

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
KESİN RAPORU**

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ VE HLA İLİŞKİSİ

PROJE YÖNETİCİSİ: PROF DR NURŞEN DÜZGÜN

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: DR FİLİZ EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU

PROJE NUMARASI: 20030809119

BAŞLAMA TARİHİ: MAYIS 2003

BİTİŞ TARİHİ: MAYIS 2004

RAPOR TARİHİ: EYLÜL 2004

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında bana yardımcı ve yol gösterici olan tez danışmanım Prof. Dr Nurşen Düzgün'e , İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde katkıları olan AnabilimDalı Başkanı Prof. Dr.Bülent Erbay'a, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen başta Doç. Dr. Hüseyin Tutkak olmak üzere İmmünoloji Laboratuvar'ında çalışan Semahat Akbay,Fusun Alpan ve Mine Havan'a, istatistik çalışmasını yapan Uzm.Dr.Kenan Köse'ye, beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme, desteğini ve varlığını hep yanımda hissettiğim sevgili eşime ve aramıza yeni katılan biricik oğlum Deniz'e teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Akut Romatizmal Ateş	3
Post-Streptokokal Reaktif Artrit	10
HLA Sistemi	14
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	17
TARTIŞMA	22
ÖZET	25
SUMMARY	26
KAYNAKLAR	27

I-PROJENİN TÜRKÇE ADI VE ÖZETİ:

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ VE HLA İLİŞKİSİ

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu Beta hemolitik streptokokların neden olduğu farengit veya tonsillit sonrası ortaya çıkan non-süpüratif inflamatuvar bir hastalıktır. ARA, streptokokal enfeksiyonu takip etmesine rağmen, her streptokok enfeksiyonu ARA 'e neden olmaz. Bazı vakalarda poststreptokokal reaktif artrit gelişebilir. ARA oluşumuna katkısı olan ya da koruyucu rol oynayan faktörler arasında genetik yatkınlık başlıca araştırma konusu olmaktadır.

Bu çalışmada Türk toplumunda ARA ya da post- streptokokal reaktif artrit gelişiminin HLA Sınıf II DR antijenleri ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma 4 grubu içermektedir ; 1.grup, ARA 'e bağlı kardit sekeli olarak kalp kapak hastalığı bulunan 55 hasta, 2.grup streptokok enfeksiyonu sonucu poststreptokokal reaktif artrit geçirmiş ya da geçirmekte olan 30 erişkin, 3.grup yılda 3 yada daha fazla streptokokal boğaz enfeksiyonu geçiren ve bu durum boğaz kültürü ya da ASO titrasyonu ile tespit edilen 30 hasta ve 4.grup, 130 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. Kan örneklerinden PCR yöntemi ile HLA-DR grubu antijenler araştırıldı. Sonuçlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

ARA 'e bağlı kalp kapak hastalığı gelişen bireylerde HLA DRB1*07 sıklığında artış bulundu ($p<0.001$). Bu bulgu, ARA 'te genetik bir yatkınlığın varlığına işaret edebilir.

Post streptokokal reaktif artrit geçiren bireylerde HLA-DB1*13 sıklığı artma

gösterdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.08$). Yılda 3 ya da daha

fazla streptokokal boğaz enfeksiyonu geçiren grupta HLA DRB1*01 frekansı yüksek saptandı

($p<0.05$). Grup 2 ve Grup 3 'de hasta sayısının düşük olmasına rağmen ulaşılan sonuçların Türk

toplumunda streptokok enfeksiyonlarında HLA-DR antijenlerinin önemine bir kaynak

oluşturması yönünden yararlı olacağı ümit edilmektedir.

PROJENİN İNGİLİZCE ADI VE ÖZETİ

ACUTE RHEUMATIC FEVER AND HLA RELATIONSHIP

Acute Rheumatic Fever (ARF) is a non-suppurative inflammatory disease following after group A β hemolytic streptococcal pharyngeal infection. Even if ARF follows after streptococcal infection, all streptococcal infections would not end up with ARF, whereas in some cases, a clinical course leads to arthritis called post-streptococcal reactive arthritis.

The genetical trials take priority about causative or resistant factors leading to ARF. We aimed to search whether there is a relationship between ARF or post-streptococcal reactive arthritis and HLA-DR antigens in Turkish population.

The study subjects divided into 4 groups. Group 1: 55 patients afflicted by valvular heart disease as a sequelea of ARF, group 2: 30 subjects suffered from post-streptococcal reactive arthritis due to streptococcal infection, group 3: 30 persons suffered from recurrent streptococcal pharyngitis which were confirmed with throat culture or serum ASO titration and group 4 comprises 130 healthy controls. Blood samples were performed to PCR to identify HLA-DR group antigens. Results were compared with healthy control group.

HLA-DRB1*07 antigen is statistically significant in patients suffering from valvular heart disease due to ARF ($p < 0.001$, OR:2.97). The frequency of HLA-DRB1*13 was increased in subjects with post-streptococcal reactive arthritis ($p = 0.08$, OR:2.2) but the value did not reach statistical significance. Grup 3 was composed of annually three or more streptococcal pharyngitis attacks per year had more frequent HLA-DRB1*01 ($p < 0.05$, OR:3.05). Although the number of subjects is not so high in group 2 and group 3, we hope the obtained results could give us an idea about the significance of HLA DR antigens in streptococcus –related disorders in Turkish population.

II-AMAÇ VE KAPSAM

Akut Romatizmal Ateş (ARA), A grubu β -Hemolitik streptokokların sebep olduğu farenjit veya tonsillit sonrası meydana gelen, süpüratif olmayan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde çok az sıklıkta görülmesine karşın, gelişmekte olan ülkelerde halen önemini korumaktadır. Ülkemizde okul çağı çocuklarda yapılan bir çalışmada ARA'ye bağlı kalp hastalığı prevalansının 3.7/1000 olduğu bildirilmiştir (1). Akut romatizmal ateş, kalp, eklem, cilt ve santral sinir sistemini tutabilir. Hastalığın en önemli morbidite ve mortaliteye yol açan organ tutulumu kardit olup, akut dönemde kalp yetmezliğine ve ölüme, sekel olarak da kalp kapak fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (2).

A grubu β -hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası ARA gelişme mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Kalabalık ortamda yaşam, kötü beslenme, iyi olmayan hijyenik şartlar gibi çevresel faktörler streptokok enfeksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Bazı A grubu streptokok suşları, romatojenik potansiyel taşımaktadır. ARA'li olguların streptokok antijenlerine karşı aşırı duyarlılığı, patojen ajana ait bazı antijenik yapıların konak dokularıyla moleküler benzerlik göstermesi nedeniyle çapraz reaksiyona girerek hücrel ve humoral immün yanıtın tetiklenmesi ile birlikte genetik faktörlerin patogeneizde önemli olduğu bildirilmektedir (2-4).

Bilindiği gibi yabancı antijenlere karşı verilen immün cevap, genetik kontrol altındadır ve bu cevabın başlamasında HLA (Human Leucocyte Antigens) antijenleri önemli rol almaktadır. ARA patogenezinde genetik yatkınlığın rolünü araştıran çalışmaların bir kısmı HLA antijenlerine yönelmiştir. Bu konu ile ilgili olarak HLA ve ARA arasında bazı birliktelikler bildirilmiştir (5-9). Ancak çok kesin ilişki saptanamamıştır. HLA tayininde kullanılan farklı çalışma yöntemleri (serolojik ya da moleküler) ve toplumlar arası ırksal özellikler sonuçların farklılığını etkilemektedir.

Bu çalışmada ülkemizde halen karşılaştığımız ARA geçirmiş veya geçirmekte olan bireylerde, ARA tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan post-streptokokal reaktif artrit (PSRA) geçiren erişkinlerde, sık streptokokal farenjit hikayesi olanlarda ve sağlıklı gönüllülerde HLA-DR antijenlerinin, günümüzde geçerli moleküler bir yöntem olan PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) tekniği ile çalışılması ve bu hasta grupları ile HLA antijenleri arasında birliktelik olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

III-MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesine başvuran hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunu, 1-Geçirilmiş ARA'ya bağlı kardit sekeli olan 55 romatizmal kapak hastası, 2-Streptokok enfeksiyonu sonrası reaktif artrit geçirmekte olan yada geçirmiş 30 erişkin, 3-Yılda 3 veya daha fazla boğaz enfeksiyonu geçiren ve bu durumu boğaz kültürü ve/veya ASO titrasyonu ile saptanan 30 hasta oluşturdu. Kontrol grubu 130 sağlıklı, kan merkezine bağışta bulunan veya gönüllü hastane personelinden oluştu.

Tablo 2:Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı.

GRUP	KADIN	ERKEK	YAŞ
ARA (n=55)	37 (% 67.3)	18 (% 32.7)	46.6 (18-65)
PSRA (n=30)	18 (% 60)	12 (% 40)	35.2 (14-58)
Sık Boğaz enf. (n=30)	21 (% 70)	9 (% 9)	31.0 (15-54)
Kontrol (n=130)	56 (% 43.1)	74 (% 56.9)	35.7 (16-65)

HLA tayini

HLA tayini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'na bağlı İmmunoloji Laboratuvarında yapıldı.

Bu çalışmada PCR-SSP (Sequence spesific primer) yöntemi ile HLA-DR antijenleri tespit edildi. Önce test edilecek hasta ve sağlıklı kontrol grubundan EDTA içeren tüpe 5 ml kan örneği alınarak standart yöntemle DNA izolasyonu yapıldı (38).

