

Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda İnsan Lokosit Antijenleri İle Kapak Tutulumunun ve Romatizmal Kapak Hastalığı Gelişiminin İlişkisi

Association Of Human Leucocyte Antigens With Valvar İnvolvement And Rheumatic Valvar Disease Development İn Children With Acute Rheumatic Fever

Selçuk Yazıcı

¹Balikesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Balikesir, Türkiye.

Özet

Giriş: Çalışmamızda akut romatizmal ateş (ARA) tanılı hastalarda ilk atakta kapak tutumu ile HLA antijenleri arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca aynı ilişkinin izlemde romatizmal kapak hastalığı gelişen hastalarda değerlendirilmesi amaçlandı

Materyal ve Metod: Yaş ortalaması 10.6±2.6 yıl (aralık 5-18 arası) olan 80 hastanın antijen tiplendirmesi Polimerise Chain Reaction (PCR) metoduyla yapıldı. Kontrol grubu tamamen sağlıklı 63 bireyden oluştu. Hastalar ilk ataktaki bulgularına göre alt gruplara ayrıldı. Bu gruplarda ilk atak esnasında ve en az bir yıl sonraki kapak tutulumu ile HLA arasındaki ilişki araştırıldı

Bulgular: Kontrollerle kıyaslandığında alt gruplardan izole karditli vakalarda ilk atakta mitral yetmezliği (MY) ve aort yetmezliği (AY) birlikte olanlarda HLA DQ8 (P<0.05), birinci yıldan sonra MY+AY kalanlarda HLA DR7 (P<0.05), DR8 (P<0.05) ve DQ8 (P<0.05) daha yüksek sıklıkta bulundu. Bu alt grupta birinci yıldan sonra izole MY'si kalanlarda HLA B27 (P<0.05) kontrollerden daha yüksek sıklıkta idi. Poliartrit+kardit birlikteliği olup AY+MY olanlarda ilk atakta HLA-B57 (P<0.05) ve HLA-B61 (P<0.05) daha yüksek sıklıkta saptandı. Bu grupta bir yıldan uzun süreli izlemde izole MY kalanlarda HLA-Cw3 (P<0.05), izole AY kalanlarda HLA-DRB1*04 ve DQB1*08 (P<0.05) ve AY+MY birlikte devam edenlerde HLA-DRB1*07 (P<0.05) daha yüksek sıklıkta idi. Kore+kardit alt grubunda ilk atakta yalnız MY'si olanlarda HLA-B13 (P<0.05), AY+MY'si olanlarda HLA-A1 ve B49 (P<0.05) daha yüksek sıklıkta idi. Bu grupta bir yılın üzerinde izlemi olup MY sebat edenlerde HLA-B27 (P<0.05) sıklığı daha yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları romatizmal kapak hastalığı gelişmesinde HLA sınıf II antijenlerinin daha belirleyici olabileceğine işaret etti. Her alt grupta daha fazla sayıda hastanın olacağı geniş çalışmalarla sonuçlarımızın doğrulanması gerektiği kanaatine varıldı.

Abstract

Objective: It was aimed to study the relation between HLA antigens and valvar involvement at fist attack in patients with acute rheumatic fever (ARF). Also we purposed to study the same relation in patients who develop rheumatic valvar disease during follow up period.

Material and Method: Tissue typing of 80 patients whose average age was 10.6±2.6 years (median 5-18 years) was performed by Polimerise Chain Reaction (PCR). The control group consisted of 63 healthy persons. The patients were subgrouped according to the manifestations at first attack. The relation between HLA antigens and valvar involvement was studied in these groups, at fist attack and after at least one year follow up period.

