

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI ALAN HASTALARDA
TLR-2 GENİNDE Arg753Gln ve Arg677Trp POLİMORFİZMİ

Dr. Selver KÖYLÜOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: 7100
Tasnif no: 47/444/1100/2009

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selda HİZEL BÜLBÜL

KIRIKKALE
2009

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01.06.2009

Prof. Dr. SELDA HIZEL BÜLBÜL
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. DİDEM ALİFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Üye

Prof. Dr. M.CÜNEYT ENSARİ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Üye

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanma sürecinde büyük katkısı olan, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen hocam sayın Prof.Dr. Selda Hızel Bülbül'e, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük emekleri olan hocalarım sayın Prof.Dr. Didem Aliefendioğlu, Prof.Dr. Cüneyt Ensari, Doç.Dr. Olcay Evliyaoğlu, Yrd.Doç.Dr. Fulya Demirçeken, Yrd.Doç.Dr. Cihat Şanlı'ya, buradan ayrılmış olsalarda eğitimimde büyük katkıları olan Dr. Meryem Albayrak ve Dr. Emine Mısırlıoğlu'na teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Kardiyoloji Bilim Dalının tüm imkanlarından yararlanma fırsatı veren sayın Prof.Dr. Rana Olguntürk'e, tezimin laboratuvar çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesi sayın Dr. Derya Beyza Sayın'a, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı öğretim üyeleri Dr.Ali Dursun ve Dr.Rıza Köksal Özgül'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca kader ortaklığı yaptığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgi ve ilgilerini her zaman hissettiren sevgili annem ve babama teşekkür ederim.

Birçok zorluğu atlatırken sevgi ve desteğini hiç eksiltmeden hemen yanı başımda olan sevgili eşim Eser Köylüoğlu'na teşekkür ederim.

ÖZET

Köylüoğlu S., Akut Romatizmal Ateş Tanısı Alan Hastalarda TLR-2 Geninde Arg753Gln ve Arg677Trp Polimorfizmi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2009.

Akut romatizmal ateş; A grubu beta hemolitik streptokoka bağlı tonsillofarenjitin 2-3 haftalık latent periyodu takiben gelişen süpüratif olmayan bir sekeldir. Toll-like reseptörler (TLR), çok hücreli organizmalarda yabancı mikrobiyal hücre ürünlerini organizmanın savunma cevabına sunan sensörlerdir. Bu çalışmada akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarda doğal immün sistemin bir parçası olan ve Gram pozitif bakterilere karşı konak savunmasında rol alan TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerinin varlığını araştırdık. Çalışmaya akut romatizmal ateş tanısı alan ve tanı anında yaş ortalaması $11,4 \pm 2,1$ yıl olan 68 hasta [38'i kız (%55,9), 30'u erkek (%44,1)] ve yaş ortalaması $13,06 \pm 3,85$ yıl olan 75 sağlıklı kontrol [39'u kız (%52), 36'sı erkek (%48)] alındı. Hasta ve kontrol grubundan 5cc'lik tam kan örnekleri etilendiamin tetrasasetik asitli (EDTA) tüplere alındı. Kanlardan DNA izolasyonu yapıldıktan sonra genotipleme için PCR yöntemi ve TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerinin belirlenmesi için Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) metodu kullanıldı. Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS programında analiz edilerek $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Hastaların 3'ü (%4,4) Arg753Gln genotipine, 1'i (%1,5) Gln753Gln genotipine sahip iken kontrol grubunda Arg753Gln polimorfizmine rastlanmadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda Arg677Trp polimorfizmine rastlanmazken kontrol grubunun 2'si (%2,7) Trp677Trp genotipine sahipti ($p > 0.05$). Sonuç olarak akut romatizmal ateş geçiren hastalar ve sağlıklı kontroller arasında TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerini taşımaları yönünden fark yoktu. Bu polimorfizmlerin akut romatizmal ateş hastalığı geçirip geçirmeme üzerine bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz. Çalışmamız akut romatizmal ateşin patogenezi araştıran çalışmalara katkıda bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Akut romatizmal ateş, toll-like reseptörler, TLR-2, gen polimorfizmi, çocuk

ABSTRACT

Köylüoğlu S., The Arg753Gln and Arg677Trp Polymorphism of TLR-2 Gene in Patients With Acute Rheumatic Fever, Kırıkkale University Faculty of Medicine Department of Pediatrics. Speciality Thesis, Kırıkkale 2009.

Acute rheumatic fever is a non-suppurative complication of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis that seen after 2-3 weeks after latent period. Toll like receptors are sensors of foreign microbial cell products to the host defence systems in multicellular organisms. We investigated Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms in TLR-2 gene that is component of innate immune system and play roles in host defence responses against gram positive bacterias in acute rheumatic fever patients. 68 patients having acute rheumatic fever and with median age of $11,4 \pm 2,1$ years [38 female (%55,9), 30 male (%44,1)] and 75 healthy controls with median age of $13,06 \pm 3,85$ years [39 female (%52), 36 male (%48)] were included to the study. 5ml whole blood samples were taken from all patients and control group into ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) containing tubes. After DNA isolation from samples, genotyping was performed with PCR technique and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) method was used to determine Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms in TLR-2 gene. Results were analysed by using SPSS program and $p < 0.05$ values are accepted as statistically significant.

While 3 patients (%4,4) had Arg753Gln genotype, 1 patient (%1,5) had Gln753Gln genotype, no Arg753Gln polymorphism was determined in control group ($p > 0.05$). While there was no Arg677Trp polymorphism in patient group, 2 (%2,7) of control group members had Trp677Trp genotype ($p > 0.05$). In conclusion, there was no differences in Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms of TLR-2 gene between control and patients with acute rheumatic fever. It is possible to say that these polymorphisms have no affect on having acute rheumatic fever. Our study provided additional informations to the studies concerning acute rheumatic fever pathogenesis.

Keywords: Acute rheumatic fever, toll like receptors, TLR-2, genetic polymorphism, child

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v-vi
İNGİLİZCE ÖZET	vii-viii
İÇİNDEKİLER	ix-x
KISALTMALAR	xi-xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-43
2.1. Akut Romatizmal Ateş	3-30
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3-5
2.1.3. Patogenez	5-10
2.1.4. Patolojik Değişiklikler	10-13
2.1.5. Klinik Bulgular	13-23
2.1.6. Tanı	23-24
2.1.7. Tedavi	24-26
2.1.8. Korunma	27-29
2.1.9. Prognoz	29-30
2.2. Toll-like Reseptörler	30-37
2.3. Genetik Polimorfizm	37-43
2.3.1. DNA	37
2.3.2. Toplumda Genlerin Dağılımı	37-38
2.3.3. Gen Mutasyonu	38-39
2.3.4. Mutasyonların Moleküler Temeli ve Belirlenmesi	39
2.3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	39-40
2.3.6. Restriction Length Fragment Polymorphism (RLFP) ve Restriksiyon Enzimleri	40-42
2.3.7. Tek nükleotid polimorfizmi 'Single nucleotide polymorphisms'	42-43

GEREÇ ve YÖNTEM	44-50
3.1.Araştırma Grubu ve Yöntem	44-45
3.2.Labotatuvar Çalışması	45-49
3.2.1.Örneklerin Alınması ve Çalıştırılması	45
3.2.2.Genomik DNA Saflaştırılması	45
3.2.3.TLR-2 Geninde Arg753Gln Polimorfizminin Çalışılması	46-48
3.2.4.TLR-2 Geninde Arg677Trp Polimorfizminin Çalışılması	48-49
3.3.İstatistiksel Analiz	49-50
BULGULAR	51-64
4.1.Demografik Özellikler	51-56
4.2.ARA Bulguları	56-61
4.3.TLR-2 Geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmi ile ilgili bulgular	61-64
TARTIŞMA	65-78
5.1.Akut Romatizmal Ateş	65-73
5.1.1.Akut Romatizmal Ateş Epidemiyolojisi	65-69
5.1.2.Akut Eklem Romatizması Kliniği	69-73
5.2. TLR-2 Geninde Arg753Gln ve Arg677Trp Polimorfizmi	74-78
SONUÇLAR	79-81
KAYNAKLAR	82-90
EK-1 AKUT ROMATİZMAL ATEŞ DEĞERLENDİRME FORMU	91-93

KISALTMALAR

- ARA** : Akut Romatizmal Ateş
- HLA** : Human Leucocyte Antigens (İnsan lökosit antijenleri)
- RKH** : Romatizmal Kalp Hastalığı
- TLR** : Toll-like Reseptör
- AGBHS** : A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
- ÜSYE** : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
- TGF- β 1** : Transforme Edici Büyüme Faktörü
- AGN** : Akut Glomerülonefrit
- ASO** : Antistreptolizin O
- PANDAS**: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar)
- EKG** : Elektrokardiyografi
- EKO** : Ekokardiyografi
- SLE** : Sistemik Lupus Eritamatozis
- ESH** : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- CRP** : C-Reaktif Protein
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- antiDNaz B** : Antideoksiribonükleaz B
- antiNADaz**: Antinikotinamid adenin dinükleotidaz
- AHA** : Amerikan Kalp Derneği
- PMNL** : Polimorfonükleer Lökositler
- PAMP** : Patojen ile ilişkili Moleküler Paternler
- PRRs** : Pattern-recognition Receptors
- NF- κ B** : Nükleer Faktör κ B
- TNF- α** : Tümör Nekrozis Faktör- α
- MyD88**: Myeloid differentiation primary response gene 88
- LPS** : Lipopolisakkarit
- PCR** : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- RLFP** : Restriction Length Fragment Polymorphism
- SNP** : Single Nucleotide Polymorphism

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. A grubu beta hemolitik streptokok hücre yapısı ve virülans faktörleri	7
2.2. Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) Patogenezi	10
2.3. TLR Sinyal Yolu	35
2.4. Restriction Fragment Lengt Polimorphism Belirlenmesi	42
4.1. Grupların cinsiyete göre dağılımı	51
4.2. Grupların kardeş sayılarının dağılımı	54
4.3. Hasta ve kontrol grubunun bir yılda ÜSYE geçirme sıklıklarına göre dağılımı	56
4.4. Hastalığın mevsimlere göre görülme sıklığı	56
4.5. Hastaların klinik bulgulara göre dağılımı	58
4.6. Hasta grubunda artiritin tutulan eklemlere göre dağılımı	58
4.7. Hastalarda mevcut diğer klinik bulguların dağılımı	60
4.8. Hasta grubunun TLR2 geninde Arg753Gln genotip dağılımı	62
4.9. Hasta grubunun TLR2 geninde Arg753Gln polimorfizminde Arginin ve Glutamin allel frekansı	63
4.10. Kontrol grubunun TLR2 geninde Arg677Trp polimorfizminde Arginin ve Triptofan allel frekansı	64

