

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALATYA VE ÇEVRESİNDE ROMATİZMAL KALP
HASTALIĞI TANISI ALAN HASTALARDA HLA
SUBGRUPLARI, D8/17 VE CD19 B HÜCRE
TIPLENDİRMESİ İLE ROMATİZMAL KALP HASTALIĞI
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. CAN CELİLOĞLU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. Dr. CEMŞİT KARAKURT**

MALATYA 2009

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TABLOLAR DİZİNİ.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TEŞEKKÜR.....	VI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA	43
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
ÖZET.....	51
SUMMARY.....	53
KAYNAKLAR.....	55

TABLolar DİZİNİ

	SAYFA NO
Tablo 1: ARA tanısında Jones Kriterleri.....	17
Tablo 2: 2002-2003 DSÖ ARA ve RKH tanı kriterleri.....	18
Tablo 3: Yaşa göre normal ve üst sınır ASO ve ADB değerleri	24
Tablo 4: Romatizmal ateşin primer ve sekonder korunma ile önlenmesinde Amerikan Kalp Birliği tarafından önerilen antibiyotik rejimleri.....	27
Tablo 5: Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.....	37
Tablo 6: Vaka ve kontrol gruplarının yaş aralığı ve yaş ortalaması.....	38
Tablo 7: Vaka gruplarının Jones kriterlerine göre dağılımı.....	38
Tablo 8: Vaka gruplarının kardit ağırlığına göre dağılımı.....	39
Tablo 9: Vaka grubunun kapak tutulumuna göre dağılımı.....	39
Tablo 10: Vaka ve kontrol grubuna ait akım sitometri sonuçları ve D8/17 eksprese eden B lenfosit yüzdeleri.....	40
Tablo 11: Vaka ve kontrol grubunda HLA DR alleleri dağılımı.....	41
Tablo 12: Dünyada HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar.....	45
Tablo 13: Ülkemizdeki HLA alt grupları ile ARA ve RKH ilişkini araştıran çalışmalar.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1: Akut romatizmal ateş patogenezini etkileyen faktörler.....	11
Şekil 2. Vaka grubuna ait akım sitometri örneği.....	35
Şekil 3. Kontrol grubuna ait akım sitometri örneği.....	35

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADB: Anti-deoksiribonükleaz-B

ARA: Akut romatizmal ateş

ASM: Akım sitometrisi

ASO: Antistreptolizin O

AY: Aort yetmezliği

CRP: C reaktif protein

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDTA: Etilen-diamin tetraasetik asit

EKG: Elektrokardiyogram

FITC: *Fluorescein-5- isothiocyanate*

GAS: Grup A Streptokok

HIV: *Human immunodeficiency virus*

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

JRA: Juvenil romatoid artrit

LTA: Lipoteikoik asit

MHC: *Major histocompatibility complex*

MY: Mitral yetmezlik

PBS: *Phosphate buffered saline*

PCR: *Polymerase chain reaction*

PE: *Phycoerythrin*

RKH: Romatizmal kalp hastalığı

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TNF: Tümör nekroz faktörü

TY: Triküspit yetmezliği

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmayı proje halinde destekleyen İnönü Üniversitesi Araőtırma Projeleri Birimi'ne (İ.Ü.A.P.B. Proje no: 2007/19) teşekkür ederiz.

Dr. Can Celiloğlu

Yrd. Doç.Dr. Cemşit Karakurt

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu streptokokların etken olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülen, sıklıkla eklemleri ve kalbi, nadir olarak da merkezi sinir sistemi, deri ve deri altı dokuyu tutan, süppüratif olmayan multisistemik otoimmün bir hastalıktır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ARA ve ARA' nın kronik sekeli olan romatizmal kalp hastalığı (RKH) günümüz dünyasının en önemli kardiyovasküler hastalık sebeplerindendir (2). Endüstrileşmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ARA ve RKH insidansında düşüş gösterilmiş olsa da, halen hem gelişmemiş hem de geliştirmekte olan ülkeler için bir medikal ve halk sağlığı problemi olarak yerini korumaktadır (2). Romatizmal kalp hastalığı çocukluk çağı akkiz kalp hastalıkları arasında en sık görülenidir (3).

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 (4, 5). Her yıl dünya üzerinde 282 bin yeni RKH vakasının oluştuğu ve yıllık olarak ARA ve RKH ilişkili 233 bin ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir (6, 7).

Gelişmiş ülkelerde 20. yüzyılda ARA insidansının özellikle 1950 sonrasında belirgin olarak düştüğü ve şu an 1/100.000' ün altında olduğu, geliştirmekte olan ülkelerde ise 1-150/100.000 arasında değiştiği bildirilmektedir (7- 9). Ülkemizde kesin rakamlar elde olmamasına karşın 1980' li yıllarda yapılan bir çalışmada ARA insidansı 36,7/100.000 olarak bildirilmiştir (10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda romatizmal kalp hastalığı prevalansı 2-10/1000 olarak bildirilmiştir (11, 12)

ARA ve RKH hastalığı seyirinde sosyoekonomik ve çevresel etmenlerin dolaylı ancak önemli bir etkisi olduğu günümüzde bilinmektedir. Hastalığın, akut GAS farenjiti sonrası bireylerin % 0,3–3 ‘ünde geliştiği gösterilmiş, hastalarda olası genetik temelli duyarlılığa dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (13, 14). Aile ağacı çalışmalarında hastalıkta oluşan immün cevabın genetik olarak kontrol edildiği ve söz konusu genin Klas 2 “*Human Leukocyte Antigen*” (HLA) geni ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır ancak değişik HLA-DR ve etnik gruplarda yapılan çalışmalarda ARA’ e duyarlılık ile Klas 2 HLA arasındaki ilişkinin oldukça değişken olabileceği ve özgün bir alelden ziyade bu lokalizasyonda veya yakınında bulunan bir duyarlılık geninin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (2). Akut romatizmal ateşe duyarlılık açısından son yıllarda üzerinde çalışma yapılan parametrelerden biri de HLA grubu dışı bir B lenfosit belirteci olan D8/17 proteindir. D8/17 proteininin geçirilmiş ARA için yüksek duyarlılıkta bir belirteç olduğu bildirilmiştir (15, 16). Hastalığın endemik olduğu ülkemizde hastalık seyri ile genetik altyapı/HLA alt grupları ve D8/17 proteini ilişkisinin aydınlatılmasının hastalığın profilaksi ve erken tanı/tedavi başlanmasında umut vaat ettiği düşünüldüğünden çalışmamızı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

2.1.1. TANIM

Akut romatizmal ateş (ARA), 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 (17). Hastalığın semptomları hastalık şiddeti ve tutulan sistemlere göre değişkenlik gösterebilmektedir (18).

ARA gelişimi için A grubu streptokok enfeksiyonu geçirilmesi ön koşuldur. Streptokokal farenjit sonrası ARA gelişimi arasında 1-5 hafta arasında sürebilen latent dönem bulunmaktadır (19- 21). Latent dönem süresince hastalar asemptomatiktir. Latent dönemde, streptokok enfeksiyonunun tetiklediği immünolojik reaksiyonlar sonucu genetik olarak duyarlı kişilerde tutulan organlara karşı immün reaksiyon geliştiği düşünülmektedir.

ARA ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) patogenezinin anlaşılması yönünde yoğun efor sarf edilmesine rağmen halen kesin patogenez tümüyle bilinmemektedir. Hastalık hakkındaki görüş birliği; hastalığın tedavi edilmemiş GAS farenjiti sonrası genetik olarak yatkın bireylerdeki otoimmün bir cevap olduğu yönündedir (21, 22).

Her ne kadar merkezi sinir sistemi, eklemler ve deri tutulumları görülse de bu organlarda kendini sınırlayan bir enflamatuvar süreç izlenir. ARA' in kişide kalıcı hasar bırakan yönü oluşan kalp tutulumudur. ARA seyrinde kalp tutulumunun yaklaşık olarak % 50 vakada görüldüğü bildirilmektedir (23).

ARA tüm yaş gruplarında kazanılmış kalp hastalıklarının dünya genelinde en sık sebebi olup, bu önlenebilir hastalık, hayatın ilk 50 yılında görülen kalp nedenli ölümlerin başlıca sorumlusudur (24). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansında belirgin

azalma görülmüş olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde hastalığın insidansının yüksekliği devam etmektedir (25). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansındaki düşüş, yaşam standartlarındaki iyileşmeye, gelişen sağlık hizmetlerine, antibiyotiklere erişiminin ve kullanımlarının artmasına, streptokok enfeksiyonlarının azalmasına ve romatojen GAS suşlarının azalmasına bağlanmıştır (26- 29).

Ülkemizde ARA ve RKH görülme sıklığı yüksektir ancak hastalığa dair ülke genelinde yapılmış bir insidans çalışması henüz bulunmamaktadır. 1980' li yıllarda yapılan bir çalışmada hastalığın ülkemizdeki insidansı 36,7/100.000 olarak bildirilmiştir (10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda romatizmal kalp hastalığı prevalansı 2-10/1000 olarak bildirilmiştir (11, 12) Ankara ve civarında 1975 yılında yapılan bir çalışmada, bölgedeki kümülatif prevalans 37/1000 olarak bildirmiştir, bu tarihten 20 yıl kadar sonra yapılan bir başka çalışmada bu oranın 10 kat kadar azaldığı gösterilmiştir (27, 41).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Grup A beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu ile ARA gelişimi arasındaki epidemiyolojik ilişki ilk olarak 1889 yılında Cheadle tarafından bildirilmiş ve günümüzde etraflıca aydınlatılmıştır (30). ARA gelişimi sürecindeki ilk adım 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 sürülmüştür (31). Ancak öne sürülen bu görüş henüz geçerlilik kazanmamıştır.

Akut GAS farenjitinin uygun tedavisinin yapılmaması epidemiyolojide önemli rol oynamaktadır. İkinci Dünya Savaşı yıllarında Rammelkamp ve ark. yaptıkları çalışmalarda farenjitin penisilin ile tedavisi yolu ile ARA'ın önlenebileceğini ortaya koymuşlardır (32). Çalışmalar neticesinde, 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 (33).

Dünya üzerinde 15,6 milyon kişinin RKH' dan yakındığı ve en az 3 milyonunun konjestif kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış gerektirdiği tahmin edilmektedir (4, 5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bildirimlerine göre her yıl dünya üzerinde 282 bin yeni RKH vakasının olduğu ve yıllık olarak ARA ve RKH ile ilişkili 233 bin ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir (6, 7).

ARA pik insidansı 5–15 yaş arasında olup, 4 yaşından önce ve 50 yaşından sonra nadirdir (33, 34). Yapılan bir değerlendirmede 5 yaş öncesi ilk atak görülmesinin % 5 oranında olduğu, 2 yaş öncesi hastalığın görülmediği bildirilmiştir (35). Ülkemizde yapılan bir çalışmada romatizmal ateş atağının en sık olarak 11-12 yaşlarında görüldüğü bildirilmiştir (36).

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 (34). Ülkemizde yapılan 1982–2001 yıllarını kapsayan bir çalışmada kız ve erkek cinsiyet arasında ARA insidansı arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (36).

ARA görülme sıklığının Yeni Zelanda' daki Pasifik ve Maori ada halkında ve Avustralya Aborjin halkında yüksek olduğu bildirilmiş olsa da etnisite ile insidans ilişkisi tanımlanmamıştır (37- 40). Aynı ülke içerisinde farklı etnik gruplarda görülen ARA insidansı farkı sosyoekonomik durum ile ilişkilendirilmiştir (1).

Tedavi edilmeyen GAS farenjit 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 bildirilen diğer risk faktörleri arasında; hijyenik olmayan yaşam koşulları, beslenme ve medikal bakıma erişim yetersizliği bildirilmektedir (34). Yetişkinlerde ARA görülmesi, bu dönemde yüksek risk taşıyan okul çağı dönemindeki çocukların ailelerini, askeri birlik vb. kalabalık ortamda yaşayanları, toplu taşıma aracı kullananları kapsamaktadır.

DSÖ verilerine göre ARA ve ARA' in kronik sekeli olan RKH günümüz dünyasının en önemli kardiyovasküler hastalık sebeplerindedir (2). Endüstrileşmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ARA ve RKH insidanslarında düşüş gösterilmiş olsa da, Grup A streptokok farenjitinin bu kardiyovasküler sekeli halen hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için bir medikal ve halk sağlığı problemidir (2). ABD' de kimi bölgelerde yıllık insidans 0,5/100.000 gibi düşük seviyelerde saptanmıştır, ancak halen kimi az gelişmiş ülkelerde bu oran 282/100.000 gibi yüksek düzeyde seyretmektedir (1).

Ülkemizde ARA ve RKH hakkında ülke genelinde yapılmış bir çalışma mevcut değildir ve yapılan çalışmalar sınırlı kapsamdadır. Beyazova ve ark. (10) 1970–73 yılları arasında yaptıkları çalışmada ARA insidansını 56,5/100.000, 1988’ de ise 36,7/100.000 olarak bildirmişlerdir. Ankara ve civarında 1975 yılında yapılan bir çalışmada, bölgedeki kümülatif prevalans 37/1000 olarak bildirmiştir, bu tarihten 20 yıl kadar sonra yapılan bir başka çalışmada bu oranın 10 kat kadar azaldığı gösterilmiştir (27, 41). Bu azalma değişen sosyoekonomik koşullara ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşmasına bağlanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde ARA ve RKH insidansında 20. yüzyılda büyük oranda düşüş görülmüştür (34). Antibiyotik öncesi dönemdeki düşüş, yaşam koşullarındaki düzelme ile ilişkilendirilmiştir (1). 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 (1). Gelişmiş ülkelerde son 40 yılda görülen ARA insidansındaki azalmaya medikal bakıma ulaşılabilirliğin artışı ve antibiyotik kullanımının etki ettiği bildirilmektedir (1). ARA insidansında görülen düşüşün sebeplerinden birisi de, yaygın GAS suşlarının “romatojenik”ten “non-romatojenik” e değişimidir (1).