DNA izole edildikten sonra aynı gün inceleme yapılacaksa + 4 C de, daha sonra işlem yapılacaksa – 20 C de saklandı.

İzole edilen DNA'dan 54 µl kullanılarak, 81 µl master mix, 135 µl distile su, 3 µl taq polimeraz karışımı, içinde primerler (Low Resolution –SSP) bulunan kuyulara dağıtıldı. Thermal cycler cihazında DNA denatüre edilerek tek zincir haline getirildi. Sonraki aşamada, çoğalan DNA' lar agaroz jelin bulunduğu (% 1.5 lik agaroz +tris borik asit) yürütme tankına

yerleştirildi. 150 V 'da 15-20 dakika yürütme işlemi yapıldı. Ultraviyole ışığında görünür hale gelen amplifiye olmuş ürünlerin hangi HLA-DR antijenine ait olduğu saptandı.

IV-ANALİZ VE BULGULAR

İstatistiksel değerlendirme χ^2 testi, Fisher's Exact testi ve tek yönlü varyans analizi ile yapıldı.

Romatizmal kapak hastalığı olan bireylerin 50 sinde (% 90.9) mitral darlık, (61 vakada saf MD, 6 vakada MD+AD, 3 vakada MD+AD+AY, 12 vakada MD+MY) 17 unda (% 16.4) mitral yetmezlik, (12 vakada MD+MY, 5 vakada MY+AY) 12 sinde (% 7.3) aort darlığı, (3 vakada saf AD, 6 vakada MD+AD, 3 vakada MD+AD+AY) , 8 inde (% 7.3) aort yetmezliği, (3 vakada MD+AY, 3 vakada MD+AD+AY, 2 vakada MY+AY) mevcut idi.

ARA sonrası romatizmal kapak hastalığı olan bireylerde HLA-DRB1*07 antijen sıklığı anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$, RR:2.97). HLA-DRB1*09 sıklığı yüksek , HLA-DRB1*11 sıklığı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.07$ ve $p=0.09$).

PSRA grubunda HLA-DRB1*13 sıklığı artmış olarak saptanırken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.08$).

Sık boğaz enfeksiyonu geçiren ancak ARA ya da PSRA gelişmeyen hastalarda HLA-DRB1*01 antijen sıklığı artmış olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$, RR:3.05).

Romatizmal kapak hastalığı olan bireyler kapak tutulumu ve HLA-DR antijen birlikteliği açısından değerlendirildi. Mitral darlığı olan bireylerde HLA-DRB1*13 sıklığı mitral darlığı olmayan bireylere oranla daha düşük bulundu ($p<0.05$, RR:0.10).

Mitral yetmezliği olan 9 hastada herhangi bir HLA-DR antijeni ile ilişki saptanmadı. Aort darlığı olan 4 hastanın tümünde HLA-DRB1*07 pozitif bulundu ($p<0.01$).

V-SONUÇ VE ÖNERİLER

ARA'li olguların streptokok antijenlerine karşı aşırı duyarlılığı muhtemelen genetik faktörlerle belirlenmektedir. HLA antijenlerinin bu aşırı duyarlılık cevabında rolü olduğu düşünülerek çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda ARA'te farklı HLA antijenleri sıklığında artma veya azalma yada herhangi bir özellik bulunmadığı yönünde farklı sonuçlar rapor edilmiştir (5-9) . Çalışma içeriğindeki hasta özellikleri, ırksal farklılıklar, çalışmaya konu olan Sınıf I veya Sınıf II yada her iki sınıf moleküllerinin incelenmesinde kullanılan yöntemler, çalışmalar arasındaki farklılıkları oluşturmakta ve bu yönde sonuçları da etkilemektedir. Literatür çalışmalarında hasta grubu olarak daha çok ARA'li hastalar, az sayıda PSRA'li hastalar ayrı ayrı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ARA'nın tüm kriterlerini dolduran bireyler ile birlikte streptokokal reaktif artrit geçiren erişkinler ve sık streptokokal farenjit geçiren hastaların aynı çalışma içinde bulunması ve birlikte değerlendirme imkanı vermesi yönünden şimdiye kadar yapılanlardan farklı bir özellik ortaya koymaktadır.

Bugünkü kadar yaygın moleküler düzeyde HLA tayin yöntemlerinin kullanılmadığı dönemlerde, serolojik yöntemlerle yapılan HLA-DR antijen tayinlerinde hatalı sonuçlar bildirilmiştir (10). Son yıllarda HLA-DR antijen tayinleri genellikle DNA düzeyinde yapılmaktadır. Bu çalışmamızda da PCR tekniği ile HLA-DR antijenleri tayin edildi.

Ülkemizde yapılan çalışmaların birinde Ölmez ve ark. 1993 yılında HLA Sınıf II antijenleriyle ARA'li hastalar arasında belirgin bir ilişki bulunmadığını ancak karditli olgularda HLA-A10 ve HLA-DRw11 insidansının yüksek olduğunu serolojik yöntemle tespit etmişlerdir (6). ARA'li Türk çocuklarında yapılan bir çalışma da HLA-DRB1*04 ile kardit arasında önemli bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (11). Özkan ve ark. romatizmal kapak hastalarında serolojik yöntemle HLA-DRB1*07 ve HLA-DRB1*03 insidansında artma saptamışlardır (7). Bu son çalışma, bizim anlamlı bulduğumuz HLA-DRB1*07 antijeni ile benzerlik göstermektedir. Brezilya'lı hastalarda HLA-DRB1*07 insidansının yüksek olduğu bir çalışmada bildirilmiştir (8). Latvia'da yapılmış bir çalışmada ise sadece mitral yetmezliği olan grupta HLA-DRB1*07, DQB1*0401-2 sıklığı yüksek saptanırken birden fazla kapak lezyonu olanlarda HLA-DRB1*07, DQB1*0302 yüksek olarak bulunmuştur (12).

Guilherme ve ark. romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda periferik kandaki T lenfositlerin M5 peptidine karşı reaktivitesini araştırmışlar ve HLA-DRB1*07+ HLA-DRB1*53+ olan romatizmal kalp kapak hastalarının T lenfositlerinin yüksek sıklıkta bu peptidi tanıdığını saptamışlardır (13). Bu bulgu, romatizmal kalp hastalığı ile HLA-DRB1*07 antijeninin ilişkisini gösteren gerek bizim sonucumuzu gerekse benzer sonucu bulan çalışmalarını desteklemektedir.

Rajapekse ve ark. tarafından Suudi toplumunda yapılmış bir çalışmada ise HLA-DRB1*04 sıklığı romatizmal kalp hastalığı olan ve akut romatizmal ateş saptanan bireylerde yüksek olarak tespit edilmiştir (14).

Sonuçlardaki farklılıklar ırksal, etnik ve coğrafi farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

PSRA'lı 30 hastamızda HLA-DRB1*13 antijeninin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gösterdiği saptanmıştır. Ülkemizde PSRA'lı hastalarda HLA antijenlerini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Daha büyük hasta gruplarında yeni çalışmaların aydınlatıcı bilgiler vereceği düşünülmektedir.

ARA ya da PSRA gelişmeyip sık boğaz enfeksiyonu geçiren bireylerde ise HLA-DRB1*01 antijeninin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek sıklıkta bulunduğu saptanmıştır.

Çalıştığımız 3 hasta grubunda kontrol grubuna göre sık bulunan HLA-DR antijenleri birbirinden farklıdır. Bu da Grup A streptokok enfeksiyonuna karşı immün cevabın belirlenmesinde genetik faktörlerin önemli bir yeri olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu gruplarda hasta sayısını artırarak yapılacak yeni değerlendirmeler yanında anlamlı çıkan HLA-DR antijenlerine ait allellerinde tespit edilmesiyle ortaya konacak sonuçlar, bu konuda daha ayrıntılı bilgi edinmemizi sağlayacaktır. PSRA'lı hastalarda ve sık streptokokal boğaz enfeksiyonu geçirenlerde HLA-DR antijenlerine ait sonuçlarımızın, gelecek çalışmalara yararlı bir kaynak olacağını ümit etmekteyiz.

VI-KAYNAKLAR

- 1-Olguntürk R,Aydın GB, Tuncoğlu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr 1999 41(2):201-6
- 2-Keser G, Doğanavşargil E:Akut Romatizmal Ateş. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E(eds). Klinik Romatoloji, Deniz matbaası, sf:349-358, 1999.
- 3-Williams RC:Acute Rheumatic fever.Rudy S, Harris ED, Sledge CB(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6.baskı,WB Saunders Company,sf:1529-1540,2001.
- 4-Chris Deighton. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults Ann Rheum Dis 1993 52: 475-82.
- 5- Ayoub EM, Barrett J, Maclaren K, Krischer P. Association of Class II human histocompatibility leucocyte antigens with rheumatic fever. J Clin. Invest.1986 77: 2019-2026.
- 6-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. Scan J Rheumatol 1993 22(2):49-52.
- 7-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
- 8- Visentainer EL, Pereira C, Dalalio MO, Tsuneto LT, Donadio PR , Moluterno RA. Association of HLA DR 7 with rheumatic fever in the Brazilian population. J.Rheumatol 2000 27:1518-1520.
- 9- Bhat MS, Wani BA, Koul PA, Bisati SD, Khan MA, Shah SU. HLA antigen patterns of Khasmiri patients with rheumatic heart disease. Indian J Med Res 1997 105: 271-274.
- 10-Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, Galal A, Thomson G, Zaher S, Kassem S,Kotb M. HLA Class II Association with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogenous patients. Circulation 1999 99:2784-2790
- 11-Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doğançlı L.HLA and Rheumatic fever in Turkish children. Pediatr Cardiol 1992 13(4): 204-7
- 12-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
- 13-Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Kiss MH, Silva C, Guzman F, Patarroyo ME, Southwood S, Sette A, Kalil J. T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart-

infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect Immun* 2001 69(9):5345-51.

