

2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof.Dr. İbrahim ERKUL
ANABİLİM DALI BAŞKANI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ ETYOPATOGENEZİNDE SERBEST RADİKALLERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Emre ATABEK

Tez Danışmanı
Yrd.Doç.Dr. Bülent ORAN

KONYA-1998

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KISALTMALAR	1
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL VE METOD	31
BULGULAR	34
TARTIŞMA	46
SONUÇ	53
ÖZET	54
SUMMARY	55
TEŞEKKÜR	56
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

AGBHS	:	A grubu beta hemolitik streptokok
APSGN	:	Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit
ARA	:	Akut Romatizmal Ateş
ASA	:	Asetil salisilik asit
Asc	:	Askorbik asid
ASO	:	Antistreptolizin O
AY	:	Aort yetmezliği
CL	:	Chemiluminescence
CRP	:	C reaktif protein
EDTA	:	Etilen diamin tetraasetik asit
EKO	:	Ekokardiografi
HLA	:	Human Lökosit Antijen
HO₂	:	Perhidroksil radikali
H₂O₂	:	Hidrojen peroksit
Htc	:	Hematokrit
İKA	:	İnterkostal aralık
IL-1	:	İnterlökin 1
IL-2	:	İnterlökin 2
KB	:	Kan basıncı
KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
KN	:	Kardiak nabız
KTO	:	Kardiyotorasik oran
LOO	:	Lipid peroksil radikali
LOOH	:	Lipid hidroperoksidi
LP	:	Lipid peroksidasyonu
MDA	:	Malondialdehid
MHC	:	Major Histocompatibilite
MS	:	Mitral stenoz
MY	:	Mitral yetmezliği
NAD	:	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	:	Okside nikotinamid adenin dinükleotid

NADPH	:	Redükte nikotinamid adenin dinükleotid
NO	:	Nitrik oksit
1O₂	:	Singlet oksijen
O₂⁻	:	Süperoksit radikali
OF	:	Opasite faktör
SOR	:	Serbest oksijen radikali
.OH	:	Hidroksil radikali
PMNL	:	Polimorf nüveli lökosit
PP	:	Penisilin proflaksisi
PUFA	:	Poliansatüre yağ asitleri
R.	:	Karbon merkezli radikaller
RKH	:	Romatizmal kalp hastalığı
ROO.	:	Peroksil radikali
ROOH	:	Hidroperoksit
ROM	:	Reaktif oksijen molekülleri
Sed	:	Sedimentasyon
SOD	:	Süperoksid dismutaz
TNF	:	Tümör nekrotik faktör
TRA	:	Tekrarlayan romatizmal atak
ÜSYE	:	Üst solunum yolları enfeksiyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş(ARA) ve onun klinik olarak önemli bir sekeli olan romatizmal kalp hastalığı(RKH), dünya nüfusunun üçte ikisini oluşturan endüstrileşmemiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve bu ülkelerde yılda 10-20 milyon yeni ARA olgusunun ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Potansiyel olarak önlenabilir bir hastalığın dünya çapında hâlâ var olması ve yaşamın ilk 50 yılında kalp hastalığına bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırayı alması üzücüdür.

ARA ülkemizde halen önemli bir sorundur ve ülke ekonomimize getirdiği yük de bir hayli fazladır. ARA oluşumunu ve insidansını etkileyen bazı faktörler bilinmektedir. Kalabalık ortam, yoksulluk, malnütrisyon, yaş, aile öyküsü, mevsim, sık geçirilen üst solunum yolları enfeksiyonu ve kişiye ait duyarlılık predispozan etkenlerdir. ARA'nın oluşumunda streptokok antijenlerine karşı artmış immün yanıtın rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda ARA'nın patogeneğinde konağa ait diğer faktörlerin yanı sıra, hücrel immün yanıtındaki değişikliklerin ve serbest oksijen radikallerinin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Günümüzde steroid ve salisilat verilerek tedavi edilmeye çalışılmakla beraber, sekellerin en aza indirilmesi için yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Beslenme, tıbbi bakım, hijyen ve kalabalık aile ortamı gibi sosyoekonomik faktörlerin düzeltilmesi ve benzatin penisilin G profilaksisinin uygulanması sonucu, A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı oluşan üst solunum yolları enfeksiyon(ÜSYE)'unun nonsüpüratif bir sekeli olarak kabul edilen ARA ve RKH'nın insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir.

Birçok hastalıkta oksijen radikallerinin etyopatogenetik rolü ve organ hasarına katkılarının anlaşılması, etyopatogeneizde yeni yaklaşımlara yönelinmesine neden olmuştur. Bu çalışma serbest radikallerin ARA etyopatogenezinde rolü olup olmadığını, klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

ARA birden fazla sistemi tutan artrit, ateş, kardit, koreiform hareketler gibi sık görülen belirtilerin yanı sıra, eritema marginatum ve deri altı nodülleri gibi daha seyrek görülen belirtilerin ortaya çıkmasına neden olan bir kollajen doku hastalığıdır. Akut alevlenmelerle seyretmesine rağmen kronik kalp hastalığı ile sonuçlanması, önemle üzerinde durulmasını gerektirmektedir(1).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

ARA tüm dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Dünyanın sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkeleri olan ABD ve Avrupa ülkelerinde seyrek görülen bir hastalık olurken, Türkiye'nin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelere halen önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. ARA epidemiyolojisi üst solunum yollarının streptokoksik enfeksiyonunun epidemiyolojisi ile paralellik göstermektedir. ARA'nın mevsimlerle ilgisi streptokoksik anjin ve kızıl ile aynı olup, en sık kış ve ilkbaharda görülür(2).

İleri yaşlarda görülebilmekle birlikte, çocuklarda romatizmal ateş, streptokok enfeksiyonları gibi 6-8 yaşları arasında yoğunlaşarak 5-15 yaşları arasında en sık görülür. AGBHS'lar virulans kazanıp epidemi yaratmasından sonra ARA geçirenlerin oranı %3 iken, sporadik enfeksiyonlardan sonra % 03 kadardır. Kız ve erkeklerde görülme sıklığı aynıdır ve belirgin bir ırksal farklılık bulunmaz. Romatizmal ateşe karşı ailesel eğilim bir yüzyıldan fazla bir zamandır kabul edilmektedir(3).

Çeşitli otoimmün hastalıklarla, özgün HLA antijenleri arasındaki ilişki, romatizmal ateş ile özgül bir HLA ilişkisinin geniş bir biçimde araştırılmasına yol açtı. Romatizmal kalp hastalığı olan Türk çocuklarında DR4 sıklığı fazladır. Rusyada romatizmal kalp hastalığı olan Özbeklerde HLA-B17, HLA-B21 ve HLA-Cw4 insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Farklı topluluklarda baskın HLA antijen tiplerindeki belirgin değişkenlik, HLA ile hastalık arasında kesin bir ilişki bulunma olasılığını azaltmaktadır(4).

Grup A streptokok suşlarının romatojenitesindeki varyanslar ARA atak hızını etkileyen başka bir faktördür. Streptokok enfeksiyonlarının diğer bir nonsüpuratif sekeli olan akut glomerülonefrit hem faringeal, hem de deri enfeksiyonları sonrasında görülebilmekte iken,

streptokoksik deri enfeksiyonları sonrasında ARA gelişimi gözlenmemektedir. Şiddetli boğaz enfeksiyonuna yol açan grup A streptokokların M tipleri (tip 3,5,6,12,18,19,24) deride nadiren görülmekte iken, sıklıkla piyodermi ile ilişkili olan tiplerin (tip 49,55,57,60,63) boğazda bulunsun bile tonsillite neden olmadığı gözlenmiştir(1,5). ARA ve AGN arasındaki en önemli farklılığın nedeni olarak "romatojenik ve nonromatojenik" enfeksiyonların yanısıra deri enfeksiyonları sonrasında oluşan antikor uyarısının yetersizliği öne sürülmüştür(6). ABD ve Avrupa'nın bazı ülkelerinde 1980 ortalarındaki ARA sıklığının arttığı ve bu ataklarda hasta ve kardeşlerin boğaz kültürlerinde mukoid suşların (M tip 18,1,3,4 ve 6) elde edildiği görülmektedir(7,8). ABD' de yeniden ortaya çıkan salgınlar yıllık geliri orta olan sınıflarda görülmüş ve özellikle ev halkı sayılarının fazlalığının bir faktör olduğu ortaya konulmuştur(9).

2.1.2. ETYOLOJİ

ARA'nın oluşmasında AGBHS'ların etken olduğu, ÜSYE'nunun önemli rolü yapılan, bakteriyolojik, epidemiyolojik ve immünolojik çalışmalarda kesinlikle gösterilmiştir. Etiyolojide bazı viral ajanlar suçlanmışsa da bunlar kanıtlanamamıştır. AGBHS'ların bütün serotipleri ARA'ya neden olabilirler, ancak bazı serotipler (M tipi 1,3,5,6,18,24) ARA'li hastalardan daha sık izole edilmiştir, yani daha kuvvetli romatojeniktirler. AGBHS'lar insanlar için en önemli bakteriyel patojenler olup, akut farenjitin en sık nedenidirler(10,11).

Somatik bileşenler

Mikroorganizma konağın polimorfonükleer lökosit ve makrofajları tarafından fagositozunu geciktirmeye yardımcı olan, hyalüronik asit içeren bir kapsülle çevrilidir. Hücre duvarı birçok farklı antijenik yapıdan oluşan kompleks bir yapıdır. AGBHS'ların gruba spesifik karbonhidratları bulunur(12,13).

Tablo-1: Kardiak antijenlerle çapraz reaksiyon gösteren streptokok antijenleri(20).

Streptokok antijenleri	Kardiak antijenler
Hücre duvarı M proteinleri	Myokardium
Tüm suşların hücre membranı	Sarkolemma
Hücre duvarı asit yapıları	Myokardium
Grup A polisakkarit yapısı	Valvüler glikoprotein
Hyalüronik asit	Hyalüronik asit
Tip 1 M protein	HLA antijenleri

Hücre dışı ürünler

AGBHS'ların invitro ve invivo gelişimleri sırasında hücre dışı ürünleri ayırt edilmiştir (12). Bunlardan iyi tanımlananları şunlardır;

Streptokokkal pirojenik toksinler

Bunların A,B,C olmak üzere üç serotipi belirlenmiştir. Projenik ekzotoksin A kızıldaki döküntülerden sorumludur ve kendisine karşı oluşan antikorlarla nötralize edilir. AGBHS' un projenik toksin salgılaması için bir bakteriyofaj tarafından lizojenik hale getirilmiş olması gerekir(12).

Hemolizinler

İki kısım hemolizin ayırt edilmiştir. Streptolizin O, oksijen duyarlıdır ve oksijenle geri dönüşümlü, kolesterol ile geri dönüşümsüz olarak inhibe olur. Streptolizin O Streptococcus pyogenesin tüm tipleri tarafından üretilir ve antijeniktir(12,13).

Yakın zamanda veya 3-6 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyonu göstermede anti streptolizin O miktarı mükemmel bir belirleyici olarak görünmektedir(25). ASO todd ünitesi ile değerlendirilir. 200TÜ'nin üzerindeki değerler anlamlıdır. Bir hemolizin olan streptolizin S' de streptokoklarca üretilir. Serumda veya serum albumin, alfa lipoprotein, RNA gibi diğer maddelerde bulunur. Streptolizin S antijenik değildir ve hemolitik aktiviteyi nötralize edebilecek en küçük bir antikor tesbit edilmemiştir. Streptolizin S, PNL'ler, trombositler ve subsellüler organellerin membranlarına hasar verme yeteneğini streptolizin O ile paylaşır. Streptococcus pyogenesin birçok türü hemolizinleri beraber üretir(12).

Hyalüronidaz

Bağ dokuda bulunan hyalüronik asidi enzimatik olarak parçalar. Yayılma faktörüdür(12).

Streptokinaz

Pıhtılaşma mekanizmasında plazminojenin plazmine dönüşmesini katalizler. C grubu streptokoklardan insanda en sık enfeksiyon etkeni olan Streptococcus equisimilis tarafından üretilir ve trombolitik tedavide kullanılır(12).

Bilinen diğer hücre dışı ürünler

Nikotinamid adenin dinükleotidaz (NADaz), proteinaz, amilaz, fosfataz ve esterazdır. Hücre dışı ürünler streptokoksik enfeksiyonların serolojik tanısında kullanılmaktadır(12).

2.1.3. PATOGENEZ VE İMMÜNOLOJİ

Araştırmacıların onlarca yıldır süren yoğun çabaları, romatizmal ateşin ve romatizmal kalp hastalığının kesin patogenezi tanımlamayı başaramamıştır. Ancak bu kafa karıştırıcı hastalığın, tedavi edilmemiş A grubu streptokoksik farenjite genetik olarak eğilimli kişilerde oluşan bir otoimmün yanıtı yansıttığı konusunda güçlü birliği vardır(14,15).

Streptokoklara karşı gelişen kompleks immün cevabın hem mikroorganizmanın hücre yapılarına hem de ekstrasellüler ürünlerine bağlı olduğu bilinmektedir. Ekstrasellüler streptokok ürünleri; hemolizin O ve S'dir. Ayrıca hyalüronidaz, streptodornaz, streptokinaz ve deoksiribonükleaz gibi daha birçok enzim stoplazmasında bulunur. Streptolizin-S antijenik yapıda değildir. Streptolizine karşı gelişen immün cevap sadece O formuna karşı oluşur. Streptokokların ekstrasellüler enzimlerine karşı gelişen antikorlar, hemolizin veya spesifik enzime karşı oluşan nötralizasyon testleri ile laboratuvarında gösterilmiştir. Bu antikor testlerinin hiçbirisi ARA veya AGN için spesifik değildir. Komplike olmayan akut veya subklinik streptokok enfeksiyonlarından sonra bu antikor titrelerinde artış gözlenebilmektedir(16,17). Antikor titrelerini yaş, mevsim, ekonomik durum, coğrafik bölge gibi faktörler etkiler. Bir toplumda yıldan yıla değişen streptokok enfeksiyonun prevalansını yansıtmaması açısından antikor titreleri önem taşımaktadır(18).

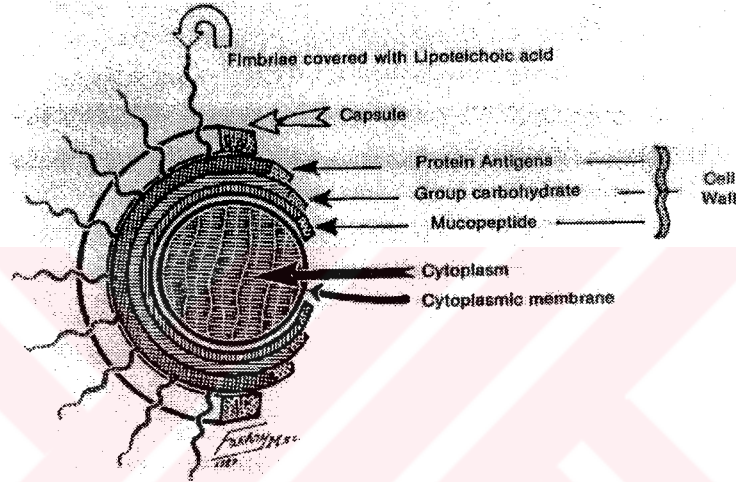
ARA ve APSGN'li hastalarda hastanın yaşına bakılmaksızın, ekstrasellüler ürünlere karşı gelişen antikor titreleri yüksektir. Ancak normal bireylerde yapılan çalışmalarda (okul çağı çocuklarda) antistreptokoksik antikor titrelerinin yüksek oluşu hastaların değerlendirilmesi sırasında dikkate alınmalıdır(18).

Ciltte bulunan kolesterol ve diğer lipid yapılar streptolizin molekülüne bağlanarak mikroorganizmanın immünolojik olarak tanınmasını engeller. Bu durum cilt enfeksiyonlarından sonra ASO cevabının gelişmeyişi açıklar. Oysa farengeal enfeksiyonlardan sonra yüksek antijenik tanınım ve yüksek ASO titrelerine rastlanılır. ASO, streptokokal antikor testleri içinde, kontaminasyon sonucu oluşabilecek yanlış pozitif sonuçlar dışında en güvenilebilecek, en iyi testtir. Ayrıca streptolizin-O;

kardiyotoksik, lökotoxik etkidendir ve hemoliz oluşumundan da sorumludur. DNAaz B'ye karşı gelişen antikor cevabı hem cilt hem de boğaz enfeksiyonlarından sonra oluşur. DNAaz ve NADaz gibi antijenik yapılara karşı gelişen antikor cevabı, farklı streptokok suşlarında farklı ekstrasellüler ürün üretimi ve hastaların bu ürünlere karşı immün cevabının farklı olması nedeni ile değişkendir. Örneğin; ARA'lı hastaların hepsinde ASO cevabı aynı değildir. %15-20 olguda ASO negatiftir. Bu nedenle bazen birden fazla streptokokal antikor testinin kullanılması tanı için gerekebilir. ARA, APSGN, süpüratif streptokok enfeksiyonlarında ve komplikasyonsuz streptokok enfeksiyonlarında ASO titresi anti DNAaz ölçümü ile birlikte kullanılabilir(2).