2.1.3. ETİYOLOJİ

ARA ve RKH patogenezi bir dereceye kadar belirsiz olsa da, ARA ve RKH’ nın duyarlı konakta, spesifik bakteriyel epitoplara karşı gelişmiş aşırı bir immün cevap olduğu kesindir.

2.1.3.1 MİKROORGANİZMA

Streptokoklar doğada oldukça sık görülen, oval şekilde, gram pozitif, kültür ortamında zincir şeklinde üreyen bakterilerdir. Streptokok, çevresinde sitoplazmik zar ve hücre duvarı olan bir yapıya sahiptir. Hücre duvarı, bakteri dış yüzeyini oluşturan bir kapsül tarafından çevrelenmiştir. Hyaluronik asit yapıdaki bu kapsül fagositoza direnç sağlamaktadır (42).

Streptokoklar, memeli kırmızı kan hücresi üzerinde yaptıkları reaksiyona göre genel olarak sınıflandırılmışlardır. Bakteri kolonisi etrafında tam hemoliz görülmesi ile beta (β) hemolitik streptokoklar, kısmi hemoliz yapan alfa (α) ve hemolitik olmayan gama (γ) suşlarından ayrılmaktadır.

Beta-hemolitik streptokoklar, Lancefield tarafından patojenin hücre duvarında bulunan gruba özgü polisakkarite (Lancefield karbonhidrat C) göre gruplara ayrılmıştır

(43). Günümüzde A' dan T' ye dek 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 cevap tetiklediği ancak ARA veya RKH etiyolojisinde yer almadıkları bilinmektedir (2). 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 hâkimiyeti görüldüğü bildirilmiştir. ARA ve RKH gibi süppüratif olmayan sekeller, sadece grup A streptokok üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülmektedir.

İnsanoğlu, Grup A streptokoklar için doğal bir rezervuardır (1). GAS oldukça bulaşıcı olup, enfekte eden serotipe karşı tipe özgün bağışıklık olmayan tüm yaş gruplarındaki kişilerde enfeksiyon oluşturabilir (1). Üst solunum yolu enfeksiyonlarının ve impetigonun sık görülen bir etkeni olan GAS, bakteriyemi, streptokokal toksik şok, nekrotizan fassit gibi invazif hastalıklar da oluşturabilmektedir (18). Bu tip invazif hastalıkların insidansı çok genç ve yaşlılarda en yüksektir (1). 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 (1).

Grup A streptokokların sahip olduğu hücre duvarının temel yapısını, tüm gram + bakterilerde olduğu gibi peptidoglikan tabakası oluşturur (18). Ancak GAS' larda peptidoglikan tabakada, A grubu için spesifik üç tip antijen vardır; N-asetilglikozamin, 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 (18).

M proteininin mikroorganizmayı fagositozdan koruduğu ve bu nedenle virülanstan sorumlu en önemli etmen olduğu tanımlanmıştır (44). Bu proteine göre yapılan sınıflama neticesinde 80' den fazla alt grup saptanmıştır (45). ARA salgınları ile kimi M tipleri arasında ilişki saptanmış olup, ARA ile daha az ilişkili bulunan tiplerden farklı olarak bu M tipleri romatojen olarak adlandırılmıştır (25). Romatojen olarak adlandırılan suşlar arasında M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 bildirilmiştir (18). M proteinini

kodlayan *emm* geni yokluğu durumunun, streptokokların hızlı fagositozuna yol açtığı saptanmıştır (46, 47). M proteini antifagositik aktivitesini, kompleman regülatör protein faktör H ve fibrinojene bağlanarak gerçekleştirir (48).

Grup A streptokoklar M proteinine göre 80' den fazla alt tipe ayrılmıştır. Günümüzde Grup A streptokokların M proteinine göre sınıflandırılması konusunda moleküler bir yaklaşım geliştirilmiştir. M proteinini kodlayan *emm* geni dizisinin polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi değerlendirilmesi neticesinde 100' den fazla farklı M tipi tanımlanmıştır (1).

Grup A streptokoklar hemen tüm dokularda enfeksiyon oluşturabilirler ve organizma enfeksiyon yeri olarak en sık boğaz ve deriyi tutmaktadır (25). 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 farenjite nadiren neden olduğu bildirilmiştir (1).

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 fagosite edilir. Belirli bir M proteinine karşı oluşan koruyucu antikor, diğer M tiplerine karşı bağışıklık sağlamamaktadır (1). Bu nedenle çocukluk ve ergenlik döneminde değişik tiplerle ilişkili GAS enfeksiyonu sıkça görülmektedir (1). Erişkin yaşa doğru insanoğlu tabiattaki sık bulunan tiplere karşı çoğunlukla bağışıklık kazanmıştır ancak doğadaki serotip sayısının fazla olması nedeni ile total bağışıklık kazanılıp kazanılmadığı şüphelidir (1).

Kimi GAS suşlarının diğerlerinden daha yüksek oranda akut romatizmal ateşe neden olduğu bilinen bir durumdur (49, 50). Yapılan çalışmalarda romatojenite özelliğinin özgün M proteinleri taşıyan mikroorganizmalara özgü olduğu değerlendirilmesinde bulunulmuştur. Ancak yapılan kimi çalışmalarda ARA' in endemik olduğu kimi bölgelerde klasik olarak romatojen M suşları dışında streptokok suşları etken olarak saptanmıştır (51, 52). Romatojen olarak adlandırılan suşlar arasında M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 bildirilmiştir (18). Farenjit oluşturan bu serotipler, pyoderma ve akut glomerulonefrit ile seyreden M serotipleri olan 2, 49, 57, 59, 60 ve 61 gibi opasite faktörü oluşturmazlar (19- 21).

Romatojen suşların, romatizmal hastaların oral ve farengeal hücrelerine adherans gösterdiği, romatojen olmayan suşların ise romatizmal hastadan alınan hücrelere aynı derecede adherans göstermediği bildirilmiştir (53). Bakteryel adherans ile ilgili ilk çalışmalarda, Ellen ve Gibbons GAS yüzeyinde M proteini fimbriyası ile ilişkili bir adezin molekülü varlığı öne sürmüşlerdir (54, 55). Beachey ve Ofek sonraki dönemde lipoteikoik asiti (LTA) bir adezin olarak tanımlamışlardır (56). 1983 yılında lipoteikoik asitin bağlandığı epitel hücre reseptörü olarak fibronektin tanımlanmıştır (57). Son yıllarda eldeki kanıtlara göre epitel hücrelerine adheransın % 60 kadarından LTA sorumlu tutulmuş, GAS' ların epitele tutunmasında başka adezinlerin bulunduğu öne sürülmüştür. Yapılan bir derlemede, GAS için M protein (54, 55, 58, 59, 60, 61), LTA (57, 62, 63, 64, 65, 66), protein F/Sfb (67, 68), 29-kDa fibronektin bağlayan protein (69), gliseralehit 3 fosfat dehidrogenaz (70, 71), 70 kDa galaktoz bağlayan protein (72, 73), vitronektin bağlayan protein (74), kollajen bağlayan protein (75), serum opasite faktör (76), 54 kDa fibronektin bağlayan protein FBP54 (63) ve hyaluronat kapsül (42) içeren en az 11 adet adezin molekülü sıralanmıştır. GAS' ların tutunması sürecine dâhil olan konak proteinleri bildirilmiş olup aralarında fibronektin, fibrinojen, kollajen, vitronektin, fukosilli bir glikoprotein, CD46 gibi membran proteinleri, keratinosit üzerindeki membran kofaktör proteini ve CD44 bulunmaktadır (57, 69, 74, 75, 77- 80).

GAS sitoplazmik membranı ve hücre duvarı komponentleri ile kimi insan dokuları arasında moleküler benzerlikten dolayı çapraz reaksiyonlar görülmektedir (81). ARA' lı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslar, kalp kapağı fibroblastları, bazal ganglion nöronları, çeşitli bağ doku yapıları, timüs ve lenfositlere karşı otoantikolar saptanmıştır (82).

GAS, selüler veya ekstraselüler olarak immün cevabı etkileyerek spesifik antikor yapımını uyaran çeşitli enzim ve toksinler oluşturabilmektedir (83). 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 (1). Antijenik olup enfeksiyon sonrası antikor oluşumunu stimule eden ve oluşan antikorların ölçümünün, son dönemde geçirilmiş streptokokal enfeksiyonunun kanıtlanmasında kullanışlı olduğu ekstraselüler komponentler de bulunmaktadır (1).

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 (83). Toksine karşı vücutta anti streptolizin O antikoru (ASO) gelişmektedir. ASO testi, GAS antikor testleri arasında en iyi standardize edilmiş, en sık kullanılan testtir. ASO' nun konakta koruyucu rolü bulunmamaktadır (83).

Deoksiribonükleaz: GAS tarafından oluşturulan deoksiribonükleazlar A, B, C, D olmak üzere dört ayrı tiptedir (84). Deoksiribonükleaz B, streptodornaz olarak da bilinmekte olup, sadece beta-hemolitik GAS tarafından oluşturulur ve oluşan immün yanıtta önemlidir (85).

Streptokinaz (Fibrinolizin): Plazminojeni plazmine çevirir ve fibrinolitik özelliklere sahiptir (86). 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.

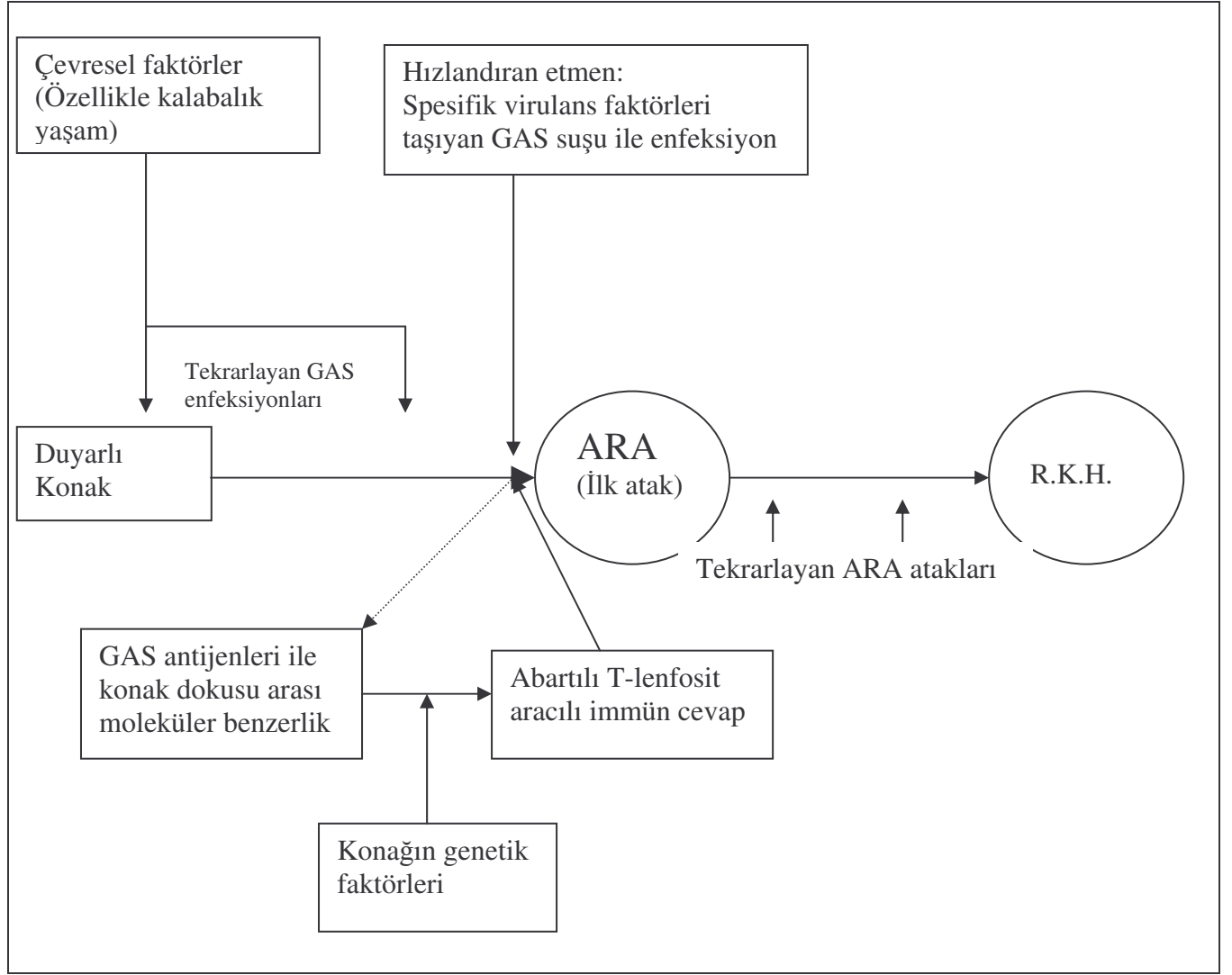
Difosfopiridin nükleotidaz: Mikroorganizmanın lökositleri öldürme yeteneği ile ilişkilidir (85).