14- 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):6599-62

Mali Bilanço:

Proje için Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fon'undan yararlanılmıştır. Toplam 18.827.000.000 TL ödenek alınmış olup bu paranın 15.783.640.000 TL sı kullanılmıştır. Toplam 9 kutu HLA-DR SSP PCR kiti temin edilmiştir.

Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar

Proje Mayıs 2004 tarihinde tamamlandıktan sonra grup 1 ve grup 3 de hasta sayısı artırılmıştır. Kendi imkanlarımız kullanılarak çalışmaya devam edilmiştir. Çalışma yeni sonuçlarıyla birlikte tez olarak sunulmuştur.

Sunumlar

İlişikte belirtilmiştir.

Tez

İlişikte belirtilmiştir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş (ARA), A grubu β -Hemolitik streptokokların sebep olduğu farenjit veya tonsillit sonrası meydana gelen, süpüratif olmayan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde çok az sıklıkta görülmesine karşın, gelişmekte olan ülkelerde halen önemini korumaktadır. Ülkemizde okul çağı çocuklarda yapılan bir çalışmada ARA'ye bağlı kalp hastalığı prevalansının 3.7/1000 olduğu bildirilmiştir (1). Akut romatizmal ateş, kalp, eklem, cilt ve santral sinir sistemini tutabilir. Hastalığın en önemli morbidite ve mortaliteye yol açan organ tutulumu kardit olup, akut dönemde kalp yetmezliğine ve ölüme, sekel olarak da kalp kapak fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (2).

A grubu β -hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası ARA gelişme mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Kalabalık ortamda yaşam, kötü beslenme, iyi olmayan hijyenik şartlar gibi çevresel faktörler streptokok enfeksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Bazı A grubu streptokok suşları, romatojenik potansiyel taşımaktadır. ARA'li olguların streptokok antijenlerine karşı aşırı duyarlılığı, patojen ajana ait bazı antijenik yapıların konak dokularıyla moleküler benzerlik göstermesi nedeniyle çapraz reaksiyona girerek hücrel ve humoral immün yanıtın tetiklenmesi ile birlikte genetik faktörlerin patogeneze önemli olduğu bildirilmektedir (2-7).

Bilindiği gibi yabancı antijenlere karşı verilen immün cevap, genetik kontrol altındadır ve bu cevabın başlamasında HLA (Human Leucocyte Antigens) antijenleri önemli rol almaktadır. ARA patogenezinde genetik yatkınlığın rolünü araştıran çalışmaların bir kısmı HLA antijenlerine yönelmiştir. Bu konu ile ilgili olarak HLA ve ARA arasında bazı birliktelikler bildirilmiştir (8-17). Ancak çok kesin ilişki saptanamamıştır. HLA tayininde kullanılan farklı çalışma yöntemleri (serolojik ya da moleküler) ve toplumlar arası ırksal özellikler sonuçların farklılığını etkilemektedir.

Bu çalışmada ülkemizde halen karşılaştığımız ARA geçirmiş veya geçirmekte olan bireylerde, ARA tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan post-streptokokal reaktif artrit (PSRA) geçiren erişkinlerde, sık streptokokal farenjit hikayesi olanlarda ve sağlıklı gönüllülerde HLA-DR antijenlerinin, günümüzde geçerli moleküler bir yöntem olan PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) tekniği ile çalışılması ve bu hasta grupları ile HLA antijenleri arasında birliktelik olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

1-Tanım

ARA, A grubu β -hemolitik streptokoklar tarafından başlatılan immün reaksiyon sonucu gelişen sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (2). Grup A hemolitik streptokoklar ile farengiyal enfeksiyonu takiben 2-3 hafta sonra ortaya çıkan ARA , 1940' lı yılların başlarında saptanan klinik ve epidemiyolojik çalışmaların neticesinde ortaya çıkmıştır (3). Gelişmiş ülkelerde nadir görüldüğünden hekimlerin çoğunun bu hastalık ile ilgili deneyimleri azdır. Türkiye, Hindistan, Mısır, Ortadoğu ve Çin gibi gelişmekte olan birçok ülkede önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (2,3).

Hastalık kalp, eklem, deri ve merkezi sinir sistemini tutabilir. Streptokok enfeksiyonu sonrası görülen klinik bulgular steril olan artritlen kalp tutulumuna kadar değişebilir. Hastalığın en korkulan ciddi morbidite ve mortalite nedeni kalp tutulumudur. Kalp tutulumu akut dönemde, pankardit tablosuyla kalp yetmezliğine ve ölüme neden olabilmektedir. Ancak daha sıklıkla karşılaşılan tablo, özellikle iyi tedavi edilmeyenlerde ileride sekel olarak kalp kapak hasarının gelişmesidir. Bu durum gelişmemiş ülkelerde edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli sebebidir (2,18).

2-Etyoloji

Etyolojiden sorumlu ajan A grubu β -hemolitik streptokoklardır. Streptokokkal farengit geçirenlerin % 0,5-3' ünde romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalıkları gelişmektedir. A grubu streptokokların romatizmal ateş veya sonradan romatizmal kalp hastalıklarına yol açma nedeni tam olarak bilinmemektedir (3,4,18,19).

Aylarca sürebilen bir latent periyoda sahip olan Sydenham koresi dışındaki diğer ARA bulguları, tetikleyici streptokok sonrası yaklaşık 3 haftalık bir latent periyottan sonra ortaya çıkarlar. Bu süreç araştırmacılara doku inflamasyonunda immün sistemin rol aldığı bir mekanizmanın varlığını düşündürmüştür (20). Günümüzde ARA' deki organ inflamasyonunun , belirli streptokoksik hücrel antijenlere karşı gelişen anormal immün cevaplar tarafından yönlendirildiği düşünülmektedir (20). Bu immün cevaplar için çapraz reaksiyona giren

antikorların ve/veya tutulan organların dokularında mevcut olan ilgili antijenleri tanımlayan ve onlarla reaksiyona giren hücre güdümlü yanıtların oluşması gereklidir (20).

Genel olarak savunulan görüş, patogeneizde streptokokların başlattığı bu hastalıkta çevresel faktörlerle (kalabalık ortamda yaşam, kötü beslenme, kötü tıbbi bakım) birlikte genetik faktörlerin rol oynadığıdır.

Kalabalık, soğuk, nemli ortamlarda yaşayanlarda ve yoksul bölgelerde ARA görülme sıklığı artmaktadır (2-6).

3-İnsidans

Günümüzde gelişmiş ülkelerde ARA insidansı 5/100000 dir (2). Sıklıkla 5-15 yaşları arasında her ırkta ve dünyanın her yerinde görülebilmektedir. Seks ayrımı olmamakla beraber Sydenham koresi ergenlik döneminde kızlarda ve gebelerde daha sık görülür. Ergenlik sonrası dönemde nadir olarak rastlanmaktadır (2). Kalp kapak lezyonlarından mitral stenozun kadınlarda, aort stenoz ve aort yetmezliğinin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (2).

Romatizmal kardit ve kapak tutulumu kendi kendini sınırlayabildiği gibi yavaş ilerleyen kapak hasarlarına da neden olabilir. Mitral kapak vakaların % 75-80 inde, aortik kapak % 30 unda , triküspit ve pulmoner kapaklar % 5 in altında tutulmaktadır (21).

4-Tanı

ARA nın klinik bulguları diğer hastalık bulgularıyla karışabildiğinden ve bu hastalığa özgü bir laboratuvar testi mevcut olmadığından ARA tanı kriterleri ilk olarak 1944 de Dr.T.Duckett Jones tarafından formüle edilmiştir (20,22). Kriterler yıllar içerisinde birçok kez değişikliğe uğramıştır. Son değişiklik 1992 yılında yapılmıştır (23). Kriterlerin günümüzdeki son geçerli hali Tablo1' de gösterilmektedir.

Majör Bulgular	Minör Bulgular	Geçirilmiş enf. varlığını destekleyen bulgular
-Kardit -Poliartrit -Sydenham koresi -Eritema marginatum -Subkutan nodüller	Klinik : - Ateş, artralji Laboratuvar: - Lökositoz - Eritrosit.sedimentasyon hızında artma - C-reaktif protein artışı - P-R aralığında uzama	-Streptokok antikor titresinde artma -Boğaz kültüründe β -hemolitik streptokok üremesi

Önceden A grubu streptokok enfeksiyonunun geçirildiği gösterilmek üzere 2 Majör bulgu ya da 1 Majör + 2 Minör bulgunun varlığı yeterlidir (20). Artritin majör bulgu olarak varlığında artralji minör bulgu olarak alınmamalıdır.

Hatalı olarak ARA tanısının konmasının engellenmesinde Jones kriterleri faydalı olmuştur. Ancak tek majör bulgu, artrit olduğunda Jones kriterlerinin kullanımında problemle karşılaşılmaktadır (20).

