

Akut romatizmal ateşli çocuklarda sınıf I ve II HLA antijenlerinin dağılımı

Selçuk Yazıcı¹, Naci Ceviz²

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Yazıcı S, Ceviz N. (Department of Pediatrics, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey). Distribution of class I and class II human leukocyte antigens in children with acute rheumatic fever. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 9-18.

The aim of our study was to examine the relation of human leukocyte antigens (HLA), which may be associated with acute rheumatic fever (ARF) in our population, in relatively more homogeneous patient groups. Our study group consisted of 80 patients (10.6±2.6 years, median: 5-18 years) and the control group consisted of 63 healthy bone marrow or renal donors. Tissue typing of all patients was performed by polymerase chain reaction (PCR). According to the HLA frequencies, no significant association was found between the ARF patients and the controls. When patients were divided into subgroups by major clinical manifestations at the first attack, HLA B27 (p<0.05) in patients with isolated carditis (n=25), HLA B57 (p<0.05) in patients with polyarthritis+carditis (n=30), HLA A2 and B48 (p<0.05) in patients with isolated chorea (n=3), and HLA B13 (p<0.05) in patients with chorea+carditis (n=14) were found to be more frequent than in controls. No similar relation for isolated arthritis was observed. Studies performed on homogeneous groups pointed out that HLA class I antigens may be a determining factor on the development of the first attack of the disease. The results of our study should be supported with wider studies including more patients in each subgroup.

Key words: acute rheumatic fever, human leukocyte antigens.

ÖZET: Çalışmamızın amacı yaşadığımız toplumda akut romatizmal ateş (ARA) ile ilişkili olabilecek insan lökosit antijen (*Human Leukocyte Antigens* - HLA) tiplerini, nisbeten daha homojen hasta gruplarında araştırmaktır. Çalışma grubunu 80 hasta (10.6±2.6 yaş, aralık 5-18 yaş), kontrol grubunu 63 sağlıklı kemik iliği veya böbrek vericisi oluşturdu. Hastalarda HLA antijen tiplendirmesi PCR (*Polymerase Chain Reaction*) yöntemiyle yapıldı. Tüm ARA'lı hastalar ile kontroller arasında HLA antijenlerinin sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalar ilk ataktaki major bulgularına göre ayrıldığında izole karditli hastalarda (n=25) HLA B27 (p<0.05), poliartrit + karditli hastalarda (n=30) HLA B57 (p<0.05), izole koreli hastalarda (n=3) HLA A2 ve B48 (p<0.05) ve kore+karditli hastalarda (n=14) HLA B13 (p<0.05) kontrol vakalardan daha yüksek sıklıkta saptandı. İzole artrit için böyle bir ilişki saptanmadı. Homojenize gruplarda yapılan analizler hastalığın ilk atağının gelişmesinde HLA sınıf I antijenlerinin etkili olabileceğine işaret etti. Her alt grupta daha fazla hastanın olacağı geniş çalışmalarla sonuçlarımızın doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: akut romatizmal ateş, HLA antijenleri.

Akut romatizmal ateş (ARA) enfeksiyon hastalıklarının kontrolünü sağlayabilen ülkelerde azalırken ülkemiz gibi gelişmekte olan toplumlarda çocukluk çağı kalp hastalıkları içindeki önemini korumaktadır.^{1,2} Nitekim ARA tüm dünyada çocuk ve genç erişkinlerde

edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedenidir ve kardiyovasküler sistem kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir.³

Akut romatizmal ateş otoimmün mekanizmalarla gelişen bir hastalıktır. Streptokokkal antijenler ile belirli vücut dokularının antijenik benzerlik