Belirtilen enzimlere ek olarak, organizmanın oluşturduğu enzimler arasında streptokokal esteraz, nikotinamid adenin dinükleotidaz bulunmaktadır. Kültür ortamında apolipoprotein opasite faktörü oluşturma özelliklerine göre GAS' lar iki gruba ayrılmaktadırlar (25). Sınıf 1 organizmalarda bu faktör bulunmamakta, sınıf 2 organizmalar ise opasite faktörü oluşturmaktadır. Sınıf 1 organizmalar farenks enfeksiyonları ve sekeli olan ARA, sınıf 2 organizmalar ise deri enfeksiyonları ve akut glomerulonefrit kliniği ile sıklıkla ilişkili olarak bildirilmiştir (25).

2.1.4. PATOGENEZ

ARA ve RKH patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olsa da şekil.1' de belirtildiği gibi streptokokal virülans faktörlerinin, kişide duyarlılığın, abartılı bir immün cevabın ve doku hasarının patogeneze rol oynadığı açıktır (34).

Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığının patogenezin halen net olarak aydınlatılamamasının en önemli sebeplerinden biri hastalığın hayvan modelinin oluşturulamamış olmasıdır (1). Patogeneze dair çeşitli teoriler öne sürülmüş ve ancak iki tanesi ciddiyle ele alınmıştır (1); sitotoksisite teorisi ve immunolojik teori.



Şekil 1. Akut romatizmal ateş patogenezini etkileyen faktörler (34)

Sitotoksikite teorisinde, GAS tarafından oluşturulan bir toksinin ARA ve R.K.H. 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. Sitotoksikite teorisinin başlıca sorunlarından biri; GAS farenciti ile akut romatizmal ateş atağı arasındaki latent dönemi açıklayamamasıdır (1).

ARA ve R.K.H. oluşumunda immün aracılı patogenezi öne süren immünolojik teori, ARA ile immünopatojenik süreçlerle oluşan hastalıklar arasındaki benzerlik ve GAS farenciti ile ARA oluşumu arasındaki latent dönem varlığına dayanılarak öne sürülmüştür (1). GAS komponentlerinde bulunan geniş ölçüdeki antijenite ve memeli

hücreleri ile GAS komponentleri arasındaki immünolojik çapraz reaktivite hipotezi destekler niteliktedir (1).

Streptokokal virulans:

Grup A streptokokların çeşitli komponentleri ile spesifik memeli dokuları arasında paylaşılan ortak antijenik belirteçler bulunmaktadır. Çapraz reaktivite ilk olarak streptokok hücre duvarı ekstresi ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kaplan ve ark. 1962 yılında yaptıkları çalışmalarda; streptokok hücre duvarı özütü ile immunize edilen tavşanlarda gelişen antikörlerin, RKH nedeni ile ölenlerin miyokard dokusuna bağlandığını göstermişlerdir (87, 88).

ARA ve RKH yalnızca A grubu beta hemolitik streptokokların oluşturduğu enfeksiyon sonrasında görülebilmektedir (2). 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 (2). M proteininin çeşitli alt tipleri (M1, M5, M6, M19) insan miyozin ve tropomiyozini ile ortak epitoplar içermektedir (1) ve miyokard hücreleri ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir.

Streptokok kapsülünde bulunan hyaluronidat, eklem dokusunda bulunan hyaluronik asit ile aynı molekül yapısındadır (25). GAS kapsülünde bulunan N-asetilglukozamin, insan kalp kapağında yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (25). Streptokok protoplast membranı ile subtalampus ve kaudal nukleustaki nöronlar arasında çapraz reaktivite saptanmıştır.

Konak Duyarlılığı:

Akut streptokokal farejitlerin neden % 0,3–3 kadarında sürecin akut romatizmal ateşe ilerlediği sorusundan hareketle ARA için genetik olarak belirlenen konak duyarlılık faktörleri geniş biçimde çalışılmıştır (11, 12). Romatizmal ateşin kimi ailelerde daha sıklıkla görülmesi de romatizmal ateşe genetik yatkınlığı akla getirmektedir (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çalışmaya dâhil olan 609 ARA vakasının % 12,5 kadarında pozitif aile hikâyesi varlığı bildirilmiştir (36).

Yapılan çalışmalarda ARA ve RKH patogenezi ile özgün genetik belirteçler ilişkilendirilmiştir. Aile ağacı çalışmalarında hastalıkta oluşan immun cevabın genetik olarak kontrol edildiği ve söz konusu genin Klas 2 HLA geni ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır ancak farklı HLA-DR subgrupları ile değişik etnik gruplarda yapılan

çalışmalarda akut romatizmal ateşe duyarlılık ile Klas 2 HLA arasındaki ilişkinin oldukça değişken olabileceği ve özgün bir alelden ziyade bu lokalizasyonda veya yakınında bulunan bir duyarlılık geninin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (2).

HLA geni ile ilgili olarak yapılmış çalışmalarda; DR4 beyaz ırkta, DR2 Afrikan-Amerikalılarda (89), DR1 ve DRw6 Güney Afrikalı ARA vakalarında (90), DR3 Hindistan' daki (91), DQW2 Asyalı ARA hastalarında daha sık saptanmıştır (92).

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 modellemesinin heterojen olmasına bağlanmıştır (93).

Guedez ve ark. yaptıkları çalışmada MHC Klas 2 ile ARA ve RKH ilişkisini tekrar ele almışlardır (93). Hastaları sadece mitral kapak hastalığı tutulumu (mitral darlık ve yetmezlik) olanlar gibi daha belirli gruplara ayırmışlardır. Mitral kapak hastalığı bulunan Mısırlı hasta grubu HLA Klas 2 moleküler analizi ile değerlendirilmiş, hasta grubunda kontrol grubuna nazaran DRB1*0701, DQA1*0201 alelleri ve DRB1*0701-DQA1*0201 ve DRB1*13-DQA1*0501-3-DQB1*0301 haplotiplerinde anlamlı artışlar görüldüğü bildirilmiştir. Eldeki veriler, bazı Klas 2 alelleri 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 (90), Türk (94), Meksika (95) ve Japonya (96) çalışmalarının sonuçları ile uyumlu olduğu yönündedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, 1992 yılında Khosroshahi ve ark. DR4 ile kardit arasında anlamlı ilişki saptandığını (97), 1993 yılında Özkan ve ark. DR3, DR7 ve DRB16' nın RKH gelişimi ile ilişkili olduğunu (94), 1993 yılında Ölmez ve ark. 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 (98), 2005 yılında Hallioğlu ve ark. yaptıkları çalışmada DQA1 alelinin Türk çocuklarında romatizmal ateşe karşı koruyucu faktör olduğunu (99), 2006 yılında Kudat ve ark. HLA Klas 2 alelleri DRB1*13, DRB5 ve DRB3' ün romatizmal kapak hasarına karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir (23).

Romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığına duyarlılık ve koruyuculuk sağlayan HLA alelleri toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir. ARA ve RKH

duyarlılığına sebep olabilecek MHC dışındaki genetik faktörler de çalışılmıştır. RKH ile dolaşımında yüksek konsantrasyonda “mannoz bağlayan lektin” salgılanmasından sorumlu genotipler arasında ilişki bildirilmiştir (100). RKH gelişimi ile “transforming growth factor-b” T869C aleli arasında ilişki bildirilmiştir (101). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, ARA duyarlılığı ile immünglobulin gen polimorfizmi ilişkisi bildirilmiştir (102).

Guilherme ve ark. 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 (103).

Hernandez-Pacheco ve ark., Meksikalı romatizmal kalp hastalarında bazı tümör nekroz faktör (TNF)-alfa alellerinin sıklığında artış saptamışlardır (104). TNF-alfa geni altıncı kromozomda HLA-B ve HLA-DR arasında yer almaktadır.

ARA ve RKH’ na yatkınlık hususunda özgün bir B lenfosit alloantijeni tanımlanmış, önemli bir gelişme kat edilmiştir. Zabriskie ve ark. yaptıkları çalışmada, HLA olmayan ve D8/17 olarak bilinen bir B lenfosit belirteci tanımlamışlardır. Monoklonal D8/17 antikorunun ARA öyküsü olan vakaların B lenfositlerine % 33-40 arasında reaksiyon verdiği, kontrol grubunun B lenfositlerine ise % 5-7 gibi düşük seviyede bağlandığı bildirilmiştir (15, 105). ARA hastaları ve ARA hikayesi olan kişilerin B lenfositlerinin yüksek oranda D8/17 eksprese ettiği, bu kişilerin birinci derece aile üyelerinde orta derecede eksprese edildiği ve kalıtsal bir duyarlılığı gösterdiği öne sürülmektedir (15) D8/17 antikoruna 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 (106).

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 (15, 92, 107). Bununla beraber diğer bir çalışmada D8/17 eksprese eden B lenfosit oranı ile ARA arasında ilişki saptanmamıştır (108). Hindistan’ da yapılan çalışmalarda, Hintli hastalarda B lenfositleri için geliştirilen farklı monoklonal antikorların (PG-12A, PG-13A ve PG-20A), ARA ve RKH’ nı kontrollerden ayırt etmede D8/17’ den daha başarılı olduğu bildirilmiştir (109, 110).

Doku Hasarı:

Akut romatizmal ateşe neden olan otoimmün cevabın, GAS üzerindeki epitoplara ile özgün insan dokuları arası moleküler benzerlik tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (18, 111) ancak çapraz-reaksiyonun ve polispesifik antikorların rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

M proteini ile miyozin arasındaki yapısal ve immunolojik yakınlık nedeni ile bu benzerliğin RKH gelişiminde önemli olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda streptokokal M proteini veya seçilmiş M protein fragmanları ile immünize edilmiş ratlarda miyokardit gelişimi bildirilmiştir (112, 113). Romatizmal kalp hastalarının CD4+ T lenfositleri M proteini ve kalp dokusu antijenlerine cevap olarak proliferasyon olmaktadır (114).

Diğer çapraz reaksiyonlar; 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 (33).

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 (115). Ayrıca kalp kapağı dokusuna karşı oluşan antikorların, GAS N-asetil glukozamin ile çapraz reaksiyon verdiğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır (111, 116). Valvüler hasarın ilk aşamada sorumlusunun antikor mu, hücre aracılı immunolojik cevap mı olduğu kesin olmasa da, sonraki hasarın T lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu sonucunda görüldüğü düşünülmektedir (90, 111, 117).

2.1.5. PATOLOJİ

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

İlk 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 (118). 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 süreç 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 sitoplazma 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 (33, 119, 120).

Romatizmal ateşin akut atağı, kardit mevcudiyetinde, belli bir ölçüde miyokarditi de içermektedir (25). Akut romatizmal ateş seyrinde görülebilen miyokardit, Aschoff nodüllerine ek olarak interstisyel ve miyokardiyal hücre hasarını da içermektedir. İnterstisyel miyokarditler romatizmal aktivite sırasında kalp yetmezliği patogeneğinde 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' de endokard ve miyokard tutulumu olmaksızın perikard tutulumu görülmemektedir. Kalpte endokard tutulumu ile valvüler lezyonlar, perikard tutulumu ile viseral ve seröz yüzeylerin fibrinöz eksuda ile çevrilmesi ve perikardiyal boşlukta değişik miktarlarda serofibrinoz sıvı birikimi ile seyreden perikardit oluşmaktadır (33, 119).

Endokarditte, inflamasyonun başlangıcında valvüler yetersizlik görülmektedir. Endokarditteki histolojik bulgular; ödem ve valvüler dokuların, korda tendineaların hücrel enflamasyonunu kapsamaktadır. Romatizmal karditin karakteristik lezyonu Mc Callum plağıdır. Etkilenen 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 artrit temelinde de serozit bulunmaktadır. Kartilaj tutulmaz fakat sinoviyal dokuda fibrinoid dejenerasyon meydana gelir (33).

Cilt döküntüleri vaskülite bağlıdır, sıklıkla küçük damarları tutmaktadır ve vücudun herhangi bir bölgesinde bulunabilir. Vaskülit bulunan damarlarda endotelial

hücre proliferasyonları gösterilmiştir (33). 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.

Sydenham koresinin patolojisinde de vaskülitik sürecin rol aldığı düşünülmektedir. Patolojik değişiklikler başlıca bazal gangliyonlar ve serebellumda görülmektedir (33).

2.1.6. KLİNİK BULGULAR

ARA multisistemik bir hastalık olup 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 (33).

ARA tanısında klinik ve laboratuvar olarak patognomonik bulgu olmadığından 1944 yılında T. Duckett Jones tanıya yardımcı olmak ve yanlış tanı konulmasını engellemek için kriterler tanımlamıştır (121). Jones kriterleri olarak anılan kriterler Amerikan Kalp Birliği tarafından modifiye edilmiş (122), 2 kez yeniden incelenmiş (123, 124) ve 1992' de güncellenmiştir (125) (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 -Sedimentasyon -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 özgülüğünü artırmış ancak duyarlılığını azaltmıştır (2, 126, 127). 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 (34). DSÖ 2002–2003 yılında romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı tanısında Jones kriterleri baz alınarak daha az sıkı olan tanı kriterleri öne sürmüştür (2) (Tablo 2).

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

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

2.1.6.1. MAJÖR KRİTERLER

KARDİT

Kardit ve sonrasında gelişebilen kronik romatizmal kalp hastalığı akut romatizmal ateşin en ciddi sorunlardan olup, morbidite ve mortaliteden sorumludurlar (1). Akut hastalıktan sonra oluşabilen rezidü kapak hasarı düzelmeyen kalp yetmezliği sebebi olup cerrahi girişim gerektirebilmektedir (33). 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 değişkenlik gösterebilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada romatizmal ateş seyrinde kardit % 46,1 oranında saptanmıştır(36). Literatürde ARA seyrinde karditin hastaların %50–60

kadarında görüldüğü bildirilmiştir (128) 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 (129).

