



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANILI ÇOCUK HASTALARDA
İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN, PROTEİN KARBONİL DÜZEYİ
VE
GLUTATYON REDÜKTAZ, ADENOSİN DEAMİNAZ, ARİL ESTERAZ
PARAOKSANAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Naif KARAASLANLI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kamuran KARAMAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANILI ÇOCUK HASTALARDA
İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN, PROTEİN KARBONİL DÜZEYİ
VE
GLUTATYON REDÜKTAZ, ADENOSİN DEAMİNAZ, ARİL ESTERAZ
PARAOKSANAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Naif KARAASLANLI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kamuran KARAMAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez danışman hocalarım Sn. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a ve Sn. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN'e, eğitimimde büyük emeği geçen bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e, Sn. Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER'e, Sn. Dr. Eyyüp YÜREKTÜRK'e, Sn. Dr. Adnan ERSEÇKİN'e, tezime destek veren Sn Dr. Cihat EROL'a ve ayrıca çok emeği olan diğer hocalarıma,

Bu çalışmada katkıları bulunan Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Halit DEMİR'e ve istatistik çalışmalarında desteğini sunan Sn. Prof. Dr. Halil İbrahim TANBOĞA'ya

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yandal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan ve akademik gelişimime katkı sağlayan herkese içtenlikle teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana desteğini ve emeğini esirgemeyen sevgili anneme, babama, aileme, eşim Gönül KARAASLANLI'ya ve bana yaşam kaynağı olan çocuklarıma sonsuz teşekkürler...

Dr. Naif KARAASLANLI

ÖZET

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANILI ÇOCUK HASTALARDA İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN, PROTEİN KARBONİL DÜZEYİ VE GLUTATYON REDÜKTAZ, ADENOSİN DEAMİNAZ, ARİL ESTERAZ PARAOKSANAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı akut romatizmal ateşi (ARA) olan hastalarda oksidatif stresin (OS) rolünü, antioksidanların seviyelerini ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkisini araştırmayı içerir. Akut romatizmal ateş tanılı çocuk hastalarda akut atak sırasında oksidatif stres parametresi olan iskemik modifiye albümin, protein karbonil düzeyi ve glutatyon redüktaz, adenosin deaminaz, aril esteraz ve paraoksanaz aktiviteleri incelendi. Ayrıca, akut romatizmal ateş tanısı konulmuş çocuk hastaların demografik özellikleri, ekokardiyografik bulguları ile klinik ve laboratuvar bulguları prospektif olarak incelendi.

Yöntem: Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya Temmuz 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği ve Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 2-18 yaş arasında akut romatizmal ateş tanısı alan toplam 72 hasta dahil edildi. Hastalardan tanı anında kan örnekleri alınarak iskemik modifiye albümin, protein karbonil düzeyi ve glutatyon redüktaz, adenosin deaminaz, aril esteraz ve paraoksanaz aktiviteleri çalışıldı. Kontrol grubu olarak, eş zamanlı Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, aynı yaş ve cinsiyetteki herhangi bir hastalığı olmayan çocuklar seçildi. Biyokimyasal parametreler serum örnekleriyle belirlendi. İskemik modifiye albümin, protein karbonil düzeyi ve glutatyon redüktaz, adenosin deaminaz, aril esteraz ve paraoksanaz aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi.

Bulgular: Hasta grubu yaş ortalaması 12.44 ± 3.15 iken kontrol grubunda ortalama yaş 11.8 ± 3.5 olup gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). 72 hastanın 50'inde (%69.5) kardit saptandı. Bu 50 hastanın 4'ünde (%5.6) eklem bulguları olmaksızın izole kardit mevcuttu. 46 (%63.9) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği mevcuttu. Karditli hastaların 25'ü (%50) hafif kardit, 16'sı (%2) orta kardit ve 9'u (%18) ağır kardit idi. Kardit saptanan toplam 50 olguda en sık mitral kapak tutulumu gözlemlendi. 46 (%92) hastada mitral yetersizlik saptandı. İkinci sıklıkta olan aort kapak tutulumu 27 (%54) hastada gözlemlendi. 21 (%43) hastada mitral ve aort kapak tutulumu birlikteliği belirlendi. Grupların oksidan ve

antioksidan değerlerine bakıldığında; İMA, ADA ve PKD hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı($p<0.05$). GR, ARE ve PON-1 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$). Vücut ağırlığıyla PON-1 arasında anlamlı korelasyon saptadık($p=0.034$). Kreatin ve PON-1 arasında korelasyon bulduk($p=0.034$). İMA, PKD, ARE, ADA, PON-1 ve GR ile artrit ve kardit arasında bir ilişki saptayamadık.

Sonuç: Akut romatizmal ateşte oksidatif stresin arttığını, antioksidanların da azaldığını belirledik. ARA tanılı hastalarda oksidatif stres biyobelirteci olan İMA, ADA ve PK düzeyini anlamlı yüksek saptadık. GR, ARE ve PON-1 düzeylerini ise anlamlı düşük saptadık. ARA tanılı hastalarda prooksidan enzimlerinin artması, ARA patofizyolojisinin açıklamasında bir belirti olarak kabul edilebileceğini belirttik. Çalışmamızda ARA'nın değerlendirilmesinde PKD ve İMA'nın biyobelirteç olarak mevcut diğer teşhis araçları ile birlikte, ARA tanılı hastaları kontrol grubundan ayırmada destekleyici “Tanı Testi” olarak kullanılabileceğini gördük. Bulgularımız aynı zamanda ARA tanılı hastalarında enzim aktivitelerinde değişiklik olduğunu saptadık ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterdi. ARA tanılı hastalarda oksidatif stres ve antioksidanlarla ilgili daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, oksidatif stres, antioksidan, iskemik modifiye albümin, protein karbonil düzeyi, glutatyon redüktaz, adenozin deaminaz, aril esteraz, paraoksanaz, ekokardiyografi.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ISCHEMIC MODIFIED ALBUMIN, PROTEIN CARBONYL LEVEL AND AND GLUTATHIONE REDUCTASE, ADENOSINE DEAMINASE, ARYL ESTERASE AND PARAOXANASE ACTIVITIES IN CHILD PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER

Aims: The aim of this study is to investigate the role of oxidative stress (OS) in patients with acute rheumatic fever (ARA), the levels of antioxidants and its relationship with disease progression. Ischemic modified albumin, protein carbonyl level and glutathione reductase, adenosine deaminase, aryl esterase and paraoxanase activities which are oxidative stress parameters, were investigated in pediatric patients with acute rheumatic fever. In addition, demographic characteristics, echocardiographic findings, and clinical and laboratory findings of pediatric patients diagnosed with acute rheumatic fever were prospectively investigated.

Methods: This study is a prospective study. A total of 72 patients diagnosed with acute rheumatic fever between the ages of 2 and 18 who applied to Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Pediatric Cardiology Polyclinic and General Pediatrics Polyclinic between July 2021 and February 2022 were included. Ischemic modified albumin, protein carbonyl level and glutathione reductase, adenosine deaminase, aryl esterase and paraoxanase activities were studied by taking blood samples from the patients at the time of diagnosis. As the control group, children of the same age and gender who applied to the Pediatric Cardiology Polyclinic simultaneously without any disease were selected. Biochemical parameters were determined with serum samples. Ischemic modified albumin, protein carbonyl level and glutathione reductase, adenosine deaminase, aryl esterase and paraoxanase activities were determined spectrophotometrically.

Findings: While the mean age of the patient group was 12.44 ± 3.15 , the mean age of the control group was 11.8 ± 3.5 , and there was no significant difference between the groups ($p > 0.05$). Carditis was detected in 50 (69.5%) of 72 patients. Of these 50 patients, 4 (5.6%) had isolated carditis without joint findings. In 46 (63.9%) patients, arthritis and

carditis coexisted. Of the patients with carditis, 25 (50%) had mild carditis, 16 (2%) moderate carditis, and 9 (18%) severe carditis. Mitral valve involvement was most common in 50 cases with carditis. Mitral regurgitation was detected in 46 (92%) patients. Aortic valve involvement, which is the second most common, was observed in 27 (54%) patients. The association of mitral and aortic valve involvement was determined in 21 (43%) patients. Considering the oxidant and antioxidant values of the groups; IMA, ADA, and PKD were significantly higher rates in the patient group than in the control group. ($p<0.05$) GR, ARE and PON-1 significantly lower rates were found in patient groups compared to the control group ($p<0.05$). We found a significant correlation between body weight and PON-1. ($p=0.034$) We found a correlation between creatine and PON-1. ($p=0.034$) We could not detect a correlation between IMA, PKD, ARE, ADA, PON-1 and GR and arthritis and carditis.

Results: We determined that oxidative stress increased and antioxidants decreased in acute rheumatic fever. We found significantly higher levels of IMA, ADA, and PKD, which are oxidative stress biomarkers, in patients with ARF. We found significantly lower GR, ARE and PON-1 levels. We stated that the increase in prooxidant enzymes in patients with ARA can be considered as a symptom in the explanation of the pathophysiology of ARA. In our study, we saw that PKD and IMA can be used as a supportive “Diagnostic Test” in the evaluation of ARF, together with other diagnostic tools available as biomarkers, in differentiating ARF patients from the control group. Our findings also detected changes in enzyme activities in patients with ARA and showed the need for clinical studies.

Keywords: Acute rheumatic fever, Ischemic modified albumin, protein carbonyl, glutathione reductase, adenosine deaminase, aryl esterase, paraoxanase, echocardiography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞVE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji	7
2.4. Patogenez	8
2.4.1. Streptokokal virulans faktörler	9
2.4.2. Genetik yatkınlık	11
2.4.3. İmmünyanıt ve doku hasarı	11
2.5. Klinik	13
2.5.1. Major bulgular	15
2.5.1.1. Kardit	15
2.5.1.2. Artrit	17
2.5.1.3. Sydenham koresi	19
2.5.1.4. Subkutan nodüller	19
2.5.1.5. Eritema marjınatum	20
2.5.2. Minor bulgular	20
2.5.2.1. Artralji	21
2.5.2.2. Ateş	21
2.5.2.3. PR uzaması	21
2.5.2.4. Akut faz reaktanlarında artış	21
2.5.2.5. Destekleyici bulgular	22
2.5.2.6. Ek bulgular	22
2.5.3. Tanı	23
2.5.4. Ayırıcı tanı	23

2.6. Tedavi	25
2.6.1. GrupA streptokok enfeksiyonunun tedavisi	26
2.6.2. Antienflamatuvar tedavi	26
2.6.3. Sydenam koresi tedavisi	27
2.6.4. Endokardit profilaksisi	28
2.6.5. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi	28
2.6.6. Kalp yetmezliği kontrolü	28
2.6.7. Takip	28
2.7. Profilaksi	29
2.7.1. Primordiyal profilaksi	29
2.7.2. Primer profilaksi	29
2.7.3. Sekonder profilaksi	30
2.8. Prognoz	32
2.9. Ekokardiyografi	33
2.10. Serbest Radikaller	33
2.10.1. Reaktif oksijen türleri (ROT)	34
2.10.2. Serbest radikal çeşitleri	35
2.10.3. ROT'un fizyolojik fonksiyonları	36
2.10.4. ROT tayini	37
2.11. Oksidatif Stres (OS)	37
2.11.1. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar	38
2.11.2. Oksidatif DNA hasarı	40
2.11.3. Oksidatif hasarın proteinlere etkisi	40
2.11.3.1. Protein karbonil	41
2.11.3.2. İskemik modifiye albümin	42
2.12. Antioksidanlar	42
2.13. Antioksidan Enzim Savunma Sistemleri	44
2.13.1. Endojen (doğal) antioksidanlar	45
2.13.2. Eksojen antioksidanlar	46
2.14. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemi	48
2.14.1. Glutasyon redüktaz (GR) önemi	48
2.14.2. Aril esteraz (ARE) önemi	49
2.14.3. Paraoksonaz (PON1) önemi	49
2.14.4. Adenozin deaminaz (ADA) önemi	50

3. MATERYAL VE METOD	52
3.1. Ekokardiyografi	52
3.2. Yöntem	53
3.3. Analiz Metodları	53
3.3.1. İskemik modifiye albumin (İMA) düzeyi tayini	53
3.3.2. Protein karbonil (PKD) düzeyi tayini	53
3.3.3. Glutasyon redüktaz (GR) aktivitesi tayini	54
3.3.4. Adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi tayini	54
3.3.5. Aril esteraz (ARE) aktivitesi tayini	55
3.3.6. Paraoksanaz (PON-1) aktivitesi tayini	55
3.4. İstatistik analiz	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	80

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltma	Açıklama
AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ADA	: Adenozin Deaminaz
AGBHS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar
AFR	: Akut Faz Reaktanları
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AGES	: İleri Glikooksidasyon Son Ürünleri
ALES	: İleri Lipooksijenaz Son ürünler
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMP	: Adenin Monofosfat
ARA, AFR	: Akut Romatizmal Ateş
ARE	: Aril Esteraz
AST	: Aspartat Aminotransferaz Enzimi
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
A-V	: Atriyoventriküler
BHA	: Bütillenmiş Hidroksianisol
BHT	: Bütillenmiş Hidroksitolüen
CAT	: Katalaz
CK	: Kreatin Kinaz
Cl	: Klor
Cu	: Bakır
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DNPH	: Dinitrofenil Hidrazin
EBV	: Epstein Bar Virüsü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESH, ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ	: Elektron Taşıma Zinciri
Fe	: Demir
GAS	: Grup A Streptokoklar
GAPDH	: Gliser Aldehit Fosfat Dehidrogenaz
GPx, GSHPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSHST	: Glütasyon S Transfer
GSSG	: Yükseltgenmiş Glutasyon (Glutasyon Disülfid)
GR	: Glutasyon Redüktaz
HDRP	: Hidroksipürin Ribonükleozid
HLA	: Human Lökosit Antijen
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit

HCl	: Hidroklorik Asit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
İL	: İnter Lökin
İM	: İnter Müsküler
İMA	: İskemik Modifiye Albumin
IVSD	: İnterventriküler Septum Çapı
K	: Potasyum
KTA	: Kalp Tepe Atımı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kDa	: Kilodalton
KY	: Kalp Yetmezliği
LOO_	: Lipid Peroksil Radikali
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LA	: Sol Atriyum
LVedD	: Sol Ventrikül Diyastolik Çapı
LVesD	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
LVpWD	: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
ml	: Mililitre
µl	: Mikrolitre
M	: Molar
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
µM	: Mikromolar
MDA	: Malondialdehit, Malondialdehit Asit
MY	: Mitral Yetersizlik
mIU	: Mili-internasyonal Ünite
Mn-SOD	: Mangan Süperoksit Dismutaz
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
N	: Azot
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
NO	: Nitrik Oksit
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO₂	: Nitrojen Dioksit
NSAII	: Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar
PO	: Per Oral
PON-1	: Paraoksanaz
O₂	: Oksijen
OH	: Hidroksil
OS	: Oksidatif Stres
°C	: Santigrad Derece Sıcaklığı
PKD	: Protein Karbonil Düzeyi
RNT	: Reaktif Azot Türleri
PSRA	: Poststreptokokal Reaktif Artrit
R	: Alkil
RO	: Alkosil
RO₂	: Peroksil
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
rpm/dk	: Devir/dakika

SKB	: Sistolik Kan Basıncı
Se	: Selenyum
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TBHQ	: Tersiyer Butil Hidrokino
TCA	: Trikloroasetik Asit Çözeltisi
Ü	: Ünite
UV	: Ultraviyole
U/L	: Ünite/litre
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
VA	: Vücut Ağırlığı
Vt	: Toplam hacim
Vö	: Örnek Hacim
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Proteini 1
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Grup A streptokokların hücre duvarı bileşenleri	8
Şekil 2.	Akut romatizmal ateş patogenezi.	9
Şekil 3.	GAS hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik.	10
Şekil 4.	Enzim düzeyleri karşılaştırılması.	62
Şekil 5.	Hemogram değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon.	63
Şekil 6.	Biyokimyasal değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon.	64
Şekil 7.	Demografik değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon .	65
Şekil 8.	EKO değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon .	66



TABLÖLARDİZİNİ

Tablo 1.	Akut romatizmal ateş insidans çalışmaları	5
Tablo 2.	Ülkemizde AR Ainsidansı içiny apılan çalışmalar	6
Tablo 3.	2015 Modifiye Jones Kriterleri	14
Tablo 4.	Akut romatizmal ateş ayırıcı tanı	24
Tablo 5.	Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar	25
Tablo 6.	Kore ayırıcı tanısı	25
Tablo 7.	Akut romatizmal ateş primer profilaksi	30
Tablo 8.	Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi	31
Tablo 9.	Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi süreleri	32
Tablo 10.	Enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar	46
Tablo 11.	Grupların tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları	57
Tablo 12.	Hasta grubunda eklem tutulum şekli ve dağılımı	57
Tablo 13.	Kardit saptanan hastalarda kardit tipleri	58
Tablo 14.	Kardit saptanan hastalarda kapak tutulum dereceleri	58
Tablo 15.	EKO bulguları	58
Tablo 16.	Hasta grubunun laboratuvar değerleri	59
Tablo 17.	İzole kardit olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırma	60
Tablo 18.	ARA Artrit+Kardit olanlar ile olmayanlar arasında karşılaştırma	60
Tablo 19.	ARA Artrit olanlar ile olmayanlar arasında karşılaştırmada	60
Tablo 20.	Enzim düzeyleri	61
Tablo 21.	ARA ve kontrol grupları arasında PKD, GR, IMA, ADA, ARE ve PON-I seviyeleri	61
Tablo 22.	MY dereceleri ile enzimler arasındaki ilişki	67
Tablo 23.	AY dereceleri ile enzimler arasındaki ilişki	67
Tablo 24.	EKO'nun normal olup olmasına göre enzimler düzeyleri	67
Tablo 25.	Artrit olup olmasına göre enzimler düzeyleri	68
Tablo 26.	Artrit+kardit olup olmasına göre enzimler	68
Tablo 27.	İzole kardit olup olmasına göre enzimler düzeyleri	68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk döneminde görülen Akut Romatizmal Ateş sonradan ortaya çıkan kazanılmış kalp hastalıklarının en sık nedenidir. A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) sebep olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen ve çok sayıda sistemi etkileyerek mortalite ve morbiditeye yol açan bir hastalıktır(1,2). Dünyanın her yerinde görülmesine rağmen toplumların sosyoekonomik düzeylerine göre görülme oranları farklıdır. Gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalırken az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en sık sebebinin oluşturmaktadır(3). ARA duyarlı bireylerde AGBHS'nin neden olduğu tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş tonsillofarenjitinden sonra gelişen non-süpüratif bir komplikasyonu olup en sık 5-15 yaş arasında görülmektedir. Hastalık kalp, eklemler, beyin, deri, deri altı bağ dokusu ve damarları etkiler. ARA konnektif dokunun kollajen liflerinde hasara neden olur. Genellikle subakut veya kronik seyreder. Kalp kapakçıklarında fibrozis yaparak valvüler kalp hastalığına sebep olan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır(1,2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre Akut romatizmal ateş (ARA) ve Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) ülkemiz dâhil gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 16 milyon RKH bulunmaktadır. Her yıl 500.000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300.000 yeni RKH ortaya çıkmakta ve 233.000 kişi ARA ya da RKH nedeni ile kaybedilmektedir. Bu istatistiki veriler ARA'nın yurdumuzunda içinde olduğu gelişmekte olan ülkelere halen önemli bir hastalık ve ölüm sebebi olduğunu göstermektedir. Bu da hastalığın önemini ortaya koymaktadır(4,7).

Akut romatizmal ateş tedavi edilmediği veya yetersiz tedavi edildiği zaman RKH gelişebilir. RKH gelişmekte olan ülkelere çocuklarda ve genç erişkinlerde doğumsal olmayan kalp hastalıklarının en sık nedenidir(8,10). ARA ve RKH patogeneğinde sorumlu faktörler arasında geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu, immünite, genetik faktörler ve enflamasyon yer almaktadır. Literatürde ARA ve RKH ile genetik faktörler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği birçok sayıda çalışma bulunmaktadır(11,14).

Serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri (ROT) normal olarak hücresel metabolizma sırasında üretilen ürünleridir. Düşük düzeylerde biyolojik fonksiyonlar ve

enzimatik reaksiyonlar için gereklidirler. Serbest radikaller, son yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan oldukça kararsız yapılardır. Nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipidler gibi moleküllere zarar verme eğilimindedirler(15). Bu zararlara karşı organizmalar serbest radikallerin veya ROT'un zararlarını azaltacak antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. ROT üretimi ile vücudun antioksidan sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan bozulma durumuna "oksidatif stres" olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres, yaklaşık 50 kadar hastalık patogeneziyle ilişkilendirilmiştir(16).

Serbest radikaller ile antioksidanlar arasında bir denge vardır. Dengenin serbest radikal leyhine bozulması durumunda hücre organelleri membrandaki lipid ve protein yapısı bozulması sonucunda DNA hasarı oluşur(17). Serbest radikaller pekçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Bu hastalıklardan en önemlilerinden biride romatizmal hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavilerinde serbest radikal oluşumunu önleyen ilaçlar ve antioksidanlar kullanılmaktadır(18,20). Romatoid artrit tanılı hastalar da hastalığın aktivitesi ile antioksidan denge arasındaki ilişki araştırılmış. Buna karşılık akut romatizmal ateş tanılı hastalarda bu ilişki yeterince sorgulanmamıştır(19,20).

Oksidasyon maddenin içinde bulundurduğu elektron veya hidrojenlerin alınıp okside edici moleküle transfer olduğu kimyasal reaksiyondur. Bu reaksiyonun sonucunda serbest radikal oluşumu gerçekleşir. Oluşan bu serbest radikaller hücre organelleri, membrandaki lipid ve protein yapısını bozması sonucunda gelişen DNA hasarına neden olduklarından hücre fonksiyonun bozulmasına veya ölümüne neden olurlar. Antioksidanlar ise oksidasyonu engelleyen moleküllerdir. Antioksidan moleküller serbest radikalleri ortadan kaldırarak oluşabilecek zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını kendilerini oksitleyerek gerçekleştirirler(21).

Literatür taramalarında günümüzde kardiyak harabiyet ve fibrozis üzerine yapılan birçok bilimsel çalışma bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda oksidatif stres belirteci olan iskemik modifiye albumin düzeyi ile kardiyak etkilenme arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ayrıca eritrosit, karaciğer, beyin ve böbrek dokusu örneklerinde antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilen protein karbonil düzeyi ve glutatyon redüktaz, adenoazin deaminaz, aril esteraz ve paraoksanaz aktivitelerini inceledik. Bu biyolojik parametrelerin ARA tanılı hastalarda etkilerinin ortaya konulması bilimsel çalışmalar için

önem taşımaktadır. ARA tanısı alan hastalarda bu parametrelerin düzeyine bakılabilmesi ve hastalığın tedavisine antioksidanların da eklenebilmesi önem arz edebilir.

Bu çalışma akut romatizmal ateş (ARA) hastalarında oksidatif stresin (OS) rolünü, antioksidanların düzeyini ve hastalık ile ilişkisini araştırmayı amaçladı. Akut romatizmal ateş tanılı çocuk hastalarda iskemik modifiye albümin, protein karbonil düzeyi ve glutatyon redüktaz, adenozin deaminaz, aril esteraz ve paraoksanaz aktiviteleri incelendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

A grubu Beta hemolitik streptokok (AGBHS) türlerinin sebep olduğu üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra gelişen otoimmün bir hastalıktır. Önemli bir morbidite ve mortaliteye sebep olsa da asıl sorun klinik ve toplum sağlığını etkileyen ve geç dönemlerde kalp kapakçıklarını hasara uğratması ile gelişen romatizmal kalp hastalığıdır (RKH)(1). ARA kalbi, eklemleri, beyni, cilt, cilt altı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar(22). ARA`te asıl sorun hastalığın sekeli olarak gelişen ve genç erişkinleri etkileyen romatizmal kalp hastalığıdır(22).

2.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde son yıllarda hayat koşullarının giderek iyileşmesi, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerine kolay ulaşılması sayesinde hastalığın erken dönemde tanınmasını sağladı. Bu sayede erken penisilin tedavisi ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılmasıyla ARA insidansı azalmıştır(2,3). Akut romatizmal ateş ve RKH sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumların hala önemli bir hastalıklarıdır. Gelişmekte olan ülkelerde GAS`ın neden olduğu ARA, RKH, glomerülonefrit ve invaziv enfeksiyonlar gibi ciddi hastalıklar yaklaşık 33 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir(23). Elli yaş altı insanlarda kalp damar hastalıklarının sebep olduğu ölümlerin en önemli nedenidir(6). Dünya nüfusunun büyük kısmını oluşturan gelişmekte olan ülkelerde hala KVS`in morbidite ve mortalitesinin en önemli sebebi ARA ve RKH`dır.

ARA insidansı dünya genelinde 19/100.000 olarak kabul edilmektedir(24). Bu oran Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri`nde (ABD) 0,5-3,1/100.000 olarak bildirilmiştir(25). Son dönemlerde yapılan bazı çalışmalarda hastalığın sık görüldüğü Fiji ve Hindistan`da ARA insidansı 20/100.000`in altında saptanmıştır(26,27). Gelişmiş ülkelerin geri kalmış bölgelerinde Avustralya Aborjinlerinde 100.000`de 351 Yeni Zelanda`da Maoriler ve Pasifik adalarındaki yerlilerde 100.000`de 80-100`e kadar ARA sıklığı çıkmaktadır(28,29). Bir çalışmada Avustralya`da 1997-2010 yılları arasında 5-14 yaş

arasındaki yerli çocuklarda ARA insidansı 194/100.000 olarak yayınlanmıştır(30). Günümüzde, Avustralya dünyadaki kayıtlı en yüksek ARA ve RKH oranlarına sahip ülkedir(31). Hastalığın sık görüldüğü Afrika ve Asya ülkelerinde yeterli veri olmamasından dolayı dünya geneli gerçek insidansı belirtmek mümkün değildir. ARA insidansı ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar Tablo 1’de gösterilmiştir(32,34).

Tablo 1.Akut romatizmal ateş insidans çalışmaları

Araştırmacılar	Ülke-Bölge	Yıllar	Sıklık
Steer ve ark. (2009)	Fiji	2005-2007	15,2/100.000
Vinker ve ark. (2010)	İsrail	2000-2005	7,5/100.000
Breda ve ark.(2012)	İtalya	2000-2009	4,1/100.000
Milne ve ark.(2012)	YeniZelanda	2000-2009	Genel:17,2/100.000 Maori:40,2/100.000 Pasifik:81,2/100.000Diğerleri: 2,1/100.000
Lawrence ve ark.(2013)	Avustralya	1997-2010	194/100.000
Kumar ve ark.(2014)	Hindistan	2002-2009	8,7/100.000
Beaudoin ve ark.(2015)	AmerikanSamoa	2011-2012	150/100.000
Fauchier ve ark.(2015)	FransızGüney PasifikAdası	2005-2013	112/100.000
Corsenac ve ark.(2016)	YeniKaledonya	2012-2013	131/100.000
Kocevar ve ark.(2017)	Slovenya	2008-2014	1,25/100.000

Dünya genelinde RKH’nin yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmada (1990–2015) ARA görülme oranlarında azalmaya bağlı olarak RKH oluşmasında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir. Dünyada 1990 yılında RKH mortalite oranı 9,2/100.000 iken, 2015 yılında 4,8/100.000’e kadar gerilemiştir(25).

ARA en sık 5-15 yaş arasında görülmesi ile birlikte 2 yaş ile 65 yaş arasında da görüldüğü bildirilmektedir. Streptokokkal enfeksiyonların en fazla okul çağı çocuklarında görülür ve 8-9 yaşlarında pik yapmaktadır. RKH genellikle ARA ataklarının tekrarlaması ile gelişse de RKH’ı ilk atakta da gelişebilir. RKH sıklığı yaş ile birlikte artar ve 25-34 yaşları arasında en sık görülür. Çocukluk döneminde kardiyak tutulumu genellikle MY şeklindedir ve yaş arttıkça yerini MS almaktadır(3,36,38).

ARA her ırk ve etnik grupta görülebilmekle birlikte toplumun %3-6’sının ARA’ya duyarlı olduğu düşünülmektedir. En önemli risk etmeni yoksulluk olduğu gibi yatılı okul ve

kışlar gibi toplu yaşanan yerlerde ve aynı yerde yaşayan kişi sayısı arttığında etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da artacağından daha sık ARA görülmektedir. ARA Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha çok görülür(3,39).

Ülkemizdeki ARA insidansı belirlemeye yönelik çalışmalar daha çok bölgesel yapılan çalışmaların verilerini yansıtmaktadır (Tablo 2). Ülkemizde RKH sıklığı Ankara’da 1974’de yapılan çalışmada 660/100.000; Saraçlar ve ark. Ülkemizde 1972-1976 yıllarında yaptıkları çalışmada 20/100.000; Beyazova ve ark. Ülkemizde 1970-1973 tarihlerinde yaptıkları çalışmada 56.6/100.000 ve bu ekibin 15 yıl sonra yaptıkları çalışmada 36.7/100.000 bulmuşlardır. Tokel ve ark.’nın yaptığı çalışmada 1980-1984 ve 1985-1989 yılları arasında ARA sıklığı sırasıyla 28,3/100.000 ve 46/100.000 olarak bulmuşlardır. Örün ve ark.’nın Ankara’da 30 yıllık dönemde ARA sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada; 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak saptanmıştır. Karademir ve ark. Ankara’da 1990-1992 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada 107.7/100.000 tespit edilmiş ve bu bölgede daha önce yapılan 1980- 1984’te 28.3/100.000, 1985-1989 yıllarında 46/100.000 çalışmalardaki ARA insidansına göre belirgin artış oluşu görülmüştür. 1999’da Olguntürk ve ark. Tarafından yapılan çalışmada 73/100.000’e düştüğü ve kümülatif prevalans hızının ise 3.7/1000 e düştüğü bildirilmiştir(40,42). Son olarak Kayseri’de yapılan bir çalışmada, İç Anadolu Bölgesi’nde ARA insidansı 7,4/100.000 bulunmuştur(43).

Tablo 2. Ülkemizde ARA insidansı için yapılan çalışmalar

Araştırmacılar	Şehir	Yıl	Sıklık
Saraçlar ve ark.	Ankara	1972-1976	20/100 000
Beyazova ve ark.	Ankara	1970-1973 1985-1988	56,5/100 000 36,7/100 000
Tokel ve ark.	Ankara	1980-1984 1985-1989	28,3/100 000 46/100 000
Karademir v e ark.	Ankara	1990-1992	107,7/100 000
Örün ve ark.	Ankara	1980-1989 1990-1999 2000-2009	37,6/100 000 60/100 000 21/100 000
Narin ve ark.	Kayseri	1998-2011	7,4/100 000

Son yayınlarda RKH'nin toplumlara göre risk düzeyleri belirlenmiştir. Okul çağında ARA sıklığı $<2/100000$ iken, tüm yaşlara bakıldığında RKH görülme sıklığı $<1/1000$ olan topluluklar düşük riskli; diğerleri ise orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır(5). Son olarak düzenlenen Jones Kriterlerine göre Türkiye orta ve yüksek riskli grupta yer almaktadır.

ARA/RKH kontrolünün önündeki engeller arasında, uzman personelin yetersizliği, sağlık personeli dahil hastalar ve insanların ARA/RKH bilgisinin yetersiz olması ve yerli nüfusun yüksek hareketliliği sayılabilir(31). ARA ve RKH potansiyel sağlık ve ekonomik yükünün fazla olması hastalığı tetikleyen streptokokal enfeksiyonları önlemek için güvenli, etkili ve maliyeti uygun aşılar içerebilecek daha etkili önlemlere ihtiyaç duyulmaktadır(44).