Results: HLA DQ8 (P<0.05) in cases of isolated carditis with aortic (AI) and mitral insufficiency (MI) at first attack, and HLA DR7 (P<0.05), DR8 (P<0.05) and DQ8 (P<0.05) in the same group with remaining aortic+mitral insufficiency after the first year, were more frequent than controls. By the first year HLA B27 (P<0.05) was more frequent than controls in patients with remaining isolated mitral insufficiency in this subgroup. HLA B57 (p<0.05) and HLA B61 (p<0.05) were found more frequent in poliarthritis+carditis patients with mitral+aortic insufficiency at first attack. After follow up period more than one year, HLA-Cw3 (p<0.05) in patients with remaining isolated MI, HLA-DRB1*04 (p<0.05) and DQB1*08 (p<0.05) in patients with remaining isolated AI and HLA-DRB1*07 (p<0.05) in patients with remaining MI+AI were found more frequent than controls. In chorea+carditis subgroup at first attack, HLA B13 (p<0.05) was more frequent in patients with isolated MI, and HLA-A1 and B49 (p<0.05) in patients with MI+AI. In this subgroup HLA-B27 (p<0.05) was found more frequent in patients with remaining isolated MI after follow up period more than one year.

Conclusion: The results of our study pointed out that HLA Class II antigens may be more determining on the development of rheumatic valvar disease. But it is concluded that the results of our study should be supported by wider studies including more number of patients in each subgroups.

Anahtar Kelimeler: HLA antijenleri; kapak tutulumu; romatizmal kalp hastalığı.

Başvuru Tarihi: 09.09.2011 **Kabul Tarihi:** 18.11.2011

Keywords: HLA antigens; valvar involvement; rheumatic heart disease.

Application: 09.09.2011 **Accepted:** 18.11.2011

Giriş

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu Beta hemolitik streptokokların neden olduğu boğaz enfeksiyonlarını izleyerek ortaya çıkar. Patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Hastalık yalnızca insanlarda görülmektedir. ARA genetik yatkınlığı olan bireylerde belirli romatojenik suşların yaptığı enfeksiyonlar sonrasında görülmektedir.¹

İnsan lokosit antijenleri (Human Leukocyte Antigen- HLA) sınıf I ve II antijenlerinden oluşmaktadır. HLA antijenleri immunolojik reaksiyonlarda büyük önem taşımaktadır.² Birçok çalışmada ARA ve romatizmal kalp hastalığı gelişimine genetik yatkınlığın HLA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁻⁵ Ancak henüz bu ilişkinin tüm detayları kesin olarak ortaya çıkarılamamıştır. Bu ilişkinin homojen gruplarda daha kesin olarak tespit edilebileceği bildirilmiştir.²

Romatizmal ateş epizodlarını takiben gelişen lezyonların neden olduğu romatizmal kalp hastalığı (RKH) ülkemiz dahil pek çok ülkede halen büyük bir sağlık problemidir. Tüm dünyada yıllık RKH insidansı en az 15,6 milyon vaka olarak tahmin edilmektedir ve bu hastalığın yıllık 233000 ölümden sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁶

Bu çalışmada homojen olarak gruplanmış ARA'lı hastalarda ilk atak esnasında kapak tutulumunu ve sonrasında romatizmal kapak hastalığı gelişimini etkileyebilecek HLA antijenlerini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı ile ve katılanların kendisinden veya yasal velisinden yazılı olur alınarak yapıldı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Temmuz 1998-Mayıs 2004 tarihleri arasında tanı konulan 80 hasta ile yapıldı. Tanı modifiye Jones kriterlerine göre konuldu.⁷ Kapak tutulumu tanı esnasında ve takiplerde ekokardiyografik inceleme ile değerlendirildi. Kapak tutulumu olan tüm hastalar en az bir yıl takip edildi.

Hastalara ait klinik veriler toplanırken; saptanmış olan

major kriterler ve birliktelikleri, karditin derecesi, tutulan kapaklar ve tutulum tipi, izlem süresi, izlemede kapak kaçaklarının düzelip düzelmediği kaydedildi. ARA'lı hastalar daha homojen gruplar oluşması için tanı esnasında major bulgu birlikteliklerine göre izole karditliler, izole artritliler, izole koreliler, artrit+karditliler, kore+karditliler olarak gruplandı. Karditi olan hastalar kendi grupları içinde tutulan kapak tipine göre mitral yetersizliği (MY), aort yetersizliği (AY) ve mitral+aort yetersizliği olanlar şeklinde gruplandırıldı.