A grubu Streptokokus'un M proteini tekrarlayan aminoasit zincirlerinin ard arda gelmesiyle bir alfa heliks yapısındadır(19). M molekülünün proksimal ve distal bölümünden pepsin tarafından sindirilmeyle ayrılabilen ileri derecede korunmuş karboksil terminal bölgesi bulunur. M proteininin "Pep M" terimiyle belirtilen pepsinle sindirilen distal bölümü amino terminal ucuna ve ileri derecede değişken olabilen komşu aminoasit zincirlerine sahiptir. Bu değişkenlik M proteini molekülünün tipe özgü epitopundan sorumludur. Günümüzde belli bölümünde bir M tipiyle oluşan enfeksiyonun yaşam boyunca özgül bir suşa karşı bağışıklık oluşturacağı kabul edilmektedir(20). A grubu streptokoklar gerçekte herhangi bir insan dokusunda enfeksiyon oluşturabilir, ama mikroorganizma enfeksiyon bölgesi olarak öncelikle boğaz ya da deriyi tutar. Bazı M tipleri sık görülen bir deri enfeksiyonu olan impetigoyla ilişkiliyken, öncelikle farenjite neden olan M tipleri vardır. ARA yalnızca farenjiti izlerken, AGN impetigo ya da farenjiti izlemesi gibi bu bölgelerde oluşan enfeksiyonlardan sonraki sekillerde değişiklik gösterir(21). Birincil enfeksiyon için yer seçimi mutlak olmamakla birlikte öncelikle deri enfeksiyonuna yol açan bu M tipleri farenjit oluşturabilir ve bunun aksi de mümkündür(22). M tiplendirmesiyle sınıflandırmaya ek olarak A grubu streptokoklar kültürde apolipoprotein opasite faktörü üretme yeteneklerine göre de ayrılırlar. I. sınıfta yer alan mikroorganizmalarda bu faktör yokken II. sınıftaki mikroorganizmalarda opasite faktörü pozitifdir. I. sınıf mikroorganizmalar farengeal enfeksiyonlarda dolayısıyla da ARA'de daha sık rol oynarken, II. sınıf mikroorganizmalar deri enfeksiyonları ve AGN ile ilişkilidir. Bessen ve ark.(23) son zamanlarda M proteini molekülünün korunmuş proksimal karboksil terminal bölgesinde mikroorganizmanın I. ya da II. sınıf olmasını belirleyen ve ayırtıcı bir moleküler varyasyon saptamışlardır.

Özgül M tipleri ARA ile ilişkilidir ve dolayısıyla bu suşları romatizmal ateşle daha az ilişkili diğer suşlardan ayırt etmek için romatojenik olarak adlandırılırlar(20). Romatojenik suşlar romatizmalı hastaların ağız ve farenks hücrelerine yapışma eğilimi gösterirler(24,25). Romatojenik olmayan suşlar ise aksine, romatizmalı kişilerden elde edilen hücrelere aynı düzeyde yapışma eğilimi sergilemezler. Yapışma eğilimi en çok bol miktarda M proteini taşıyan suşlarla ilgilidir. Yapışma eğiliminden sorumlu olduğu düşünülen özgün etmen hücre duvarından çıkan M proteini fimbriyalarıyla birleşen lipoteikoik asittir. Mikroorganizmanın lipoteikoik asidi farenks ya da yanak hücrelerinde tutulduğunda yapışma gerçekleşir (26,27).



Şekil 1: A grubu streptokokların hücre duvarının şematik görünümü(45).

Son zamanlarda A grubu streptokokların yüzeyinde fibronektin bağlama özelliğine sahip bir protein de belirlenmiştir. Streptokokların hücrelere yapışma özelliği romatizmalı ve normal kişilerde değişebilmesine karşın, bunun romatizmal ateşin patogeneğinde oynadığı rol henüz kesin olarak tanımlanmamıştır(28).

Farenks mukoza hücrelerinde yukarıda tanımlanan farklılıklara ek olarak romatizmalı kişilerdeki lenfoid doku da romatizmalı olmayanlarınkinden farklı olabilir. Patorroyo ve ark.(29) birden fazla doğum yapmış kadınların serumlarının rastgele incelenmesi sonucunda, romatizmalı hastalarda romatizmalı olmayanlara göre daha sık B hücresi alloantijeni saptadılar. Bu alloantijene karşı oluşan antikorlar ve daha sonra 19.23R ve 256S10 antijenine karşı geliştirilen monoklonal antikorlarla romatizmalı hastaların periferik kanında yüksek konsantrasyonda pozitif B hücresi saptandı. Bu hücreler romatizmalı hastalardan çıkarılan tonsilla dokusunda bulunmadı(30).

İkinci evre, hastanın farenjiti geçtikten sonraki ve ARA belirtilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen 2-3 haftalık dönemi kapsar. Hastanın belirtisiz olduğu bu aralık, olayın otoimmün bir süreç olduğu yönündeki görüşlere ek kanıtlar sağlar. Streptokoksik egzotoksinler kolayca absorbe edilip tüm vücuda yağın olarak dağıldığı için, diğer streptokoksik yıkılım ürünlerinin de benzer şekilde absorbe edilip dağılacığı sonucuna varmak mantıklıdır. Ancak antijen yıkılım ve absorpsiyonunun kesin mekanizması bilinmemektedir(20). Çapraz reaktivite ilk olarak streptokoksik hücre duvarı ekstraktında gösterilmiştir. Kaplan ve ark.(31), 1962 ve 64'de streptokoksik hücre duvarı ekstraktı ile bağışıklanmış tavşanların akut romatizmal karditten ölen hastalardan elde edilen miyokard dokusuna bağlanan antikorlar geliştirdiklerini göstermişlerdir. İnsan kardiyak sarkolemmasına karşı oluşan çapraz reaktivitenin bu klasik demonstrasyonu otoimmünite düşüncesini destekler görünmüştür. Buna benzer indirekt immünofloresan araştırmaları yürüten Zabriskie ve Freimer(32), streptokoksik hücre duvarı ile insan kası arasında çapraz antikor reaktivitesini gösterdiler. Streptokoksik hücre duvarı ekstraktının Sydenham koresi olan hastaların serumundan elde edilen nöronal doku antikorlarını bloke ettiği de gösterilmiştir(33).

Streptokoksik hücre duvarının bileşenleri ayrı olarak ele alındığında romatizmal ateşte tutulan insan dokusu ile çarpıcı bir moleküler benzerlik gösterilebilir. Streptokokların kapsülü M proteini gibi fagositoza dirençli olup, bu yönüyle de bu mikroorganizmaların virulansına katkıda bulunur. Yoğun şekilde kapsüllü mikroorganizmaların kanlı jeloz besiyerinde özel bir mukoid görünümü vardır. Bu mukoid suşlar geçmişte ve 1980'lerin ortasındaki daha yeni romatizmal ateş salgınlarıyla ilişkilidir(34,35). Streptokokların kapsülü hyalüronidat ve N-asetil glukozamin yönünden zengindir. Hyalüronidat, eklem dokusunda bulunan hyalüronik asitle aynı moleküler yapıya sahiptir. N-asetil glukozamin insan kalp kapakçıklarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. M proteini streptokokların üzerinde en çok çalışılan ve önceden bahsedildiği gibi, bakterinin en etkin immünolojik bileşenidir(19). Romatizmal ateşe yol açtığı bilinen sınırlı sayıda suşta M proteinin moleküler yapısı iyi tanımlanmıştır. M proteininin alfa heliks süper sarmal yapısı insan dokusundaki süper sarmal bileşenlere benzer. M proteininin distal bölümünde yer alan M molekülünde bulunan özgün epitoplarda miyokard ve kalp kapakçığı, eklem ve nöronal dokuda bulunan epitoplara moleküler olarak benzer ve çapraz reaksiyon verir(36). Streptokoksik hücre duvarındaki karbonhidrat grubu yüksak bir N-asetil glukozamin konsantrasyonuna sahiptir ve bu madde önceden söylendiği gibi kalp kapakçığı dokusunda

da yüksek konsantrasyonda bulunur. Romatizmal kalp hastalığı gelişen kişilerde karbonhidrat grubuna karşı gelişen antikor titresi, romatizmal ateşten sonra kalp hastalığı geçirmemiş kişilere göre önemli ölçüde yüksektir. Bu artmış titreler romatizmal kalp hastalığı geçirmiş kişilerde romatizmal aktiviteye ait herhangi bir delil olmasa bile uzun süre devam eder(37). Kalp kapakçığı glikopeptitlerinin A grubu streptokoklara karşı oluşmuş antiserumla çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir(38).

Daha yakınlarda Salvadori ve ark.(39) normal çocukların serumlarında A grubu karbonhidrata karşı oluşmuş antikorların bulunduğunu göstermişlerdir. Titrelerde çocuğun yaşı ile birlikte artma gözlenmektedir. Bu antikorların N-glukozaminle bloke olabilen opsonofagositik özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir. Bu tür antikorlar olasılıkla streptokoksik enfeksiyonlara karşı en azından kısmi bir bağışıklık sağlamaktadır. Aksine bunların bulunmaması, kişileri yineleyen streptokoksik enfeksiyonlara daha duyarlı kılabilir. M proteini ve karbonhidrat grubuyla ilişkili streptokoksik antijenlerin moleküler benzerliğin en iyi örnekleri olmasına karşın A grubu streptokokların peptidoglikan tabakası da N-asetil glukozaminden zengindir. Hücre zarının da kalp dokusu ile çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir(40).

Streptokoksik antijenlerin başlangıçta antijen sunucu hücreler öncelikle de makrofajlar tarafından alındığı ve işlendiği sanılmaktadır. Antijen sunucu hücreler bu antijenleri MHC II molekülleriyle $CD4^+$ T-hücrelerine sunmaktadır(36). T hücrelerinde alfa ve beta zincirleri olan yüzey reseptörleri(TCR) vardır. Reseptörler MHC II molekülleriyle birlikte bu antijenlerle birleşir ve T hücrelerini etkinleştirir. Aynı romatojenik suşlara ait M proteini ve M proteini parçaları TCR'nin beta bölümünün değişebilen özgül alt birimlerine bağlandığı zaman aşırı bir blastojenik T hücresi yanıtı gözlenmektedir(41). Bu aşırı yanıtı neden olan aynı romatojenik suşun M proteini parçaları süper antijenler olarak adlandırılır(42). Süper antijenler streptokoksik toksik şok sendromuyla açıkca ilişkili olsalar da, romatizmal ateşle olumlu yönde bir ilişkileri yoktur. Romatizmal hastalardan elde edilen T hücresi beta reseptör zincirleri romatizmasız kişilerdeki T hücresi reseptörlerinden ayırt edilmelerini sağlayacak bir farklılık göstermez(43). Antijenin MHC sınıf II molekülleriyle birlikte TCR ile birleşmesi $CD4$ yardımcı hücrelerini lenfokin üretmek üzere etkinleştirir. T2 hücreleri IL-4, IL5 ve IL10 üretirken $CD4^+$ yardımcı T1 hücreleri IL2 ve gama interferon üretir. Bu da lenfokin salınımına, NK hücre ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonuna ve de sekonder olarak makrofaj ve nörofillerin aktivasyonuna yol açar. Bunun sonucu olarak, sadece amaçlandığı gibi streptokok eradikasyonu

olmamakta, ayrıca konakçı dokusunun streptokok antijenleri ile çapraz reaksiyonuna bağlı olarak doku da zarar görmektedir. Konakçı dokusundan serbestleşen antijenler belki de intrasellüler olmaları nedeni ile immün sistemden sekrete edildikten sonra antikor cevabı başlatılır. Bu olay daha fazla doku hasarına yol açabilir ya da var olan doku hasarının göstergesi kabul edilir. Hücresel infiltratlardan elde edilen başlangıçtaki ipuçları, ARA'li hastaların kalp dokusunda da bulunmuştur. Valvüler infiltrasyonlar, çoğunlukla T lenfositlere bağlı olarak oluşur. Myokardial lezyon karakteristik olup Aschoff nodülü olarak bilinir ki bu lezyon genellikle makrofaj topluluklarından meydana gelir. Mononükleer hücre sitotoksitesisi, AGBHS antijenine karşı T lenfosit cevabı ve fagositler vasıtasıyla serbest oksijen radikal üretiminin artması şeklindedir(44).

2.1.4. KLİNİK BULGULAR

ARA'nin klinik belirti ve bulguları son derece değişiklik gösterir. Hastalık akut olarak ateş ve poliartrit ile başlayabileceği gibi, subklinik olarak seyredip yıllar sonra mitral darlıkla kendini gösterebilir. Tek başına ARA için patognomonik olan klinik bir belirti veya laboratuvar bulgusu yoktur. Tanıda yardımcı olabilecek bir özellik streptokoksik enfeksiyonlardan sonra ortalama 2-3 haftalık bir latent dönemin olmasıdır. Sydenham koresinde ise bu dönem daha uzun olup 1-6 ay arasında değişmektedir(45-47).

Günümüzde ARA tanısında en yaygın olarak kullanılan kriterler Modifiye Jones kriterleridir. Bu kriterlere göre iki major veya bir major ile birlikte iki minör kriter, streptokok enfeksiyonu bulguları ile desteklenirse ARA tanısı konulmaktadır(47).

Tablo 2: WHO tarafından modifiye edilen Jones Kriterleri(45).

Major Kriterler	Minör Kriterler
Kardit	Ateş
Artrit	Artralji
Kore	PR aralığı uzaması
Deri altı nodülleri	Geçirilmiş ARA öyküsü
Eritema marginatum	Sedimentasyon yüksekliği veya CRP pozitifliği

Ek olarak geçirilmiş beta-hemolitik streptokok enfeksiyon bulguları (ASO) yüksekliği, boğaz kültüründe grup A beta hemolitik streptokok üremesi, kızıl geçirme.

2.1.4.1. MAJOR KRİTERLER

Kardit

ARA'in en önemli belirtisidir; çünkü akut dönemde sekel bırakan tek bulgudur. Klasik olarak ilk atakta %40-80 oranında görülür. Gelişmekte olan ülkelerde karditin daha sık olduğu bildirilmiştir. İlk atakta kardit geçiren kişilerde, diğer ataklarda da kardit geçirme olasılığı fazladır ve tekrarlayan atakların ilk yıl içinde ortaya çıkması sıklıkla beklenir (45-47).

Bir hastaya aktif kardit denilebilmesi için aşağıdaki bulgulardan en az bir tanesinin bulunması gereklidir.

1. Daha önce olmayan belirgin bir üfürümün saptanması,
2. Perikardial efüzyon ve/veya frotman varlığı,
3. Kardiyomegali saptanması (Kalp yetmezliği olan veya olmayan)(45-47).

Çocuklukta romatizmal ateşin akut epizodu sırasında otoimmün enflamatuvar reaksiyon ile kalbin tamamı tutulabilir. Perikardit, myokardit ve valvülitten oluşan klinik pankardit tablosu neyseki nadirdir(45-47).

Poliartrit

ARA'deki tipik artrit gezicidir (poliartritis migrans) ve olguların yaklaşık yarısında görülür. Hastane dışında tedavi görenlerde daha yüksek bir oran vardır. Poliartritis, minör kriter olan artraljiden farkı eklemde şişlik, kızarıklık, sıcaklık ve oynatamama gibi belirtilerin bulunmasıdır. Bu daha ziyade ayak bileği diz, dirsek, kalça gibi büyük eklemlerde görülür. Artrit birkaç eklemde birlikte olabileceği gibi, çok zaman birinden diğerine atlar. Eklemdeki şişlik ve sıcaklık genellikle birkaç gün veya hafta içinde kaybolur ve deformite bırakmaz. Poliartrit uzun sürer ve düzelmezse romatoid artrit şüphesi kuvvetlenir. ARA'deki poliartrit, tedavisiz de çabuk iyileşir fakat kanda sedimantasyon uzun süre hızlı kalır(45-47).

Deri altı nodülü

Genellikle hastalığın başlangıcında olguların yaklaşık %15'inde görülür. Bunlar romatoid artrit'dekinin aksine, kısa süreli olduklarından sık kontrollerle aranmalıdır. Bu belirtinin bulunmasının prognostik önemi olmamakla beraber, teşhis bakımından önemi vardır. Tek Major belirti olduğu zaman deri altı nodülünün bulunması teşhisi kolaylaştırır. Burada bir istisna vardır; poliartrit ve deri altı nodülü romatoid artrit'de de görülebilir (45-47).

Eritema marginatum(Anulare)

Hastalığın başlangıcında bu belirtiyeye %10 oranında rastlanır. Çok zaman bir gün içerisinde kaybolur. Deri altı nodülleri gibi bu bulgu da patognomik olmayıp, ilaç reaksiyonları ve glomerulonefritlerde bildirilmiştir(45-47).

Kore minör

ARA'de sanral sinir sisteminin iştirak ettiği durumlarda ortaya çıkan bir belirtidir. Bu major belirtiyeye genel olarak %10 oranında rastlanır. Streptokoksik farenjitten 1-6 ay sonra görüldüğü için, bu dönemde akut faz reaktanları ve antistreptokoksik antikorlar normaldir. Diğer Major belirtilerle birlikte olabileceği gibi saf kore olarak tek başına da bulunabilir. Saf koreli olguların 1/4'ünde daha sonra romatizmal kapak hastalığı (mitral darlığı) geliştiği gösterilmiştir(45-47).

2.1.4.2. MİNÖR KRİTERLER

Minör kriterlerin hemen hemen hiç biri spesifik değildir ve bu yüzden bunların yanında hiç olmazsa bir Major belirtinin bulunması teşhis için şart koşulmuştur. **Ateş** olguların %53'ünde mevcut olup 38-40 derece arasında seyrederek ve çabuk subfebril veya afebriliteye erişilir. Bu bir enfeksiyon ateşi değildir. **Artralji** poliartrit ile karıştırılmamalıdır. Burada eklemlerde sadece ağrı mevcuttur ve çok zaman kardit ile birlikte bulunur. Bu bulgu minör bir belirti olarak değerlendirilmeli ve adele ağrılarından ayırtedilmelidir. Diğer taraftan poliartrit bulunan bir hastada artralji semptomu ayrıca bir minör kriter olarak değerlendirilmemelidir(45-47).

EKG'de PR süresinin uzaması, yani 1.derecede A-V blok romatizmal ateşin aktivitesine ait bir minör belirtidir. Karditsizlerde de görülür. Karditi bulunan birinde bu

bulgu ayrıca bir minör belirti olarak kabul edilmemelidir. PR mesafesinin- yaşla doğru orantılı ve frekansla ters orantılı gittiği unutulmamalıdır. Genellikle 5-15 yaşlarında görülen ARA'de taşikardi de bulunduğundan 0.16 saniye ve üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilir. Bu bulgunun daha sonra geri gittiği gözlenirse daha güvenilir olur ve bu suretle konjenital A-V bloklardan da ayrılır(45-47).