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Güncelleştirilmiş Jones Kriterleri	14
2.2. Miyokarditlerin Histolojik Tanısında Dallas Kriterleri	16
2.3. Akut Romatizmal Ateş Tanısı	24
2.4. Akut Romatizmal Ateşte Birincil Korunma	28
2.5. Akut Romatizmal Ateşte İkincil Korunma	29
2.6. Toll Like Reseptörler ve Ligandları	36
2.7. Bir Popülasyondaki allel dağılımı ve fekansları	38
4.1. Hasta grubunun tanı anındaki yaş ortalaması	52
4.2. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı	53
4.3. Olguların yaş gruplarına göre devam etmekte oldukları okullara göre dağılımı	54
4.4. Grupların anne ve baba eğitim durumları	55
4.5. Hastaların klinik bulgulara göre dağılımı	57
4.6. Hasta grubunda artiritin tutulan eklemlere göre dağılımı	58
4.7. Hastalarda mevcut diğer klinik bulguların dağılımı	59
4.8. Hastaların laboratuvar bulguları	60
4.9. Hastaların laboratuvar bulgularına göre dağılımı	61
4.10. ARA hastaları ve sağlıklı kontrollerde TLR2 geninde Arg753Gln genotip dağılımı ve allel frekansı	62
4.11. ARA hastaları ve sağlıklı kontrollerde TLR2 geninde Arg677Trp genotip dağılımı ve allel frekansı	64

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA); özellikle kalp, eklemler, beyin, cilt ve ciltaltı dokusunun etkilendiği, birçok sistemi tutan otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Genç yetişkinlerde ve çocuklarda kazanılmış kalp hastalıklarının en yaygın nedenidir (1). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansı azalmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (2).

Streptokok virulansı, duyarlı kişi ve doku hasarı ARA patogenezinde önemli rol oynar. ARA'lı hastaların lenfositlerinde spesifik B-hücre alloantijenleri tanımlanmış, hastaların %99'unda spesifik monoklonal antikorlar saptanmıştır. İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile yapılan çalışmalarda HLA DR2 ve DR4 pozitif olan kişilerin hastalığa daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; HLA DR3, DR7, B16; HLA A10, HLA B35 ve HLA A2, DR4 ile hastalık gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir (3).

ARA ve Romatizmal Kalp Hastalığı'nda (RKH) genetik yatkınlığını açıklamak için yapılan çalışmalarda insan lökosit antijeni (HLA)-B27, HLA-DR antijenleri ve transforming growth faktör- β 1 gen polimorfizmleri de tanımlanmıştır (4).

Son yapılan çalışmalarda bakterilerin hücre duvarı komponentlerinin toll-like reseptörler tarafından fark edildiği açıklanmıştır. Toll-like reseptörler, çok hücreli organizmalarda yabancı mikrobiyal hücre ürünlerini organizmanın savunma cevabına sunan sensörlerdir. Fagositik hücrelerde (özellikle makrofajlar), dendritik hücrelerde ve epitel hücrelerinde bulunan reseptörlerdir (5).

TLR-2 geninden yoksun farelerin gram pozitif bakterilerle enfekte olmaya daha yatkın olduğu görülmüş, TLR-4, TLR-5, ve IRAK-4'de saptanan bazı polimorfizmlerin hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında TLR-2 geninde polimorfizmlerin olmasının A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu gibi

enfeksiyonlara yatkınlığa sebep olabileceği düşünölebilir. ARA'li hastalarda bu polimorfizmlerin belirlenmesi, risk değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir (6).

Bu çalışmada, akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarda TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerinin varlığını araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

2.1.1.Tanım

Akut romatizmal ateş; birçok sistemi tutan otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. A grubu beta hemolitik streptokoka (AGBHS) bağlı tonsillofarenjitin 2-3 haftalık latent periyodu takiben gelişen süpüratif olmayan bir sekelidir. Hastalık kalp, eklem, santral sinir sistemi, kan damarları ve subkutan dokuyu tutar (7,8). 5-30 yaş grubunda en sık görülen kalp hastalığıdır. 45 yaş altındaki kardiyak nedenlere bağlı ölümlerde romatizmal kalp hastalığı en sık görülen nedendir. Bütün yaşlarda kalp hastalıklarının %25-40 nedeni romatizmal kalp hastalığıdır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Gelişmiş ülkelerde hastalığın prevalansındaki azalmaya karşın gelişmekte olan ülkelerde hala önemini sürdürmektedir. Her yıl 10-20 milyon yeni olgunun görüldüğü tahmin edilmektedir (10). ARA insidansı 19. yüzyılda 250/100.000 gibi oldukça yüksek iken, 20. yüzyılın başlarından itibaren azalmaya başlamış ve bu azalma II. Dünya Savaşı yıllarında görülen geçici bir artışın dışında 1985'lere kadar devam etmiştir (11). Gelişmiş ülkelerde insidans 0,28-1,88/100.000 oranına kadar gerilemiştir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 19. yüzyıl başında yıllık insidans 100-200/100.000, 1940'da 50/100.000 iken 1980'lerin başında bazı eyaletlerde 0,5/100.000'lere kadar gerilemiştir (12). Ülkemizde Ocak 1993 – Ocak 1999 tarihleri arasında Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada romatizmal ateş insidansı %0,032 olarak bulunmuştur. Olguntürk ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı 4086 okul çocuğunu içeren çalışmada da romatizmal kalp hastalığı kümülatif prevalansının 1000'de 3,7 olduğu belirtilmiştir. 1975 yılına göre hastalığın ülkemiz koşulları içinde 9-10 kat azaldığı gösterilmiştir (13).

Geçtiğimiz son 30 yılda ABD, Avrupa, Japonya ve Hong-Kong gibi gelişmiş ülkelerde ARA ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) azalırken, gelişmekte olan ülkelerde RKH halen çocuklarda, gençlerde ve aynı zamanda ilk 5 dekata kadar kalp-damar kaynaklı ölümlerin en önemli nedenidir.

ARA insidansında azalma ve RKH prevalansının azalması ekonomik şartların iyileştirilmesi, okul ve evlerde kalabalığın azaltılması, tıbbi bakım gibi önlemler, streptokok farenjiti tedavisinde antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlere bağlanmıştır(14).

ARA sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda yüksek oranda görülür. Kalabalık aileler de ARA sıklığının artmasına neden olur. Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının en yaygın olduğu 5-15 yaşları arası ARA sıklığıdır. 3 yaşından önce ve 15 yaşından sonra ilk atağının ortaya çıkması nadirdir (15). ARA her iki cinste aynı sıklıkta görülürken, kız çocuklarda korea daha sık görülür. Cinsiyet farkı kapak lezyonları için de söz konusudur. Mitral kapak tutulumu kızlarda, aort kapak tutulumu ise erkeklerde daha fazla görülmektedir (16). ARA olguları özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarının (ÜSYE) sık görüldüğü kış sonu, ilkbahar başında ve ılıman iklimlerde daha sık görülmektedir. Olguların % 10 kadarında aile öyküsü vardır. İkizlerde yapılan çalışmalarda, monozigot ikizlerde ARA oranı ve klinik bulguların benzerliği, dizigot olanlara göre daha fazla birliktelik göstermektedir (17). ARA hastalarında doku antijenleri daha önce çalışılmış, farklı ülke ve toplumlarda farklı HLA grupları ile ilişki bildirilmiştir (18). HLA DR4, 2, 1, 3, 7 ile HLADW10, DRW53 bulunanların ARA'ya daha yatkın olduğu ülkemiz koşulları için bildirilmiştir (19). Son yıllarda immünglobülin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1), Toll-like reseptör ve immünglobülin genlerinin polimorfizmi gibi etmenlerle birliktelikten söz edilmektedir (6,20). Üzerinde

durulan önemli bir etmen B hücre alloantijenleridir. D8/17 alloantijeninin varlığı ile ARA arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (21).

ARA gelişmesinde ana risk faktörü AGBHS ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. AGBHS ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ARA gelişme oranı, tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş olgularda yaklaşık % 3'dür (15,22).

Bazı A grubu streptokok tipleri (örneğin, tip 12 ve 49) nefritojendir ve bunlarla oluşan enfeksiyondan sonra akut glomerülo nefrit (AGN) gelişme olasılığı yüksektir. AGN hem streptokoksik farenjit, hem streptokoksik deri enfeksiyonları sonrası ortaya çıkabilirken, ARA sadece boğaz enfeksiyonu sonrası görülmekte, deri enfeksiyonları sonrası gelişmemektedir. Diğer yandan, piyodermiye sık neden olan streptokok tiplerinin (tip 49, 55, 57, 60, 63 gibi), solunum yolunda bulunsa bile farenjite neden olmadığı gözlenmiştir. Deri enfeksiyonları sonrasında genellikle zayıf bir antistreptolizin O (ASO) cevabı gelişir. ARA gelişen olgularda bazı AGBHS serotipleri sık görülür. Bunlar arasında M tipi 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 ve 27 en sık görülen serotiplerdir (23).