Kontrol grubu farklı yaş gruplarından 63 kişiden oluştu. Bu kişiler fizik muayene ve laboratuvar incelemesi sonucunda tamamen sağlıklı olduğuna karar verilen kemik iliği veya böbrek vericileriydi. Hasta ve kontrol grubunun MHC sınıf I ve sınıf II antijenleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Polimerise Chain Reaction (PCR) metoduyla tespit edildi. Her iki gruptan alınan kan örneklerinden önce kolon metoduyla hızlı DNA saflaştırması yapıldı. Saflaştırılan DNA'ya, PCR işlemi uygulandı. HLA'da ilgili gen bölgesi çoğaltıldı. Çoğaltılan gen bölgeleri elektroforez işlemi ile görüntülendi. Sınıf I için A lokusundan 20, B lokusundan 42, sınıf II için Cw lokusundan 11, DRB1 lokusundan 14, DQB1 lokusundan 7 farklı allel çalışıldı. *Tablo 1*

Çalışmada bakılan HLA alleleri					
Sınıf	I		II		
Lokus	A	B	Cw	DRB1*	DQB1*
Allel	1, 2, 3, 11, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 43, 66, 68, 69,74	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	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 17	01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18	02, 04, 05, 06, 07, 08, 09

Tablo 1:

İstatistik analiz SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. Her antijen için gruplar arası karşılaştırma Chi-square (x2) testi ile yapıldı. Oluşturulan tablolarda hücrelerden en az

Tablo 2

Hasta Gruplarının İlk Ataktaki Kapak Tutulumuna Göre Kontrollerle Kıyaslandığında Anlamlı Farklılık Gösteren Antijenler.								
Antijen	Hasta Grubu		Kontrol (n=63)		X2	P	RR	EF
	İzole Kardit (AY+MY) (n=14)							
	n	%	n	%				
DQB1*08	7	50	14	22.2	4.456	0.48	3.5	-
	Artrit + Kardit (AY+MY) (n=17)							
	n	%	n	%				
B57	3	17.6	1	1.6	7.269	0.029	13.286	0.92
B61	2	11.8	-	-	7.6	0.043	-	-
	Kore + Kardit (AY+MY) (n=4)							
	n	%	n	%				
A1	3	75	13	20.6	6.115	0.04	11.538	-
B49	2	50	4	6.3	8.790	0.037	14.750	-
	Kore + Kardit (MY) (n=10)							
	n	%	n	%				
B13	2	20	-	-	12.955	0.017	-	-

AY: Aort Yetersizliği, MY: Mitral Yetersizliği

birinde 5'den daha az beklenen değer olması durumunda Fisher's exact test uygulandı. Analizlerde $p < 0.05$ olması istatistiki anlamlılık olarak kabul edildi. İstatistiki anlamlılık tespit edilen her allel için ayrıca relatif risk (RR) ve etyolojik fraksiyon (EF) hesaplandı. Relatif risk değerinin > 1 olması allel ile hastalık arasında pozitif ilişki, negatif olması ise negatif ilişki olarak kabul edildi. Allele bağlı hastalık oranını ifade eden etyolojik fraksiyonun pozitif olması hastalıkla pozitif ilişki olarak değerlendirildi.

Sonuçlar

Akut romatizmal ateşli 80 hastanın (45 erkek, 35 dişi) yaş ortalaması 10.6 ± 2.6 idi. Kontrol grubundaki 63 hastanın (30erkek, 33 dişi) yaş ortalaması 39.6 ± 17.5 idi. Hasta grubunun ilk tanısı esnasında 73'ünde (%91.25) kardit mevcuttu. 30 hastada artit+kardit (%37,5), 14 hastada kore+kardit (%17,5), 25 hastada izole kardit (%31,2) tespit edildi. Karditi olan diğer 4 hastada ma-

jör bulguların birlikteliği eritema marjinalum+kardit (n=1), kore+poliartrit+kardit (n=2) ve subkütan nodül+poliartrit+kardit (n=1) şeklindeydi. Bu grup yeterli sayıda olmadığından karşılaştırmaya dahil edilmedi. İlk tanısı anında hastaların 4 tanesinde (%5) yalnız artrit, 3 tanesinde (%3,7) yalnız kore mevcuttu.

