

Akut Romatizmal Ateşin Epidemiyolojisi ve Etyopatogenezi

THE EPIDEMIOLOGY AND ETYOPATHOGENESIS OF RHEUMATIC FEVER

Cemal TUNCER*, Hanefi SOYLU", Cafer EROĞLU***, Ebuzer GÜNEŞ****, Cihangir EREM

* Arş.Gör.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,

** Araş.Gör.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

*** Arş.Gör.istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ABD, TRABZON

**** Arş.Gör.istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, İSTANBUL

***** Yrd.Doç.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, TRABZON

Akut Romatizmal Ateş (ARA) A grubu p-hemolitik streptokokların infeksiyonundan birkaç hafta sonra gelişen, pürülan olmayan, primer olarak kalp, eklemler, subkütanöz dokular ve merkezi sinir sistemini tutan, temelinde immünolojik reaksiyonların rol aldığı inflamatuvar bir hastalıktır.

ARA erişkin ve çocuklarda kalp hastalıklarının çok sık bir sebebidir. Antibiyotiklerin bulunması ile ARA prevalansı özellikle gelişmiş ülkelerde son 50 yılda belirgin olarak azalmıştır (1). Bununla birlikte son dekada hızlı bir artış yaptığı gözlenmektedir (2,3,4). Dolayısıyla ARA'ın tekrar aktüel hale geldiği günümüzde epidemiyolojisi ve etyopatogenezi hakkındaki yeni bilgileri derlemeyi amaçladık.

EPİDEMİYOLOJİSİ

ARA günümüzde hala Dünya'da birçok ülkede 5-24 yaş grubu arasında kalp hastalığından dolayı ölüm sebepleri arasında önemli bir yer teşkil etmektedir. Özellikle endüstrileşen 3. dünya ülkelerinin sosyal seviyesinin düşük olduğu kesimlerde önemli bir halk sağlığı problemidir (5).

Akut Romatizmal Ateş (ARA) en sık olarak 5-15 yaş grubundaki çocuklarda görülür (6). infantlarda ve okul öncesi çocuklarda az görülmesi, araştırmacıların aklına "ARA'ın gelişmesi için tekrarlayan streptokok infeksiyonlarının bir ön şart olup olmadığı" sorusunu getirmektedir. Kadın ve erkek arasında sıklık farkı görülmektedir. Bununla birlikte mitral stenoz ve Sydenham Koresi kadınlarda daha sık oluşmaktadır. Mevsimsel bir ilişki net değildir. Pik insidans değişik ülkelerde değişik aylarda meydana gelmektedir. Tedavi edilmemiş eksüdatif streptokok tonsillitlerinden sonra ARA gelişme ihtimali çeşitli çalışmalarda yaklaşık olarak %3 civarında bulunmuştur (7,8).

Geliş Tarihi: 05.08.1994

Yazışma Adresi: Cemal TUNCER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD, TRABZON

Ortadoğu'da, Hindistan'da, Afrika'nın bazı ülkelerinde, Güney Amerika'da ARA'nın prevalansı yüksektir. Üçüncü dünya ülkelerinin çoğunda tüm kardiovasküler hastalıkların %24-40'ının romatizmal kalp hastalığı olduğu tahmin edilmektedir (9,10). 1960 yıllarında ARA insidansı yapılan çalışmalarda okul çağı çocuklarında yılda 24-79/100.000 bulunmuştur (11,12). Bu insidans özellikle 1960'larda ve 1970'lerde belirgin bir azalma göstermiştir. 1977-1981 yılları esnasında yapılan çalışmalarda ARA insidansı 'ıda 0.5/100.000 olarak bulunmuştur (2). ARA sayısındaki bu azalmanın sebebi etkili antibiyotiklerin haricinde ekonominin düzelmesi; evlerde, okullarda ve işyerlerinde kalabalık ortamların azalması ve sağlık imkanlarının artmasıdır. Bir diğer faktör grub A streptokokların virülansındaki değişiklikler olabilir. ARA prevalansının tesbitinde yanıltıcı unsurlar:

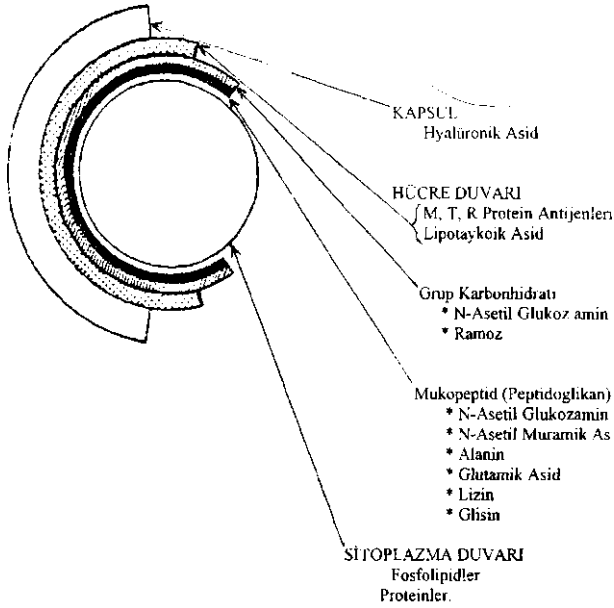
1. Hastalığın teşhisinde ve rapor edilmesinde gereken önemin verilmemesi,
2. Ayırıcı tanıdaki güçlükler,
3. Virüsler, riketsiyalar veya mikoplazmalar gibi streptokok dışı ajanların benzer tablo yapabilmeleri,
4. Kongenital kökenli olabilmesi,
5. Diğerleri.

ARA geçirmiş kişilerde streptokok farengal infeksiyonların rekürrens oranı artmış bulunmaktadır. Bu risk özellikle ARA'ı takip eden ilk birkaç yılda en fazladır ve gittikçe azalır. Bu azalmanın kesin sebebi bilinmemektedir.

ETYOLOJİ

ARA'ın gelişmesi için, kişinin daha önceden grup-A streptokoklar tarafından üst solunum yolu infeksiyonu geçirmiş olması gerekir. Kutanöz bir streptokok infeksiyonun sonrası ARA gelişmemektedir (13).

Heterojen bir grup olan streptokokların 20'den fazla türü vardır. Streptokoklarda sadece bir kriter alınarak yapılan sınıflamalar yeterli olmamaktadır. Hemoliz tipine, antijenik yapıya, büyüme karakterlerine, biyokimyasal reaksiyonlara ve son zamanlarda genetik analizlere göre değişik sınıflamalar yapılmıştır (14).



Şekil 1. Grup A streptokokların majör hücre komponentleri.

ARA oluşmasında majör bir etken olan A grubu p-hemolitik streptokokların şematik bir resmi Şekil 1'de verilmiştir. Streptokokların sitoplazma membranının çevresinde hücre duvarı bulunur. Kompleks bir yapıya sahip olan hücre duvarı kaba olarak üç kısma ayrılır:

1. En iç kısımdaki peptidoglikan (Mukopeptid) tabakası özellikle duvarın sertliğinden sorumludur.

2. Polisakkarid veya grub spesifik karbonhidratların olduğu kısım. Hücre duvarının bu komponenti insan kalp kapaklarındaki glikoprotein ile benzer bir antijenik yapı gösterir, p-hemolitik streptokokların kapsamlı bir sınıflandırılması karbonhidratların antijenik yapılarına göre Lancefield tarafından yapılmıştır. İsimlendirmede A-H ve K-V arasındaki harfler kullanılmıştır (15).

3. Hücre duvarının üçüncü ve en dış kısmında M,T,R proteinleri bulunur.

M proteini tip belirlemede ve virülansta rol alan en önemli proteindir (16). İmmunokimyasal açıdan 80'den fazla M proteini vardır. Antifagositik özelliğinin yanında komplemanların streptokoklarla etkileşmesini engeller (17). Streptokokların infeksiyonuna karşı oluşan akiz bağışıklık M proteininin antifagositik kısmına karşı gelişen opsonik antikorlar aracılığı ile oluşmaktadır. Bu bağışıklık tipe spesifik olup gruba spesifik değildir. Yıllarca veya ömürboyu sürebilir.