Kardit, ARA seyirinde 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' in diğer bulguları saptanan hastalar belirgin bulguları olmasa da kardit yönü ile dikkatlice değerlendirilmelidir (33). Fizik muayenede üfürüm duyulmayan ancak ekokardiyografi ile ARA' e bağlı kapak yetmezliği saptanan vakalar sessiz kardit olarak adlandırılmaktadır. Literatürde, ARA vakalarında sessiz kardit görülme sıklığı % 14- % 20 arasında bildirilmektedir (130- 134).

Rezidü kapak hastalığı, karditin ilk atağının şiddetine ve tekrarlayan romatizmal ateş ataklarının önlenmesine bağlıdır. Yapılan bir çalışmada, tekrarlayan ataklar engellendiği sürece, ilk atağında kardit bulunmayan hastalarda rezidü kapak hastalığının neredeyse 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 (128). Ülkemizde Olguntürk ve ark. (36) tarafından yapılan 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 (36).

Endokardit

Endokardit (kapak tutulumu), mitral ve aort kapakları ve mitral kapak kordasının inflamasyonu, romatizmal karditin en karakteristik komponentidir (33). Ciddi ve uzun süreli hastalıkların tümü, ilk atak veya tekrarlayan ataklar sonucu gelişen kapak hastalıklarına bağlıdır (1). Bununla beraber miyokardit ve perikardit varlığı değişkenlik göstermektedir. Endokardit kanıtı olmadan miyokardit ve/ veya perikardit nadiren RKH'na bağlıdır.

Çoğu vakalarda tek başına mitral kapak hastalığı veya aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu bulunmaktadır. İzole 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 (33).

Aort yetmezliği RKH vakalarının % 20 kadarında bulunmaktadır. İzole 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, stetoskobun diyafram kısmı ile oturur pozisyonda sol 3. interkostal aralıkta duyulur (33). Aort kapağının ağır yetmezliğinde üfürüm şiddetli olup diyastolik trill eşlik edebilir. Bu tip vakalarda klinik olarak artmış nabız basıncı bulguları izlenebilir.

Miyokardit

Miyokardit hemen her 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 (128). 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.

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 (33). 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.

POLİARTRİT

Artrit, ARA vakalarının % 70-75 kadarında görülmektedir (1). En sık karşılaşılan ancak en az özgül olan majör kriter olan artrit, tanı hatasına diğer kriterlere nazaran daha fazla yol açabilmektedir (33). Eklem tutulumu, hastaların yaşça büyüklerinde daha sık görülmektedir (128). Artrit bulunan ARA vakaları daha düşük bir kardit ve kore insidansı ile seyretmektedir (128).

Artrit büyük eklemleri etkilemekte, başlıca olarak diz, ayak bileği, dirsek ve el bileği eklemlerini tutmaktadır. Etkilenen eklem sıcak, kızarıklık ve hassastır (128). Eklemdeki aşırı hassasiyet nedeni ile hastalar etkilenen eklemi örten çarşafı dahi tolere edemeyebilirler (1). 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 sekel bırakmaz. 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 gözlemlemek tanısal açıdan kullanışlı bir yoldur (1). Yeterli salisilat tedavisine rağmen 48 saat içerisinde artrit düzelme gözlemlenmez ise ARA tanısından şüphe duyulmalıdır (135).

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 (128).

KORE (Sydenham Koresi)

Kore, ARA vakalarının % 10–15 kadarında ortaya çıkmaktadır (1). Kız çocuklarında erkeklere nazaran daha fazla görülmektedir (128). Genellikle kardit ya da poliartrit olmaksızın oluşur (128).

Kore, ARA' in 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 bulundurdukları şekilde yanlış tanı alabilirler (128).

Sydenham koresi bulunan çocukta karakteristik istemsiz, amaçsız hareketler, kas koordinasyonu bozukluğu ve emosyonel dengesizlik bulunmaktadır. Konuşmaları anlaşılabilir, el yazıları ve yürüme bozukluğu. Kore kendini sınırlayan bir hastalık olup

ortalama 3 ay kadar sürebilmekte ve çoğunlukla tedaviye gereksinim olmadan düzelmektedir.

SUBKUTAN NODÜLLER

Nadir görülen bir majör kriterdir. ARA vakalarının %1'inden azında görüldüğü bildirilmiştir (1). Sert, ağrısız, 0,5–2 cm boyutlarında, hareketli nodüller olup tendon kılıfına yapıştırlar ve genellikle eklemlerin ekstensör yüzeylerinde yerleşim göstermektedirler (128). Subkutan nodüller, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus seyrinde de görülebildiğinden ARA için patognomonik değildirler (128).

ERİTEMA MARGİNATUM

Akut romatizmal ateşin karakteristik döküntüsü olup hastaların %3'ünden azında görülmektedir (1). Hastalığın erken döneminde genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kesimlerinde görülen, deriden hafif kabarık, eritemli, ortası soluk, serpiginoz, kaşıntısız lezyonlardır. Subkutan nodüller gibi bu majör kriter de ARA için patognomonik olmayıp ilaç reaksiyonları ve glomerulonefrit ile ilişkili olarak da bildirilmiştir (128, 136).

2.1.6.2 MİNÖR KRİTERLER

Minör kriterler, daha az spesifik olmalarına karşın 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 38 C^0 ve üzerinde olması anlamlıdır (137). Laboratuvar bulgularına dayalı minör kriterler; akut faz reaktanlarında yükselme ve elektrokardiyogramda (EKG) PR mesafesinin uzamasıdır.

2.1.7. LABORATUVAR BULGULARI

Günümüzde, tek başına veya diğer testlerle bir arada ARA'nın özgün tanısını koyan 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 ekokardiografi testleri ve son grupta ise öncül GAS enfeksiyonunu kanıtlayan bakteriyolojik ve serolojik testlerdir.

Akut faz reaktanları: Akut faz reaktanları arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) bulunmaktadır. Bu testler doku enflamasyonunun nonspesifik belirteçleridir (33). ESR ve CRP düzeyi romatizmal ateşin akut fazında hemen daima yüksektir fakat kore bulunan hastalarda genellikle normaldir. ESR hastalık seyrinin takibinde en kullanışlı parametredir (33). ARA vakalarının yaklaşık yarısında lökosit değerlerinin normal sınırlarda olabildiği saptanmış ve lökositöz Jones kriterlerinden çıkarılmıştır (33).

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

EKG bulguları: Romatizmal kardit tanısı 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 (33).

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

Öncül beta-hemolitik GAS enfeksiyonu kanıtları: ARA 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 veya lateks aglutinasyonu) sağlanabilmektedir (33). 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 (138). Anti-streptolizin O (ASO) testi halen en standardize ve evrensel olarak kullanım gören streptokokkal antikor testidir. Kullanılan diğer testler Anti-deoksiribonükleaz-B (ADB) ve Anti-hyaluronidaz' dır. Tablo 3' te ASO ve ADB normal ve üst sınır değerleri sunulmuştur (83).

Tablo 3. Yaşa göre normal ve üst sınır ASO ve ADB değerleri (83)

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

ASO titresi enfeksiyon sonrası 3. haftada maksimum düzeye çıkmaktadır. ADB titresi biraz daha geç olarak 6.-8. haftaya dek uzar (139). Yapılan çalışmalarda ARA vakalarında tek antikor testi kullanıldığında artmış antikor titrelerinin %80–85 vakada saptandığı gösterildiğinden en az iki antikor testinin kullanılması önerilmektedir (33). 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 (128).

2.1.8. TANI VE AYIRICI TANI

ARA 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 tanı koymanın engellenmesi olsa da henüz bu amaca ulaşılamamıştır, özellikle majör kriter olarak sadece poliartrit bulunan vakalarda nonspesifik minör bulguların yardımı ile hatalı ARA tanısı konulabilmektedir (33). En sık juvenil romatoid artrit (JRA) olmak üzere bazı kollajen vasküler hastalıklar

yanlışlıkla ARA tanısı almaktadırlar. Çoğu kez öncül streptokok enfeksiyonu kanıtı olmaması ayırıcıda yarar göstermektedir (33). ARA ile ayırıcıda 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' den ziyade JRA bulunma olasılığı yüksektir (33).

ARA ayırıcı tanısında poststreptokokal reaktif artrit de yer almalıdır (140). Artrit ve öncül GAS enfeksiyonu kanıtı bulunan hastalar, Jones kriterlerini karşılamıyor ise poststreptokokal reaktif artrit olarak değerlendirilmelidirler. Bu hastaların artrit kliniği seyri ve aspirine yanıtı 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 diğer birtakım 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 (1).

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 (33). 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.

ARA şüpheli hastada tek majör kriter kore ise, Huntington koresi, Wilson hastalığı, sistemik lupus eritematozus, beyin tümörleri, davranış bozuklukları ve çeşitli ensefalopatiler değerlendirmeye alınmalıdır. Koreiform semptomların spontane düzelmesi Sydenham koresi tanısını desteklemektedir.

2.1.9. KLİNİK GİDİŞ

ARA 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 artrit prognozu oldukça iyi olup sekel bırakmaz. Kore nadiren uzayabilir.

ARA hastalarında prognozun başlıca belirleyicisi, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi kardittir. Yaşın küçük oluşu, 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 (128). ARA ilk atağında kardite yakalanmayan hastalarda prognozun mükemmel olduğu bildirilmiştir (128). İlk karditin ağırlığı ve tekrarlayan ataklar prognozu olumsuz, uygun profilaksi ile rekürrenslerin önlenmesi prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

2.1.10. KOMPLİKASYONLAR

ARA seyrinde görülen artrit ve kore belirtildiği gibi sekelsiz tamamen iyileşmektedir. ARA' nın başlıca komplikasyonu romatizmal kapak hastalığı gelişimidir. ARA' ya sekonder kalp kapağı hastalığı gelişen hastalar, geçici bakteriyemi epizodları sırasında infektif endokardit açısından artmış risk taşırlar (1). Bu durumlarda rekürrensi önleyici antibiyotik tedavisi yetmeyeceğinden cerrahi, dental müdahale öncesi kısa dönem antibiyotik profilaksisi gerekmektedir.

En sık etkilenen kapak mitral kapak olup ikinci sıklıkta aort kapağı etkilenmektedir. Ağır olgular kalp yetmezliği ile seyredebilmektedir, aritmiler, efüzyonlu perikardit, romatizmal pnömoni, pulmoner emboli, enfarkt gelişebilecek diğer komplikasyonlar arasındadır.

2.1.11. PROFİLAKSİ

Akut romatizmal ateş vakalarında streptokok eradikasyonu mutlak gerekliliktir. Hastalığın tedavisine dair diğer yönler, başvuru bulgularına göre değişkenlik göstermektedir. Hastalar, uzun dönem izlem ve streptokok enfeksiyonlarının devamlı profilaksi ile önlenmesinin önemine yönelik olarak bilgilendirilmelidirler. Kardiyak tutulum bulunan hastaların bakteriyel endokardit profilaksisi gereksiniminin üzerinde durulmalıdır.

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	250 mg 3 dozda	Oral	10 gün süreyle
	Eritromisin	20-40 mg/kg/gün (maks. 1 g/gün) 2 veya 4 bölünmüş dozda	Oral	10 gün süreyle
Sekonder profilaksi	Benzatin penisilin G	600.000-1.200.000 ünite (4 haftada bir*)	İntramüsküler	
	Penisilin V	250 mg iki dozda	Oral	
	Sülfadiazin	1 g/gün	Oral	
	Eritromisin etil süksinat	250 mg iki dozda	Oral	

* Yüksek riskli durumlarda 3 haftada bir verilmelidir.

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 (141, 142). 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 (128). Bu, ağızdan 10 gün ard arda oral penisilin tedavisine tercih edilmektedir. Penisilin alerjisi olan çocuklara eritromisin 25 mg/kg/g dozunda verilebilir. Tablo 4' te Amerikan Kalp Birliği tarafından önerilen streptokokal enfeksiyon profilaksisi rejimleri görölmektedir.

Primer profilaksi etkinliği, ARA hastalarının üçte ikisi kadarının öncesinde boğaz enfeksiyonu yakınıması olmaması ve sağlık hizmetlerine başvurmaması nedeni ile sınırlıdır (143). Günümüzde, streptokok enfeksiyonlarına karşı genel kullanımda olan bir aşı mevcut değildir. Streptokok M proteinlerinin saflaştırılmasındaki son dönem gelişmeler ve moleküler yapısının tanımlanması, kullanışlı GAS aşısına erişimde yüreklendirici bilgiler vermektedir (128).

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 IM verilmesi önerilirken ölkemiz gibi ARA insidansının yüksek olduğu bölgelerde 3 haftada bir tedavi önerilmektedir (1). Diğer bir yol olan ağızdan penisilin profilaksisi, günde 500-1000 mg penisilin iki dozda her gün ağızdan alınmasını içerir. Penisiline alerji durumlarında ise eritromisin 250 mg günde iki defa ağızdan alınması önerilmektedir(128).

Tonsilektomi ABD' de bir dönem romatizmal hastalarda neredeyse rutin bir işlem olarak yapılmış ancak yapılan çalışmalarda tonsillektominin romatizmal ateş atak oranına etki ettiğine dair kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (128).

ARA ilk atağında kardit gelişmiş olan hastalarda sonraki ataklarda kardit geçirme ve kadiyak hasar gelişme riski yüksek olduğundan profilaksi tedavisini ömür boyu almaları önerilmektedir (1). İlk ARA atağında kardit gelişmemiş kişilerde tekrarlayan ataklarla kardit oluşum riski düşüktür. Bu kişilerin 20 yaşı dek veya son ARA atağından 5 yıl sonrasına dek profilaksi almaları önerilmektedir.