İlk atakta ve en az bir yıl sonraki kapak tutulumu ile HLA antijenlerinin ilişkisinin daha homojen gruplarda değerlendirilebilmesi için karditli hastalar ilk atak majör bulgu birlikteliklerine göre alt gruplara ayrıldı. Bu gruplarda kapak tutulumu olanlar kontrollerle karşılaştırıldı.

İzole Karditli Vakalar: Hasta grubunun ilk tanısı esnasında 73'ünde (%91.25) kardit mevcuttu. İzole karditli hastalardan (n=25) yalnız mitral yetersizliği (n=6) olan hastalarda belirli bir HLA antijeni ile ilişki saptanamazken aort ve mitral yetersizliğinin birlikte olduğu hastalarda (n=14) HLA-DQB1*08 antijeni kontrollerden daha yüksek sık-

Tablo 3

Bir Yıldan Uzun Süre İzlenen ve Romatizmal Kapak Hastalığı Devam Eden Hastalar Kontrollerle Karşılaştırıldığında Anlamlı Farklılık Gösteren Antijenler.								
Antijen	Hasta Grubu		Kontrol (n=63)		X2	P	RR	EF
	İzole Kardit (MY) (n=10)							
	n	%	n	%				
B27	3	30	3	4.8	7.287	0.030	8.571	0.96
	İzole Kardit (AY+MY) (n=6)							
	n	%	n	%				
DRB1*07	3	50	7	11.1	6.686	0.036	8	0.98
DRB1*08	2	33.3	1	1.6	13.276	0.018	31	0.97
DQB1*08	4	66.7	14	22.2	5.612	0.036	7	0.99
	Artrit+Kardit (MY) (n=3)							
	n	%	n	%				
DRB1*04	4	100	17	27	9.318	0.008	-	-
DQB1*08	3	75	14	22.2	5.533	0.047	10.5	
	Artrit+Kardit (AY+MY) (n=6)							
	n	%	n	%				
DRB1*07	3	50	7	11.1	6.686	0.036	8	0.98
	Kore+Kardit (MY) (n=5)							
	n	%	n	%				
B27	2	40	3	4.8	8.444	0.04	13.333	-

AY: Aort Yetersizliği, MY: Mitral Yetersizliği

lıkta bulundu. *Tablo 2* Tek aort yetersizliği olan bir hasta vardı. Kalan 4 hastada 3 veya daha fazla kapak tutulumu mevcuttu.

İzole karditi olan hastalardan (n=25) 18'i bir yıldan uzun süre takip edilmiş olup bu hastalardan 16'sının (%89) ortalama 36.7±15.4 (aralık 12-61.8 ay, ortanca 38.7 ay) aylık izleminde en az bir kapağında romatizmal kapak hastalığının (RKH) olduğu tespit edildi. Tek MY olan hastalarda (n=10) HLA-B27 ve AY+MY olanlarda HLA-DRB1*07, DRB1*08, DQB1*08 antijenleri daha yüksek sıklıkta saptandı. *Tablo 3*

Poliartrit ve Kardit Birlikte Olan Vakalar: Poliartrit ve kardit birlikteliği olan hastaların (n=30) 6'sında yalnız MY, 5'inde yalnız AY ve 17'sinde AY+MY birlikteliği mevcut

idi. İzole aort ve mitral yetersizliği ile HLA antijenleri arasında belirli ilişki saptanmazken, aort ve mitral yetersizliği birlikte olan hastalarda HLA-B57 ve HLA-B61 antijenleri anlamlı derecede yüksek sıklıkta saptandı. *Tablo 2*

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

Kore ve Kardit Birlikteliği Olan Vakalar: Kore+kardit birlikteliği olan 14 hastanın 10'unda yalnız MY ve 4'ünde AY+MY birlikteliği mevcut idi. Yalnız MY'si olan hastalar-

da HLA-B13, AY+MY'si olan hastalarda HLA-A1 ve B49 antijenleri kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta saptandı. *Tablo 2*

Bu hastalardan bir yılın üzerinde izlemi olup mitral yetersizliği sebat eden 5 hastada HLA-B27 antijeni kontrollerden daha yüksek sıklıkta mevcuttu. *Tablo 3* Yalnız AY (n=1) ve MY+AY (n=1) olan hasta sayısı karşılaştırma için yetersiz idi.