MAJÖR KRİTERLER

A-Kardit

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun dışında aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı karditi düşündürmektedir.

1-Perikardit

2-Kardiyomegali (Fizik muayene, radyografi ya da EKO ile saptanmış)

3-Konjestif yetmezlik

4-Mitral ya da aortik yetmezlik üfürümleri.

Bu sayılan bulguların olmaması durumunda kardit tanısı daha az spesifik olarak aşağıdaki bulguların varlığına dayanır.

1-Kalp seslerindeki değişiklik.

2-Uykuda beliren sinüs taşikardisi.

3-Aritmiler (21).

Hasta göğüs ağrısı, nefes darlığı ve palpasyon yakınmalarıyla gelebilir. Fizik muayenede taşikardi , değişken karakterde üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi ya da sol ventrikül yetmezliğine bağlı akciğer bazallerinde raller duyulabilmektedir (18).

B-Artrit

Artrit, ARA'nın başlıca majör bulgusudur. Genellikle periferik büyük eklemlerin asimetrik yerleşimli artritli gezici özellik gösterir. Küçük eklemler seyrek olarak tutulabilmektedir. Yetişkinlerde monoartrit görülebilir. Tutulan eklemdaki ağrı o kadar şiddetlidir ki hasta eklem pasif hareketlerini dahi tolere edemez. Bazı hastalarda artralji ve hafif eklem şikayetleri gözlenir. Artrit yaklaşık 1-5 hafta kadar sürer, deformite bırakmadan iyileşir. ARA'deki artrit en çarpıcı özelliği salisilatlarla dramatik şekilde yanıt vermesidir. Aspirin artrit genellikle birkaç saat içinde çözülmesini sağlar. Artritli bir hastada bu dramatik yanıtın gözlenmemesi ve artrit dışı diğer majör bulguların görülmemesi, ayırıcı tanının tekrar gözden geçirilmesini gerektirir (20).

C- Eritema Marginatum Ve Subkütan Nodüller

Eritema marginatum, ARA'nın en nadir rastlanan bulgusudur. Yaklaşık % 5 vakada görülmekle birlikte yalnızca karditli olgularda saptanmaktadır. Çevresi pembe-kırmızı ortası soluk renkli maküler lezyonlardır. Kaşıntısız ve ağrısız olup genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşmektedirler.

Subkütan nodüller , çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Boyutları 2 cm den küçük, ağrısız, genellikle kemik çıkıntılar üzerindeki tendon bağlantılarına ve fasiyalara yapışkırtılır. Günlerce ve haftalarca kalabildikleri gibi tekrarlayıcı olabilmektedirler. Genellikle şiddetli kalp tutulumu olan vakalarda görülmektedirler (18,21,22).

D-Sydenham Koresi

Yüz, dil ve ekstremitelerin istemsiz koreoatetoz hareketleridir. Beraberinde kas yorgunluğu, emosyonel labilite olabilir. Koreoatetoz hareketler uykuda kaybolur dinlenme durumunda çok daha az belirgindir. Sıklıkla kadınlarda görülmektedir. Başlangıç streptokokal

farenjit ile kore başlangıcı arasındaki interval diğer bulguların ortaya çıkış zamanına göre uzundur, yaklaşık 6-8 haftadır. Bu süreç 6 aya kadar uzayabilir. ARA'nın en güçlü bulgularındandır. Bazı hastalarda hastalığın tek bulgusu olabilmektedir. Yalnızca kore saptanan vakaların birçoğunda ilerde mitral kapak tutulumu ortaya çıkabilmektedir (3,18).

Santral sinir sistemi disfonksiyonu henüz tam aydınlatılmamış olsada Sydenham korelilerde bazal ganglion anormallikleri gösterilmiştir (3,18).

5-PATOGENEZ

Patogenez tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, romatojenik potansiyeli olan Grup A streptokok suşlarına karşı genetik yatkınlığı olan bireylerde oluşan anormal immün cevap şeklinde özetlenebilir.

Bazı A grubu streptokok suşları ARA' ya neden olmakta yani romatojenik potansiyel taşımaktadır. Atak, mikroorganizmanın enfektivitesine ya da farenjitin ciddiyetine değil A grubu streptokokun tipine bağlıdır. Başlıca serotipler (1,3,5,6,14,18,19,24,27 ve 29) ARA oluşmasına yol açmaktadır. Bu serotiplerin kardiyak sarkolemmal zar, miyozin, kıkırdak ve sinoviyumla çapraz reaksiyona giren epitoplari mevcuttur (24).

ARA, moleküler benzerlik mekanizmasının rol aldığı klinik örneklerden biridir. Grup A streptokok antijenleri, insan dokularındaki bazı antijenlerle benzerlik göstermektedir. Çeşitli streptokokal antijenik yapıların (Streptokokal Grup A zar, glikoproteinler, spesifik karbonhidratlar gibi) konak dokularıyla çapraz reaksiyona girerek hem hücresel hem de humoral immünitinin tetiklenmesi ile streptokokal antijenlere karşı spesifik antikorlar ve lenfositler immün cevapta rol almaktadır (3,18,24,25).

ARA' da periferik kan CD4 T lenfositlerinin artışı IL-1 ve IL-2 sitokin düzeylerinde artma, A grubu streptokokal antijenlere karşı T hücre proliferasyonu , NK hücre aktivitesinde artış ve fagositlerce serbest oksijen radikal üretiminde artış bulguları spesifik ve spesifik olmayan immün cevabın aktif olduğunu göstermektedir (18,24).

ARA ve sonraki ataklarda oluşan kalp tutulumunda inflamasyon aktivasyonlarla yıllar boyunca devam etmektedir. Rekürrensler eğer hasta yeterli antimikrobiyal profilaksi almadıysa yeni bir farenjit atağıyla başlayabildiği gibi bazen iyi profilaksi altında da görülebilir (3).

6-TEDAVİ

ARA' nın standart tedavisi , eklem, kalp ve diğer dokulardaki inflamasyonun ilaçlarla baskılanması esasına dayanmaktadır.

Salisilatlar; yeterli dozda verildiklerinde eklemlerde, kalpte ve perikardiyumda inflamasyonu baskırlar. Hastalığın doğal seyri üzerine etkisi yoktur. Terapötik kan seviyelerinde 12-24 saat sonra hastada belirgin iyileşme sağlarlar.

Başlangıç dozu;çocuklarda 80-100 mg/kg/gün, yetişkinlerde 4-8 gr/gün dür.

Kortikosteroidler; kardiyak hasarı önlediğine dair kanıtlar olmamakla beraber karditli vakalarda kortikosteroid 40-60 mg/gün dozlarında verilir.

Aktif streptokokal farenjit tespit edilsin veya edilmesin antimikrobiyal tedavi gereklidir. Benzatin penisilin 1.2 milyon ünite (erişkin için) , 600.000 Ü (çocuk için) dozlarında tek IM enjeksiyon en etkili uygulamadır. Penisiline hassas bireylerde eritromisin diğer tedavi seçeneğidir.

Yatak istirahati aktif karditin ve poliartrit klinik bulguları düzeline, ateş medikasyonsuz normale dönene kadar devam etmelidir. Tedavinin süresi değişebilir ve günlük fiziksel kapasite, düzenli aralıklarla ESR, CRP ve EKG değerlendirmeleriyle belirlenebilir (3,4).

İlk ARA atağında kardit saptananlarda ve çocuklarda rekürrensler sıktır. Bu nedenle ARA atağından sonra sekonder profilaksi gerekmektedir. Hastaların % 20 si ilk 5 yıl içinde ikinci atağını geçirmektedir. 5 yıldan sonra rekürrensler nadirdir (21).

Benzatin penisilin 1.2 milyon ünite/3-4 haftada bir IM uygulanması etkilidir. Penisilin allerjisi olanlarda Sulfanamid 1 gr/gün ya da eritromisin 2x250 mg önerilir.

Profilaksi 18-20 yaşlarına kadar ve son tanımlanan ARA atağından en az 5 yıl sonrasına kadar devam etmelidir (3,21).

POSTSTREPTOKOKAL REAKTİF ARTRİT

Birçok artropati reaktif artrit olarak sınıflandırılmaktadır. Reaktif artritler, eklemlerden ziyade diğer alanlardaki enfeksiyonları takiben ortaya çıkar. Enfeksiyona neden olan ajana karşı antikorların oluşması ve bu antikorların eklem sinoviyumu veya kıkırdağıyla çapraz reaksiyona girmesinin reaktif artrite yol açtığı düşünülmektedir (20). Bu tür artropatlere örnek olarak en başta ARA gösterilmektedir. Diğer örnekler arasında salmonella, shigella, yersinia enterocolitica ve campilobacter jejenu gibi enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar sonrası gelişen artritler sayılabilir. Son iki enfeksiyonda görülen artritler genellikle HLA-B27 pozitif bireylerde ortaya çıkmaktadır (20).

Reaktif artropatlere yakın zamanda eklenen, ARA tanısında kullanılan major Jones kriterlerini doldurmayan, farklı özellikler taşıyan artrit bulduğu bir klinik tablo Poststreptokokal reaktif artrit (PSRA) olarak adlandırılmıştır (4,20).

