

AKUT ATEŞLİ ROMATİZMA VE KRONİK ROMATİZMAL KALP HASTALIĞI PATOGENEZİNDE YENİ GÖRÜŞLER

Ayşe Saygın*

Türkan Gürel**

Giderek gelişen tıbbi ve cerrahi tedavi olanaklarına rağmen, hem akut romatizma hem de kronik romatizmal kalp hastalığı, önemli sağlık sorunları olmaya devam etmektedirler. Az gelişmiş ülkelerde daha ciddi boyutlarda olmak üzere halen tüm dünyada yaygın rastlanan hastalıklar olarak önemlerini korumaktadırlar. Batı Avrupa ve Amerika gibi hızlı sosyo-ekonomik gelişmelerin olduğu ülkelerde bile hastalığın eradikasyonu mümkün olamamıştır, ancak insidens azaltılabilmektedir.

Akut romatizma bir kez ortaya çıktıktan sonra, yoğun terapötik girişimlerin sekel oluşumunu önlemede yardımı ve garantisi ne yazık ki olmamaktadır. Valvüler sekeller oluşuktan sonra ise tıbbi ve cerrahi girişimler küratif olmamaktadır ve uygulanan girişimlerin kendilerine ait morbidite ve mortaliteleri küçümsemeyecek oranlarda bulunmaktadır.

Üst solunum yollarının A grubu beta hemolitik streptokoksik infeksiyonlarını takiben akut romatizma, endemik bölgelerde %03, epidemiler arasında ise % 3 gibi oranlarda ortaya çıkmaktadır. (2,3,5,9,10,13) Akut romatizma toplumun duyarlı, belirli bir kesiminde ortaya çıkmaktadır ve konağa ait duyarlılık en az çevresel koşullar kadar önemlidir. Bu görüşü destekleyen şeylerden birisi, streptokok epidemilerinde bile akut romatizma insidensi % 3 etrafında kalırken, bir kez akut romatizma geçirmiş kişide yeni ataklara yakalanma şansının birdenbire çok artmasıdır. (5) Bu, konağa ait özelliklerin hastalığındaki önemine dikkati çekmektedir. Konağa ait bu duyarlılık da genetik ve immünolojik temelde olmaktadır.

Akut romatizma bugün oto-immün hastalıklar grubu içinde incelenmektedir. (2,3,5,7,9,11,13) Akut romatizmada hem humoral immünite, hem de hücreli immünite bozukluklarını yansıtan kanıtlar saptanabilmektedir. (3,5,8,12) Ayrıca, mak-

* A.Ü.T.F. Kardiyoloji Birimi Araştırma Görevlisi, Uzman Doktor

** A.Ü.T.F. Kardiyoloji Birimi Öğretim Elemanı, Profesör Doktor

rofaq fonksiyonlarının bozuk olduğu ileri sürülmektedir. (8) Makrofaj fonksiyonları yeterli ve uygun immün yanıtta son derece önemlidir. Çünkü makrofajların antijeni T lenfositlerine prezante edici, bildirici (sunuş) fonksiyonları mevcuttur. T lenfosit ve B lenfosit ancak makrofajın bildirdiği biçimi ile antijeni algılayıp, uygun fonksiyonlarını başlatabilmektedir. (1,6,8)

A grubu beta hemolitik streptokokların bazı antijenik determinantları ile in-sanda bazı dokuların antijenik determinantları arasında çok fazla benzerlik bulunmuştur. (2,3,5) Bu benzerlik streptokoklara karşı oluşan antikorların aynı zamanda vücudun kendi antijenleriyle reaksiyona girmesine neden olur. Buna cross reaksiyon denilmektedir. (1,3,5,6) Myokardial sarkolemma, subsarkolemmal bölge, myofibriller, kalp kapak glikoproteinleri, kalp kapak bağ dokusunun hyaüronidik asitleri, kapaklar dışındaki bağ dokusunun protein ve polisakkaritleri (2), kalp damarları düz adelesi (3), valvül dışındaki endokard (5) streptokokların antijenik determinantları ile cross reaksiyon vermektedir. Ayrıca eklem sinovial hücreleri, ciltte dermis fibroblastları, kapiller endotel hücreleri, beyine astrositer (5) caudate ve subtalamik nukleuslara ait nöronal antijenler (2) de cross reaksiyon vermektedir. Bu bulgular, akut romatizma ve kronik romatizmal kalp hastalığında oluşan lezyonları açıklamada ilk adım ve kanıtlardır.

Akut romatizmada % 80 ve daha fazla oranda doluşan kanda İmmün kompleksleri (IC) saptama olanağı vardır. (RIA : Radyo immuno asasy yöntemi ile) Ayrıca hastaların çoğunda serum komplemanı düşüktür. (12)

Bu IC hastalık olması lehinde yorumlanmaktadır. Komplemanın serumda düşük bulunmadığı ve normal kaldığı olgularda ise, eklem sinovial sıvısında kompleman çok düşük düzeyde bulunmuştur ve immün kompleksler sinovial sıvıda gösterilebilmiştir. Bu koşulda lokalize bir IC fenomenin varlığından sözedilebilir.