Sedimentasyonun hızlanması, C-reaktif proteinin artması gibi laboratuvar bulguları ayrı ayrı değil tek bir minör belirti olarak kabul edilir. Kanda sedimentasyon aktif devrede çok süratli olup, genellikle bir saatte 40mm'den daha hızlıdır. Hastalığın tedavisi bakımından da önemli bir kriter olan sedimentasyon akut dönemde faaliyet hakkında bilgi verdiğinden düzelinceye kadar haftada bir olarak kontrol edilmelidir. C-reaktif protein de, sedimentasyonda olduğu gibi, bir akut faz reaktanı olarak nonspesifik bir bulgudur. Genellikle başlangıçta 3 artı olarak artmış bulunur ve faaliyetin durmasını sedimentasyondan birkaç gün önce belirtir(45-47).

Geçirilmiş romatizmal ateşin gerek anamnestik olarak gerekse bulgularla inaktif romatizmal kalp hastalığının tesbit edilmiş olması önemli bir minör belirtidir. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun tesbiti açısından ASO titrasyonunun yüksek bulunması beklenir. Eğer tedavi görmemiş bir hasta karşısında isek, boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokoklar aranır(45-47).

2.1.5. TANI VE AYIRICI TANI

ARA teşhisinin dayanakları olan Modifiye Jones kriterlerinin değerlendirilmesinde kolaylıkla yanlış pozitif teşhise varılabilir. Beş major belirtinin ikisinin birlikte olduğu durumlarda teşhis kolaydır. Tek başına deri altı nodülüne ve eritema marginatuma ender istisnalar haricinde rastlanmaz. Bunlar major belirtilerle birlikte ise zaten teşhiste sorun yoktur(45-47).

Artrit bakımından ayırıcı tanı: Juvenil romatoid artrit, Lyme artrit, Septik artrit ,Ailevi Akdeniz Ateşi(poliserositis recurrens), Serum hastalığı, Lupus eritematosus, Dermatomyositis, Henoch Schönlein Purpurası, Akut lökozlar, Orak hücreli anemi(45-47).

Kardit bakımından ayırıcı tanıda ateşli hastalıklarda, taşikardik ve anemik durumlarda kalpte bütün sistolü doldurmayan, erken sistolik masum veya fonksiyonel üfürümler duyulabilir. Bunları herhangi bir kapak lezyonuna ait karakteristik bulgulardan maksimum

noktası, yayılışı, zamanı ve şiddeti bakımından ayırmakta güçlük çekilmez. EKG ve röntgen muayeneleri normaldir. Konjenital kalp anomalileri (MY; apikal trabeküler VSD), endokardit yastıkçık defektlerinde mitral yarığın bulunması, PR uzaması ve sol ventrikül hipertrofisi ile kalp yetersizliği ve MY gibi bulguların eşlik etmesi, MY ile giden karditle karışabilir. Bunlarda akciğer dolaşımının arttığını gösteren akciğer vasküler imajındaki değişikliklerle, EKG'de patolojik sol aks deviasyonunun bulunması ve sedimantasyonun normal olmasıyla ayırım kolaylaşır(45-47).

2.1.6. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Tedavi edilmediği takdirde romatizmal bir atağın süresi 3 aya kadar uzayabilir. Ancak özellikle şiddetli kardit varlığında %5'e varan oranda ARA aktif kalabilmekte ve bunlar kronik ARA olarak sınıflandırılmaktadır. ARA'de hasarsız iyileşme ilk atağa bağlı olarak değişmektedir. Karditi olmayan hastalarda daha sonra sekel saptanmazken, karditli hastaların yaklaşık yarısında kalıcı kalp lezyonu gösterilmiştir. ARA'li hastalarda tekrarlama sıklığı genel olarak %25-40 olarak saptanmıştır. Tekrarlamaları etkileyen faktörlerden en önemlisi korunma ve ilk atağın şeklidir. Karditli hastalarda tekrar, daha sık ve önemli olmaya eğilimlidir. Tekrarlar genellikle proflaksinin kesilmesinden sonraki ilk 6 ayda ortaya çıkar(45-47)

2.1.7. TEDAVİ

İstirahat: ARA'li hastalar tanı konulduğu andan itibaren yatak istirahatine alınmalı ve tedavinin başlangıcında olanaklı ise hastanede izlenmelidir. Yatak istirahatinin süresi tablo-3 de verilmiştir.

Tablo 3: ARA atağında yatak istirahati(45).

Klinik durum	İstirahat şekli
Poliartritli çocuklar	4-6 hafta okula gitmemeleri uygun olur.
Karditli çocuklar	Bu süre daha da uzatılabilir
Ağır işlere	2-3 aydan önce izin verilmemelidir.

Tablo 4 : ARA'de anti enflamatuvar tedavi (45-47).

Klinik durum	Tedavi
Artrit ve/veya kardiomegalisiz kardit	Salisilat 100mg/kg/gün 2-4 hafta ve 75mg/kg/gün 4 -6 hafta (Klinik ve laboratuvar düzelmeye göre)
Kardit + Kardiomegali	Prednizon 2mg/kg/gün, 2-4 hafta, daha sonra azaltılarak 2 haftada kesilir. Prednizon kesilirken salisilat 75mg/kg/gün, 2-6hafta verilir (Klinik ve laboratuvar düzelmeye göre)

Kan salisilat düzeyi 15-25 mg / 100 ml arası tutulmalıdır.

Antibiyotik: Boğaz kültürü alındıktan sonra streptokok enfeksiyonunun tedavisine başlanmalıdır. Bu tedavi aşağıdakilerden biri şeklinde önerilmiştir:

1. Benzatin penisilin 1.200.000Ü, İM, tek doz,
2. Prokain penisilin İM 10 süre ile veya
3. Penisilin allerjisi olanlarda eritromisin 40mg/kg/gün, maksimum 1gm/gün, 10 gün P.O.

Antienflamatuvar: hastanın klinik durumuna göre seçilen antienflamatuvar tedavi tablo-4 de özetlenmiştir(45).

2.1.8. KORUNMA

ARA'in ilk atak ve tekrarlarını önlemek streptokokların neden olduğu ÜSYE'nunun kontrolüne bağlıdır. ARA atağından etkilenen kimseler sonradan olan streptokoksik enfeksiyonlara duyarlıdır ve bu nedenle sürekli korunmaya gereksinim vardır(sekonder korunma, tablo-5). Karditli hastalarda ömür boyu profilaksi uygulanmalıdır. Buna karşın romatizmal karditi olmayan hastalar tekrarlayan ataklarda kalp tutulumu gösterme olasılığı daha az olduğundan 25 yaşına kadar veya son ataktan sonra beş veya on yıl süreyle korunmaya alınmalıdır(45-47).

Tablo 5: ARA'de sekonder korunma (45).

İlaç	Doz	Veriliş yolu
Benzatin penisilin G	1.200.000Ü	3-4 haftada bir İM
Eritromisin	Penisilin allerjisi varsa 2x250mg	Oral

2.2.SERBEST RADİKALLER

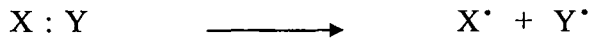
Serbest radikaller, bir ya da daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Ortaklanmamış elektronlar, atom veya molekülü genellikle daha reaktif hale getirirler. Ortaklanmamış elektron genel olarak üst kısma yazılan bir nokta ile gösterilir(48,49).

Aerobik canlılarda moleküler oksijen toksik değildir ancak elektron almaya hazırdır. Çevresel etkenler, organizmadaki enzimatik veya enzimatik olmayan tepkimeler sırasında, oksijenin tam olmayan indirgenmesi, biyolojik sistemler için anstabil, reaktif ve toksik maddeler olan, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır(50).

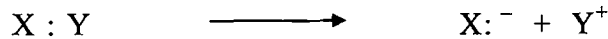
Bazal koşullarda tüm aerobik hücrelerde; solunum fagositoz, araşidonik asit metabolizması sırasında az miktarlarda serbest oksijen radikal oluşmakta ve normal bir organizmada, antioksidan savunma mekanizmaları tarafından, hızla ortadan kaldırılmaktadırlar. Gerçekte oksijen radikallerinin üretimi, normal biyolojik fonksiyonların ayrılmaz bir parçasıdır. Ancak radikal üretiminde artışa neden olan durumlarda toksik etkileri ortaya çıkar(51).

Serbest radikaller üç yolla oluşurlar

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçada ortak elektronlardan biri kalarak homolitik bölünmesiyle:



2. Normal bir molekülden tek bir elektron kaybıyla oluşabilirler: Kovalent bağı oluşturan her iki elektronun, atomların yalnız birinde kalmasıyla meydana gelen heterolitik bölünme ile serbest radikaller değil, yüklü iyonlar meydana gelir.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesiyle oluşabilirler.



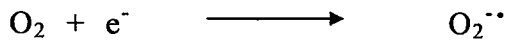
Bu elektron transferi sonucu radikal oluşumu, biyolojik sistemlerde homolitik bölünmeden çok daha yaygın bir yoldur(52).

Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler. Cu^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} ve Mo^{+5} gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikaller olarak kabul edilmezler(53).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden türeyen radikallerdir. Bir elektron transferiyle oksijenin indirgenmesi, süperoksid serbest radikal anyonunun oluşmasıyla sonuçlanır. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler; oksijenin kendisi, süperoksid, hidrojen peroksid, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Oksijenin elektronları o şekilde dağılmışlardır ki, bu elektronlardan iki tanesi eşleşmemiştir. Bu yüzden oksijen bazen bir “diradikal” olarak değerlendirilir. Oksijenin bu özelliği onun diğer bir çok serbest radikalle kolayca reaksiyona girmesini sağlarken, radikal olmayan maddelerle genellikle daha yavaş reaksiyona girerler(52). Oksijen en son suya indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler oluşabilir. Oksijen tek bir elektron aldığı anda süperoksid anyonuna ($\text{O}_2^{\cdot-}$) ve sonra, onun protonlanmış şekli olan perhidroksil radikaline($\text{HO}_2^{\cdot}$) dönüşür(54).

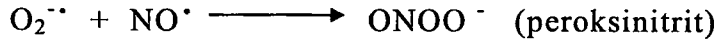
Süperoksid Radikali

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu serbest süperoksid radikali anyonu ($\text{O}_2^{\cdot-}$) meydana gelir. Genellikle reaktivitesi düşüktür. Süperoksid aerobik hücrelerin hemen hepsinde oluşabilir. En büyük kaynağı elektron transport zincirinin çeşitli bileşenlerinden O_2 üzerine elektron sızıntısı(leakage) olmasıdır(49,55).



Süperoksid bir serbest radikal olmakla birlikte asıl önemi, hidrojen peroksid kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDARA, Endothelium Derived Relaxing Factor) olduğuna inanılan nitrik oksit ($\text{NO}^{\cdot}$) ile reaksiyonu da fizyolojik bakımdan

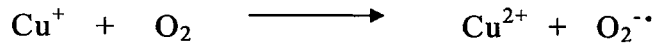
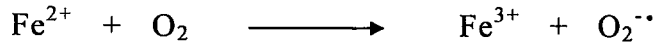
önemlidir(52). NO[•] beyinde ve fagositlerde de oluşur. Çok faydalı fizyolojik fonksiyonları vardır ancak, aşırı miktarları toksik olabilir. Belirli durumlarda toksik ürünler meydana getirebilirler. Süperoksidin, fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile birleşmesi sonucu peroksinitrit meydana gelir:



Peroksinitritlerin direkt olarak proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit gazı(NO₂[•]), hidroksil radikali ve nitronyum iyonu(NO₂⁺) gibi daha başka toksik ürünlere dönüşebilirler(49). Süperoksid düşük pH değerlerinde, oksidan ve daha reaktif olan perhidroksil radikalini(HO₂) oluşturmak üzere protonlanır. Fakat fizyolojik pH'da %1'den daha azı protonlanmış halde kalır(52,53,56). Sulu çözeltilerde O₂^{• -} büyük ölçüde hidratedir ve reaktivitesi çok düşüktür(55). Süperoksid anyonu bir redüktan ya da zayıf bir oksidan gibi görev yapabilir. Redüktan olarak etki ettiğinde, örneğin ferrisitokrom c'nin ya da nitroblue tetrazolium'un redüksiyonunda bir elektron kaybeder ve oksijene okside olur. Oksidan olarak görev yaptığında ise, örneğin adrenalinin oksidasyonunda bir elektron alır ve hidrojen perokside redüklenir. Süperoksid ile perhidroksil radikali birbirleriyle reaksiyona girince, biri okside olur ve diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda oksijen ve hidrojen peroksid oluşur(54):



İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu da süperoksid meydana getirebilir:



Bu geçiş metalleri iyonlarının oksijenle reaksiyonları reversibl redoks reaksiyonları olarak düşünülebilir ve serbest radikal reaksiyonlarının yürütmesinde son derece önemlidir(52).

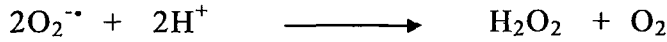
Hidrojen peroksid

Oksijenin iki elektron alıp indirgenmesiyle hidrojen peroksid (H_2O_2) oluşur (52,54).



H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır ve uzak mesafelere diffüze olarak hasara neden olabilir(53). Güçlü bir oksidandır fakat organik maddelerle reaksiyonu yavaştır(56).

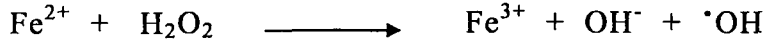
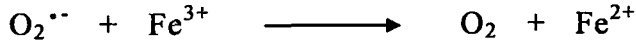
Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksid, sıklıkla iki süperoksid molekülünün, iki proton alarak hidrojen peroksid ve oksijen oluşturmak üzere, reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir. Serbest radikal reaktanlarından radikal olmayan ürünler meydana geldiği için bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir(48):



Bu dismutasyon reaksiyonu ya spontan ve oldukça yavaştır ya da süperoksid dismutaz enzimi tarafından katalizlenebilir(57). Spontan dismutasyon pH 4.8'de en hızlıdır. Bu pH'da protonlanmış ve protonlanmamış radikal konsantrasyonları eşittir(56). Dismutasyon hızı, protonlanmış radikalın ($HO_2^{\cdot}$) arttığı asid pH'da azalır ve süperoksid anyonunun hakim olduğu alkalen pH'da ise özellikle düşüktür. Süperoksidin dismutasyonu süperoksit dismutaz tarafından geniş bir pH aralığında katalizlenir. Bununla birlikte enzimatik dismutasyon, spontan dismutasyonun nispeten yavaş olduğu nötral ya da alkali pH'da daha anlamlıdır (54).

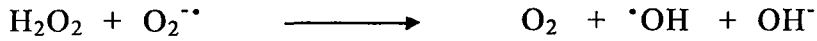
Ksantin oksidaz kısmen süperoksidin dismutasyonu ile hidrojen peroksid oluştururken, glukoz oksidaz direkt oksijenden hidrojen peroksid oluşturur (54).

Hidrojen peroksidin ortaklanmamış elektronu yoktur, bir serbest radikal değildir, fakat reaktif oksijen türleri sınıfına girer. H_2O_2 serbest radikal biyokimyasında önemli bir bileşiktir. Çünkü, özellikle geçiş metalleri iyonlarının varlığında, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.



Daha karmaşık olan bu reaksiyon, demir katalize Haber-Weiss reaksiyonu olarak ifade edilir(52). ve reaksiyon hızı yüksektir(56). Bu reaksiyona “Fenton Reaksiyonu” adı verilir(53,58).

Non-katalize Haber-Weiss reaksiyonu ise süperoksidin doğrudan hidrojen peroksid ile reaksiyonudur(52,57) ve çok yavaş ilerler(54):



Süperoksid serbest radikali çoğunlukla indirgeyici özelliktedir. Süperoksidin asıl önemi, yukarıda da görüldüğü gibi, hidrojen peroksid kaynağı (dismutasyon yoluyla) ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ferröz demir(Fe^{2+}) ve kupröz bakır(Cu^+) gibi indirgenmiş geçiş metalleri, okside şekillerine göre hidrojen peroksitle daha reaktiftirler(52).

Etilendiamin tetraasetik asid (EDTA) gibi bazı şelatlayıcı ajanlar hidroksil radikal oluşumunu, demirle katalize edilen Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla stimüle ederken, dietilentriamin pentaasetik asid (DTPA) gibi bazıları inhibe ederler. EDTA, demir iyonlarının lipid peroksidleri ile reaksiyon hızını düşürür (54,59).

Hidroksil radikali

Aşırı iyonizan radyasyona maruz kalmayla meydana gelenler dışında, in vivo oluşan hidroksil radikalının($\cdot\text{OH}$) çoğu, geçiş metallerinin varlığında hidrojen peroksidin indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu ile) meydana gelir(55). Suyun, yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur. Son derece reaktif bir oksidan radikaldır(57). Yarılanma ömrü çok kısadır(37°C 'de 10^{-9} saniye)(60). Bu nedenle in vivo üretilen bir hidroksil radikali, oluşum yerinde veya yakınında reaksiyona girer. Oluştığı yerde büyük hasara sebep olur(52). Bu yüzden yaptığı hasarın tipi olduğu yere bağlıdır. Ayrıca, bir biyomolekülle $\cdot\text{OH}$ 'nin reaksiyonu, genellikle daha düşük reaktiviteli başka bir (sekonder)radikal üretir. Buna en iyi örnek, hidroksil radikalının, hidrojen

atomlarını karbon merkezli forma ve peroksil radikallerine çekerek lipid peroksidasyonunu başlatma gücüdür(55).