İlk kez 1959 da Crea ve Mortiner, Grup A streptokok enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan ve ARA tanısı için Jones kriterlerinin sağlanamadığı bir artrit tablosu tanımlamışlardır (20). Daha sonra 1982 de Goldsmith ve Long (26) aynı tabloyu 12 vakada bildirmişler ve bu durum için enterik patojenlerle ilişkili reaktif artrite benzerliği yönünden, PSRA terminolojisini kullanmışlardır. Takip eden yıllarda bu hastalığın farklı yapısına dikkat çekilmiş ve PSRA ile ARA arasındaki farklılıkların altı çizilmiştir. PSRA artriti akut başlangıçlıdır ve öncesinde geçirilen farenjit atağı ile artrit başlaması arasındaki latent periyod, ARA ile karşılaştırıldığında 2 haftadan daha kısadır (10 gün). ARA'da bu süre 2-4 hafta arasındadır (4,20).

PSRA da artrit ARA'dakinin tersine gezici olmayan fiks tiptedir. Reaktif artrit örneğine eğilim gösterir. Oligo veya poliartiküler, büyük ve küçük eklemleri tutabilir. En sık tutulan eklemler diz, ayak bileği, el bileği ve proksimal interfalanjiyal eklemlerdir. Bazı hastalar sabah tutuklğundan şikayet ederler. Herbir artrit 6-10 hafta sürer.

Kendi kendini sınırlayan ve salisilatlara dramatik cevap veren ARA artritinin aksine, PSRA salisilatlara hemen hiç yanıt vermez ve kronik, uzamış bir seyir gösterir (4,20). Diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara ve kortikosteroidlere ihtiyaç vardır. Artritin seyrinin antimikrobiyal ilaçlardan etkilenmediği görülmektedir.

ARA da sıklıkla karşılaşın (> % 50) kardit tablosu, PSRA da daha az sıklıkla gelişmektedir (20,27-29).

Ateş ve döküntü akut farenjit safhasında gözlenebilirken artrit ortaya çıktıktan sonra genellikle gözlenmez (20).

PSRA tanısında kullanılan kriterler şu şekilde özetlenebilir.

A-Artritin özellikleri

1-Akut başlangıç, simetrik veya asimetrik yerleşim, gezici olmayan özellik ve her eklemi tutulabilir,

2-Uzamış veya rekürren seyir,

3-Salisilatlarla yanıt vermez veya çok az yanıt verir,

B- Öncesinde Grup A streptokok enfeksiyon varlığı,

C- Genellikle ARA'teki diğer majör bulguların olmaması

D- ARA için modifiye edilmiş Jones kriterlerini doldurmaması (20)

PATOGENEZ

Reaktif artritlerin patogenezinin enfeksiyona neden olan bir ajana karşı antikor oluşumu ve bu antikorların eklem sinoviya dokusu ya da kıkırdağıyla çapraz reaksiyona girmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (20). Mikrobik ajanın hangi özelliği bireyi ARA yada PSRA'ya yatkın hale getirir ve hastalık tablosunda konak açısından hangi faktörler önemlidir, bu soruların cevapları henüz bilinmemektedir. Bakteriyel enfeksiyonları takiben gelişen reaktif artritlerin en sık sebebi A grubu streptokokların yanı sıra salmonella, şhigella, yersinia enterocolitica ve campilobacter jejenu gibi enterik patojenlerdir. Sınıf I histokompatibilite antijeni HLA-B27 pozitif olan şahıslarda enterik patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları takiben reaktif artrit gelişme riski yüksektir. Buna karşılık PSRA olgularının Sınıf II HLA-DR antijeni olan DRB1*01 ile birlikte olduğu gösterilmiştir (27). PSRA'nın Sınıf II antijenleriyle olan ilişkisi nedeniyle, patogenezinin enterik patojenlerle ilişkili reaktif artrit tiplerinden ziyade ARA'nın patogeneziyle benzer olduğu savunulmaktadır (27).

PSRA tanısını doğrulamak için öncesinde geçirilmiş Grup A streptokok enfeksiyon varlığının gösterilmesi gerekmektedir. PSRA da artrit olan bireylerde geçirilmiş farenjite ait semptomlar vakaların % 60' ında saptanabilmiştir (4).

Boğaz kültüründe streptokok üremesi ancak % 29-37 arasında pozitifdir. Bu açıdan geçirilmiş enfeksiyona ait kanıtlar serolojik testlerle özellikle streptokoksik antikor testlerinin (antistreptolizin O-ASO) veya antideoksiribonükleaz B (AntiDNAzB) antihyaluronidaz, antistreptolaz yüksekliği ile sağlanır (4).

TEDAVİ

PSRA'li hastalara artrit semptomları için antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen ya da naproksen) verilebilir. Tedaviye alınan yanıt tam olmayabilir ve genellikle birkaç ay sürdürülmesi gerekmektedir (20).

Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarını engellemek için penisilinle ya da penisilin allerjisi olanlarda eritromisin ile antimikrobiyal profilaksi başlanmalıdır. Halen geçerli görüş profilaksinin 1 yıl sürdürülmesidir (20). Eğer kardit gözlenmiyorsa profilaksi sonlandırılmalıdır. Iglesias-Gamarra ve ark., antistreptokoksik profilaksi uygulanmamış 17 PSRA'li yetişkin

zerinde çalışmışlar ve 2-17 yıl sonra bu grupta kardiyak tutuluma ait klinik veya ekokardiyografik bulgu saptamamışlardır (30). Bir başka çalışmada 42 erişkin PSRA vakasından oluşan bir grupta 2 yıllık penisilin profilaksisi yapılanlarda kardit gelişimine ait bir bulguya rastlanmamıştır (31).

HLA SİSTEMİ

İlk doku antijenleri lökositlerde saptandığı için insan lökosit antijenleri (Human Leucocyte Antigens=HLA) olarak tanımlanmışlardır. Daha sonra bütün vücut hücrelerinde (eritrositler hariç) buldukları anlaşılacak bu grup antijen MHC antijenleri olarak isimlendirilmiştir. HLA veya MHC gen bölgesi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yaklaşık 4 Mbp' lik bir alanı kapsar ve bu bölgede Sınıf I, II ve III genler bulunur. Klasik HLA antijenleri, Sınıf I geni içindeki HLA-A, HLA-B ve HLA-C bölgesinde ve Sınıf II geni içindeki HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP bölgesinde kodlanır. Sınıf III bölgesi ise kompleman sistemini oluşturan yapıları, inflamasyon ve diğer immün fonksiyonlarla ilişkili genleri içermektedir. Günümüzde Sınıf III'e yakın bölgenin küçük bölümünün Sınıf IV bölgesi olarak isimlendirilmesi önerilmektedir. Bu bölge, Sınıf I ile Sınıf III bölgeleri arasına yerleşmiş olup , immün fonksiyon ve inflamasyonla ilişkili genleri kapsamaktadır. Bunlar TNF α ve β , B144, AIF-1 ve MIC familyası gibi çeşitli genler ve gen familyalarıdır (32,33).

Sınıf I molekülü α ve β polipeptid zincirlerinden oluşmaktadır; α polipeptid zinciri Sınıf I genlerince kodlanırken; β zinciri , 15.kromozom üzerinde yer alan $\beta 2$ mikroglobulin genlerince kodlanmaktadır. Alfa zinciri beş bölgeden oluşmaktadır. İki adet peptid bağlayan bölge ($\alpha 1$ ve $\alpha 2$) bir immünglobulin benzeri protein ($\alpha 3$), transmembran bölgesi ve sitoplazmik kuyruk parçasıdır. HLA yapısında 20 kadar Sınıf I geni vardır. Bunlardan üçü ve en iyi bilinenleri yukarıda belirtildiği gibi HLA-A , -B , - C'dir (32,33).

Sınıf II genleri de α ve β peptid zincirlerinden oluşur. Bu bölgedeki genler, HLA-DR, -DQ ve -DP antijenlerini kodlar. Sınıf II α ve β zincirlerinden herbirinin 4 bölgesi vardır; peptid bağlayan bölge ($\alpha 1$ veya $\beta 1$), immünglobulin benzeri protein (α veya β), transmembran bölgesi ve sitoplazmik parçasıdır (32,33).

Sınıf I genleri, dokulara göre ekspresyon dereceleri değişsede tüm nukleuslu hücrelerle eksprese edilir. Buna karşılık Sınıf II genleri, başlıca immün yetenekli olan B hücreleri, aktive T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve timik epitelyal hücrelerde eksprese edilirler. Diğer hücrelerde sitokinlerin etkisi ile Sınıf II molekülü eksprese olabilir.

Sınıf I ve Sınıf II molekülleri, yabancı peptidlerin T-hücrelerine sunulmasında önemli rol oynar. Bu sunum kazanılmış immün yanıtın ilk basamağını oluşturur (32,33).

ARA'in patogeneğinde yukarıda belirtildiği gibi Grup A streptokok enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan sellüler, humoral ya da her ikisinin birlikte rol oynadığı immünolojik bir reaksiyon söz konusudur. İmmünolojik cevabın kontrolünde MHC genlerinin önemi nedeniyle genetik çalışmalar HLA antijenleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

ARA ile HLA antijenleri arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar başlangıçta HLA Sınıf I antijenlerini içermekte iken sonraki dönemlerde daha çok HLA Sınıf II antijenleri ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (8-13,15-17,24). HLA Sınıf I antijenleri açısından bazı çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanmamışken (8,9,34), bazı çalışmalarda ise ARA'lı bireylerde HLA-A3 (35) sıklığında düşüklük, HLA-B35 (36) sıklığında artış veya HLA-B5 antijeninde istatistiksel olarak anlamsız artış tespit edilmiştir (37).