Streptokok antijenlerine karşı oluşan antikorların antijenle breşerek yaptığı IC'ler, belli organ ve dokularda yerleşerek orada komplemanı aktive ederler. Böylece aktif kompleman ürünleri ortaya çıkarlar ve aktifleşen kompleman ürünleri iltihabı oluşturan mediatör : aracı maddeler olarak görev yaparlar. Bu olaylar sırasında kompleman harcandığından düzeyi düşer. (1,3,4,6,10) IC'ler daima kanda oluşmayıp, lokalize olarak eklemde de meydana gelmiş olabilirler. (11)

Alt-kalp antikorların hastalığıdaki rolleri önemli olmalıdır. Normal popülasyonda anti-kalp antikorlara rastlama oranı, indirekt immün flöresan yöntemlerle belirlendiğinde % 0 - 4 dür. Aynı yöntemlerle, inaktif kronik romatizmal kalp hastalığında rastlama oranı % 12 - 21, aktivite dönemlerinde % 41 - 77 dir. Akut romatizmada % 60 ve bazen % 80 in üzerinde rastlanabileceği bildirilmiştir. (3, 13)

Klinik süratli düzeliyorsa, anti-kalp antikor titresi süratle düşer. Progressif vakalarda bu titre yıllarca yüksek seyrederek. Anti-kalp antikor titresi devamlı yüksek olan kişilerde tekrarlayan romatizmal ataklar sık bulunur. (3)

Hastalığıdaki immünolojik mekanizma bazı histopatolojik incelemelerle de kanıtlanmıştır. Akut romatizmada fulminan gidiş nedeniyle kaybedilmiş çocuklarda, myokarda yoğun ve yaygın olarak Ig G, Ig A, Ig M ve kompleman depolanmaları bulunmuştur. (3) Valvül dokusunda Ig, kompleman ve IC depolanmaları gösterilebilmiştir. Aschoff nodüllerinde Ig G ve kompleman depolanmaları gösterilebilmiştir. (3)

Yoğun profilaksiye rağmen sık aktivite ve hızlı progresyon gösteren romatizmal kalp hastalıklı olgular vardır. Hızla 3.4. fonksiyonel gruba giren ve erken cerrahi girişime gerek duyulan bu hastalarda, prospektif çalışmalarda anti-kalp antikor titreleri hiç azalmaksızın hep yüksek titrede bulunmuştur (5). Bu çok önemli bir bulgudur. Çünkü, burada hasarlı valvül dokusu, değişen antijenik yapısıyla oto-antijenik nitelik kazanmakta ve dolaşıma salınmaktadır. Kendisine karşı da sürekli antikor yapımını uyarmaktadır. Oto-antikorlar da kalpteki hasarı daha fazla artırmaktadırlar. Bir kısır döngü böylece başlamış olmaktadır. Aşırı oto-antikor yapımı bu şekilde, tedaviye direnç ve hızlı progresyonu açıklayabilir (5).

Valvül replasmanından sonra, anti-kalp antikor titresi birden düşer. Bu, hasta valvülün bizzat kendisinin oto-antijen olarak, oto-antikor yapımını stimüle ettiğini, hasta doku ortadan kaldırılınca bu olayın durduğunu düşündürmüştür (2). O halde replasmanı takiben iyilik belki yalnız mekanik ve hemodinamik faktörlerin düzelmesine ait değildir.

Sürekli oto-antijen salınımı ve buna karşı sürekli oto-antikor yapımı artık komplemanın yardımı olmadan da kalp hasarını artırır. (tip II allerjik reaksiyon) (5). Hastalığın geç dönemlerinde bu olmaktadır.

Virusların da hastalığıdaki rollerine değinilmiştir. Virusların, streptokokların hastalığı oluşturmadaki etkilerini artırıp, hastalığı kolaylaştırdıkları üzerinde durulmuştur. Virusların tek başlarına da hastalığı ortaya çıkarabilecek güçte oldukları iddia edilmiştir. Rollerini inkar edilmemekle birlikte henüz kanıtlanmış değildir. Bazı viruslar deney hayvanlarında kardite benzer lezyonlar oluşturabilmektedir. (13).

Akut romatizmada, IC'lerin ve anormal diğer immün yanıtların sürekli saptandığı grupta, HLA B₅ (+) liği sık bulunmuştur (12). Klinik gidişi iyi olan ve anormal, aşırı immün yanıtların sürekli saptanmadığı grupta ise HLA antijenleri bakımından özellik bulunamamıştır. Normal popülasyon içinde HLA B₅ (+) olan grupta, streptokok antijenlerine karşı immün yanıt araştırılmış ve bu HLA B₅ (—) olan grupla kıyaslanmıştır. HLA B₅ (+) olan normal popülasyonda streptokok antijenlerine karşı anormal, aşırı yanıt alınmıştır (12). Araştırmacılar, işte bu kişilerin, olasılıkla normal boğaz florasına da aşırı immün yanıtları olabileceğini ve ayrıca akut romatizma için aday oabileceklerini öne sürmektedirler.