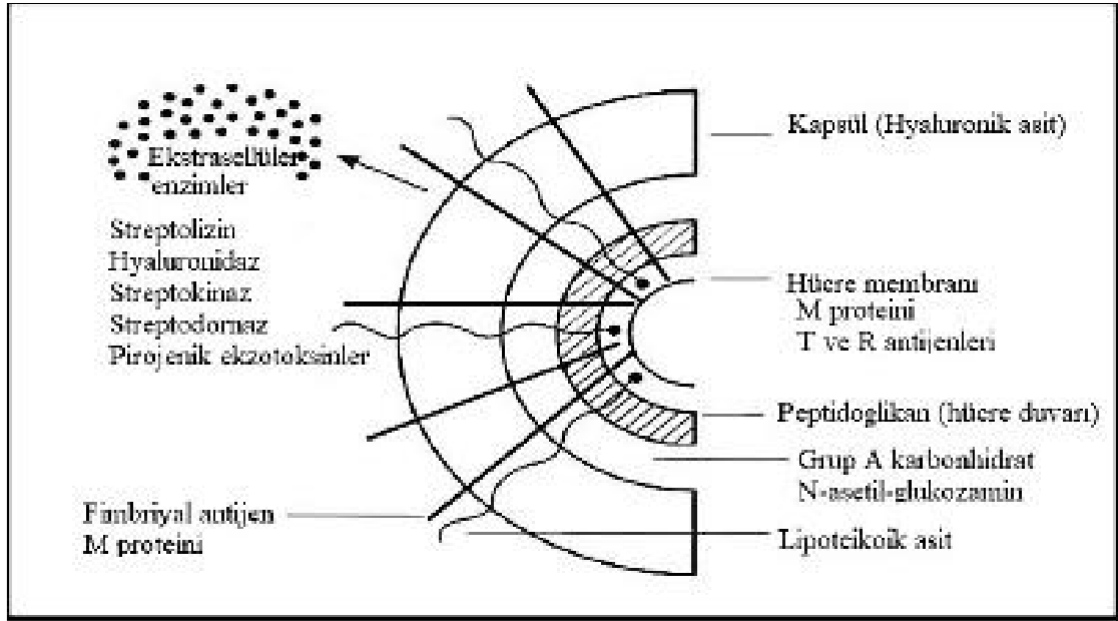
2.3. Etiyoloji

ARA'nın gelişmesinde AGBHS (*S. Pyogenes*) merkezi bir rol oynar. Hastalığın gelişiminde duyarlı bir konakçı ve konakçının otoimmün cevabı rol alır(45). Antistreptokokal antikor artışı romatizmal ateşe eşlik eder. Streptolisin O'ya karşı oluşan antikorlar streptokok enfeksiyonu geçirilmiş olduğunu gösterir. Romatizmal ateşin gelişmesindeki büyük risk GAS enfeksiyonuna karşı geliştirilen immün cevap ile ilişkilidir(46).

Streptokokların hücresel yapısı olarak dışında hücre duvarı ve onun altında sitoplazmik zar yer almaktadır. Ayrıca hücre duvarının dış yüzeyinde bakteriyi fagositozdan koruyan hyaluronik asit yapısında bir kapsül bulunmaktadır. Hücre duvarının yapısı içten dışa; (i) peptidoglikan, (ii) polisakkarit veya grup spesifik karbonhidrat ve (iii) en dış tabakada protein yapı olmak üzere üç bölüm içerir. Hücre duvarının esas yapısını peptidoglikan tabaka oluşturmaktadır. Diğer gram pozitif bakterilerden farklı olarak GAS'larda peptidoglikan tabaka A grubuna özgü üç tip antijen (N-asetilglukozamin, N-asetil muramik ve oligopeptid) içermektedir (Şekil1)(46).

AGBHS kanlı jelöz besiyerinde eritrositleri tam olarak hemolize eder. Lancefield Streptokokları A'dan V'ye kadar sınıflandırmıştır. AGBHS bu sınıflamada I ve J sınıflarının hariç olduğu 20 serolojik gruptan biridir(47). A grubu streptokoklara bağlı gelişen boğaz

enfeksiyonları sonrası immün yanıt ile ARA görülmekle birlikte diğer boğaz enfeksiyonu yapan C ve G grubu streptokoklarda ARA görülmemektedir(48). Tedavi edildiklerinde bile GAS farenjiti olgularının yaklaşık %10'unda GAS'lar boğazda kalmaktadır(49). GAS grubunda yer alan *S.pyogenes* çocukluk yaş gurubunda bakteriyel enfeksiyonların yaklaşık %90'ından sorumlu tutulmaktadır(50).



Şekil 1. Grup A streptokokların hücre duvarı bileşenleri.

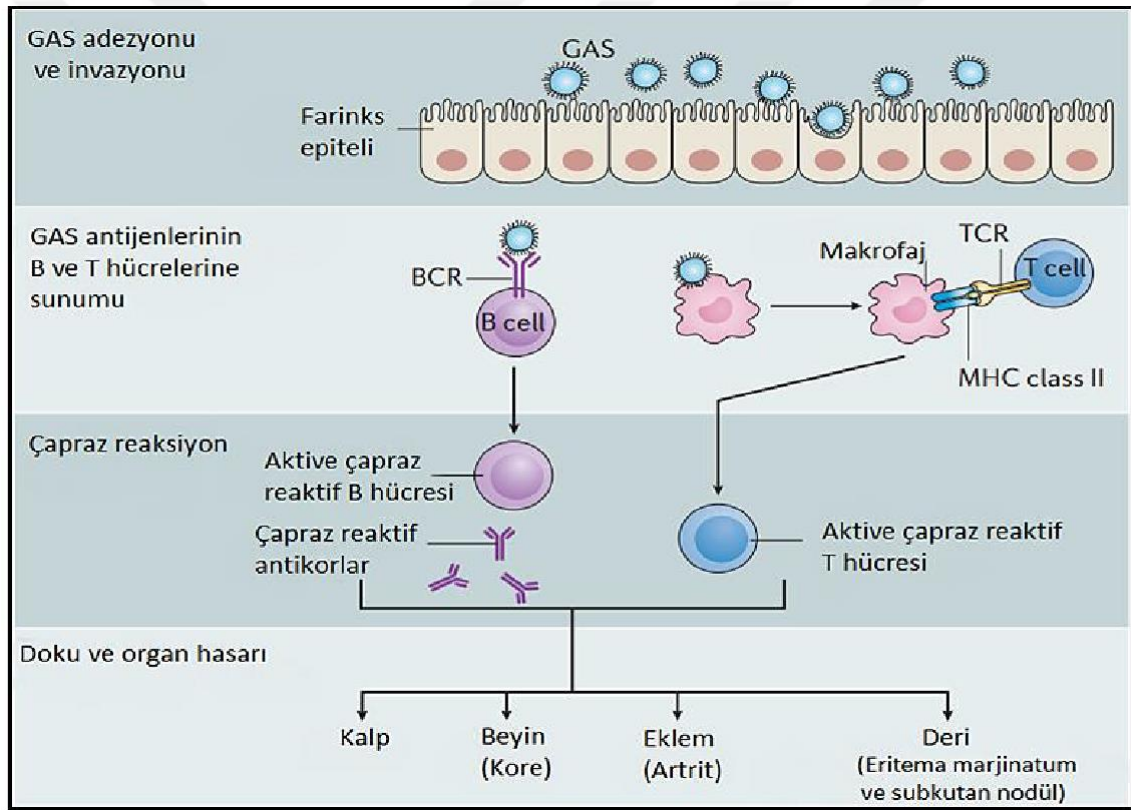
GAS ARA ve boğaz enfeksiyonu dışında impetigo, kızıl, pnömoni, sepsis gibi farklı hastalıklara sebep olmaktadır(46). Streptokoksik cilt enfeksiyonları olarak görülen impetigo ve piyoderma sonrasında ARA geliştiği gösterilememiştir(47).

2.4. Patogenez

Akut romatizmal ateş oluşmasında rol oynayan patolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Streptokokal farenks enfeksiyonu genetik olarak duyarlı bireylerde moleküler doku benzerliğinin olması hasarın oluşmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(51).

AGBHS farenjiti sonrası uyumsuz bir immünolojik cevap olarak akut romatizmal ateş ortaya çıkar. ARA patogenezinde mikroorganizmaya ve konakçıya ait faktörlerine karşı

uyumsuz bir immün cevap ile ilgili kuramlar öne sürülmüştür. AGBHS enfekte olan kişilerin tamamında hastalık oluşmamaktadır bu da ARA gelişmesi için konakçıya ait faktörlerin hastalık gelişiminde etkili olduğu düşündürmektedir. Patogenez tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kabul gören teori GAS farenks enfeksiyonu ile tetiklenen immün yanıt sonucu; (i) streptokokkal antijenler tarafından B lenfositlerin uyarılması, (ii) antistreptokokkal antikorların oluşumu, (iii) kardiyak sarkolemmal antijenler ile çapraz reaksiyon ile immün kompleksler oluşumu ve (iv) kardiyak ve valvüler inflamatuvar yanıtın oluşmasını içerir (Şekil 2) (52,56). ARA patogenezinde streptokokların virülans faktörleri, genetik yatkınlık, anormal immün cevap ve doku hasarı rol oynamaktadır.



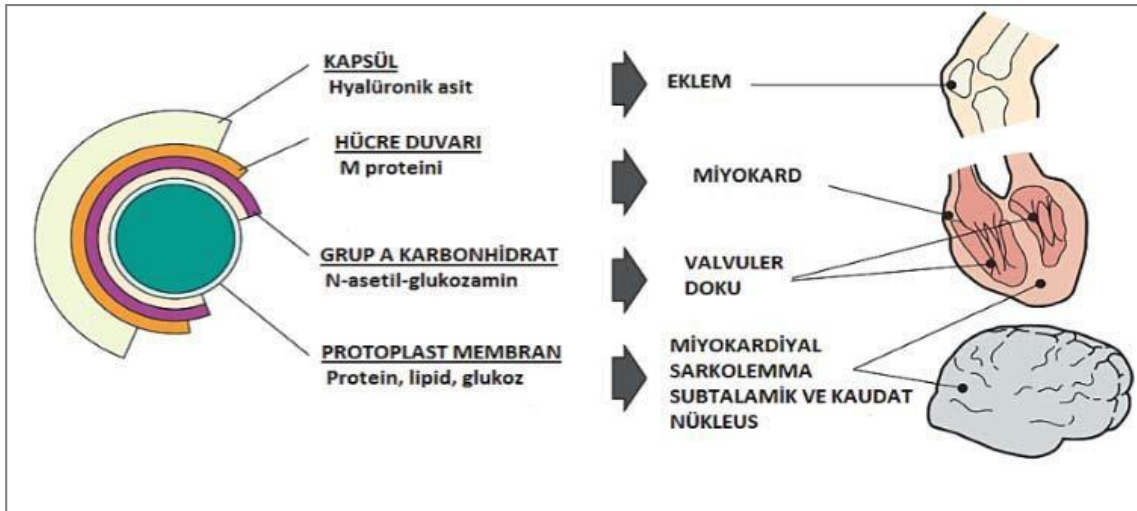
Şekil 2. Akut romatizmal ateş patogenezi.

2.4.1. Streptokokal virülans faktörler

Artmış ARA insidansı ile bazı GAS suşlarının neden olduğu tonsillofarenjit arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu suşlar genellikle M proteininden zengin yoğun kapsülle

çevrenmiş olup, iri, mukoid koloniler oluşturan ve romatojenik olarak tanımlanırlar(57). M proteinlerine göre AGBHS'lar 80'den fazla serotipe ayrılır(47). Hastalıkta sık karşılaşılan romatojenik GAS suşları; M 1, 3, 5, 6, 18, 19 ve 24'dür(57). Bu serotipler arasında ise en sık görülen M5 tipidir(48). M proteini GAS'ın farinks epitel hücrelerine tutunmasını sağladığı gibi aynı zamanda fagositozu engeller ve oluşan antikorları nötralize eder. M proteini konakçının dokusunu hedef alarak immün sistem aktivasyonuna neden olur(58).

GAS hücre bileşenleri olan proteinler ile konak dokularının proteinleri arasında moleküler benzerlik sonucu çapraz reaksiyon meydana gelmektedir. Buda kapak hasarı ve RKH'in meydana geldiğini ileri sürülen ve kabul gören bir teoridir. M proteininde bulunan antijenik α -sarmal parçaları ile kardiyak helikal proteinler olan miyozin, tropomiyozin, aktin ve laminin ile yapısal olarak benzerlik göstermektedir(46). Kalpte olduğu gibi Streptokokların hücre membranındaki proteinler ile subtalamik ve kaudat nükleustaki nöronların proteinleri arasında çapraz reaktivite saptanmıştır. GAS'un kapsülünde bulunan N-asetilglukozamin insan kalp kapağında da tespit edilmiştir. Ayrıca GAS kapsülünde bulunan hyaluronik asit ile memeli eklem dokusunda bulunan hyaluronik asit benzerlik göstermektedir(59). Streptokokların hücre bileşenleri ve konak dokular arasındaki moleküler benzerlik Şekil 3'te gösterilmiştir(60).



Şekil 3. GAS hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik.

Bir çalışmada rekombinant teknoloji ile üretilen streptokokkal M proteini farelere

enjekte edilmiş. M proteini enjekte edilen farelerin yarısında valvulit ve myokardit geliştiği saptanmıştır. Bu bulgular M proteininin kalp kapakçıkları ile çapraz reaksiyon vererek hasara sebep olduğuna kanıt olarak gösterilmiştir(49,61). ARA tanılı hastaların kan serumlarında iskelet ve düz kaslara, kalp, timusa, fibroblastlara, bazal gangliondaki nöronlara ve lenfositlere karşı otoantikorlar bulunmuştur(62).

2.4.2. Genetik yatkınlık

Yapılan genetik bir çalışmada kalıtımın ARA tanılı hastaların kısmen otozomal dominant kısmında otozomal resesif olduğu düşünülmektedir(63). GAS tonsillofarenjiti geçiren ve uygun tedavi almayan vakaların yaklaşık %3-6'sında ARA gelişmektedir. ARA patogenezi sadece romatojenik streptokok suşlarla açıklamak yetersiz olacaktır. Bazı ailelerin soy geçmişinde ARA tanılı bireylerin olması, bunlarda bir B hücre alloantijeni olan D8/17 varlığı tespit edilmiş. Bu alloantijenin ARA'ya yatkınlık oluşturmada hastalığın patogenezi genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir(64).

Günümüzde ARA ile HLADR arasında bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Bu lokuslar içerisinde en sık HLA DR4 ve daha az sıklıkla HLA DR2, DR3, DRW53, DR1.7 ve DW10 arasında ilişki olduğu saptanmıştır(65). Yapılan çalışmalarda HLA 10 ve HLA B23 antijenleri Türk toplumunda ARA tanılı vakalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(12).

Mannoz bağlayıcı protein C2 (MBL2) düşük afiniteli immünoglobulin- γ Fc reseptör 2A (FCGR2A), ficolin 2 (FCN2), toll-like reseptör 2 (TLR2), interleukin-1 reseptör antagonisti (IL1RN), transforme edici büyüme faktörü β 1 (TGF β 1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA4) gibi immün aracılı proteinleri kodlayan bazı gen polimorfizmlerinde ARA ve RKH duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir(56).

2.4.3. İmmün yanıt ve doku hasarı

Akut romatizmal ateşte aktiflenmiş olan hücresel ve humoral immün sistemin GAS'a ait antijenler ile insan dokularındaki proteinler arasında var olan moleküler benzerlik sonucu klinik bulguların ortaya çıkardığını düşündürmektedir(59). Bu düşüncüyü destekleyen diğer bulgular GAS enfeksiyonu ile ARA'nın klinik bulgularının ortaya çıkışı arasında latent bir dönem olması, ARA hastalarında artmış serum sitokin seviyeleri, adrenomedüllerin ve nitrit

düzeylerinde artış, kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu, kompleman birikimi ve antikor yapımı az olan infantlarda ARA'nın çok nadir görülmesidir(66,67).

GAS farenjitinin başlangıcından yaklaşık 10 gün-5 haftalık süreden sonra ARA gelişmesi ve bu sürenin bağışıklığın oluşturulması için gereken zaman olduğu düşünülmektedir. Anti-DNAse-B ve ASO titreleri gibi anti-streptokokkal enzimlerin yükselişi bu süre ile korele seyretmesi bu durumu desteklemektedir. ARA hastalarının %80'inde ASO titreleri yükselmiştir. Bu antikorlara Anti-grup A karbonhidrat ve anti-DNAse B gibi ek GAS özgül antikorlar de eklendiğinde ARA hastalarının %95'inde antikorlar yüksek titrelerde tespi tedilmiştir(46).

Güncel araştırmalar GAS enfeksiyonu sonrasında oluşan antikorların yapısal M proteini yerine hücre duvar yapısında bulunan grup A karbonhidratı hedef aldığını göstermektedir(59,68). Kapak hastalığının ciddiyetiyle Anti-grup A karbonhidrat antikorlarının seviyelerinin arasında paralellik gösterilmiştir. Etkilenen kapaklar cerrahi olarak çıkarıldığında anti-grup A karbonhidrat antikorlarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca anti-grup A karbonhidrat antikorlarının miyozin gibi kardiyak proteinler için yüksek afiniteye sahip olduğu görülmüştür(69). EKO ile saptanan miyokard disfonksiyonu ve troponin yükselmesi ile tespit edilen miyokard hasarı ARA sırasında görülmemektedir(70).

Var olan çalışmalar miyozin ile çapraz reaksiyona giren antikorların, kapakların endotel yüzeylerinde bulunan miyozine benzer yapıya sahip laminin ve diğer bazal membran proteinlerine bağlandığını var saymaktadır. İlk hasar kapak endotelinde antikor aracılığıyla gelişir. Vasküler hücre adhezyon proteini-1 (VCAM-1) sentezinde artış görülür(71). VCAM-1 kapak endotel yüzeyinde por oluşturarak T hücrelerinin kapak dokusuna sızmasına izin verir. Kalp kapaklarına sızan T hücreleri, M proteinini ve miyozini antijen olarak tanıyarak kapak hasarına, skarlaşmayla sonuçlanan inflamasyon zincirinin başlamasına ve sitokin üretimine sebep olmaktadır. Antikor aracılıklı humoral yanıt endotel disfonksiyonuna sebep olduğu düşünülse de yeni yapılan çalışmalarda bağ dokusu proteinlerini hedefleyen özgül CD4⁺ T hücrelerine işaret etmektedir(58).

Akut romatizmal ateşin oluşumunda ve gelişiminde çok sayıda inflamatuvar sitokin rol aldığı bilinmektedir. Bunların arasında en önemli sitokinler, interlökin 1b (IL1b),

interlökin 1a (IL1a), interlökin 6 (IL6), interlökin 8 (IL8) ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür. ARA'lı hastalarda yüksek olan bu sitokinlerin tedavi sonrasında da normal düzeylerine indiği saptanmıştır. Ayrıca karditli olgularda IL8 düzeyleri diğer sitokinlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir(72).

2.5. Klinik

Akut romatizmal ateş tanısı klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak konulur. ARA tanısı tek bir klinik bulgu veya laboratuvar testlerle konulamaz. ARA GAS farenjitinden 10 gün ile 5 hafta sonra meydana gelen kardit, artrit, kore, eritema marginatum ve subkutan nodüller ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Kalp kapaklarının hasar görmesi ilerleyici olabilir. ARA'nın klinik bulguları, tutulumun yerine, şiddetine, süresine göre değişkenlik göstermektedir

Akut romatizmal ateş hastalarının büyük çoğunluğu ateş ve eklem bulguları ile başvurur. Akut dönemde kore ve cilt bulguları nadiren görülür(4). Kore ve deri bulguları ARA'ye özgü olmasına rağmen nadir görülmektedir. Jones Kriterleri klinik ve laboratuvar bulgularını katgorize ederek ARA tanısı koymamızı sağlamaktadır(73). Jones kriterleri majör ve minör sınıflanmış olup aralıklı olarak revize edilmektedir. Bununla birlikte duyarlılık azalmış özgüllük artmıştır(74). Günümüzde sağlık kuruluşlarına ulaşımın kolaylaşması ve ibuprofen gibi NSAİİ kullanımının artması sonucu artritin klinik bulguları değiştiğinden bu hastalarda klinik tanı koymak güçleşmektedir.

Hastalığın tanı kriterlerinin endemik veya epidemik olduğu bölgelerde yeterince duyarlı olmaması ve son yıllarda EKO kullanımının yaygınlaşması ile klinik bulgulardan olan üfürüm duyulmaksızın EKO ile saptanan subklinik (sessiz) kardit vakalarının tespit edilmesi nedeniyle 2015 yılında Jones kriterleri güncellenmiştir. Revize edilen Jones kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Kriterlerin revize edilmesi ve toplumlarda sosyoekonomik farklılıklar nedeniyle Jones kriterlerinin uygulanması kabul edilmiştir. En son Jones kriterlerinde yapılan revizede birkaç değişiklik yapılmıştır(4). Yapılan değişiklikler arasında: hastalık endemisitesi, değişik popülasyonlar için eklem tutulumlarının farklı etkileri ve karditin ekokardiyografik kanıtlarının kabulü üzerine risk sınıflandırması

(subklinik kardit) yapılmıştır. 2015 öncesinde DSÖ önerilerinde EKO ile saptanan subklinik kardit tanı ölçütü olarak geçmemektedir. Yapılan revizyonla tekrarlayan ARA'nın teşhisinde de rehberlik eder.

Tablo 3. 2015 Modifiye Jones Kriterleri

A. Tüm hastalarda geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı (kore dışında)	
Tanı: ilk atak ARA	İki majör veya bir majör iki minör bulgu
Tanı: Tekrarlayan atak ARA	İki majör veya bir majör iki minör veya üç minör
B. Majör bulgular	
Düşük riskli topluluklar* Kardit (Klinik ve/veya subklinik**) Artrit (Sadece poliartrit) Kore Eritema marginatum Deri altı nodülleri	Orta ve yüksek riskli topluluklar Kardit (Klinik ve/veya subklinik**) Artrit (Monoartrit veya poliartrit veya poliartralji) Kore Eritema marginatum Deri altı nodülleri
C. Minör bulgular	
Düşük riskli topluluklar Poliartralji Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) ESH ≥ 60 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL*** EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit majör bulgu değilse)	Orta ve yüksek riskli topluluklar Monoartralji Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ESH ≥ 30 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL*** EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit majör bulgu değilse)
*Düşük riskli topluluklarda okul çağı çocuklarında ARA sıklığı yılda $\leq 2/100000$ veya tüm yaşlarda romatizmal kalp hastalığı $\leq 1/1000$.	
**Subklinik kardit patolojik ekokardiyografik valvulittir.	
***CRP laboratuvarın üst sınırını üstünde olmalıdır, en yüksek çıkan ESH değeri kullanılır	

Ülkemiz revize edilen 2015 Jones kriterlerine ve en son yapılan bölgesel tarama sonuçlarına göre orta ve yüksek riskli topluluklar arasında yer almaktadır. Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubu topluluklarda EKO ile saptanan subklinik kardit majör bulgu ve $38,5$ derece ve üstü ateş ve ESH ≥ 60 mm/saat minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Orta ve yüksek risk grubu topluluklarda ise subklinik kardite ek olarak gezici artrit, aseptik

monoartrit ve poliartralji major bulgu ve monoartralji ve ESH ≥ 30 mm/saat ise minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Yeni Jones ölçütlerinde bir önceki Jones ölçütlerinde olduğu gibi kardit geçirenlerde EKG’de PR uzaması minör bulgu olarak kabul edilmemektedir. Benzer şekilde eklem bulguları majör bulgu olarak kullanıldığında minör bulgu olarak kullanılamamaktadır. ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan ve başka bir hastalık düşünülmeyen hastaları da olası ARA olarak kabul edilmeli ve benzatin penisilin profilaksisi oniki ay verilmeli, bir yıl sonra tekrar değerlendirilip profilaksinin devamı veya sonlandırılması konusunda karar verilmesi önerilmiştir.

Jones kriterlerine bakılmaksızın şu durumlarda ARA tanısı konulabilir:

- Korenin tek başına ARA’ın major bulgusu olduğunda,
- İlk kez sinsi karditle başvuranlarda,
- Orta ve yüksek riskli topluluklarda ARA’ın tekrarladığı durumlarda tek başına ARA tanısı konulabilir(75).

2.5.1. Major bulgular

2.5.1.1. Kardit

Kardit ikinci sık görülen ve hastalığın prognozunu belirleyen en önemli major bulgudur. Genel olarak tüm ARA olgularının %50–60’ında kardit görülür, bu oran EKO kullanımının yaygınlaşmasıyla artış göstermiştir(79). Artritin 5 yaş üstü çocuklarda sık görülmesinin aksine kardit küçük yaşlarda daha sık görülür. Akut dönemde kalp yetmezliği ve kronik dönemde kapak hasarı nedeniyle ARA’ın en ciddi majör bulgusudur.

Kardiyak tutulum en sık görülen şekli endokarditdir (kapak tutulumu-valvulit). Kardiyak tutulum endokardiyal yapılardan başladıktan sonra sırasıyla miyokard ve perikard tutulumu olur. Bu tutulum sırasına göre endokardit RKH’ında her zaman görülürken miyokardit ve/veya perikardit tutulumu olmayabilir(75). Kardiyak kapak tutulumu en sık mitral kapakta olurken onu ikinci sıklıkta aort kapak tutulumu izler. Aort kapak tutulumu genellikle mitral kapak tutulumu ile beraberdir. Akut dönemde kapak yetmezliği saptanır. Triküspit kapak, pulmoner kapak ve izole aort kapak tutulumunda nadirdir(80).

Valvülit varlığı, mitral veya aort yetersizliğinin EKO ve oskültasyon bulguları ile

birlikte belirlenir. Carey Coombs üfürümü sol ventrikül dolumu sırasında mitral kapaktan geçen kan akışının artması sonucu olarak mitral odakta duyulan diyastolik bir üfürümdür. Orta-şiddetli MY'nin bir göstergesidir(51).

Miyokardite bağlı kalbin ileti sistemi tutulduğundan hastalarda uykuda ve ateşten bağımsız saptanan sinüs taşikardisi miyokarditin erken ve önemli bir bulgusudur(81). Miyokardite ayrıca AV bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. Bunların arasında birinci derece AV blok en sık görülen ileti bozukluğu olup minör kriterler arasında kabul edilir. İkinci ve üçüncü derece AV bloklar ise nadir olarak bildirilmiştir(82). RKH'nda görülen miyokarditte hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu viral miyokarditlerin aksine beklenmez(12,83).

Perikard tutlumu nadir olmakla birlikte romatizmal kardit vakalarının %5-10'unda görülebilmektedir. Perikardit göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi ve frotman duyulması gibi klinik bulguları verirken telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü saptanabilmektedir. İnflame perikard yapraklarının oluşturduğu sürtünme sesi olan frotman perikardit için patognomoniktir. Frotman en iyi oturur pozisyonda midprekordiyal bölgede ve sol 2.-3. interkostalar alıklardan duyulabilmektedir. Perikardit effüzyon gelişmişse frotman duyulmaz, biriken sıvı nedeniyle kalp sesleri derinden gelir. Genellikle perikard tutulumunda konstriktif perikardit gibi sekel görülmez ancak nadir de olsa tamponad gelişen vakalar bildirilmiştir. Perikardit EKG'de voltaj düşüklüğüne ve ST değişikliklerine neden olabilmektedir(84).

Kardit EKO sırasında rastgele saptanabildiği gibi üfürüm ve kalp yetmezliği bulguları ile başvurabilir. Yapılan bir meta analizde ARA tanısı almış hastalarda %0-53, ortalama %16.8 oranında subklinik kardit saptandığı yayınlanmıştır(22).

Kardit uzun süre sinsi bir seyir izleyebileceğinden tanı aldığı anda ciddi kapak tutulumları meydana gelmiş olabilir. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında (CRP, ESH) ve antistreptolizin-O (ASO) düzeylerindeki yükseklikler normal değerlere gerilemiş olabilir. Bu durum “sinsi kardit” olarak adlandırılmakta ve tek başına ARA tanısı için yeterli kabul edilmektedir(85,86).

Subklinik kardit klinik muayene bulguları olmadığından mitral veya aort yetersizliği

ekokardiyografi/doppler çalışmaları ile teşhis edilebilir. Kalp kapaklarındaki hasar ilerleyici olabilir ve buda kalp dekompanseasyonu ile sonuçlanır(51). Subklinik kardit tanısı konulurken, fizyolojik kapak yetmezliklerinden iyi ayırt edilmediğinde yanlışlıkla ARA tanısı alan hasta sayısı artmış olur(4). Bu durum gereksiz profilaksi uygulanmasına neden olur(87). Çeşitli çalışmalarda subklinik kardit sıklığı %12-21 arasında bildirilmiştir(86).

ARA öyküsü ile gelen hastalara bakılan ilk EKO normal olabilir. Kardit genellikle ARA başladıktan 1-2 hafta sonrasında gelişir. Bu neden dolayı hastalara 1-2 hafta sonrasında kontrol EKO bakılması gerekir. ARA kardiyak tutulumu; hafif, orta ve ağır kardit olarak derecelendirilmektedir(88).

Hafif derece karditte; fizik muayene, teleradyografi, EKG ve EKO’da KY ve kardiyomegali bulgusu olmaksızın hafif derecede mitral ve/veya aort kapak yetmezliği kardit olarak tanımlanmaktadır.

Orta derece karditte; klinik olarak veya EKO’da orta derecede kapak lezyonu bulgusu ya da kardiyak boşluklarda genişleme olması olarak değerlendirilir.

Ağır derece karditte; daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirmiş olma veya klinik olarak ağır kapak yetersizliği bulguları veya çekilen EKO’da ağır kapak lezyonu bulguları saptanması gerekir(89).

2.5.1.2. Artrit

Akut romatizmal ateş’te görülen en sık bulgudur. Ancak birçok hastalıkta görüldüğü için özgülüğü en az olandır. Gençlerde çocuklardan daha yaygın ve şiddetlidir(76). Genel olarak, enflamasyon hızlı bir şekilde art arda birkaç büyük eklemi etkiler(77). Eklem ağrısı ciddi şekilde hareketi sınırlandıracak kadar şiddetli olabilir ve tipik olarak diğerk enflamasyon belirtilerinden daha belirgindir. Artrit neredeyse her zaman geçicidir(51).

Genellikle 5 yaşın üstündeki çocuklarda daha sıktır. Daha çok büyük eklemleri tutmakta ve en sık diz, dirsek, el ve ayak bileğı gibi büyük eklemleri tutar. Kalça ve omuz eklemi tutulum nadir görülür. Artrit gezici, asimetrik ve non-süpüratif özellikte olup tedavi edilmese bile genellikle ortalama iki haftada (en fazla dört hafta) kendiliğinden sekel bırakmadan düzelir. Hastalar salisilatlarla çok iyi cevap vermektedir. Uygun doz tedaviye

rağmen 48 saate kadar düzelmeyen hastalarda ARA dışında artrit yapabilen diğer nedenler düşünülmelidir(51).

Monoartrit varlığı ARA tanısını koymayı zorlaştırır. ARA tanısından şüpheli ve yalnızca tek bir eklem söz konusuysa, NSAİİ tedavisinin başlaması gecikebilir ve bu arada analjezi için kullanılan asetaminofenin olumsuz etkisi olduğuna dair kanıt yoktur(51).