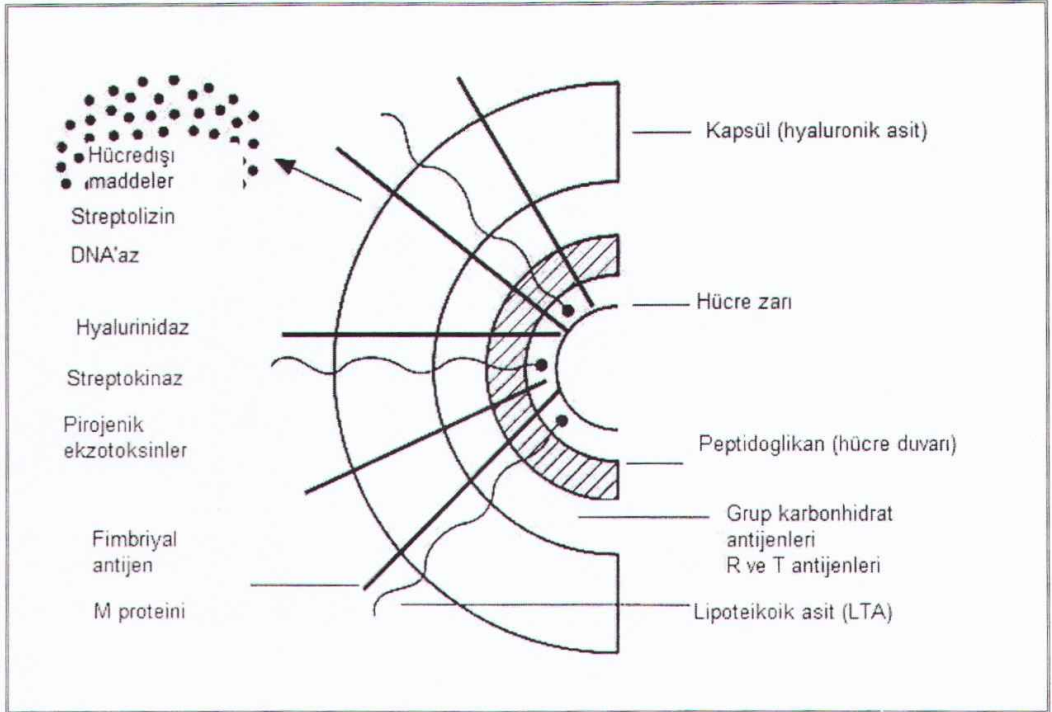
Tekrarlayan streptokok enfeksiyonları sonucu ARA aktivasyonu, bir kez ARA geçiren kişilerde genel topluma göre birkaç kat fazladır. İlk yılda her streptokok enfeksiyonu sonrası atak oranı % 50 kadarken 4,5 yıl içinde giderek azalır ve % 10'lara kadar düşer (16).

2.1.3. Patogenez

Patogenezi günümüzde hala tam olarak açıklanamamakla birlikte ARA, A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu farenjitin non-süpüratif geç komplikasyonudur. (15). Gram pozitif küresel ya da oval yapılar olarak gözlenen streptokoklar, 2 µm'den

daha küçük, hareketsiz, sporsuz, sıvı besiyerinde üretildiklerinde zincir oluşturmaya eğilimli mikroorganizmalardır. Aslında gram pozitif olan bu bakteriler 24 saatten eski kültürlerden hazırlanan preperatlarda ve klinik örneklerde polimorf nüveli lökositlerle fagosit edilmiş şekillerinde gram negatif boyanabilirler. Morfolojik olarak kendilerine çok benzeyen ve insan enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilen bir diğer cins olan stafilokoklardan ayıran en önemli özellikleri, katalaz enzimi üretmeleridir. Streptokoklar kendi içlerinde kanlı agarda üretildiklerinde koloni etrafındaki hemolitik aktiviteleri açısından farklılık gösterirler. Kanlı agarda koloni etrafında şeffaf zon oluşturacak şekilde hemoliz yapanlar beta hemolitik streptokok olarak adlandırılırlar. Rebecca Lancefield'in 1930'larda beta hemolitik streptokokların hücre duvarındaki C polisakkaridlerine göre serolojik farklılık gösterdiğini saptamasından bu yana streptokoklar A-H ve K-V arasında serogruplara ayrılmışlardır. Bunlar içerisinde insanda sıklıkla saptananlar A, B, C, D ve G gruplarıdır. Akut romatizmal ateşin etiolojisinde rol oynayan AGBHS (*S. Pyogenes*), gram pozitif bakteri hücresi özelliklerinin yanı sıra tipe özgül M proteini içeren fimbriyaları vardır ve bu antijenik yapıya göre 100'den fazla farklı serotip içerir. Epidemiyolojik çalışmalarla; tip 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 ve 24 akut romatizmal ateşte, tip 49, 57, 55 ve 59 akut glomerulonefritte izole edilmiştir (24).

AGBHS hücresi dıştan içe doğru; kapsül, hücre duvarı, protoplazma membranı ve protoplazmadan oluşur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. A grubu beta hemolitik streptokok hücre yapısı ve virülans faktörleri (16)

A grubu streptokokların bazı suşlarında hyaluronik asit içeren bir kapsül bulunur. Mukoid kapsül mikroorganizmayı fagositozdan korur. Hücre duvarının temel yapısını peptidoglikan tabakası oluşturur. Bu tabakada A grubu için spesifik 3 tip antijen vardır. Bunlar; N-Asetil glikozamin, N-asetil muramik ve oligopetiddir. En dış tabaka antijenik proteinler (M, T, R) içerir. Bu proteinlerin en önemlisi, tipe özgü M proteindir ve virulansı belirler. İmmunoşimik yapılarına göre 100'den fazla M proteini bildirilmiştir (25). M proteini fagositozu engeller. Ancak, M proteinine karşı oluşan antikorlar, bu etkiyi nötralize ettiklerinden, streptokokların eliminasyonunu sağlarlar ve konağı tekrarlayan enfeksiyonlardan korurlar. Her streptokok suşu bir tek M proteini içerdiğinden, streptokok enfeksiyonunu takiben tipe özgü bağışıklık gelişir. M proteini aynı zamanda ARA oluşumunda rol oynayan önemli bir antijendir ve

komplemanla etkileşime girebilme özelliği gösterir. Hücre duvarında bulunan diğer T ve R antijenik proteinlerinin virulans ile ilişkisi gösterilememiştir. Bunların sadece epidemiyolojik önemleri vardır (26). Hücre duvarının ikinci komponenti, gruba özgü karbonhidrattır. Bu karbonhidratların immünoşimik yapısı, grubun serolojik özelliğini belirler. Önemli bir antijenik determinant olan karbonhidrata karşı, gruba özel antikorlar meydana gelir. Hücre duvarını oluşturan üçüncü tabaka, mukoprotein yapısındadır ve bağ dokusunda oluşan nodüler lezyonlardan sorumludur. Hücre duvarının altında lipoprotein ve karbonhidratlardan oluşan protoplazmik membran bulunur. Bu membranın insanlarda sarkolemmal membran ile benzer antijenik yapıya sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, AGBHS'daki membran antijenlerinin, memelilerdeki doku antijenlerine benzerliği gösterilmiştir (27). Streptokokların bu hücre yapılarına ilişkin antijenik özelliklerinin yanı sıra, hücre dışı ürünlerinin de toksik olayların gelişmesinde büyük önemi vardır. 20'den fazla ekstraselüler enzim ve toksin bildirilmiştir. Bunların başlıcaları, eritrojenik toksin (pirojenik toksin A, B, C), streptolizin O, streptolizin S, streptokinaz, hyaluronidaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, nikotinamidadenin dinükleotidaz, amilaz, proteinaz ve esterazdır. Enfeksiyon sırasında streptolizin S dışında tüm streptokok enzimlerine karşı antikor meydana gelir. Streptolizin S, insan için immünojenik değildir. Streptolizin S; eritrositler başta olmak üzere lökosit ve trombositlerde de lizis yapan ve immünojen olmayan bir hemolizindir. Streptolizin O; diğer streptolizinelere benzer işlev görür, ancak özel antijenik yapısı nedeniyle antikorlar oluşturur. Bu antikor titrasyonunun izlenmesi enfeksiyonun seyri hakkında bize bilgi verir. DNA'az; dört immünolojik tipi vardır: A, B, C, D. Bunlar sitolitik değildir, ancak serbest DNA moleküllerini depolimerize ederler. Özellikle B-DNAaz'a karşı oluşan antikorlar A grubu streptokok

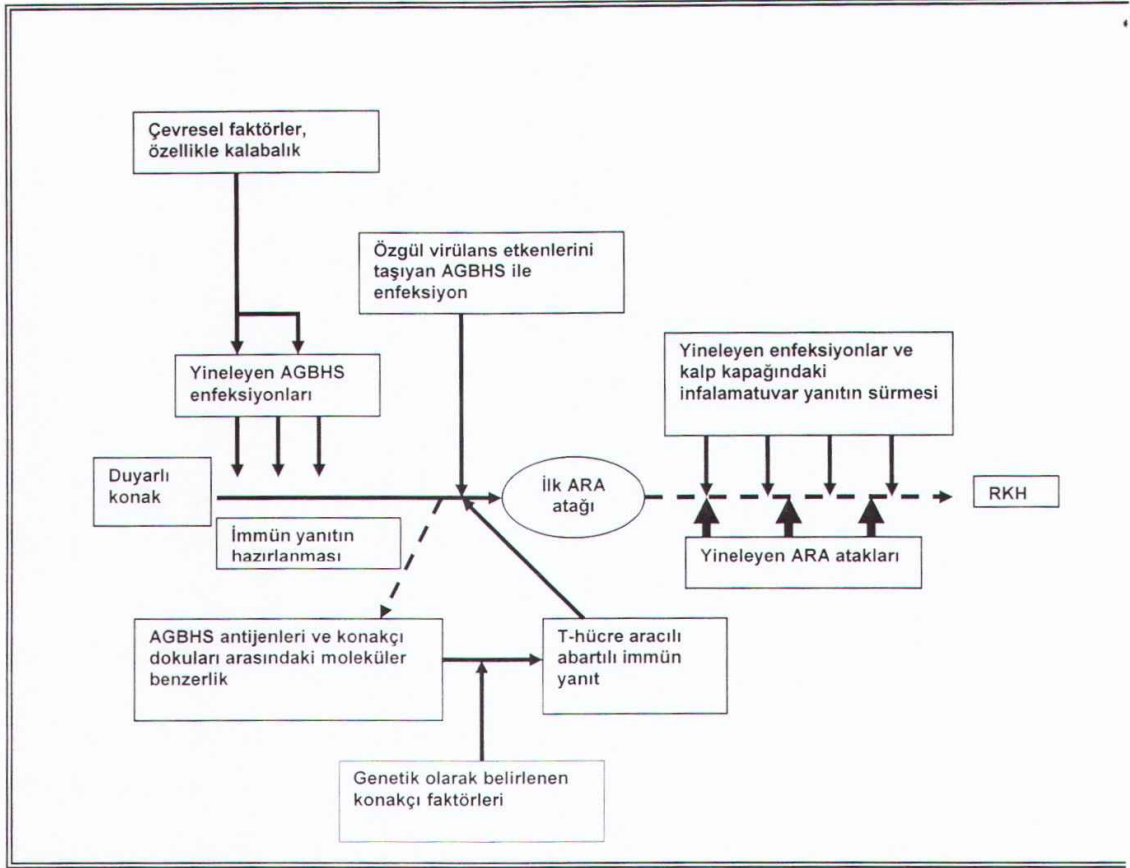
takibinde kullanılır. Streptokinaz için günümüzde A ve B olmak üzere iki form tanımlanmıştır (25,26).