Türk toplumunda yapılmış bir çalışmada ARA'lı bireylerde HLA-A10 ve HLA-B35 insidansı yüksek bulunurken (10) bir başka çalışmada HLA-B16 insidansında artış saptanmıştır (11).

HLA Sınıf II allelleri farklı etnik gruplarda yüksek insidanda saptanmıştır. Ayoub ve ark. ARA'lı siyah ırktan olan bireylerde HLA-DRB1*02 sıklığını, beyaz ırktan olanlarda HLA-DRB1*04 sıklığını yüksek olarak saptamışlardır (8). Brezilyada yapılan iki çalışmada HLA-DRB1*07 insidansı yüksek bulunmuştur (12,13). Hint toplumunda HLA-DRB1*04 insidansının arttığı, HLA-B5 in koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (14).

Ayoub ve ark. bir çalışmasında ARA'lı olgularda HLA-DRB1*16 sıklığı yüksek olarak saptamışlardır (27). Meksika'dan Hernandez ve arkadaşlarının bir çalışmasında romatizmal kalp hastalığı olan bireylerde HLA-DRB1*16 sıklığı artmış, HLA-DRB1*11 sıklığı ise azalmış olarak bildirilmiştir (15).

Türk toplumunda bir çalışmada HLA-DR antijenleriyle ARA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı, bir diğer çalışmada HLA-DRB1*03 ve HLA-DRB1*07 sıklığının arttığı, HLA-DRB1*05 sıklığının ise kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (10,11).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesine başvuran hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunu, 1-Geçirilmiş ARA'ya bağlı kardit sekeli olan 90 romatizmal kapak hastası, 2-Streptokok enfeksiyonu sonrası reaktif artrit geçirmekte olan yada geçirmiş 30 erişkin, 3-Yılda 3 veya daha fazla boğaz enfeksiyonu geçiren ve bu durumu boğaz kültürü ve/veya ASO titrasyonu ile saptanan 54 hasta oluşturdu. Kontrol grubu 130 sağlıklı, kan merkezine bağışta bulunan veya gönüllü hastane personelinden oluştu.

Tablo 2:Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı.

GRUP	KADIN	ERKEK	YAŞ
ARA (n=90)	59 (% 65.6)	31 (% 34.4)	46.6 (18-65)
PSRA (n=30)	18 (% 60)	12 (% 40)	35.2 (14-58)
Sık Boğaz enf. (n=54)	36 (% 66.7)	18 (% 33.3)	31.1 (15-54)
Kontrol (n=130)	56 (% 43.1)	74 (% 56.9)	35.7 (16-65)

HLA tayini

HLA tayini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'na bağlı İmmunoloji Laboratuvarında yapıldı.

Bu çalışmada PCR-SSP (Sequence spesific primer) yöntemi ile HLA-DR antijenleri tespit edildi. Önce test edilecek hasta ve sağlıklı kontrol grubundan EDTA içeren tüpe 5 ml kan örneği alınarak standart yöntemle DNA izolasyonu yapıldı (38).

DNA izole edildikten sonra aynı gün inceleme yapılacaksa + 4 C de, daha sonra işlem yapılacaksa – 20 C de saklandı.

İzole edilen DNA'dan 54 µl kullanılarak, 81 µl master mix, 135 µl distile su, 3 µl taq polimeraz karışımı, içinde primerler (Low Resolution –SSP) bulunan kuyulara dağıtıldı. Thermal cycler cihazında DNA denatüre edilerek tek zincir haline getirildi. Sonraki aşamada, çoğalan DNA' lar agaroz jelin bulunduğu (% 1.5 lik agaroz +tris borik asit) yürütme tankına yerleştirildi. 150 V 'da 15-20 dakika yürütme işlemi yapıldı. Ultraviyole ışığında görünür hale gelen amplifiye olmuş ürünlerin hangi HLA-DR antijenine ait olduğu saptandı.

İstatistiksel değerlendirme χ^2 testi, Fisher's Exact testi ve Student-T testi ile yapıldı.

BULGULAR

Romatizmal kapak hastalığı olan bireylerin 82 sinde (% 91.1) mitral darlık, (61 vakada saf MD, 6 vakada MD+AD, 3 vakada MD+AD+AY, 12 vakada MD+MY) 17 sinde (% 18.9) mitral yetmezlik, (12 vakada MD+MY, 5 vakada MY+AY) 12 sinde (%13.3) aort darlığı, (3 vakada saf AD, 6 vakada MD+AD, 3 vakada MD+AD+AY) , 8 inde (% 8.9) aort yetmezliği, (3 vakada MD+AY, 3 vakada MD+AD+AY, 2 vakada MY+AY) mevcut idi.

ARA sonrası romatizmal kapak hastalığı olan bireylerde HLA-DRB1*07 antijen sıklığı anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p<0.001$, RR:2.849), HLA-DRB1*11 sıklığı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.05$, RR:0.468).

Tablo 3: Romatizmal kapak hastalarında HLA-DR antijen sıklığı (%) ve P değerleri

	Romatizmal kapak hastalığı n:90		Sağlıklı kontrol n:130		P değeri	Relatif risk
	n	%	n	%		
DRB1*01	16	17.8	16	12.3	0.174	1.541
DRB1*04	25	27.8	42	32.3	0.286	0.806
DRB1*07	27	30.0	17	13.1	<0.001*	2.849
DRB1*08	1	1.1	7	5.4	0.093	0.197
DRB1*09	3	3.3	1	0.8	0.188	4.448
DRB1*11	23	25.6	55	42.3	<0.05*	0.468
DRB1*13	17	18.9	21	16.2	0.362	1.209

PSRA grubunda HLA-DRB1*13 sıklığı artmış olarak saptanırken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0.07).

Tablo 4: PSRA'lı hastalarda HLA-DR antijen sıklığı (%) ve p değerleri

	PSRA n=30		Sağlıklı kontrol n=130		P değeri	Relatif risk
	n	%	n	%		
DRB1*01	4	13.3	16	12.3	0.541	1.09
DRB1*04	8	26.7	42	32.3	0.357	0.76
DRB1*07	5	16.7	17	13.1	0.396	1.32
DRB1*08	2	6.7	7	5.4	0.530	1.25
DRB1*09	0		1	8	0.813	0.99
DRB1*11	9	30	55	42.3	0.151	0.58
DRB1*13	9	30	21	16.2	0.07	2.2

Sık boğaz enfeksiyonu geçiren ancak ARA ya da PSRA gelişmeyen hastalarda HLA-DRB1*01 antijen sıklığı anlamlı derecede artmış olarak saptandı ($p<0.05$, RR:2.25). Bu hastalarda HLA-DRB1*07 antijeni kontrol grubuna göre artmış olarak saptanırken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.06$, RR:2.10).

Tablo5:Sık boğaz enfeksiyonu geçiren bireylerdeHLA-DR antijen sıklığı (%) ve p değerleri.

	Sık boğaz enf. n=54		Sağlıklı kontrol n=130		P değeri	Relatif risk
	n	%	n	%		
DRB1*01	13	24.1	16	12.3	P<0.05*	2.25
DRB1*04	13	24.1	42	32.3	0.175	0.66
DRB1*07	13	24.1	17	13.1	0.06	2.10
DRB1*08	1	1.9	7	5.4	0.262	0.33
DRB1*09	0		1	0.8	0.707	0.99
DRB1*11	20	37	55	42.3	0.31	0.80
DRB1*13	9	16.7	21	16.2	0.54	1.03

ARA' ya bağlı romatizmal kapak hastalığı olan ve PSRA'li olgular HLA-DR antijen birlikteliği açısından değerlendirildi. İki grup karşılaştırıldığında herhangi bir antijen açısından benzerlik ya da farklılık saptanmadı.

Tablo 6:ARA sonrası romatizmal kapak hastalığı olan ve PSRA'li olgularda HLA-DR antijen sıklığı (%) ve p değerleri

	Romatizmal kapak hastalığı n=90		PSRA n=30		P değeri	Relatif risk
	n	%	n	%		
DRB1*01	16	17.8	4	13.3	0.401	0.712
DRB1*04	25	27.8	8	26.7	0.554	0.945
DRB1*07	27	30	5	16.7	0.115	0.467
DRB1*08	1	1.1	2	6.7	0.154	6.357
DRB1*09	3	3.3	0		0.418	0.967
DRB1*11	23	25.6	9	30	0.399	1.248
DRB1*13	17	18.9	9	30	0.153	1.84

Romatizmal kapak hastalığı olan bireyler kapak tutulumu ve HLA-DR antijen birlikteliği açısından değerlendirildi. Mitral darlığı olan bireylerde HLA-DRB1*13 sıklığı mitral darlığı olmayan bireylere oranla daha düşük bulundu ($p<0.05$, RR:0.188).

Mitral yetmezliği olan 12 hastada ve aort yetmezliği olan 8 hastada herhangi bir HLA-DR antijeni ile ilişki saptanmadı.

Aort darlığı olan 12 hastanın 8 inde HLA-DRB1*07 antijeni pozitif bulundu ($p<0.05$, RR:6.211).

Tablo7: ARA sonrası mitral darlığı olan ve olmayan bireylerde HLA-DR antijen sıklığı (%) ve p değerleri.