Modifiye edilen Jones kriterlerine göre orta ve yüksek risk topluluklarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit veya poliartralji majör bulgu iken, düşük risk grubunda sadece gezici poliartrit majör bulgu olarak değerlendirilir. Aseptik monoartrit veya poliartralji ile gelen hastalarda diğer nedenleri ekarte etmek çok önemlidir. Artrit şikayeti ile gelen çoğu hastada ateş ve ESH yüksekliğide görülmektedir. Artrit şikayeti ile gelen hastalarda mutlaka geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu bulgusu aranmalıdır. Geçirilmiş boğaz enfeksiyonu bulguları aranırken özellikle yüksek riskli toplumlarda sık streptokok enfeksiyonu görülmesi nedeniyle ASO yüksek olabileceği ve pozitif boğaz kültüründe taşıyıcılık olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda ASO titresine bakılmalıdır. ASO seviyesi düşük saptanan fakat ARA düşünülen hastalarda (Kore hariç) 1-2 hafta sonra test tekrarlanmalı yüksek veya yükselme eğiliminde ise tanı açısından anlamlı olarak değerlendirilmelidir. ASO genellikle enfeksiyondan sonra 2-4 haftada en yüksek seviyeye ulaşır. Bir yıla kadar yüksek titrede kalabilmektedir. ASO yüksekliği Jones kriterlerini sağlamayan hastalarda tanıda bir önemi yoktur. Ancak düşük saptanması ARA tanısını dışlamak açısından önemlidir.

ARA ile karıştırılabilen bir tabloda Post streptekokal reaktif artrit (PSRA). PSRA'nın artrit ARA'den farklı olarak daha çok küçük eklemleri tutan, gezici olmayan, daha uzun süren eklem bulguları olur ve salisilatlara yanıtı azdır(78). Ayrıca AHA tarafından 2012'de PSRA düşünülen hastaların kalp tutulumu yoksa sekonder profilaksi başlanıp en az bir yıl takip edilmesi, bir yıl sonrasında kalp tutulumuna göre profilaksinin devamı veya kesilmesini önermiştir(41,70).

ARA artrit bulguları olan hastalarda ayırıcı tanıda juvenil idiyopatik artrit, septik artrit, Henoch-Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, lösemiler, lenfomalar, reaktif artropati, artrit ve Ailevi Akdeniz Ateşi akılda

tutulmalıdır.

2.5.1.3. Sydenham koresi

Sydenham koresi %10–15 oranında görülür. Ergen kızlarda daha sıktır(5) .Bazal ganglionların, özellikle kaudat çekirdeğin enflamasyonu nedeniyle meydana geldiği varsayılmaktadır.

Sydenham koresi, klinik olarak özellikle gövde üst ekstremitelerde genellikle tek taraflı, istemsiz, düzensiz, amaçsız, hızlı, sürekli koreatetik hareketler ve kaslar arasında koordinasyon bozukluğu ile karakterizedir(2,48). Sydenham koresi stres altında artması ve uyku esnasında kaybolması tipiktir. Tüm kaslar etkilenmekle birlikte yüz kasları ve ekstremitelerde belirtiler daha belirgindir. Ayrıca dilde kasılmalar görülebilir. Duygusal dengesizlik karakteristiktir kolayca ağlayıp uygunsuz davranışlar sergileyebilir. Okul başarısında azalma görülür. İş hayatında sakarlıklar ve iş gücü kaybına neden olabilir. Ayrıca bu tür klinik bulgular ile gelen hastalar bazen davranış bozukluğu gibi yanlış tanımlarla takip edilir. Bu yanlış tanımları engellemek ve Kore tanısını doğru koymak için kullanılabilecek bazı klinik yöntemler; (i) süt sağma hareketinin (hastanın el kaslarının doktorun parmağını sıkarken düzensiz kasılıp gevşetmesi) gösterilmesi, (ii) hastanın kolları ekstansiyonda iken pronasyon hareketi, (iii) dilin çıkarılması sırasında solucan vari hareketler ve (iv) ince motor hareketleri değerlendirmek için el yazısının incelenmesidir(75).

Klinik bulgular 2–3 haftada genellikle kendiliğinden düzelmesi beklenirken ağır vakalarda birkaç ay nadiren iki yıla kadar sürebilir. Düzelen bulguların tekrarlaması ara sıra görülebilir. Kore ARA`ın diğer bulgularını aksine latent periyot uzun sürebilir ve CRP, ESH ve ASO yüksekliği saptanmayabilir. Bu nedenle tek başına majör bulgu olarak kabul edilir(50).

Sydenham koreli hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında RKH geliştiği saptanmıştır. Bunun nedeninin kore ile birlikte sessiz kardit olgularının fazla olmasıdır(48). Bu nedenle sydenham koresi tanısı alan hastaların kardiyak açıdan takip edilmesi gerekir.

2.5.1.4. Subkutan nodüller

Hastaların %5'inden daha az görülür(92). Subkutan nodüller genellikle dirsek, diz, bilek, oksiput, vertebraların spinoz çıkıntıları gibi tendonların ekstensör yüzeylerinde ve kemik çıkıntılarına yakın bölgelerde bulunan ağrısız, mobil, sert ve yaklaşık 0,5-2 cm çapında simetrik lezyonlardır. Romatoid artritte görülen subkutan nodüllerden daha küçük ve daha kısa ömürlüdürler. ARA ile ilişkili subkutan nodüller genellikle şiddetli karditli hastalarda hastalığın ilk haftalarından sonra görülür. Nodüller tipik olarak birkaç hafta sürer ancak nadiren bir aydan daha uzun süre kalabilirler. Nodüllerin sayısı, tek veya birkaç adet olabilir(51). ARA'nın majör bulgusu olmasına rağmen diğer bazı romatizmal hastalıklarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz(5).

2.5.1.5. Eritema marginatum

Eritema marginatum genellikle gövdede, kolların ve bacakların iç yüzünde görülen, kaşıntısız, ağrısız, kenarları girintili-çıkıntılı, ortası soluk, basmakla solmayan, yaklaşık 2-2.5 cm boyutunda eritemik maküler lezyonlardır(50). Bu lezyonlar “eritema annüler” olarak da bilinir. Lezyonlar birkaç saat içinde ortaya çıkabilir, kaybolabilir ve yeniden ortaya çıkabilir. Sıcak banyo veya duş lezyonları daha belirgin hale getirebilir(51).

Eritema marginatum ARA için karakteristik bir döküntü olmasına rağmen hastaların %3'ünden daha azında görülür(91). Genellikle ARA sırasında erken dönemde ortaya çıkabildiği gibi hastalığın geç dönemlerinde veya hatta iyileşme sırasında çıkabilir. En sık akut karditli hastalarda görülür. ARA'in tek belirtisi olarak nadiren görülür.

ARA'in majör bulgusu olmasına rağmen akut glomerülonefrit ve ilaca bağlı döküntü gibi durumlarda da görülebileceğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz(5).

2.5.2. Minor bulgular

Minor bulgular ateş, artralji, yüksek AFR ve EKG'de uzun PR aralığını içerir(4).

Artralji ve ateş ARA dışında başka hastalıklarda da görülebildiğinden nonspesifik klinik bulgularıdır. Poliartralji orta yüksek riskli topluluklarda artık majör kriter olarak kabul edilmektedir(93).

2.5.2.1. Artralji

Artralji diğer romatolojik hastalıklarda ortak bir klinik semptomdur ve bu nedenle spesifik değildir(51). Eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmadan sadece ağrı hissedilmesidir. Artritli hastalarda artralji minör kriter olarak kabul edilmez(3,92). Artrit olmadan poliartralji şeklinde görülmesi orta yüksek risk gruplarında major kriter olarak kabul edilmektedir(51).

2.5.2.2. Ateş

Vücut sıcaklığı 37.8–40°C arasında değişir. Ateş erken dönemde görülür ve genellikle 1 hafta sürer bazende 2 haftaya kadar uzayabilir(3,92). Bir önceki Jones kriterlerinde 39°C ve üzeri ateş minör bulgu olarak kabul edilirken, son yayınlanan Jones kriterlerinde düşük riskli topluluklarda ateşin 38.5°C ve üzerinde, orta ve yüksek riskli topluluklarda 38°C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir(4).

2.5.2.3. PR uzaması

PR uzaması birinci derece AV blok nedeniyle görülmektedir. Yaş ve kalp hızına bağlı olarak değişebilmektedir. ARA'da en sık 1. derece AV blok görülür(51). Kardit olan vakalarda minör kriter olarak kabul edilmez. Bazı enfeksiyon hastalıklarında da PR süresi uzayabildiğinden nonspesifik bir bulgudur(92).

2.5.2.4. Akut faz reaktanlarında artış

Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein hastalığa özgün olmamakla beraber romatizmal ateşin akut fazında hemen hemen daima yüksektir. Ancak kore geç saptandığından genellikle normaldir. Düşük riskli topluluklarda ESH 60 mm/saat orta ve yüksek riskli topluluklarda 30 mm/saat üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir(51).

Hem düşük riskli hem de yüksek riskli topluluklarda CRP'nin 3 mg/dL üzerinde ya da çalışıldığı laboratuvarın üst sınırının üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir. CRP inflamasyon durumlarında karaciğerden sentezlenen ve hızla yükselen bir proteindir. Bu değer yüksek saptanması hastalığın aktif olduğuna işaret eder. CRP

ESH'den farklı olarak KY ve anemiden etkilenmez.

2.5.2.5. Destekleyici bulgular

Streptokok enfeksiyonunu geçirildiğini gösteren veriler destekleyici bulgulardır. Bu veriler pozitif boğaz kültürü, hızlı streptokok antijen testi ve artma eğiliminde olan streptokok antikorları (ASO, anti-hyaluronidaz ve anti-DNAse B) titreleridir. Bunlardan en az bir tanesi ARA tanısı için gerekmektedir. Boğaz kültüründe GAS'ların üretilmesi ve antistreptokokkal antikor pozitifliği modifiye Jones kriterlerine göre geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir(94).

ARA'lı vakalarda ASO %80–85 oranında yüksek bulunur. Tanıda ASO düzeyinin yüksek ya da artma eğiliminde olması anlamlıdır. Başlangıçta bakılan ASO düzeyi düşük ise 1-2 hafta sonra tekrar bakılabilir. ASO yüksekliği, antistreptokokkal antikorlar arasında ilk bulunan, en sık kullanılan ve standardize edilen testtir. GAS kaynaklı boğaz enfeksiyonundan yaklaşık bir hafta sonra ASO yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda en yüksek seviyelere ulaşır ve 6 ay-1 yıl kadar yüksek kalabilir(95). ASO düzeyinin yüksek bulunması yalnızca geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermektedir(5).

Anti-DNAse B, anti streptokinaz ve anti hyaluronidaz testleride geçirilmiş streptokokkal kanıt olarak kullanılabilir. Bu hastalarda üç antikordan en az birinin yüksek bulunma oranı %95-100'dür. Streptokok antijenlerinin aglütinasyon testi olan Streptozim testide kullanılmıştır(5).

Boğaz kültüründe streptokok enfeksiyonunun kanıtlaması altın standart olmasına rağmen hastalığın latent döneminin uzun olması mikroorganizmanın boğaz kültüründe üçte bir oranda üretilmektedir. Boğaz kültür sonuçlarına göre akut enfeksiyon ile streptokok taşıyıcılığını ayırt etmek mümkün değildir(96).

2.5.2.6. Ek bulgular

Aile öyküsü: : pozitif aile öyküsü ARA şüphesini arttırmalıdır.

Diğer ek bulgular:

ARA hastalarında görülen diğer klinik özellikler; karın ağrısı, prekordiyal ağrı, halsizlik, burun kanaması ve taşikardidir. Laboratuvar bulguları arasında lökositoz ve hafif normokromik normositik anemi vardır(51).

2.5.3. Tanı

ARA tanısı için kesin bir laboratuvar testi yoktur. Hastanın düşük riskli veya orta-yüksek riskli popülasyonda olup olmadığına göre sınıflandırılan 2015 Jones Kriterlerine göre tanı konur(4,51).

Jones Kriterleri en son 2015 yılında revize edildi(51). ARA insidansının 5-14 yaş arası çocuklarda yılda $\leq 2/100.000$ veya tüm yaş gruplarında Romatizmal kalp hastalığı prevalansının $\leq 1/1000$ olduğu bölgeler düşük riskli grup olarak ve bu oranların dışında kalan bölgeler orta-yüksek riskli bölgeler olarak tanımlandı(51).

Artrit varsa artralji ve kardit varsa PR uzaması minör kriter olarak kabul edilmez. Geçirilmiş GAS enfeksiyonu gösteren bulgulara ilaveten, ilk ARA atağının teşhisi için iki major bulgu veya bir majör ile birlikte iki minör kriter yeterlidir. ARA geçiren hastalarda tekrarlama riski normal popülasyona göre daha fazladır ve tekrarlayan her atakta kalp tutulum riskini daha da artırmaktadır. Tekrarlayan ARA tanısında iki majör, bir majör ile birlikte iki minör veya üç minör bulgu tanı için yeterlidir. Klinik olarak kardit bulgusu olmasa bile, tüm hastalara kardiyak değerlendirme yapılmalıdır(51).

Düşük riskli topluluklarda yanlış pozitif ARA tanısı konmasını ve gereksiz profilaksiyi önlemek için AHA Jones kriterlerinde özgüllüğü arttırmaya ve duyarlılığı azaltmaya yönelik değişiklikler yapmıştır. Orta ve yüksek riskli topluluklarda ise DSÖ kriterleri duyarlılığın artmasını sağlamaktadır(97,98). Mevcut kriterler tam anlamıyla değerlendirilse bile ARA tanısı konulma oranı %78-87'dir(99). ARA tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ve diğer nedenler dışlanan şüpheli vakalar ARA olarak takip edilmesi önerilmektedir(100).

2.5.4. Ayırıcı tanı

ARA, birçok organı tutması nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Tanı

kriterlerinin güncellenmesindeki amaç kriterlerin duyarlılığını artırarak özellikle orta-yüksek riskli toplumlarda gözden kaçan hastaların tanısını koyabilmektir. Çocuklarda ve yetişkinlerde poliartiküler eklem ağrısının yaklaşımı ve ayırıcı tanısı ayrı ayrı tartışılmalıdır. ARA'ın ek belirtileri genellikle diğer hastalıklardaki benzer bulgulardan ayırt edilebilir, ancak ince farklılıklar mevcuttur.

Tablo 4.Akut romatizmal ateş ayırıcı tanı

ARTRİT	KARDİT	KORE
Septik artritler (gonokokal artrit)	Fizyolojik MY	İlaç zehirlenmeleri
Juvenil idiyopatik artrit	Mitral kapak prolapsusu	Wilson hastalığı
Bağ doku ve diğer otoimmün hastalıkları (SLE, AAA gibi)	Miksomatöz mitral kapak	Tik bozuklukları
Viral artropatiler (Hepatit B, EBV, rubella)	Fibroelastom	Koreatoid serebral palsy
Reaktif artropati	Konjenital mitral/aort kapak hastalıkları	Ensefalit
Lyme hastalığı	Enfektif endokardit	Ailevi kore (Huntington koresi)
Hemofili, orak hücreli anemi	Dilate kardiyomiyopati	Kafa iç tümör
Enfektif endokardit	Viral/idiyopatik miyokardit	Hiperaktivite
Henoch-schonlein purpurası	Viral perikardit	Anti fosfolipit sendrom
Malignite (lösemi, lenfoma, kemiktm)	Kawasaki hastalığı	Metabolik hastalık (Lesh-nyan, ataksi telenjektazi)
Gut ve psödogut		Otoimmün SLE
Poststreptokoksik reaktif artrit		Sarkoidoz

ARA birden fazla organ ve dokuyu tutabilen bir hastalıktır. Bu nedenle ARA tanısı konulurken ayırıcı tanıları göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda önemli olan hastalıklar Tablo4, Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5.Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar

Enfeksiyöz artrit	Postenfeksiyöz veya reaktif artrit
Septik artrit	Enterik enfeksiyon
Enfektif endokardit	Akut romatizmal ateş
Lyme hastalığı	Post streptokoksik reaktif artrit
Mikobakteriyel ve fungal artritler	Ürogenital enfeksiyon (Reiter sendromu)
Viral artrit	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Romatoid artrit ve Still hastalığı	Diğer hastalıklar
	Ailevi Akdeniz ateşi
Sistemik romatizmal hastalıklar	Kanserler
Sistemik vaskulit	Behçet hastalığı
Sistemik lupus eritematozus	Henoch Schönlein purpurası
	Kawasaki hastalığı
Sistemik lupus eritematozus	Eritema nodozum
Gut ve psödogut	Eritema multiforme
	Piyoderma gangrenozum
	Püstüler psöriazis
	Dermatomiyozit
	Sarkoidoz

Tablo 6. Kore ayırıcı tanısı

Atipik nöbetler	Kallojen vasküler hastalıklar
Ailesel kore	Sistemik lupus eritematozus
İlaç zehirlenmeleri	Poli arteritis nodoza
Serebro vasküler olaylar	Lyme hastalığı
Wilson hastalığı	Hipoparatiroidi
Sydenham koresi	Hipertiroidi
	Hormon ilişkili kore

2.6. Tedavi

Akut romatizmal ateşin spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide temel amaç streptokok enfeksiyon tedavisi, şikayetleri düzeltmek ve kalp hasarını önlemek veya azaltmaktır.

Tedavinin amaçları

Tedavinin dört ana hedefi:

- Akut hastalık belirtilerinin semptomatik rahatlatılması (örn.Artrit)
- GAS'ların boğazdan eradike edilmesi
- Rekürrensleri önlemeye yönelik GAS enfeksiyonuna karşı profilaksi
- Hasta ve hasta bakıcılarına eğitim sağlanması(51).

2.6.1. Grup A streptokok enfeksiyonunun tedavisi

Grup A streptokok enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi birincil ve ikincil koruma amacıyla uygulanır. Birincil korumanın amacı GAS'lara bağlı enfeksiyonu tedavi etmektir. Boğaz kültürü alınmadan tedaviye başlanmaması önerilmektedir. AGBHS farenjitisi olan hastaların üçte ikisinden fazlası klinik belirti vermeyebilir ve bu nedenle bu hastalara etkili birincil koruma yapılamamaktadır. Kardiyak tutulumu olan hastalarda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu saptanmıştır. ARA atağını tekrarlama riski takip eden ilk birkaç yılda en yüksek iken daha sonraki yıllarda azalmaktadır. Rekürrens ARA atakları daha ağır RKH gelişme riskini artırabileceğinden ikincil koruma önerilir. İkincil korumadaki amaç streptokokların yeniden kolonize olmasını ve böylece ARA'nın tekrarlamasını önlemektir(101,102).

Özellikle ARA'nın sık görüldüğü topluluklarda GAS enfeksiyonundan korumada en etkili yöntem streptokok aşısı olabilir. Bu durum temel koruma olarak da bilinmektedir. Henüz insanlarda uygulanabilecek bir streptokok aşısı yoktur. Yapılan bir çalışmada farelere streptokok yüzey protein C5a peptidazın verilmesi ile AGBHS kolonizasyonunun önüne geçildiği saptanmıştır(103). Streptokokların 80'den fazla serotipi olduğu ve her bir suşun farklı immünolojik yanıtı yol açtığı düşünüldüğünde çok sayıda antijenik epitopun bir aşıda toplanması riskli olabilir(104). Ancak multivalan, güvenilir ve mümkünse mukozal uygulanabilen streptokok aşısı için çalışmalar devam etmektedir.

2.6.2. Antienflamatuvar tedavi

En sık kullanılan antienflamatuvar ilaçlar salisilatlar ve kortikosteroidler olup temel

amaç semptomatik tedavidir. Salisilat kan seviyesi 20–30 mg/dl olacak şekilde verilmelidir(105). Artrit bulguları 12–24 saat içinde dramatik olarak düzelir. Salisilat 80–100 mg/kg/gün (en fazla 4 gr/gün) dört doza bölünmüş olarak başlanır. Doz 2–3 hafta sonra 60–70 mg/kg/gün dozuna düşürülür ve tedavinin 3–6 haftada kesilmesi önerilir(92).

Kardit saptanan tüm hastalarda klinik tecrübelerle dayanılarak tercihen steroid başlanması önerilmektedir(106). Akut dönemde bu ilaçların kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltır, ancak kapak hastalığı gibi komplikasyonların gelişmesini önlediği gösterilememiştir(107). Prednizon 2 mg/kg/gün dozunda başlanır (maksimum 60 mg/kg/gün), yaklaşık 2 hafta bu dozda kullanılır sonrasında haftalık %20-25 oranında azaltılarak kesilir. Steroid dozu azaltılırken tedavinin son haftasında, steroid kesilmesine bağlı ortaya çıkabilecek klinik reboundu önlemek için tedaviye yukarıda verilen dozlarda salisilat eklenir(92). Tedavinin süresi hakkında net bir görüş birliği bulunmamaktadır. 4-6 haftada sonlandıranlar olduğu gibi, akut enflamasyonun düzeldiğini gösteren parametreler (ESH ve/veya CRP) normale dönünceye kadar devam edenlerde vardır(3).

Antienflamatuvar salisilat ve steroid tedavilerinin ARA prognozunu değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır(108). Bu tedavilerin kalp hastalığı insidansını değiştirmede özellikle steroid tedavisinin hastalığın seyrinde daha hızlı düzelme sağlayarak cerrahi tedavi gereken olgu sayısını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir(107).

2.6.3. Sydenham koresi tedavisi

Sydenham koresi genellikle kendi kendini sınırlar. Genellikle farmakolojik tedavi gerektirmez. Çocuğun eğitim ihtiyacını da içeren psikolojik ve sosyal destek, yönetimin önemli unsurlarıdır(109). Sessiz bir ortamda dinlenmek, semptomları kötüleştirebilecek stresli faktörleri en aza indirmeye yardımcı olabilir. Semptomatik tedavi hasta ve ailesi için rahatsız edici veya günlük yaşam aktivitelerine müdahale eden veya hastayı tehlikeye sokan semptomları olanlar için ayrılmıştır. Belirtileri ağır olan olgularda fenobarbital, haloperidol, valproik asit, steroidler, plazma değişimi ve intravenöz immün globülin kullanılabilir. En etkili ilaç haloperidoldür. Haloperidol tedavisi alan hastalar ekstrapiramidal yan etki açısından takip edilmelidir. Haloperidol tedavisine 0.5 mg/gün

dozunda başlanır, klinik yanıtı göre 5 mg/gün dozuna çıkılabilir(107).

2.6.4. Endokardit profilaksisi

Endokardit RKH'lı hastaların önemli komplikasyonlarından biridir. Endokardit profilaksisi diğer kapak hastalarına benzer şekilde RKH'lı olgularada verilmesi gerekmektedir. Penisilin profilaksisi altındaki bu hastalara endokardit profilaksisi için endikasyon olduğunda klindamisin, klaritromisin veya azitromisin verilmelidir.

2.6.5. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi

ARA tanısı konulan her hastada yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit riski açısından yakından takip edilmelidir(104,107).

Kardit bulgusu olan her hasta için en az dört hafta yatak istirahati gerekir(3,108). Eğer KY bulguları varsa, bu bulgular düzelene kadar istirahat zorunludur, sonraki dört haftada aşırı aktivite de kısıtlanmalıdır.

2.6.6. Kalp yetmezliği kontrolü

KY gelişen vakalarda su ve tuz kısıtlaması, tedavi seçenekleri olarak digoksin, diüretikler ve/veya ACEİ kullanılmaktadır. Digoksinin kardiyak toksisitesi miyokardit varlığında arttığı için dikkatli kullanılmalı ve dozu düşürülmelidir(110).

2.6.7. Takip

Akut hastalık sürecinin izlenmesi için C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) ölçümünün kullanılması yararlıdır. CRP akut inflamasyon düzeldikten birkaç gün sonra normalleştiği için akut hastalık sürecini izlemekte ESH'dan daha yararlıdır. ESH ise bir enflamatuvar yanıtın sonra iki aya kadar yüksek kalabilir. Bununla birlikte, ESH ölçümünün yapılaş şekli ve diğer enfeksiyon nedenlerine duyarlılığı bu amaç için kullanımını sınırlandırabilir(111).

Akut faz reaktanlarının normalleşmesi, düzelmenin bir göstergesiyeen tedavi

sırasında bu belirteçlerin yükselmesi, enfeksiyonun arttığını gösterir. CRP'yi hastalığın başlangıcında haftada iki kez ve sonraki dönemlerde seviyeler normalleşene kadar bir veya iki haftada bir kontrol edilmelidir. Antienflamatuvar tedavi bitikten birkaç hafta sonra elde edilen normal bir sonuç, hastalığın seyrinin tamamlandığını gösterir (kore görölmedikçe)(111).

Tedavi edilmeyen hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı 6–12 hafta yüksek seyredebilmektedir. ESH takipte kullanıldığında anemi, KY gibi durumlar ESH'yi artırdığını akıldan çıkarılmamalıdır. Tedavinin erken kesildiği durumlarda hastalık aktifse ESH tekrar yükselebileceği için hastalığın seyrini izlemek amacıyla bu laboratuvar testi kullanılabilir. Akut dönemde ESH normal değerlerine ulaşana kadar haftalık takip edilmelidir(96).

2.7. Profilaksi

ARA'nın atak ve tekrarlarının önlenmesi ve RKH korunmak için GAS nedenli tonsillofarenjitin kontrolü sağlanmalıdır. GAS enfeksiyonlarından korunma yöntemleri primordiyal, primer ve sekonder profilaksi olmak üzere üç başlıkta incelenmektedir(112).

2.7.1. Primordiyal profilaksi

Primordiyal profilaksinin temel amacı GAS nedeniyle oluşan enfeksiyonların oranını azaltılmasıdır. Bu enfeksiyonları önlemek için alınacak tedbirler arasında; sosyoekonomik koşulların düzelterek kalabalık yaşamın azaltılması, hijyene dikkat edilmesi, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi bulunmaktadır. Ayrıca GAS için aşı geliştirilmeside bulunmaktadır. Günümüzde henüz streptokok enfeksiyonlarına karşı insanlarda uygulanabilecek bir aşı yoktur(112). GAS için multivalan, yan etkisi olmayan ve tercihen oral veya mukozal kullanılabilen aşı geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir(113).

2.7.2. Primer profilaksi

Streptokok farenjitinin hızlı teşhisi, uygun antibiyotik tedavisi, çoğu durumda ARA'ı önler(114). Bununla birlikte, ARA olanların üçte biri subklinik olarak geçirmektedir(111). GAS tonsillofarenjiti başladıktan sonra dokuz gün içinde tedavi başlaması durumunda ARA

gelişimini önlemektedir(34). Boğaz kültürü sonucu için 24-48 saat gibi kısa sürede sonuçlandırıldığı için antibiyotik başlamadan beklemek ARA riskini arttırmaz. Bulaşıcılık tedaviye başladıktan 24 saat sonra kaybolur. GAS tedavisi için önerilen en etkin tedavi tek doz IM benzatin penisilin G (<27 kg hastalara 600.000 ünite, >27 kg hastalara 1.200.000 ünite) tedavisidir. Benzatin penisilin G tedavisi dışında uygulanacak ağızdan tedavilerin mutlaka 10 gün kullanılması gerekmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ARA'nın eradike edildiği toplumlarda kısa süreli tedavi ya da tedavisiz izlem önerisinde bulunulmuş ancak hastalığın yaygın olduğu toplumlarda bu öneride tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir(115). Hollanda, Belçika, Birleşik Krallık, Almanya ve İskoçya gibi ARA insidansının son derece düşük olduğu ülke kılavuzları yüksek riskli hastalar (geçirilmiş ARA öyküsü, immünsüpresyon, streptokok epidemisi vb.) dışındaki GAS tonsillofarenjit için tedavi önermemektedir(116,117). Amerika Birleşik Devletleri'nin önemli kuruluşları, Fransa, İspanya, Polonya, Kanada ve Finlandiya gibi diğer gelişmiş ülkeler ise hızlı antijen testi veya boğaz kültürü alınarak GAS farenjitinin tedavisini önermektedir(118,119). Avustralya ve Yeni Zelanda ise riskli gruptaki yerli halk için penisilin tedavisi uygulamaktadır(115). Ülkemizde ise AHA tedavi kılavuzu uygulanmaktadır. Penisilin alerjisi olan çocuklara ağızdan azitromisin (12 mg/kg, günde tek doz, 5gün) veya klaritromisin (7,5 mg/kg, günde iki kez 10 gün) verilebilir (Tablo7).

Tablo 7. Akut romatizmal ateş primer profilaksi

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	≤ 27 kg 600.000 Ü >27 kg 1.200.000 Ü	İM, tek doz
PenisilinV	Çocuk 250mg, 2-3 kez/gün Erişkin 500mg, 2-3 kez/gün	PO, 10gün
Amoksisilin	50 mg/kg/gün (max.1gr)	PO 10 gün
Atibiyotik Penisilin alerjisi varsa	Doz	Uygulama
Azitromisin	12 mg/kg/gün ,tek doz (max.500mg)	PO, 5 gün
Klaritromisin	15 mg/kg/gün, 2 dozda (max.500mg)	PO, 10 gün
Klindamisin	20 mg/kg/gün, 3 dozda (max.600mg)	PO, 10 gün

2.7.3. Sekonder proflaksi

ARA atağı geçiren hastalar ve daha sonra GAS farenjiti geçirmeleri durumunda tekrarlayan ARA atağı için yüksek risk altındadır. RKH her ARA atağı tekrarında daha şiddetli seyreder. Bu nedenle, RKH şiddetinin ilerlemesini önlemede en etkili yöntemi, tekrarlayan GAS farenjitinin önlenmesidir. Ayrıca GAS enfeksiyonunun tekrarlayan ARA atağını tetiklemek için semptomatik olmasıda gerekmez(120). Bu sebepten dolayı önleme yöntemi akut GAS farenjitnin tanınması ve tedavisinden ziyade uzun süreli veya sürekli antimikrobiyal profilaksi önerilmektedir. Sekonder profilaksi olarak; benzatin penisilin G; vücut ağırlığı 27 kg ve altında olan hastalarda 600.000 ünite, 27 kg'ın üzerinde ise 1.200.000 ünite 3-4 haftada bir tek doz i.m. olarak uygulanmalıdır. AHA tarafından dört haftada bir i.m. enjeksiyon önerilirken, ARA riskinin yüksek olduğu orta ve yüksek riskli toplumlar gibi ülkemizde de üç haftada bir penisilin kullanımı gerekmektedir (Tablo 8)(121).

Tablo 8. Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	≤ 27 kg 600.000 Ü >27 kg 1.200.000 Ü	İM, 3-4 haftada bir
PenisilinV	250 mg x2 kez/gün	PO
Sulfadiazin	≤ 27 kg 0.5 gr/gün >27 kg 1 gr/gün	PO
Penisilin veya sülfadiazin allerjisi varsa		
Makrolid	15 mg/kg/gün, 2 dozda (max.500mg)	PO

Sekonder profilaksi süresini etkileyen en önemli faktör ilk atak sırasında kardit görülmesidir. Kardit geçiren hastalarda sonraki ARA ataklarında tekrar kardit gelişme riski daha fazla olup her atakta daha da ağır seyretmektedir. Kardiyak tutulumda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu bildirilmiştir. Bu risk ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda en yüksektir(122).

Sekonder profilaksi süresi; (i) kardit geçirmeyenlerde 21 yaşına veya son ataktan beş yıl sonrasına kadar (hangi süre daha uzunsa), (ii) karditi olan ama kalıcı RKH olmayan

ARA'lı hastalarda son ataktan 10 yıl sonrasına kadar ya da 25 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa), (iii) kalıcı RKH olan hastalarda ise en az 40 yaşına kadar veya ömür boyu profilaksi uygulanmaktadır (Tablo 9)(75). Cerrahi kapak değişimi yapılan RKH'lı hastalarda da tekrarlayan ataklarla görülebileceğinden olası kapak hasarlarını önlemek için sekonder profilaksiye devam edilmelidir.