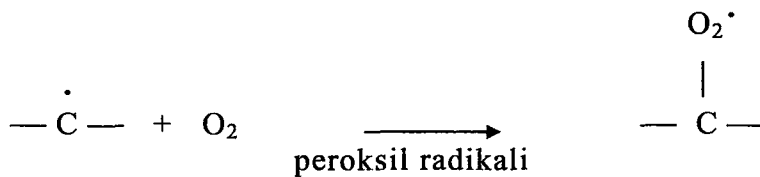
Singlet oksijen

Singlet oksijen (1O_2), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan çok reaktif bir oksijen molekülüdür(55,57). Serbest radikal reaksiyonları ile meydana gelebilir ve serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir(52). Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşur. Delta(Δ^1O_2) ve sigma(Σ^1O_2) olmak üzere iki şekli vardır. Delta singlet oksijenin ömrü sigma singlet oksijenden daha uzundur ve suda 2 mikrosaniye kadardır. Singlet oksijen, uyarılmış elektronların daha düşük enerji seviyelerine inmesiyle ışık yayar. Singlet oksijenin kimyasal bir bileşikle etkileşimi sonucu, ışık yayarak bozunan kararsız bir bileşik oluşmasıyla kemiluminesens meydana gelir. Bu kemiluminesensin ölçülmesiyle reaktif oksijen türlerinin direkt tayini yapılabilmektedir(54).

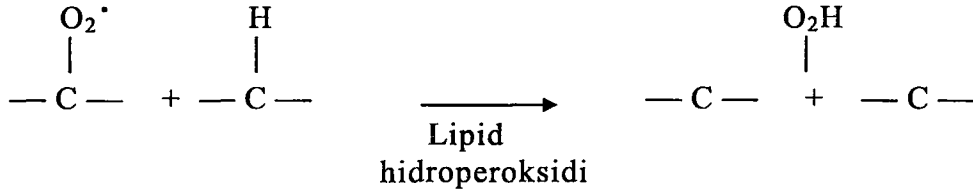
Serbest oksijen radikalleri dışında karbon merkezli radikaller ($R^\bullet$), peroksil radikali ($ROO^\bullet$), alkoksil radikali($RO^\bullet$), tiyl radikali($RS^\bullet$) gibi önemli serbest radikaller de vardır(52).

Peroksil radikali

Peroksil radikali, poliansatüre yağ asitlerinden meydana gelen yarı ömrü uzun olan (7 saniye) bir radikaldır(60). Fizyolojik şartlar altında, karbon merkezli radikallerin çok muhtemel akibeti oksijenle birleşmektir. Ancak bu arada, peroksil radikali oluşumuna neden olurlar:



Peroksil radikalleri bitişik yağ asidi yan zincirlerine saldırarak kadar reaktiftir ve hidrojeni çekerler(48).



2.2.1. SERBEST RADİKALLERİN OLUŞUMU

Serbest radikaller normal metabolizmanın bir yan ürünü olarak oluşabildiği gibi, bir çok etkenin çeşitli yollarla etkileri sonucu da oluşurlar. Bu etkenlerin kaynağı biyolojik ve intrasellüler olabilir.

Biyolojik kaynaklar içinde çevresel ajanlardan, hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, radyasyon, sigara dumanı, anestezipler, solventler, pestisitler, aromatik hidrokarbonlar ve antineoplastik ajanlar hücrelerde serbest radikal hasarına neden olabilirler. Organizmada fagositlerin aktive olmasıyla (Respiratory Burst) ve küçük moleküllerin (tioller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidropterinler, antibiyotikler) intrasellüler otooksidasyonu nedeniyle de serbest radikaller oluşmaktadır. Ayrıca peroksizomlar (oksidazlar, flavoproteinler) veya çeşitli enzim ve proteinlerin (ksantin oksidaz, triptofan dioksigenaz, hemoglobin) metabolik olaylarında, mitokondrial elektron transportunda, endoplazmik retikulum ve nükleer membranın elektron transport sistemlerinde (sitokrom P-450, sitokrom b₅) serbest radikaller oluşmaktadır. Aktive olmuş fagositler, bakterisidal rollerinin sonucu olarak süperoksid üretirler. Oluşan serbest oksijen radikalleri mikrobisiddir, aynı zamanda doku hasarına da neden olabilirler (49,54,56,59,62).

Organizmaların, x ve γ ışınları gibi elektromanyetik radyasyonla veya elektron, proton, nötron, deuteron, α ve β partikülleri gibi partikül radyasyonu ile ışınlanmaları da OH[•] ve H[•] gibi primer radikallerin oluşmasına yol açar. Peroksizomlar, yüksek konsantrasyonda içerdikleri (D-amino asid oksidaz, urat oksidaz, L-α-hidroksiasid oksidaz, yağ açıl-CoA oksidaz gibi) oksidazlardan dolayı, güçlü bir hücresel H₂O₂ kaynağıdır. Mitokondrial elektron transportunda da H₂O₂, OH[•] ve O₂^{•-} olduğu bildirilmiştir. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran tarafından serbest radikal üretimi, intraorganel veya sitozolik

reaksiyonlarla oluşmaktadır. Yine, plazma membranında lipoksijenaz, siklooksijenaz, fagositlerde NADPH oksidaz enzimleri aracılığıyla önemli bir serbest radikal kaynağı meydana gelir. Araşidonik asid metabolizmasını da ilgilendiren bu enzimatik reaksiyonlar, otokatalitik lipid peroksidasyonuna yol açabilmektedir(61).

Serbest radikaller, iyonize radyasyonun etkisiyle oluştuğu gibi, genellikle hücrelerde elektron transfer reaksiyonlarıyla meydana gelir. Bunlar, enzimlerin etkisiyle ya da çoğunlukla geçiş metalleri iyonlarının redoks kimyası yoluyla, non-enzimatik olarak oluşur(52).

Bir çok enzimin katalitik siklusları sırasında serbest radikaller açığa çıkar. Bu enzimlerden biri ksantin oksidaz olup, oksijenin hidrojen peroksida redüksiyonu sırasında süperoksid radikalini meydana getirir. Ksantin oksidaz in vivo NAD bağımlı dehidrojenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal üretimine sebep olmaz. Fakat saflaştırma veya in vivo olarak oluşturulan iskemi sırasında ksantin oksidazın proteolitik modifikasyonu, enzimi dehidrojenaz formundan süperoksid radikali üreten oksidaz formuna dönüştürür. Aldehid oksidaz yapı itibarıyla ksantin oksidaza benzer ve substratlarının çoğu aynı olup, süperoksid radikali üretir. Benzer şekilde dihidroorotat dehidrojenaz, flavoprotein dehidrojenaz, triptofan dioksijenaz gibi enzimler de radikal oluşmasına sebep olurlar(61).

Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından büyük oranda arttırılabilir. Bunun tipik bir örneği karbon-tetraklorür toksisitesidir. Bu bileşik, karaciğerde sitokrom P-450 'nin etkisiyle triklorometil serbest radikale metabolize olur. Reaktif serbest radikal üretimi, karaciğerde antioksidan savunmaları aşar. Bu da hücre membranlarının oksidatif yıkımı ve ciddi doku hasarıyla sonuçlanır(52).

Araşidonik asid metabolizması da reaktif oksijen türlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması fosfolipazın ve protein kinazın aktivasyonuna yol açar. Fosfolipaz plazma membranından araşidonik asidin

salınımını artırır. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu da yağ asidinin serbest radikal ara ürünleri oluşur(53,61).

2.2.2. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikal etkisine karşı, poliansature yağ asitleri (PUFA)'nden daha az duyarlıdırlar. Başlayan zararlı zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali azdır. Ancak, proteinlerin serbest radikallerle reaksiyonu, başlangıç reaksiyonunu güçlendiren (H_2O_2 gibi) yan ürünler de üretebilirler. Proteinler üzerine herhangi bir radikal saldırısı, çok yoğun olmadıkça, çok hasar verici olmaz. Proteinler üzerine olan serbest radikal hasarı birikmişse veya hasar belirgin proteinlerin spesifik bölgesi üzerinde odaklanmışsa hücrenin canlılığına zarar verme bakımından bir önem taşır. Proteinlerin serbest radikal hasarına duyarlılıkları aminoasit bileşimlerine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğundan, triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden etkilenerek modifikasyona uğrayabilirler. Sitoplazma ve membran proteinleri, ozon ve protoporfirin IX gibi okside edici ajanlara maruz kaldıktan sonra çapraz bağlarla dimerler veya daha büyük agregatlar oluşturabilirler. Prolin ve lizin aminoasitleri, süperoksid radikali, hidrojen peroksid ve hidroksil radikali üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler(52,61).

Serbest radikal üreten sistemlerin çeşitli hücre ve plazma proteinlerine hasar verdiği in vitro olarak gösterilmiştir(63). Serbest radikaller, protein iskeletin yakınında olduğu zaman bu proteinlerin oksidasyonunda ve çapraz bağ oluşumunda artma beklenebilir(53).

Nükleik asidlere ve DNA'ya etkileri

DNA serbest radikal hasarına çok duyarlıdır(53). İyonize edici radyasyonla oluşan hücre ölümü ve mutasyon, aslında DNA'nın serbest radikallerden etkilemesine bağlıdır. Sitotoksiste, büyük oranda, nükleik asit baz modifikasyonlarından veya DNA iplik kırılmasından kaynaklanan kromozomal

değişikliklere bağlıdır. Dilüe sulu çözeltilerde yapılan çalışmalar, Hidroksil radikalının, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girdiğini göstermiştir (61). Aktive olmuş nötrofillerin ürettiği hidrojen peroksid, membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşp başlangıçta hücre yüzeyinde reseptör denaturasyonuna ve hücre disfonksiyonuna, daha sonra da DNA hasarına ve sonunda hücre ölümüne yol açabilir. DNA, çevresinde oluşan oksidan radikaller tarafından kolayca saldırıya uğrayabilir. Hidroksil radikalleri pürin ve pirimidin bazlarına saldırarak mutasyona neden olabilirler(49,52).

Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaridlerin fizyolojik pH ve ısıda oluşan otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksidler ve okzoaldehidler meydana gelir. Bunlar da özellikle diabetin patojenezinde önemli rol oynarlar(53).

Reaktif oksijen türlerinin ve lipid peroksidasyonunun, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus ve komplikasyonları, psoriasis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, travmatik açık yaralar, radyasyon dermatiti ve akut egzema gibi aktif enflamatuvar hastalıklardaki deri lezyonları, mukokutanöz lenf nodu sendromu, hepatit gibi enfeksiyöz hastalıklar, dermatitis herpetiformis, Crohn hastalığı, mukoza ve deri ülserleri, yanıklar ve yaralar, keloid oluşumu gibi kontrolü güç hastalıkların patogeneğinde, ayrıca kanserde ve yaşlılıkta önemli rol oynadığı bildirilmiştir(59,64-71). Bütün bu bilgiler ışığında serbest radikallerin bu hastalıkların sebebi mi olduğu, yoksa hastalıkların bir sonucu olarak mı meydana geldiği daha da araştırılması gerekmektedir.

Membran lipidlerine etkileri

Lipid peroksidasyonu ve MDA oluşumu; Lipid peroksidasyonuyla oluşan serbest radikallerin, hücre membran hasarı, ateroskleroz, kanser ve yaşlanmada etyolojik bir faktör olduğu bildirilmiştir(72). Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları, serbest radikaller tarafından etkilenebilir, fakat lipidler muhtemelen en duyarlı olanlarıdır. Hücre membranları, okside edici radikaller tarafından kolaylıkla etkilenen PUFA'lerinden zengindir(52,53,63). Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon meydana gelir(61,73). Özellikle iki veya daha fazla çift

bağ taşıyan yağ asidi yan zincirlerinin oksidasyonu ile hidroperoksidler oluşur. Metal katalistlerinin varlığında, hidroperoksidler, hidrokarbonlar ve sitotoksik aldehidlere parçalanır(52,73). PUFA'nın oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve zincir reaksiyonunu kendi kendine devam ettirdiğinden dolayı oldukça zararlıdır. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest radikalın etkisiyle membran yapısında bulunan poliansatüre yağ asidi zincirindeki çift bağlardan bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucu yağ asidinden, bir yağ asidi radikali meydana gelir. Bunu, oluşan lipid radikalinde molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dien olarak adlandırılan, konjuge çift bağların oluşumu izler. Daha sonra lipid radikalinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksil radikali meydana gelir. Peroksil radikalleri zincir reaksiyonunun taşıyıcılarıdır. Bu lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder ve kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler(74,75).Lipid peroksidasyonu toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılabilir ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam edebilir. Lipid peroksidasyonunun son ürünleri, kısa zincirli aldehid ve hidroksi yağ asidi türevleridir. Plazma membranı ve organelde lipid peroksidasyonu oluşumu, serbest radikal kaynakları tarafından stimüle edilebilir ve metallerin varlığıyla arttırılır. Bu metaller redoks katalisti olarak görev yaparlar ve süperoksit ve hidrojen peroksitin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizlerler(61).

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksidleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, başlangıçtaki etki alanından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayabilirler. Çok zararlı bir zincir reaksiyonu olan lipid peroksidasyonu, membran yapısına direkt olarak, reaktif aldehidler üreterek diğer hücre bileşenlerine indirekt olarak zarar verir. Bu yüzden bir çok doku hasarı ve hastalıkla ilişkilendirilmiştir(52). Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olmasından dolayı reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana geldiği için, membran permeabilitesi ve mikroviskozite ciddi şekilde etkilenir. Peroksidasyonla oluşan

malondialdehid(MDA), membran bileşenlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna yol açabilir. Bu da hücre membranının, şekil değiştirebilme, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin bütünlüğünün korunması gibi intrinsik özelliklerini değiştirir(61); protein sentezini inhibe edebilir, makrofaj hareketlerini durdurabilir ve kemotaksiste değişikliğe neden olabilir(63). Ayrıca, MDA diffüzyon özelliğine sahip olduğu için, DNA'nın azot bazlarıyla da reaksiyon verir. Bu etkilerin tümü MDA'nın niçin mutajenik, karsinojenik ve kültür hücreleri üzerinde genotoksik olduğunu açıklar(61).

2.2.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Reaktif oksijen türlerinin ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar, endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi, serbest radikalin meydana gelişini, önleyenler ve mevcut olanı etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Hücrelerin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler(52,61,76,77).

2.2.3.1. Doğal Antioksidanlar (Endojen):

1. Enzimler: Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz.

2. Enzim olmayanlar:

a. Lipid fazda bulunanlar: Alfa tokoferol, Beta karoten.

b Sıvı fazda yani, hücre sitozolünde veya kan plazmasında bulunanlar: Askorbik asit, ürat sistein, serüloplazmin, transferrin, laktoferrin, miyogloblin,hemoglobin, ferritin, albumin, bilirubin, glutatyon.

2.2.3.2. Eksojen Antioksidanlar:

Süperoksit dismutaz

Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopürinol, oksipürinol, folik-asit, pterin aldehid, tungsten.

Soya fasulyesi inhibitörleri: ksantin dehidrogenazın proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.

NADPH oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, cetiedil, diphenylene iodonium.

Katalaz

Sitokinler: TNF ve İnterlökin-1

Nötrofil adezyon inhibitörleri

Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin, DMSO.

Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferroksamin, seruloplazmin.

2.2.3.3. Gıda Antioksidanları: Butylated hydroxytoluene (BHT), Butylated hydroxyanisole (BHA), Sodium benzoat, Ethoxyquin, Propyl galate, Fe-superoxyde dismutase(59).

2.2.4. ANTİOKSİDAN ETKİ TİPLERİ

Bunlar; toplayıcı etki, bastırıcı etki, onarıcı etki ve zincir kırıcı etkidir. Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. Vitaminler, flavanoidler, trimetazidin ve antosiyanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler. Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp, fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin ve minareller zincir kırıcı etki gösterirler(77).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 1997-1998 yılları arasında akut romatizmal ateş tanısı alan yaşları 8-15 yıl arasında değişen 23 hasta ve yaşları 6-15 yıl arasında değişen 25 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 48 olgu incelenmiştir.

Modifiye Jones kriterlerine göre iki Major veya bir major iki minör bulgusu olan ve geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunu gösteren laboratuvar bulguları (boğaz kültüründe AGBHS üremesi ve ASO titresinin 200İÜ üzerinde olması) olan olgularda akut faz reaktanlarının (sedimentasyon, CRP) yüksek bulunuşu ile aktif dönem ARA tanısı konulmuştur. Gezici poliartrit yanısıra akut faz reaktanları pozitif olan olgular artritli ARA olguları olarak değerlendirilmiştir. Kardit tanısı, kalpde organik üfürüm, kardiomegali, kalp yetmezliği, perikardial effüzyon veya frotman gibi bulguların bir veya daha fazlasının bulunmasıyla konulmuştur.

Tüm hastalara Modifiye Jones kriterleri esas alınarak; öykü ve fizik muayene bulgularının yanısıra rutin laboratuvar incelemeleri ile ARA tanısı konulmuştur. Hastaların telekardiografik incelemeleri yapılmıştır. Selçuk Üniv. Tıp Fak. Pediatrik Kardiyoloji bilim dalında yapılan Elektrokardiografik ve Ekokardiografik incelemelerle hastaların kardiyak fonksiyonları etkilenen kalp kapakları ve perikardial effüzyon değerlendirilmiştir.

Hastaların aktif dönemlerini belirlemede rutin laboratuvar teknikleri kullanılmıştır. Hasta gruplarının CRP ve sedimentasyon düzeyleri akut faz reaktanları olarak ölçülmüştür. Ayrıca streptokok enfeksiyonunu kanıtlamak için boğaz kültürleri alınmış ve ASO titrasyonu ölçülmüştür. Hastaların ve kontrol grubunun plazma ROM değerleri ölçülmüştür. ROM parametrelerinin araştırılması için gerekli kan örnekleri aktif ARA olgularında tedavi öncesi (0), 15, 30 ve 90. günlerde olmak üzere dört kez, kontrol grubunda ise bir kez alınmıştır.

Hastaların tam kan sayımları, boğaz kültürleri, ASO, CRP, sedimentasyon ve ROM ölçümleri ana bilim dalımız ve hastanemiz rutin biyokimya laboratuvarlarında yapılmıştır.

ROM: Her iki gruptan da ilk başvuruda plastik tüpe 1 damla (250Ü) heparin üzerine 2cc kan alınıp hemen 2000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı ve d-ROM bakılacağı zamana kadar - 20°C'de derin dondurucuda saklandı. Aynı işlem ARA tanısı

alan hastalarda 0, 15, 30 ve 90. günlerde olmak üzere 4 kere tekrarlanırken, kontrol gurubunda bir kere yapıldı.