	MİTRAL DARLIK (+)		MİTRAL DARLIK (-)		P değeri	Relatif risk
	N=82	% (100)	N=8	%(100)		
DRB1*01	15	18.3	1	12.5	0.566	1.567
DRB1*04	24	29.3	1	12.5	0.290	2.897
DRB1*07	24	29.3	3	37.5	0.450	0.690
DRB1*08	1	1.2	0		0.911	1.012
DRB1*09	3	3.7	0		0.754	1.038
DRB1*11	20	24.4	3	37.5	0.332	0.538
DRB1*13	13	15.9	4	50	p<0.05*	0.188

TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş, A grubu streptokokal enfeksiyon sonrası oluşan bir immünolojik cevaptır. Hastalığın patogenezi iyi bilinmemekle birlikte, konak immün sisteminin bakteri ürünlerine karşı aşırı bir duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir. Bakteri ürünleri ile bazı dokuların antijenik yapıları arasındaki benzerlik, konağın immün yanıtı sırasında kendi dokularına da zarar vermesine neden olmaktadır (2,3,18,22,24,25).

ARA'li olguların streptokok antijenlerine karşı aşırı duyarlılığı muhtemelen genetik faktörlerle belirlenmektedir. HLA antijenlerinin bu aşırı duyarlılık cevabında rolü olduğu düşünülerek çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda ARA'te farklı HLA antijenleri sıklığında artma veya azalma yada herhangi bir özellik bulunmadığı yönünde farklı sonuçlar rapor edilmiştir (8-17) . Çalışma içeriğindeki hasta özellikleri, ırksal farklılıklar, çalışmaya konu olan Sınıf I veya Sınıf II yada her iki sınıf moleküllerinin incelenmesinde kullanılan yöntemler, çalışmalar arasındaki farklılıkları oluşturmakta ve bu yönde sonuçları da etkilemektedir. Literatür çalışmalarında hasta grubu olarak daha çok ARA'li hastalar, az sayıda PSRA'li hastalar ayrı ayrı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ARA'nın tüm kriterlerini dolduran bireyler ile birlikte streptokokal reaktif artrit geçiren erişkinler ve sık streptokokal farenjit geçiren hastaların aynı çalışma içinde bulunması ve birlikte değerlendirme imkanı vermesi yönünden şimdiye kadar yapılanlardan farklı bir özellik ortaya koymaktadır.

Bugünkü kadar yaygın moleküler düzeyde HLA tayin yöntemlerinin kullanılmadığı dönemlerde, serolojik yöntemlerle yapılan HLA-DR antijen tayinlerinde hatalı sonuçlar bildirilmiştir (17). Son yıllarda HLA-DR antijen tayinleri genellikle DNA düzeyinde yapılmaktadır. Bu çalışmamızda da PCR tekniği ile HLA-DR antijenleri tayin edildi.

Yapılan araştırmalarda Ayoub ve ark. romatizmal kapak hastalığı olan zencilerde serolojik yöntem ile HLA-DRB1*02, beyaz ırktan olanlarda HLA-DRB1*04 insidansında artış saptamışlardır (8). Hint toplumunda Bhut ve ark. romatizmal kapak hastalarında HLA-

DRB1*04 insidansının arttığını, aynı zamanda HLA-B5 antijen sıklığının ise azaldığını göstermişlerdir. Ve bu antijenin koruyucu etkisinin olabileceğini bildirmişlerdir.(14).

Ülkemizde yapılan çalışmaların birinde Ölmez ve ark. 1993 yılında HLA Sınıf II antijenleriyle ARA'li hastalar arasında belirgin bir ilişki bulunmadığını ancak karditli olgularda HLA-A10 ve HLA-DRw11 insidansının yüksek olduğunu serolojik yöntemle tespit etmişlerdir (10). ARA'li Türk çocuklarında yapılan bir çalışma da HLA-DRB1*04 ile kardit arasında önemli bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (39). Özkan ve ark. romatizmal kapak hastalarında serolojik yöntemle HLA-DRB1*07 ve HLA-DRB1*03 insidansında artma saptamışlardır (11). Bizim çalışmamızda da ARA'e bağlı romatizmal kapak hastalığı olan bireylerde HLA-DRB1*07 antijen birlikteliğinin görülmesi daha önceki çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Brezilya'lı hastalarda HLA-DRB1*07 insidansının yüksek olduğu birbirinden bağımsız iki ayrı çalışmada bildirilmiştir (12,13). Latvia'da yapılmış bir çalışmada ise sadece mitral yetmezliği olan grupta HLA-DRB1*07, DQB1*0401-2 sıklığı yüksek saptanırken birden fazla kapak lezyonu olanlarda HLA-DRB1*07, DQB1*0302 yüksek olarak bulunmuştur (40). Guedez ve ark. romatizmal kapak hastalığı olan bireylerde HLA-DRB1*0701 ve HLA-DQA1*0201 allellerini yüksek bulmuşlardır. Birden fazla kapak lezyonu olan bireyleri çıkardıklarında bu allellere ilave olarak HLA-DQA1*0103 allel sıklığında azalma olduğunu ayrıca HLA-DQB1*0603 allelinin hasta grubunda hiç görülmediğini saptamışlardır. Klinik olarak homojen olan gruplarda daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceğini belirtmişlerdir (17).

Guilherme ve ark. romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda periferik kandaki T lenfositlerin M5 peptidine karşı reaktivitesini araştırmışlar ve HLA-DRB1*07+ HLA-DRB1*53+ olan romatizmal kalp kapak hastalarının T lenfositlerinin yüksek sıklıkta bu peptidi tanıdığını saptamışlardır (41). Bu bulgu, romatizmal kalp hastalığı ile HLA-DRB1*07 antijeninin ilişkisini gösteren gerek bizim sonucumuzu gerekse benzer sonucu bulan çalışmaları desteklemektedir.

Butt ve ark. çalışmasında Suudi toplumunda HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*02 antijenlerini romatizmal kapak hastalığı olan bireylerde moleküler düzeyde araştırmışlar ve herhangi bir ilişki saptamamışlardır (16). Buna karşılık Rajapekse ve ark. tarafından Suudi toplumunda yapılmış bir diğer çalışmada HLA-DRB1*04 sıklığı romatizmal kalp hastalığı olan ve akut romatizmal ateş saptanan bireylerde yüksek olarak tespit edilmiştir (42).

Sonuçlardaki farklılıklar ırksal, etnik ve coğrafi farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

PSRA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada HLA-DRB1*01 allel sıklığı anlamlı bulunmuştur (27). PSRA'lı 30 hastamızda HLA-DRB1*13 antijeninin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gösterdiği saptanmıştır. Ülkemizde PSRA'lı hastalarda HLA antijenlerini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Daha büyük hasta gruplarında yeni çalışmaların daha aydınlatıcı bilgiler vereceği düşünülmektedir.

ARA ya da PSRA gelişmeyip sık boğaz enfeksiyonu geçiren bireylerde HLA-DRB1*01 antijeninin sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, HLA-DRB1*07 antijeninin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalıştığımız 3 hasta grubunda kontrol grubuna göre sık bulunan HLA-DR antijenleri birbirinden farklıdır. Bu da Grup A streptokok enfeksiyonuna karşı immün cevabın belirlenmesinde genetik faktörlerin önemli bir yeri olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca ortaya çıkan farklı sonuçlar hastalığa neden olan streptokok suşlarının farklılığından da kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, ARA'e bağlı kalp kapak hastalığı olanlarda HLA- DRB1*07 antijen sıklığı, daha önce Türk toplumunda yapılan bir çalışma ile de benzerlik göstermekte ve hastalık için genetik yatkınlığın bir işareti olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarda HLA-DRB1*11 antijeni daha düşük oranda saptandığından bu antijenin koruyucu bir etkisi olduğu öne sürülebilir. Ancak bu konuda daha net değerlendirme yapabilmemiz için daha fazla hasta sayısına ihtiyacımız vardır. Ayrıca PSRA'lı hastalarda ve sık streptokokal boğaz enfeksiyonu geçirenlerde HLA-DR antijenlerine ait sonuçlarımızın, gelecek çalışmalara yararlı bir kaynak olacağını ümit etmekteyiz.

ÖZET

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ VE POST-STREPTOKOKAL REAKTİF ARTRİTTE HLA-DR ANTİJEN SIKLIĞI

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu Beta hemolitik streptokokların neden olduğu farenjit veya tonsillit sonrası ortaya çıkan non-süpüratif inflamatuvar bir hastalıktır. ARA, streptokokal enfeksiyonu takip etmesine rağmen, her streptokok enfeksiyonu ARA 'e neden olmaz. Bazı vakalarda poststreptokokal reaktif artrit gelişebilir. ARA oluşumuna katkısı olan ya da koruyucu rol oynayan faktörler arasında genetik yatkınlık başlıca araştırma konusu olmaktadır.