Tablo 9.Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi süreleri

SINIFLAMA	SÜRE
Kardit olmayan romatizmal ateş	5 yıl ya da 21 yaşına kadar, hangisi uzunsa
Kardit olan ama kalıcı RKH yapmayan romatizmal ateş (kapak hastalığı yok)	10 yıl ya da 25 yaşına kadar, hangisi daha uzunsa
Kardit olan ve kalıcı RKH yapan romatizmal ateş (kalıcı kapak hastalığı)	En az 40 yaşına kadar veya ömür boyu profilaksi

2.8. Prognoz

ARA'in prognozunu etkileyen en önemli faktörler; başlangıç dönemindeki klinik bulgular, akut atağın ciddiyeti ve tekrarlayıcı özellikte olup olmamasıdır. Bunlar arasında en önemli faktör kalıcı kapak hasarıdır. Hafif derecede kardiyak tutulumu olan hastalarda ilerleyen zamanlarda hasarın gerileme ihtimali yüksektir(123,124). Kardit bulgusu olmayan ARA tanımlı hastaların prognozu çok iyidir ve sekel bırakması beklenmez(123). Kötü prognoz bulgularından bir tanesinde bakılan EKO'de posterior kapakçıkta prolapsus tespit edilmesidir(125). Tedaviye uyumsuz hastalarda ağır RKH tablosu gelişme riski yüksektir. Kapak replasmanı yapılan hastalarda endokardit ve tromboembolik olaylar gibi komplikasyonlar gelişebileceği unutmamalıdır bunun için sekonder profilaksi almaları önemlidir(126).

Artrit tedavi edilmese bile kalıcı hasara neden olmadan birkaç gün ile haftalar içinde düzelir. Benzer şekilde korede kalıcı nörolojik sekele neden olmadan 6-7 ay veya daha uzun sürede yavaşça düzelir. Hastalığın akut döneminde karditi olan vakaların %70'i sekelsiz iyileşir. Kardit ARA'in sekel bırakan tek bulgusu olması nedeniyle önem taşımaktadır(75). Atak sırasında kalp tutulumu şiddetine göre rezidüel kalp hastalığı görülme olasılığı o kadar artar.

Hastalığın seyrinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör rekkürenslerin olmasıdır. Bu rekkürensler tedavi kesildikten iki ay veya daha uzun bir süre sonra yeni bir streptokok enfeksiyonu ile olan ARA`ın tekrarlamaıdır(126). Rekürrens sıklıkla sekonder profilaksinin yetersiz yapılması sonucu ortaya çıkar. Bir streptokok epidemisinde ARA olasılığı %3 iken, kısa süre önce ARA geçiren hastalarda ikinci bir atak geçirme ihtimali %65 olur. İlk ataktan 10 yıl sonra bu oran %4`e düşer(124).

2.9. Ekokardiyografi

EKO kalp hastalıklarının tanı ve izleminde önemli rol oynayan, pahalı olmayan, tekrarlanabilir ve güvenilir noninvazif bir tekniktir. Ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup; fizyoloji, kardiyak anatomi ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler vermektedir(127).

EKO değerlendirme teknikleri zaman içinde geliştirilmiş ve M-Mode ekokardiyografi, iki ve üç boyutlu, transözofageal ve doppler gibi farklı ekokardiyografik yöntemler kardiyak değerlendirmede rutin olarak kullanılmaktadır.

2.10. Serbest Radikaller

Serbest radikaller olan atom veya moleküller son yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşlenmemiş elektron bulundurlar. Biyolojik sistemlerde reaksiyonlar en fazla elektron transferi ile oluşurlar. Serbest radikaller; pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Bağışıklık sistemi hücreleri elemanları olan nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizmaları için serbest radikal reaksiyonları gereklidir. Bu savunma sistemi veya diğer metabolizma faaliyetleri sırasında oluşan serbest radikallerin aşırı üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır(128).

Serbest radikaller hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşmaktadırlar. Serbest radikaller normal metabolik faaliyetlerin bir yan ürünü olarak, radyasyon, ilaç ve diğer zararlı kimyasalların yan etkileri sonucu oluşur. Ayrıca NADPH oksidaz gibi bazı enzimler belli küçük miktarlarda ROT üretirler. Hücre içi ROT`nin %90`ından fazlası oksijenli solunum reaksiyonları zincirinin elemanı olan mitokondri iç

membranında üretilmektedirler(129). Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyonları ($O_2\cdot^-$) ve hidroksil radikali ($\cdot OH$) gibi radikaller metabolizma yan ürünleri olarak meydana gelmektedir.

Endojen serbest radikaller lipid peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyal sitokrom oksidaz gibi çeşitli metabolik reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Bir diğer endojen kaynak da immün sistem hücreleri tarafından patojenlere karşı yanıt olarak ROT ve oksijen radikalleri üretimidir(130). Ekzojen olarak alınan serbest radikaller arasında ise allosan, parakuat gibi kimyasalların etkisi, parasetamol, karbon tetraklorür gibi ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği oluşturan fito kimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler vardır. Ayrıca nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucu maddeler da serbest radikal oluşumuna neden olan eksojen kaynaklı etmenlerdir(1319).

Serbest radikaller oksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşur ve organizmada kanser, kalp hastalıkları gibi ciddi hastalıkların tetikleyicisi olabilirler. Son dönemlerde serbest radikaller konusundaki çalışmalar daha çok gıdaların ve farmasötik preparatların antioksidan aktivitelerine odaklanmıştır. Esas olarak ROT kaynaklı hasarların yaşlanma sürecinde ve birçok hastalığın etyopatojenitesinde rolüne ilgi artmıştır. Yaşlanma ve kronik hastalıklar bazı karmaşık biyolojik süreçler sonucunda meydana gelmektedir. Son yıllarda yaşlanmayla ilgili ileri sürülen teoriler moleküler genetik ve deneysel tekniklerle açıklanmaya başlanmıştır. ROT'nin hücrede oluşturduğu zararlar esas olarak, yaşlı hücrelerde telomer erozyonu, DNA mutasyonları ve gen profillerindeki değişimleri kapsamaktadır(129,131).

2.10.1. Reaktif oksijen türleri (ROT)

Reaktif oksijen türleri (ROT) süperoksit anyonları ($O_2\cdot^-$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), peroksil ($RO_2\cdot$), ve alkoksil ($RO\cdot$) gibi radikaller ve reaktif türlerinden oluşan küçük moleküllerdir. ROT enzim aktivitelerini bozduğu ve membran yapısını tahrip ettiği için çoğu hücre ve doku için tehlikelidir. Ayrıca proteinler, lipidler ve DNA gibi biyolojik moleküllere geri dönüşümsüz olarak oksidatif etki oluştururlar(132). En önemli serbest radikaller, oksijen kaynaklı serbest radikallerdir. Ayrıca reaktif azot türleri (RNT) arasında nitrik oksit (NO), peroksinitrit ($ONOO\cdot$), nitrojendioksit (NO_2) gibi azot içeren oksidanlarda yer alır(133).

Son dönemlerde ortaya çıkan kanıtlar reaktif oksijen türlerinin, özellikle süperoksit ve hidrojen peroksidin kardiyovasküler hücrelerde önemli sinyal molekülleri olduğunu göstermektedir. Üretimleri vasküler NAD(P)H oksidazlar gibi hormona duyarlı enzimler tarafından düzenlenir ve metabolizmaları, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler tarafından düzenlenir(134).

ROT ve RNT nörotransmisyon dahil olmak üzere özellikle enflamasyon, romatoid artrit, malignite, nörodejenerasyon ve kardiyovasküler gibi hastalıkların patolojisinin temelinde yer almaktadır. ROT/RNT vasküler homeostaz ve damar yaralanmasında da rol oynar. ROT Alzheimer hastalığı ve kronik inflamasyonun neden olduğu kanserlerde de gelişiminde anahtar rol oynar(135,137).

ROT/RNT atmosfer içinde kirletici olarak bulunur. UV ışığının kullanımı sırasında, X ve gama ışınları yoluyla metal katalizli reaksiyonlar sırasında üretilir. Nötrofiller, esinofiller ve makrofajlar yoluyla mitokondriyal yan ürünler olarak, enflamatuar hücre aktivasyonu ile de üretilir(138).

2.10.2. Serbest radikal çeşitleri

İnsanlarda çok sayıda serbest radikal tespit edilmiştir. Serbest radikallerden biri lökositlerde fagositozun bir parçası olarak rol alan süperoksittir(139). Hidroksil en potent oksijen radikalidir. Hücrelerin içinde, özellikle makro moleküllerde bulunur(140). Hidroksil radikali yaşam süresi kısa olmasına rağmen yıkıcı etkisi yüksektir. Nitrik oksit vasküler endotelden salınan vasodilatatör etkiye sahip olan bir medyatördür. Ayrıca NO fagositlerde ve beyinde üretilen ve pek çok temel fizyolojik fonksiyona sahip bir serbest radikaldir(141).

Serbest radikaller birçok hücre ve dokuda hasar oluşturabilmektedir. Bunların başlıcaları şunlardır:

- a) DNA'yı tahrip ederler
- b) Nükleotit yapılı koenzimleri yıkarlar,
- c) Lipit peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunu değiştirirler,
- d) Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasında değişiklikler yaparlar,

- e) Protein ve lipitlerle kovalan bağlantılar yaparlar,
- f) Zar proteinlerinin tahribine, taşıma sistemlerinin bozulmasına neden olurlar,
- g) Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- h) Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- i) Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarını bozarlar, hücre ortamının tiol/disulfit oranını değiştirirler,
- j) Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar
- k) Mukopolisakkaritleri yıkarlar(142,143).

Süperoksit anyonu (O_2^-): Mitokondride üretilen en yaygın ROT'dir(144). Süperoksit üretiminin çoğundan oksijenin indirgenmesi yoluyla ETZ sorumludur(145). Aşırı miktardaki süperoksit, demir içeren moleküllerden serbest demir salınmasına neden olmaktadır(146).

Hidrojen peroksit(H_2O_2): Süperoksit anyonundan üretilir. H_2O_2 plazma membranını kolayca geçer. Aminoasit oksidaz ve ksantin oksidaz gibi enzimlerde süperoksit anyonundan hidrojen peroksit üretir(147).

Tekli oksijen(1O_2): Elektronları düzenleyen kimyasal reaksiyonlar ve fotosensitizasyon ile üretilir(144). İnsanda virüs, bakteri ve kanser hücrelerini içeren sayısız patojene karşı terapötik etkisi olan bir sinyal ve bir silahtır.

Hidroksil radikali($\bullet OH$): Hidroksit iyonunun nötr şeklindeki halidir. Yüksek bir reaktiviteye sahiptir buda yarı ömrü çok kısa radikali olmasına karşın oldukça tehlikeli olmasına nedenolur(148).

2.10.3. ROT'nin fizyolojik fonksiyonları

Yapılan birçok çalışma ROT'nin vücut için yabancı olan patojenlerin vücuda girmesine karşı savunduğunu göstermektedir(149). Nötrofiller ve makrofajlar ROT üreten NADPH oksidazın fagositik izoformunu kullanarak patojenleri öldürerek ortadan kaldırırlar. Bu ROT üretimi sırasında enflamatuvar bir oluşumda gelişir. Yabancı patojenlere karşı ilk

savunma hattı olarak oluşan bu önemli olaya “oksidatif patlama” denir(150,151). Savunma sistemine ek olarak ROT fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve endotel hücreleri gibi bazı fagositer olmayan hücrelerin, hücre içi sinyal kaskadlarını da düzenlenmesinde rol aldığı kabul edilmektedir. Bu nedenle ROT kalp ve damar hücrelerinin işleyişinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar(152).

Oksijen homeostazı kırmızı kan hücresi kütlesi ve solunum ventilasyonu ile düzenlenmesi sağlanır. Oksijen konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikleri ROT üreten birkaç farklı protein tarafından bağımsız olarak algılandığı öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar karotis cisimcikleri mitokondriyal ROT oranındaki meydana gelen değişikliklerle arteriyel kan oksijenindeki değişiklikleri algıladığı göstermiştir(153).

ROT diğer işlemlerin yanı sıra embriyogenez, hücre büyümesi, farklılaşma, yara onarımında önemli bir rolü olan hücre adhezyonunda da rol oynar. Hücre adhezyon moleküllerinin bakteri lipopolisakaritleri, TNF, İnterlökin-1A ve İnterlökin-1B gibi çeşitli sitokinler tarafından uyarılır. ROT lökositlerin endotel hücrelere yapışmasını sağlar(154).

2.10.4. ROT tayini

Serbest oksijen radikalleri yaşam sürelerinin kısa olduğunda laboratuvar çalışmalarıyla tespit edilmeleri çok zordur. Ancak sıvı/gaz kromatografisi ve kolorimetrik inceleme yöntemleriyle hidrojen peroksit ve hidroksil radikalini ölçülebilir.

ROT'un doğrudan ölçülmesi zor bir işlem olduğu için ROT'nin neden olduğu hasarı ölçmek daha mantıklıdır. DNA, lipit ve proteindeki oksidatif hasarı tespit etmek ve ölçmek için yöntemler geliştirilmiştir. Burada temel ilke ROT tarafından meydana getirilen hasarın ürünlerini ölçmektir. Ayrıca ROT'nin yüksek konsantrasyonu aynı zaman antioksidan seviyelerinde düşüşe sebep olarak oksidatif stres düzeyinde artışa neden olmaktadır(155).

2.11. Oksidatif Stres (OS)

Oksidatif stres terimi oksidanların ve antioksidanların arasında meydana gelen dengesizliği açıklamak için kullanılır(156). Oksidatif stres çevresel toksisitenin etkisiyle çok aşamalı bir karsinojenik süreçte rol alır(135).

Oksidatif stres normal hücresel süreçler sırasında ortaya çıkan bir durumdur. Normal olarak ROT ve antioksidan üretimi arasındaki metabolizmada bir denge vardır. ROT'nin üretimi normal fizyolojik seviyeleri aşabilir ve bu durum hücresel hasara neden olabilir(157,158).

Oksidatif strese iç ve dış kaynaklar neden olabilir. Endojen kaynaklar arasında hücrenin enzimatik eylemleri, hücresel ve metabolik süreçleri sırasında üretilen oksijen radikalleri bulunur. Havadaki kirleticiler, radyasyon ve bazı gıdaların tüketimi oksidatif stresin başlıca dış kaynakları arasındadır. OS metabolizmanın antioksidan savunma sisteminin üstesinden gelebileceği eşiği geçtiğinde hücresel yapılardaki lipidler ve proteinler oksitleyerek hücre veya doku hasarına yol açar. Oksidatif hasar ayrıca hücrenin nükleik asitlerinede zarar verebilir(159).

Serbest radikallerin sebep olduğu hücre hasarının sonucu yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların (başta ateroskleroz, katarakt, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, immun sistem bozuklukları ve kanser oluşumu) progresyonunda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır(16).

Enfeksiyonlar, travma ve bazı toksinler çeşitli dokularda meydana getirdiği hasar sonucunda kısa süreli OS'e neden olur. Bu dokular hasar gördüğü zaman radikal üretimine katkıda bulunan bazı mekanizmalar devreye girer bunların arasında ksantin oksidaz, lipojenaz, siklooksijenaz üretimi ve immun sistendeki fagositler aktive ederek daha fazla Fe ve Cu iyonunun dolaşıma girmesine neden olarak ETZ'ni bozarlar. Bu etkiler uzun süre devam ettiğinde ROT antioksidan arasında var olan denge ROT lehine bozulur. Bu da çeşitli kanser türlerinin gelişmesine neden olabildiği gibi mevcut kanserin kolayca yayılmasında neden olabilir. Ayrıca, ROT diabetes mellitus, parkinson hastalığı gibi yaşa bağlı çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkide çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(160).

2.11.1. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar

Serbest radikaller özellikle süperoksit anyonu, hidroksil ve alkil peroksil radikalleri birçok hastalığın patogenezinde rol alır. Bu radikaller lipit peroksidasyonunun güçlü başlatıcılarıdır. Lipit peroksidasyonu başlatıldığında, sonlandırma ürünleri üretilinceye kadar

zincir reaksiyonları devam eder. Bu nedenle lipid peroksidasyon son ürünleri olan MDA ve 4-hidroksi-2-nonenol (4-HNE) gibi biyolojik sistemlerde birikir. DNA bazları ROT oksidasyonuna karşı son derece hassastır ve bu oksidasyon sonucunda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin üretilir. Nükleer ve mitokondriyal DNA bazlarının oksidasyonu DNA'da mutasyon ve delesyona neden olabilir. Mitokondriyal DNA ROT kaynağına yakınlığı ve yetersiz onarım kapasitesinden dolayı nükleer DNA'ya göre oksidatif hasara çok uğrar. DNA'da meydana gelen oksidatif modifikasyonlar önemli fizyolojik etkiye sahip olan çeşitli proteinlerde fonksiyonel değişikliklere yol açar. Benzer şekilde, transkripsiyon faktörlerinin redoks modülasyonu spesifik DNA bağlama aktivitelerinde artış veya azalışa neden olur, böylece gen ekspresyonunu modifiye eder(162).

Oksidasyon, inflamasyon teorisi ile uyumlu olarak, yaşlanmadada önemli bir rol almaktadır. NADPH oksidaz aktivitesindeki azalış oksidatif stresin indüklenmesine yol açabilir. Bu oksidatif hareket duyarlılaştırılmış hayvanlarda alerjik enflamasyonun gelişmesinden sorumlu olduğu gibi tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve IL-6 olarak adlandırılan proinflamatuvar sitokinlerle birlikte IL-8 üretiminde artış olabilir. Immun sistem doğrudan hastalık üretim süreci ile etkileşime girer. Fiziksel ve psikolojik stresörler viral ve bakteriyel enfeksiyonların oluşumuna katkıda bulunabilir. Değiştirilmiş IFN- γ sekresyonunda, CD 14'ün varlığında, akut faz proteinlerinin üretilmesinde ve TNF- α hem doğuştan hemde kazanılmış bağışıklık tepkileri, uyarılmasını etkilerler. Çok ciddi viral hastalıklar hücrel hasara neden olan oksidatif stres üretir(162).

Kronik inflamasyon, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinde artışlara neden olabilirler. Bu durum genomik istikrarsızlığa, DNA mutasyonlarına ve epigenetik değişikliklere neden olur. Dolayısıyla, tümörün ortaya çıkmasına ve ilerlemesine yol açar(144).

Günümüzde romatoid artrit, kalp-damar hastalıkları, kanser vb. gibi yaşa bağlı kronik hastalıklarda ve bunlarla ilişkili mortalite ve morbiditede bir artış görülmektedir. Diyabet gibi bazı metabolik hastalıklarda artmış bir lipoperoksidasyon düzeyi ile ilişkili olabilir. Dokularda üretilen reaktif oksijen ajanı, lipitlere, nükleikasilere ve proteinler gibi makromoleküllere doğrudan zarar verebilir(163).

Ailesel hiperkolesterolemi ve ateroskleroz oksidatif stres ile ilişkili olabilir(164). Deri oksidatif hasara, immün toksisiteye, erken cilt yaşlanmasına, deri kanserine yol açan

UV ışınlarına ve diğer oksidan ajanlara (sigara dumanı v.b.) maruz kalması sonucu oluşan OS'in üstesinden gelmek için bir antioksidan sistemine sahip olduğu halde yetersiz kalabilir(165).

2.11.2. Oksidatif DNA hasarı

ROT yüksek konsantrasyonlarda hücre yapılarına, lipitlere ve proteinlere zarar verdiği gibi nükleik asitlerde zarar verebilir(151). Hidroksil radikalının DNA molekülünün tüm bileşenleri ile reaksiyona girdiği ve zarar verdiği bilinmektedir. Bu oksidatif hasar sonrası meydana gelen kalıcı genetik materyal değişiklikler romatoid artrit etyopatogenezinde ve yaşlanmanın ilk adımında yer alır.

Hücre tarafından tüketilen oksijenin yaklaşık %85 ile %90'ını mitokondri tarafından tüketilir. Mitokondri sürekli olarak oksijeni metabolize ederken yan ürün olarak ROT üretir. Bu organellerin yan ürün olarak oluşan ROT'un temizleme mekanizmaları vardır. Mitokondride tüketilen oksijenin yaklaşık %1 ile 3'ünün tamamlanmamış metabolizma ile sonuçlandığı için temizleme kapasitesinden daha yüksek bir oranda ROT ürettiği gösterilmiştir. Tamamlanmamış oksijen metabolizmasının yan ürünleri süperoksit ($O_2\cdot$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalıdır ($\cdot OH$). Bu reaksiyonlar iç mitokondri zarında bulunan ETZ'nin belirli bölgelerinde meydana gelir. Hidrojen peroksit üretme için mitokondriyal manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) tarafından temizlenen süperoksitin çoğunu ETZ kompleksleri I (NADH dehidrojenaz) ve III (ubiquinone) üretir.

2.11.3. Oksidatif hasarın proteinlere etkisi

Proteinler geçiş metalleri bulunmadığında hidrojen peroksit ve basit oksidanların zararlarına karşı dayanıklıdır. Proteinlerde meydana gelen metal katalizli hasarlar arasında oksidatif bölünme, histidin kalıntılarının kaybı, bitirosin çapraz bağları, karbonil gruplarının girişini ve protein merkezli alkil ($R\cdot$), alkoksil ($RO\cdot$) ve alkil peroksil ($ROO\cdot$) radikallerin oluşumunu içerir(166). Yapılan çalışmalarda protein metal ile indüklenen denatürasyonu sonucu protein oksitlendiğinde bozulmanın meydana geldiğine işaret eder(167).

2.11.3.1. Protein Karbonil

Proteazom inhibitörleri kromatin fragmentasyonu, sitokrom C salınımı, kaspaz aktivasyonu ve P53 ekspresyonu artışı gibi birçok apoptozis belirteçlerini indükler. Protein karbonilasyonunun NO ile indüklenmiş apoptoziste erken uyarı olduğu öne sürülmüştür. Adenin nukleotid translokator Bcl-2, ve GAPDH'nin karbonilasyonu DNA fragmentasyonunu iletir. ALEs inhibitörleri NO bağımlı karbonilasyonu engeller, bunun sonucunda GAPDH inhibisyonu, kaspaz aktivasyonu ve DNA fragmentasyonu engellenir (211,212).

Protein karbonilasyonu hastalıkların erken devresinde hastalık gelişmesine bağımlı oluyor yoksa sadece oksidatif doku hasarının bir sonucu mudur? Bu konuya açıklık oluşturacak çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Romatoid artritli çocuklar sağlıklı çocuklara oranla daha fazla plazma protein karbonil düzeyine sahiptir(213). Bu nedenle inflamasyon ile protein karbonilasyonu arasında ilişki kurulabilir. Premature bebeklerde ventilasyon tedavisi yapılırken miyeloperoksidaz aktivitesi ile protein karbonilasyonu arasında da bir bağ görülmüştür(214). Sepsis ve majör travmada bronkoalveolar lavaj sıvı ve plazmada protein karbonil konsantrasyonu yüksek bulunmuş ve bu yükseklik nötrofil aktivasyonu ile korelasyon görülmüştür(215). Akut pankreatitte tanısı alan hastalarda da protein karbonil düzeyleri yüksektir(216). Yeni tanı konulmuş çocuk ve genç diyabette oksidatif strese artış komplikasyona değil, hastalık oluşumuna bağlıdır. Tip I diyabette plazma proteinleri karbonillenmesi artmıştır. Bu hastalarda mikrovasküler komplikasyon geliştiğinde ise artış daha da yükselmiştir(217). Diyabette protein karbonilasyonu komplikasyon patogenezinde erken tanı için önemlidir.

Çeşitli hastalıklarda reaktif karbonil öncüllerinin (AGEs/ALEs) artışı karbonil stres olarak tanımlanır. Karbonil stres substratlarının artışı veya detoksifikasyonda azalma arasında dengeye tabidir. Oksidatif/karbonil stresin artışı buna bağlı doku proteinlerinde AGEs/ALEs artışı, ateroskleroz, vasküler ve nöral disfonksiyon gibi komplikasyonların gelişmesinde rol alır(218-219). AGEs özellikle miyelin, kollajen ve lens kristallini gibi uzun ömürlü proteinler üzerinde oluşur ve çözünmeyen, fonksiyonel olmayan agregatlar zaman içerisinde birikir. Glikasyonu takiben molekül içi veya dışı oluşan çapraz bağlanmalar

kollajende yapısal değişikliğe neden olur, proteolitik yıkıma direnç kazanır(220-221). Diyabetik komplikasyonları önlemek için AGEs/ALEs birikmesini azaltan, kardiyoprotektif ilaçlar geliştirilmiştir. Bunları başlıcaları, aminoguanidin, piridoksamin, karnozin, benfotiamin ve çapraz bağ kırıcı olan tiazolyum tuzlarıdır. Anjiotensin reseptör antagonistleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, peroksizom proliferatör reseptör agonistleri, metformin, metal şelatörler ve bazı oksidanlar da diyabette AGEs/ALEs birikimini önler.

2.11.3.2. İskemik modifiye albümin

İskemik modifiye albümin (IMA), kardiyak hipoksik dokuda kas yıkımı, azalmış koroner kan akış ve kimyasal olarak aracılık edilen reaktif oksijen türleri (ROT) modifikasyonları ile karakterize edilir(194-198). Reaktif oksijen radikalleri çoklu kayıplara neden olur. IMA iskeminin başlamasından hemen sonra yükselir, 6-12 saat boyunca yüksek kaldıktan sonra 24 saat içinde normale döner. İMA duyarlılığı iskemi tanısında %31 - %80 kadar özgüllük ve %92 negatif tahmin değeri olarak bildirilmiştir(195). Bir araştırmada miyokardiyal iskemi ve iskemi oksidatif stresler sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin uyardığı perfüzyon hasarındır. Ek olarak, belirli moleküllerin oksidatif değişimi, lipidleri, DNA'yı ve proteinleri içeren miyokardiyal iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarını indükler(196). Çeşitli çalışmalarda özellikle iskemi ve reperfüzyon ile inmede serbest radikal gelişiminin azaldığını göstermiştir(197). İlişkili başka bir çalışmada IMA ayrıca miyokardiyal ve diğer iskemik tarzlarda yüksek oksidatif stres iledir(198). Kalp yetmezliği, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, son dönem böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, submasif iskelet iskemisi, diyabetes mellitus gibi rahatsızlıklar literatürde artış göstermektedir(198).

2.12. Antioksidanlar

Antioksidanlar protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi oksidasyona maruz kalabilecek materyalleri oksidasyonun zararlı etkisini azaltan ya da geciktirebilen faktörlerdir. Bu olayada antioksidan savunma sistemi denilmektedir. Antioksidanların

çoğunluğu intrasellülerdir. Antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olarak iki gruba ayrılırlar. Enzimatik antioksidanlar; GR, ADA, SOD, CAT, GSHPx, non-enzimatik antioksidanlar ise vitamin E, vitamin C, vitamin A, selenyum, transferrin ve laktoferrindir(143,168).

Antioksidanların, ROT'nin zararlı etkilerine karşı vücudu korumada bir rol oynadığı düşünülmektedir(169). Başka bir ifadeyle antioksidan substratların oksidasyonunu büyük ölçüde geciktiren veya engelleyen herhangi bir maddedir(170).

Antioksidanlar küçük miktarlarda bile oksidasyon sürecini inhibe edebilir. Vücut içinde çok sayıda fizyolojik role sahiptirler. Bitkilerdeki antioksidanlar oksijen radikallerini daha az reaktif türe dönüştürerek radikal temizleyici görevi görür. Sebze, meyve ve çay gibi diyetel kaynaklarda antioksidanlar keşfedilmiştir. Antioksidan içerikli ürünlerin yemeklerde kullanılması daha mantıklıdır. Bitkilerin tüm elementlerinde bitkisel antioksidanlar bulunabilir(162).

Beslenme ile alınan antioksidanlar birkaç farklı mekanizma ile ateroskleroza geciktirebilir. Yiyecek ve içeceklerde bulunan antioksidanlar, endojen antioksidan savunma mekanizmalarını indükleyerek oksidatif hasarı engelleyerek hücrel ve doku korumasını sağlar. Endojen antioksidanlar antioksidan savunma sistemini indükleyerek, sinyal nakil yolları özellikle NRF 2 transkripsiyon faktörü ve elektrofıl yanıt elemanı (örneğin NRF 2 transkripsiyon faktörü) ile elektrot katalizörlü süreçleri sürekli hale getirir(171,172)

Antioksidanların görevi OS boyunca ortaya çıkan toksik radikalleri temizlemektir. Gıdalarda bulunan antioksidanların alımı sağlığı korumak için önemli bir faktördür. Flavonoidleri, fenoller ve karotenoidleri içeren besinlerin plazma içindeki O₂ ve OH⁻ veya lipidperoksil radikal (LOO⁻) gibi serbest radikalleri temizlediği kabul edilmektedir. Gıdalardaki antioksidanların uygun şekilde tüketimi ve bunların insan vücudundaki etkileri iyi şekilde tarif edilmiştir(173,174).

Organizmanın antioksidan kapasitesini aşan aşırı ROT artış durumlarında iltihaplanma, romatoid artrit, diyabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli patofizyolojik işlemlere yol açar. Dolayısıyla antioksidan takviyeleri veya antioksidan içeren gıdalar, oksidatif hasarı azaltmasına yardımcı olabilmek için kullanılabilir(175).

Antioksidanlar gıdaların oksidatif bozulmasına karşı korumak için gıda katkı maddeleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Eski zamanlardan beri tatları iyileştirmek için kullanılan baharatların antioksidan özellikleri iyi bilinmektedir(175,176).

Bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitolüen (BHT) ve tersiyer butil hidrokinon (TBHQ) gibi sentetik antioksidanlar gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte son dönemlerde yapılan çalışmalarda BHA ve BHT'in, romatoidartrit, karaciğer hasarı ve karsinogenezden sorumlu olduğu iddia edilmektedir. Bu nedenle, doğal kaynaklı daha etkili antioksidanların geliştirilmesi ve kullanılması istenmektedir(177).

2.13. Antioksidan enzim savunma sistemleri

Oksidasyon yaşam için hayati öneme sahiptir. ROT'nin aşırı artışı zararlıdır ve bu artışın dengelenmesi gerekir. Antioksidan koruma sistemi çok sayıda mekanizma ile ROT'nin zararlı etkisini inhibe eder.

Antioksidanlar farklı mekanizmalarla oksidanları etkisizleştirirler.

- a) Scavenging (temizleme) etkisi: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onların tutulması ya da oksidanları daha zayıf bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder.
- b) Onarma etkisi: Serbest radikallerin lipid, protein ve DNA gibi yapılarda oluşturdukları biyolojik hasarın onarılması.
- c) Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak onları etkisiz hale getirme ya da etkilerinin veya reaksiyon hızlarının azaltılması. Vitaminler ve flavonoidler ise etkilerini bu yolla gösterirler.
- d) Zincir koparma etkisi: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp işlevlerinin engellenmesi.

Bu antioksidan etkiler hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır(163,178,179).

Oksidan moleküllerin belirli bir düzeye kadar olan artışı vücutta var olan doğal antioksidan moleküller tarafından dengelenmektedir. Sağlıklı bir organizmada oksidanlar ile antioksidanlar bir denge içindedir(143).

Serbest radikaller ile antioksidanlar arasında var olan hassas denge prooksidan ve oksidan maddelerin lehine bozulması durumunda oksidatif stresin gelişmesine yol açar. OS doku hasarına yol açarak kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumların gelişmesine neden olabilir(180,181).

2.13.1. Endojen (doğal) antioksidanlar

Endojen kaynaklı antioksidanlar enzim ve enzim olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılır.

a) Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar

- Selenyum bağımlı Glutasyon Peroksidaz (GSHPx)
- Katalaz (CAT)
- Süperoksit Dismutaz (SOD)
- Glutasyon S-Transferaz (GSHST)
- Glutasyon Redüktaz (GR)
- Adenozin deaminaz (ADA)
- Paraoksanaz (PON-1)

b) Enzimatik olmayan (nonenzimatik) endojen antioksidanlar

- GSH
- Melatonin
- Miyogloblin ve Hemogloblin
- Sistein

SOD, GSHPx ve CAT gibi antioksidan enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme özelliğine sahiptirler. Bu enzimler serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrel bileşenlere zarar vermesini engellediği gibi, bir hücrel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler(182).