Numunelerde ROM düzeyi Technicon RA-Xt otoanalizöründe (ABD) hazır ticari kit ile belirlendi. (d-ROMs test, Diacron s.r.l. Diagnostics Division, Via Zircone n.8-58100 Grosseto-İtaly) Bu test mevcut materyaldeki peroksitlerle orantılı miktarda serbest radikalın metal iyonları varlığında aromatik amino molekülleri ile reaksiyonu neticesinde karakteristik kırmızı renk oluşması prensibine bağlı idi. Sonuçları car unit olarak vermektedir ve 1car unit %0.08mg hidrojen peroksit demektir(59).

Sedimentasyon: Westergren metodu ile tayin edilmiştir. Steril bir enjektöre 0.4ml sodyum-sitrat çekilip üzerine 1.6ml ven kanı alınarak temiz bir deney tüpüne boşaltılıp karıştırıldı. Pipetin (0) çizgisine kadar kan-sitrat karışımından çekildi. Pipet aygıtındaki yerine yerleştirilip çökme hızının 1. saatteki değeri okundu(78).

ASO: 0.1ml seruma 0.3ml streptolizin O çözeltisi katılıp karıştırıldı. 15dk oda ısısında bekletildi. Bu süre sonunda karışımından bir damla bir cam üzerine aktarıldı. Bu damlanın üzerine iyice çalkalanmış Latex-ASO ayırıcından bir damla ilave edildi. Cam çubukla iyice karıştırıldı. 4-6 dakika bekletildi. Serum 200 İÜ'den fazla ASO titresine sahip olduğunda belirgin aglutinasyon görüldü. Aglutinasyon gösterenlerde daha yüksek titrasyonlarda aglutinasyon olup olmadığı araştırıldı. 200 İÜ/ml üzeri anlamlı kabul edildi(78).

CRP: Cam plak cam kalemi ile 2x3 cm boyutlarında bölümlere ayrıldı. Bölümlerden birine bir damla hasta serumu, diğerine bir damla CRP (-) kontrol serumu damlatıldı. Daha sonra her bölmeye birer damla CRP antijeni (RapiTex-CRP) damlatılıp cam çubukla karıştırıldı. 5 dakika sonra CRP(+) ise hasta serumunda belirgin aglutinasyon görülür. Normalde CRP(-) olmalıdır(78).

Boğaz kültürü: Steril eküvyon, sol ve sağ tonsil ve farenkse iyice sürüldükten hemen sonra koyun kanlı agara ve EMB (eozin-metilen-blue) besiyerine ekildi. 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi. Streptokokkus pyogenes'in çevresinde tam bir hemoliz oluşur (beta hemoliz) ve 1-2mm çapında gri beyaz koloniler şeklinde görülür(0.04 Ü basitrasın içeren kağıt disklerle duyarlı olanlar A grubu beta hemolitik streptokok olarak kabul edildi(79).

3.3.İSTATİSTİKİ ANALİZ

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde özetlendi. Tekrarlı ölçümler arası farklılıkların karşılaştırılmasında, ölçüm değerlerinin nonparametrik olduğu durumlarda veya normal dağılıma uyma koşulu sağlanamadığı durumlarda Friedman Two Way ANOVA testi uygulandı. $P<0.05$ olması halinde ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Parametrik ölçümlerde önce Repeated Measures One-Way ANOVA (tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi) yapıldı. Sonucun anlamlı olması halinde ($P<0.05$) Bonferroni düzeltmesi ile paired-t testi yapıldı(80).



4. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'inde 1997-1998 yılları arasında ilk atak aktif dönem ARA tanısı alan, yaşları 8-15 arasında değişen, 13'ü (%56) erkek, 10'u (%44) kız 23 hasta ve kontrol grubu olarak yaşları 6-15 arasında değişen 15'i (%60) erkek, 10'u (%40) kız 25 sağlıklı çocuk izlendi(tablo-6,7,19). Cinsiyet yönünden iki populasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6: ARA olgularının ve kontrollerin yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş Grubu	ARA'li olgular(n:23)		Kontrol grubu(n:25)	
	Sayı	%	Sayı	%
5-10	11	48	18	72
11-15	12	52	7	28
Toplam	23	100	25	100

Araştırmada incelenen ARA tanısı alan aktif dönem hastaların yaşları 8 ile 15 arasında değişmekte idi(ort $\pm$ SD: 11.2 $\pm$ 2.3). Hastalarda saptanan klinik bulgulara göre dağılım tablo-7'de görülmektedir. Buna göre hastalarımızda en sık bulgu olarak 17(%74) olguda kardite rastlandı. Bunu 6(%26) olgu ile artrit izledi.

Tablo 7: ARA'li olguların klinik bulgulara ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

Klinik Bulgu	Sayı	%	Kız	Erkek	%-K	%-E
Kardit	17	74	8	9	35	38
Artrit	6	26	2	4	9	18
Toplam	23	100	10	13	44	56

Araştırmanın kontrol gurubunu yaşları 6-15 arasında değişen(ort $\pm$ SD:10.2 $\pm$ 2.8), 15(%60)'i erkek, 10(%40)'u kız toplam 25 sağlıklı çocuk oluşturdu. Kontrol grubunun genel özellikleri tablo-19,23'de görülmektedir.

ARA tanısı alan aktif dönem hastalar romatizmal tutulum açısından incelendiği zaman 17 olguda kardit(%74), 6 olguda artrit(%26), kardiyak tutulumu olan olguların 15'inde(%88) mitral yetersizliği ve 2'sinde(%11) aort yetersizliği saptandı. Bu olgulardan 3'ünde (%17)

perikardit saptandı. Olguların 2'sinde(%11) konjestif kalp yetersizliği gelişti-ve bunlardan biri tedavinin beşinci haftasında kaybedildi(tablo-7,22).

Tablo 8: ARA'li olgularda ASO titrasyonlarının dağılımı.

ASO(IU)	Sayı	%
<200	-	-
200-399	2	8
400-799	8	35
≥800	13	57
Toplam	23	100

Hastaların 23'ünde de ASO titreleri 380 IU/ml'nin üzerinde ölçüldü. Hastaların ASO ölçümlerinin 0, 15, 30 ve 90. gün ortalamaları, zaman içindeki değişim bakımından incelendiğinde, her üç zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($P<0.05$). Hastaların %92'sinde ASO titrasyonları 400IU'nun üzerinde bulundu (tablo-8,15,21).

Tablo 9: ARA'li olgularda CRP' nin kalitatif ölçüm değerleri.

Sonuç	Sayı	%
(-)	1	4
1(+)	1	4
2(+)	2	8
3(+)	18	80
4(+)	1	4
Toplam	23	100

Hastaların biri dışında hepsinde CRP pozitifliği saptandı. CRP ölçümlerinin 0, 15, 30 ve 90 gün ortalamaları, zaman içindeki değişim bakımından non-parametrik olarak incelendiğinde; 0, 15 ve 30. günlerdeki değişimi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($P>0.05$), 30 ile 90.gün arasındaki değişimde ise anlamlı azalma bulundu($P<0.05$). Hastaların %80'ninde CRP 3(+) idi(tablo-9,15,21).

Tablo 10: ARA olgularının 1 saatteki sedimantasyon hızına göre dağılımı.

Sedimantasyon(mm/h)	Sayı	%
20-49	8	35
50-99	14	61
100-200	1	4
Toplam	23	100

Sedimantasyon değerleri hastalarda 30 ile 105 mm/saat arasında değişmekteydi. Sedimantasyon değerlerinin 0, 15, 30 ve 90 gün ortalamaları zaman içindeki değişim bakımından incelendiğinde her üç zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($P<0.05$). Hastaların %65'inde sedimantasyon hızı saatte 50mm'nin üzerinde bulundu((tablo-10,15,21).

Hastaların kardiyak nabız değerleri karditli 3(%13) olgu dışında normal sınırlardaydı ve bu olgularda da tedavinin 2. haftasında normal değerler bulundu. Nabız değerlerinin 0, 15, 30 ve 90. gün ortalamaları zaman içindeki değişim bakımından incelendiğinde her üç zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($P<0.05$)(tablo-15,20).

Kardiyotorasik oran değerleri 3 karditli(%13) olguda normalin üzerindeydi ve bunlardan diğer ikisinin kardiyomegalileri tedavi ile düzeldi(tablo-21). PR uzaması 2 karditli(%8) olguda vardı ve bunlardan birinin 1. aydaki EKG kontrolünde düzeldiği görüldü(tablo-21). Kan basıncı ex olan karditli olgu dışında normal sınırlarda bulundu. Ağır MY ve AY'li ex olan olguda ise baştan itibaren diastolik kan basıncı normalin altında seyretti(tablo-20). Vücut ısı sadece bir artritli(%4) olguda 38.5°C bulundu ve tedavinin 4.gününde normale döndü. Diğer olguların vücut ısıları normal sınırlar içinde seyretti(tablo-20).

Aktif dönem ARA tanısı alan 23 olgunun ROM parametreleri, tedavinin 0, 15, 30 ve 90. günlerinde olmak üzere dört kez ve kontrol grubundaki 25 sağlıklı çocuktan bir kez alınan numune değerleri olmak üzere 2 grupta incelendi. Hasta ve kontrol grubunun plazma ROM değerleri yaş gruplarına(5-10y ve 11-15y) göre karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü($P>0.05$)(tablo-11,12). Plazma ROM düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığı zaman, hasta grubunda kızlarda erkeklere göre istatistiksel

olarak anlamlı artış saptanırken($P<0.05$)(tablo-13,14), kontrol grubunda kızlarla erkekler arasında anlamlı fark bulunmadı($P>0.05$). Hasta grubunun ROM değerleri 0, 15, 30 ve 90. gün ortalamaları zaman içindeki değişim bakımından incelendiğinde her üç zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($P<0.05$)(tablo-15). Hasta grubunun 0.gün ROM değerlerinin ortalaması ile kontrol grubunun ROM değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken($P<0.05$)(tablo-16), hasta grubunun 90. gün ROM değerlerinin ortalamaları ile kontrol grubunun ROM değerleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü($P>0.05$)(tablo-17). Artritli olguların 0.gün plazma ROM değerlerinin ortalaması, Karditli olguların 0.gün plazma ROM değerleri ortalaması ile karşılaştırılması sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($P>0.05$)(tablo-18).

Tablo-11: ARA'li olguların yaş gruplarına göre ROM değerleri.

	5-10(n:11)(ort ± SD)	11-15(n:12)(ort ± SD)	
ROM(Car unit)(Hasta)	665.3 ± 149.2	650.4 ± 153.7	P>0.05

Tablo-12: Kontrollerin yaş gruplarına göre ROM değerleri.

	5-10(n: 18)(ort ± SD)	11-15(n:7)(ort ± SD)	
ROM(Car unit)(Kontrol)	372.8 ± 44.1	353.3 ± 50.0	P>0.05

Tablo-13: ARA'li olguların cinsiyetlerine göre ROM değerleri.

	K(n:10)(ort ± SD)	E(n:13)(ort ± SD)	
ROM(Car unit)(Hasta)	741.7 ± 175.6	592.8 ± 82.2	P<0.05

Tablo-14: Kontrol grubunun cinsiyetlerine göre ROM değerleri.

	K(n:10)(ort ± SD)	E(n: 15)(ort ± SD)	
ROM(Car unit)(Kontrol)	366.9 ± 43.3	367.6 ± 48.6	P>0.05

Tablo 15: ARA'li hastaların ASO, CRP, Sedimentasyon, Nabız ve ROM değerlerinin zaman içindeki değişim bakımından karşılaştırılması.

ARA (n: 23) (ort ± SD)			
	0.gün	15.gün	
ASO	922,91 ± 470,02	666,96 ± 322,50	P<0.05
CRP	0,96 ± 0,21	0,91 ± 0,29	P>0.05
SEDİMENTASYON	57,09 ± 18,73	35,70 ± 14,39	P<0.05
NABIZ	102,0 ± 18,72	93,48 ± 13,01	P<0.05
ROM	638,84 ± 121,04	572,26 ± 115,74	P<0.05

ARA (n: 23) (ort ± SD)			
	15.gün	30.gün	
ASO	666,96 ± 322,50	384,78 ± 223,42	P<0.05
CRP	0,91 ± 0,29	0,61 ± 0,50	P>0.05
SEDİMENTASYON	35,70 ± 14,39	16,7 ± 8,97	P<0.05
NABIZ	93,48 ± 13,01	87,0 ± 9,31	P<0.05
ROM	572,26 ± 115,74	497,90 ± 115,53	P<0.05

ARA (n: 23) (ort ± SD)			
	30.gün	90.gün	
ASO	384,78 ± 223,42	163,4 ± 43,13	P<0.05
CRP	0,61 ± 0,50	0,00 ± 0,00	P<0.05
SEDİMENTASYON	16,7 ± 8,97	6,91 ± 5,09	P<0.05
NABIZ	87,0 ± 9,31	81.7 ± 5.21	P<0.05
ROM	497,90 ± 115,53	404,73 ± 107,32	P<0.05

Tablo 16: ARA'li hastaların tedavi öncesi ROM değerlerinin kontrol grubunun verileriyle karşılaştırılması.

Hasta grubu (n:23) (ort ± SD)	Kontrol grubu (n:25) (ort ± SD)
638.83 ± 121.04	367.32 ± 45.64
P<0.05	

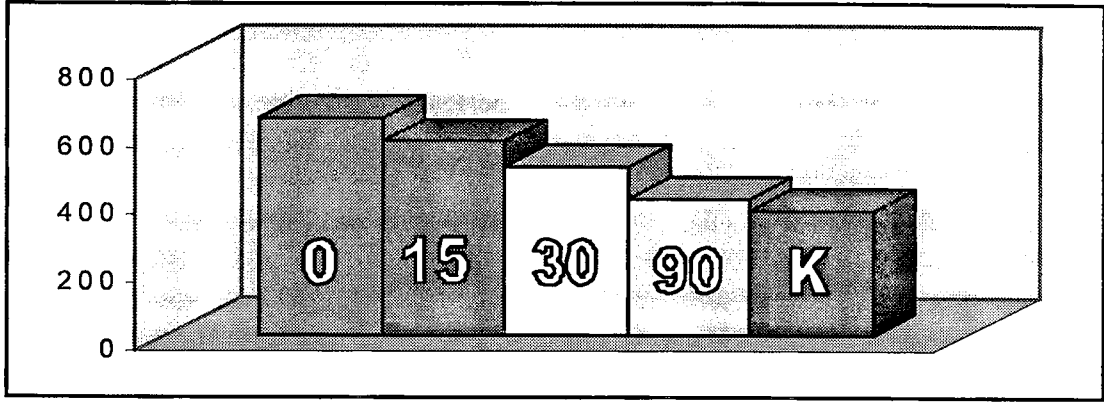
Tablo 17: ARA'li hastaların 90. gün ROM değerlerinin kontrol grubunun verileriyle karşılaştırılması.

Hasta grubu (n:23) (ort ± SD)	Kontrol grubu (n:25) (ort ± SD)
404.73 ± 107.32	367.32 ± 45.64
P>0.05	

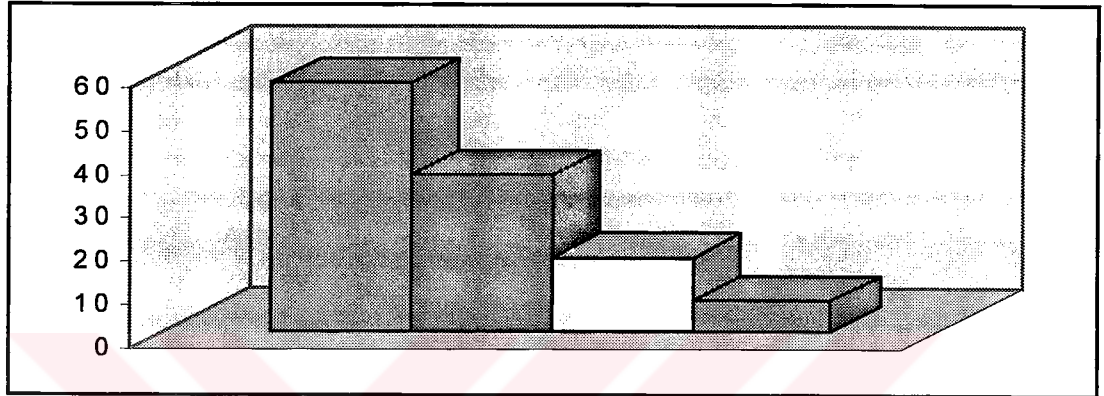
Tablo 18: ARA'li hastalarda artritli olguların tedavi öncesi plazma ROM değerlerinin, karditli olguların verileriyle karşılaştırılması.

Artritli olgular (n: 6) (ort ± SD)	Karditli olgular (n: 17) (ort ± SD)
533,5000 ± 48,3854	485,3294 ± 130,2974
P>0.05	

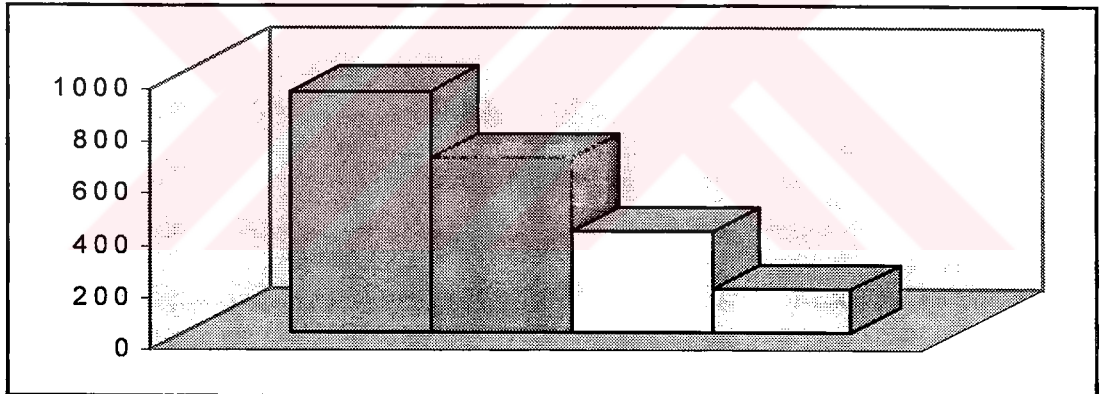
Grafik 1: Günlere göre hasta ve kontrol grubunda plazma ROM değerleri.