Bu çalışmada Türk toplumunda ARA ya da post- streptokokal reaktif artrit gelişiminin HLA Sınıf II DR antijenleri ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma 4 gruba içermektedir ; 1.grup, ARA 'e bağlı kardit sekeli olarak kalp kapak hastalığı bulunan 90 hasta, 2.grup streptokok enfeksiyonu sonucu poststreptokokal reaktif artrit geçirmiş ya da geçirmekte olan 30 erişkin, 3.grup yılda 3 yada daha fazla streptokokal boğaz enfeksiyonu geçiren ve bu durum boğaz kültürü ya da ASO titrasyonu ile tespit edilen 54 hasta ve 4.grup, 130 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. Kan örneklerinden PCR yöntemi ile HLA-DR grubu antijenler araştırıldı. Sonuçlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

ARA'ye bağlı kalp kapak hastalığı gelişen bireylerde HLA DRB1*07 antijen sıklığında artış ($p<0.001$, RR:2.849), HLA-DRB1*11 antijen sıklığında ise kontrol grubuna göre düşüklük tespit edildi ($p<0.05$, RR:0.468). Bu bulgular, ARA'te genetik bir yatkınlığın ya da koruyuculuğun varlığına işaret edebilir. Post streptokokal reaktif artrit geçiren bireylerde HLA-DB1*13 sıklığı artış gösterdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.08$, RR:2.2). Yılda 3 ya da daha fazla streptokokal boğaz enfeksiyonu geçiren grupta HLA DRB1*01 frekansı yüksek saptandı ($p<0.05$, RR:2.25). Aynı grupta HLA-DRB1*07 antijen sıklığı artmış olarak tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı ($p=0.06$, RR:2.10). Grup 2 'de hasta sayısının düşük olmasına rağmen, ulaşılan sonuçların Türk toplumunda streptokok enfeksiyonlarında HLA-DR antijenlerinin önemine bir kaynak oluşturması yönünden yararlı olacağı ümit edilmektedir.

SUMMARY

HLA-DR ANTIGEN FREQUENCIES AMONG PATIENTS WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER AND POST-STREPTOCOCCAL REACTIVE ARTHRITIS

Acute Rheumatic Fever (ARF) is a non-suppurative inflammatory disease that develops following group A β hemolytic streptococcal pharyngeal infection. Not all streptococcal infections, result with ARF.

There are reports on genetic factors involved as susceptibility or protective factors towards ARF. We aimed to search the relationship between HLA-DR antigens and ARF or post-streptococcal reactive arthritis in a cohort of Turkish patients and controls.

The subjects were analyzed in four groups: Group 1: 90 patients presenting with valvular heart disease as a sequela of ARF, group 2: 30 subjects suffered from post-streptococcal reactive arthritis due to streptococcal infection, group 3: 54 persons suffered from recurrent streptococcal pharyngitis which were confirmed by a positive throat culture or serum ASO titration and group 4 comprised of 130 healthy controls. Molecular typing of DR was performed using SSP Low resolution typing. Results were compared with healthy control group.

HLA-DRB1*07 antigen is found to be statistically significant in patients suffering from valvular heart disease ($p < 0.001$, RR:2.849) and HLA-DRB1*11 antigen frequency was decreased in this group also ($p < 0.05$, RR:0.468). The frequency of HLA-DRB1*13 was increased in subjects presenting with post-streptococcal reactive arthritis ($p = 0.08$, RR:2.2) but the value did not reach statistical significance. Grup 3 which composed of three or more streptococcal pharyngitis annual attacks per year had more frequent HLA-DRB1*01 ($p < 0.05$, RR:2.25). The frequency of HLA-DRB1*07 antigen was increased in this group but the value did not reach statistical significance ($p = 0.06$, RR:2.10). Although the number of subjects is not so high in group 2, the obtained results give us an idea about the significance of HLA DR antigens in poststreptococcus –related disorders among Turkish patients.

KAYNAKLAR

- 1-Olguntürk R,Aydın GB, Tuncoğlu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr 1999 41(2):201-6
- 2-Keser G, Doğanavşargil E:Akut Romatizmal Ateş. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E(eds). Klinik Romatoloji, Deniz matbaası, sf:349-358, 1999.
- 3-Williams RC:Acute Rheumatic fever.Rudy S, Harris ED, Sledge CB(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6.baskı,WB Saunders Company,sf:1529-1540,2001.
- 4-Chris Deigton. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults Ann Rheum Dis 1993 52: 475-82.
- 5- Zabriskie JB. Rheumatic fever , the interplay between host genetics and microbe. Circulation 1985 71: 1077-86.
- 6- Gerbase-De Lima M, Scala L, Temin J, Santos D.V, Otto P.A. Rheumatic fever and HLA complex. A cosegregation study. Circulation 1994 89: 138-141.
- 7-Gibofsky A, Khanna A, Suh E,Zabriskie JB. The genetics of rheumatic fever ;relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. J Rheumatol 1991 18 (Suppl 30) :1-5.
- 8- Ayoub EM, Barrett J, Maclaren K, Krischer P. Association of Class II human histocompatibility leucocyte antigens with rheumatic fever. J Clin.İvest.1986 77: 2019-2026.
- 9-Maharaj B, Hammond G, Appadoo DB, Leary WP, Phil D and Pudifin D. HLA-A,B,DR and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease.Circulation 1987 76: 2259-61.
- 10-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. Scan J Rheumatol 1993 22(2):49-52.
- 11-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
- 12- Visentainer EL, Pereira C, Dalalho MO, Tsuneto LT, Donadio PR , Moluterno RA. Association of HLA DR 7 with rheumatic fever in the Brazilian population. J.Rheumatol 2000 27:1518-1520.

13-Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leucocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991 83: 1995-1998.

14- Bhat MS, Wani BA, Koul PA, Bisati SD, Khan MA, Shah SU. HLA antigen patterns of Khasmiri patients with rheumatic heart disease. *Indian J Med Res* 1997 105: 271-274.

15- Hernandez-Pacheco G, Aguilar-Garcia J, Flores-Dominguez C, Rodriguez-Perez JM, Perez-Hernandez N, Alvarez-Leon E, Reyes PA, Vargas-Alarcon G. MHC class II alleles in Mexican patients with rheumatic heart disease. *Int J Cardiol* 2003 92(1): 49-54

16- Butt A-Islam, Halees Z, Vencer L, Dzimiri N, Moorji A, Hussain S. HLA-DR types in rheumatic, congenital and degenerative cardiac valve disease in Saudi patients. *Ann Saudi Med* 1997 17(3):283-287.

17-Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, Galal A, Thomson G, Zaher S, Kassem S, Kotb M. HLA Class II Association with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogenous patients. *Circulation* 1999 99:2784-2790

18-Amigo M-Carmen, Martinez-Lavin M, Reyes P. Acute Rheumatic fever. *Rheum Dis North America*;1993 19(2):333-350

19-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) :1349-1353

20- Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002 14: 562-565

21-Massie BM, Amidon TM. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (eds). *Current medical diagnosis and treatment* 2002 445-447.

22-Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997 349:935-42.

23-Geasch WH. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever, Jones Criteria 1992 update. *JAMA* 1992 268 (15):2069-73

24-Carapetis J.R, Curie B.J, Good M.F. Towards understanding the pathogenesis of rheumatic fever. *Scan J Rheumatol* 1996 25:127-31.

25-Ralph.C, Williams Jr. Understanding Rheumatic fever. *Scan J Rheumatol* 1996 25:132-3

- 26-Goldsmith DP, Long SS. Streptococcal disease of childhood; a changing syndrome (abstract). *Arthritis Rheum.* 1982,S18.
- 27-Ahmed S, Ayoub EM, Scornick JC, Wang CY, She JX. Poststreptococcal reactive arthritis; clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998 41:1096-1102.
- 28-Moon RY, Greene MG, Rehe GT, Katona IM. Poststreptococcal reactive arthritis in children , a potential predecessor of rheumatic heart disease. *J Rheum* 1995 22: 529-532.
- 29-Tyndoll AG, Rheumatic fever in adults. In *Rheumatology*, Klippel JH, Dieppe PA (eds), Mosby-Yearbook Europe Limited 1998.6.9.1-6.9.3
- 30-Iglesias –Gamarra A, Mendez EA, Cuelar ML, Ponce de Leon JH, Jimenez C, Canas C, Restrepo J, Pena M, Valle R, Espinoza LR. Poststreptococcal reactive arthritis in adults, Lonterm fallow up. *Am J Med Sci* 2001 321 (3): 173-177.
- 31-Kamphuisen PW, Jansen TL, DeGendt C. De jong AJ, Janssen M. Two years of penicillin prophylaxis is sufficient to prevent clinically evident carditis in poststreptococcal reactive arthritis. *J Int Med* 2001 250: 449-52.
- 32-Klein J, Sato A:HLA System. First of two parts.*N Eng J Med* 2000 343:702-709.
- 33-Klein J,Sato A:The HLA System.Second of two parts.*N Eng J Med* 2000 343:782-786.
- 34-.Jhingan B, Mehra N.K, Reddy K.S, Taneja V, Vaidya M.C, Bhatia M.L. HLA ,blood groups secretor status in patients with established rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Tissue Antigens* 1986 27:172-178.
- 35-Falk JA, Fleishman JL, Brinskie JB, Falk RE. A study of HLA antigen phenotypes in rheumatic fever and rheumatic heart disease patients.*Tissue Antigens* 1973 3:173-8
- 36-Leirisalo M, Lartinen O, Tiilikaninen A. HLA phenotypes in patients with rheumatic fever, rheumatic heart disease and yersinia arthritis. *J Rheumatol* 1977 4 (suppl 3):78-83
- 37-Murray GC, Montiel MM, Persellin RH. Astudy of antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 1978 21: 652-6.
- 38-Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acid research* 1988 16:1215.

39-Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doğancı L.HLA and Rheumatic fever in Turkish children. *Pediatr Cardiol* 1992 13(4): 204-7

40-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

41-Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Kiss MH, Silva C, Guzman F, Patarroyo ME, Southwood S, Sette A, Kalil J. T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart-infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect Immun* 2001 69(9):5345-51.

42- 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):6599-62