göstermesi otoimmün olayların başlamasına yol açmaktadır. Streptokok enfeksiyonu sonrası ARA'ya neden olan esas olay otoimmünite olsa da olayın mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.^{4,5} Genetik yapının otoimmün mekanizmalarda etkili olduğu açıktır. Sınıf I ve II insan lökosit antijenleri (*Human Leukocyte Antigen* - HLA) otoimmün cevabın önemli belirleyicilerdir.⁴⁻⁶ Nitekim farklı toplumlarda farklı HLA antijenleri ARA ile daha yakın ilişkili olarak bulunmuştur.^{4,5,7-9} Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada romatizmal karditli olgularda streptokokal antikarbohidrat A antikor düzeyi literatürde bildirilen sonuçlardan belirgin şekilde düşük bulunmuş ve bunun toplumlar arasında akut romatizmal ateşe karşı genetik duyarlılığı belirleyen faktörlerin değişik olmasından kaynaklanabileceği fikri ileri sürülmüştür. ARA ile ilişkili bulunmuş olan HLA antijenlerinin farklı olması çalışılan hasta gruplarının klinik özellikleri açısından homojen olmaması ile de ilişkilendirilmiştir.¹⁰

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

Materyal ve Metot

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda önceden tanısı konulmuş olup izlenmekte olan ve çalışma süresi boyunca yeni tanı konulan akut romatizmal ateşli hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın çalışmanın etik

kurallara uygunluğunu onaylamasından sonra başlandı.

Çalışma grubuna Temmuz 1998-Mayıs 2004 tarihleri arasında ARA tanısı alan hastalar alındı. Bu hastaların ailelerine kontrole geldiklerinde veya tanı aldıkları sırada gerekli bilgiler verilerek, çalışma için gerekli kanın alınması için yazılı onayları alındı.

Akut romatizmal ateş ön tanısı ile Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran tüm hastalar öykü ve fizik muayene ile değerlendirildi. Ayrıca tüm hastalara göğüs radyografisi, elektrokardiografi, eritrosit sedimentasyon hızı, antistreptolizin O, C-reaktif protein, boğaz kültürü ve ekokardiyograf inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme VinGmed marka (System Five Performance model) renkli Doppler ekokardiyografi cihazında 3.5 mHz merkez frekanslı sektör prob ile, M-mode, 2D ve renkli Doppler yöntemleri kullanılarak yapıldı. ARA tanısı modifiye Jones kriterleri esas alınarak konuldu. Kardit konjestif kalp yetersizliği (KKY) bulgularının olması halinde ağır, KKY bulguları olmadığı halde göğüs radyografisinde kardiyomegali olması halinde orta ve bu bulguların hiçbirinin olmaması halinde hafif kardit olarak derecelendirildi. Fizik muayenede kapak yetersizliğine ait üfürüm alınmadığı halde ekokardiyografik incelemede sessiz (subklinik) kardit için tanımlanan ekokardiyografik kriterleri tam olarak taşıyan mitral yetersizliği ve/veya aort yetersizliği de romatizmal kardit olarak kabul edildi.¹⁰⁻¹² (Tablo I)

Hastalar major bulgu birlikteliklerine göre izole karditliler, izole artritliler, izole koreliler, artrit + karditliler, kore + karditliler olarak

Tablo I. Sessiz kardit tanısında kullanılan ekokardiyografik özellikler.

Mitral yetersizliği

- Renkli Doppler jet uzunluğu >1 cm
- En az iki düzlemde renkli Doppler jetinin gösterilmesi
- Mozaik renkli Doppler jet karakterinin varlığı
- Yetersizlik akımının pansistolik olması
- Renkli jet akımının sol atriumda posterolaterale doğru yönleneceği

Aort yetersizliği

- En az iki eksende renkli Doppler ile yetersizlik jetinin gösterilmesi
- Renkli Doppler'le kaydedilen jet uzunluğunun >1 cm olması
- Continuous wave Doppler ile kaydedilen akım hızının >2.5 m/sn olması
- Continuous wave veya pulsed wave Doppler ile yetersizlik akımının holodiastolik olması

Tablo II. Çalışılan sınıf I ve II antijenleri.