ARA'nın epidemiyolojisine yönelik tüm araştırmalara ve AGBHS biyolojisine ilişkin yoğun bilgilere karşın, hastalığın patogenezi tam olarak aydınlanamamıştır. Genel olarak patogenezi açıklayacak üç varsayım öne sürölmüştür:

1. Kalıcı enfeksiyon teorisi: Hastalığın penisilin ile kesin tedavi edilebilme özelliğinden hareket edilerek bu teori ileri sürölmüşse de, günümüzde tamamen terk edilmiştir. Çünkü ARA'da ortaya çıkan histopatolojik lezyonlarda bakteri ve bakteriyel lezyon özelliği gösterilememiştir (23,27).

2. Toksik reaksiyon teorisi: Streptokokların hücre dışı toksinlerinin etkisi ile miyokard, kalp kapakları, sinovya ve beyin gibi hedef organlarda patolojik değişikliklerin meydana geldiği varsayımdır. Ancak bu teoride kanıtlanamamıştır (24,27).

3. Anormal immün yanıt teorisi: Hastalığın patogenezi açıklamaya yönelik günümüzde en kabul gören görüş, anormal immün yanıt teorisidir. Bu teori, bazı streptokok antijenlerinin insan doku antijenleri ile çapraz reaksiyon vermesi esasına dayanır. Bu antijenik benzerlik sonucu, konakçıda gelişen immün yanıt hatalı bir şekilde kendi antijenini yabancı olarak tanır ve ARA'daki doku zedelenmesi ortaya çıkar (şekil 2.2) (27).



Şekil 2.2.Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) Patogenezi (27)

2.1.4. Patolojik Değişiklikler

Romatizmal ateşte inflamatuvar reaksiyon, konnektif ya da kollajen dokuyu etkiler. Hastalık süreci diffüz olduğu ve vücuttaki pek çok dokuyu tutabildiği halde, hastalığın klinik belirtileri birincil olarak kalp, eklemler ve beyni ilgilendirir.

Kardiyak lezyonlar: Romatizmal ateşte kardiyak tutulum, kalbin komponenti olan herhangi bir dokuda olabilir. Akut kardit sırasındaki inflamatuvar süreç, sıklıkla endokard ve miyokard ile sınırlıdır. Ağır miyokarditli hastalarda perikard da tutulabilir. ARA'lı hastalarda perikardit varlığı, genellikle pankardit varlığının ya da kalp katmanları arasındaki inflamatuvar sürecin yayıldığına işaret eder. İyileşmeyle birlikte

fibrozis ve adezyonlar ortaya çıkar, ancak konstrüktif perikardit romatizmal ateşin bir komplikasyonu olarak gözlenmez (27).

Akut romatizmal kardite eşlik eden histolojik bulgular özgül değildir. Histolojik değişikliğin derecesi, mutlaka klinik bulguların ağırlığı ile koreale olmayabilir. Miyokard içerisinde interstisyel dokulardaki hücre infiltrasyonu ve kas hücrelerinde hasar vardır. Kardiyak dilatasyonun bulunduğu erken dönemde, kardiyak işlevin bozulması ve akut kardite bağlı ölümler genelde hastalığın bu evresinde meydana geldiği halde, histolojik değişiklikler çok az olabilir. Akut evrede görülen değişiklikler, romatizmal ateş için özgül değildir. Bu dönem 2-3 haftada sonlanır ve bu dönemi esas olarak miyokard ve endokard ile sınırlı kalan proliferatif faz izler. İnflamatuar reaksiyonun ilerlemesi ile eksüdatif ve proliferatif reaksiyonlar daha belirgin hale gelir. Bu evre dokuda birkaç granülosit ile birlikte lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan bir selüler infiltrat ile izlenen ödematöz değişikliklerle karakterizedir. Kapakçıklar da ödemlidir ve esas olarak lenfositlerle infiltre olmuştur. Son çalışmalar, CD4+ lenfositlerinin, bu infiltratlarda bulunan predominant hücre fenotipi olduğunu göstermektedir (28). Bu faz sırasında, fibrinoid materyalin avasküler çekirdeği etrafında düzenlenen büyük, multinükleer hücrelerin perivasküler agregasyonu vardır. Mitral kapak, diğerlerine göre çok daha sıklıkla tutulmaktadır. Bunu mitral ve aort kapaklarının birlikte tutulumu izler, izole aort kapağı tutulumu az görülür. Hastalığın akut döneminde valvüler yetmezlik vardır. Hastalık kronikleştikçe kalsifiye olmuş stenotik kapaklar veya tipik 'balık ağzı' görünümü ortaya çıkar. Bu dönemde hastalarda stenoz ve yetmezlik bulgularının değişik kombinasyonları birlikte bulunur. ARA olgularında kardite %40-80 oranında rastlanabilir. Karditin diğer bulguları perikardit, perikardiyal effüzyon ve disritmilerdir. Aschoff hücresi ya da Aschoff cisimciği oluşumu patognomoniktir. Bu lezyon fibrinoid avasküler merkezinde rozet

şeklinde sıralanan, polimorfik nükleuslu geniş hücreler ve bazofilik sitoplazmadan oluşur. Nükleer membrana uzanan fibriller ve eksantrik nokta ile karakterize 'Anitschkow monositi' olarak adlandırılır (29). Aschoff cisimciği miyokardiyumun herhangi bir bölümünde bulunabilir, ancak beyin ya da eklemler gibi etkilenen diğer dokularda görülmez. En sık interventriküler septum, sol ventrikül duvarı ve sol atrial appendiksteki dokularda görülür. Birincil olarak, subakut ya da kronik miyokarditli hastaların dokularında izole edilmiştir. Aschoff hücreleri, akut romatizmal karditli hastaların dokularında nadir olarak bulunsa da bu hastalarda kronik kardit üzerine süperimpoze olan akut romatizmal ateş tekrarı nedeniyle Aschoff cismi görülmesi akla yatkın bir olasılıktır.

Aschoff nodüllerinin, romatizmal ataktan yıllar sonra bile devam ettiği saptanmıştır. Arkasından Aschoff nodüllerinin komşuluğunda fibrotik skarlaşma meydana gelir. Proliferatif fazda, eozinofilik materyal kitleleri oluşturan vegetasyonlar, damarların kenarları boyunca meydana gelir. Progresif olarak fibrotik olan bu verrüköz lezyonlar skarlaşmış, kalınlaşmış kapakçıkların oluşumuna neden olur (29,30).

Endokardit, valvüler ve mural endokardiyumu etkiler. Valvüler dokunun inflamasyonu, valvüler yetmezliğe yol açar. Endokarditte histolojik bulgular ödem ve valvüler doku ile korda tendineaların selüler infiltrasyonundan oluşur. Orta ve ağır kardit olguları kalp yetmezliğine neden olabilir, nadiren aktif dönem geçtikten sonra cerrahi düzeltme gerektirecek ciddi şekillere yol açar (31).

Ekstrakardiyak Lezyonlar: Eklemlerde sinovyal membranın infiltrasyonu ile artiküler ve periartiküler yapılarda şişme ve eklem aralığında seröz effüzyon vardır. Bununla birlikte, eklem yüzeylerinde erozyon ya da pannus oluşumu yoktur. Artirit patolojisi temel olarak serözittir. Kartilaj tutulmaz ancak sinovyal membran fibrinoid dejenerasyon gösterir. Mikroskopik olarak görüntü, polimorfonükleer lökositler ve

lenfositlerin oluşturduğu fokal, diffüz akut eksüdatif bir inflamasyondur. Subkutan nodüller, histiosit ve fibroblastlar tarafından çevrelenen fibrinoid nekrozdan oluşur. Küçük kan damarları etrafında toplanan lenfosit ve polimorfonükleer lökositlerin görünümü, histolojik olarak Aschoff cisimciğine benzer. Bu lezyonlar hızla ve skar bırakmadan iyileşir. ARA'lı hastalarda subkutan nodüller nadiren görülür. Daha çok kronik valvüler hastalığı olan, özellikle mitral stenozlu hastalarda görülme eğilimindedir (32).

Alta yatan patolojik süreç olan vaskülit, ARA'da nadir görülen pulmoner ve renal tutulum gibi diğer ekstrakardiyak lezyonlardan sorumludur. Benzer olarak vaskülit, Sydenham koreasına eşlik eden patolojik süreç olabilir. Bazal ganglionlar ve serebellum patolojik değişikliklerin ortak bölgeleridir. Bunlar, lenfositik hücrelerle perivasküler infiltrasyondan oluşan selüler değişiklikleri içerir. Klinik bulgularla patolojik değişiklikler arasında bir korelasyon saptamak olası değildir (33).

2.1.5. Klinik Bulgular

Klinik belirtiler, AGBHS ile meydana gelen bir akut farenjitin 1-5 hafta (ort. 18-20 gün) sonra ortaya çıkar. ARA'da klinik son derece önemli olduğundan çok dikkatli bir fizik muayene ile değerlendirilmelidir. İlk defa 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından ARA tanısı için bir rehber olarak tanımlanan kriterler daha sonra farklı zamanlarda değişiklikler yapılarak günümüze kadar gelmiştir. Bugün 'Amerikan Kalp Derneği' tarafından 1992 yılında revizyondan geçirilerek kabul edilen kriterler kullanılmaktadır (Tablo 2.1). Belirtiler tutulan organlara ve hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir (34).