2.1.12. TEDAVİ

Yatak İstirahati:

Hastalığın akut ve ateşli dönemini hastalar yatak istirahatı 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, kardiyak inflamasyon azalana dek istirahata devam etmelidirler (128).

Diyet:

Kalp yetmezliği olan vakalarda tuz kısıtlanmalıdır, diğer vakalarda özel bir diyet bulunmamaktadır (128).

Penisilin:

Tanı konulduktan 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.

Anti-enflamatuvar tedavi:

Geçerli bir klinik ve laboratuvar tanısı konuncaya dek anti-enflamatuvar tedavi verilmesi bekletilmelidir. Artralji veya monoartiküler artrit bulunan bir hastaya erken dönemde verilecek anti-enflamatuvar tedavi hastalık gidişatını maskeleyip tanı konulmasını güçleştirir (128, 1).

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 (33).

Kardit geçiren hastalarda 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 (33). Doz

azaltılırken rebound etkiden 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.

Cerrahi tedavi:

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.

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 dizepam kullanılabilir (128). Haloperidol tedavisinin anormal hareketleri kontrol altına almada en etkin seçenek olduğu ancak tedavi ile ekstrapiramidal reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir (128).

2.2. AKIM SİTOMETRİSİ

2.2.1 Giriş

Akım sitometrisi (ASM) ile çözelti halindeki hücre veya parçacıklar lazer ışığı ile aydınlatılan bir bölmeden geçirilir, hücrelerde ışığa karşı oluşan sinyaller toplanır ve analiz edilir (144). Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin büyüklük, granularite gibi fiziksel özellikleri olabileceği gibi, hücreye bağlanan çeşitli florokromlar da olabilir. Böylelikle hücre ya da parçacığın immünofenotipi, DNA içeriği, enzimatik aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi özellikleri hakkında bilgi sahibi olunabilir (144).

Akım sitometrisinin gelişimine yol açan ilerlemeler 20. yüzyılın erken ve orta dönemlerinde başlamıştır ancak ticari olarak ulaşılabilir sitometrelerin arzı ve sitometrinin yaygın kullanımı 1970'lerde başlamıştır (145). ASM hematolojik uygulamalarda kullanımı giderek artan bir değerlendirme metodudur. ASM günümüzde en çok lösemi, lenfoma, miyelom gibi hastalıkların sınıflandırılması ve takibinde kullanılmaktadır.

2.2.2. Kullanım Alanları

Akım sitometrisinin hematolojide en çok kullanıldığı alanlar arasında;

- Lösemik hücrenin immünofenotiplendirilmesi
- Kök hücre sayımı ve alt grupların belirlenmesi
- Hücresel immün yanıtın belirlenmesi
- Hücre DNA analizi
- Hücre içi iyon ve enzimlerin analizi
- Hücre canlılığı/apoptoz araştırmaları
- Çoklu ilaç direnci analizi
- Trombosit çalışmaları
- Hedef hücre belirlenerek saflaştırılması sayılabilir (144).

2.2.3 İmmunfloresans

Akım sitometrisini anlamak için immunfloresans tekniği prensiplerine hâkim olmak gerekmektedir. İmmunfloresans tekniği; belli bir dalga boyunda ışık ile uyarıldığında ışık saçan bir madde bağlanarak hücresel yapı veya bileşenlerin görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. İmmunfloresan teknikte hücre içi veya

üzerindeki yapılara doğrudan bağlanan boyalar veya monoklonal antikor, lektin veya sitokinlere konjuge florokromlar kullanılmaktadır (145). Bu boya ve florokromların ortak özellikleri; belli bir dalga boyu grubunda ışığı abzorbe etmeleri ve farklı bir dalga boyu grubunda ışık saçmalarıdır (146). Akış sitometrelerde ışık kaynağı olarak genellikle lazer kullanılmaktadır.

2.2.4. İmmün Fenotipleme

İmmünfenotipleme, florokrom konjuge monoklonal antikor kullanımı ile hücre yüzey antijenlerinin tanınması esasına dayanmaktadır. İmmün Fenotiplendirme hematolojide sıklıkla hematolojik malignitelerin tanınması, CD4 analizi, CD34 kök hücre sayımı, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri testi, fetal hemoglobin tetkikinde kullanılmaktadır. Antijenlerin çoğu bir hücre serisine eşlik etseler de o seriye özgün değildirler. Hücresel olgunlaşmanın değişik evrelerinde beliren antijenler hücre farklılaşmasının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji ve Erişkin Kardiyoloji polikliniklerinde RKH tanısı ile izlenen, 35 çocuk ve 12 erişkin, toplam 47 vaka ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji, Genel Pediatri ve Erişkin Kardiyoloji polikliniklerinde değerlendirilen, herhangi bir sistemik veya kardiyolojik hastalığı bulunmayan, 35 çocuk ve 12 erişkin, toplam 47 sağlıklı kontrol alındı. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 5 ve 6' da belirtilmiştir.

Vakaların ayrıntılı öyküleri alındıktan sonra, sistemik ve kardiyolojik muayeneleri yapıldı. Vakaların öykülerinde geçirdikleri ilk ARA atağına ait major bulguları, tutulan kapak ve kapak sayısı, kardit ağırlığı kaydedildi. Vakalardan kalp yetmezliği olanlar “ağır kardit”, kardiyomegali mevcut olup kalp yetmezliği olmayanlar “orta derece kardit”, yalnızca kapak tutulumu olanlar ise “hafif kardit” olarak değerlendirildi. Vakaların izlem sırasında tekrar ARA atağı geçirip geçirmediği, ailelerinde ARA ve diğer kollajen doku hastalıklarından olup olmadığı sorgulandı. Vaka ve kontrol grubunda, lökosit ve eritrosit sayımları normal sınırlarda olmayan, elektrolit dengesizliği bulunan veya renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu bulunan kişiler çalışmaya alınmadı.

Etik değerlendirme:

Çalışmaya dair onay, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 28.11.2006 (protokol no 2006/73) tarihinde yapılan değerlendirmesi sonrası alındı ve çalışmaya katılan bireyler ve velileri çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onam alındı.

Kardiyolojik değerlendirme:

Çalışmaya dâhil edilen pediatrik yaş grubundaki vaka ve kontrol grubu üyelerinin ekokardiyografik incelemeleri İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında renkli ve 2 boyutlu ekokardiyografi (Vivid Pro 7 GE), erişkin yaş grubundaki vaka ve kontrol grubu üyelerinin ekokardiyografik incelemeleri İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında renkli ve 2 boyutlu ekokardiyografi (ATL HDI 5000) tek bir hekim tarafından gerçekleştirildi.

HLA tiplendirmesi:

HLA tiplendirmesi İnönü Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. Vaka ve kontrol grubundan polikliniğe başvurdukları gün sabah saatlerinde 2 adet EDTA' lı tüpe 3'er ml kan alındı ve standart yöntem ile DNA izolasyonu yapıldı, izole DNA numuneleri PCR alışmaları için -20 C° soğuk ortamda muhafaza edildi. DNA örnekleri Olerup SSP™ DR düşük çözünürlük kiti (Olerup SSP AB, Sweden) ile ABI 9600 Thermal Cycler kullanılarak amplifiye edildi. SSP-PCR yönteminde diziyeye özgü primerler ile amplifikasyon yapıldıktan sonra agaroz jel elektroforezinde yürütülen PCR rnleri UV altında görüntülenerek pozitif bantlar seçildi ve SCORE yazılım programında değerlendirildi.

Akım sitometrisi incelemesi:

Akım sitometrisi yöntemi ile D8/17 ve CD19 analizi yapıldı. Poliklinik muayenesine başvuran hastalardan EDTA' lı tüpe sabah saatlerinde alınan numuneler bekletilmeden İnönü Üniversitesi Merkez Hematoloji Laboratuvarı Flow Sitometri biriminde çalışıldı.

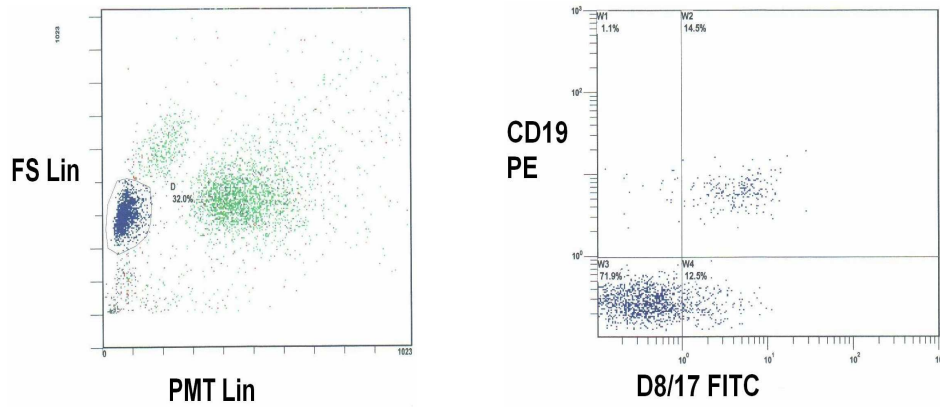
100 µL tam kana, 20 µL fare anti-D8/17 monoklonal antikorundan (Profesör J. Zabriskie, Rockefeller Üniversitesi, New York, ABD' den temin edildi) katılarak 4 C° de 40 dakika inkübe edildi. Florokorm işaretleme amacı ile 10 µL *fluorescein-5-isothiocyanate* (FITC) etiketli keçi anti-fare IgM (µ) antikorunu (Sigma, Saint Louis, ABD) eklendi. 10 µL *phycoerythrin* (PE) etiketli fare IgG anti-CD19 (BD Pharmingen, San Diego, California, ABD) eklendi.

Oda ısısında, karanlıkta 20 dakika inkubasyon sonrası amonyum klorürlü lizis solüsyonu ile lizis uygulandı, sonrasında PBS solüsyonu ile hücreler yıkandı ve flow

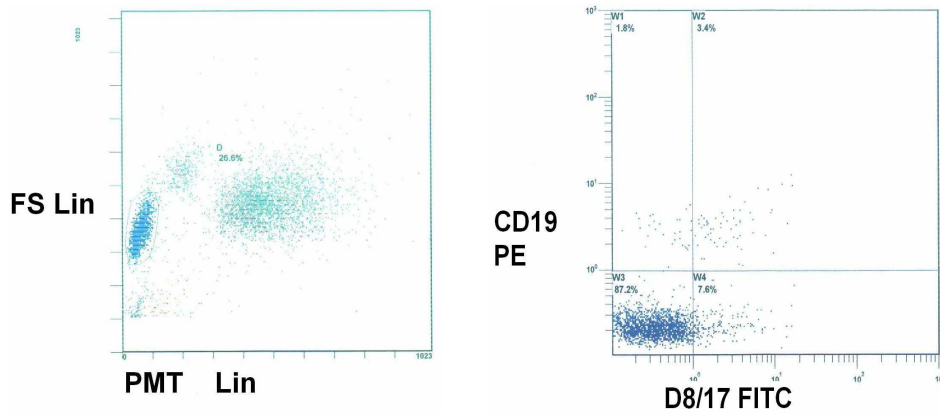
sitometri analizi için PBS ile tekrar suspansiyon yapıldı. Akım sitometri işlemi Beckman Coulter Epics Altra akım sitometri cihazı ile gerçekleştirildi. Her marker için en az 10.000 hücre incelendi.

İzotip kontrolü olarak FITC etiketli fare IgM antikorunu (Caltag, California, ABD) ve PE etiketli fare IgG antikorunu (BD Pharmingen, San Diego, California, ABD) kullanıldı.

Şekil 2' de vaka grubuna ait akım sitometri örneği verilmiştir. Şekil 3' te kontrol grubuna ait akım sitometri örneği verilmiştir.



Şekil 2. Vaka grubuna ait akım sitometri örneği



Şekil 3. Kontrol grubuna ait akım sitometri örneği

İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmadaki istatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 13.0 istatistiksel yazılım paket programı

kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir veriler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde ile verildi. Ölçülebilir veriler Shapiro-Wilk normallik testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren karşılaştırmalarda unpaired T test, normal dağılım göstermeyen karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Pearson Ki kare ve Fisher' in Ki kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji ve Erişkin Kardiyoloji polikliniklerinde RKH tanısı ile izlenen, 35 çocuk ve 12 erişkin, toplam 47 vaka ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji, Genel Pediatri ve Erişkin Kardiyoloji polikliniklerinde değerlendirilen, herhangi bir sistemik veya kardiyolojik hastalığı bulunmayan, 35 çocuk ve 12 erişkin, toplam 47 sağlıklı kontrol alındı.

Vaka grubunda yer alan 47 hastanın 35'i pediatrik yaş grubunda olup bu vakaların 19' u kız (% 40,4) ve 16' sı erkek (% 34) idi. 12 erişkin vakanın 11' i kadın (% 23,4) ve biri erkek (% 2,1) idi.

Kontrol grubunda yer alan 47 hastanın 35'i pediatrik yaş grubunda olup bu vakaların 10' u kız (% 21,2) ve 25' i erkek (% 53,1) idi. 12 erişkin vakanın 7' si kadın (% 14,8) ve 5' i erkek (% 10,6) idi. Çalışmadaki yaş ve cinsiyete ait demografik veriler Tablo 5' te verilmiştir.

Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

Grup	Kadın	Erkek	Toplam
Vaka grubu	30 (% 63,8)	17 (% 36,1)	47 (% 100)
Kontrol grubu	17 (% 36,1)	30 (% 63,8)	47 (% 100)

Vaka grubunda yer alan hastaların yaş aralığı 5–58, yaş ortalaması $19,4 \pm 17,42$ olarak saptandı. Vaka grubundaki çocuk hastaların yaş aralığı 5–17, yaş ortalaması $10,3 \pm 2,67$ olarak saptandı. Vaka grubunda yer alan erişkin hastaların yaş aralığı 19–58, yaş ortalaması $49,4 \pm 14,27$ olarak saptandı.