Mitokondriler ROT üretiminin yoğun olduğundan mitokondri matriksinde ve iç

membranında antioksidanlarda bol miktarda bulunur(183).

Vücut diyetle alınan antioksidanlara benzer şekilde serbest radikaller tarafından meydana getirilen hücre hasarını önleyebilecek çok sayıda endojen savunma mekanizmaları geliştirmiştir. SOD, GSHPx, GR, ADA ve CAT gibi antioksidan enzimler oksidatif ara maddeleri metabolize eder. Bu enzimler optimum katalitik aktivite için Fe, Zn, Cu, manganlı selenyum gibi kofaktöre ihtiyaç duyarlar. Bu minarelerden fakir bir diyetle beslenenlerde antioksidan mekanizmalarının olumsuz etkilendiği belirtilmiştir(184,185).

Antioksidan olan melatonin hidroksil radikali, hidrojen peroksit, peroksil radikali, singlet oksijen, NO ve peroksinitrit anyonu gibi oksijen radikallerinin temizlenmesinde ve baskılanmasında etkilidir.

Ürik asit, fizyolojik koşullarda singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi oksijen radikalleri baskılar. Buna ek olarak peroksit kaynaklı lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur(186).

Tablo 10. Enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar	Enzimatik olmayan antioksidanlar
• Süperoksit dismutaz (SOD) • Katalaz (CAT) • Glutasyon peroksidaz (GSHPx) • Glutasyon S transferaz (GSHST) • Glutasyon redüktaz (GR) • Paraoksanaz (PON 1) • Adenozin deaminaz (ADA)	• Vitaminler (α-tokoferol, askorbik asit, karotenoidler) • Glutasyon (GSH) • Eser elementler (selenyum, bakır mangan ve çinko) • Konezim Q, diterpolifenol • Diğerleri ürikasit, flavonoid, melatonin

2.13.2. Eksojen antioksidanlar

a) Vitamin olan eksojen antioksidanlar

- Vitamin A
- Vitamin C
- Vitamin E

b) Gıdalarda bulunan eksojen antioksidanlar

- Bütillenmiş hidroksianizol (BHA)
- Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- Tersiyer bütıl hidroksikinon (TBHQ)
- Sodyum benzoat
- Propil galat

c) İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar

- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, NSAİİ)
- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterinaldehit, tungsten)
- Endojen antioksidan aktiviteyi arttıranlar (GSHPx aktivitesini arttıran ebselan ve asetil sistein)
- Trolox (vitamin E analoğu)
- Rekombinant süperoksit dismutaz
- Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albumin)
- Demir şelatörleri

Birçok çalışma eksojen antioksidanların vücudun toksik serbest radikalleri yok etme yeteneğini arttırdığını yayınlamışlardır. Böylece oksidatif hasarı geciktirerek kanseri ve kardiyovasküler hastalıklarında önleyebileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle antioksidan yönünden zengin sebze ve meyve gibi yüksek besinler kanser ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalması ile ilişkilidir(187).

Anti oksidanlar arasında oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, A vitamini, ürikasit, bilirubin, polifenoller, metallotionin, poliaminler, melatonin, NADPH, koenzim Q-10, ubikuinol, flavonoidler, fitoostrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, resveratrol, nitroksidler gibi bileşiklerdir(188,189). Ayrıca Se, Cu, Mn ve Zn gibi minerallerde koruyucu antioksidan enzimlerin yapıları ve katalitik aktiviteleri için gereklidir(182).

C vitamini

C vitamini suda eriyen vitaminlerdendir. Yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunur. İnce bağırsaktan kolayca emilir. Isıtılmaya dayanıksız

olup dondurulmaya ise dayanıklıdır. C vitamini organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit anyonu ($O_2\cdot^-$) ve hidroksil radikali ($\cdot OH$) ile kolayca reaksiyona girerek serbest radikalleri temizler(178,190).

E vitamini

E vitamini yağda çözünen vitaminler içerisinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle membranlardaki lipoproteinleri, fosfolipidleri ve çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak antioksidan etki gösterir. α -Tokoferol, vitamin E türevleri içerisinde en aktif bileşik olup, peroksil radikalini temizleyerek lipid peroksidasyonunu engeller(192,194).

Karotenoidler (β -karoten, Likopen)

Karotenoidler, genelde sarı, turuncu renkli bileşikler olup bazı bakteriler ve alglerde, çoğunlukla da bitkilerde bulunan pigmentlerdir. İnsan ve hayvanlar karotenoid biyosentezini gerçekleştiremedikleri için bu bileşikleri diyetle almak zorundadırlar. Karotenoidler organizmada, triplet uyarıcıların zararlı etkilerini baskılama, singletoksijeni baskılama ve bazı oksijen radikallerini temizleme gibi koruyucu etkilere sahiptir(191).

2.14. Enzimatik antioksidan savunma sistemi

2.14.1. Glutasyon redüktaz önemi

Glutasyon redüktaz (GR) enzimi (EC 1.6.4.2) küçük ya da büyük molekül yoğunluklu disülfid substratlarıyla indirgenmiş piridin nükleotidleri arasındaki elektron aktarımını katalizlediği belirtilmiştir. Glutasyon redüktaz'ın serbest radikalleri ve oksijen radikallerini etkisiz duruma getirmesiyle beraber, protein ve DNA sentezine benzer bir şekilde hayati hücre fonksiyonunun birçoğunu düzenlenmesini GSH/GSSG oranını koruma altına alarak gerçekleştirebildiği tespit edilmiştir. Yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş duruma çeviren 2 alt ünitte meydana gelmiş bir dimerdir. Her bir alt ünite NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere 3 adet yapısal alan ihtiva eder. Glutasyonun

indirgenme tepkimesi sırasında yaygın olarak elektronlar NADPH'den FAD'ye aktarılır. Ardından subünitlerdeki iki sistein arasında var olan disülfid köprüsüne aktarılmak suretiyle okside glutatyonu transfer edilmiş olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir araştırmalarda diyabette glutasyon reduktaz aktivitesinin düştüğü açıklanmaktadır(202).

2.14.2. Aril esteraz (ARE) önemi

Aril esteraz, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır(203). Aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. ARE ayrıca, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir(204). Arilesteraz (ARE) ve paraoksanaz (PON-1), aktif merkezleri benzer olan ve aynı gen tarafından kodlanan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON-1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermediği bilinmektedir. İki enzimin doğal substratları birbirinden farklı olmasına rağmen PON-1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme kapasitesine sahiptir. Aynı zamanda PON-1 ve ARE'nin en iyi bilinen ortak yanları organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yetenekleridir. PON-1 enzimi LDL'yi oksidasyondan dolayı koruyucu ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme yeteneğinden dolayı antioksidan enzim olarak kabul edilmektedir(205).

2.14.3. Paraoksanaz-1 önemi

Paraoksanaz (PON1) kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz edebilen, aril dialkil fostafaz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. Enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Paraoksanaz polimorfizm gösteren bir enzim olup; enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişkenliğin molekülün 192. pozisyondaki aminoasit farklılığından kaynaklandığı bildirilmiştir(206). Paraoksanaz gen ailesi, insanlarda 7q 21. 3-22. kromozomunun uzun basamağında, birbiriyle bağlantılı üç üyeden oluşmaktadır ve bunlar PON-1, PON-2 ve PON-3 şeklinde sıralanmaktadır. İnsanın karaciğerinde sentezlenip, kana salınan PON-1 enzimi; 43 kDa molekül ağırlığına sahip, 354 aminoasitten oluşan bir proteindir. Serumda genellikle yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) yapısı üzerine daha etkilidir. PON-1

gibi çoğunlukla karaciğerde eksprese olan PON-3 enzimi; düşük miktarda böbreklerde de bulunur ve HDL ile ilgilidir. Serumda tespit edilemeyen fakat beyin, karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok organın dokularında eksprese olan PON-2 enziminin pek çok mRNA formu bulunmaktadır. Oksidatif stres ve serbest radikallerin çeşitli hastalıklara ve kansere neden olduğu bilinmektedir. İnsan vücudu serbest radikalleri uzaklaştırmada çeşitli enzimatik mekanizmalara sahiptir (205).

2.14.4. Adenozin deaminaz önemi

ADA enzimi üzerinde yapılan ilk çalışma 1972'de Giblett tarafından şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu olan bir çocukta tanımlanmıştır. Bu araştırmadan sonra kanser tanılı hasta ve sağlıklı olgularda ADA enzimi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. ADA serum aktivite değerleri özellikle lenfoid dokularda yüksek bulunmuştur. ADA, merkezde sekiz β (beta) zinciri ve periferde sekiz α (alfa) heliks içeren paralel bir $\alpha\beta$ kompleksinden oluşur. Molekül ağırlığı 35.000 Dalton olan monomerik bir proteindir. Bu protein DNA'da bulunan 1088 nükleotid tarafından şifrelenmektedir. Protein zinciri başlangıçta bulunan metiyonin hariç 362 aminosit içerir. N- terminal uçtaki aminoasit alanindir, C- terminal uçtaki aminoasit ise lösindir (200). Önceki çalışmalarda, ADA'nın bir kofaktöre ihtiyacı olmadığı düşünülürken, yapısında sonradan Zn (Çinko)'nin varlığı gözlemlenmiştir. ADA'nın atomik absorpsiyon spektroskopisine göre her enzim molekülü 0.9 ± 0.1 Zn atomu bağlar. Aktif merkezdeki Zn iyonu, His (Histidin) 15, His 17 ve His 214 'ün N (Azot) atomlarına, Asp295 (Aspartat)' in O atomuna ve HDRP (hidroksipurin ribonükleozid)'in O atomuna koordine bağlarla bağlanmıştır. ADA, pürin metabolizmasının kilit enzimidir. Genel özelliği adenozinden bir amin koparıp geri dönüşümsüz olarak inozine dönüşümünü sağlamaktır(201).

ADA enziminin iki izoformu vardır: ADA1 ve ADA2 dir. ADA1 birçok hücrede bulunurken, ADA2 ise sadece makrofajlarda bulunur. Bu iki enzim izoformu, makrofajlarda parazitlerin yok edilmesi için kullanılan adenozin/deoksiadenozin oranını ayarlar. İnsan kan plazmasında baskın olan ADA2 enzim formudur; Romatoid Artrit, Psöriazis ve Sarkoidoz vb. bağışıklık sistemi ile ilişkili birçok hastalık durumunda enzimin bu formu artış gösterir.

Plazma ADA2 izoformu kanserli olgularda da artış gösterir.



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, Temmuz 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, 2015 Modifiye Jones Kriterleri'ne göre (Tablo 3) ARA tanısı alan 5-18 yaş arasındaki 72 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak, benzer yaş ve cinsiyette Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne üfürüm ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve yapılan değerlendirme sonucu tamamen sağlıklı olan toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her iki grupta iskemik modifiye albümin, protein karbonil düzeyi ve glutatyon redüktaz, adenoazin deaminaz, aril esteraz ve paraoksanaz aktiviteleri ölçüldü. Ayrıca ARA tanılı hastalardan hemogram, ESH, CRP, ASO, boğaz kültürü, biyokimyasal tetkiklerden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinkinaz (CK), kreatinin, Na, K, Cl, üre, ürik asit ve glukoz değerlerine bakıldı. Vaka grubunun istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basıncına, kalp hızına ve istirahat halindeki 12 kanallı elektrokardiyogramlarına bakıldı. Bütün vakaların boy ve vücut ağırlıklarına bakıldı. Çalışma grubunun ekokardiyografik incelemesi ARA tanısı aldığı gün, tedavi başlamadan önce aynı kardiyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi.

3.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi Vivid 6S (GE-Vingmed Ultrason AS, Horten, Norveç) ve 3S-RS (3.5 Mhz) ultrason cihazı kullanılarak sol yan dekübit ve sırt üstü pozisyonda çekildi. Tüm ekokardiyografik veriler için üç ardışık ölçüm ortalaması alındı. Görüntüler 2D, M-mod ve Doppler EKO teknikleri kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden elde edildi. M-mod EKO Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleriyle yapıldı(194). Parasternal uzun eksende diyastol sonunda, sol ventrikül diyastolik (LVedD), interventriküler septum çapı (IVSD) ve sol ventrikül arkaduvur kalınlığı (LVpWD) ölçüldü. Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVesD) sistol sonunda ölçüldü. EKO, deneyimli ve tek pediatrik kardiyolojist tarafından yapıldı.

3.2. Yöntem

Biyokimyasal parametreler; serum örnekleriyle belirlendi. Çalışmada denek olarak seçilen sağlıklı ve hasta bireylerden 3'er ml usulüne uygun venöz kan alınarak 5000 rpm/dk da yaklaşık 10 dakika santrifüj edildi ve böylece serumlar ayrıştırıldı. Çalışmaya dahil edilen ARA'lı hastalardan alınan kan örneklerinin santrifüj işlemiyle ayrıştırılan serumlarda iskemik modifiye albümin, protein karbonil düzeyi ve glutatyon redüktaz, adenosin deaminaz, aril esteraz ve paraoksanaz aktiviteleri bakıldı.

3.3. Analiz metodları

3.3.1. İskemik modifiye albümin düzeyi tayini

Serumdaki IMA düzeyleri spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Serum IMA değerlendirmesi için 50 µl dithiothreitol ile inkübe edildikten 10 dakika sonra bir küvet içinde dönüşen ve kütlesi eşleştirilen 200 µl'den fazla seruma 0,5 ml kobalt klorür eklendi. 2 dakika sonra 1 ml NaCl uygulandı. Elde edilen renkli kompleks, 470 nm dalga boyunda ölçülen spektrofotometrik olarak dönüştürülmüştür(199).

3.3.2. Protein karbonil düzeyi tayini

Protein karbonilasyonu Levin'in 2,4-dinitrofenil hidrazin (DNPH) metodu ile tayin edildi(210). Keto veya aldehid grupları 1 molekül fenil hidrazin ile reaksiyon verir. Molekül yeniden düzenlenerek keto grubu oluşur ve ikinci fenilhidrazin moleküle girer. Sarı-portakal renkli yeni ürün spektrofotometrik olarak tayin edilir.

Çözeltiler: DNPH çözeltisi: 10 mM, 2M HCl içerisinde

Triklor asetik asid (TCA): % 20

Etanol/etilasetat : 1/1, v/v

Guanidin-HCl : 6 M

0.1 mL örnek 0.5 mL DNPH çözeltisi ile 1 saat oda sıcaklığında inkübe edilir, bu süre içerisinde 15 dakika aralıkla çalkalanır. İnkübasyon sonrası proteinler TCA ile çöktürülür, 11.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. Çökelti 3 kez 1 mL etanol/etilasetat ile

yıkanır, 1 mL guanidin hidroklorürde çözülür. 2 M HCl blank olarak kullanılarak 360 nm’de absorbands okunur. Ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon=22,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplar yapıldı.

3.3.3. Glutasyon redüktaz aktivitesi tayini

Serumdaki okside glutasyonun (GSSG), glutasyon redüktaz (NADPH: okside glutasyon oksidoredüktaz, EC 1.6.4.2) enzimi ve NADPH varlığında, redükte glutatyona (GSH) dönüşümünün 340 nm’de NADPH’ın absorbandsındaki oksidasyondan dolayı azalmanın spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır(207).

Kullanılan çözeltiler: 1. pH’sı 8 olan, 100 mM Na_2HPO_4 tamponu hazırlandı.

2. Günlük tampon: 0.12 mM NADPH ve 1 mM GSSG’nin tampon içerisinde çözülmesi ile hazırlandı.

Deneyin yapılışı: Kör tüpüne 100 μL saf su ve 900 μL günlük tampon konuldu. Örnek tüpüne ise, 900 μL günlük tampon ve 100 μL serum eklendi. Tüpler vortekslendi ve 37°C ’de 10 dakika inkübe edildi. 340 nm’de köre karşı 0. ve 5. dakikalarda absorbandslar okundu.

Hesaplama: Aktivite (U / ml): $(\Delta\text{OD} / 6,22) \times (V_t / V_0)$

ΔOD = Zamana göre absorbands değişimi.

V_t = Toplam hacim.

V_0 = Örnek hacim.

6,22= 1 nmol NADPH’ın 1 cm’lik ışık yolunda verdiği OD değeri.

3.3.4. Adenozin deaminaz aktivitesi tayini

Adenozin deaminaz (ADA) enzim aktivitesinin ölçümü, Rel Assay Adenosine deaminase ticari kiti ile Spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır. Önce spektroküvetine 500 μL Reagent 1 konuldu, üzerine 500 μL Reagent 2 eklendi ve karıştırılıp daha sonra üzerine 250 μL numune (hasta serumu) eklendi ve karışım vortekslendi. Karışımın etüvde inkübasyonu 4 dakika ve 37°C ’de yapıldı. Karışım spektrofotometre cihazı ile 340 nm’de birinci ölçümü yapıldı. Daha sonra karışım tekrar etüvde 5 dakika ve 37°C ’de inkübasyona bırakıldı. Karışımın spektrofotometre cihazı ile 340 nm’de ikinci ölçüm yapıldı. Bu işlem

tüm numuneler için uygulandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre (U/L) cinsinden ifade edildi. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Faktör} = [(50.9 / 4. \text{ Dakika } A_{s1} - 5. \text{ Dakika } A_{s2})]$$

$$\text{Sonuç (U/L } 37^{\circ}\text{C)} = [(4. \text{ Dakika } A_{s1} - 5. \text{ Dakika } A_{s2}) / 4. \text{ Dakika } A_{s1} - 5. \text{ Dakika } A_{s2})] \times \text{Faktör}$$

3.3.5. Aril esteraz aktivitesi tayini

Aril esteraz aktivitesi 2004 ve 2005 yılında Erel tarafından geliştirilen bir kit ile tespit edilmiştir(208-209). 10 mmL serum üzerine 990 mL seyreltilmiş çözelti ilave edildi 10/1000 oranında seyreltme yapılmış oldu. Bu seyreltilmiş solüsyondan 3 mmL alındı ve üzerine 260 mmol saf su (Reagent 1) ilave edildi, ardından 10 mmol Reagent 2 üzerine ilave edildi daha sonra vortekslendi ve 548 nm’de ölçüm yapıldı. A_1 (İlk ölçüm) tespit edildi. Daha sonra spektroküvete 80 mmol Reagent 3 çözeltiye ilave edildi. Çözelti 4 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve yeniden ikinci ölçümü yapıldı ve A_2 (İkinci ölçüm) olarak tayin edildi ve bu işlem tüm numuneler için uygulandı. Aril esteraz enzim aktivitesi, aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

3.3.6. Paraoksanaz aktivitesi tayini

Paraoksanaz-1 enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve açığa çıkan ürünün absorbans artışı, absorbans spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenir. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler hesaplanır. Bu çalışmada Rel Assay Paraoxonase kiti kullanılmış ve spektrofotometre cihazı ile ölçüm yapılmıştır. Önce bir tüpe 500 µL Reagent 1 konuldu, bunun üzerine 25 µL numune (hasta serumu) eklendi ve karışım vortekslendi. Bu karışımın üzerine 25 µL Reagent 2 eklendi ve karışım vortekslendi. Tam ekleme anında bir kronometrede zaman başlatıldı. Hızlı bir şekilde spektrofotometrede 412 nm’de absorbans değeri alınmaya başlandı. 30. ve 150. saniyelerde absorbans değeri alındı. Bu işlem tüm numuneler için uygulandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre (U/L) cinsinden ifade edilir. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Sonuç (U/L)} = [(150. \text{ Saniye } AB_s - 30. \text{ Saniye } AB_s) / 2] \times 1202.84$$

3.4. İstatistik analiz

Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca ve çeyrekler ile kategorik veriler yüzde ile gösterilmiştir. İki grup arasında sürekli değişkenler kıyaslanırken, değişkenlerin normal dağılıma uyması durumunda (Shapiro-Wilks testi p değeri >0.05) veya her bir grupta örneklem hacmi >30 olduğunda student-t testi, normal dağılıma uymaması durumunda veya her bir grupta örneklem hacmi <30 olduğunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup arasında sürekli değişkenler kıyaslanırken, değişkenlerin normal dağılıma uyması durumunda (Shapiro-Wilks testi p değeri >0.05) veya her bir grupta örneklem hacmi >30 olduğunda tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymaması durumunda veya her bir grupta örneklem hacmi <30 olduğunda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki korelasyon, her iki değişken normal dağılıma uygun dağılıyorsa Pearson korelasyonu, uymuyorsa spearman korelasyonu ile analiz edilmiştir. P değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistik analizler için R-yazılımı, versiyon 3.5.1 kullanılmıştır (R statistical software, Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria).

4. BULGULAR

Hasta grubu yaş ortalaması 12.44 ± 3.15 iken kontrol grubunda ortalama yaş 11.8 ± 3.5 olup gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Hasta grubunda hastaların en küçüğü 5 yaş, en büyüğü ise 17 yaşındaydı. Hasta grubunun %20'si 5-9 yaş, %56'sı 10-15 yaş arası ve %24'ü 15 yaş üstü idi. Boy, vücut ağırlığı, SKB, DKB ve KTA açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Hasta grubunun 38'si kız (%52.7) ve 34'i (%47.3) erkekti. Kontrol grubunun ise 37'i (%51.3) kız ve 35'ü (%48.7) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 11: Grupların tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

	Hasta (n=72) Ort. $\pm$ SS	Kontrol (n=72) Ort. $\pm$ SS	P değeri
Yaş (yıl)	12.44 ± 3.15	11.8 ± 3.5	0,319
Boy (cm)	143.53 ± 16.71	142.2 ± 16.2	0,486
VA (kg)	40.17 ± 12.99	38.7 ± 13.2	0,646
SKB (mmHg)	113.28 ± 9.79	110.2 ± 10.3	0,123
DKB (mmHg)	71.94 ± 6.69	72.5 ± 6.7	0,774
KTA (atım/dk)	89.28 ± 16.5	94.4 ± 20.1	0,198

Hasta grubunun eklem şikayetlerine bakıldığında; 72 vakanın 68'inde (%94.1) eklem bulguları mevcuttu. Bunların 49'si poliartrit (%72,1), 15'i poliartralji (%22,1) ve 4 hasta da monoartrit (%5,8) şeklinde idi. En sık tutulan eklemler sırasıyla diz, ayak bileği ve el bileği eklemleriydi. En az tutulan eklem omuz eklemiydi. Eklem ağrıları gezici ve asimetrik şekildeydi (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta grubunda eklem tutulum şekli ve dağılımı

Eklem	Monoartrit	Poliartrit	Monoartralji	Poliartralji
Diz (n)	3	53		28
Ayak bileği (n)	1	42		22
Kalça eklemi (n)		18	3	11
El bileği (n)		18		
Dirsek eklemi (n)				6
Omuz eklemi (n)		2		2

Kardit, artrit sonra en sık görülen majör Jones kriteri bulgusuydu. 72 hastanın 50'inde (%69,4) kardit saptandı. Bu 50 hastanın 4'ünde (%8) eklem bulguları olmaksızın izole kardit mevcuttu. 46 (%92) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği mevcuttu. Karditli

hastaların 25'ü (%50) hafif kardit, 16'u (%32) orta kardit ve 9'u (%18) ağır kardit idi (Tablo13).

Tablo 13: Kardit saptanan hastalarda kardit tipleri

	Hafif	Orta	Ağır
İzole kardit (n=4)	1	1	2
Artrit+Kardit (n=44)	24	15	7

Kardit saptanan toplam 50 olguda en sık mitral kapak tutulumu gözlemlendi. 46 (%93.8) hastada mitral yetersizlik saptandı. İkinci sıklıkta olan aort kapak tutulumu 25 (%52.1) hastada gözlemlendi. 21 (%43.8) hastada mitral ve aort kapak tutulumu birlikteliği belirlendi (Tablo 14).

Tablo 14: Kardit saptanan hastalarda kapak tutulum dereceleri

	1. derece	2. derece	3. derece
Mitral kapak (46)	22 (47,8)	15 (32,6)	9 (19,5)
Aort kapak (25)	19(76)	5(20)	1(4)

Eko bulgular istatistiksel olarak hesaplanmıştır. (Tablo 15)

Tablo 15: EKO bulguları

LVedD	36,85 (14,32)
LVesD	22,89 (9,18)
LVpwD	10,52 (51,26)
IVSedD	4,39 (2,22)
LA	3,98 (10,77)

Eritema marginatum sadece 1 (%1.3) hastada saptandı. Subkutan nodüllü olan hasta yoktu. Hasta grubundaki 2 hastada sydenham koresi mevcuttu, bu hastalar akut dönemde olmadığı düşünülerek çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grubu minör kriterler açısından değerlendirildiğinde; 72 hastanın 68'ünde (%94.4) akut faz reaktanları (ESH >30 mm/saat ve/veya CRP>3 mg/dL) yüksek saptandı. CRP 66 (%91.6) hastada, ESH ise 61 (%84,7) hastada yüksek saptandı. AFR yüksekliği olmayan 4 hastanın takiplerinde ESH ve CRP değerlerinde yükseklik saptandı. Ateş şikayeti olan 49 (%72.1) hasta vardı. Hasta grubunun EKG değerlendirilmesinde, 18 (%26.4) hastada 1. derece AV blok, 2 (%2.9) hastada sinüs bradikardisi tespit edildi. 2. ve 3. derece AV blok görülmedi.

Destekleyici bulgular açısından bakıldığında; 72 hasta grubunun 70'inde (%97,) ASO yüksekliği görüldü. 72 hastanın 18'inden alınan boğaz kültüründe 4 (%22.2) hastada AGBHS ürediği saptandı.

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında; WBC değeri üst sınırdı idi ($10,88 \pm 4,00$ $10^3/uL$), ASO değeri ortalaması ($1231,57 \pm 1288,9$ IU/L), ESH ortalaması ($65,26 \pm 33,35$ mm/h) ve CRP ortalaması ($74,97 \pm 65,06$ mg/dL) yüksek düzeydeydi (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta grubunun laboratuvar değerleri

	Min.	Maks.	Ort. $\pm$ SS
WBC ($10^3/uL$)	5.3	25.9	$10,88 \pm 4,00$
Hgb (g/dL)	8.9	15.3	$12,55 \pm 1,22$
Platelet ($10^3/uL$)	207	760	$391,99 \pm 128,54$
Nötrofil ($10^3/uL$)	1.5	18.6	$7,54 \pm 3,91$
ASO (IU/L)	91	8200	$1231,57 \pm 1288,9$
CRP (mg/dL)	3	291	$74,97 \pm 65,06$
ESH (mm/h)	5	136	$65,26 \pm 33,35$
Glukoz (mg/dl)	56	153	$99,97 \pm 16,77$
Üre (mg/dL)	10	79	$23,50 \pm 9,98$
BUN (mg/dL)	4.6	36.9	$11,05 \pm 4,66$
Kreatin (mg/dL)	0.4	1.3	$0,61 \pm 0,13$
Ürik asit (mg/dL)	1	7.5	$4,01 \pm 1,25$
AST (U/L)	7	45	$21,31 \pm 6,91$
ALT (U/L)	8	91	$18,65 \pm 15,38$
Na (meq/L)	131	143	$136,60 \pm 2,61$
K (meq/L)	3.4	6.1	$4,27 \pm 0,46$
Cl (meq/L)	96	135	$104,56 \pm 5,18$
CK (U/L)	11	609	$81,75 \pm 94,33$

İzole kardit olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırmada sadece platelet değeri için gruplar arasında farklılık mevcut. İzole kardit olanlarda platelet daha düşük izlendi(Tablo 17).

Tablo 17: İzole kardit olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırma

	Kardit olmayan N:68	Kardit olan N:4	P değeri
CRP	55,00 (25,50-114,75)	56,00 (43,00-68,75)	0,731
ESH	67,50 (39,75-90,25)	30,00 (14,75-56,75)	0,176
WBC	9,58 (8,12-12,74)	12,86 (10,23-15,06)	0,290
PLT	369,50 (312,65-475,32)	275,05(257,08-300,50)	0,041
NEU	6,51 (4,62-9,78)	8,25 (5,20-11,14)	0,658

ARA artrit+kardit olanlar ile olmayanlar arasında karşılaştırmada ARA artrit+kardit olanlarda olmayanlara göre hem CRP hemde ESH düzeyi daha yüksekti(Tablo 18).

Tablo 18: ARA artrit+kardit olanlar ile olmayanlar arasında karşılaştırma

	Artrit+Kardit olmayan N:26	Artrit+Kardit olan N:46	P değeri
CRP	39,50 (21,00-88,25)	73,50 (34,75-123,50)	0,041
ESH	45,00 (30,00-84,75)	71,50 (50,25-94,25)	0,044
WBC	10,60 (8,43-12,72)	9,38 (8,14-12,93)	0,686
PLT	329,00 (280,25-447,85)	375,70(319,42-469,00)	0,197
NEU	7,35 (4,09-10,00)	6,36 (4,85-9,10)	0,860

ARA artrit olanlar ile olmayanlar arasında karşılaştırmada ARA artrit olanlarda, olmayanlara göre CRP düzeyi daha düşüktü (Tablo 19).

Tablo 19: ARA artrit olanlar ile olmayanlar arasında karşılaştırmada

	Artrit olmayan N:50	Artrit olan N:22	P değeri
CRP	67,50 (34,75-121,50)	35,50 (21,00-88,25)	0,050
ESH	67,50 (45,00-94,25)	49,00 (32,00-84,75)	0,154
WBC	9,46 (8,25-13,23)	10,30 (8,10-12,44)	0,917
PLT	365,85 (313,00-457,20)	349,00(300,73-479,48)	0,741
NEU	6,36 (4,85-9,80)	7,35 (4,09-9,91)	0,971

Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildiğinde, sadece ARA grubunda PON-I ve kontrol grubunda PKD normal dağılmamaktaydı (sırayla p değerleri <0.001 ve 0.03). Diğer değişkenler hem kontrol hemde ARA gruplarında normal dağılım ile uyumluydu. Kontrol grubu ve ARA grubu arasında yapılan analizde, PKD, IMA ve ADA düzeyleri ARA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek iken, GR, ARE ve PON-I seviyeleri ARA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (Tablo 20,21 ve Şekil 4).