Streptokoklarda M proteinine çok benzeyen ve opasite faktörü (OF) adı verilen bir başka protein daha vardır. Bu faktör bir Ö-lipoproteindir. M tiplerinin 16 tanesinde OF pozitifdir. OF'nün tip spesifitesi ve antijenitesi vardır. OF ARA yönünden iki açıdan önemlidir.

1. M tipine göre belirlenemeyen streptokokların sınıflandırılmasına yardım ettiği için faydalı bir epidemiyolojik markerdir.

2. Farengial infeksiyondan sonra M proteinine karşı gelişen immun cevaplar OF pozitif tiplerde, OF negatif tiplere göre daha zayıf olmaktadır. Yani OF pozitif serotiplerde ARA oluşma şansı OF negatiflere göre daha azdır (16,18).

Bazı streptokokların hücre duvarının çevresinde hyaluronik asitten oluşmuş mukoid bir kapsül mevcut ve bakterinin virulansında rol oynamaktadırlar. Ayrıca streptokoklarda epitel yüzeylerine yapışmayı sağlayan fimbrialar olabilir.

Bütün bu anlatılanlara ilave olarak streptokoklar hücre dışına salınan bazı enzimler üretirler. Bunlar; hemoliziner (streptolizin A ve O), pirojenik toksin (eritrojenik toksin A,B,C), DNAase (A,B,C ve D), hyaluronidaz, streptokinaz, nikotinamid adenini denükleotidaz (NADase), proteinaz, amilaz, esteraz ve diğerleri. Streptokok infeksiyonlarının serolojik olarak teşhisinde bu ürünlerden özellikle beş tanesine karşı oluşan antikorlar kullanılmaktadır: ASO, anti-DNAase p, antihyalurodinaz, anti-NDAase ve antistreptokinaz antikorları.

Yapılan bazı çalışmalarda familial tutulum tespit edilmiş ve dolayısıyla streptokoklarda duyarlılıkta genetik bir rol düşünülmüştür (19). Yine romatizmal ateş geçirenlerin HLA fenotipleri incelenmiş ve HLA DR4 ve HLA DR2 bazı ırklarda yüksek bulunmuştur (20). İnsan konağının genetik yapısı ile ARA'e olan hassasiyet arasında ilişki olabileceğini gösteren çok ilginç bir bulgu ise ARA olan kişilerin sirküle olan B lenfositlerinde bazı alloantijenler %75-90 oranında bulunurken normal kişilerde bu oranın %20 civarında bulunmasıdır (21).

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Romatizmal ateşin önceleri sadece streptokok antijenlerine karşı oluşan immun bir hiperaktivite olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte diğer bakteriel ve non-bakteriel antijenlere karşı da benzer bir immun cevap oluşabilmektedir. Dolayısıyla RA, birçok etken ile oluşabilen end-reaksiyondur denilebilir.

Streptokokların hedef organda direkt zarar yapması ilk düşünülen mekanizmalardan biriydi. Zedelenmiş dokuda bakterinin izole edilememesi üzerine patogeneze bakteriyel toksinlerin rol oynayabileceği düşünüldü. Bakteriyel toksin hipotezi ise diğer organ tutulumlarını ve yaklaşık 3 hafta süren latent periyodu açıklamada yetersiz kaldı. Mevcut teoriler arasında RA'ı en kapsamlı açıklayan teori olayın immünolojik bir reaksiyon olarak düşünülmesi oldu. ARA'li hastaların serumunda kalp ile etkileşim gösteren antikorlar (Heart-reaktif antibody - HRA) bulunmuştur. Bakteriel antijene karşı oluşan bu antikorlar, bakterilerin haricinde konağın bazı normal dokuları ile de çapraz reaksiyona girmekte ve doku hasarına neden olmaktadır. HRA ayrıca postcardiotomi sendromu, post-myokardial infarktüs