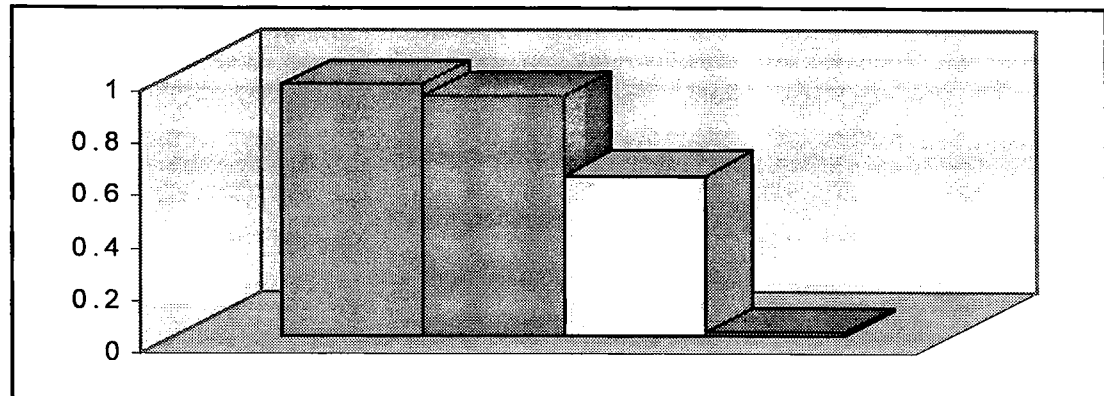
Grafik 2: Günlere göre eritrosit sedimentasyon hızı değerleri.



Grafik 3: Günlere göre ASO değerleri.



Grafik 4: Günlere göre CRP değerleri.



Tablo 19: ARA'li hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri.

ARA'li hastalar						Kontrol Grubu			
No	Ad	C	Y	Geçir. ÜSYE	M. kriterler	No	Ad	C	Y
1	NB	K	11	2 hafta önce	Kardit	1	PD	K	9
2	PA	K	10	-	Kardit	2	BB	K	8
3	AÖ	E	14	2 hafta önce	Artrit	3	AY	E	7
4	AY	E	11	2 hafta önce	Artrit	4	EE	K	10
5	PT	K	13	-	Kardit	5	NE	E	15
6	EK	K	9	-	Kardit	6	MK	E	14
7	ZE	K	9	-	Artrit	7	BU	E	15
8	LÇ	E	10	-	Kardit	8	AG	K	6
9	OT	E	15	-	Kardit	9	AG	K	10
10	FU	E	15	2 hafta önce	Artrit	10	AM	E	6
11	SÖ	K	9	-	Kardit	11	HB	E	9
12	MG	E	14	-	Kardit	12	BU	K	8
13	HP	E	13	-	Kardit	13	ED	E	7
14	BP	K	9	-	Kardit	14	ME	E	10
15	MU	E	15	-	Kardit	15	YS	K	9
16	SE	E	8	-	Kardit	16	BK	E	13
17	YA	E	11	-	Kardit	17	SK	E	10
18	RA	E	8	-	Kardit	18	FK	E	14
19	MY	E	13	2 hafta önce	Artrit	19	RS	E	14
20	SE	K	14	-	Kardit	20	DA	K	9
21	FÖ	K	9	-	Artrit	21	AF	K	8
22	AK	E	10	-	Kardit	22	GC	E	11
23	DA	K	9	-	Kardit	23	RC	E	7
						24	OZ	E	10
						25	YÖ	K	9

Tablo 20: ARA'li hastaların 0, 15, 30 ve 90. günlerde bakılan kan basıncı, vücut ısı, kardiyak nabız, lökosit ve sedimantasyon değerleri.

No	C	Y	M. Kriterler	Kan basıncı(mmHg)			Vücut ısıı (°C)			K.nabız/dk			Löko sit(x1000/mm ³)			Sedim(mm/h)							
Günler				0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90				
1	K	11	Kardit	110/80	90/60	90/70	90/60	36.7	36.5	36.6	36.5	84	64	85	80	6.6	6.5	5.7	6.2	60	28	8	6
2	K	10	Kardit	100/70	100/60	90/60	90/60	36.6	36.5	36.5	36.5	76	76	74	72	8	7.6	7.1	6.9	45	26	12	4
3	E	14	Artrit	110/70	100/70	90/60	90/60	37.5	36.5	36.3	36	90	88	86	84	11	9.4	8.6	7.2	62	36	16	2
4	E	11	Artrit	100/70	90/60	100/60	80/50	38.5	36.6	36.4	36.4	96	94	92	92	7.6	6.8	6.5	5.3	34	15	3	2
5	K	13	Kardit	100/80	90/60	90/60	90/60	36.4	36.1	36	36	92	86	72	72	10	5.8	5.6	5.8	55	32	16	4
6	K	9	Kardit	100/70	100/60	90/60	90/60	36.5	36.5	36.2	36	116	96	88	86	15	10	9.2	8.2	72	50	3	5
7	K	9	Artrit	110/70	110/60	90/70	90/60	36.8	36.6	36.5	36.1	96	92	88	84	14	12	10	6.5	75	46	35	22
8	E	10	Kardit	80/50	80/50	90/60	90/60	36.8	36.7	36.6	36.5	88	86	78	78	9.8	8.6	7.5	6.7	86	43	12	4
9	E	15	Kardit	110/70	100/60	100/70	100/60	37.1	36.6	36.4	36	140	108	100	86	33	22	18	6.2	41	21	6	2
10	E	15	Artrit	100/60	90/60	90/60	90/70	36.5	36.5	36.5	36.4	88	86	84	84	6.2	6.1	6.2	6.2	63	32	20	2
11	K	9	Kardit	110/70	100/60	100/60	100/60	37	36.8	36.7	36	108	96	94	88	11	9.6	8.7	7.5	50	33	15	5
12	E	14	Kardit	130/90	120/80	110/70	110/60	36.6	36.5	36.4	36	88	84	76	76	9.5	8.6	7.6	6.5	78	45	24	10
13	E	13	Kardit	110/70	100/60	100/60	90/60	36.8	36.7	36.5	36	96	96	88	84	6.1	6	5.8	5.6	44	28	15	7
14	K	9	Kardit	110/70	100/70	100/70	100/60	36.4	36.5	36.3	36.1	150	104	80	78	7.4	6.9	6.5	6.2	38	24	12	8
15	E	15	Kardit	110/70	110/60	100/70	100/60	36.5	36.4	36	36	108	98	86	82	8.6	6.7	5.5	5.3	105	86	40	2
16	E	8	Kardit	115/80	110/80	100/70	100/70	36	36.1	36	36	116	116	112	88	8.5	7.8	6.3	6.2	62	40	20	5
17	E	11	Kardit	110/80	110/70	100/60	100/65	36.8	36.7	36.5	36.4	118	116	98	86	15	13	9.8	8.6	30	25	10	5
18	E	8	Kardit	110/70	110/60	100/60	100/70	36.5	36.5	36.4	36.2	98	94	88	80	12	10	9.8	6.7	72	46	25	12
19	E	13	Artrit	120/80	120/70	110/80	110/70	36.7	36.8	36.5	36.5	96	92	88	84	8.6	8.4	7.5	7	60	46	22	12
20	K	14	Kardit	120/20	110/10	110/0	ex	36.8	36.7	36.5	ex	130	120	100	ex	12.6	11.8	9.6	ex	60	30	18	Ex
21	K	9	Artrit	110/80	110/70	100/70	100/60	36.7	36.7	38.5	36.2	98	88	84	78	9.6	8.8	7.6	7	35	26	15	7
22	E	10	Kardit	100/60	100/60	100/60	100/60	36.5	36.6	36.5	36.6	88	86	82	80	9.8	8.5	7.9	7.6	51	36	22	16
23	K	9	Kardit	110/70	100/70	100/60	100/60	36.6	36.5	36.5	36.5	86	84	80	76	6.2	6.2	6	5.8	35	27	15	10

Tablo 21: ARA'li hastaların, 0, 15, 30 ve 90. günlerinde bakılan CRP, ASO, PR uzunluğu, kardiyotorasik oran ölçümleri ve kardiyomegali ile kalp yetmezliği durumları.

No	C	Y	M.Kriterler	CRP				ASO (tÜ/ml)				PR uzunluğu				C/T oranı				Kardiyomegali				K. yetmezliği			
				0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90
1	K	11	Kardit	-	-	-	-	1200	800	600	150	N	N	N	N	0.47	0.48	0.46	0.45	-	-	-	-	-	-	-	-
2	K	10	Kardit	+	+	-	-	1700	1200	450	200	N	N	N	N	0.47	0.46	0.46	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
3	E	14	Artrit	+	+	-	-	520	400	260	200	N	N	N	N	0.46	0.46	0.47	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
4	E	11	Artrit	+	+	-	-	600	300	200	120	N	N	N	N	0.47	0.46	0.46	0.45	-	-	-	-	-	-	-	-
5	K	13	Kardit	+	+	+	-	600	450	200	110	N	N	N	N	0.46	0.46	0.46	0.45	-	-	-	-	-	-	-	-
6	K	9	Kardit	+	+	+	-	1600	1100	650	250	N	N	N	N	0.48	0.47	0.47	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
7	K	9	Artrit	+	+	+	-	1600	1200	800	200	N	N	N	N	0.47	0.46	0.45	0.45	-	-	-	-	-	-	-	-
8	E	10	Kardit	+	+	+	-	800	560	240	130	N	N	N	N	0.48	0.48	0.47	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
9	E	15	Kardit	+	-	-	-	800	770	600	240	U	U	N	N	0.52	0.5	0.48	0.46	+	+	-	-	+	+	-	-
10	E	15	Artrit	+	+	-	-	687	450	210	150	N	N	N	N	0.47	0.46	0.46	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
11	K	9	Kardit	+	+	+	-	1600	1200	760	145	N	N	N	N	0.48	0.47	0.47	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
12	E	14	Kardit	+	+	+	-	630	450	210	140	N	N	N	N	0.47	0.46	0.46	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
13	E	13	Kardit	+	+	-	-	1600	1100	670	200	N	N	N	N	0.48	0.47	0.46	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
14	K	9	Kardit	+	+	+	-	100	450	200	120	N	N	N	N	0.6	0.54	0.52	0.5	+	+	+	-	-	-	-	-
15	E	15	Kardit	+	+	+	-	380	350	300	100	N	N	N	N	0.47	0.46	0.45	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
16	E	8	Kardit	+	+	-	-	400	250	200	140	N	N	N	N	0.48	0.47	0.47	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
17	E	11	Kardit	+	+	+	-	1200	960	800	200	N	N	N	N	0.49	0.48	0.48	0.47	-	-	-	-	-	-	-	-
18	E	8	Kardit	+	+	+	-	1100	650	240	180	N	N	N	N	0.48	0.47	0.46	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
19	E	13	Artrit	+	+	-	-	540	400	210	190	N	N	N	N	0.47	0.46	0.46	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
20	K	14	Kardit	+	+	+	ex	1200	800	340	ex	U	U	U	ex	0.53	0.51	0.49	ex	+	+	-	ex	+	+	-	ex
21	K	9	Artrit	+	+	+	-	960	560	230	180	N	N	N	N	0.46	0.46	0.45	0.45	-	-	-	-	-	-	-	-
22	E	10	Kardit	+	+	+	-	450	260	200	100	N	N	N	N	0.46	0.46	0.46	0.46	-	-	-	-	-	-	-	-
23	K	9	Kardit	+	+	+	-	960	680	280	150	N	N	N	N	0.46	0.45	0.45	0.45	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 22: ARA'li hastaların 0, 15, 30 ve 90. günlerdeki kalp kapağı tutulumu, üfürüm şideeti ve tedavi şekilleri.

No	Y	M. Kriterler	Sist. Üfürüm şid.				Diastolik üfürüm				M.Y. derecesi				A.Y. derecesi				salisilat				prednizolon				Digoxin			
			0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90	0	15	30	90
Günler			2	1	1	1	-	-	-	2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	11	Kardit	2	1	1	1	-	-	-	2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	10	Kardit	2	2	1	1	-	-	-	2	2	1	1	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	14	Artrit	-	-	-	-	-	-	-	1	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	11	Artrit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	13	Kardit	2	1	1	1	-	-	-	1	1	min	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6	9	Kardit	2	2	1	1	-	-	-	2	2	1	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	9	Artrit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	10	Kardit	2	1	1	1	-	-	-	1	1	min	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
9	15	Kardit	3	2	1	1	-	-	-	3	2	1	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	15	Artrit	-	-	-	-	-	-	-	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	
11	9	Kardit	-	-	-	-	3	2	2	1	-	-	-	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
12	14	Kardit	1	1	1	1	-	-	-	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	
13	13	Kardit	2	1	1	1	-	-	-	1	1	1	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	
14	9	Kardit	2	2	2	1	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
15	15	Kardit	3	2	2	1	-	-	-	2	2	1	1	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min	min
16	8	Kardit	3	2	2	1	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
17	11	Kardit	2	1	1	1	-	-	-	1	1	1	1	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	8	Kardit	2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
19	13	Artrit	1	1	1	1	-	-	-	min	min	min	min	min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	14	Kardit	3	2	2	ex	2	1	1	ex	3	2	1	ex	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	9	Artrit	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
22	10	Kardit	2	2	1	1	-	-	-	2	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
23	9	Kardit	2	1	1	1	-	-	-	2	2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tablo 23: ARA'lı hastaların 0, 15, 30, 90. gün ve kontrol grubunun ROMdeğerleri.

ARA'lı, Hastalar								Kontrol Grubu				
No	C	Y	M.Kriterler	Serbest Radikal(SR)				No	Ad	C	Y	SR
Günler				0	15	30	90					
1	K	11	Kardit	417.3	398.5	266.4	245.3	1	PD	K	9	389
2	K	10	Kardit	778.9	685.9	623.5	598.0	2	BB	K	8	433
3	E	14	Artrit	707.2	580.2	455.8	338.4	3	AY	E	7	425
4	E	11	Artrit	622.8	601.2	564.8	469.7	4	EE	K	10	324
5	K	13	Kardit	735.8	605.6	551.3	505.9	5	NE	E	15	324
6	K	9	Kardit	681.7	608.4	477.6	229.3	6	MK	E	14	275
7	K	9	Artrit	781.7	610.3	551.4	507.8	7	BU	E	15	385
8	E	10	Kardit	497.4	465.2	446.3	428.0	8	AG	K	6	424
9	E	15	Kardit	564.1	405.1	355.2	317.5	9	AG	K	10	300
10	E	15	Artrit	581.0	557.9	546.7	480.0	10	AM	E	6	364
11	K	9	Kardit	930.2	856.3	764.7	592.5	11	HB	E	9	429
12	E	14	Kardit	655.6	547.9	455.3	367.2	12	BU	K	8	389
13	E	13	Kardit	588.3	576.5	497.3	439.6	13	ED	E	7	409
14	K	9	Kardit	616.5	597.0	428.1	225.3	14	ME	E	10	420
15	E	15	Kardit	645.3	576.1	503.2	372.6	15	YS	K	9	354
16	E	8	Kardit	467.6	331.5	287.1	277.2	16	BK	E	13	389
17	E	11	Kardit	597.2	546.0	489.3	420.6	17	SK	E	10	315
18	E	8	Kardit	708.0	564.9	477.6	432.0	18	FK	E	14	391
19	E	13	Artrit	621.9	579.4	496.0	336.6	19	RS	E	14	401
20	K	14	Kardit	1068.1	731.3	674.2	584.7	20	DA	K	9	329
21	K	9	Artrit	752.5	694.1	586.3	498.6	21	AF	K	8	376
22	E	10	Kardit	449.4	418.3	367.5	328.0	22	GC	E	11	308
23	K	9	Kardit	654.0	624.3	586.0	498.6	23	RC	E	7	359
								24	OZ	E	10	320
								25	YÖ	K	9	351

5. TARTIŞMA

ARA, A grubu beta hemolitik streptokoklarla oluşan ÜS YE'nunun nonsüpüratif bir sekelidir. Toplum sağlığı bakımından hastalığın gelişmekte olan ülkelerdeki önemi süregelmekte ve ARA'in patogenezi le ilgili araştırmalar devam etmektedir(45). Son yıllarda serbest oksijen radikallerin birçok hastalığın etyopatogenezinde rol aldığı bulundu.

ARA en sık 5-15 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Veasy ABD'de gerçekleştirdiği çalışmalarında yaş ortalamasını 9.7 ve 9.5 olarak bulmuştur(81). Çalışmamızda ARA olgularının yaşları 8-15 arasında idi ve yaş ortalaması literatürdeki çalışmalara uygun olarak 11.2 olarak bulundu. Çalışmamızda ARA'li hastaların yaş gruplarına(5-10y ile 11-15y) göre artmış serbest oksijen radikal(SOR) düzeyleri karşılaştırıldığı zaman, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Kontrol grubunun da SOR düzeyleri, yaş grupları yönünden karşılaştırıldığı zaman aralarında anlamlı fark bulunmadı. SOR düzeylerinin yaş grupları ile farklılık göstermemesi literatür bilgileri ile uyumlu bulundu.

ARA'in dağılımında cinsiyet farkı bulunmamıştır. Kız:Erkek (K:E) oranı Onat'ın çalışmasında 1.05 idi. Başka kaynaklarda da bu yer almaktadır(82). Çalışmamızda ARA'li hastalarda K:E oranı 0.76 ve SOR düzeyleri kızlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması sınırlı sayıda ARA olgusu ile çalışmanın yapılmış olması ile açıklanabilir. SOR düzeyleri yönünden kontrol grubunda ise kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak bize oksidatif strese karşı SOR üretimi yönünden cinsiyet farkı olmadığını düşündürdü.