Tablo 20: Enzim düzeyleri

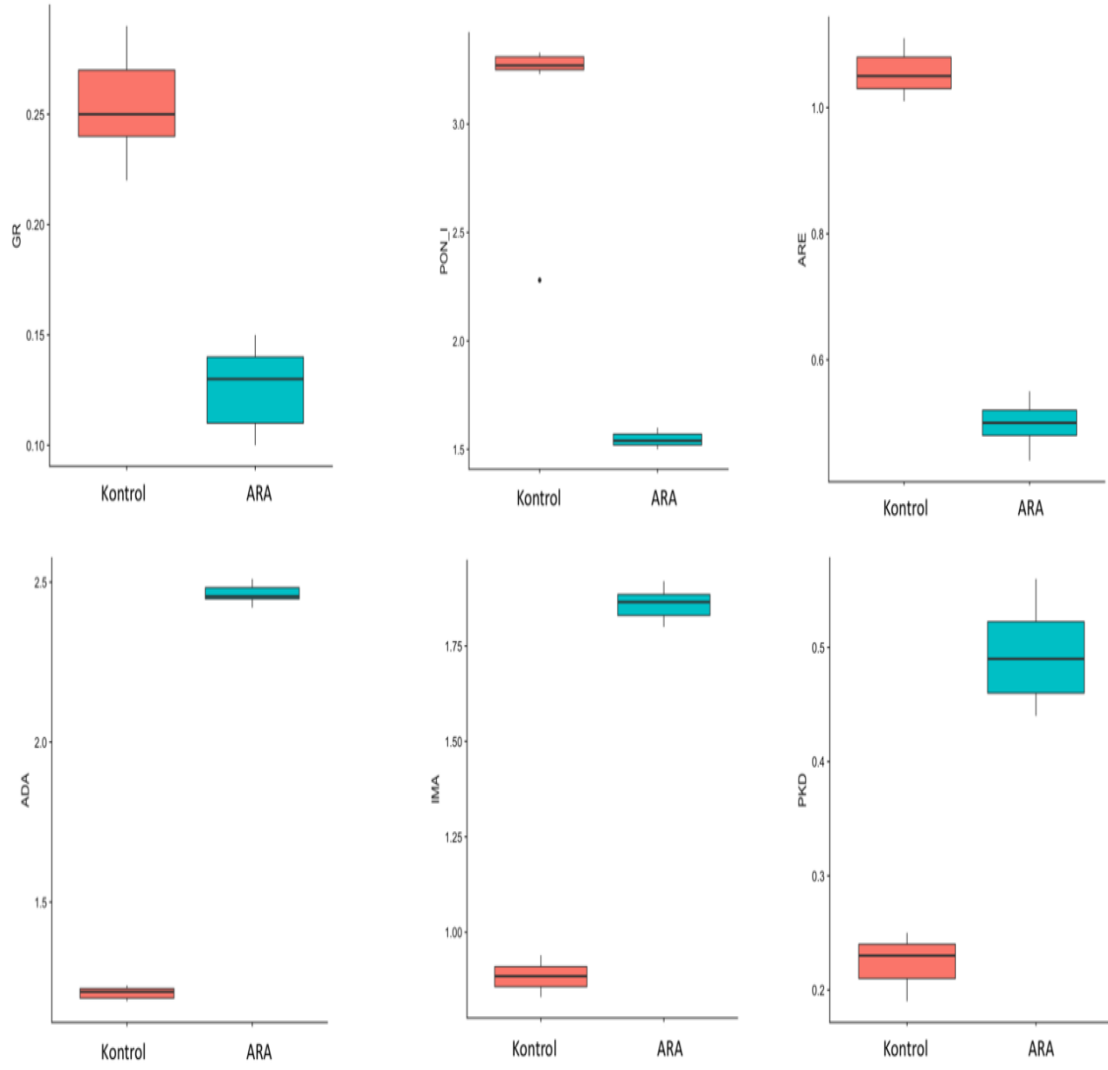
Protein karbonil düzeyi	0,50 (0,04)
Glütatyon redüktaz	0,13 (0,02)
İskemik modifiye albümin	1,86 (0,04)
Adenozin deaminaz	2,46 (0,03)
Paraoksanaz	1,55 (0,03)
Aril esteraz	0,50 (0,03)

Tablo 21: ARA ve kontrol grupları arasında PKD, GR, IMA, ADA, ARE ve PON-I seviyeleri

	Kontrol	ARA	P değeri
PKD	0.224±0.017	0.495±0.039	<0.001*
GR	0.252±0.023	0.127±0.016	<0.001
IMA	0.884±0.034	1.861±0.037	<0.001
ADA	1.216±0.017	2.463±0.027	<0.001
ARE	1.056±0.031	0.497±0.030	<0.001
PON-I	3.200±0.281	1.547±0.031	<0.001*

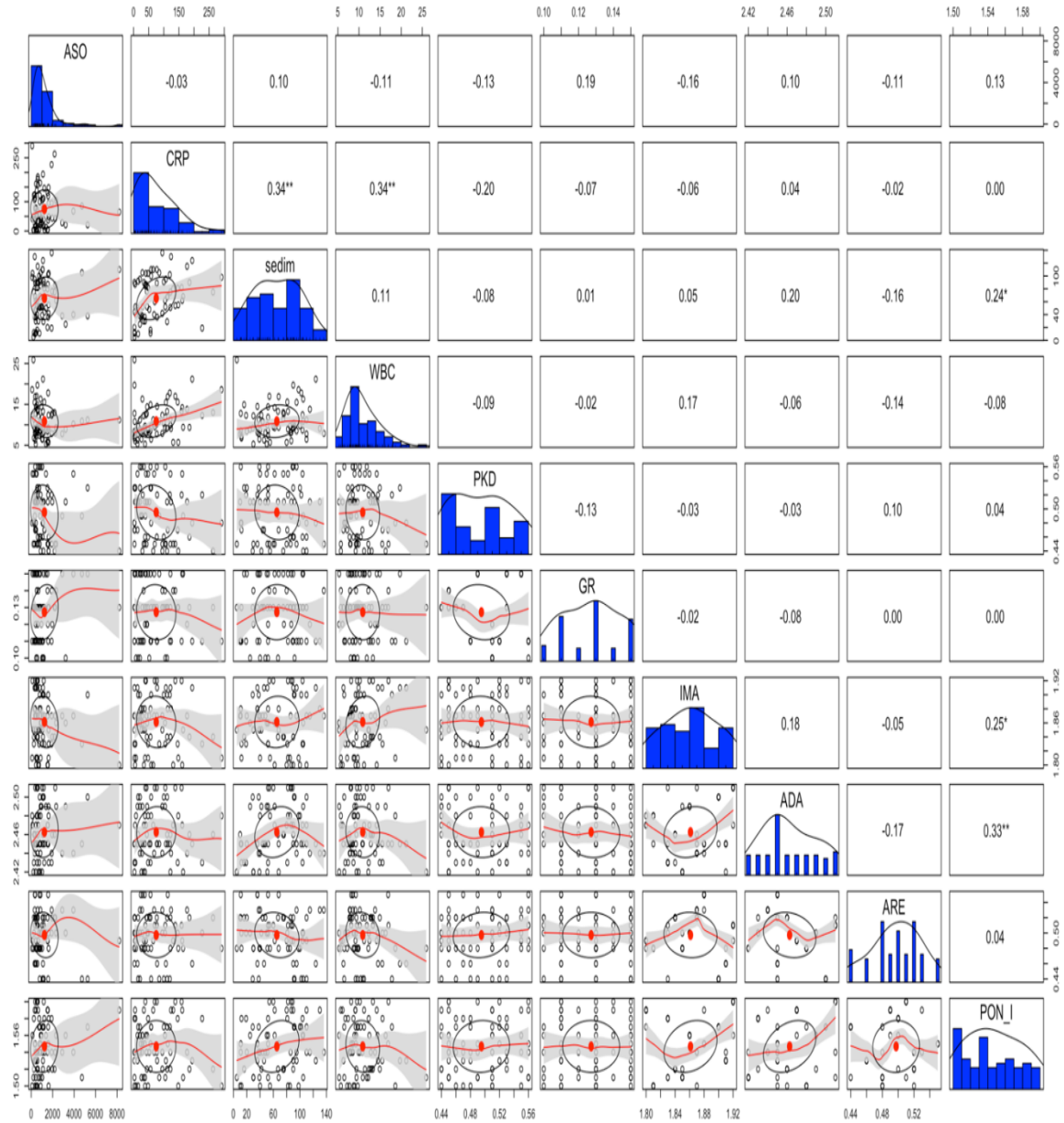
*Mann-Whitney U testi kullanılarak p değeri verilmiştir. Diğer değişkenler için Student-t testi kullanılmıştır

Şekil 4: Enzim düzeyleri karşılaştırılması



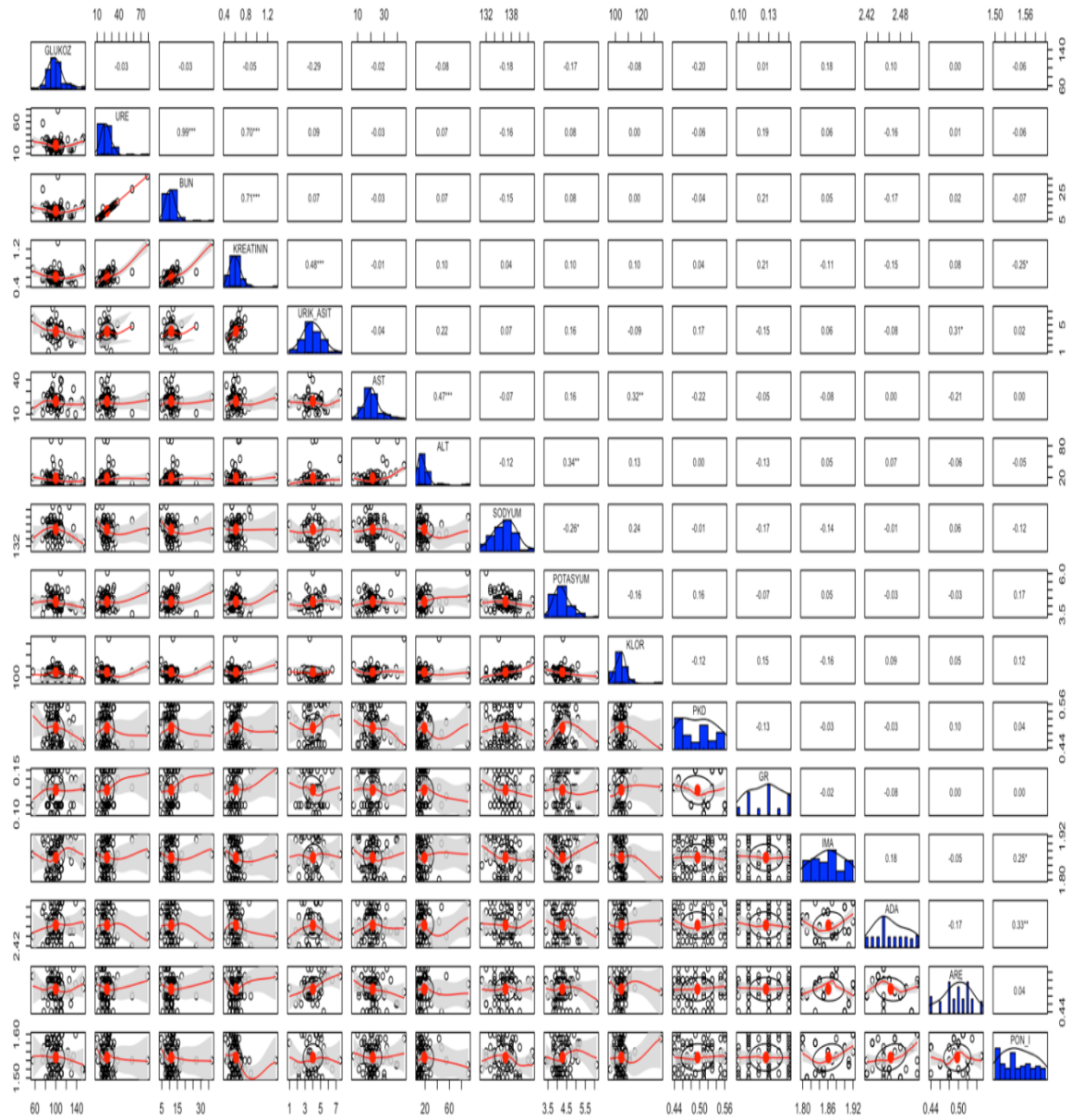
Hemogram değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon aşağıdaki şekilde görülmektedir. ASO, CRP ve WBC ile enzimler arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon yokken ($p>0.05$), sadece sedimantasyon ve PON-I arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (korelasyon katsayısı 0.24, $p=0.044$). Ancak sedimantasyon ve PON-I dışındaki enzimler arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). (Şekil 5)

Şekil 5: Hemogram değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon



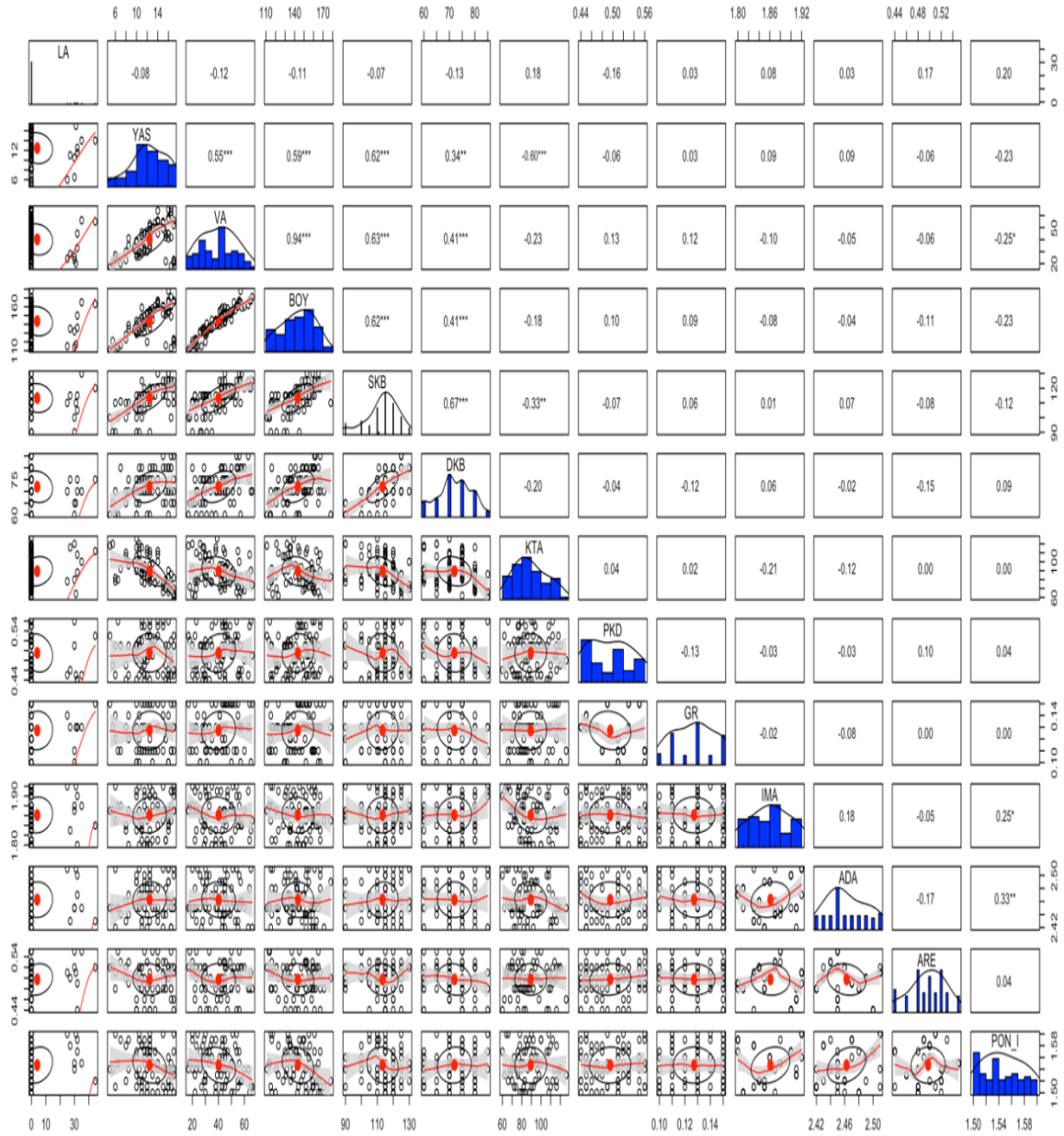
Biyokimyasal değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon aşağıdaki şekilde görülmektedir. Biyokimyasal değişkenler ile enzimler arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon yokken ($p>0.05$), sadece kreatin ve PON-I (korelasyon katsayısı 0.24, $p=0.044$) ile Ürik asit ve ARE arasında (korelasyon katsayısı -0.25, $p=0.034$) istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı.(Şekil 6)

Şekil 6: Biyokimyasal değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon



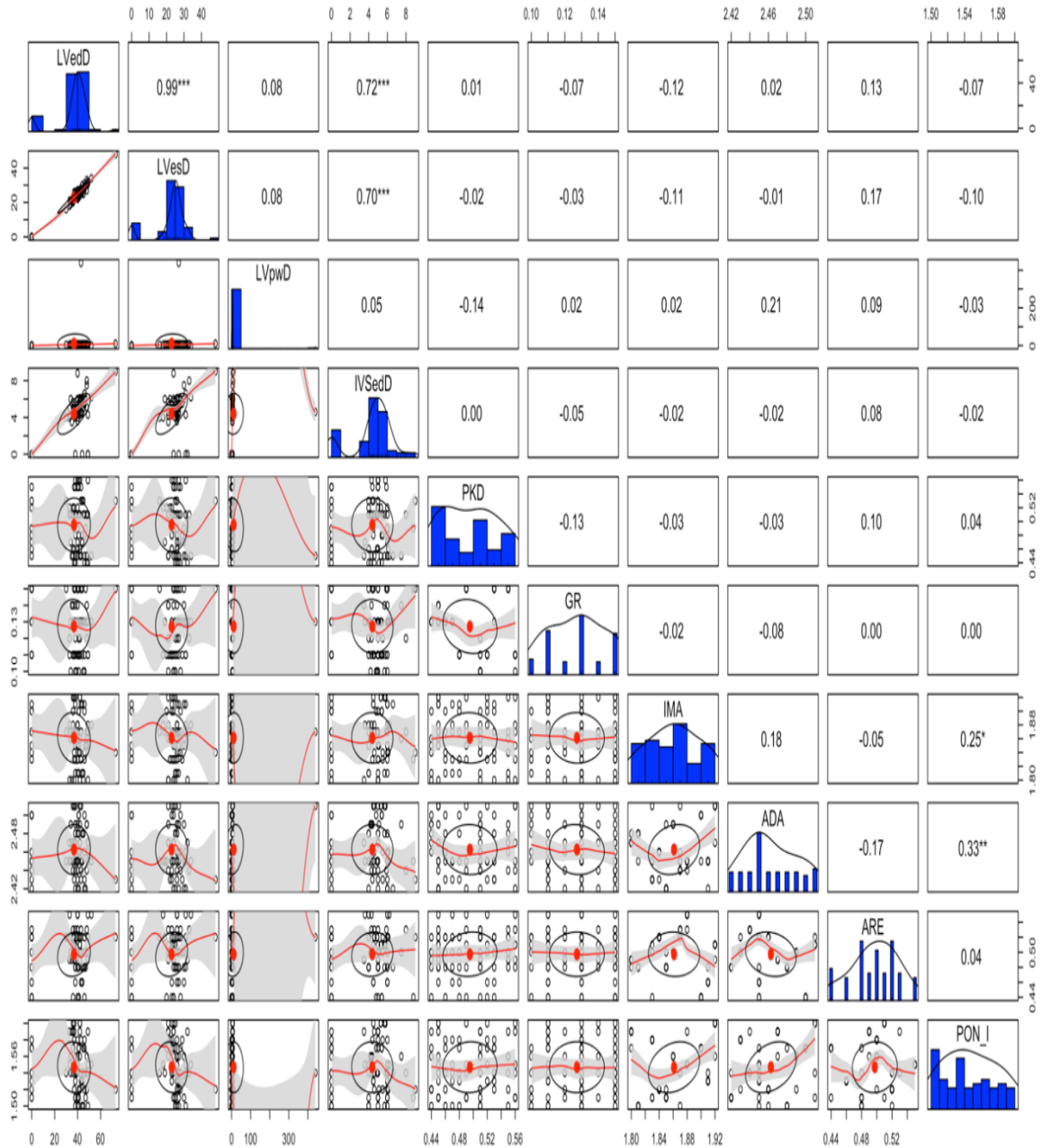
Demografik değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon aşağıdaki şekilde görülmektedir. Demografik değişkenler ile enzimler arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon yokken, sadece VA ve PON-I arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı -0.25 , $p=0.034$). (Şekil 7)

Şekil 7: Demografik değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon



EKO değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon aşağıdaki şekilde görülmektedir. EKO değişkenleri ile enzimler arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 8)

Şekil 8: EKO değişkenleri ve enzimler arasındaki korelasyon



Aşağıdaki tabloda MY dereceleri ile enzimler arasındaki ilişki görülmüştür. Enzim düzeyleri, MY dereceleri arasında farklı saptanmadı. (Tablo 22)

Tablo 22: MY dereceleri ile enzimler arasındaki ilişki

	Yok	Hafif	Orta	Ağır	P değeri*
PKD	0,51(0,46-0,53)	0,50 (0,46-0,52)	0,49 (0,46-0,52)	0,48 (0,45-0,51)	0.889
GR	0,13(0,11-0,14)	0,12 (0,11-0,13)	0,13 (0,12-0,15)	0,13 (0,11-0,14)	0.525
IMA	1,86 (1,84-1,88)	1,87 (1,84-1,91)	1,86 (1,82-1,88)	1,86 (1,84-1,88)	0.564
ADA	2,46 (2,44-2,48)	2,45 (2,45-2,47)	2,46 (2,44-2,48)	2,47 (2,45-2,49)	0.902
ARE	0,49 (0,48-0,52)	0,50 (0,46-0,52)	0,50 (0,48-0,52)	0,51 (0,50-0,52)	0.534
PON-I	1,54 (1,52-1,57)	1,53 (1,51-1,55)	1,54 (1,53-1,58)	1,56 (1,55-1,59)	0.096

*P değerleri Kruskal-Wallis testi ile elde edilmiştir.

Aşağıdaki tabloda AY dereceleri ile enzimler arasındaki ilişki görülmemiştir. Enzim düzeyleri, AY dereceleri arasında farklı saptanmadı.(Tablo 23)

Tablo 23: AY dereceleri ile enzimler arasındaki ilişki

	Yok	Hafif	Orta	P değeri*
PKD	0,51 (0,47-0,53)	0,49 (0,45-0,52)	0,45 (0,44-0,47)	0.103
GR	0,13 (0,11-0,14)	0,13 (0,11-0,15)	0,13 (0,13-0,13)	0.912
IMA	1,87 (1,83-1,89)	1,87 (1,84-1,89)	1,83 (1,81-1,86)	0.375
ADA	2,46 (2,45-2,48)	2,45 (2,44-2,49)	2,48 (2,46-2,48)	0.779
ARE	0,50 (0,48-0,52)	0,50 (0,48-0,52)	0,49 (0,49-0,51)	0.914
PON-I	1,54 (1,52-1,57)	1,55 (1,53-1,58)	1,55 (1,53-1,57)	0.493

*P değerleri Kruskal-Wallis testi ile elde edilmiştir.

Aşağıdaki tabloda EKO'nun normal olup olmasına göre enzimler düzeyleri görülmemiştir. Enzim düzeyleri, EKO'nun normal olup olmaması arasında farklı saptanmadı.(tablo 24)

Tablo 24: EKO'nun normal olup olmasına göre enzimler düzeyleri

	EKO normal	EKO normal değil	P değeri*
PKD	0,49 (0,46-0,52)	0,51 (0,46-0,53)	0.755
GR	0,13 (0,11-0,14)	0,13 (0,12-0,14)	0.281
IMA	1,87 (1,83-1,90)	1,86 (1,85-1,88)	0.857
ADA	2,46 (2,45-2,49)	2,45 (2,44-2,48)	0.511
ARE	0,50 (0,48-0,52)	0,49 (0,48-0,52)	0.684
PON-I	1,54 (1,52-1,58)	1,55 (1,53-1,57)	0.823

*P değerleri Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir

Aşağıdaki tabloda Artrit olup olmasına göre enzimler düzeyleri görülmektedir. Enzim düzeyleri, Artrit olup olmaması arasında farklı saptanmadı. (Tablo 25)

Tablo 25: Artrit olup olmasına göre enzimler düzeyleri

	Artrit var	Artrit yok	P değeri*
PKD	0,49 (0,46-0,52)	0,49 (0,45-0,53)	0.922
GR	0,13 (0,11-0,14)	0,13 (0,12-0,14)	0.268
IMA	1,87 (1,83-1,90)	1,86 (1,85-1,88)	0.782
ADA	2,46 (2,45-2,48)	2,46 (2,44-2,49)	0.697
ARE	0,50 (0,48-0,52)	0,49 (0,48-0,52)	0.693
PON-I	1,54 (1,52-1,58)	1,54 (1,52-1,57)	0.995

*P değerleri Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir

Aşağıdaki tabloda artrit+kardit olup olmasına göre enzimler düzeyleri görülmektedir. Enzim düzeyleri, artrit+kardit olup olmaması arasında farklı saptanmadı. (Tablo 26)

Tablo 26: Artrit+kardit olup olmasına göre enzimler

	Artrit+kardit var	Artrit+kardit yok	P değeri*
PKD	0,49 (0,45-0,53)	0,49 (0,46-0,52)	0.906
GR	0,13 (0,12-0,14)	0,13 (0,11-0,14)	0.220
IMA	1,87 (1,85-1,88)	1,87 (1,83-1,90)	0.892
ADA	2,45 (2,44-2,48)	2,46 (2,45-2,49)	0.311
ARE	0,50 (0,48-0,52)	0,50 (0,48-0,52)	0.887
PON-I	1,54 (1,52-1,56)	1,54 (1,52-1,58)	0.715

*P değerleri Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir

Aşağıdaki tabloda izole kardit olup olmasına göre enzimler düzeyleri görülmektedir. Enzim düzeyleri, izole kardit olup olmaması arasında farklı saptanmadı. (Tablo 27)

Tablo 27: İzole kardit olup olmasına göre enzimler düzeyleri

	İzole kardit var	İzole kardit yok	P değeri*
PKD	0,49 (0,46-0,52)	0,50 (0,46-0,54)	0.656
GR	0,13 (0,11-0,14)	0,13 (0,12-0,14)	0.732
IMA	1,86 (1,83-1,88)	1,88 (1,86-1,89)	0.401
ADA	2,46 (2,45-2,49)	2,45 (2,45-2,45)	0.180
ARE	0,50 (0,48-0,52)	0,52 (0,51-0,53)	0.275
PON-I	1,54 (1,52-1,57)	1,54 (1,53-1,54)	0.451

*P değerleri Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir

4. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde görülen Akut Romatizmal Ateş sonradan ortaya çıkan kazanılmış kalp hastalıklarının en sık nedenidir. A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) sebep olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen ve çok sayıda sistemi etkileyerek mortalite ve morbiditeye yol açan bir hastalıktır. . Hastalık kalp, eklemler, beyin, deri, deri altı bağ dokusu ve damarları etkiler. ARA konnektif dokunun kollajen liflerinde hasara neden olur. Genellikle subakut veya kronik seyreder. Kalp kapakçıklarını tutarak fibrozis yaparak valvüler kalp hastalığına sebep olan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır(1,2).

Akut romatizmal ateş, dünyanın her bölgesinde görülmekle birlikte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala kazanılmış kalp hastalıklarının en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde son yıllarda yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığın erken dönemde gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanılması ile tanınması, tedavinin ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması, hastalığın insidansında düşüslere sebep olmuştur. Bu yüzden gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek azalmıştır(2,3,35).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya üzerinde yaklaşık 16 milyon romatizmal kalp hastası bulunmaktadır. Her yıl 500.000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300.000 yeni RKH ortaya çıkmakta ve 233.000 kişi ARA ya da RKH nedeni ile kaybedilmektedir (6,7).

ARA en sık 5-15 yaş arasında görülmesi ile birlikte 2 yaş ile 65 yaş arasında da görüldüğü bildirilmektedir. ARA'te Sydenam koresi dışında belirgin cinsiyet ayrımı yoktur. Sydenham koresi kız çocuklarında daha sıktır(2). Streptokokkal enfeksiyonların en fazla okul çağı çocuklarında görülür ve 8-9 yaşlarında pik yapmaktadır. Streptokoksik enfeksiyonlar en yüksek insidansa okul çağında ulaşır. Bu açıdan ARA'nın görüldüğü yaş aralığı ile paralellik gösterir ARA Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha çok görülür(3). Çalışmadaki hastalarımızın da en küçüğü 5 yaş, en büyüğü ise 17 yaşındaydı.

ARA tanılı hastalarda yapılan çalışmaların bazılarında kan basıncında anormallikler saptanmıştır. Stout ve ark. yaptığı çalışmada aort yetmezliğinde SKB artarken, DKB'nın

azaldığını belirtilmiştir(222). Buna karşılık Çiftel ve ark.'nın ARA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada SKB ve DKB açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir(223). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda ve kontrol grubu arasında SKB, DKB ve KTA açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Akut romatizmal ateşli hastaların %50–75'inde kardit, %75–80'inde artrit %10–15'inde Sydenham koresi, %5'inde eritema marginatum, %5'in azında ise subkutan nodüller görülür(92). Ülkemizde Özer ve arkadaşlarının 129 hastada yaptıkları bir çalışmada kardit %65, artrit %61, Sydenham koresi %14 olarak bildirilmiştir. Kardit ve artrit birlikteliği %28 iken, kardit ve Sydenham kore birlikteliği %12 olarak saptanmıştır(108). Çağatay ve arkadaşlarının 45 ARA tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada da artrit %88.8, kardit %44.4, Sydenham koresi %2.2, eritema marginatum %2.2 oranında görülmüştür. Kardit ve artrit birlikteliği %37.7, artrit ve eritema marginatum birlikteliği %2.2 oranında saptanmıştır(7). Bizim çalışmamızda ise %94.5 artrit, %69,4 kardit, %1.3 oranında eritema marginatum görüldü. Kardit ve artrit birlikteliği %63,9 olarak görüldü. Çalışmamızda subkutan nodülü olan hasta yoktu ve iki hastada Sydenham koresi mevcuttu. Sydenham koreli hastalar kronik dönemde olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Artrit akut romatizmal ateşte en sık görülen majör bulgudur. ARA'te genellikle diz, ayak bileği, el bileği, dirsek gibi büyük eklemler tutulur(92). Vakalarımızın %94.4'inde eklem bulguları mevcuttu. Bunların 49'u (%72.1) poliartrit, 15'i (%22.1) poliartralji ve 4'ü (%5.8) monoartrit şeklinde idi. En sık tutulan eklemler sırasıyla diz, ayak bileği ve el bileği eklemleriydi. Çalışmamızda en az tutulan eklem omuz eklemiydi.

Kardit, akut romatizmal ateşte ikinci sıklıkta görülen majör bulgudur. Karditli hastalarda en sık mitral kapak, ikinci sıklıkta aort kapağı tutulur. Akut hastalık sırasında kapak yetersizlikleri görülürken, ilerleyen yıllarda fibrozis nedeniyle kapaklarda stenoz ortaya çıkabilmektedir(224). Literatürde kapak tutulumuna bakıldığında, mitral yetersizlik %25-96, aort yetersizliği %9-35, iki kapağın birlikte tutulumu %25-36 arasında değişmektedir(1). Pirinçcioğlu ve arkadaşlarının 2019'da ARA tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada %96,7'sinde mitral yetersizlik belirtilmiştir(225). Çalışmamızda 50 hastada kardit (%69.4), artrit sonra en sık görülen majör bulguydu. 50 karditli hastanın 4 (%8)'ünde izole kardit ve 46 (%92) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği görüldü. Karditi olan 50

hastanın 25'ü (%50) hafif kardit, 16'u (%32) orta kardit ve 9'u (%18) ağır kardit idi. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da 46 hasta ile en sık mitral kapak tutulumu (%92) gözlenirken, ikinci sıklıkta 25 hasta ile aort kapak tutulumu (%50) görüldü. Hastalarımızın 21'de mitral ve aort yetersizliği (%43.8) birlikteydi.

Carapetis ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Sydenham koresi %28, eritema marginatum %0.5 ve subkutan nodül %0.5 oranında bulunmuştur(226). Çalışmamızda ise sadece bir hastada (%1.3) eritema marginatum saptandı. Çalışmamızda Sydenham koresi ve subkutan nodülü olan hasta mevcut değildi.