sendromu ve endomyokardial fibrozisi olan kişilerde de bulunmaktadır. Fakat konsantrasyonları ARA'tekine göre çok düşük fitrede olmaktadır. Bu sonuç bize serumda tesbit edilen bu antikorların myokard hasarına segonder bir cevap olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. HRA kalp dokusundaki tek tip antijenik yapıya değil birkaç tip antijenik yapıya karşı gelişmektedir. Kalpteki antijenik yapıların bazıları ise grub A streptokok antijenleri ile çapraz reaksiyon gösterebilmektedir (22,23,24). Streptokokal M proteini ve protoplazma membran antijeni ile myokardın sarkolemma proteinleri ve kardiyak myosini arasında çapraz reaksiyon oluşabilmektedir (25,26). Kalp dokusuyla oluşan bu çapraz reaksiyon dışında streptokokların başka komponentleri ile konağın değişik organları arasında da çapraz reaksiyonlar oluşabilmektedir. Mesela streptokokkal protoplazma membranı ile subthalamik veya caudal nucleustaki nöronal doku zarında ve streptokokkal kapsül hyalürinatu ile eklem kıkırdağı arasında benzer çapraz reaksiyonlar oluşabilmektedir (27).

Bütün bu bilgilere rağmen doku hasarında antikorun kesin rolü hakkında görüş birliği yoktur. ARA olmayan hastalarda da benzere reaktif immun antikorların tespit edilmesi araştırmacıları doku hasarında rol alabilecek ilave immun mediatörlerin olabileceği hususuna yöneltmiştir. Karditi olanların periferik kan lenfositleri in vitro insan myokard kültürüne bırakıldığında sitotoksik etki oluştuğu gözlenmiştir. Eğer ortalama RA'li kişinin serumu tekrar ilave edilirse mevcut sitotoksik etkinin yok olduğu görülmüştür. Bu verilere dayanarak RA patogenezinde humoral immuniteye ilave olarak hücrel immunitenin de rol aldığı sonucuna varılmıştır.

RA'de tutulan yer bağ dokusu veya kollojen dokudur. Derideki lezyonlar mikrovaskülit nedeniyledir, damar endotelinde hücrelerin proliferasyonu vardır. Subkutan nodüller akut ataktan daha çok kronik hastalarda görülür. Subkutan nodüllerin ortasında fibrinoid nekroz, çevresinde ise epitelooid ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Kalpte en sık olarak endokard ve myokard tutulur. Şiddetli vakalarda perikard da tutulur. Sistemik Lupus Eritomatozis ve Romatoid Artrit gibi kollejenazlarkinin tersine, ARA'de endokard ve myokard tutulmadan perikardın tutulması seyrekir. Dolayısıyla ARA'teki perikardit genellikle pankarditi ifade eder. Karditteki histolojik bulgular patognomonik değildir. Histolojik bulgularla karditin şiddeti arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Mesela şiddetli kalp yetmezliği esnasındaki histolojik bulgular minimal olabilir. Aschoff nodülü myokardın herhangi bir yerinde olabilir. En sık sol atriumun ucuna yerleşir (28). Genellikle akut dönemde görülür. Aschoff nodülleri ARA geçirmeyen hastalarda da görülebilir. Streptokok endokarditinde kapakların tutulma sıklığı sırasıyla; mitral, aort, triküspid ve pulmoner kapaktır. Aort ve mitral kapak birlikte tutulmuşsa etyolojideki sebep %97 ARA'dir (29).

Valvüllerin inflamasyonu başlangıçta yetmezliğe sebep olur. Kapaklarda korda tendinealarda ödem ve

selüler infiltrasyon mevcuttur. Uzun dönemde kalsifikasyon ve fibrozis ile sonlanan Bazal gangliyon ve cerebellar patolojik lezyonlar ise Sydenham Koresinin patogenezinde rol oynar.