Akut romatizmada Helper T-cell aşırı fonksiyon görür. B lenfositlerin anti-kor sentezlemesini kolaylaştırır. Ancak bu fonksiyonu bir aşamada durdurması beklenen Suppressor T-cell fonksiyonları bozuktur (8).

Akut romatizmaya duyarlı yapıda makrofajlar olasılıkla streptokokların kalp benzeri determinantlarını bulup, T lenfositlerine onu sunar. Böylece kalp hasarı oluşur. Ancak hastalığa rezistan yapı gösterenlerde makrofaj, streptokokların kalple benzerlik göstermeyen diğer antijenik determinantlarını bulup, T lenfositlerine onu sunar. Böylece şahıs kalp hasarından korunur. Makrofaj düzeyinde gerçekleşen bu olay da genetik kontrol altındadır. O halde, aynı çevresel koşullar içindeki kişiler arasında, hastalığa yakalanma bakımından görülen farklılıklar, büyük ölçüde kişilerin doğuştan sahip oldukları genetik özellikler nedeniyledir (8).

Ailesel akut romatizma olayları vardır. Bunlar olasılıkla aynı çevre koşullarını paylaşmaktan değil, belki benzer genetik, immünoojik özelliklere sahip olmaktan kaynaklanır (12). Monozigot ikizlerden birinde akut romatizma ortaya çıkarsa, diğerinde de hemen daima olur. Klinik bulgular ve progresyon da birbirine çok uygunluk gösterir. Bunlar genetik temellerin önemini vurgular (2).

Son yıllar içinde akut romatizmadan korunmayı sağlayabileceği umulan bir streptokok aşısının geliştirilmesi başarılmıştır. Bu aşı ile prelininer çalışmalar yapılmıştır (2). Bu multivalan aşılar, streptokokların tüm tiperine karşı kuvvetli bağışıklık sağlayan ve kalple cross reaksiyona girmeyen tipte hazırlanmışlardır. Akut romatizma ile savaşta bugüne değin ulaşılmış başarıların en büyüğü, belki de bu preparasyonun yapılabilmesidir. Akut romatizmadan korunmada büyük umut veren bu aşuların geliştirilmesine ve insana kolay uygulanan formların hazırlanmasına çalışılmaktadır.

SUMMARY

The New Concepts in Pathogenesis of Rheumatic Fever and Chronic Rheumatic Heart Diseases.

Rheumatic fever and chronic rheumatic valvular diseases are still important health problems. The importance of prophylaxis is increased by the fact that there is no type of therapy that prevents valvular deformities. On the other hand, there is not a definite way for prophylaxis. Sensitivity of the patient is also important as environmental. The basis of this sensitivity are genetic and immunological. There are clues showing humoral and cellular immunity disturbances in this disease.

Recently, multivalent streptococcal vaccines are being made which will protect from rheumatic fever. When an easily applicable form for humans is developed, these vaccines will protect men from rheumatic fever and its chronic valvular deformities.

KAYNAKLAR

- 1 - Çetin ET : İmmünoloji. İstanbul Tıp Fakültesi Yayınlarından, Birinci Baskı, 1981
- 2 - Di Sciascio G, Taranta A : Rheumatic Fever in Children. Am Heart J vol 99 no : 5, 635-655, May 1980
- 3 - Freedman OS, Gold P : Clinical Immunology. Harper and Row Publishers, New York, 1976 pp. 309-313
- 4 - Fudenberg H : Basic and Clinical Immunology, 1976, pp. 548-553
- 5 - Glynn LE : Rheumatic fever. In Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ (eds) : Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Malburn. 1975 pp. 1079-1095
- 6 - Gülmezoğlu E : Bağışıklığın Temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınlarından, 1975
- 7 - Mc Carty M : An Adventure in the Pathogenetic Maze of Rheumatic Fever. The J of Infect Dis vol 143 no : 3, 375-384, March 1981
- 8 - Reis GAD, Barcinski MA : Role of macrophage-dependent determinant selection in induction phase of streptococcal carditis. The Lancet Oct II, 777-779, 1980

- 9 - Stollerman GH : Rheumatic Fever. In Braunwald E (ed) : Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto 1980. pp. 1724-1745
- 10 - Stollerman GH : Rheumatic Fever. In Harrison TR (ed) : Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill Book Comp, 1980? pp. 1237-1243
- 11 - Wiggins RC, Cochrane CG : Current Concepts in Immunology, Immun-Complex Mediated Biologic Effects The New England J Med vol 304 no : 9, 518-520 Feb 26, 1981
- 12 - Yoshinoya S, Pope RM : Detection of Immune Complexes in Acute Rheumatic Fever
- 13 - Yu NP, Goodwin FJ : Progress in Cardiology, no : 2, 1973
and Their Relationship to HLA B₂, J Clin Invest vol 65, 136-145, Jan 1980