Tartışma

Çalışmamızda kardiyak tutulumu olan ARA'lı hastalarda ilk atak sırasında ve en az bir yıllık izlemin sonunda kapak tutulumu ile HLA antijenlerinin ilişkisi incelendi. Her üç alt grupta da ilk atakta belli bir kapak tutulumu tipi ile belli bir HLA antijeni arasında net bir ilişki bulunamamıştır. Aynı durum izlemde romatizmal kapak hastalığı gelişen hastalar için de geçerlidir. Ancak bu sınıftan belli bir antijen öne çıkmamış olsa da romatizmal kapak hastalığı gelişenlerde genel olarak HLA sınıf II antijenleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamız neticesinde romatizmal kapak hastalığı gelişiminde sınıf II antijenlerinin etkili olabileceği ancak daha anlamlı bir ilişkinin bulunmasını hasta alt grup sayılarımızın yetersiz olmasının engellemiş olduğu düşünülmüştür.

Literatürde ARA'lı hastalarda HLA antijenleri ile kapak tutulumu ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Rajapakse ve arkadaşlarının 5 çalışmasında hem akut, hem kronik romatizmal kalp hastalığı ile HLA-DR4 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak bu çalışmada RKH olan hastaların ilk ataktaki özellikleri, aktif hastalıkları bulunup bulunmadığı ve kapaklarda mevcut olan lezyonlar belirtilmemiştir.

Türk hastalarda yapılan çalışmalarda Ölmez ve ark 3 tarafından kardiyak tutulum olan ve olmayan ARA'lı hastalar karşılaştırıldığında RKH olan hastalarda HLA-A10 ve HLA-DRw11, kardiyak tutulum olmayanlarda HLA-Cw2 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kronik RKH bulunan erişkin Türk hastalarda Özkan ve ark.'nın⁴ yaptığı çalışmada hastalık HLA-DR3, HLA-DR7 ve HLA-B16 ile pozitif, HLA-DR5 ile negatif ilişkili bulunmuştur. Khosroshahi ve

arkadaşlarının⁸ Türk çocuklarında yaptığı çalışmada HLA-DR4 ile kardiyak tutulum ve kronik izole mitral yetersizliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda da ilk atak özellikleri ve kapak lezyonunun tipi dikkate alınmamıştır. Erişkin Türk hastalarda Haydardedeoğlu ve ark⁹ tarafından yapılan bir başka çalışmada RKH gelişimi için HLA-DRB1*07 alleli bir risk faktörü olarak belirtilmiş, HLA-DRB1*11 alleli de koruyucu olarak bildirilmiştir. Ancak bu hastaların da ilk atak özellikleri belirtilmemiş olup yalnızca çalışmaya alınan RKH'lı hastaların çoğunluğunun multivalvüler lezyonlu olduğu ifade edilmiştir.

Bir çok çalışmada ARA ve romatizmal kalp hastalığına genetik yatkınlığın HLA sınıf II allelleri ile ilişkili olduğu savunulmuştur.^{3,10-21} Ancak hastalığa genetik yatkınlığı ve hastalığa karşı koruyuculuğu belirlediği bildirilen allellerin yapısı arasında belirgin bir farklılık göze çarpmaktadır.¹⁵

Carlquist ve ark.'nın²² metaanalizinde de benzer durum söz konusudur. Bu çalışmada sınıf II bölgesindeki genlerin allelleri ile romatizmal kalp hastalığı arasında ilişki ortaya konmuştur. Ancak RKH ile ilgili bu alleller farklı etnik gruplarda farklı bulunmuştur.