Kontrol grubunun yaş aralığı 5–49, yaş ortalaması $16,4 \pm 12,3$ olarak saptandı. Kontrol grubunda yer alan çocukların yaş aralığı 5–17, yaş ortalaması $9,8 \pm 3,21$ olarak saptandı. Kontrol grubunda yer alan erişkinlerin yaş aralığı 28–49, yaş ortalaması $35,7 \pm 6,63$ olarak saptandı. Vaka ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları ve yaş aralıkları Tablo 6’ da verilmiştir.

Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarının yaş aralığı ve yaş ortalaması

Grup	Yaş ortalaması (yıl)	Yaş aralığı (yıl)
RKH- pediatrik (n=35)	$10,3 \pm 2,67$	(5-17)
RKH- erişkin (n=12)	$49,4 \pm 14,27$	(19-58)
Pediatrik kontrol (n=35)	$9,8 \pm 3,21$	(5-17)
Erişkin kontrol (n=12)	$35,7 \pm 6,63$	(28-49)

Vaka grubunun aile öyküleri değerlendirildiğinde; 47 hastanın bir tanesinde (%2,1) ailede ARA öyküsü olduğu saptanmıştır. Hasta grubundaki bireylerde ailede kanıtlanmış kollajen doku hastalığı veya FMF öyküsü saptanmamıştır.

Vaka grubu, ilk atak sırasındaki kayıtları incelenerek, klinik belirti ve bulguları ve kapak tutulum tipine göre sınıflandırıldı. RKH vakalarının ilk atak sırasında 26’ sında sadece kardit (% 55,3), 16’ sında kardit ve artrit (% 34), ikisinde kore ve kardit (% 4,3), ikisinde artrit, kore ve kardit (% 4,3), birinde artrit ve sessiz kardit (% 2,1) bulunduğu saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Vaka gruplarının Jones kriterlerine göre dağılımı

Jones Kriterleri	n	Vaka grubu içerisindeki %’ si
Kardit	26	55,3
Artrit ve kardit	16	34
Kore ve kardit	2	4,3
Artrit, kore ve kardit	2	4,3
Artrit ve sessiz kardit	1	2,1
Toplam	47	100

İlk atak sırasında kardit ağırlığına göre hastaların 36' sında hafif kardit (% 76,6), sekizinde orta derece kardit (% 17), üçünde ise ağır kardit (% 6,4) bulunduğu saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Vaka gruplarının kardit ağırlığına göre dağılımı

Kardit ağırlığı	n	Vaka grubu içerisindeki %' si
Hafif kardit	36	76,6
Orta derece kardit	8	17
Ağır kardit	3	6,4
Toplam	47	100

Vaka grubunun öyküleri değerlendirildiğinde; 47 hastanın 44' ünde (% 93,6) bir adet ARA atağı, üç hastada (% 6,4) ise iki adet geçirilmiş ARA atağı varlığı saptanmıştır.

Vaka grubu fizik muayene ve ekokardiyografik olarak değerlendirildiğinde; hastaların 21' inde sadece mitral kapak tutulumu (% 44,6), üç hastada (% 6,3) sadece aort kapak tutulumu, 14 hastada (% 29,7) mitral ve aort kapağın birlikte tutulumu, altı hastada (% 12,7) mitral ve triküspit kapağın birlikte tutulumu, üç hastada (% 6,3) ise mitral, triküspit ve aort kapağının birlikte tutulumu saptanmıştır (Tablo 9). Pediatrik yaş grubundaki hastaların tümünde kapak tutulumları yetmezlik şeklinde idi. Erişkin vakaların tümünde mitral darlık saptandı, iki erişkin vakada ayrıca aort darlığı mevcuttu.

Tablo 9. Vaka grubunun kapak tutulumuna göre dağılımı

Kardit ağırlığı	n	Vaka grubu içerisindeki %' si
Mitral kapak tutulumu	21	44,6
Aort kapak tutulumu	3	6,3
Mitral ve aort kapağın birlikte tutulumu	14	29,7
Mitral ve triküspit kapağın birlikte tutulumu	6	12,7
Mitral, aort ve triküspit kapakların birlikte tutulumu	3	6,3
Toplam	47	100

AKIM SİTOMETRİ SONUÇLARI

D8/17 eksprese eden CD19 hücre yüzdesi vaka grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.013$). Çalışmaya dâhil edilen vaka ve kontrol gruplarında akım sitometrik olarak D8/17 eksprese eden B lenfositlerinin yüzdesi Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Vaka ve kontrol grubuna ait akım sitometri sonuçları ve D8/17 eksprese eden B lenfosit yüzdeleri

Grup	N	D8/17 eksprese eden B lenfosit yüzdesi ortalaması	Standart sapma	P
Vaka	47	77,31	15,66	0,013
Kontrol	43	67,70	20,02	

Vaka grubu, ilk atak sırasındaki kardit ağırlığı açısından kendi içerisinde değerlendirildiğinde; kalp yetmezliği vakaları ile kalp yetmezliği olmayan vakalar arasında D8/17 mevcut B lenfositlerin yüzdesi yönünden Mann-Whitney U testi ile istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,32$).

Vaka grubu, son ekokardiyografik incelemede mevcut kapak tutulumları açısından değerlendirildiğinde; D8/17 eksprese eden B lenfosit yüzdesi açısından, mitral kapak tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel çalışma (mitral tutulumu olmayan vaka sayısı düşük olduğundan) uygun görülmemiştir, aort tutulumu olan vakalar ile olmayanlar arasında D8/17 eksprese eden B lenfosit yüzdesi açısından, Unpaired-T test ile istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,56$), triküspit yetmezlikli vakalar ile olmayanlar arasında D8/17 eksprese eden B lenfosit yüzdesi açısından Mann-Whitney U testi ile istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,55$).

Vaka grubu, son ekokardiyografik incelemedeki kapak tutulum sayısına göre “bir kapak tutulumu” ve “birden fazla kapak tutulumu” şeklinde iki gruba ayrılarak D8/17 eksprese eden B lenfosit yüzdesi açısından karşılaştırıldığında bu gruplar arasında Unpaired-T teste göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

HLA TİPLENDİRME SONUÇLARI:

Romatizmal karditli hastalar ve kontrol grubunda çalışılan HLA antijenlerinin sayı ve oranları Tablo 11’ de sunulmuştur. Yapılan istatistiksel çalışmada vaka ve kontrol grupları arasında HLA DRB4 (p=0,049), HLA DRB5 (p=0,007), HLA DRB1*15 (p=0,008) antijenleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede RKH bulunan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HLA DRB5 (p=0,007), ve DRB1*15 (p=0,008) ekspresyonunun anlamlı ölçüde arttığı, DRB4 (p=0,049) ekspresyonunun ise anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı.

Tablo 11. Vaka ve kontrol grubunda HLA DR alleleri dağılımı

Alt grup	Romatizmal Kalp Hastaları (44)		Kontrol Grubu (44)		p değeri
	n	%	n	%	
DRB1*01	2	4,5	2	4,5	1,0
DRB1*03	8	18,1	8	18,1	1,0
DRB1*04	10	22,7	14	31,8	0,33
DRB1*07	2	4,5	7	15,9	0,07
DRB1*08	2	4,5	0	0	0,49
DRB1*09	1	2,2	0	0	1,0
DRB1*10	1	2,2	2	4,5	1,0
DRB1*11	20	45,4	23	52,2	0,52
DRB1*13	9	20,4	7	15,9	0,58
DRB1*14	2	4,5	6	13,6	0,26
DRB1*15	14	31,8	4	9	0,008
DRB1*16	5	11,3	3	6,8	0,71
DRB3	31	70,4	37	84	0,126
DRB4	13	29,5	22	50	0,049
DRB5	17	38,6	6	13,6	0,007

Vaka grubunda mitral kapak tutulumu ile HLA subgrupları arasındaki ilişki Fisher’ in kesin Ki-Kare analizi ile değerlendirildiğinde; mitral kapak tutulumu ile HLA

DRB5 (p=0,14), HLA DRB15 (p=0,96), HLA DRB4 (p=1,0) mevcudiyeti arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Vaka grubunda triküspit kapak tutulumu ile HLA subgrupları arasındaki ilişki Fisher' in kesin Ki-Kare analizi ile değerlendirildiğinde; triküspit kapak tutulumu ile HLA DRB5 (p=0,71), HLA DRB15 (p=0,11), HLA DRB4 (p=1,0) mevcudiyeti arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Vaka grubunda aort kapak tutulumu ile HLA subgrupları arasındaki ilişki Pearson Ki-Kare analizi ile değerlendirildiğinde; aort kapak tutulumu ile HLA DRB5 (p=0,83), HLA DRB15 (p=0,97), HLA DRB4 (p=0,68) mevcudiyeti arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalar kapak sayısına göre "bir kapak tutulumu" ve "birden fazla kapak tutulumu" şeklinde iki gruba ayrılarak HLA DRB4 (p=0,89), HLA DRB5 (p=0,24), HLA DRB15 (p=0,83) mevcudiyetine göre karşılaştırıldığında Pearson Ki-Kare testine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır.

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 patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (21, 22).

Çeşitli grup A streptokok suşlarının diğerlerinden daha yüksek oranda akut romatizmal ateşe neden olduğu bilinmektedir (49, 50). Yapılan çalışmalarda romatojenite özelliğinin özgün M proteinleri taşıyan mikroorganizmalara özgü olduğu değerlendirilmesinde bulunulmuştur. ABD verilerine göre ARA' in sık görüldüğü topluluklarda alınan boğaz kültürlerinde kısıtlı streptokok serotipleri (ör. M 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24) elde edilmiştir (12, 147- 151). 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 karbonhidradı ile kapak dokusu, protoplast zarı ile miyokard sarkolemması ve subtalamik ve kaudat çekirdek arasında immünolojik çapraz reaksiyon bulunduğu bildirilmiştir(33).

ARA gelişiminde genetik yatkınlığın varlığını işaret eden literatürde çeşitli veriler bulunmaktadır. 1889 yılında Cheadle tarafından ARA vakalarının kimi ailelerde daha sık bulunduğunun bildirilmesi sonrasında hastalığa duyarlılığın genetik aktarımına dair çalışmalar yapılmıştır. ARA geçirmiş kişilerin ailelerinde ARA bulunma yüzdesinin normal popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15, 152). ARA için monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere nazaran yüksek konkordans oranı görülmektedir (sırasıyla % 19- %2,5) (153). ARA hastasının kardeşlerinde ARA klinik tablosunun benzerlik göstermesi (154), 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 (33, 128, 155, 156), hastalığa genetik duyarlılığa dair görüşü desteklemektedir.

Bazı etnik gruplarda hastalık görülme sıklığı diğer etnik gruplardan daha yüksektir (157). Kimi araştırmacılar bu veriyi ARA patogenezi ile genetik duyarlılık arasındaki ilişkiye yormuştur ancak yapılan değerlendirmelerde etnisite ile insidans ilişkisi tanımlanmamıştır (37- 40). Aynı ülke içerisindeki farklı etnik gruplarda görülen ARA insidansı farkı sosyoekonomik durum ile ilişkilendirilmiştir (1).

ARA ile immün kökenli patojenik süreçlerle oluşan hastalıklar arasındaki benzerlik ve GAS farenjiti ile sonrasında gelişen ARA arasındaki latent dönem varlığına dayanılarak immün aracılı patogenez öne sürülmüştür (1, 25, 33). ARA ve RKH patogenezi belirgin humoral veya hücresel 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 ark. (87, 88) tarafından streptokok hücre duvarı ekstratlarında yapılan çalışmada saptanmıştır.

GAS farenjiti sonrasında 2-3 haftalık dönemde streptokokal ekzotoksinler absorbe edilip vücutta dağılırlar (158). Streptokokal antijenlerin, başta makrofajlar olmak üzere antijen sunan hücreler tarafından alınıp, işlenerek MHC 2 molekülleri ile CD4+ T lenfositlere sunulduğu kabul edilmektedir (159) Çeşitli romatojenik GAS suşlarına ait M proteinleri ve M proteini kısımlarının T lenfosit reseptörlerinin özgün değişken alt ünitelerine kombinasyonu ile abartılı blastojenik T lenfosit cevabı gözlenmiştir (160), MHC Klas 2 vasıtası ile antijenin T lenfosit yüzey reseptörü ile birleşmesinin CD4+ T lenfositlerden sitokin salınımına yol açtığı bilinmektedir (25). ARA seyrinde kardit bulunan vakalarda, kardit bulunmayan vakalara nazaran grup karbonhidratına karşı gelişen antikor titresinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (25).

Patogeneze dair aile ağacı çalışmalarında hastalıkta oluşan immün cevabın genetik olarak kontrol edildiği ve söz konusu genin Klas 2 "Human Leukocyte Antigen" (HLA) geni ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır ancak değişik HLA-DR ve etnik gruplarda yapılan çalışmalarda akut romatizmal ateşe duyarlılık ile Klas 2 HLA arasındaki ilişkinin oldukça değişken olabileceği ve özgün bir alelden ziyade bu lokalizasyonda veya yakında bulunan bir duyarlılık geninin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (2).

Literatürde HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Tablo 12). Ayoub ve ark. 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 (89). Anastasiou-Nana ve ark. HLA-DR4 ile RKH ilişkisine dair benzer sonuçlar bildirmişlerdir (161). Ahmed ve ark. ABD’ de, yaptıkları çalışmada ARA bulunan vakalarda HLA-DRB1*16 alelinin anlamlı oranda artmış olduğunu bildirmişlerdir (140).