Tablo 2.1. Güncelleştirilmiş Jones Kriterleri (1992)

MAJÖR BULGULAR	MİNÖR BULGULAR
Kardit	Klinik :
Poliartirit	Ateş, artralji
Korea	Laboratuvar :
Eritema Marginatum	Akut faz reaktanlarında artış (ESR, CRP)
Subkutan Nodüller	EKG 'de PR aralığında uzama
GEÇİRİLMİŞ STREPTOKOK ENFEKSİYONUNUN KANITI	
Boğaz kültürü pozitifliği/hızlı antijen testi pozitifliği	
Artmış/yükselen antistreptokok antikor titresi	

Artirit

ARA'lı hastaların yaklaşık %75'inde gözlenir (2). Artirit, eklemdaki aktif inflamasyonu gösterir. Şiddetli ağrı, şişlik, eritem ve ısı artışı ile karakterizedir. Aspire edilen sinovyal sıvı örneklerinde mm^3 'de ortalama 29.000 lökosit görülür (2000–96.000). Eklem tutulumu genellikle poliartikülerdir. Sıklıkla birden fazla eklem tutulur ve etkilenen eklemler diz, dirsek, el ve ayak bilekleri gibi büyük eklemlerdir. Omuz ve kalça eklemi tutulumu nadir görülür. ARA'da artirit asimetriktir ve sıklıkla gezicidir. Bir eklemde inflamasyonu, başlangıçtan birkaç saat sonra spontan olarak düzelebilir, bundan kısa bir süre sonra başka bir eklemde artirit ortaya çıkabilir (34). Eklem tutulumu nadir olarak oligoartirit, simetrik artirit, monoartirit olarak ya da küçük eklemleri tutarak karşımıza çıkabilir. Özellikle ARA kliniği tam oturmadan antiinflamatuvar tedavi alanlarda monoartirit görülebilir (35). Bazen efüzyon gelişirse de eklemde hiçbir zaman deformiteye neden olmaz. Salisilat tedavisine 24-48 saat içinde cevap alınır. Tedavi edilmeyen olgularda bile artirit 4 haftadan uzun sürmez (9).

Kardit

Hastaların % 45-50'sinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen majör bulgudur. Kalbin tüm tabakalarını tutan bir pankardittir. Endokard, miyokard ve perikard tutulabilir ve içeriden dışarıya doğru bir tutulum söz konusudur. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmaz (36).

Endokard tutulumu kapak yetersizlikleri ile kendini gösterir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken ilerleyen yıllarda fibrozis nedeni ile stenozlar ortaya çıkar. En sık tutulan kapak mitral kapaktır. Klinikte mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apikal pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak "leaflet"lerinin ödemli olmasına bağlı olarak duyulan diyastol ortası Carey-Coombs üfürümü duyulur. İkinci sıklıkta aort kapağı tutulur, aort kapağı erkeklerde kızlara oranla daha sık tutulur. Bu kapağın tutulumuna bağlı olarak da erken diyastolik dekresendo tarzındaki yetersizlik üfürümü ve Austin-Flint üfürümü duyulur. Triküspid ve pulmoner kapaklar daha nadir olarak etkilenirler (37).

Miyokardın tutulmasına bağlı olarak sinüs taşikardisi görülür. Ateşle orantısız, dinlenme sırasında taşikardi gözlenmesi miyokardit bulgusudur. Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetersizliği, ritm ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir. Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik işlevlerinin korunması ve kreatinin fosfokinaz ve MB fraksiyonu gibi enzimlerde ve troponin-T gibi proteinlerde artış olmaması nedeni ile bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür (36, 38). Ancak biyopsi örneklerinde inflamasyon varlığının gösterilmiş olması ve bir çalışmada da QT dispersiyonunun artışının gösterilmesi miyokard tutulumunun kanıtları olarak düşünülebilir (39). Diğer taraftan romatizmal miyokardit Dallas ölçütleri ile belirlenen ve viral miyokardit tanısında kullanılan özellikleri taşımaz, miyokard hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu söz konusu değildir (Tablo 2.2) (36, 38).

Tablo 2.2. Miyokarditlerin histolojik tanısında Dallas kriterleri

1.Aktif Miyokardit: Miyokardın inflamatuvar infiltrasyonu ile birlikte komşu miyositlerde nekroz ve/veya dejenerasyon
2.Borderline miyokardit: Miyositoliz olmaksızın miyokardın inflamatuvar infiltrasyonu
3.Miyokardit yok: İnflamasyonun olmadığı normal miyokard dokusu

Miyokardit ileti sistemini de tutabilir ve AV bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. Birinci derece AV blok klinik olarak kardit saptanmayan hastalarda minör ölçüt olarak kabul edilir, nadir de olsa 2. 3. derece geçici AV bloklar bildirilmiştir (40).

Perikardın tutulmasına bağlı olarak da klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, sürtünme sesi duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır görünümü söz konusu olabilir. Perikard tutulumu da genellikle sekel bırakmaz ve tamponad ve konstriktif perikardite yol açmaz, ancak nadir olguda tamponad bildirilmiştir (41).

Kardit uzun süre sinsi bir seyir gösterebilir ve ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi kronik hastalık bulguları ile gidebilir. Hasta tanı aldığı anda genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumları ortaya çıkmıştır. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında artış, antistreptolizin (ASO) düzeyinde yükseklik gibi bulgular saptanmayabilir. Bu duruma "sinsi kardit" adı verilir ve tek başına ARA tanısı için yeterlidir (42, 43).

Artirit ve korea tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum da "sessiz kardit" olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir (44). Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler (44, 45). Bu hastaların

saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak gerekliliği kabul edilmiştir. Vijayalaksmi ve arkadaşları korea tanısı alan hastaların %75'inde ekokardiyografik olarak kardit ya da valvülit saptamışlardır. Aynı çalışmada artirit tanısı alan hastaların %47'sinde kardit görüldüğü bildirilmiştir, bunların sadece %17'si klinik bulgu veren kardit, diğerleri sessiz kardittir. Ekokardiyografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının da ayırdedilmesini sağlamaktadır (46). Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırdedilmesidir. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlenmiştir. Mitral kapakta yetersizlik akımının pansistolik olması, en az iki farklı kesitte yetersizliğin gözlenmesi, jet akımının 1,5 cm'den uzun olması, akım hızının 2,5 m/sn üzerinde ölçülmesi patolojik yetersizlik düşündürür (47). Aort kapağında fizyolojik yetersizlikten söz edilebilmesi için akımın holodiyastolik olmaması ve jet kalınlığının 1 mm den geniş olmaması gerekir (46). Ancak romatizmadaki yetersizliğin ilerleyici bir süreç olması nedeni ile bu ayrımın geçerliliği sorgulanabilir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olması nedeni ile sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyrinin nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride romatizmal kapak hastası olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir (44,45).

İlk romatizma atağı sırasında kardit bulgusu olan hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında da kardiyak tutulum nadir görülür. Ataklar en sık ilk beş yıl içerisinde ortaya çıkar. Erken lezyonlar kapak yetersizlikleri şeklinde iken uzun dönem izlem sonrasında fibrozisin eklenmesiyle kapak darlıkları, en sık olarak mitral darlık gelişir (37,48).

Korea (Sydenham Koreası):

Sydenham tarafından ilk defa 1684 yılında tanımlanan bu durum, emosyonel labilite, muskuler hipotoni, ekstremiteler, yüz ve gövdenin koreaiform hareketleri ile karakterizedir. Bazal ganglionların özellikle kaudat çekirdeğin tutulumu sonucu ortaya çıkar. ARA olgularının geç ortaya çıkan bulgularındandır (37). AGBHS enfeksiyonundan yaklaşık 3 ay sonra veya çoğu kez daha geç ortaya çıkar. ARA'lı olgularda korea sıklığı, genellikle %10-15 arasında değişir. Puberteye yakın çağda ve kızlarda daha sık gözlenir. 3 yaşın altında nadirdir. Sydenham koreasında 3 majör klinik bulgu vardır. Bunlar istemsiz hareketler, istemli kasların inkoordinasyonu ve kas zayıflığıdır (42).

Sydenham koreasında görülen hareketler sert, ani ve ritmik olmayan karakterdedir. Başlangıçta pek göze çarpmaz, genellikle hasta stres altında iken gözlenir. Giderek artar ve devamlı hale gelir. Uykuda ve sedasyonda kaybolur. Beceri isteyen motor hareketler ve konuşma bozulur. Kas zayıflığı, hastalığın önde gelen belirtisi olarak da ortaya çıkabilir. Belirgin korea tablosunda hastalığı tanımlamak zor değildir. Çocuk rahatsızdır, emosyonel değişiklikler gösterir. İstemsiz hareketler devamlı ve çabuktur. En fazla yüz ve ekstremitelerin distalinde gözlenir. Konuşma patlayıcı ve belirsizdir. Amaçlı hareketler ani yapılıdır. Dil dışarı çıkarıldığında, tekrar ağız içine döner (bukalemun dili). Hasta ellerini başının üstüne kaldırdığında avuç içleri dışa döner (pronatör işareti). Eller öne uzatıldığında, bilekler fleksiyona, metakarpofalangeal eklemler overekstansiyona geçer (koreaik el, kaşık el). Ellerde kavrama sırasında kas zayıflığı nedeniyle kasılma iyi sağlanamaz (süt sağan kız eli). Derin tendon refleksleri normaldir (49,50,51).

Hastaların %18 kadarında korea, hemikorea şeklindedir. Hemikoreade hareketler vücudun yarısındadır. Paralitık koreade, hipotoni ve muskuler zayıflık, koreaik hareketleri gizleyebilir (50).

Korea 1 ay-2 yıl arası bir zamanda sona erer. Hastaların 1/3'ünde tek atak vardır; diğerlerinde atak sayısı beş ve üstündedir. Tekrarların kronik, düşük dereceli koreaiform aktivitenin alevlenmesiyle mi, geçici hafif bir streptokok enfeksiyonuna ya da diğer streptokoksik uyarılara bir yanıt mı olarak ortaya çıktığı açık değildir. Hastalar 1-2 yıl semptomsuz seyretmiş ise tekrarlama şansı çok azdır. Sydenham koreasında komplikasyonlar azdır. Nadiren santral retinal arter oklüzyonu ve pseudotümör serebri meydana gelir. Korealı hastalarda tam iyileşme kural gibi kabul ediliyorsa da minör nörolojik sekeller (tremor, kas koordinasyonunda azalma) kalabilir. Korea tek başına görüldüğünde minör klinik ve laboratuvar bulgularından hiçbirini bulunmayabilir. Bu olgularda akut faz reaktanları ve streptokok antikor titreleri normale dönmüş olabilir (49,52). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü Sydenham koreasının tek başına ARA tanısında yeterli olduğu görüşünü benimsemiştir (53). Streptokok enfeksiyonları sonrası gelişen tikler ve benzeri belirtilerle seyreden çocukluk dönemi otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluklar (PANDAS) ile ARA ilişkisi araştırılmış, bu hastalarda kapak yetersizliğine rastlanmamıştır (54). Diğer taraftan Sydenham koreası geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluklara daha sık rastlanmaktadır (55).