KAYNAKLAR

1. Land MA, Bisno AL. Acute rheumatic fever, a vanishing disease in suburbia. JAMA 1983; 249:895-8.
2. Veasy LG, VVledmerier SE, Orsmond GS et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the united States. N Eng J Med 1987; 316:421-7.
3. US public health service. Centers for disease control: Acute rheumatic fever at a navy training center. San Diego California: MMWR, 1988; 37:101-4.
4. Braunvald E. Heart disease. İn: Braunvald E ed. Philadelphia: Harvvard Medical Scholl Press, 1992:1720.
5. Braunvald E. Heart disease. İn: Braunvald E ed. Philadelphia: Harvvard Medical School Press, 1992:1722.
6. Komsuoğlu B. Acil kardiyoloji. İn: Komsuoğlu B ed. İstanbul, 1992:176.
7. Rammelkamp CH, Denny FV, VVannamaker LvV. Studies on the epidemiology of rheumatic fever in the armed services. İn: Thomas L ed. Rheumatic fever: A symposium. Mineapolic, University of Minnesota Press, 1952; 72-89.
8. Sieggel AJ, Jhonson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in pediatric population. I. factors related to the attack rate of rheumatic fever. N Eng Med J 1961;265:559-66.
9. Marcovitz M. Observation on the epidemiology and preventibility and preventibility rheumatic fever in developing countries. Clin Ther 1981; 4:240-51.
10. VVorld Health Organization: Community control or rheumatic heart disease in developing countries. I A majör public problem. VVHO Chron 1980; 34:336-45.
11. Gordis L, Liliendfeld A, Rodriguez R. Studies in the epidemiology and preventibility of rheumatic fever. I. Demographic factors and incidence of acute attacks. J Chronic Dis 1969;21:645-54.
12. Brovvnell KD, Bailen-Rose F. Acute rheumatic fever in children: incidence in a borou. New York City: JAMA, 1973: 224:1593-97.
13. VVyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. İn: VVyngaarden JB ed. Wb Saunders Company, 1992:1632-38.
14. Oski FA, Dengelis CD, Feign RD, MacMillan JA,, VVarshav JB. Principles and practice of pediatrics. İn: Oski FA ed. Philadelphia: JB Lippincolt Company, 1994:1626-31.
15. Lancefield RC. A serological differantion human and other groups of hemolytic streptococci. J Exp Med 1933; 57:571-93.
16. VViddowson JP, Maxted WR, Notley CM et al. The antibody responsesin man to infection different serotypes of group A streptococci. J Med Microbiol 1974; 7:483-96.

17. Bisno AL. Alternate complement pathway activation of group A streptococci: Role of M protein. *Infect Immun* 1979; 26:1172-76.
18. Wannamaker LW. The epidemiology of streptococcal infections. In: Mccarty M ed. *Streptococcal infections*. New York: Columbia University Press, 1953:157-75.
19. Greenberg U, Gray EO, Yunis E. Association HL-A5 and immun responsiveness in vitro to streptococcal antigens. *J Exp Med* 1975; 141:934-43.
20. Ayoub EM, Barret DJ, Macleran DK et al. Association class II human histocompatibility leucocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Investg* 1986; 77:2019-26.
21. Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC Jr et al. Rheumatic fever associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985; 228:1047-51.
22. Kaplan MH, Meyeserian M. An immunological cross-reaction between group A streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet* 1962; 1:706.
23. Zabriskie JB, Friemer EH. An immunological relationship between group A streptococcus and mammalian muscle. *J Exp Med* 1966; 124:661-78.
24. Van de Rijn I, Zabriskie JB, Mccarty M. Streptococcal antigens cross-reactive with myocardium: Purification of heart reactive antibody and isolation and characterization of the streptococcal antigen. *J Exp Med* 1977; 146:579-99.
25. Dale JB, Beachey EH. Epitopes streptococcal M protein shared with cardiac myosin. *J Exp Med* 1985; 162:583-917.
26. Dale JB, Beachey EH. Protective antigenic determinant of streptococcal M protein shared with sarcolemmal membrane protein of human heart. *J Exp Med* 1982; 1156:1165-76.
27. Husby G, van de rijn I, Zabriskie JB et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144:1094-110.
28. Kuschner M, Ferrer MI, Harvey RM, Wylie RH. Rheumatic carditis in surgically removed appendages. *Am Heart J* 1952; 43:286.
29. Virmani R and Roberts WC. Aschoff bodies in operatively excised atrial appendages and in papillary muscles. *Circulation* 1977; 55:559.