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

gruplandı. ARA tanısı olan tüm hastalara uygun süre ile antienflamatuvar tedavi verildi ve düzenli aralıklarla kontrolleri yapıp tedavileri kesildi. Bu hastalara üç haftada bir düzenli olarak uygulanmak üzere benzatin penisilin ile sekonder profilaksi önerildi.¹³

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na bağlı Doku Tiplendirme Laboratuvarı'nda çalışma öncesinde ve çalışma süresi boyunca doku tiplendirilmesi yapılmış kemik iliği veya böbrek vericileri kontrol grubuna alındı. Kontrol grubuna alınan bireylerin hiçbirinin de ARA öyküsü yoktu; bu bireyler fizik muayeneleri ve laboratuvar incelemeleri sonucunda tamamen sağlıklı oldukları belirlenen değişik yaş grubundan kişilerdi.

Grup 1 ve 2'deki her bireyden steril şartlar altında yaklaşık 8 ml venöz kan alındı. Kan örnekleri içinde Ca EDTA bulunan dört adet hemogram tüpüne her birine ikişer ml olacak biçimde aktarıldı. Bu işlemlerden sonra örnekler doku tiplendirilmesi yapılmak üzere bekletilmeden laboratuvara nakledildi.

Alınan kan örneklerinden *Major Histocompatibility Complex* (MHC) sınıf I ve II antijenlerinin tespiti PCR (*Polymerase Chain Reaction*) yöntemiyle gerçekleştirildi. Kan örneklerinden kolon yöntemiyle hızlı DNA saflaştırması yapıldı. Elde edilen DNA, PCR işlemi uygulanarak HLA'da ilgili gen bölgesi çoğaltıldı. Çoğaltılan HLA gen bölgeleri elektroforez işlemine tabi tutularak görüntülendi. Hastalar ve kontrol grubu vakalarda değerlendirilen HLA sınıf I ve II antijenleri Tablo II'de gösterildi. Veriler SPSS programı ile değerlendirildi.

Bir HLA antijeninin karşılaştırma yapılan gruplardan birinde daha yüksek sıklıkta olup olmadığı, oluşturulan 2x2 tablolarda *ki-kare*

(χ^2) testi yapılarak araştırıldı. Oluşturulan tablolarda hücrelerden en az birinde beşten daha az beklenen değer olması halinde *Fisher's exact test* uygulandı.

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

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

$$EF = [Px(RR-1)] / [Px(RR-1) + 1]$$

EF : Etiyolojik Fraksiyon

P : Normal popülasyondaki sayı

RR : Relatif Risk

Yapılan *ki-kare* analizlerinde p değerinin <0.05 olması halinde istatistiksel anlamlılığın önemli olduğu kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık varlığında RR değerinin <1 olması kontrol grubu, >1 olması hasta grubu yönünde riske işaret ettiği; EF'nin pozitif olması hastalıkla pozitif ilişki, negatif olması ise hastalıkla negatif ilişki olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunu ARA tanısı almış olan 80 hasta, kontrol grubunu kemik iliği veya böbrek vericisi olan 63 sağlıklı birey oluşturdu. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo IV'de gösterildi.

Tablo III. Relatif risk (RR) hesaplaması.

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

Akut romatizmal ateşli hastalarda ve kontrol vakalarında saptanan sınıf I ve II HLA antijenlerinin sayı ve oranları Tablo V (HLA-A), Tablo VI (HLA-B), Tablo VII (HLA-Cw), Tablo VIII (HLA-DR) ve Tablo IX'da (HLA-DQ) gösterildi. Tüm hastalar dikkate alındığında, ARA ile çalışılan HLA antijenlerinin hiçbiri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

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

Akut romatizmal ateşli hastalarımızda değişik oranlarda olmak üzere tüm major Jones kriterleri gözlemlendi. Major kriterlere göre hastaların dağılımı Tablo X'de gösterilmiştir.

Hastaların 78'inde (%97.5) poliartrit, kardit ve Sydenham koresi izole veya birlikte gözlenirken, bir (%1.25) hastada subkütan nodül (SN) ve bir (%1.25) hastada da eritema marjinitum vardı.

Akut romatizmal ateşli hastalar major kriterlerin tipine göre alt gruplara ayrılarak HLA antijenlerinin sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir kısım alleller hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı. Major bulgulara göre oluşturulan alt gruplarda kontrollere göre anlamlı farklılık gösteren alleller ile ilgili bilgiler Tablo XI'de verildi. Tüm hasta alt gruplarında

bazı HLA antijenleri anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptanırken, yalnızca izole artrit grubunda belirli bir HLA antijeni ile ilişki saptanmadı. Diğer grubuna (Tablo X) alınan hastalar yeterli sayıda olmadıklarından kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmadı.