Eritema Marginatum:

ARA'nın sık gözlenmeyen deri bulgusudur, ancak karakteristik olup görüldüğünde tanıda önemli bir bulgudur. Diğer hastalıklarda nadiren görülür. Spesifitesi nedeniyle majör belirtiler arasında yer alır. ARA'lı hastalarda ilk ve tekrarlayan ataklarda %5-10 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Karditli hastalarda daha sık ortaya çıkar.

Genellikle gövdede ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşir, yüzde görülmez. Eritema marginatum, pembe maküler lezyonlar şeklinde başlar, daha sonra eritem halini alarak sınırlar belirginleşir ve ortadaki deri normale döner. Lezyon, sıklıkla genişleyen, halkalar ya da dalgalar şeklinde yayılan çizgiler halindedir. Kaşıntılı değildir. Nem, ısı ve sıcak banyo lezyonları artırır (37, 42).

Subkutan Nodüller:

ARA'lı hastaların %7-10'unda gözlenir. Subkutan nodüller, romatizmal ateşin majör bulgularından birisi olmakla birlikte, Sistemik Lupus Eritamatozis (SLE) ve romatoid arititte de görüldüğünden patognomonik değildir. Sıklıkla, ciddi karditle birlikte ve romatizmal ateşin izole bir bulgusu olarak nadiren görülür. Genellikle ağır olgularda gözlenir. Nodüller özellikle dirsekler, boyun kemikleri, dizler, ayak bileğinde ekstensör yüzeylerde yerleşirler. Vertebra ve skapula üzerinde de gözlenebilir. Ağrısız, 0,5-2 cm çapında hareketli oluşumlardır. Üzerindeki deri rengi normaldir. Bir taneden birkaç düzineye kadar değişebilen sayıda paketler oluşturabilirler. Romatoid nodüllere göre daha küçük, daha az kalıcı olma eğilimindedir. Nodüller bazen birkaç gün, bazen 1-2 hafta, nadiren de 1 ayda kaybolur. Histolojik görünümleri Aschoff nodüllerini andırır (37, 42, 53).

Hem eritema marginatum, hem de subkutan nodüller majör bulgular olmakla birlikte diğer majör ölçütlerden birisinin bulunmadığı durumlarda tek başına tanı koydurmazlar (42).

Diğer Klinik Bulgular

Akut romatizmal ateş seyri sırasında tanı ölçütü olarak kabul edilmese de burun kanaması, şiddetli karın ağrısı ve 'romatizmal pnömoni' adı verilen akciğer bulguları saptanabilir. Akut romatizmal ateş tipik klinik bulguların dışında da birçok farklı tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Koroner arter tutulumu (56,57), kalp tamponadına yol

açan perikardit (41), ileri AV bloklar ve buna bağlı senkop (40), akut apandisit birlikteliği (40), akut glomerülonefrit ve ARA (58), Henoch Schönlein ve ARA birlikteliği (59), tek taraflı akciğer ödemi (60) ile giden olgular bildirilmiştir.

Minör Bulgular:

Romatizmal ateşte sık olarak meydana gelen, ancak özgül olmayan bulgulardır. Çünkü, diğer birçok hastalıkta da görülebilirler. Sadece majör bulgu varlığında tanısal önem taşırlar (28).

1) Ateş: Vücut ısısı; 38,4°C den 40°C'ye kadar değişen yükseklikte ve hemen hemen tüm romatizmal ateş süresince olabilir (26). Jones kriterlerine göre genellikle 39°C'nin üzerindedir ve tedavi edilmeyen romatizmal ateşte erken dönemde vardır (28).

2) Artralji: İnflamasyonun objektif bulguları olmaksızın bir veya birçok eklem ağrısı şeklinde görülür. Kas ve diğer eklem çevresi dokuları içermez. Jones ölçütlerinin ilk tanımlanması sırasında majör bir bulgu olarak önerilmiştir. Daha sonraki değişikliklerle minör ölçüt olarak kabul edilmiştir. Majör bulgulardan artiritin varlığında minör bulgu olarak kabul edilemez (28).

3) Akut faz reaktanlarında yükselme: Yaygın olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) C-Reaktif Protein (CRP) kullanılır. Bunlar sıklıkla tedavi verilmemiş poliartirit ve akut karditli hastalarda yüksek iken, korea varlığında normaldir (26-28). ESH, özellikle izlemde önemlidir, romatizmal aktivitenin azalmasıyla düşer ve tekrar yükselir. ESH, anemi varlığında yalancı bir artış gösterir iken konjestif kalp yetmezliğinde yalancı bir düşüş gösterir. Bu gibi durumlarda CRP etkilenmediğinden tanıda ESH'na göre daha yardımcıdır (26).

4) PR aralığında uzama: Elektrokardiyografide PR aralığında uzama spesifik olmayan bir bulgudur. Kardit bulgularından bağımsız gelişen, yaklaşık %35 oranında görülen bir bulgudur (30).

Geçirilmiş Streptokok Enfeksiyonunu Destekleyen Bulgular

Akut romatizmal ateş, A grubu streptokoklara bağlı olan tonsillofarenjitin nadir bir sekelidir. Geçirilmiş streptokokal tonsillofarenjit ile ilişkisi olmayan birçok hastalıkta akut romatizmal ateşe benzer klinik bulgular gözlenebilir. Bu nedenle geçirilmiş streptokok enfeksiyonlarını laboratuvar bulgularıyla kanıtlamak gerekir. Bunlar; boğaz kültüründe AGBHS üretilmesi veya yükselmiş veya yükselmekte olan streptokok antikor titrelerinin varlığı veya pozitif hızlı antijen testlerinin gösterilmesidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul etmektedir (52). Olguların üçte birinde geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküde negatif iken boğaz kültürü, antistreptolizin O (ASO) ve antiDNaz B'nin birlikteliğiyle enfeksiyon kanıtı %95'lere çıkabilir. Boğaz kültürü veya hızlı antijen test pozitifliği geçirilmekte olan enfeksiyon ile ARA veya kronik boğaz taşıyıcılığı arasında ayırım yapamaz. Hızlı antijen testleri genellikle çok özgündür, ancak çok duyarlı değildir. Negatif olması boğazda AGBHS olduğunu dışlamaz.

ARA tanısı konulan hastaların sadece %20-25'inde boğaz kültüründe AGBHS üretilir (28).

Streptokok antikorları şu durumlarda bilgi verirler;

- a) Pik düzeye ulaştıklarında romatizmal ateşin başlangıç zamanı hakkında,
- b) Geçici taşıyıcılıktan daha çok gerçek enfeksiyonun gösterilmesinde.

Bu antikorlar, mikroorganizmanın ekstrasellüler ürünlerine karşı oluşurlar. Bunlar; antistreptolizin O (ASO), antideoksiribonükleaz B (antiDNaz B), antinikotinamid adenin dinükleotidaz (antiNADaz), antihyaluronidaz ve antistreptokinazdır. En yaygın

kullanılanlar ASO, antistreptokinaz ve daha nadiren antiDNaz B'dir. ASO hastaların %80' inde yüksektir (26,28).

ASO titresi streptokokkal boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda tepe noktasına ulaşır ve 6 ay- 1 yıl kadar yüksek kalabilir. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir (61).

2.1.6. Tanı

Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmaması nedeni ile ARA tanısı bir sorun olmaya devam etmektedir. T. Duckett Jones 1944 yılında romatizma için majör ve minör ölçütler önermiştir. Bu ölçütler birkaç kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Son olarak 1992 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından ve 2002-2003 yıllarında DSÖ tarafından son şekli verilmiştir (Tablo 2.3) (42, 52, 62). Jones ölçütleri ve DSÖ ölçütleri arasında ilk atak sırasında fark yoktur, ancak tekrarlayan ataklar sırasında Jones ölçütleri 1 majör ölçüte gerek duyarken DSÖ ölçütlerine göre minör ölçütlerle de tanı konulabilir. Diğer bir farklılık ise DSÖ ölçütlerinin laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok kanıtı olarak kabul etmesidir (42, 52). Jones ölçütlerinde AHA'nın yaptığı değişiklikler romatizmal ateşin az görüldüğü ülkelerde yanlış pozitif ARA tanısını ve gereksiz profilaksi başlanmasını önlemek amacıyla özgüllüğü artırmaya ve duyarlılığı azaltmaya yönelik değişikliklerdir. Dünya Sağlık Örgütü ölçütleri ARA'nın sık olduğu toplumlarda tekrarlayan ataklarda duyarlılığın artmasını sağlar. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde doktorların kendi mantık ve değerlendirmelerini kullanarak olası ARA hastalarını gözden kaçırmamaları önemlidir (63, 64). Ölçütlere çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak %78 ile 87'sinin romatizma tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir (58).

Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (65).

Tablo 2.3. Akut romatizmal ateş tanısı (52)

Majör Bulgular: Kardit

Korea
Artirit
Eritema Marginatum
Subkutan nodüller

Minör Bulgular: Ateş

Artralji
Akut faz reaktanlarında artma (ESR, CRP)
EKG'de PR aralığında uzama

Geçirilmiş Streptokok enfeksiyonu kanıtı:

Boğaz kültürü pozitifliği/hızlı antijen testi pozitifliği
Artmış/yükselen antistreptokok antikor titres

Güncelleştirilmiş Jones Kriterleri 1992

İlk atak: 2 majör ya da 1majör+2 minör bulgu ile birlikte streptokok kanıtının varlığı yüksek olasılıktır. Korea ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz.

Tekrarlayan atak: 1 majör veya birkaç minör ölçütle birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı bulunmalıdır.

DSÖ kriterleri (2002-2003):

Korea ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz.

İlk atak: Jones kriterlerindeki gibidir.

Tekrarlayan ataklar: Hasta daha önce romatizmal kalp hastalığı tanısı almamışsa ilk atak olarak kabul edilir.

Tanı almış romatizmal kalp hastalığı varsa 2 minör kriter ile birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekir. Geçirilmiş kızıl hastalığı öyküsü streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir.

2.1.7. Tedavi

Yatakta dinlenmenin seyire etkisi kanıtlanmamıştır, ancak mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül basıncı ve hacminin rol oynadığı düşünülmekte bu nedenle karditli hastalarda fiziksel etkinliğin kısıtlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Artiritli hastalarda belirtiler ve akut faz yanıtları normale dönene kadar kısıtlama yeterlidir (6).