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

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

Brezilyalı ARA vakalarında Guilherme ve ark. yaptıkları çalışmada HLA-DR7 ve HLA-DRw53’ ün duyarlılık belirteçleri olduklarını bildirilmiştir (162). Visentainer ve ark. Brezilya’ da yaptıkları çalışmada ARA’ e duyarlılık ile HLA-DR7 ilişkisi tekrar gösterilmiştir (163). Weidebach ve ark. Brezilya’ da ARA vakalarında yaptıkları bir çalışmada HLA-DR16*DRw53’ ün duyarlılık belirteci olduğunu bildirmişlerdir (164).

Suudi Arabistan' da Rajapakse ve ark. yaptıkları çalışmada HLA-DR4 varlığının ARA ve RKH gelişimine predispozisyon oluşturduğu sonucuna varmışlardır (165).

Hindistan' da yapılan çalışmada Jhinghan ve ark. HLA-DR3 ekspresyonu ile ARA ve RKH duyarlılığı arttığı sonucuna varmışlardır (91). Taneja ve ark., HLA-DQw2 varlığının RKH gelişimine predispozisyon oluşturduğu sonucuna varmışlardır (92).

Maharaj ve ark. Afrika' da yaptıkları çalışmada HLA-DR1 ve DRw6 varlığının RKH gelişimine predispozisyon oluşturduğu sonucuna varmışlardır (90).

Carlquist ve ark. değişik ülkelerde yapılmış on adet çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde; ARA gelişimi ile HLA-DR alel ilişkisini değerlendirmiş ve HLA-DR5 'in ARA' den koruyucu faktör olarak saptandığını bildirmişlerdir (166).

Literatürde ARA ve HLA ilişkisine dair yayın miktarı yüksek iken homojen RKH vaka grupları ile HLA ilişkisine dair yapılan çalışmalar nispeten sınırlı düzeydedir (93). Guedez ve ark. Mısır' da yaptıkları çalışmada MHC Klas 2 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 2 moleküler analizi ile değerlendirilmiş, bulgular neticesinde bazı Klas 2 alelleri 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 (90), Türkiye (94), Meksika (95) ve Japonya (96) çalışmaları ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Stanevicha ve ark. (167) 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.

Ülkemizde de ARA, RKH ile HLA alt grupları arasında ilişkiye dair çalışmalar yürütülmüştür (Tablo 13). Yapılan çalışmalarda, Khosroshahi ve ark. (97), DR4 ile hem kardiyak tutulum hem de kronik izole mitral yetersizlik arasında anlamlı ilişki saptandığını bildirmişlerdir. Özkan ve ark. (94), 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 ark. (98), 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 ark. (99), yaptıkları çalışmada HLA DQA1*03 alelinin Türk çocuklarında romatizmal ateşe karşı koruyucu faktör olduğunu, 2006 yılında Kudat ve ark. (23), HLA-DRB1*13, DRB5 ve DRB3 alellerinin romatizmal kapak hasarına karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. 2006 yılında Haydardedeoğlu ve ark. (168), HLA-DRB1*07 alelinin RKH duyarlılığı artıran, HLA-DRB1*11 alelinin RKH' na 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-DR Aleli	
			Risk	Koruyucu
Khosroshahi et al.	ARA	93	DR4	
Özkan et al.	RKH	107	DR3 DR7 DRB16	DR 5
Ölmez et al.	ARA	100	HLA A10 HLA B35	
Kudat et al.	RKH	100		DRB1*13 DRB5 DRB3
Haydardedeoğlu et al.	RKH	102	DRB1*07	DRB1*11
Hallioğlu et al.	ARA	55		DQA1*03

HLA ile ARA ve RKH arasındaki ilişkinin araştırıldığı yapılmış olan çalışmalarda tutarlı bulgular saptanamamıştır. Bu durum, eski çalışmaların moleküler tiplendirme yerine alelik alt grupları ayırt edemeyen ve yanlış sonuç verebilen serolojik tiplendirme çalışmalarına dayanmasına bağlanabilir (93). HLA alellerinin farklı popülasyonlarda etnik değişkenlik arz etmesi ve değişik popülasyonlarda HLA-DR ve HLA-DQ alelleri ile farklı “*linkage disequilibrium*” paterni gösteren genlerin katkısı da sonuçlardaki çelişkileri açıklayabilir (93). Analizlerde, ARA ve RKH vakalarının klinik

modellemesinin heterojen olmaması da romatizmal ateşe ve romatizmal kardite genetik duyarlılığın araştırıldığı çalışmaların sonuçlarını olumsuz etkilemektedir (93). ARA gelişiminde rol oynayan özgün streptokok suşlarının bölgeden bölgeye değişmesi de sonuçlara etki edebilecek faktörler arasında sayılmaktadır (169).

HLA ilişkisinin homojen vaka grupları ile belirginleşeceği düşüncesinden hareketle çalışmamızda yalnızca RKH bulunan hastalar dâhil edilmiştir. RKH bulunan vakalarda, kontrol grubuna nazaran HLA DRB5 ve DRB1*15 ekspresyonunun anlamlı ölçüde artmış olması, HLA DRB5 ve HLA DRB1*15 ekspresyonunun romatizmal kardit duyarlılığını artırmakta rolü olduğunu düşündürmüştür. Bu sonuç önceki dönemlere ait Carlquist, Özkan ve Kudat' ın çalışmaları ile farklılık arz etmektedir.

Vaka grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DRB4 ekspresyonunun ise anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı. Bu sonuç HLA DRB4 ekspresyonunun romatizmal kardit açısından koruyucu faktör olabileceğini düşündürmüştür. Bu sonuç Ayoub ve arkadaşlarının (89) ve Anastasiou-nana ve ark (161), Rajapakse ve ark. (165) ve Khosroshahi ve ark (97) sonuçları ile farklılık arz etmektedir.

Bizim çalışmamızda HLA DRB5, HLA DRB15, HLA DRB4 mevcudiyeti ile kapak tutulumları incelendiğinde değerlendirilen HLA alt tiplerinin spesifik kapak tutulum paterni (AY, MY, TY) ile ilişkisi gösterilememiştir.

HLA DRB5, HLA DRB15, HLA DRB4 mevcudiyeti ile kapak tutulumları “bir kapak tutulumu” ve “birden fazla kapak tutulumu” şeklinde iki gruba ayrılarak incelendiğinde HLA alt tiplerinin özgün bir alt tipinin çoklu kapak tutulumuna istatistiksel olarak yatkınlık oluşturmadığı gözlenmiştir.

ARA ve RKH' na yatkınlık hususunda tanımlanan, HLA olmayan özgün bir B lenfosit alloantijeni D8/17, daha önce de çalışılmış, monoklonal D8/17 antikorunun ARA öyküsü olan vakaların B lenfositlerine % 33–40 arasında reaksiyon verdiği, kontrol grubunun B lenfositlerine ise %5–7 gibi düşük seviyede bağlandığı bildirilmiştir (15, 105). ARA hastaları ve ARA hikâyesi olan kişilerin B lenfositlerinin yüksek bir oranında D8/17 eksprese ettiği, bu kişilerin birinci derece aile üyelerinin orta derecede eksprese ettiği ve kalıtsal bir duyarlılığı gösterdiği öne sürülmektedir (15). D8/17 antikor B lenfosit yüzeyindeki HLA olmayan bir proteine bağlanmakta, insan kalp, iskelet ve düz kasları ve rekombinant streptokokal M proteini ile çapraz reaksiyon vermekte ve D8/17 antijeninin B lenfosit yüzeyine GAS bağlanma yeri olarak davrandığını düşündürmektedir (106).

Çeşitli popülasyonlarda, ARA ve RKH ile D8/17 ekspresyonuna ilişkin çalışmalarda (Kuzey Amerika, Karayipler, İsrail, Rusya, Meksika ve Şili çalışmalarında) güçlü ilişki saptanmıştır (15, 92, 107). ABD’ de yapılan bir çalışmada ise, D8/17 eksprese eden B lenfosit oranı ile ARA arasında ilişki saptanmamıştır (108). Hindistan’ da yapılan iki ayrı çalışmada; Hintli hastaların B lenfositleri için yetiştirilen farklı monoklonal antikorların (PG-12A, PG-13A ve PG-20A), ARA ve RKH’ nı kontrollerden ayırt etmede D8/17’ den daha başarılı olduğu bildirilmiştir (109, 110).

Çalışmamızda, CD19 ve D8/17 mevcut hücrelerin tüm CD19 pozitif hücrelere oranının ortalamaları incelendiğinde, romatizmal kalp hastalığı grubunda D8/17 eksprese eden CD19 hücre yüzdesi anlamlı yüksek olarak saptanmıştır (p=0.013). Mevcut sonuç Kuzey Amerika, Karayipler, İsrail, Rusya, Meksika ve Şili çalışmalarının sonuçları ile uyumludur (15, 92, 107). Çalışmamız, bildiğimiz kadarı ile ülkemizde D8/17 belirteci açısından yapılmış olan ilk çalışmadır.

Vaka grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde, D8/17 mevcut B lenfositlerinin yüzdesi açısından kalp yetmezliği vakaları ile kalp yetmezliği olmayan vakalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kapak tutulumları açısından D8/17 mevcut B lenfositlerinin yüzdesi incelendiğinde D8/17 yüksekliği ilişkili spesifik kapak tutulum paterni (AY, MY, TY) ile ilişkisi gösterilememiştir.

Romatizmal kalp hastalığı grubunda D8/17 antijeninin anlamlı yüksekliği, immünolojik hasarın oluşumunda D8/17 antijeninin rol oynadığını düşündürmektedir. D8/17 antijenine bağlanan GAS bileşenlerinin, kalpte hasardan sorumlu immünolojik süreci başlatan faktörlerden biri olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda romatizmal kalp hastalığı ile HLA antijenleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.
2. HLA-DRB5 ve HLA-DRB1*15 ekspresyonunun romatizmal kalp hastalığına duyarlılığı artırdığı saptanmıştır.
3. Risk faktörü olarak saptanan HLA-DRB5 ve HLA-DRB1*15 ekspresyonu ile spesifik bir kapak tutulum paterni (MY, AY, TY) arasında veya kapak tutulum sayısı (bir kapak tutulumu, birden fazla kapak tutulumu) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır.
4. HLA DRB4 ekspresyonunun romatizmal kalp hastalığına karşı koruyucu faktör olduğu saptanmıştır.
5. B lenfositlerdeki HLA olmayan özgün bir alloantijen olan D8/17 ekspresyonu ile RKH arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır.
6. D8/17 ekspresyonu ile spesifik bir kapak tutulum paterni (MY, AY, TY) arasında istatistiksel ilişki saptanamamıştır. D8/17 ekspresyonu ile kapak tutulum sayısı (bir kapak tutulumu, birden fazla kapak tutulumu) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır.

7.ÖZET

Amaç: Akut romatizmal ateş, grup A streptokokların etken olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülen otoimmün bir hastalıktır. ARA' in kronik sekeli olan Romatizmal Kalp Hastalığı, 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. Çalışmamızda RKH bulunan hastalarda HLA alt grupları ve ülkemizde daha önce çalışılmamış olan HLA grubu dışı bir B lenfosit belirteci olan D8/17 proteini ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı ve Erişkin Kardiyoloji Anabilim Dalında RKH tanısı almış olan 35 çocuk ve 12 erişkin ile hasta grubunu, 35 sağlıklı çocuk ve 12 sağlıklı erişkin ile kontrol grubunu oluşturduk. Tüm vakalar ve kontrol grupları ekokardiyografi ile değerlendirildi, genetik analiz ile HLA tiplendirmesi yapıldı, akım sitometri yöntemi ile B lenfositlerde D8/17 proteini ekspresyonu çalışıldı.

Bulgular: RKH bulunan hastalarda D8/17 eksprese eden CD19 hücre yüzdesi anlamlı yüksek olarak saptandı (p=0,013). RKH bulunan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HLA DRB5 (p=0,007) ve DRB1*15 (p=0,008) ekspresyonunun anlamlı ölçüde artmış, DRB4 (p=0,049) ekspresyonunun ise anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Bulgularımız HLA Klas 2 alt grupları ile RKH arasında ilişki olduğu tezini desteklemektedir. Bulgularımız D8/17 ekspresyonu ile RKH gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Vaka ve kontrol sayısının artırılacağı yeni çalışmalar ile sonuçlarımızın doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Romatizmal kalp hastalığı, HLA DR subgrupları, D8/17, Akım sitometri

8. SUMMARY

Aim: 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. The aim of our study was to investigate the association of HLA antigens and a non HLA protein D8/17 with the rheumatic heart disease and its pattern of cardiac involvement.

Material and method: A total of 35 children and 12 adult patients who have rheumatic heart disease and 35 healthy children and 12 healthy adult controls were included in our study. Medical history of rheumatic fever and follow-up were obtained from all patients and control group members. After physical examination, all patients and control group members were evaluated with 2D and colour coded echocardiography. Blood samples were taken from all patients and control group members and stored at -20 C⁰ for the

DNA analysis. Another blood samples were taken and D8/17 expression of the B lymphocytes were examined via flow cytometry.

Results: Percentage of the D8/17 expressing B lymphocytes of the case group were significantly higher than the control group ($p=0,013$). When compared with the control group, the HLA DRB5 ($p=0,007$) and HLA DRB1*15 ($p=0,008$) expression of the case group were significantly higher and the DRB4 expression of the case group was significantly lower.