Tartışma

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

Literatürde HLA antijenleri ile akut romatizmal ateş arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma vardır Genetik ilişkiye dair önemli bir kanıt Khanna ve arkadaşları¹⁴ tarafından B hücre alloantijenlerinden D8-17'nin ARA'li hastaların %99'unda bulunduğu gösterilmiş olmasıdır.

Ayoub ve arkadaşları¹⁵ tarafından romatizmal kapak hastalığı (RKH) olan hastalarda yapılan siyah ırktan hastaları ve beyaz kökenli hastaları içeren bir çalışmada ARA ile HLA-DR2 ve HLA-DR4 arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki özellikle mitral kapak yetmezlikli hastalarda anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca romatizmal kapak hastalıklı hastalarda devam eden antikarbohidrat A antikor düzey yüksekliğinin HLA-DR2 ve DR4

Tablo IV. Akut romatizmal ateşli hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Akut romatizmal ateş	Kontrol
n	80	63
Cinsiyet (E/K)	45/35	30/33
Yaş (yıl)	10.6 ± 2.6 (5-18)	39.6 ± 17.5 (3-71)

Tablo V. HLA-A antijenlerinin akut romatizmal ateşli hastalarda ve kontrol grubundaki sayı ve oranları.

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

antijen varlığı ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sınıf I antijenleri ile ARA gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır.

Guilherme ve arkadaşları¹⁶ tarafından Brezilyalılarda yapılan çalışmada HLA-DR7 ve HLA-DRw53 ile ARA gelişimi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Rajapakse ve arkadaşlarının⁷ Suudi Arabistanlılarda yaptığı çalışmada ise HLA-DR4 ile hem akut, hem kronik romatizmal kalp hastalığı arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Ancak her iki çalışmada hasta seçiminde aktif hastalığın olup olmaması, RKH olan hastaların ilk atak özellikleri ve saptanan kapak lezyonları dikkate alınmamıştır.

Ülkemizde HLA antijenleri ile ARA arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik üç adet çalışma yayınlanmıştır. Özkan ve arkadaşlarının⁵ kronik RKH bulunan 107 erişkin Türk hastada yaptığı araştırmada hastalığın HLA-DR3, HLA-DR7 ve HLA-B16 ile pozitif, HLA-DR5 ile negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır. ARA'lı (poliartrit) hastalar ve RKH olan hastaları içeren çalışmada

Ölmez ve arkadaşları⁴ tüm hastaları kontrollerle karşılaştırdıklarında hastalarda HLA-A10 ve HLA-B35'i anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Aynı çalışmada kardiyak tutulum olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında RKH olan hastalarda HLA-A10 ve HLA-DRw11, kardiyak tutulum olmayanlarda HLA-Cw2 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Khosroshahi ve arkadaşlarının⁹ Türk çocuklarında yaptığı incelemede HLA-A2 ile ARA arasında negatif, ancak istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki tespit edilmiş, ARA ile HLA-DR4 arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Aynı hastalarda HLA-DR4 ile hem kardiyak tutulum hem de kronik izole mitral yetersizliği arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Her üç çalışmada da ilk atak özellikleri ve kapak lezyonunun tipi dikkate alınmamıştır.

Literatürde farklı HLA antijenleri ile ARA arasında pozitif veya negatif ilişki bildiren çalışmaların varlığının yanında Murray ve arkadaşlarının¹⁷ çalışması gibi hiçbir ilişki tespit edilemediğini bildiren yayınlar da vardır.

Tablo VI. HLA-B antijenlerinin akut romatizmal ateşli hastalarda ve kontrol grubundaki sayı ve oranları.

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

Tablo VII. HLA-C antijenlerinin akut romatizmal ateşli hastalarda ve kontrol grubundaki sayı ve oranları.