ARA'nın minör kriterleri ateş, artralji, PR uzaması, yüksek ESH ve CRP'dir. Artrit varlığında artralji, kardit varlığında ise PR uzaması minör kriter olarak kabul edilmez. Akut faz reaktanlarından olan ESH ve CRP akut romatizmal ateş için spesifik olmayan parametrelerdir. ARA tanılı hastalarda tipik olarak ESH ve CRP yükselir, ancak kronik dönemde görülen Sydenham koresi ile başvuran hastalarda ESH ve CRP normal olabilir. Bu akut faz reaktanlarının düzeyleri, ARA'nın akut dönemini izlemeye yararlıdır(96). Çalışmamızda hasta grubu minör kriterler açısından değerlendirildiğinde; hastaların %94,4'ünde akut faz reaktanları yüksek saptandı. Başvuru anında akut faz reaktanlarının yüksekliğinin olmadığı 4 hastada ise daha sonraki takiplerinde yükseldiği görüldü. CRP yüksekliği 66 (%91.6) hastada, ESH yüksekliği ise 61 (%84,7) hastada görüldü. Ateş şikayeti olan 49 (%68) hasta bulunmaktaydı. 3 (%4,1) hastada ise monoartralji mevcuttu. Hasta grubunun EKG değerlendirilmesinde, 18 (%25) hastada 1. derece AV blok (PR uzaması) mevcuttu. 2. ve 3. derece AV blok görülmedi.

Destekleyici bulgular, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlayan verilerdir. En sık görülen destekleyici laboratuvar bulgusu ASO yüksekliğidir. Çalışmamıza destekleyici bulgular açısından bakıldığında; 70 hasta grubunun 67'sinde (%97,2) ASO yüksekliği görüldü. 68 hastanın 18'inden alınan boğaz kültüründen 4 (%22.2) hastada AGBHS ürediği saptandı.

Akut romatizmal ateşli hastalarda ESH ve CRP minör kriterlerdendir. ESH ve CRP akut doku inflamasyonunu gösteren laboratuvar bulgusu olarak kullanılır. Bu testler hastalığa özgün olmamakla beraber romatizmal ateşin akut fazında hemen hemen daima yüksektir. Güngör ve arkadaşlarının ARA tanılı çocuk hastalarda yaptığı çalışmada karditli hastalarda ESH, artritli hastalara göre daha yüksek olduğu ve aralarında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir(227). Bizim çalışmamızda da ESH ve CRP kardit+artrit olanlarda olmayanlara göre yüksek bulundu (P:0,041-0,044). Sadece artriti olan hastaların olmayanlara göre sadece CRP düşük bulundu (P:0,050). İzole Kardit olan hasta grubunda olmayanlara göre trombosit sayısı anlamlı şekilde düşük tespit edildi (P:0,041).

WBC, nötrofiller ve trombositler inflamasyonda önemli bir rol oynar. ARA, grup A streptokok (GAS) enfeksiyonuna otoimmün yanıtın neden olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. ARA tanılı hastalarda WBC ve nötrofiller yükselmektedir. Aşık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karditli olan veya olmayan hastalarda lökosit, nötrofil, trombosit ve hemoglobin değerlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir(229).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidanların hücresel seviyeleri arasındaki dengenin bozulmasıdır. Denge fizyolojik olarak serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındadır. Bu dengenin serbest radikal tarafına kaymasıyla hücre organelleri ile membrandaki lipid ve protein yapısı bozulur, hücre içi enzimler aktifliklerini yitirerek DNA hasarı oluşur(17). Oksidatif stresin, romatoid artrit, ateroskleroz, yaşlılık, sigara, diyabet, kanser ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik durumda önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır(144).

Oksidatif stres, yaklaşık 50 kadar hastalık patogenezile ilişkilendirilmiştir(16). Bazı hastalıklarla antioksidan denge arasındaki ilişki çok araştırılmış ancak ARA tanılı hastalarda hastalığın aktivitesi ve antioksidan denge yeterince sorgulanmamıştır(20,230). Biz de bu çalışmada ARA ile oksidatif stres ve antioksidanlar arasındaki ilişkiyi inceledik. Akut romatizmal ateş hastalığında oksidatif stresin göstergelerinden biri olan iskemik modifiye albumin (İMA) ve protein karbonil düzeyi araştırdık ve glutatyon redüktaz, aril esteraz, adenosin deaminaz, paraoksanaz, gibi antioksidanların akut romatizmal ateş tanılı hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdık.

Akut romatizmal ateşte patojenleri ortadan kaldırmak amacıyla, nötrofiller ve makrofajlardan aşırı ROT üretimi olmakta ve ROT üretimiyle birlikte enflamatuvar bir süreç başlamaktadır(231). Kumar ve ark., miyokardiyumda sızan fagositik hücreler, serbest radikalleri oluşturarak romatizmal kalp hastalığının patogeneğinde bir rol oynadığını belirtmiştir(232). Yine Kumar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise, ARA ve romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda kardiyak hastalığın patogeneğinde aşırı oksijensiz radikallerin üretilmesinin rolü olduğu belirtmiştir(233).

Akut romatizmal ateşin akut döneminde oksidatif stres artmaktadır. Artan oksidatif stres antioksidan tüketimine neden olur. Bu tüketim total antioksidan kapasitesinde (TAC) azalmaya neden olur. Birçok araştırmacı ARA hastalarında serbest radikal üretimine bağlı oksidatif stresin arttığını belirtmişlerdir. Kurban ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ARA tanılı çocuklarda tedavinin 7. 14. 21. ve 28. gününde TAC değerleri ölçülmüş ve kontrol grubunun parametrelerine göre TAC anlamlı derecede düşük saptanmıştır(234). Çalışmamızda ARA tanılı grupta kontrol grubuna göre PKD, İMA ve ADA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek iken, GR, ARE ve PON-I seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptadık

Oksidatif stres proteinleri, membran reseptörleri, enzimler ve iyon kanallarının aktivitesini de bozar. İskemi modifiye albümin (İMA) oksidatif stres koşulları altında oluşan bir serum albümin türüdür(235). İskemi modifiye albümin (İMA) iskemi nedeniyle albüminde bulunan kobalt, bakır ve nikel için bağlanma bölgesi olan N terminal bölgesinin kapasitesinin azalmasıyla oluşur. İMA günümüzde miyokard iskemisi ve akut koroner sendrom için erken bir belirteç olarak kullanılmaktadır(236). Yapılan çalışmalarda miyokard iskemisinde İMA'nın prognostik değerini gösterilmiştir(237,238). Birçok markerın çoğu akut miyokard iskemisinde negatif olmasına rağmen, İMA erken evrede saptanabilir(239). Akut koroner sendromlu grupta İMA düzeyleri sağlıklı gruba karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(240). Yapılan bir çalışmada hasta grubunun İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın kontrol grubundan yüksek bulundu(241). Ukinc ve ark. diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan hasta grubunda İMA düzeylerini belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır(242). Gök ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada yüksek İMA seviyelerinin stabil KAH tanılı hastalarda koroner kollateral gelişiminin iyi bir belirleyicisi olabileceğini göstermektedir(243). Demirbağ ve ark. iyi koroner kollateral

gelişiminin artan oksidatif stres belirteçleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir(244). Bizim yaptığımız tez çalışmasında literatür çalışmalarıyla uyumlu olarak İMA değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. ($p<0.05$)

Serbest radikallerin etkisiyle protein modifikasyonları meydana gelmektedir. Bu protein modifikasyonları birçok hastalığın etiolojisinde ve ilerlemesinde önemli rol almaktadır. Oksidatif stresin yaptığı protein hasarının en yaygın kullanılan biyomarkırı protein karbonilasyonudur. Protein karbonilasyonu ile ilişkili hastalıklar arasında romatoid artrit, alzheimer, kronik akciğer hastalığı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve sepsis yer almaktadır(245,246) Moon ve ark. yaptıkları çalışmada, iskemik inme hastalarında tedavi sonrası PK düzeyinin değişmediğini göstermişlerdir (247) Yongsheng ve ark. çalışmalarında mide kanseri hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre PK düzeyleri artmış(248). Garlet ve ark down sendromlu bireylerin sağlıklı gruba kıyasla PKD değerlerinin daha düşük düzeylerde olduğu belirlenmiştir(249). Aliyev ve ark. sigara kullanımının PK düzeylerine etkisinin incelenmesini amaçlamışlar. Çalışmada sigara içen bireylerin PK düzeylerinin kontrol grubuna göre artış gösterdiğini tespit etmişlerdir(250). Yeh ve ark. yaptıkları çalışmada sigara kullanımının protein oksidasyonu üzerine etkisini araştırmışlar. Çalışmada serum PK seviyelerinde cinsiyete bağlı olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Uzun süreli sigara kullanan kişilerde serum PK seviyelerini yüksek bulmuşlar(251). Yaptığımız bu çalışmada, serum PKD hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduk. ($p<0.05$)

Yapılan bir çalışmada paraoksanaz (PON-1) mutasyonu ile kanser riski arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur(252). Akciğer kanserli hastalarda PON-1 enzim aktivitesi araştırılan çalışmada enzim aktivitesinin önemli derecede düşük olduğu gösterilmiştir(253). Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 25 hasta ve 25 sağlıklı olgunun serum PON-1 aktivitesi ölçülmüş ve PON-1 aktivitesi hasta grubunda düşük bulunmuştur(254). Meme kanseri ile yapılan başka bir çalışmada 110 hastada serum PON-1 aktivitesi ölçülmüş ve serum PON-1 aktiviteleri kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur(255). PON-1 aktivitesi meme kanseri olan hastalarda akciğer ve kolorektal kanser hastalara göre daha fazla düşük bulunmuştur(255). Bir çalışmada paraoksanaz-1 enzimi, nüks eden meme kanseri olgularında hayatta kalma için potansiyel bir belirteç olabilir(256). Yapılan başka bir çalışmada mide kanseri olan hastalar ile sağlıklı kontrol

grubu arasındaki karşılaştırmada PON-1 seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada PON-1 aktivitesinin kanda yüksek olması kanser riskini azaltıcı faktörü olarak değerlendirilebilir(257). Bu çalışmada daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak PON-1 aktivitesini kontrol grubuna göre düşük bulduk ($p<0.05$). PON-1 değerleri vücut ağırlığı ile ters orantılıydı.

Meme kanseri ilgili yapılan bir çalışmada serum ARE aktiviteleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır(255). Yapılan başka bir araştırmada; prostat kanseri, akciğer kanseri, boyun kanseri, Non-Hodgkin lenfoma ve akut lenfoblastik lenfoma kanserlerinde ARE aktivitesi hastalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur(258). Mesane kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise serum aril esteraz enzim aktiviteleri hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur(259). Akçay ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pankreas ve mide kanserli hastalarda ARE enzim aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur(260). Meme kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada 25 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu üzerinde serum ARE aktivitesi ölçülmüş ve meme kanserli hastalarda ARE aktivitesi sağlıklı kontrol grubundan önemli derecede daha düşük bulunmuştur(254). Yapılan bir literatür taramasında epitelyal over kanserli hastalarda, endometrium kanserli hastalarda, akciğer kanserli hastalarda ve özefagus kanserli hastalarda ARE enzim aktivitesi ölçülmüş ve hepsinde benzer şekilde ARE enzim aktivitesinde önemli derecede düşüklük olduğu saptanmıştır(258). Literatürde yapılan birçok araştırmada endometrium kanserli hastalarda, akciğer kanserli hastalarda, özefagus kanserli hastalarda ve epitelyal over kanserli hastalarda ARE enzim aktivitesi ölçülmüş ve hepsinde benzer şekilde ARE enzim aktivitesinde önemli derecede düşüklük olduğu saptanmıştır(259,261,262). Yapılan bu tez çalışmasında ise serum ARE aktivitesi ARA tanıli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede daha düşük bulundu. Bulduğumuz veriler literatür bulgularını destekler niteliktedir. ($p<0.05$)

Adenozin deaminaz ve çeşitli kanser hastalıklarındaki ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Pürin metabolizmasında yer alan adenozin deaminaz aynı zamanda çoğu kanser türlerinde artmıştır. Aghaei ve arkadaşları tarafından meme kanserli hastalarda yapılan çalışmada, toplam ADA ve ADA izoenzimlerinin aktivitesi serum ve tümör dokusunda değerlendirilmiş ve ADA aktivitesi ile kanser progresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Total ADA ve ADA2 aktivitelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

serum ve tümör dokusunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Tümör ADA2 ve total ADA aktivitelerinin lenf nodu tutulumu, histolojik evre ve tümör boyutu ile aralarında güçlü bir korelasyon bulunmuştur(263). Aynı çalışmada total ADA ve ADA2 faaliyetlerinin değerlendirilmesi iyi huylu ve kötü huylu meme hastalığı tanısı için güvenilir bir test olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır(264). Walia ve arkadaşları tarafın'dan yapılan çalışmada 25 meme kanserli olgu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ADA serum seviyelerinin kanserli olgularda anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuş ve mastektomi (memnin çıkarılması) sonrası enzim seviyelerinde anlamlı düşme görülmüştür. Bir çok bilimsel literatür çalışmalarda ADA enzim aktivitesi kanseröz doku ve hücrelerde artmış bulunurken(265), bazı literatür çalışmalarda ise azalmış olarak bulunmuştur(266,267). Lal ve arkadaşları tarafından baş-boyun kanseri hastalarında ve yine başka araştırmacılar Canbolat ve arkadaşları tarafından larinks kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda serum ADA aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiş(268,269). Sufrin ve arkadaşları akciğer kanseri hastalarında ameliyat sonrası serum adenozin deaminaz (ADA) düzeylerinde azalma tespit edilmiş artan serum ADA düzeylerinin primer tümör veya metastazdan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir(270). Mesane kanseri olan 40 hasta ve 30 sağlıklı kişiler üzerine yapılan bir çalışmada serum adenozin deaminaz aktiviteleri kontrol grubuna göre mesane kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu belirteçler mesane kanseri için ek bir biyokimyasal tanı aracı olarak önemli bir potansiyel bulgu olabilir(271). Tüberküloz perikardit, tüberküloz plörezi, maligniteler, tüberküloz menenjit, parapnömonik sıvılar ve ilave olarak kollajen doku hastalığına bağlı plevral sıvı örneklerinde ADA aktivitesinin yükseldiği yayınlanmıştır(272). Buna rağmen serum ADA çalışmaları halen sınırlıdır. İnfeksiyöz mononükleoz, tifoid ateş, karaciğer hastalıkları, bruselloz, akut lösemi, pnömoni, malignitelerde ve romatoid artrit serum ADA aktivitesinin yükseldiği bildirilmiştir(273,274). Yapılmış olan bir çalışmada akciğer tüberkülozlu ve bronş kanserli hastalarında tedavi ile beraber iyileşmiş tüberküloz sekelli ve sağlıklı kontrol olgularına göre serum ADA düzeyi belirgin olarak yükselmiştir. Tedavi öncesinde ve sonrasında serum ADA aktivitesi değerlendirilen 10 akciğer tüberküloz olgunun tedavi sonrası serum ADA aktivitelerinin açık bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Değişik bildirilerde tüberküloz vakaların serum ADA aktivitesinin yükseldiği yayınlanmıştır(275,276,277). Orphanidou ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir(278). Tüberküloz vakalarında ADA enzim aktivitesinin yükselişi şöyle açıklanmıştır; Tüberküloz basilleri ihtiva eden hücrelerde enerjiye ihtiyaç artmakta ve ATP AMP'ta ve ardından

adenozin ve deoksiadenozine dönüşmekte ve nihayetinde hücrelerde bu metabolitler toplanmaktadır. Bu maddelerin fazlalaşması ADA enzim aktivitesinde yükselişe sebep olabilir. İmmün cevabın gerçekleşmesiyle adenozin düşmektedir(279). Kanseri dokudaysa hücre yapımının ve bozulmasının hızlı olması adenozin ve deoksiadenozinin miktarında artışa ve ADA aktivitesinde yükselişe sebep olabilir(280,265). Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada kanserli hastalarda yüksek ADA aktivitesi bulunmuştur(281), Kanseri hücrelerinde ya da dokularında ADA'nın aktivitesinin meydana gelen değişimini inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur ve bu çalışmalar 3 farklı sonuçla karşılaşmak mümkün olmaktadır. Araştırmacıların bir kısmı kanseri hücresinde ADA aktivitesinin yükseldiğini ve bunun kanseri için yeni bir markır olduğu fikrini ortaya atmışlardır(270,282). Bu araştırmacılar cilt, mesane ve meme kanserli bazı hastalarda ADA yükselişinin salvaje yola substrat sağlanması yönünden mühim olduğunu fikrini savunmuşlardır. Ayrıca bazı çalışmalarda ise baş-boyun kanserlerinde ve mide kanserli hastaların lenfositlerinde ve larinks kanserlerinde ADA aktivitelerinin düşük olduğu açıklanmıştır(266,267). Larinks kanserinde ise kansere komşu dokulardaki ADA aktivitesi kanserli dokuya göre yine düşüklük göstermesine rağmen yine istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. Fibröz hiperplazili hastaların doku ADA aktiviteleri, maksilla kanserli ve larinks kanserli hastaların doku enzim değerlerine göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir(265). Bizim bulgularımız literatür verilerini destekler niteliktedir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre ADA değerleri yüksek bulduk. ($p<0.05$)

İnsan derisinin dermis ve epidermisindeki önemli antioksidan enzimlerin ve antioksidan moleküllerin gerçek yaşlanma ve foto yaşlanma süreçlerindeki hücre içi değişimlerinin incelendiği bir çalışmada doğal yaşlanan epidermisteki GR aktivitesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur(283). GR enzimini yüksek ekspresyonunda Vitiligo hastalarının pigmentli derileriyle kontrol grupları karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada GR seviyelerinin vitiligo deride anlamlı ölçüde arttığı bildirilmiştir(284). Literatürde akciğer kanseri başta olmak üzere bazı tümörlerde yüksek glutatyon redüktaz aktivitesi saptanmıştır(285). Yine yapılan bir çalışmada özefagus kanserli hastalarda düşük glutatyon redüktaz aktivitesi bulunmuştur(286). Literatürde akciğer kanseri başta olmak üzere bazı tümörlerde yüksek glutatyon redüktaz aktivitesi gözlenmiştir(285). Yine yapılan bir çalışmada özefagus kanserli hastalarda düşük glutatyon redüktaz aktivitesi gözlemlendiği rapor edilmiştir(286). Bu tez

alışmasında, serum GR aktivitesi hasta grubu düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.05$)



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada akut romatizmal ateşli hastalarda oksidatif stres belirteci olan İMA ve PK düzeylerini yüksek saptadık. Antioksidan olarak da enzim olan ADA'nın aktivitesini yüksek bulurken GR, ARE, ve PON-1 aktivitelerini düşük bulduk Çalışma sürecinde akut romatizmal ateşte oksidatif stresin arttığını, antioksidanların da azaldığını belirledik. Literatürde akut romatizmal ateşli hastalarda oksidatif stres ve antioksidanlar üzerine yapılan çalışmaların sayıca çok az olduğunu gördük. Yaptığımız literatür taramasında akut romatizmal ateşli hastalarda bu altı parametrenin birlikte ele alındığı bir çalışma da yer almamaktadır.

Sonuç olarak akut romatizmal ateşli hastalarda oksidatif stresin arttığını ve buna bağlı olarak antioksidanların azaldığını gördük. Bununla birlikte, bulgularımız antioksidanların tedaviye eklenerek oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. ARA'lı hastalarda oksidatif stres ve antioksidanlarla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. ARA hastalarında antioksidan tedavinin gerçek etkisini değerlendirmek için daha çok randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın da literatüre faydalı olacağı ve bundan sonraki çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Örün, U.A., et al., Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *European journal of pediatrics*, 2012. 171(2): p. 361-368.
2. Saltık, İ.L., Akut Romatizmal Ateş. *The Journal of Current Pediatrics. Güncel Pediatri*, 2007. 5(1).
3. Akalın, F., Akut romatizmal ateş ve yenilikler Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 2007. 42(3): p. 85-93.
4. Gewitz, M.H., et al., Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015. 131(20): p. 1806-1818.
5. Eroğlu, A.G., Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones ölçütleri. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi*, 2016. 51(1).
6. Carapetis, J.R., M. McDonald, and N.J. Wilson, Acute rheumatic fever. *The Lancet*, 2005. 366(9480): p. 155-168.
7. Çağatay, D., et al., Akut romatizmal ateş: Klinik bir değerlendirme. *Çocuk Dergisi*, 2010. 10(4): p. 183-9.
8. Shulman, S., Group A streptococcus. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
9. Tani, L.Y., Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. 2014, Am Heart Assoc.
10. Park, M.K., *Pediatric Cardiology for Practitioners E-Book: Expert Consult-Online and Print*. 2014: Elsevier Health Sciences.
11. Ozkan, M., et al., HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease [see comment]. *Circulation*, 1993. 87(6): p. 1974-1978.
12. Ölmez, Ü., et al., Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1993. 22(2): p. 49-52.
13. Teker, E., et al., Association between the interferon gamma 874T/A polymorphism and the severity of valvular damage in patients with rheumatic heart disease. *Biochemical genetics*, 2018. 56(3): p. 225-234.
14. Berdeli, A., et al., Involvement of immunoglobulin FcγRIIA and FcγRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clinical biochemistry*, 2004. 37(10): p. 925-929.
15. Mercan, U., Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2004. 15(1): p. 91-96.
16. Derviş, E., Oral antioksidanlar. *Dermatoz*, 2011. 2(1): p. 263-267.
17. Berköz, M., et al., Akut Lösemilerde Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Aktivitesi. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi*, 2008. 30(3).
18. Gambhir, J.K., P. Lali, and A.K. Jain, Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. *Clinical biochemistry*, 1997. 30(4): p. 351-355.
19. Kılızlıtunc, S.C. and A. Lale Cerrahoglu, Carnitine and antioxidants levels in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1998. 27(6): p. 441-445.
20. Aaseth, J., M. Haugen, and Ø. Førre, Rheumatoid arthritis and metal compounds—perspectives on the role of oxygen radical detoxification. *Analyst*, 1998. 123(1): p. 3-6.
21. Andreas, M., *Antioxidant Status, Diet, Nutrition and Health*. 1999: p. 672.
22. Gerber, M. and f. Rheumatic, *Nelson textbook of pediatrics*. 2007.
23. Mortal, G., Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific

- mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015. 385(9963):p. 117-171.
24. Tibazarwa, K.B., J.A. Volmink, and B.M. Mayosi, Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*, 2008.94(12):p. 1534-1540.
 25. Watkins, D.A., et al., Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *New England Journal of Medicine*, 2017.377(8):p.713-722.
 26. Steer, A.C., et al., Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Fiji: prospective surveillance, 2005-2007. *Medical Journal of Australia*, 2009.190(3):p. 133-135.
 27. Kumar, R., et al., Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: eight year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India. *The National medical journal of India*, 2014.27(2).
 28. Fauchier, T., et al., Acute Rheumatic Fever: A population-based study in Wallis, a South Pacific Island. *International journal of cardiology*, 2015. 181:p. 30.
 29. Corsenac, P., et al., An epidemiological study to assess the true incidence and prevalence of rheumatic heart disease and acute rheumatic fever in New Caledonian school children. *Journal of paediatrics and child health*, 2016. 52(7):p. 739-744.
 30. Lawrence, J.G., et al., Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation*, 2013. 128(5): p. 492-501.
 31. Parnaby, M.G. and J.R. Carapetis, Rheumatic fever in indigenous Australian children. *Journal of paediatrics and child health*, 2010.46(9): p. 527-533.
 32. Vinker, S., et al., Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *IMAJ-Israel Medical Association Journal*, 2010.12(2): p. 78.
 33. Breda, L., et al., Population-based study of incidence and clinical characteristics of rheumatic fever in Abruzzo, Central Italy, 2000-2009. *The journal of pediatrics*, 2012.160(5): p. 832-836. e1.
 34. Karthikeyan, G. and L. Guilherme, Acute rheumatic fever. *The Lancet*, 2018. 392(10142):p. 161-174.
 35. Köksal, A.O., A.G. Soylu, and O. Özdemir, Akut romatizmal ateş. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2016.10(4): p.283-296.
 36. Wang, C.-R., et al., Adult-onset acute rheumatic fever: possible resurgence in southern Taiwan. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2005. 11(3): p. 146-149.
 37. Bland, E.F. and D. Jones, Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty year report on 1 000 patients followed since childhood. *Circulation*, 1951.4(6):p.836-843.
 38. Field, B., Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples: Australian Institute of Health and Welfare. 2004, Canberra.
 39. Carapetis, J.R., B. Currie, and J. Mathews, Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiology & Infection*, 2000.124(2): p. 239-244.
 40. Saraçlar, M., A. Ertuğrul, and Ş. Özme, Akut romatizmal ateşin insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, 1978.7:p.50-54.
 41. Beyazova, U., D. Benli, and M. Beyazova, Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi*, 1987. 2:p.76-80.
 42. Imamoglu, A. and S. Ozen, Epidemiology of rheumatic heart disease. *Archives of disease in childhood*, 1988.63(12): p. 1501-1503.
 43. Narin, N., et al., Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998–2011. *Cardiology in the Young*, 2015. 25(4): p.745-751.
 44. Paar, J.A., et al., Prevalence of rheumatic heart disease in children and

- youngadultsinNicaragua.TheAmericanjournalofcardiology,2010.105(12):p.1809-1814.
45. Stollerman, G.H.,Rheumaticfever. TheLancet,1997.349(9056): p.935-942.
46. Cunningham, M.W.,Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clinicalmicrobiologyreviews, 2000.13(3):p. 470-511.
47. Ertuğrul, T.,Akut romatizmal ateş. Eds:Neyzi O, Ertuğrul T,Pediyatri 4.Baskı.NobelTıp Kitabevi, 2010. 2: p. 1187-92.
48. Owlia,M. andM.Mirzaei,Acute rheumatic fever: Over-estimation ormis- conception?International journal of cardiology,2013.168(5): p. 5107.
49. Quinn,A.,etal.,Inductionofautoimmunevalvularheartdiseasebyrecombinantstreptococcal M protein. Infectionand immunity, 2001.69(6): p. 4072-4078.
50. GalalME,M.M.,KhalidAS,HowaidaGE,Rheumaticfeverandrheumaticheartdisease.TheS cienceandpracticeof PediatricCardiology.GarsonA,BrickerJT,FisherDJ,NeishSR(eds).2ndedBaltimore:Willia msandWilkins,1998:p.1691-24.
51. Steer, A. and A. Gibofsky, Acute rheumatic fever: Clinical manifestations anddiagnosis.Internet] Waltham,(MA,É.-U.): UptoDate, 2015.
52. Chandrashekhar, Y., et al., Acute Rheumatic Fever, in Valvular Heart Disease.2020,Springer. p. 17-28.
53. Espinoza,L.R.,AcuteRheumaticFever,inInfectionsandtheRheumaticDiseases.2019, Springer. p. 335-344.
54. Baykal,Y.,K.Sağlam,andM.Turan,AkutEklemRomatizmasınınPatogenezindeYeniGörüşl er.
55. Goldman, L. and D.A. Ausiello, Romatizmal ateş,Cecil medicine. 22 ed. 2008:SaundersElsevier Philadelphia.
56. Carapetis, J.R., et al., Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. NaturereviewsDisease primers, 2016.2: p. 15084.
57. Organization, W.H.,Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of aWHO Expert Consultation, Geneva, 29 October-1 November, 2001. Vol. 923.2004:World Health Organization.
58. Woldu, B. and G.S. Bloomfield, Rheumatic heart disease in the twenty- firstcentury.Current cardiology reports, 2016. 18(10):p.96.
59. Cunningham,M.W.,Rheumaticfever,autoimmunity,andmolecularmimicry:thestreptococ cal connection. International reviews of immunology, 2014. 33(4): p.314-329.
60. Alsaeid, K. and Y. Uziel, Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactivearthritis,inTextbookofPediatricRheumatology.2016,Elsevier. p.571-585. e4.
61. El-Said, G. and K. Sorour, Acute rheumatic fever. The Science and Practice ofPediatricCardiology. Lea &Febiger,Philadelphia, 1990: p.1485-1501.
62. Dale,J.B.andE.H.Beachey,Multiple,heart-cross-reactiveepitopesofstreptococcal M proteins. Journal of Experimental Medicine, 1985. 161(1): p.113-122.
63. Khanna, A.K., et al., Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic feverpatients and their families as defined by a monoclonal antibody. The Journal ofclinicalinvestigation, 1989.83(5): p.1710-1716.
64. Yanagawa,B.,J.Butany,andS.Verma,Updateonrheumaticheartdisease. Currentopinionincardiology, 2016. 31(2):p.162-168.
65. Guilherme, L., et al., Association of human leukocyte class II antigens withrheumaticfeverorrheumaticheartdiseaseinaBrazilianpopulation.Circulation,1991. 83(6):p. 1995-1998.
66. Guilherme,L.,J.Kalil,andM.Cunningham,Molecularmimicryintheautoimmunepathogene sisofrheumaticheartdisease.Autoimmunity,2006.39(1):p. 31-39.
67. Balat, A., et al., Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acuterheumaticfever. Clinicalbiochemistry, 2005.38(6): p.526-530.

68. Tandon, R., et al., Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nature Reviews Cardiology*, 2013. 10(3): p. 171.
69. Ayoub, E.M., A. Taranta, and T.D. BARTLEY, Effect of valvular surgery on antibody to the group A streptococcal carbohydrate. *Circulation*, 1974. 50(1): p. 144-150.
70. Veasy, L.G. and L.Y. Tani, A new look at acute rheumatic mitral regurgitation. *Cardiology in the Young*, 2005. 15(6): p. 568-577.
71. Roberts, S., et al., Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *The Journal of infectious diseases*, 2001. 183(3): p. 507-511.
72. Yeğin, O., M. Coşkun, and H. Ertuğ, Cytokines in acute rheumatic fever. *European journal of pediatrics*, 1996. 156(1): p. 25-29.
73. Jones, T.D., The diagnosis of rheumatic fever. *Journal of the American Medical Association*, 1944. 126(8): p. 481-484.
74. Beaton, A. and J. Carapetis, The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia*, 2015. 7(2): p. 7-11.
75. Shulman, S., et al., *Rheumatic Fever, Nelson textbook of pediatrics. Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
76. Wallace, M., et al., The return of acute rheumatic fever in young adults. *Jama*, 1989. 262(18): p. 2557-2561.
77. Feinstein, A.R. and M. SPAGNUOLO, The clinical patterns of acute rheumatic fever: a reappraisal. *Medicine*, 1962. 41(4): p. 279-306.
78. Mirowski, M., B.J. Rosenstein, and M. Markowitz, A comparison of atrio-ventricular conduction in normal children and in patients with rheumatic fever, glomerulonephritis, and acute febrile illnesses: A quantitative study with determination of the PR index. *Pediatrics*, 1964. 33(3): p. 334-340.
79. Tubridy-Clark, M. and J.R. Carapetis, Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *International journal of cardiology*, 2007. 119(1): p. 54-58.
80. Webb, R.H., C. Grant, and A. Harnden, Acute rheumatic fever. *Bmj*, 2015. 351: p. h3443.
81. Özdemir, O., et al., Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. *Pediatric cardiology*, 2011. 32(1): p. 55-58.
82. Kula, S., R. Olguntürk, and O. Özdemir, Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiology in the Young*, 2005. 15(5): p. 514-516.
83. Veasy, L.G., Rheumatic fever—T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiology in the Young*, 1995. 5(4): p. 293-301.
84. Organization, W.H., *World Health Organization Technical Series*. Geneva: WHO, 2000: p. 1-253.
85. Dajani, A.S., et al., Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992: special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation*, 1993. 87(1).
86. Vassallo, L., Insidious rheumatic carditis and athletic activities. *Postgraduate medical journal*, 1969. 45(529): p. 738.
87. Reményi, B., et al., World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—anevidence-based guideline. *Nature reviews cardiology*, 2012. 9(5): p. 297.
88. Sheikh, A.M., M. Sadiq, and A.U. Rehman, Changing clinical profile of acute rheumatic fever and rheumatic recurrence. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 2016. 28(1): p. 141-145.
89. www.nhf.org.nz/files, Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever (Erişim tarihi: 30.12.2018).
90. Zomorodi, A. and E.R. Wald, Sydenham's chorea in western Pennsylvania.