Diğer bir problem ise bazı çalışmalarda romatizmal ateşli hastaların karditli olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılmamış olması ve romatizmal kalp hastalığına genetik yatkınlığı incelemek üzere yapılmış çalışmalarda RKH'larının alt gruplarına ayrılmamış olmasıdır.^{20,23}

Çok az çalışmada RKH'nın spesifik klinik formları ile HLA sınıf II antijenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sınıf II antijenleri ile romatizmal kalp hastalığı arasında gerçekten bir ilişki olup olmadığı, eğer varsa değişik etnik gruplarda değişkenlik gösterip göstermediği, veya etnik kökenden bağımsız olarak aynı kapak lezyonunu taşıyan hastalarda aynı olup olmadığı sorusu geçerliliğini halen korumaktadır. Klinik olarak homojen gruplarda genetik ilişkilerin saptanması daha olasıdır. Bu nedenle romatizmal ateşin kardit dışındaki diğer bulgularını taşıyanlar ile karditlilerin ayrılması önem taşır. Böyle yapılmaması önemli genetik ilişkilerin maskelenmesine neden olabilir. Romatizmal karditli hastaların romatizmal ateşin diğer klinik bulgularını taşıyanlardan ayrı olarak incelendiği

veya çoğunluğunu mitral kapak hastalığının oluşturduğu romatizmal kalp hastalığının tek başına incelendiği çalışmalarda nispeten benzer HLA ilişkileri saptandığını gözlenmektedir.^{4,11,20,24-26}

Stanevicha ve ark¹⁰ yaptıkları çalışmada mitral yeterizliği olan hastalarda HLA-DRB1*07 ve DQB1*0401-2'yi multivalvüler lezyonu olanlarda HLA-DRB1*07 ve DQB1*0302'yi yüksek sıklıkta saptadıklarını bildirmektedir. Guedez ve ark¹⁵ RKH hastalarını birden fazla kapak hastalıklı hastalar ve mitral kapak hastalığı olan (MY veya MY+mitral darlığı) olarak sınıflayıp kontrollerle karşılaştırmışlardır. RKH olan hastalarda ve mitral kapak hastalığı olan hastalarda HLA-DRB1*0701 ve DQA1*0201 antijenlerini kontrollere göre yüksek sıklıkta bulmuşlar, birden fazla kapak tutulumu olan hastalar için benzer bir ilişki tespit etmemişlerdir. Hastalık gruplarını homojenize etmeye yönelik bu iki çalışmada^{10,15} da daha çok kronik romatizmal kapak hastalıklı hastalara odaklanılmış ve hastaların ilk atak özellikleri dikkate alınmamıştır. Her iki çalışmada da ilk atak özellikleri açık olmadığından bizim çalışmamızdaki gibi ilk başvuruda yapılacak doku tiplendirmesinin ilerisi için yol gösterici olup olmayacağı hakkında fikir verememişlerdir.

Biz hasta gruplarını iyice homojenize edebilmek için izole karditli, poliartrit+karditli ve kore+karditli hastaları hem ilk atak sırasındaki kapak tutulumlarına göre, hem de aynı

grupları romatizmal kapak hastalığı gelişmesine göre değerlendirirdik. Literatürde hastaları mevcut çalışmamızdaki gibi sınıflandıran başka bir çalışma bulunmadığından sonuçlarımızı karşılaştırma şansı bulamadık.

Burada elde edilen sonuçlar bize ilk atakta gözlenen diğer major bulgular da dikkate alındığında karditli vakalarda ilk atak sırasında kapak tutulumu ile HLA antijenleri arasındaki ilişkinin değiştiğini göstermektedir. Ayrıca aynı major bulgu birlikteliği olan hastalarda ilk atakta ve kronik dönemde kapak tutulumu ile HLA arasındaki ilişkinin değiştiğini göstermektedir. Yine çalışmamız ARA'lı hastalarda romatizmal kapak hastalığı gelişmesinde sınıf II antijenlerin daha etkili olabileceğine işaret etmektedir. Hastalar grupların homojenleştirilmesi çabasıyla alt gruplara ayrıldığından gruplardaki vaka sayısı az olmuştur. Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Bu nedenle her gruba daha fazla hastanın düşeceği geniş çalışma grupları ile yapılacak yeni çalışmalar ile bu sonuçların doğrulanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Akut romatizmal ateş ile HLA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara hastalar ilk atak özelliklerine göre sınıflandırılıp devam edilmelidir. Bu hastalarda grupların homojenleştirilmesinde kapak lezyonlarının tipi dikkate alınmalıdır. Romatizmal kapak hastalığı ile HLA arasındaki ilişki araştırılırken de hastalar ilk atak özellikleri ve tutulan kapak tipleri dikkate alınarak gruplandırılmalıdır.