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

Carlquist ve arkadaşları¹⁸ tarafından yapılan, on çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde HLA-DR5 ile ARA arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur. Siyah ırktan ARA'lı hastalarda HLA-DR1 ve HLA-DR6 antijenlerinin sıklığının arttığı, HLA-DR8 antijenlerinin ise azaldığı bulunmuştur. Aynı çalışmada Doğu Hindistanlı ARA'lı hastalarda ise HLA-DR3 antijenlerinin arttığı, HLA-DR2 ve HLA-DR5 antijenlerinin sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda sınıf II bölgesindeki genlerin allelleri ile RKH arasında ilişki ortaya konmuştur. Ancak

hastalık değişik etnik gruplarda farklı alleller ile ilişkili bulunmuştur. Bu heterojenitenin streptokokal salgınların zamana ve bölgelere bağlı olarak farklılıklar göstermesinden kaynaklanmış olabileceği ifade edilmiştir.

Homojen olmayan gruplarda bu tip genetik analizlerin yanlış sonuçlar verebileceği düşüncesi ile iki çalışmada hastalık grubu olarak kronik RKH olan hastalara odaklanılarak bu sorun aşılına çalışılmıştır.^{19,20} Guedez ve arkadaşları¹⁹ Kuzey Mısırlı RKH'lı hastalarını mitral kapak hastalığı (MKH) olan hastalar

Tablo VIII. HLA-DR antijenlerinin akut romatizmal ateşli hastalarda ve kontrol grubundaki sayı ve oranları.

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

Tablo IX. HLA-DQ antijenlerinin akut romatizmal ateşli hastalarda ve kontrol grubundaki sayı ve oranları.

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

(mitral yetersizliği veya mitral yetersizliği ve darlığı) ve birden fazla kapak hastalıklı (Multivalvüler Lezyon, MVL) hastalar olarak ayırıp kontrollerle karşılaştırdıklarında HLA-DRB1*0701 ve DQA1*0201 antijenlerini tüm RKH olan hastalarda ve MKH olan hastalarda yüksek sıklıkta bulurken, MVL'li hastalarda böyle bir sıklık saptamadıklarını bildirmektedir. Ayrıca DRB1*0701-DQA1*0201 haplotipinin de MKH olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Stanevicha ve arkadaşları²⁰ hastalarını ARA'lı, RKH'lı ve Sydenham koreli hastalar olarak ayırıp incelediklerinde HLA-DRB1*07-DQB1*0401-2 ve DRB1*07-DQB1*0302 allelerini risk alleleri ve DRB1*06 ve DQB1*0602-8'i koruyucu alleller olarak bulmuşlardır. Yine mitral yetersizliği olan hastalarda HLA-DRB1*07 ve DQB1*0401-2'yi multivalvüler lezyonu olanlarda HLA-DRB1*07 ve DQB1*0302'yi yüksek sıklıkta saptadıklarını bildirmektedir. Ancak yazarlar ARA'lı hasta grubundaki vakalarda kardit dışında hangi major bulguların var olduğunu bildirmemektedir.

Guedez ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasına yalnızca

RKH'lı hastalar alınmıştır. Bu nedenle çalışma sonuçta mitral kapak veya birden fazla kapak hastalığı olan hastalardaki risk oluşturan HLA'ları verebilmektedir. Oysa bu hastaların ilk ataktaki major bulguları bilinmediğinden ilk başvurudaki klinik durumun farklı olma ihtimali vardır. Bu nedenle hasta ilk geldiğinde HLA'sına bakıp geleceği hakkında bilgi sahibi olmak mümkün olmayacaktır. Stanevicha ve arkadaşlarının²⁰ çalışmasına ARA'lı ve RKH'lı hastalar alınmıştır, ancak akut evredeki hastalarda diğer major bulgular bilinmemektedir ve hasta gruplarının özellikleri açık olarak verilmemiştir.