- Pediatrics,2006. 117(4):p. e675-e679.
91. Sika-Paotonu, D., et al., Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, in *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet].2017,University of Oklahoma HealthSciencesCenter.
 92. Zaidi, A.K. and D.A. Goldman, Rheumatic fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics*,KliegmanRM,BehrmanRE,JensonHB,StantonBFeds.WBSaundersCompany , 2007.18: p. 1140-1145.
 93. Braunwald, E.,Coronary blood flow and myocardial ischemia. *Heart disease*,1992.
 94. fever, G.f.t.d.o.r.,Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of theCommittee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of theCouncilonCardiovascularDiseaseintheYoungoftheAmericanHeartAssociation.JAMA , 1992.268(15):p. 2069-2073.
 95. Sethi,S.,etal.,Anti-streptolysinOtiterinnormalhealthychildrenof5-15years. *Indianpediatrics*, 2003.40(11):p. 1068-1071.
 96. Burke,R.J.andC.Chang,Diagnosticcriteriaofacuterheumaticfever. *Autoimmunityreviews*,2014. 13(4-5):p.503-507.
 97. Pereira, B.A., et al., Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *TheIndianJournal ofPediatrics*, 2007.74(2): p.117-121.
 98. Ralph, A., et al., The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high-incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosisin Australia's Northern Territory. *Heart, Lung and Circulation*, 2006. 15(2): p.113-118.
 99. Eisenberg, M.,Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence,prevention,and control. *European heartjournal*,1993. 14(1):p. 122-128.
 100. Lee, J.L., et al., Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threatto developing nations in the 21st century. *Autoimmunity reviews*, 2009. 9(2): p.117-123.
 101. Binotto,M.A.,L.Guilherme,andA.Tanaka,Rheumaticfever.Imagesinpaediatriccardiology, 2002. 4(2): p.12.
 102. Eroğlu, A.G.,Akut Romatizmal Ateş. *Klinik Gelişim Çocuk ve Ergenlik ÇağıRomatizmal Hastalıklarözel sayısı*,2006.19(1).
 103. Park, H.-S. and P.P. Cleary, Active and passive intranasal immunizations withstreptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasalmucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils.*Infectionand immunity*, 2005. 73(12): p. 7878-7886.
 104. Brandt,E.R.andM.F.Good,Vaccinestrategiestopreventrheumaticfever. *Immunologicresearch*, 1999. 19(1):p. 89-103.
 105. Thatai,D.andZ.G.Turi,Currentguidelinesforthetreatmentofpatientswithrheumaticfever. *Drugs*,1999. 57(4):p. 545-555.
 106. Ayabakan,C.,AkalinF.Akutromatizmalateşindeğişkenyüzü.*AnadoluKardiyolDerg*, 2004. 4: p. 359-60.
 107. Cilliers,A.,A.J.Adler,andH.Saloojee,Anti-inflammatorytreatmentforcarditisinacuterheumaticfever.*Cochrane DatabaseofSystematicReviews*, 2015(5).
 108. Ozer,S.,etal.,ChildhoodacuterheumaticfeverinAnkara,Turkey.*TurkJPediatr*,2005. 47(2): p.120-4.
 109. WalkerKG,W.J.,Sydenham'inkoresinintedavisinedairbirgüncelleme:kurulanve gelişenmü dahalelereilişkinkanıtlar.*TherAdvNeurolDisord*,2010:p.3:301.
 110. A.,C., Treatingacute rheumaticfever.*BMJ*,2003: p.;327(7416):631-2.
 111. Steer,A.andD.J.Sexton,Acuterheumaticfever:Treatmentandprevention. [Internet]Waltham,(MA,É.-U.):UptoDate,2015.
 112. Good,M.F.,M.Batzloff,andM.Pandey,Strategiesinthedevelopmentofvaccines to prevent infections with group A streptococcus. *Human vaccines &immunotherapeutics*,2013.

- 9(11): p.2393-2397.
113. Gandhi, G.D., et al., Towards developing a vaccine for rheumatic heart disease. *Global cardiology science & practice*, 2017. 2017(1).
114. Denny, F.W., et al., Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *Journal of the American Medical Association*, 1950. 143(2): p. 151-153.
115. Van Brusselen, D., et al., Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *European journal of pediatrics*, 2014. 173(10): p. 1275-1283.
116. NICE, C.f.C.P.a., Respiratory tract infections-antibiotic prescribing; prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. 2008.
117. Urkin, J., et al., Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases. *Acta Paediatrica*, 2013. 102(11): p. 1075-1080.
118. Pickering, L.K., C.J. Baker, and D.W. Kimberlin, Red Book, (2012); Report of the Committee on Infectious Diseases. 2012: Am Acad Pediatrics.
119. Mazur, E., et al., Empirical validation of Polish guidelines for the management of acute streptococcal pharyngitis in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2014. 78(1): p. 102-106.
120. Veasy, L.G., et al., Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *New England journal of medicine*, 1987. 316(8): p. 421-427.
121. Gerber MA, B.R., Eaton CB, Romatizmal ateşin önlenmesi ve akut Streptokok enfeksiyonunun teşhisi ve tedavisi: Amerikan Kalp Derneği Romatizmal Ateş, Endokardit ve Kawasaki Hastalığı Konseyi'nden Genç, Kardiyovasküler Hastalık Konseyi, Fonksiyonel Genomik ve Terciyolojik Biyoloji Konseyinin bilimsel bir ifadesi, ve Bakım ve Sonuç Kalitesi Araştırmaları Disiplinlerarası Konseyi: Amerikan Pediatri Akademisi tarafından onaylanmıştır. . 2009: p. 1541:119.
122. Ser., R.o.a.W.S.G.W.H.O.T.R., Rheumatic fever and rheumatic heart disease. 2004: p. 1-122.
123. Karaaslan, S., et al., Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis. *Cardiology in the Young*, 2003. 13(6): p. 500-505.
124. Meira, Z., et al., Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart*, 2005. 91(8): p. 1019-1022.
125. Meira, Z.M.A., E.M.A. Goulart, and C.d.C.C. Mota, Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2006. 86(1): p. 32-38.
126. McDonald, M., et al., Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart*, 2005. 91(9): p. 1131.
127. Miyake, C.Y., et al., Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics*, 2007. 120(3): p. 503-508.
128. Atlán, N., A. Dinçel, and C. Koca, Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2006. 31(2): p. 51-6.
129. Wei, Y. and C. Pang, The Role of Mitochondria in human aging process. *Biotech International*, 2005. 17: p. 8-13.
130. Temizsoylu, D., Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. *Ayrıntı Dergisi*, 2016. 4(41).
131. Gökpınar, Ş., et al., Algal Antioksidanlar. *Su Ürünleri Dergisi*, 2006. 23(1): p. 85-89.
132. Aliahmat, N.S., et al., Antioxidant enzyme activity and malondialdehyde

- levels can be modulated by Piper betle, tocotrienol-rich fraction and *Chlorella vulgaris* in aging C57BL/6 mice. *Clinics*, 2012. 67(12): p.1447-1454.
133. Bedard, K. and K.-H. Krause, The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 2007. 87(1): p.245-313.
 134. Griending, K., et al., Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000. 20(10): p. 2175-2183.
 135. Fuchs-Tarlovsky, V., Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition*, 2013. 29(1): p.15-21.
 136. Förstermann, U., Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nature Reviews Cardiology*, 2008. 5(6): p.338.
 137. Halliwell, B., Free radicals and other reactive species in disease. *Elms*, 2001: p.1-9.
 138. Valko, M., et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2007. 39(1): p. 44-84.
 139. Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*, 1994. 344(8924): p. 721-724.
 140. Reiter, R.J., et al., A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal of pineal research*, 1995. 18(1): p. 1-11.
 141. Moncada, S. and A. Higgs, The L-arginine-nitric oxide pathway. *New England journal of medicine*, 1993. 329(27): p. 2002-2012.
 142. Uysal, M., Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmadaki oksidan-antioksidan dengesiyle ilgili konular. *Klinik gelisi*, 1998. 11(1-2): p.336-341.
 143. Halliwell, B., Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*, 1991. 91(3): p.S14-S22.
 144. Salman, K.A. and S. Ashraf, Reactive oxygen species: A link between chronic inflammation and cancer. *Asia-Pacific J. Mol. Biol. Biotechnol*, 2013. 21: p. 41-49.
 145. Bolisetty, S. and E.A. Jaimes, Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. *International journal of molecular sciences*, 2013. 14(3): p. 6306-6344.
 146. Liochev, S.I. and I. Fridovich, The role of O_2^- in the production of $HO\cdot$: in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 1994. 16(1): p. 29-33.
 147. Halliwell, B., Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutrition reviews*, 1997. 55(1): p.S44-S49.
 148. Pastor, N., et al., A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *Journal of molecular biology*, 2000. 304(1): p. 55-68.
 149. Babior, B.M., et al., Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003. 100(6): p.3031-3034.
 150. Nordberg, J. and E.S. Arnér, Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology and medicine*, 2001. 31(11): p. 1287-1312.
 151. Valko, M., et al., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 2006. 160(1): p. 1-40.
 152. Griending, K.K., et al., Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000. 20(10): p. 2175-2183.
 153. Semenza, G.L., HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of applied physiology*, 2000. 88(4): p.1474-1480.

154. Droge, W., Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 2002. 82(1): p. 47-95.
155. Poljsak, B., D. Šuput, and I. Milisav, Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013. 2013.
156. Hristova, M. and M. Penev, Oxidative stress and cardiovascular diseases. *Trakia Journal of Science*, 2014. 12(3): p. 296-303.
157. Rahal, A., et al., Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international*, 2014. 2014.
158. Saral, Y., et al., Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2005. 206(4): p. 305-312.
159. McCord, J.M., The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American journal of medicine*, 2000. 108(8): p. 652-659.
160. Rao, A.L., M. Bharani, and V. Pallavi, Role of antioxidants and free radicals in health and disease. *Adv Pharmacol Toxicol*, 2006. 7(1): p. 29-38.
161. Khoschsorur, G., et al., Evaluation of a sensitive HPLC method for the determination of malondialdehyde, and application of the method to different biological materials. *Chromatographia*, 2000. 52(3-4): p. 181-184.
162. Younus, D. A., determination of oxidative stress levels and some antioxidant enzyme activities in rheumatoid arthritis, M. Sc. Thesis, Van, 2019.
163. Cherubini, A., et al., Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005. 39(7): p. 841-852.
164. Pirinccioglu, A.G., et al., Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PCO) levels as biomarkers of oxidative stress in subjects with familial hypercholesterolemia. *Clinical biochemistry*, 2010. 43(15): p. 1220-1224.
165. Godic, A., et al., The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014. 2014.
166. Eaton, P. and M.J. Shattock, Purification of proteins susceptible to oxidation at cysteine residues: identification of malate dehydrogenase as a target for S-glutathiolation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002. 973(1): p. 529-532.
167. Stadtman, E.R., Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radical Biology and Medicine*, 1990. 9(4): p. 315-325.
168. Melek, M., et al., Parameters of Some of biochemistry on ischemia-reperfusion injury in newborn rat intestine. *Asian Journal of Chemistry*, 2010. 22(2): p. 1569.
169. Gupta, V.K. and S.K. Sharma, Plants as natural antioxidants. 2006.
170. Halliwell, B., Free radicals and antioxidants—quovadis? *Trends in pharmacological sciences*, 2011. 32(3): p. 125-130.
171. Forman, H.J., K.J. Davies, and F. Ursini, How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 2014. 66: p. 24-35.
172. Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C., Witztum, J.L. Beyond cholesterol. Modification of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med*, 1989. 320: p. 915-924.
173. Devi, P. and A. Ganasoundari, Modulation of glutathione and antioxidant enzymes by *Ocimum sanctum* and its role in protection against radiation injury. 1999.
174. Ruberto, G. and M.T. Baratta, Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems. *Food chemistry*, 2000. 69(2): p. 167-174.
175. Gülçin, İ., Isırgan otunun (*Urtica dioica*) antioksidan aktivitesinin belirlenmesi, oksidatif

- enzimlerinin karakterizasyonu ve bazı in vivo etkilerinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, 2002. 114.
176. Madsen, H.L. and G. Bertelsen, Spices as antioxidants. *Trends in food science & technology*, 1995. 6(8): p. 271-277.
 177. Liu, F., V. Ooi, and S. Chang, Free radical scavenging activities of mushroom polysaccharide extracts. *Life sciences*, 1997. 60(10): p. 763-771.
 178. Young, I. and J. Woodside, Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, 2001. 54(3): p. 176-186.
 179. Taysi, S., et al., Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzyme in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 2002. 21(5): p. 200-204.
 180. Cross, C.E., et al., Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*, 1987. 107(4): p. 526-545.
 181. Asayama, K., et al., Serum antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat. *Hormone and metabolic research*, 1994. 26(07): p. 313-315.
 182. Diplock, A., Healthy lifestyles, nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, 1998. 59.
 183. Mari, M., et al., Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxidants & redox signaling*, 2009. 11(11): p. 2685-2700.
 184. Duthie, G.G. and K.M. Brown, Reducing the risk of cardiovascular disease, in *Functional foods*. 1994, Springer. p. 19-38.
 185. Brown, J.E. and M.F. Kelly, Inhibition of lipid peroxidation by anthocyanins, anthocyanidins and their phenolic degradation products. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2007. 109(1): p. 66-71.
 186. Becker, B., et al., Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest*, 1991. 100(3): p. 176S-181S.
 187. Fairfield, K.M., Vitamin supplementation in disease prevention. *UpToDate*. Retrieved September, 2017. 25: p. 2018.
 188. Ou, B., et al., Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2002. 50(11): p. 3122-3128.
 189. Matés, J.M., C. Pérez-Gómez, and I.N. De Castro, Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 2000. 32(8): p. 595-603.
 190. Aydın, A., A. Sayal, and A. İşimer, Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Aydın Kitabı*, Ankara, 2001.
 191. Gruszecki, W.I. and K. Strzałka, Carotenoids as modulators of lipid membrane physical properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2005. 1740(2): p. 108-115.
 192. Steinberg, D., Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Current opinion in lipidology*, 2000. 11(6): p. 603-607.
 193. Dupont, C., et al., Diversity, function and evolution of genes coding for putative Ni-containing superoxide dismutases. *Environmental microbiology*, 2008. 10(7): p. 1831-1843.
 194. Chawla, R., Goyal, N., Calton, R., Goyal, S., 2006. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J. Clin. Biochem.* 21, 77-82
 195. Anwaruddin, S., Januzzi Jr, J.L., Baggish, A.L., Lewandrowski, E.L., Lewandrowski, K.B., 2005. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am. J. Clin. Pathol.* 123, 140-145.

196. Maneewong, K., Mekrungruangwong, T., Luangaram, S., Thongsri, T., Kumphune, S., 2011. Combinatorial determination of ischemia modified albumin and protein carbonyl in the diagnosis of nonST-elevation myocardial infarction. *Indian J. Clin. Biochem.* 26, 389–395
197. Zini, I., Tomasi, A., Grimaldi, R., Vannini, V., Agnati, L.F., 1992. Detection of free radicals during brain ischemia and reperfusion by spin trapping and microdialysis. *Neurosci. Lett.* 138, 279–282.
198. Sbarouni, E., Georgiadou, P., Voudris, V., 2011. Ischemia modified albumin changes--review and clinical implications. *Clin. Chem. Lab. Med.* 49, 177–184.
199. Bar--Or, D., Lau, E., Winkler, J. V, 2000. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J. Emerg. Med.* 19, 311–315
200. Daddona, P.E., Orkin, S.H., Shewach, D.S , Kelley, W.N,. 1985. CDNA and Aminoacid Squence of Human Adenosine Deaminase. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 451: 238-244.
201. Wilson, D.K., Rudolph, F.B., Quijcho, F.A., 1991. Atomic Structure of Adenosine Deaminase Complexed with Transition-State Analge: Understanding Catalysis and Immunodeficiency Mutations. *Science*, 252: 1278-1284.
202. Memişoğulları, R., 2005. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 3: 30–39.
203. Durrington, P.N., Macknes, M.L., 2001. Paraoxanase and atherosclerosis arterioscler. *Thromb.Vasc.Biol.* 21:473-480.
204.).+ Gürsu, M.F., Özdin, M., 2002. Sigara içenlerde serum paraoksonaz (PON1) aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*; 7: 732-737
205. Gökyer, H., 2015. Meme Kanseri Hastalarında Adenozin Deaminaz, Aril Esteraz ve Paraoksanaz-1 Serum Aktivitelerinin İncelenmesi (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
206. Azarsız, E., Sönmez, E.Y., 2000. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 25: 109-119.
207. Goldberg, D.M., Spooner, R.J., 1983. "Methods of enzymatic analysis. Bergmeyer H.V, 3: 258-265.
208. Erel, O., 2004. A novel automated method to for measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin. Biochem.*, 37;112-9
209. Erel, O., 2005. New automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.*, 38;1103-11.
210. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn B, Shaltiel S, Stadtman E. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990;186:464–478.
211. Cahuana GM, Tejedo JR, Jimenez J, Ramirez R, Sobrino F, Bedoya FJ. Involvement of advanced lipoxidation end products (ALEs) and protein oxidation in the apoptotic actions of nitric oxide in insulin secreting RINm5F cells. *Biochem Pharmacol.* 2003;66:1963–1971.
212. Cahuana GM, Tejedo JR, Jimenez J, Ramirez R, Sobrino F, Bedoya FJ. Nitric oxide-induced carbonylation of Bcl-2, GAPDH and ANT precedes apoptotic events in insulin-secreting RINm5F cells. *Exp Cell Res.* 2004;293:22–30.
213. Renke J, Popadiuk S, Korzon M, Bugajczyk B, Wozniak M. Protein carbonyl groups content as a useful clinical marker of antioxidant barrier impairment in plasma of children with juvenile chronic arthritis. *Free Radic Biol Med.* 2000;29:101–104
214. Buss IH, Darlow BA, Winterbourn CC. Elevated protein carbonyls and lipid peroxidation products correlating with myeloperoxidase in tracheal aspirates from premature infants. *Pediatr Res.* 2000;47: 640–645
215. Winterbourn CC, Buss IH, Chan TP, Plank LD, Clark MA, Windsor JA. Protein

- carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000;28:143–149
216. Winterbourn CC, Bonham MJ, Buss H, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Elevated protein carbonyls as plasma markers of oxidative stress in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2003;3:375–382
 217. Martin-Gallan, P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Radic Biol Med.* 2003;34:1563–1574.
 218. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 1999;48:1–9.
 219. Yorek MA. The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free Radic Res.* 2003;37:471–480.
 220. Raabe HM, Hopner JH, Notbohm H, Sinnecker GH, Kruse K, Muller PK. Biochemical and biophysical alterations of the 7S and NC1 domain of collagen IV from human diabetic kidneys. *Diabetologia.* 1998;41:1073–1179.
 221. Mott JD, Khalifah RG, Nagase H, Shield CF 3rd, Hudson JK, Hudson BG. Glycation of type IV collagen and matrix metalloproteinase susceptibility. *Kidney Int.* 1997;52:1302–1312
 222. Gutteridge, J., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 1995. 41(12): p. 1819-1828.
 223. Zühlke, L.J. and A.C. Steer, Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. *Global heart*, 2013. 8(3): p. 189-195.
 224. Çiftel, U.D.M., et al., Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Atriyal ve Ventriküler Sistolik Dissenkroninin Araştırılması.
 225. Pirinccioglu, A.G., et al., Measurements of Oxidative Stress Parameters in Children with Acute Rheumatic Fever. *Pediatrics International*, 2019.
 226. Güngör, Ş., et al., Retrospective evaluation of patients with the diagnosis of acute rheumatic fever: a single center experience of 5 years. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 2014. 4(2): p. 87-96.
 227. Güngör, Ş., et al., Retrospective evaluation of patients with the diagnosis of acute rheumatic fever: a single center experience of 5 years. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 2014. 4(2): p. 87-96.
 228. Gomaa, M.H., et al., MBL2 gene polymorphism rs1800450 and rheumatic fever with and without rheumatic heart disease: an Egyptian pilot study. *Pediatric Rheumatology*, 2018. 16(1): p. 24.
 229. Asik, A., N.S. Duru, and M. Elevli, An Evaluation of Platelet Parameters and Neutrophil/Lymphocyte Ratios in Children with Acute Rheumatic Fever. *The Journal of Pediatric Research*, 2019. 6(1): p. 37-44.
 230. Kiziltan A, C.S., Cerrahoglu L. *Scand J Rheumatol* Carnitine and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. 1998: p. 27:44i-5.
 231. Rowe, G.T., L.R. Eaton, and M.L. Hess, Neutrophil-derived, oxygen free radical-mediated cardiovascular dysfunction. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 1984. 16(11): p. 1075-1079.
 232. Kumar, V., et al., NADPH oxidase activity in the monocytes and neutrophils of patients with rheumatic fever. *Cardioscience*, 1991. 2(2): p. 93-97.
 233. Kumar, V., et al., Role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 1990. 22(6): p. 645-651.
 234. Kurban, S., et al., Homocysteine levels and total antioxidant capacity in children with

- acute rheumatic fever. *Clinical biochemistry*, 2008. 41(1-2): p. 26-29.
235. Awadallah SM, Atoum MF, Nimer NA, Saleh SA. Ischemia modified albumin: an oxidative stress marker in β -thalassemia major. *Clin Chim Acta*. 2012;413:907-10
 236. modified albumin: an oxidative stress marker in β -thalassemia major. *Clin Chim Acta*. 2012;413:907-10
 237. Zhong Y, Wang N, Xu H, Hou X, Xu P, Zhou Z. Ischemia modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *Coron Artery Dis*. 2012;23:538-41.
 238. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24:333-41
 239. Apple FS. Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. *Adv Clin Chem*. 2005;39:1-10
 240. Sağlıklı erişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda serum iskemi modifiye albumin (IMA) düzeyleri S. ÖZDEN Y. ÇETE L. DÖNMEZ İ. BAŞARICI A. BAKTİR
 241. Ischemia Modified Albumine In Acute Appendicitis Hasan BOSTANCI1, Sevil KURBAN2, Ekrem ERBAY2, Hande KÖKSAL3
 242. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2010;43:450-4.
 243. Gök M, Kundi H, Kızıltunç E, Topcuoglu C, Ornek E. The relationship between ischaemia-modified albumin and good coronary collateral circulation. *Kardiol Pol*. 2018;76:370-5.
 244. Demirbag R, Gur M, Yilmaz R, Kunt AS, Erel O, Andac MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol*. 2007;116:14-9,
 245. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini, D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*, 2003, 329: 23–38
 246. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002, 32: 790-796.
 247. Moon GJ, Shin DH, Im DS, Bang OY, Nam HS, Lee JH, Joo IS, Huh K. and Gwag BJ. Identification of oxidized serum albumin in the cerebrospinal fluid of ischaemic stroke patients. *European Journal of Neurology*, 2011, 18: 1151–1158.
 248. Ma Y, Zhang L, Rong S, Qu H, Zhang Y, Chang D, Pan H, Wang W. Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage and lipid peroxidation. *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 2013: 543760
 249. Garlet TR, Parisotto EB, Silva de Medeiros, G, Pereira LCR, Moreira EAM, Dalmarco EM, Dalmarco JB, Filho DW. Systemic oxidative stress in children and teenagers with down syndrome. *Life Sciences*, 2013, 93: 558–563.
 250. Aliyev V, Yalçın S, Kayaaltı Z, Saygı Ş, Söylemezoğlu T. Sigara kullanımının oksidatif stress, protein karbonil düzeyi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*, 2009, 2: 15-20
 251. Yeh C, Barr RG, Powell CA, Mesia-Vela S, Wang Y, Hamade NK, Austin JHM, Santella RM. No effect of cigarette smoking dose on oxidized plasma proteins. *Environ Research*. 2008, 106: 219-225
 252. Memişoğulları, R., Orhan, N., 2010. Paraoksonaz ve kanser. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2 (2): 22-26

253. Elkiran, E.T., Mar, N., Aygen, B., Gursu, F., Karaoglu, A., Koca, S., 2007b. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer*, 7: 48.
254. Gökyer, H., 2015. Meme Kanseri Hastalarında Adenozin Deaminaz, Aril Esteraz ve Paraoksanaz-1 Serum Aktivitelerinin İncelenmesi (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
255. Balci, H., Genç, H., Papila, C., Can, G., Papila, B., Yanardağ, H., Uzun, H., 2012. Serum lipid hydroperoxide levels and paraoxonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer. *J Clin Lab Anal*, 26 (3): 155–60: May.
256. Bobin – Dubigeon, C., Jaffre, B., Joalland, M.P., Classe, J.M., Campone, M. Hervé, M., Bard, J.M., 2012. Paraoxonase 1 (PON1) as a marker of short term death in breast cancer recurrence. *PubMed*; 45 (16-17): 1503-5: November.
257. MEME KANSERLİ HASTALARDA ADENOZİN DEAMİNAZ, ARİL ESTERAZ VE PARAOKSANAZ-1 SERUM AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ
HAZIRLAYAN: Halis GÖKYER DANIŞMAN : Prof. Dr. Halit DEMİR
258. Samra, Z.Q., Pervaiz, S., Şahin, S., Dar, N., Athar, M.A., 2011. Determination of oxygen derived free radicals producer (xanthine oxidase) and scavenger (paraoxonase1) enzymes and lipid parameters in different cancer patients. *PubMed*, 57 (9-10): 741-7.
259. Arioğlu, D.T., Camuzcuoğlu, H., Toy, H., Kurt, S., Celik, H., Erel, O., 2009. Paraoksanazın Endometrium kanseri ile ilişkisi (Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activity in patients with endometrial cancer). *Eur J Gynaecol Oncol*, 30 (6): 679-82
260. Akcay, M.N., Polat, M.F., Yilmaz, I., Akcay, G., 2003a. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, 225-227
261. Çayır, K., Bilici, M., Tekin, S.B., Kara, F., Turkyılmaz, A., Yıldırım, A., 2010. Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities in Esophageal Cancer. *Eur J Gen Med*, 7 (4): 398-403.
262. Toy, D.T., Kurt, S., H., Celik, H., Erel, O., 2009. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *Camuzcuoğlu H, Arioğlu. Gynecol Oncol*, 112 (3):481-5.
263. Aghaei, M., Karami- Tehrani, F., Salami, S., Atri, M., 2008. Adenosine deaminase activity in the serum and malignant tumors of breast cancer: The assessment of isoenzyme ADA1 and ADA2 activities. *Clin Biochem*, 38: 887-91.
264. Aghaei, M., Karami-Tehrani, F., Salami, S., Atri, M., 2010. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in benign and malignant breast tumors. *ArchMedRes*, 41(1):14-8: Jan.
265. Öztürk, H., 2008. Diabetes Mellitus da Paraoksanaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. *Tıbbi Biyokimya (Uzmanlık Tezi)*, Tez Yöneticisi: Eren, E, İstanbul.
266. Dasmahapatra, K.S., Facs, H.Z.K., Dasmahapatra, A., Suarez, S., 1986a. Evaluation of adenosine deaminase activity in patients with head and neck cancer. *J Surg Res*, 40: 363-73.
267. Durak, İ., Perk, H., Kavutçu, M., 1993. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in cancerous and noncancerous human bladder tissues. *Free Radic Biol Med*, 16: 825-31.
268. Canbolat, O., Akyol, Ö., Kavutçu, M., Işık, A.Ü., Durak, İ., 1994. Serum adenosine deaminase and total superoxide dismutase activities before and after surgical removal of cancerous laryngeal tissue. *J Laryngol Otol*, 108: 849-51.
269. Lal, H., Munjal, S.K., Wig, U., Saini, A.S., 1987. Serum enzymes in head and neck

- cancer 3. *J Laryngol Otol*, 101: 1062-5.
270. Sufrin, G., Tritsch, G.L., Mittelman, A., Murphy, G.P., 1978. Adenosine deaminase in patients with carcinoma of the bladder. *J Urol*, 119: 343-6.
 271. Pirinççi, N., Geçit, İ. , Güneş, M. , Yüksel, M.B. , Kaba, M. , Tanık, S. , Demir, H., Aslan, M., 2012. Serum adenosin deaminaz, katalaz ve mesane kanseri olan hastalarda karbonik anhidraz faaliyetleri. *PubMed Medline*, 67 (12): 1443-6.
 272. Light, R.W., 1995. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. Baltimore: Williams &Wilkins,95(8): 36-74.
 273. Koehler, L.H., Benz, E.J., 1962. Serum adenosine deaminase methodology and clinical applications. *Clin Chem*.8: 133-40.
 274. Nishikawa, H., Suga, M., Ando, M., 1988. Serum adenosine deaminase activity with *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest*, 94:1315.
 275. Ungerer, J.P., Oosthuizen, H.M., Bissbort, S.H., Vermaak, W.J.H., 1992. Serum adenosine deaminase: Isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem*. 38: 1322-6.
 276. Kuyucu, N., Karakurt, C., Bilaloglu, E.,1999. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis.Diagnostic value in serum. *J Trop Pediatr*, 45: 245-7.
 277. Delibalta, M., Karnak, D., Beder, S., 2001. Yayma negatif akciğer tüberkülozunda bronkoalveoler lavajdaki adenosin deaminaz aktivitesinin tanısal değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 49: 237-45
 278. Orphanidou, D., Goga, M., Rasidakis, A., 1996. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminasein tuberculous pleural effusion. *Respir Med*. 90: 95-8.
 279. Piraz, M.A., Gakis, C., Budroni, M., Andreoni, G., 1978. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differantial diagnosis. *Br Med. J*. 2:1751-2.
 280. Canbolat, O., Durak, I., Çetin, R., 1996. Activity of adenosine deaminase, 5 nucleotidase, guanase and cytidin deaminase enzymes in cancerous and noncancerous human breast tissues. *Breast Canc Res Treat*.38: 189-93.
 281. Al-Rubaye, F., Morad,T., 2012. Serum adenosine deaminase activity in Iraqi patients with breast cancer on tamoxifen therapy. *Gaziantep Med J*, 18 (3): 139-142
 282. Durak, İ., Çetin, R., Canbolat, O., Çetin, D., Yurtaslanı, Z., Ünal, A. 1994. Adenosine deaminase,5'nucleotidase,guanase and cytidine deaminase in gastric tissues from patients with gastric cancer. *Cancer lett* 15;84(2):199-202.
 283. Rhie, G., Shin, M.H., Seo, J.Y., Choi, W.W., Cho, K.H., Kim, K.H., Park, K.C., Eun, H.C., Chung, J.H., 2011. Enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 117: 1212–1217.
 284. Schallreuter, K.U., Wood, J.M., Berger, J., 1991. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology* 97: 1081-1085.
 285. Saydam, N., Kirb, A., Demir, Ö., Hazan, E., Oto, Ö., Saydam, O., Güner, G., 1997. Determination of glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase levels in human lung cancer tissues. *Cancer Letters*, 119 (1): 13-9.
 286. Şehitogullari, A., Aslan, M., Sayır, F., Kahraman, A., Demir, H., 2014. Serum paraoxonase-1 enzyme activities and oxidative stress levels in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Redox Rep.*, 19 (5): 199-205.
 287. Pulimamidi, V.K., et al., Increased levels of markers of oxidative stress and inflammation in patients with rheumatic mitral stenosis predispose to left atrial thrombus formation. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2013. 7(11): p. 2445.
 288. Ratnam, D.V., et al., Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of controlled release*, 2006. 113(3): p. 189- 207.
 289. El Kossi, M.M.H. and M.M. Zakhary, Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. *Stroke*, 2000. 31(8): p. 1889-1892.
 290. Greenwald, R.A. Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological

- considerations and implications for treatment. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991. Elsevier.
291. Ahmed, J., M.M. Zaman, and S.M.K. Ali, Immunological response to antioxidant vitamin supplementation in rural Bangladeshi school children with group A streptococcal infection. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 2004. 13(3).
292. Padayatty, S.J., et al., Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American college of Nutrition*, 2003. 22(1): p. 18-35.

