheumatic fever*. Washington, DC, American Registry of Pathology Publisher, 1999:41–78.
- 194) Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996;97(6):949-54.
- 195) Anthony BF et al. The dynamics of streptococcal infections in a defined population of children: serotypes associated with skin and respiratory infections. *American Journal of Epidemiology*, 1976; 104:652–666.
- 196) The WHO Programme on Streptococcal Disease Complex. Report of a Consultation. Geneva, 16–19 February 1998. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO document EMC/BAC/98.7).
- 197) Pickles WN. Rheumatic family. *Lancet* 1943;2:241.

- 198) DiSciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J*. 1980;99:635-58.
- 199) Spagnuolo M, Taranta A. Rheumatic fever in siblings. Similarity of its clinical manifestations. *N Engl J Med*. 1968;278(4):183-8.
- 200) 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: 1713-32.
- 201) 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. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics*. 1995;96:758-64.
- 202) Caughey DE, Douglas R, Wilson W, Hassall IB. HL-A antigens in Europeans and Maoris with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Rheumatol*. 1975;2(3):319-22.
- 203) Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783
- 204) Bronze MS, Dale JB. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci* 1996;311:41-54.
- 205) Dale JB, Simpson W, Ofek I, Beachey EH. Blastogenic responses of human lymphocytes to structurally defined polypeptide fragments of streptococcal M protein. *J Immunol* 1981;126:1499-504.
- 206) Anastasiou-Nana MI, Anderson JL, Carlquist JF, Nanas JN. HLA-DR typing and lymphocyte subset evaluation in rheumatic heart disease: a search for immune response factors. *Am Heart J*. 1986;112(5):992-7.
- 207) 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(6):1995-8.
- 208) 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(6):1518-20.
- 209) Weidebach W, Goldberg AC, Chiarella JM, Guilherme L, Snitcowsky R, Pileggi F, Kalil J. HLA class II antigens in rheumatic fever. Analysis of the DR locus by restriction fragment-length polymorphism and oligotyping. *Hum Immunol*. 1994;40(4):253-8.

- 210) Rajapakse CN, Halim K, Al-Orainey I, Al-Nozha M, Al-Aska AK. A genetic marker for rheumatic heart disease. *Br Heart J*. 1987;58(6):659-62.
- 211) Carlquist JF, Ward RH, Meyer KJ, Husebye D, Feolo M, Anderson JL. Immune 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(2):452-7.
- 212) 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(6):340-6.
- 213) Haydardedeoğlu FE, Tutkak H, Köse K, Düzgün N. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. *Tissue Antigens*. 2006;68(4):293-6.
- 214) Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol*. 2007;66(2-3):199-207.
- 215) Burrows JM, Bell MJ, Brennan R, Miles JJ, Khanna R, Burrows SR. Preferential binding of unusually long peptides to MHC class I and its influence on the selection of target peptides for T cell recognition. *Mol Immunol*. 2008 Mar;45(6):1818-24.
- 216) Golbasi Z, Ucar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A, et al. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2002 Oct;4(5):593-5.
- 217) Chiu-Braga YY, Hayashi SY, Schafranski M, Messias-Reason IJ. Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): high levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int J Cardiol*. 2006 May 10;109(2):275-6.
- 218) Mohamed AA, Rashed LA, Shaker SM, Ammar RI. Association of tumor necrosis factor-alpha polymorphisms with susceptibility and clinical outcomes of rheumatic heart disease. *Saudi Med J*. 2010 Jun;31(6):644-9.
- 219) Rehman S, Akhtar N, Saba N, Munir S, Ahmed W, Mohyuddin A, et al. A study on the association of TNF-alpha(-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients. *Cytokine*. 2013 Feb;61(2):527-31.
- 220) James WH. Sex ratios and hormones in HLA related rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1991 Jun;50(6):401-4.

221) Sakane T, Miura K. [Research for basic and clinical aspects of Behcet's disease--recent advance and future--]. Nihon Rinsho. 1996 Mar;54(3):870-84.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: M. Azmi Eyiöl

Doğum Yeri ve Tarihi: Karlı/Hafık/Sivas, 28. 02. 1983

Eğitimi:

-İlkokul: Turan İlköğretim Okulu/Recebbey İlköğretim Okulu 1989-1994

-Ortaokul: Nazilli Anadolu Lisesi 1994- 1998

-Lise: Nazilli Anadolu Lisesi 1998-2001

-Fakülte: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2001-2007

-Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D., 2008-

Yabancı Dili: İngilizce (Ortaokul İngilizce Hazırlık Eğitimi)

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

-Türk Kardiyoloji Derneği

-European Society of Cardiology

Bilimsel Etkinlikleri :

1) Aterosklerosis and its complication in practise/Shereton Hotel Çeşme/İzmir/Türkiye (11- 13 Eylül, 2009)

2) VIII. Gazi İç Hastalıkları Kongresi/Swiss Hotel/Ankara (4- 5 Mart, 2011)

3) II. Ulusal Kadın Kalp Sağlığı Sempozyumu/Hacettepe Üniversitesi/Ankara (8- 9 Mart, 2011)

4) Cardiologist-2 Academia/Yeditepe Üniversitesi/İstanbul (28 Mayıs, 2011)

5) 27. Ulusal Kardiyoloji Kongresi/Haliç Kongre Merkezi/İstanbul (27- 30 Ekim, 2011)

6) 15. Türk Kardiyoloji Derneği Kardiak Görüntüleme Çalışma Grubu Toplantısı/Hilton Hotel/Şanlıurfa (17- 20 Mayıs, 2012)

7) 28. Ulusal Kardiyoloji Kongresi/Maxx Royal Hotel/Antalya (11- 14 Ekim, 2012)