Antibiyotik tedavisi

Antibiyotik tedavisi iki amaçla uygulanır, bunlardan birincisi boğazda halen var olabilecek streptokokların temizlenmesi ki bu akut streptokok tedavisi ya da birincil korunma ile aynıdır. İkincisi de streptokokların yeniden kolonize olmasını engellemek üzere verilen ikincil korunmadır (1,2).

Antiinflamatuvar tedavi

Atak sırasında kardit geçirmeyen hastalarda antiinflamatuvar tedavi salisilatlar ya da benzeri steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlarla yapılır. Asetil salisilik asit 80-100 mg/kg dozda (en fazla 4 gram) başlanır. Belirtiler düzeline kadar (1-2 hafta) tam doz devam edildikten sonra giderek doz azaltılarak toplam 6-8 haftada kesilir. Salisilat tedavisi sırasında yan etkilerden korunmak amacıyla mide koruyucu ilaçlar, örneğin H₂ reseptör blokerleri kullanılabilir. Ayrıca salisilat intoksikasyonu belirtileri, açısından aile uyarılmalı, gerekirse kan salisilat düzeyleri izlenmelidir. Etkili salisilat düzeyi 10-20 ng/dl arasındadır. Salisilatlar yerine diğer steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar (İbuprofen, Naproksen) da kullanılabilir (66,67).

Kardit geçiren hastalarda kortikosteroid tedavisi tercih edilir. Prednizolon 2 mg/kg (en fazla 60 mg) olacak şekilde başlanır. İlk 2-3 hafta tam doz verilir. Daha sonra doz azaltılmaya başlanır. Doz azaltılırken birçok merkezde tedaviye asetil salisilik asit eklenmesi önerilmektedir. Her iki ilaç yavaş yavaş azaltılarak toplam tedavi süresi 10-12 hafta olacak şekilde devam edilir. Antiinflamatuvar tedavi ve kortikosteroidlerin hastalığın seyrini değiştirdiği kanıtlanmamıştır (6). Steroid ve aspirin tedavisi sonrası kalp hastalığı sıklığının değişmediği öne sürülmüştür. Ancak steroid tedavisinin akut faz yanıtlarında daha hızlı düzelmeye sağladığı ve cerrahiye giden olguların sayısını azalttığı bildirilmiştir (68). Hafif karditli hastalarda steroid tedavisi yerine salisilat kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu durumda sadece üfürüm duyulan hastalar hafif

kardit, kardiyomegalisi olan hastalar orta kardit, kalp yetersizliği bulguları olan hastalar ağır kardit olarak sınıflandırılırlar. Ancak bir çok çalışma sonucu hafif karditin salisilat tedavisi altında ilerleme gösterebildiği, bu nedenle kardit saptanan hastaların tümünün steroid alması gerektiği yönündedir (41). Steroid tedavisi sırasında da su-tuz tutulumu, midenin etkilenmesi gibi yan etkiler görülür. Hastaların hemen hepsi Cushingoid görünüm alır. Tuzsuz diyet ve kan basıncı izlemi, mide koruyucu ilaçlar tedavi süresince verilmelidir (1).

Korea tedavisi

Korea belirtileri dış uyarınlarla arttığından hastaların mümkün olduğunca sakin bir ortamda bulunması yararlıdır. Kazaların önlenmesine yönelik tedbirler alınmalıdır. Ayrıca belirtileri baskılamak amacıyla sedatif ilaçlar kullanılır. Haloperidol ucuz olması nedeni ile yaygın olarak kullanılır. Daha az yan etkileri olan Karbamazepin ve Valproik asit son yıllarda daha fazla tercih edilmektedir (5). Korealı hastalarda da steroid ve i.v. gammaglobulin gibi antiinflamatuvar ilaçlarla daha kısa sürede düzelme bildirilmiştir (65).

Kalp yetersizliği tedavisi

Kardit nedeniyle ve kapak tutulumuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda, diüretikler, ACE inhibitörleri, inotrop maddeler kalp yetersizliğine yönelik olarak verilebilir (1).

Cerrahi tedavi

Her ne kadar akut atak sırasında cerrahi girişim tercih edilmezse de ağır kapak yetersizliği olan ve kalp yetersizliği kontrol altına alınamayan hastalarda uygulanabilir ve hayat kurtarıcı olabilir (6). Uzun süreli izlem sırasında önemli kapak yetersizliği görülen, egzersiz yeteneği kısıtlanmış, bulgu veren hastalarda valvuloplasti veya kapak değişimi gerekir.

2.1.8. Korunma

Primordiyal korunma: Toplumdaki risk etmenlerinin ortadan kaldırılmasını içerir. Toplumun sosyoekonomik düzeyinin yükseltilmesi, kalabalık yaşam koşullarının düzeltilmesi, iyi beslenme, sağlık hizmetinin kolay ulaşılabilir olması, boğaz enfeksiyonlarının romatizmaya neden olabileceği konusunda halkın eğitilmesi gibi önlemler romatizma sıklığının ve romatizmaya bağlı kalıcı sekelleri azaltacaktır (69).

Birincil Korunma: Beta hemolitik streptokoklarla oluşan boğaz enfeksiyonlarının antibiyotiklerle erken ve uygun tedavisini içerir. İlk dokuz günde verilen antibiyotiğin romatizmayı önlediği düşünülmektedir. Ancak antibiyotik aldığı halde romatizma gelişen hastalar da vardır. Daha önemlisi romatizmalı hastaların önemli bir kısmı (2/3) tonsillit geçirdiğini hatırlamamaktadır. Tonsillofarenjitler viral etkenlerle de meydana gelebilmektedir ve streptokok tonsilliti ile viral tonsilliti ayırmakta kullanılan ölçütler yeterince ayırmedici değildir (70, 71). Tüm tonsillit geçiren çocuklar tedavi edildiğinde, tonsillitlerin %3-20'si streptokoklarla oluştuğu ve streptokok tonsilliti geçirenlerin %0.3'ünde romatizma geliştiği gözönüne alınırsa, 1-6 çocuğu romatizmadan korumak için 300-2000 çocuğa antibiyotik vermek anlamına gelmektedir. Bu nedenle hızlı streptokok antijen tarama testleri ve boğaz kültürü kullanılması ve pozitif olanların tedavisi daha mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir (69). Profilaksi için benzatin penisilin, oral penisilinler, birinci kuşak sefalosporinler ve eritromisin kullanılabilir (Tablo 2.4) (52).

Daha etkili bir yöntem streptokoklara karşı geliştirilebilecek bir aşının kullanılmasıdır. Farelerde burun içi streptokok yüzey protein C5a peptidazı verilmesi ile AGBHS kolonizasyonunun önlendiği gösterilmiştir (72), ancak süregelen çalışmalar halen ticari olarak kullanılabilir bir aşırı ortaya çıkarmamıştır. Bunun en büyük nedeni streptokokların 100'den fazla serotipinin olması ve her bir suşun farklı immün cevaba

yol açmasıdır. Bu kadar çok antijenik epitopun aynı aşı altında toplanması immünolojik açıdan oldukça risklidir (68).

Tablo 2.4. Akut Romatizmal Ateşte Birincil Korunma (52)

İLAÇ	DOZ	VERİLİŞ YOLU ve SÜRESİ
Benzatin Penisilin G 27kg↑	1 200 000 Ü	i.m. tek doz
27kg↓	600 000 Ü	i.m. tek doz
PenisilinV/Amoksisilin Çocuk	3x250 mg	p.o. 10 gün
Erişkin	3x500 mg	p.o. 10 gün
1.Kuşak Sefalosporin/Eritromisin (sadece penisiline karşı alerjisi olanlarda)	ilaca ve formülasyona göre değişir	p.o. 10 gün

İkincil Korunma: Akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastaların seyrini etkileyen ve bu etkisi kanıtlanmış olan en önemli ve tek girişimdir. Korunmanın en etkin yolu üç haftada bir kas içi yapılan benzatin penisilin enjeksiyonlarıdır. Atak sırasında kardit saptanmayan hastalarda koruma süresi 21 yaşına kadar ya da en az beş yıl olmalıdır. Kardit geçiren ve kapak tutulumu olan hastalarda ömür boyu koruma önerilir. Akut atak sırasında kardit geçiren ancak kalıcı sekel kalmayan kapak lezyonları düzelen hastalarda ise 10 yıl ya da 25 yaşına kadar koruma verilmesi önerilmektedir (52,74). Penisilin alerjisi olan ya da kas içi tedavi alamayan hastalarda eritromisin kullanılabilir (Tablo 2.5). Ancak ağızdan korumanın etkinliği düşük ve uyumu güçtür. Bu nedenle penisilin enjeksiyonlarının kesilmemesi için çaba sarfedilmelidir. Koruma için uyum, hastanın ve sağlık çalışanının bu konudaki istekliliği, aralarındaki iletişim ve hastanın kendisi ile ilgilenildiği inancı ile doğrudan ilişkilidir (75). Hastalık mekanizmalarının bilinmesi, ağırlı enjeksiyonlar, hastanın sorumluluk almasının ise uyumu etkilemediği gösterilmiştir. Yine de ağrıyı azaltmaya yönelik, ince iğne kullanılması, yavaş enjeksiyon, enjeksiyon yerini ovma, ilacı ısıtma, prokain ile birlikte verilmesi gibi yöntemler kullanılabilir (75). Başlanan koruma tedavileri kanıta dayalı olmaksızın kesilmemelidir.

Romatizmal kapak hastası olup penisilin koruma tedavisi almakta olan hastalar ayrıca endokardit koruma tedavisine de gereksinim duyarlar. Bu durumda penisilin grubu dışındaki antibiyotikler tercih edilmelidir. Hastanın ameliyat geçirmesi ve kapak değişimi yapılması durumunda da koruma kesilmemelidir, bu durumda da hastalar atak geçirebilir (1,2).