Bizim çalışmamızda tüm ARA'lı hastalar bir grup olarak alınıp kontrollerle karşılaştırıldığında hastalık veya hastalığa karşı koruyuculuk ile ilişkili bir HLA antijeni saptanmadı. Ancak hastalar ilk atak sırasında görülen major bulgularına göre sınıflandırılıp bu alt gruplar kontrollerle karşılaştırıldığında izole karditli hastalarda HLA-B27 ($p<0.05$), poliartrit + karditli hastalarda HLA-B57 ($p<0.05$), izole koreli hastalarda HLA-A2 ve B48 ($p<0.05$) ve kore + karditli hastalarda HLA-B13 ($p<0.05$)

Tablo X. Akut romatizmal ateşli hastaların (n=80) major Jones Kriterleri'ne göre dağılımı.

Grup	n	%
Artrit + kardit	30	37.5
İzole kardit	25	31.2
Kore + kardit	14	17.5
İzole artrit	4	5
İzole kore	3	3.7
Diğerleri*	4	5
Toplam	80	100

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

Tablo XI. Major kriterlere göre hasta alt grupları kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösteren HLA antijenleri.

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

RR relatif risk, EF etiyolojik fraksiyon.

kontrol vakalardan anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı. İzole artrit ile herhangi bir HLA antijeni arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızın sonuçları ARA ile HLA antijenleri arasında ilişki olduğu fikrini desteklemektedir. Ayrıca farklı major bulgu birlikteliği olan gruplarda yapılan analizler hastalığın ilk atağının gelişmesinde sınıf I antijenlerin, etkili olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca insanlardaki sınırları henüz tam olarak anlaşılammış genetik çeşitlilik ve MHC gen bölgesinde varlığı gösterilen allellerin sayılarının giderek artışı ARA'dan sorumlu tek bir HLA antijeninin varlığını göstermeyi zorlaştıracaktır. Bu araştırmalar yapılırken tek bir hastalık gibi görülen ancak bir klinik semptomlar topluluğu olan ARA'nın her klinik alt grubunun ayrı bir hastalık olabileceği göz önüne alınarak hasta alt grupları çoğaltılarak analizler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ceviz N, Özkan B, Akdağ R. Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarımızın değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 2000; 17: 200-205.
2. Ortiz EE. Acute rheumatic fever. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Taynan M (eds). *Paediatric Cardiology* (2nd ed). New York: Churchill Livingstone, 2002: 1713-1732.
3. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (eds). *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents* (5th ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1400-1416.
4. Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S, et al. Association

of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scan J Rheumatology* 1993; 22: 49-52.

5. Özkan M, Çarın M, Sönmez G, Şenocak M, Özdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1974-1978.
6. Kemeny E, Husby G, Williams RC, Zabriskie JB. Tissue distribution of antigen(s) defined by monoclonal antibody D8/17 reacting with B lymphocytes of patients with rheumatic heart disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 35-43.
7. Rajapaske CN, Halim K, Al-Orainey I, Al-Nozha M, Al-Aska AK. A genetic marker for rheumatic heart disease. *Br Heart J* 1987; 58: 659-662.
8. Sztajnbock F, Oliveira S, Serra C, et al. Prevalence of HLA class II in Sydenham chorea. *Ann Rheum Dis* 1991; 59: 727-30.
9. Khosrashi HE, Kahramanyol Ö, Doğançlı L. HLA and rheumatic fever in Turkish children. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 204-207.
10. Yaya E. Romatizmal karditli hastalarda streptokokal anti-karbohidrat A antikorunun tanısız değeri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2002.
11. Wilson NJ, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 1995; 50: 1-6.
12. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RH, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic silent mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20: 924-926.
13. Ayoub EM. Immune response to group A streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 15-18.
14. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710-1716.

15. Ayoub EM, Berrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986; 77: 2019-2026.
16. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991; 83: 1995-1998.
17. Murray GC, Montiel MM, Persellin RH. A study of HLA antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 652-656.
18. Carlquist JF, Ward RH, Meyer KJ, Huseybee D, Feolo M, Anderson J. 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: 452-457.
19. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999; 99: 2784-2790.
20. Stanevicha V, Eglite J, Sochnevs A, Gardovska D, Zavadska D, Shantere R. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 340-346.