Veasy, 1985-92 yıllarında saptadığı 224 ARA olgusunun üçte birinde ilk şikayetin poliartrit olduğunu belirtmektedir(81). Onat ARA'deki poliartrit oranının %45 olarak saptamıştır(82). ARA'de kardit oranı %40-80 arasında değişmektedir(47). Çalışmamızda poliartrit %26, kardit ise %74 oranında olup literatür ile uyumludur. Çalışmamızda artritli olgular karditli olgularla artmış SOR düzeyleri yönünden karşılaştırıldığı zaman aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bize ARA'deki organ hasarlarının patogenezi SOR'nin rol aldığını ve ARA'li hastaların periferik kanlarındaki SOR salınımından sorumlu monosit ve nötrofillerin sadece kalpte değil diğer organlarda da çapraz reaksiyon antijenlerine maruz kaldıklarında artmış SOR üreterek doku hasarına yol açtıklarını düşündürmektedir.

Karditli olgularda en sık mitral yetersizliği olup %50-70'inde görülür. Aort yetersizliği daha nadir bir belirti olup, karditliler arasında %13 oranında görülür. Romatizmal ateşte perikardite %10 oranında rastlanmaktadır. Kalp yetersizliğine romatizmal ateşli hastalarda %10 oranında rastlanır(45,46). Çalışmamızda da en sık %88 oranı ile mitral yetersizliğe rastlanmış olup, bunu %11 ile aort yetersizliği izledi. Perikardit ise %17 oranında bulundu. Karditli olguların %11'inde konjestif kalp yetersizliği gelişti. Kumar ve ark.(84)'ları kalp tutulumu olan ARA'li hastalardan aldıkları materyallerden yaptıkları histolojik çalışmalar sonucunda myokard ve endokardın monosit, nötrofiller ve lenfositler tarafından infiltrate edildiğini ve bu hücrelerin solunumsal patlama mekanizması ile artmış SOR ürettiklerini buldular. Çalışmamızdaki aktif karditli hastalarda bulunan yüksek SOR düzeyleri bu sonuçla uyumludur.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun ispatı açısından ASO titrasyonunun yüksek bulunması beklenir. Romatizmal ateşli hastaların %80'inde ASO titresi yükseldiği halde %20 hastada yükselme saptanmaz. ARA'in en sık görüldüğü ülkelerde beta hemolitik streptokok endemisi olduğu için bu konuda yanlış pozitif teşhis konma şansı yüksektir(45,46). Çalışmamızda 200'ün altında değere hiç rastlanmadı. Olguların %34'ünde 1200 ve üzerinde, %56'sında 800 ve üzerinde, %100'ünde de 200'ün üzerinde ASO değerleri bulundu. ASO yüksekliği SOR artışı ile paralel seyretti, fakat ASO düzeyleri SOR'ne göre daha erken normale döndü. Mikroorganizmaların kendileri Ag-Ab kompleksleri ile veya toksinleri ile kompleman sistemlerini klasik ya da alterne yoldan aktive edebilmektedirler. Kompleman sisteminin kemotaktik faktörü C_{5a}, PNL'lerin membranına bağlı NADPH-oksidaz enzimini aktive eder. Aktive PNL'ler normalde olduğundan 50 kat daha fazla oksijen alırlar. O₂⁻ ve H₂O₂ büyük miktarlarda oluşarak antimikrobik etki gösterirler. Bu durum solunumsal patlama olarak bilinir(83). Bu nedenle çalışmamızda ARA'li hastalarda A grubu beta hemolitik streptokoklara karşı oluşan yüksek ASO düzeylerinin SOR düzeyleri ile paralellik göstermesi anlamlıdır.

C-reaktif protein akut inflamasyonu göstermede oldukça duyarlı bir testtir. Anemi ve kalp yetmezliğinden etkilenmez. C- reaktif protein akut faz reaktanı olarak non-spesifik bir bulgudur. Genellikle başlangıçta 3 artı olarak artmış bulunur ve faaliyetin durmasını sedimantasyondan birkaç gün önce belirtir(45,46). Çalışmamızda da bir olgu hariç,CRP pozitif olup, başlangıçta %80'inde 3 artı olarak bulundu. CRP ve sedimantasyon gibi akut faz reaktanları ARA'li hastalarda artmaktadır. Zeller CRP ile monositlerin solunumsal patlama aktivitesinin arttığını göstermiştir. ARA'de monosit, nötrofil ve lenfosit

infiltrasyonu görüldüğünden, bu hücrelerin streptokoksik membran veya-karbonhidrat antijenleri ya da CRP tarafından uyarıldığı düşünülmektedir(84). Bizim çalışmamızda ARA'li hastaların CRP düzeylerinin bir olgu hariç hepsinde pozitif olması literatür ile uyumludur.

Kanda sedimantasyon aktif devrede çok hızlı olup genellikle 1 saatte 40mm'den daha hızlıdır. Konjestif kalp yetmezliği varsa çok hızlı olmayabilir. Hastalığın tedavisi bakımından da önemli bir kriter olan sedimantasyon akut dönemde, faaliyet hakkında bilgi verdiğinden düzelinceye kadar haftada bir olarak kontrol edilmelidir(45,46). Çalışmamızda olguların %78'inde sedimantasyon 1 saatte 40mm'den hızlı bulunmuş olup, 4. haftadaki kontrollerde sadece %13 olguda normalin üzerinde bulundu. Bizim çalışmamızda ARA'li hastaların akut faz reaktanı olan sedimantasyonun hepsinde yüksek olması beklenen bir bulgu olup, literatür bilgileri ile uyumludur.

EKG'de PR süresinin uzaması, yani 1.derecede A-V blok romatizmal ateşin aktivitesine ait bir minör belirtidir. Karditsizlerde de görülür. Karditi olan birinde bu bulgu ayrıca bir minör belirti olarak kabul edilmemelidir. Genellikle 5-15 yaşlarında görülen romatizmal ateşte taşikardi de bulunduğundan 0.16 saniye ve üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilir(46,81). Çalışmamızda sadece 2(%8) olguda PR uzaması vardı. Taşikardi ise 3(%13)'ünde vardı ve ilk birkaç gün içinde kayboldu.

Ateş olguların %53'ünde mevcut olup, birkaç gün içinde subfebril olur ve kaybolur. Bu bir enfeksiyon ateşi değildir(45,47). Çalışmamızda sadece bir olguda 38.5°C ateş bulundu ve tedavinin 4. gününde normale geldi.

Kardit dışında Major belirtilerin prognozu iyidir ve sekel bırakmadan iyileşir. Kardit olanlarda perikardit de sekel bırakmadan iyileşirken kalp yetersizliğine götürmüş olan myokarditin prognozu ciddidir. Kalp yetersizliği olanlarda mortalite %12dir Kapak tutulumunun ağırlığını radyolojik ve elektrokardiografik olarak I.Kalbi büyümeyenler II. Kalbi hafif ve orta derecede büyüyenler III. Kalbi ileri derecede büyüyenler diye üç bölüme ayırmada fayda vardır(45-47). Çalışmamızda sadece iki olguda kalp yetersizliği görüldü ve bunlardan biri kaybedildi. Kapak tutulumu olan karditli olguların 1'inde kalbin ileri derecede büyüdüğü, 2'sinde hafif veya orta derecede büyüdüğü ve geri kalanlarda kalbin büyümediği tesbit edildi. Husby G ve ark.(85)'nın kalp tutulumu olan ARA'li olgularda yaptıkları çalışmada ARA'in karakteristik miyokardial lezyonu olan Aschoff

nodülünü immünfloresan teknikle incelediler. Sonuçta bu lezyonun makrofaj topluluklarından meydana geldiğini ve myokardiumu infiltre eden bu fagositik hücrelerin artmış SOR üretimine neden olarak doku hasarını ortaya çıkardıklarını buldular. Bizim çalışmamızda karditli hastalarda saptanan yüksek SOR düzeylerinin valvüler hasarla bağlantılı olduğu düşünüldü. Takiplerimizde SOR düzeyinin düşmesi ile valvüler hasarların düzelmesi arasında paralellik görülmesi, bize endojen oksiradikal temizleyicilerinin zamanla SOR üretimini azalttığını ve böylece organ hasarlarının giderek düzeldiğini düşündürdü.

Tedavide romatizmal aktivite esnasında yatak istirahati şarttır. Tercih edilecek antienflamatuvar ilaç, bunun dozu ve süresi tartışma konusu olabilir. Artritlerde Aspirin, orta ve ağır karditlerde glikokortikoidler'in kullanılması genel olarak kabul edilir(47). Kalp yetersizliği olan bir karditli olguda prednizolon ve digoksin kullanıldı. Kalp yetersizliği olmayan bir karditli olguda aspirin ve prednizolon birlikte kullanılırken, diğer tüm olgularda ise yalnız başına aspirin kullanıldı. Vücutta oksidatif stres sonucu oluşan yağ asitleri oksidasyonu, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolunda; prostaglandinler(PG), tromboksan(Tx), kemotaksis ve enflamasyonu uyaran lökotrienleri(LT) oluşturur ve daha fazla SOR üretimini sağlar. SOR'leri araşidonik asit turnover'ini arttırarak LT'ler ve PG'lerde artışa neden olur. Glikokortikoidler lipid peroksidasyon inhibisyonu yaparak antioksidan etki gösterirler(83). Tedavide kullandığımız ilaçlardan salisilat ve steroidlerin araşidonik asit turnover'ini azalttığı bilinmektedir. Bu durum, çalışmamızda ARA'li hastalarımızda kullandığımız ilaçlardan salisilat ve steroidlerin başlangıçta çok yüksek olan SOR düzeylerinin zaman içinde giderek azalmasında ve dolayısı ile SOR'ne bağlı doku hasarının önlenmesinde rol oynadığını düşündürdü.

Romatizmal ateş streptokoksik farenjitin bir non-süpüratif komplikasyonudur ancak hastalığın patogenezi halen tam anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ARA için duyarlı bir populasyonun varlığını göstermektedir. ARA patogenezi insan dokularından kalp, eklem ve beyin dokusu antijenleriyle çapraz reaksiyon veren streptokokkal antijenlere artmış humoral ve hücrel immün cevabın rol oynayabileceği düşünülmektedir, ancak patogeneze yönelik bilgiler teorik olup, yeni araştırmalar devam etmektedir(45-47).

Kumar ve ark(84). ARA ve Romatizmal kalp hastalığı(RKH)'nın patogenezi kan monositleri ve nötrofillerinin ürettiği SOR'lerin rolünü araştırdılar. ARA ve RKH olanların

periferik kanlarındaki monosit ve nötrofillerin kalp çapraz antijenlerine maruz kaldıklarında artmış SOR ürettiğini ve myokardial hasarın sorumlusunun bu olabileceğini öne sürdüler. Bu çalışmanın sonuçları ARA ve Tekrarlayan romatizmal atak (TRA)'lı hastaların monosit ve nötrofillerinin kemiluminesensinin(CL) lateks, streptokoksik membran ve karbonhidrat antijenik uyarımı karşısında anlamlı bir şekilde arttığını, kronik RKH'larında ise anlamlı bir değişiklik gözlenmediğini gösterdi. Adı geçen araştırmacıların sonuçları ARA ve TRA'lılarda kan monosit ve nötrofillerinin kontrole kıyasla artmış SOR üretim kapasitesini göstermiş olup, myokardın kan monositleri ve nötrofilleri ile infiltre olarak artmış SOR ürettikleri ve bu olayın hastalığın patogenezinde önemli olduğu sonucuna vardılar. Bizim çalışmamızda ARA'li hastalarda plazma ROM değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması ve zaman içinde giderek azalmakla birlikte 3 ay sonra bile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre hâlâ yüksek olması, serbest radikallerin sellüler ve ekstrasellüler komponentleri hedef alarak doku hasarına yol açtığı tezi ile uyumlu bulunmuştur. Bu sonuç ARA'de aktif dönemde oksidatif strese maruz kaldığını ve bu dönemde antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kaldığını ve ARA etyopatogenezinde serbest radikallerin önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu.

Kumar ve ark(86).nın yaptığı başka bir çalışmada Romatizmal ateşli hastalarda oksijen serbest radikallerinin makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınımını araştırdılar. Çalışma boyunca TRA'lı hastalarda SOR salınımı diğer hasta gruplarındakinden anlamlı bir şekilde fazla bulundu. Bu hastalarda SOR salınımında 180. günde belirgin bir azalma oldu, ancak kronik RKH grubunda böyle bir değişiklik görülmedi. Bu çalışmanın sonuçları myokardı infiltre eden fagositik hücrelerin artmış SOR üretimi yoluyla kardiyak hasar verdiğini düşündürdü. Bu sonuçlar ARA'li hastaların, fagositik hücrelerinin uygun uyarılarla karşılaştıklarında belirgin şekilde artmış miktarlarda SOR salınımını ve kronik RKH'lı hastaların sessiz evresinde bile SOR salınımının sürdüğünü gösterdi. Bu çalışmada TRA'lı hastalarda streptokok membran antijenine karşı artmış sellüler reaktivite olduğu ve artmış SOR salınarak, en azından kısmen myokard hasarında rol oynadığı sonucuna varıldı. Bizim çalışmamızda ARA'li hastaların ROM değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda kardiyak tutulumu olan ve olmayanlar arasında ROM değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması başta myokard hasarı olmak üzere eklem hasarı, beyin hasarı ve diğer organ hasarlarında serbest oksijen radikallerinin rol oynadığını düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda da da tedavi sonrası

hastalığın inaktif dönemlerinde ROM değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek olması, hastalığın sessiz döneminde bile serbest oksijen radikal salınımının sürdüğünü düşündürdü. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu.

Kumar ve ark(87).’nın yaptığı başka bir çalışmada romatizmal ateşli hastaların monosit ve nötrofillerinde NADPH oksidaz enzim aktivitesini araştırdılar. NADPH oksidaz enzimi oksijen serbest radikallerinin üretiminde görev alır. ARA’li, kronik RKH’lı, ve normal kontrollerde NADPH oksidaz aktivitesi ölçüldü ve 15. gün, 3. ay, 6. Ayda takip çalışması yapıldı. Takipte ARA’li hastalarda enzimatik aktivitede belirgin bir düşme oldu, ancak kronik RKH olanlarda bu görülmedi. ARA’li hastalarda başvuru sırasında çok yüksek olan enzimatik aktivite 6 aylık evrede düştü ve kronik RKH’lı hastalarda görülen düzeylere indi. Çalışmanın sonuçları kronik RKH’lı hastalarda da enzimatik aktivitenin arttığını, SOR’lerin romatizmal aktiviteye ilişkin hiçbir klinik belirti olmayan sessiz devrelerde bile serbestleşmeyi sürdürdüğünü gösterdi.

Bu çalışmada NADPH oksidaz aktivitesi nötrofillerde monositlere göre fazla bulundu. Normalde istirahatdaki monosit ve nötrofiller normal subjelerinkinden daha fazla SOR üretmezler. Bu normal kontrol subjelerinde uyarılmamış monosit ve nötrofillerin NADPH oksidaz aktivitesinin düşük düzeyleri ile uyumlu bulundu. Bu çalışmada nötrofiller ARA’li hastalarda SOR üretme açısından daha yüksek kapasiteye sahiptirler sonucuna varıldı(87). Bizim çalışmamızda ARA’li hastalarda ilk başvuruda ölçülen çok yüksek ROM değerleri 3 ay sonraki kontrollerde azalmakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir. Bu da hastalığın tedavi sonrası sessiz devrelerinde bile serbest oksijen radikallerinin serbestleşmeyi sürdürdüğünü düşündürdü. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu.

Kumar ve ark(88).’nın yaptığı başka bir çalışmada ARA’li hastalarda SOR temizleyicileri ya da inhibitörlerinin rolünü, SOR ile reaksiyon verme kapasitelerini ölçerek ve sonuçları normal kontrollerle karşılaştırarak araştırdılar. Romatizmal aktivite gösteren hastaların, monositlerinde çalışma başlangıcında iodoasetat, CL cevabını %13 oranında inhibe etti, inhibisyon 15. günde %87, 90. günde %87, 180.günde %85 bulundu. Bu başlangıçta solunumsal patlamanın çok hızlı olması nedeniyle, iodoasetatın SOR’ni tümüyle inhibe edemediğini, 15, 90 ve 180. günlerde fagositik hücrelerin SOR üretiminin azaldığını ve aynı miktarda iodoasetat eklenmesi ile CL’in daha fazla inhibe edildiğini düşündürdü. Kronik romatizmal kalp hastalığı bulunanlarda SOR üretiminin iodoasetatla

engellenmesi TRA'ğı olan hastalarda gözlenenden belirgin bir şekilde yüksek idi ve CL cevap inhibisyon düzeyi de takip evresinde sabit bulundu. Normal kontrollerin monositlerinde maksimum CL inhibisyonu gözlemlendi; iodoasetat'la %96.5, süperoksit dizmutaz'la %91, sodyum benzoat'la %85.61, katalaz'la %70.9 ve mannitol'de %70.7, bulundu($p < 0.001$).

Kumar ve ark.(88)'nin bu çalışması, TRA'lı hastalarda monositler ve nötrofiller tarafından SOR üretimini ajanların hiçbirinin tamamen engelleyemediğini ve hastalığın akut fazında SOR'nin çok fazla miktarlarda üretildiğini düşündürdü. TRA'lı hastalarda CL cevabının engellenme düzeyinin, takip evresinde arttığı ve kronik romatizmal kalp hastalığı olanlardaki düzeyleri bulduğu görüldü. CL cevabının değişik ajanlarca engellenme düzeyi, kronik romatizmal kalp hastalığı olanlarda daha fazla olup, çalışma boyunca sabit bulundu. Kronik romatizmal kalp hastalığı olanlarda kemiluminesensin daha fazla inhibe olması, salınan SOR miktarının TRA'lı hastalardakinden az olmasına bağlandı.