Discussion and Conclusion: Our findings support the association between HLA Class 2 subgroups and the rheumatic heart disease. Our findings showed the association between D8/17 expression and rheumatic heart disease. Further studies including higher number of patients and control group members should be performed for the confirmation of our results.

Keywords: Rheumatic heart disease, HLA DR subgroups, D8/17, Flow cytometry

9. KAYNAKLAR

1. Gerber MA Rheumatic fever. In Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. W.B. Saunders Company, 17 th edition. Philadelphia. 2004:874–83.
2. Rheumatic fever and rheumatic heart disease, Technical Report Series. World Health Organization, (29 October–1 November 2001) 2004;923:1-122. Geneva.
3. World Health Forum, controlling rheumatic heart disease in developing countries.1995;16:1-5.
4. 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.
5. Murray CJ, Lopez AD, eds. In: Global health statistics. Cambridge, Harvard University Press, 1996:64-67.
6. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5(11):685-94.
7. Health system: improving performance. In: The World Health Report 2001.Geneva, World Health Organization, 2001:144-155.
8. 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).

9. Arguedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. *Journal of Pediatrics*, 1992, 121(4):569-72.
10. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ ve Hast Dergisi* 1987;2:78-80.
11. İmamoğlu A. Ankara'da ilkokul çocuklarında romatizmal kalp hastalıkları sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1975; 98 (Suppl.): 1-29.
12. Öztürk M, Öztürk E. Sivas'ta ilk ve orta öğrenim öğrencilerinde kalp hastalıkları prevalansı. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1974; 5: 225-31.
13. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1988 (Technical Report Series No. 764).
14. Taranta A, Markowitz M. Rheumatic fever. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1989:19-25.
15. 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.
16. Harrington Z, Visvanathan K, Skinner NA, Curtis N, Currie BJ, Carapetis JR. B-cell antigen D8/17 is a marker of rheumatic fever susceptibility in Aboriginal Australians and can be tested in remote settings. *Med J Aust*. 2006;184(10):507-10.
17. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity*. February 2006;39(1):31-39.
18. Cunningham MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 2000;13(3):470-511.
19. 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.
20. Stollerman GH. 1997. Rheumatic fever. *Lancet* 349:935-42.
21. Stollerman GH. Rheumatic fever and streptococcal infection. In: Stollerman GH (ed.) *Clinical cardiology monographs*. New York: Grune and Stratton, p. 1-303.
22. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever: new insights into an old disease. *Bull Rheum Dis* 1993;42:5-7.
23. Kudat H, Telci G, Sozen AB, Oguz F, Akkaya V, Özcan M, Atılgan 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.
24. Wald ER. The resurgence of rheumatic fever. *Heart Dis Stroke* 1992;1:391-4.

25. 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.
26. Chun LT, Reddy DV, Yamamoto LG. Rheumatic fever in children and adolescents in Hawaii. *Pediatrics* 1987;79:549-52.
27. İmamoğlu A, Özen S. Epidemiology of rheumatic heart disease. *Arch Dis Child* 1988;63:1501-3.
28. Markowitz M. Rheumatic fever in the eighties. *Pediatr Clin North Am*. 1986;106(4):1141-50.
29. Padmavati S. Rheumatic Heart Disease: prevalence and preventive measures in the Indian subcontinent. *Heart* 2001;86:127.
30. Cheadle WB. Harvean lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet* 1889;1:821-32.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-68.
35. 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.
36. Olguntürk R, Canter B, Tunaoğlu 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.
37. 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.
38. Field B. Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW, 2004;16:1-19.
39. Steer AC, Adams J, Carlin J, Nolan T, Shann F. Rheumatic heart disease in school children in Samoa. *Arch Dis Child* 1999; 81: 372.

40. Chun LT, Reddy DV, Yim GK, Yamamoto LG. Acute rheumatic fever in Hawaii: 1966 to 1988. *Hawaii Med J* 1992; 51: 206–11.
41. Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoglu SF, Akalın N: Rheumatic disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. *Turk J Ped* 41:201-6, 1999.
42. 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.
43. 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.
44. Lancefield RC. Current knowledge of the type specific M antigens of group A streptococci. *J Immunol* 1962;89:307-13.
45. Facklam RR. Screening for streptococcal pharyngitis: current technology. *Infect. Med.* 1997; 14:891-898.
46. 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.
47. Swanson J, Hsu KC, Gotschlich EC. 1969. Electron microscopic studies on streptococci. I. M antigen. *J. Exp. Med.* 130:1063-1091.
48. 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.
49. 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.
50. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopath* 1991; 61: 131–42.
51. 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.
52. 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.
53. Beachey EH. Binding of group A streptococci to human oral mucosal cells by lipoteichoic acid. *Trans Assoc Am Physicians* 1975;88:285-92.
54. Ellen RP, Gibbons RJ. M protein-associated adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial surfaces: prerequisite for virulence. *Infect. Immun.* 1972;5:826-30.

55. Ellen RP, Gibbons RJ. Parameters affecting the adherence and tissue tropisms of *Streptococcus pyogenes*. *Infect. Immun.* 1974;9:85-91.
56. Beachey EH, Ofek I. Epithelial cell binding of group A streptococci by lipoteichoic acid on fimbriae denuded of M protein. *J. Exp. Med.* 1976;143:759-71.
57. Simpson WA, Beachey EH. Adherence of group A streptococci to fibronectin on oral epithelial cells. *Infect. Immun.* 1983;39:275-79.
58. Caparon MG, Stevens DS, Olsen A, Scott JR. Role of M protein in adherence of group A streptococci. *Infect. Immun.* 1991; 59:1811-17.
59. Dale JB, Baird RW, Courtney HS. Passive protection of mice against group A streptococcal pharyngeal infection by lipoteichoic acid. *J. Infect. Dis.* 1994;169:319-323.
60. Okada N, Pentland AP, Falk P, Caparon MG. M protein and protein F act as important determinants of cell-specific tropism of *Streptococcus pyogenes* in skin tissue. *J. Clin. Investig.* 1994;94:965-77.
61. Wang J, Stinson M. M protein mediates streptococcal adhesion to HEp-2 cells. *Infect. Immun.* 1994;62:442-48.
62. Courtney HS, Bronze MS, Dale JB, Hasty DL. Analysis of the role of M24 protein in streptococcal adhesion and colonization by use of omega-interposon mutagenesis. *Infect. Immun.* 1994;62:4868-73.
63. Courtney HS, Li Y, Dale JB, Hasty DL. Cloning, sequencing and expression of a fibronectin/fibrinogen-binding protein from group A streptococci. *Infect. Immun.* 1994; 62:3937-46.
64. Courtney HS, Hunolstein C, Dale JB, Bronze MS, Beachey EH, Hasty DL. Lipoteichoic acid and M protein: dual adhesins of group A streptococci. *Microb. Pathog.* 1992;12:199-208.
65. Ofek L, Beachey EH, Jefferson W, Campbell GL. Cell membrane-binding properties of group A streptococcal lipoteichoic acid. *J. Exp. Med.* 1975;141:900-1003.
66. Simpson WA, Ofek I, Sarasohn C, Morrison JC, Beachey EH. Characteristics of the binding of streptococcal lipoteichoic acid to human oral epithelial cells. *J. Infect. Dis.* 1980;141:457-462.
67. Hanski E, Caparon MG. Protein F, a fibronectin-binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89:6172-6.
68. Hanski E, Horwitz P, Caparon MG. Introduction of protein F, the fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes* JRS4, into heterologous streptococcal and enterococcal strains promotes their adherence to respiratory epithelial cells. *Infect. Immun.* 1992; 60:5119-25.

69. Courtney HA, Hasty DL, Dale JB, Poirer TP. A 29-kilodalton fibronectin binding protein of group A streptococci. *Curr. Microbiol.* 1992;25:245-50.
70. Pancholi V, Fischetti VA. A major surface protein on group A streptococci is a glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase with multiple binding activity. *J. Exp. Med.* 1992; 176:415-26.
71. Winram SB, Lottenberg R. The plasmin-binding protein Plr of group A streptococci is identified as glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Microbiology* 1996; 142:2311-20.
72. Gerlach D, Schalen C, Tigyi Z, Nilsson B, Forsgren A, Naidu AS. Identification of a novel lectin in *Streptococcus pyogenes* and its possible role in bacterial adherence to pharyngeal cells. *Curr. Microbiol.* 1994; 28:331-38.
73. Wadstrom T, Tylewska S. Glycoconjugates as possible receptors for *Streptococcus pyogenes*. *Curr. Microbiol.* 1982; 7:343-46.
74. Valentin-Weigand P, Grulich-Henn J, Chhatwal GS, Muller-Berghaus G, Blobel H, Preissner KT. Mediation of adherence of streptococci to human endothelial cells by complement S protein (vitronectin). *Infect. Immun.* 1988; 56:2851-2855.
75. Visai L, Bozzini S, Raucci G, Toniolo A, Speziale P. Isolation and characterization of a novel collagen-binding protein from *Streptococcus pyogenes* strain 6414. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:347-53.
76. Kreikmeyer B, Talay SR, Chhatwal GS. Characterization of a novel fibronectin-binding surface protein in group A streptococci. *Mol. Microbiol.* 1995;17:137-145.
77. Sanford BA, Davison VE, Ramsay MA. Fibrinogen-mediated adherence of group A streptococci to influenza A virus-infected cell cultures. *Infect. Immun.* 1982;38:513-20.
78. Wang J, Stinson M. Streptococcal M6 protein binds to fucose-containing glycoproteins on cultured human epithelial cells. *Infect. Immun.* 1994; 62:1268-74.
79. Okada N, Liszewski M, Atkinson J, Caparon M. Membrane cofactor protein (CD46) is a keratinocyte receptor for the M protein of the group A streptococcus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995; 92:2489-93.
80. Schragger HM, Alberti S, Cywes C, Dougherty GJ, Wessels MR. Hyaluronic acid capsule modulates M protein-mediated adherence and acts as a ligand for attachment of group A streptococcus to CD44 on human keratinocytes. *J. Clin. Investig.* 1998;101:1708-16.
81. Dale JB, Beachey EH. Multiple heart cross reactive epitopes of streptococcal M proteins. *J Exp Med* 1985; 161(1):113-22.
82. 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.

83. 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.

84. Wannamaker LW, Yasmineh W. Streptococcal nucleases. I. Further studies on the A, B, and C enzymes. *J Exp Med.* 1967;126(3):475-96.

85. 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.

86. Tillett WS. Studies on the enzymatic lysis of fibrin and inflammatory exudates by products of hemolytic streptococci. *Harvey Lect.* 1950;45:149-210.

87. 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.

88. 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.

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

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. 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.

95. 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.
96. 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.
97. Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doğanci L. HLA and rheumatic fever in Turkish Children. *Pediatr Cardiol.* 1992;13(4):204-7.
98. 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.
99. Hallioğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(1):117-20.
100. 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.
101. 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.
102. Berdeli A, Celik HA, Ozyürek R, Aydin HH. Involvement of immunoglobulin FcγRIIA and FcγRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clin Biochem.* 2004;37(10):925-9.
103. Guilherme L, Cunha-Neto E, Tanaka AC, Dulphy N, Toubert A, Kalil J. Heart-directed autoimmunity: the case of rheumatic fever. *J Autoimmun.* 2001;16(3):363-7.
104. 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.
105. Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A, Gibofsky A, Chalem F, Zabriskie JB, Kinkel HG. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. *Nature* 1979;278:173-74.
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Cunningham MW. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. *Front Biosci* 2003;8:533–43.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Goldstein I, Halpern B, Robert L. Immunological relationship between streptococcus A polysaccharide and the structural glycoproteins of heart valve. *Nature* 1967; 213: 44–47.
117. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 56–64.
118. 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.
119. Cassidy JT, Petty RE. Arthritis related to infection. *Textbook of Pediatric Rheumatology* (2.nd ed). Churchill Livingstone Inc. 1990:509-21.
120. Hallioğlu O, Özer S. Akut romatizmal ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2001;32(1):4-14.
121. Jones TD. The diagnosis of acute rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126: 481–84.

122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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 acute rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992; 268:2069–73.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, Tait VF, Thompson JA, Daly JA, Kaplan EL, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med*. 1987;316(8):421-7.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.

134. 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.
135. 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.
136. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child*. 2001 ;85(3):223-7.
137. 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.
138. Todd EW. Antihemolysin titers in hemolytic streptococcal infections and their significance in rheumatic fever. *Br J Exp Pathol*. 1932; 13: 248-59.
139. Pichichero ME. Group A beta-hemolytic streptococcal infections. *Pediatr Rev*. 1998;19(9):291-302.
140. 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.
141. 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.
142. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of rheumatic fever: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2004; 25: 527.
143. 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.
144. Dalva K. Hematoloji’ de Akım Sitometri Kullanımı. Türk Hematoloji Derneği Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi, Temel Moleküler Hematoloji Kursu, 12-13 Mart 2005. (http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/klaradalva.pdf).
145. McCoy JP Jr. Basic principles of flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16(2):229-43.
146. Lakowicz JR. Principles of fluorescence spectroscopy. 2nd edition. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 1999.
147. Kaplan E. Recent epidemiology of Group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. *Pediatrics*, 1996, 97(6): 945–48.

148. KrishnaKumar 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.
149. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996;97(6):949-54.
150. 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.
151. 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).
152. Pickles WN. Rheumatic family. *Lancet* 1943;2:241.
153. DiSciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J*. 1980;99:635-58.
154. Spagnuolo M, Taranta A. Rheumatic fever in siblings. Similarity of its clinical manifestations. *N Engl J Med*. 1968;278(4):183-8.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783-93.
159. Bronze MS, Dale JB. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci* 1996;311:41-54.
160. 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.
161. 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.

162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol*. 2007;66(2-3):199-207.