Kaynaklar

1. 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.
2. Stanevicha V, Eglite J, Zavadskā D, Sochnevs A, Shantere R, Gardovska D. HLA class II DR and DQ genotypes and haplotypes associated with rheumatic fever among a clinically homogeneous patient population of Latvian children. Arthritis Res Ther 2007;9:58-67.
3. Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S ve ark. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. Scan J Rheumatology 1993; 22: 49-52.
4. 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.
5. Rajapaske CNA, Halim K, Al-Orainey I, Al-Nozha M, Al-Aska AK. A genetic marker for rheumatic heart disease. Br Heart J 1987; 58: 659-662.
6. Guilherme L, Köhler KF, Postol E, Kalil J. Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. Ann Pediatr Cardiol. 2011; 4: 13-21.
7. American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. JAMA 1992; 268: 2069-2073.
8. Khosrashahi HE, Kahramanyol Ö, Doğançlı L. HLA and rheumatic fever in Turkish Children. Pediatr Cardiol 1992; 13: 204-207.
9. Haydardedeoğlu FE, Tutkak H, Köse K, Düzgün N. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. Tissue Antigens

- 2006; 68:293-296.
10. 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.
 11. 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.
 12. Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric Rheumatology* (2nd ed). Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999
 13. DiSciassio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J* 1980; 99: 635-658
 14. Visentainer JE, Pereira FC, Dalalio MM, Tsuneto LT, Donadio PR, Moliterno RA. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population. *J Rheumatol* 2000; 27: 1518-1520.
 15. 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.
 16. Maharaj B, Khedun SM, Hammond MG, Van Der Byl K. HLA-A, B, DR and DQ antigens in Indian patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Jpn Heart J* 1997; 38: 663-668.
 17. Bhat MS, Wani BA, Koul PA, Bisati SD, Khan MA, Shah SU. HLA antigen pattern of Kashmiri patients with rheumatic heart disease. *Indian J Med Res* 1997; 105: 271-271.
 18. Gu J, Yu B, Zhou J. HLA-DQA1 genes involved in genetic susceptibility to rheumatic fever and rheumatic heart disease in southern Hans (In Chinese). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1997; 36: 308-311.
 19. Afanasev II, Kadyrova RT, Iazdovskii VV. The HLA-associated immunological mechanisms in rheumatic involvement of the myocardium in Russian. *Terr Arkh* 1995; 67: 56-59.
 20. Koyanagi T, Koga Y, Nishi H et al. DNA typing of HLA class II genes in Japanese patients with rheumatic heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1349-1353.
 21. Donadi EA, Smith AG, Louzada-Junior P, Voltarelli JC, Nepom GT. HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. *J Neurol* 2000; 247: 122-128.
 22. Carlquist JF, Ward RH, Meyer KJ, Huseybee D, Feolo M, Anderson J. Immun response factors in rheumatic heart disease: Meta-analysis of HLA-DR associations and evaluation of additional class II alleles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 452-457.
 23. 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.
 24. Debaz H, Olivo A, Perez-Luque E et al. DNA analysis of class II alleles in rheumatic heart disease in Mexicans. *Hum Immunol* 1996; 49: 63.
 25. Wiedebach W, Goldberg AC, Chiarella JM et al. HLA class II antigens in rheumatic fever: analysis of the DR locus by restriction fragment-length polymorphism and oligo-typing. *Humm Immunol* 1994; 40: 253-258.
 26. Maharaj B, Hammond MG, Appadoo B, Leary WP, Phil D, Pudifin DJ. HLA-A, B, DR and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. *Circulation* 1987; 76: 259-261.
-