Çalışmamızda ARA'lı hastaların ROM değerlerinin ilk başvuruda çok yüksek olması, hastalığın aktif döneminde oksidatif stresin çok fazla olduğunu ve antioksidan savunma sisteminin yetersiz kaldığını düşündürdü. Hastaların ROM değerlerinin tedavi boyunca ve sonrasında zaman içinde giderek azalması, 90. günde ölçülen değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre hâlâ yüksek olması, endojen oksiradikal temizleyicilerinin 3 aylık sürede yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

6. SONUÇ

Romatizmal ateş streptokoksik farenjitin bir non-süpüratif komplikasyonudur, ancak hastalığın patogenezi halen tam anlaşılamamıştır.

Araştırmada çocukluk çağı ARA olgularında serbest oksijen radikallerinin etyopatogeneze rolünün olup olmadığı, klink ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini denetlemek amacı ile plazma ROM değerleri incelenmiştir.

Aktif dönemde başvuran ilk tanı ARA olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma ROM değerlerinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Hasta grubunun 0. gün plazma ROM değerlerindeki artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken, 90. gün plazma ROM değerlerindeki artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Hasta grubunun 0, 15, 30 ve 90. günlerde bakılan plazma ROM değerlerinin dağılımı zaman içindeki değişim bakımından incelendiği zaman, hastalığın ilerleyen günlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca kardiyak tutulum olan ve olmayan olgular arasında ROM parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı da gözlenmiştir. ARA'de akut faz reaktanlarının yüksek seviyeleri ile ROM yüksekliği arasında paralellik bulunmuş olup, salisilat ve steroidle tedavi sonrası akut faz reaktanları kısa sürede normale dönerken, ROM değerleri 3 ay sonra bile hâlâ kontrol grubuna göre yüksek düzeylerde seyretmiştir. Bu da artmış SOR üretiminin uzun süre devam ettiğini ve endojen oksiradikal temizleyicilerin, artmış SOR üretimini inaktive etmekte yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

Plazma ROM değerlerinin ilk tanı alan aktif dönem ARA hastalarında yüksek bulunması, zaman içinde giderek azalmakla birlikte hastalığın inaktif döneminde de halen yüksek olması bu hastalığın etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin önemli rolü olduğunu düşündürmüştür.

SOR'lerinin özellikle kardiyak hasarın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğunun netleşmesi ve yeni tedavi yaklaşımları için daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmaların gerektiği vurgulanmalıdır.

7. ÖZET

Bu çalışmada çocukluk çağında Akut Romatizmal Ateş (ARA) etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü ve klinik bulgularla ilişkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardioloji Ünitesinde 1996 ile 1997 yılları arasında yaptık. 5 ile 15 yaşlarında 23 hasta ve 25 sağlam çocuk araştırmaya dahil edildi. Hastaların 17'sinde kardit gözlendi. ROM düzeyleri tanı anında ve daha sonra da periyodik olarak belirlendi. Serbest oksijen radikalleri ve ürünleri dROM kiti (d-ROMs test, Diacron s.r.l. Diagnostics Division, Via Zircone n.8-58100 Grosseto-İtaly) kullanılarak ve kolorimetrik olarak ölçüldü.

Tanı anındaki plazma ROM düzeyi kontrol grubundaki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($P<0.05$). 15, 30 ve 90. günlerde plazma ROM düzeylerinin giderek azaldığını gözledik. Karditi olmayanlarla kıyaslandığında karditli hastaların plazma ROM düzeyleri istatistik olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Anlamlı olmamakla birlikte, 90. günde plazma ROM düzeyi hâlâ yüksekti.

Biz bu çalışmada serbest oksijen radikallerinin ARA etyopatogenezinde önemli bir rol oynadıkları sonucuna vardık.

8. SUMMARY

In this study the role of oxygen free radicals in the etiopathogenesis of Acute Rheumatic Fever (ARF) in childhood and its relationship between the clinical findings were investigated.

We conducted this study in the Department of Pediatric Cardiology in Selçuk University, Faculty of Medicine, from 1996 to 1997. Twenty three patients with an age range of 5 to 15 years and 25 healthy children were included. Carditis was observed in 17 of the patients. The ROM levels were determined at the time of diagnosis and periodically after than. Oxygen free radicals and its products were measured colorimetrically using dROM's kit (d-ROMs test, Diacron s.r.l. Diagnostics Division, Via Zircone n.8-58100 Grosseto-Italy).

The plasma ROM level at the time of diagnosis compared to that of control group was found statistically significant ($P<0.05$). We observed a progressive decrease in plasma ROM levels at days 15, 30 and 90. The patients with carditis didn't have statistically different plasma ROM levels compared to the patients without carditis. The plasma ROM level at day 90 was still higher, though insignificant, than that of the control group.

In this study, we conclude that the oxygen free radicals may play an important role in the etiopathogenesis of ARF.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmalarımnda beni yönlendiren; Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı, değerli hocam, Sayın Prof. Dr. İbrahim ERKUL'a, tezimin hazırlanmasında değerli yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bülent ORAN'a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sevim KARAASLAN, Sayın Prof. Dr. Ümran ÇALIŞKAN, Sayın Prof. Dr. Haluk YAVUZ, Sayın Doç. Dr. Hasan KOÇ, Sayın Doç. Dr. Ahmet ÖZEL, Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail REİSLİ, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kürşat AYDIN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarımnda bana katkılarını esirgemeyen Sayın Dr. Mustafa ARICAN, SÜTF Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Sait BODUR, Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvar Sorumlusu Sayın Dr. Hüsamettin VATANSEV, Sayın Dr. Fatih GÜLTEKİN ve Şişli Etfal Hastanesi'nden Sayın Dr. Ayşe PALANDUZ'a teşekkürlerimi ifade etmek istiyorum.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tez çalışmalarımnda yardımcı olan Sayın Hüseyin YAVUZ ve SÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın değerli personeline de ayrıca minnetlerimi ifadeyi bir borç bilirim.

8. KAYNAKLAR

1. Piaro M. Streptococci and rheumatic fever: a review. *N Z Med J* 1984; 97 : 629-634.
2. Sanyal SK. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood. Historical perspective and a global overview. *Indian Pediatr* 1987; 24: 275-294.
3. Cheadle WB. Harvean lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet* 1989; 1:821-32.
4. Afanas'ev IUI, Kadyrova RT , lasdovski VV. HLA associated immunological mechanisms in rheumatic affection of the myocardium. *Ter Arkh* 1995;67:67-9.
5. Geraldina C. Coincidence of acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis. *J Rheumatol* 1985; 12: 587-589.
6. Senitzer D, Freimer EH: Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of rheumatic fever. *Rev Inf Dis* 1984; 6: 832-839.
7. Mason T, Fisher M, Kujala G. Acute rheumatic fever in Northern Italy. *J Pediatr* 1989; 114: 334-345.
8. Bonora G, Rogari P, Acerbi L, et al. Outbreak of acute rheumatic fever in Northern Italy. *J Pediatr* 1989; 114: 334-345.
9. Vald ER, Rashefsky B, Fiedt C. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and the tri-state area. *Pediatrics* 1987; 80: 371-374.
10. Stollerman GH. Rheumatic and heritable connective tissue diseases of the cardiovascular system. Rheumatic disease, rheumatic fever. In: Braunwald E (ed), *Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1706-1717.
11. Kaplan MH, Suchy ML. Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. II. Cross reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strains of group A streptococci. *J Exp Med* 1964; 119: 643-650.
12. Bisno AL. Streptococcus pyogenes and Streptococcal pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practise of Infectious Diseases*. 4th Ed. New York: Churchill-Livingstone 1995: 1786-1799.
- — — 13. Aktaş F, Ulutan F, Usta D, Sultan N. Boğaz kültürlerinde beta hemolitik streptokoklar: Enfeksiyon mu, taşıyıcılık mı? *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1990; 20(1-2): 52-56.
14. Stollerman GH. Rheumatic fever and streptococcal infection. In: Stollerman GH. (ed). New York: Grune and Stratton. 1975; 104.
15. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever: new insights into an old disease. *Bull Rheum Dis* 1993; 42:5-7.
16. Bergner-Rabinowitz S, Fleiderman S. The new streptozyme test for streptococcal antibodies. Studies in the value of this multipl antigens test in glomerulonephritis, acute pharyngitis and acute rheumatic fever. *Clin Pediatr* 1975;14: 804.
17. Wannamaker LW. Serum antibodies to streptococci in rheumatic fever, glomerulonephritis and chorea. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig* 1970:214-331.

18. Mc Carty M. The immun response in rheumatic fever. In: Thomas L (ed): Rheumatic Fever. Minneapolis, University of Minnesato Press, 1952:136.
19. Fischetti VA. Streptococcal M protein. *Sci Am* 1991; 264: 58-65.
20. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *An Engl J Med* 1991; 325: 783-93.
21. Bessen DE, Sotir CM, Readdy TL, Hollingshead SK. Genetic correlates of throat and skin isolates of group A streptococci. *J Infect Dis* 1996; 173: 896-900.
22. Martin DR. Streptococcal infections: rheumatogenic streptococci reconsidered. *N Z Med J* 1988; 101: 394-6.
23. Martin DR, VossLM, Walker SJ, Lennon D. Acute rheumatic fever in Auckland. New Zealand: spectrum of associated group A streptococci different from expected. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 295-300.
24. Relf WA, Martin DR, Sriprakash KS. Identification of sequence types among the M-nontypable group A streptococci. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 3190-4.
25. Beachey EH. Binding of group A streptococci to human oral mucosal cells by lipoteichoic acid. *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 285-92.
26. Beachey EH, Ofek I. Epithelial cell binding of group A streptococci by lipoteichoic acid on fembrial denuded of M protein. *Trans Assoc Am Physicians* 1980; 34: 178-9.
27. Selinger DS, JulieN, Reed WP, Williams RC Jr. Adherence of group A streptococci to pharyngeal cells, a role in the pathogenesis of rheumatic fever. *Science* 1978; 201: 455-7.
28. Courtney HS, Dale JB, Hasty DI. Differential effects of the streptococcal fibronectin-binding protein, FBP54, on adhesion of group A streptococci to human buccal cells and HEp-2 tissue culture cells. *Infect Immun* 1996; 64: 2415-9.
29. Patorroyo ME, Winchester A, Vejerano A, et al. Association of a B cell allo antigen with susceptibility to rheumatic fever *Nature* 1979; 278: 173-4.
30. Gray ED, Regelman WE, Abdin Z, et al. Compartmentalization of cells bearing "rheumatic" cell surface antigens in peripheral blood and tonsils in rheumatic heart disease. *J Infect Dis* 1987; 155: 247-52.
31. Kaplan MH, Bolande R, Rakita L, Blair J. Presence of bound immunoglobulin and complement in the myocardium in acute rheumatic fever. *N Eng J Med* 1964; 271: 637-45.
32. Zabriskie JB, Freimer EH. An immunologic relationship between the group A streptococcus and mammalian muscle. *J Exp Med* 1966; 124: 661-8.
33. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin Z, Williams RC Jr. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144: 1094-110.
34. Kaplan EL, Johnson DR, Cleary PP. Group A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid 1980. *J Infect Dis* 1989; 159: 101-3.

35. Marcon MJ, Hribar MM, Hosier D. Occurrence of mucoid M-18 *Streptococcus pyogenes* in a central Ohio pediatric population. *J Clin Microbiol* 1988;26: 1539-42.
36. Bronze MS, Dale JB. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci* 1996; 311:41-54.
37. Dudding BA, Ayoub EM. Persistence of group A antibody in patients with rheumatic valvular disease. *J Exp Med* 1968; 128: 1081-98.
38. Appleton RS, Victorica BE, Tamer D Ayoub E. Specificity of persistence of antibody to the streptococcal group A carbohydrate in rheumatic valvular disease. *J Lab Clin Med* 1985;105:114-9.
39. Salvadori LG, Blake MS, Mc Carty M, Tai JY, Zabriskie JB. Group A *Streptococcus*-liposome ELISA antibody titers to group A polysaccharide and opsonophagocytic capabilities of the antibodies. *J Infect Dis* 1995; 171: 593-600.
40. Van de Rijn I. Structure and immunochemistry of the group A streptococcal membranes. In: Read SE, Zabriskie JB, eds. *Streptococcal disease and the immune response*. New York Academic Press, 1980: 161-76.
41. Dale JB, Simpson W, Ofek I, Beachey EH. Blastogenic response of human lymphocytes to structurally defined polypeptide fragments of streptococcal M protein. *J Immunol* 1981; 126: 1499-504.
42. Watanabe-Ohnishi R, Aelion J, LeGroz L, et al. Characterization of unique human TCR VB specificities for a family of streptococcal superantigens represented by rheumatogenic serotypes of M protein. *J Immunol* 1994; 22: 2066-72.
43. Abbott WG, Skinner MA, Voss L, et al. Repertoire of transcribed peripheral blood T-cell receptor beta chain variable region genes in acute rheumatic fever. *Infect Immun* 1996; 64: 2842-5.
44. Lydyard P, Grossi C. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. London: Mosby, 1996: 2-5.
45. Garson A, Bricker JT. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology Philadelphia Vol II* 1990: 1485-1501.
46. Fyler DC. Rheumatic fever. In: Fyler CD, ed. *Nadas Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc 1992: 305-18.
47. Kaplan EL: Rheumatic fever. In: *Nelson Textbook of Pediatrics* 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:754-760.
48. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease. *Am J Med* 91 (suppl 3C) 1991;14S-22S.
49. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet* 1994;344:721-724.
50. Menache P, Piwnica A: Free Radicals and Myocardial Protection: A Surgical View point. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 939-945,
51. Jacques L, Goy J, Rozensztajn L, et al: Lipid Peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Chim Acta*. 1996: 119-126.

52. Cheeseman KH and Slater TF (1993) An Introduction to Free Radical Biochemistry. Br Med Bull 49(3):481-493.
53. Lunec J and Blake. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. In: "The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease" Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, Denman AM (eds) Balliere Tindall London 1990:189-212.
54. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. Ann Int Med 1980;93: 480-489.
55. Halliwell B ve Gutteridge JMC. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: An Overview. Methods in Enzymology 1990; 186:1-85.
56. Weiss SJ and LoBuglio AF. Phagocyte-Generated Oxygen Metabolites and Cellular Injury. Lab Invest 1982; 47(1):5-18.
57. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. The New Eng J Med 1978;298(12):659-668.
58. Bast A, Haenen GRMM and Doelman CJA Oxidants and Antioxidants: State of the Art. Am J Med 1991;;2-13.
59. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları Konya: 1995:1-41.
60. Sies H Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application. Am J Med 1991; 31-38.
61. Freeman BA and Crapo JD. Free Radicals and Tissue Injury. Lab Invest 1982; 47(5):412-426.
62. Babior BM. Oxidants from Phagocytes: Agents of Defense and Destruction. Blood 1984; 64(5):959-966.
63. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ and Blake DR. Free Radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. Br Med Bull 1993;49(3):506-522.
64. Youssef AAR and Baron DN. Leukocyte superoxide dismutase in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1983; 42:558-562.
65. Rahman I and Nath N. Glutathion and its redox sistem, superoxide anion and superoxide dismutases of polymorphonuclear leukocytes in essential hypertension. Indian J Med Res 1988; 88:64-70.
66. Wong GHW and Goeddel DV. Induction of Manganous Superoxide Dismutase by Tumor Necrosis Factor: Possible Protective Mechanism. Science 1988; 242:941-943.
67. Ansari KA, Kaplan E and Shoeman D. Age-Related Changes in Lipid Peroxidation and Protective Enzymes in the Central Nervous System. Growth Development and Aging 1989;53:117-121.
68. Doğan P, Soyuer Ü and Tanrıkulu G. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activity in polymorphonuclear leukocytes, and serum ceruloplasmin and copper levels, in psoriasis. Br J Dermatol 1989; 120:239-244.

69. Niwa Y, Ishimoto K and Kanoh T. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: Correlation with age and possible predictor of longevity. *Blood* 1990;76(4):835-841.
70. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-412.
71. Pronai L, Ichikawa Y, Nakazawa H and Arimori S. Enhanced superoxide generation and the decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behçet's disease-effects of colchicine. *Clin Exp Rheum* 1991; 9:227-233.
72. Piotrowski JJ, Hunter GC, Eskelson CD, Dubick MA and Bernhard VM. Evidence for Lipid Peroxidation in Atherosclerosis. *Life Sciences* 1990; 46:715-721.
73. Halliwell B ve Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *The Lancet* 1984; 23:1396-1397.
74. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Scien* 1991;48:301-309.
75. Jialal I and Devaraj S. Low Density Lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clin Chem* 1996; 42(4):498-506.
76. Packer L, Landvik S. Vitamin E in biological systems. *Antioxidants in therapy and preventive medicine* 1990; 262: 93-103.
77. Isbir T. Antioksidan sistemler. *Endotel, İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, İzmir Ekim* 1994; 92-98.
78. Vural S, Çetin ET, Tuzlacı U ve ark. *Klinik Teşhiste Laboratuvar*. İstanbul: Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayi, 1986: 11.106.
79. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı 2. Baskı*. İzmir: Barış Yayınları, 1995: 330-332.
80. Akgül A. *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri* Ankara: Yök Matbaası 1997.
81. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of Acute Rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994; 124:9-16.
82. Onat T, Ahunbay G: Akut Romatizmal Ateş. *İstanbul Çocuk Kliniği Ocak*, Mart 1975; 2(1) ayrı baskı.
83. Powell R. J: Effect of oxygen free radical scavengers on survival in sepsis. *The Am Surgeon* 1991;57:86-88.
84. Kumar V, Ganguly NK. Role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22(6) : 645 - 51.
85. Husby G, Arora R. Immunofluorescence studies of florid rheumatic Aschoff lesions. *Arthritis and Rheumatism* 1996;29:2.
86. Kumar V, Ganguly NK. Release of oxygen free radicals by macrophages and neutrophils in patients with rheumatic fever. *European Heart Journal* vol 2. 1991: 163-165.

87. Kumar V, Ganguly NK. NADPH oxidase activity in the monocytes and neutrophils of patients with rheumatic fever. *Cardioscience* vol 2. 1991:93.

88. Kumar V, Ganguly NK. Action of oxygen free radical scavengers and inhibitors on the chemiluminescence response of monocytes and neutrophils in rheumatic fever. *Cardioscience* Vol 4. 1993: 171-175.