Tablo 2.5. Akut Romatizmal Ateşte İkincil Korunma (52)

İLAÇ	DOZ	VERİLİŞ YOLU ve SÜRESİ	
Benzatin Penisilin G	27kg↑	1 200 000 Ü	i.m. 3-4 haftada 1 kez
	27kg↓	600 000 Ü	i.m. 3-4 haftada 1 kez
Penisilin V		2x250 mg	p.o. günde 2 kez
Eritromisin		2x250 mg	p.o. günde 2 kez
Kalp tutulumu yoksa 21 yaşına kadar veya 5 yıl korunma			
İyileşmiş kalp tutulumu varsa 25 yaşına kadar veya 10 yıl korunma			
Kapak hastalığı/cerrahi sonrası ömür boyu korunma			

2.1.9. Prognoz

Atak sırasında kalp tutulumu olmayan artiritli ya da koreali hastalarda kalıcı sekel yoktur ve prognoz çok iyidir. Prognozu belirleyen en önemli etmen kalıcı kapak lezyonlarıdır. Başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyip ortadan kalkabilmektedir (76,77). Meira ve arkadaşları hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay - 7 yıllık izlem süresi içinde %61 oranında gerileme saptamışlardır. Ekokardiyografik olarak arka kapakçıkta prolapsus gözlenmesi kötü prognoz işaretidir (77). İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli koruma almayan hastalar tekrarlayan ataklar sonrası ağır romatizmal kalp hastalıkları ile karşımıza çıkar. Bunların bir kısmı tekli veya ikili kapak değişimine giderken bir kısmında ağır kalp yetersizliği gözlenebilir, hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Kapak değişimine giden hastalarda da ciddi hastalanma riski söz konusudur ve antikoagülasyon tedavi sorunları, aritmiler,

tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelikle ilgili sorunlar ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların düzenli ikincil koruma alması hayati önem taşımaktadır (74).

2.2.TOLL-LİKE RESEPTÖRLER

Omurgalılar sürekli olarak mikroorganizmalar ile ilişkide olup enfektif patojenleri ortadan kaldırmada etkin olan immün savunma sistemleri geliştirmiştir. Bu sistem, doğal (innate) ve kazanılmış (spesifik-adaptif) olarak ayrılan iki kısımda incelenebilen bir savunma sistemidir. Bu iki sistem birbiriyle çok hassas bir denge içerisinde ve yardımlaşma ile çalışarak konağı patojenlere karşı korumaktadır (78).

1.Doğal immün yanıt; Bir patojenle karşılaşınca ilk cevabı doğumdan itibaren oluşturabilen, genetik olarak belirlenmiş immün özellikleri içeren ve konağın kendisine ait olan ve olmayan antijenik yapıyı tanıma kapasitesine sahip olan savunma sistemidir. Doğal immün yanıt belirli bir patojen için seçicilik göstermez ve birey bazı mikroorganizmaları tanıma ve yoketme özelliklerine doğuştan itibaren sahiptir. Doğal immün sistem, hücreleri ve çeşitli molekülleri içerir. Hücresel elemanlar polimorfonükleer lökositler (PMNL), monosit, makrofaj, eozinofil, mast hücre ve bazofiller, çözümler ise sitokinler, akut faz reaktanları ve özellikle en önemli faktörlerden biri olan kompleman sisteminden oluşur. Doğal direnç mekanizmaları; anatomik ve fizyolojik bariyerler, kimyasal ve biyolojik faktörler, dalağın fonksiyonu, yaş, beslenme, ateş ve akut faz reaktanları, ırk ve genetik etki, bakteriyel interferens ve interferon, enfeksiyonlara doğal duyarsızlık, oral tolerans, fagositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler, fagositöz ve enflamasyondur. Doğal immünite, antijene özgü T ve B hücre yanıtlarını içeren kazanılmış immün yanıt başlamadan önce patojen ile karşılaşıldığında hemen aktive olarak mikroorganizmaların çoğalma ve yayılmasını önlemeye çalışır (78,79).

2.Kazanılmış immün yanıt; Belirli bir antijene özgün olup, antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve güçlü cevap oluşturma gibi üstünlüklere sahiptir. Bu olaya antikor ve T lenfositleri aracılık eder ve sorumlu hücreler özgül bir antijen için uzun vadeli belleğe sahiptir. Bu savunma, organizmanın patojene primer veya sekonder yanıtına göre hümmoral veya hüccresel düzeyde olabilir. Hüccresel yanıt esas olarak T lenfositlerden kurulu iken hümmoral bağıışıklık B lenfositlerden ve plazma hüccrelerinden kuruludur. Kazanılmış immünite, iki şekilde sağlanır. Aktif immünizasyon, hastalık etkeninin doğrudan alınması (doğal enfeksiyon) veya aşılamaıyla kazanılır. Pasif immünizasyon ise anneden bebeğe geçen bağıışıklık dışında, immünoglobülinlerin korunmak istenilen kişiye verilmesiyle kazandırılır. (79,80). Kazanılmış immün yanıt sekonder lenfoid organlardan yönetilir; daha yavaş gelişir, uzun sürelidir ve antijene özgüdür. Doğal immün yanıt ile karşılaştırıldığında, kazanılmış immün yanıt spesifik ve antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve güçlü cevap oluşturma gibi üstünlüklere sahiptir (81,82).

Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, viruslar ve funguslar 'patojen ile ilişkili moleküler paternler' (PAMP) olarak adlandırılan özgün, oldukça korunmuş (sabit) hücre duvarı moleküllerine veya nükleik asit dizilerine sahiptir. Bu moleküler paternler Gram negatif bakterilerde lipopolisakkarid (endotoksin), Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan, lipoteikoik asit, maya hüccrelerinde mannanlardır (83). Mikroorganizmalardaki 'patojen ile ilişkili moleküler paternler' başta antijen sunan hüccreler olmak üzere doğal immün sistem içerisinde yer alan hüccrelerin yüzeyinde bulunan 'patern tanıyan reseptörler' [pattern-recognition receptors (PRRs)] olarak adlandırılan reseptörler tarafından tanınır ve bu reseptörlere bağlanır (83,84). Mikroorganizmaların 'patojen ile ilişkili moleküler paternler'i, doğal immün sistem hüccrelerindeki PRR'ler tarafından tanındığında doğal immün sistem cevabı gelişir

(81,84). Bu reseptörler, endositik, sekrete edilen ve sinyal ileten olmak üzere üç gruba ayrılır. Sinyal ileten reseptör grubunu toll like reseptör (TLR) ailesi oluşturmaktadır (85). TLR'ler, mikrobiyal ajanlar tarafından üretilen PAMP'ları tanırlar. Bakteriyel hücre duvarı gibi yapıları oluşturan PAMP'lar mikrobiyal sağkalım için kritik önem taşımaktadır ve bu nedenle bu tür molekülleri taşıyan mikroorganizmalar mutasyon ile doğal immün sistemden kaçmamaktadır (86).

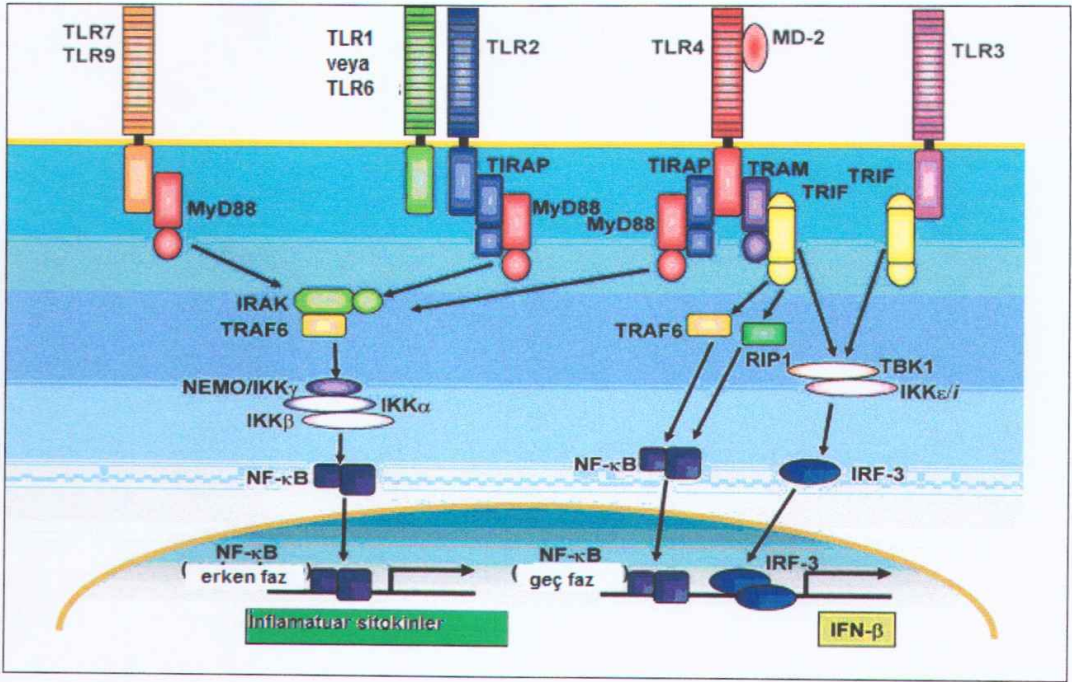
Toll like reseptörler evrimsel olarak böceklerle insanlar arasında kalan, tip 1 transmembran proteinleridir. İlk kez 1991 yılında *Drosophila* türünde, embriyonal gelişim basamaklarında rol aldığı bilinen bir reseptör olarak tanımlanmıştır. Daha sonra mutant olan sineklerde fungal enfeksiyonlara yatkınlık olduğu fark edilmiş ve immün sistem cevabında önemli işlevi olduğu düşünülen reseptöre "toll" adı verilmiştir (87). Ancak 1997 yılında insan homoloğu tanımlanmış ve doğal immün sistemin parçası olduğu görülmüştür. İnsanlarda 11 tane TLR tanımlanmıştır. İmmün sistem hücreleri dışında epitel, endotel, kalp kası ve yağ hücresi gibi çeşitli hücrelerin de patojenleri TLR'ler ile tanıdığı gösterilmiştir (88). Farklı mikrobiyal yapılar, farklı TLR'lere bağlanır. TLR'lerin doku ve organlarda farklı eksprese edilmesi de doğal immün sistemin yanıtlarının patojen ve dokuya spesifik olarak yönlendirildiğini düşündürmektedir (89). 'Patojen ile ilişkili moleküler patern' bu paterni tanıyan reseptöre bağlandığında bazı hücre içi sinyal yollarını aktive eder bu da transkripsiyon faktörlerinin (sitozolik nükleer faktör kB, AP-1, Fos, Jun) aktivasyonu ile sonuçlanır (88,90). Transkripsiyon faktörleri immün cevap genlerinin ekspresyonunu ve sonuçta sitokinler, kemokinler (örneğin IL-8) ve adezyon molekülleri gibi çeşitli efektör moleküllerin salınımını ve/veya ekspresyonunu kontrol ederler (80). TLR'lerin, mikroorganizmaların epitoplara bağlanması hücre içi sinyal iletim yollarını stimüle ederek sitozolik nükleer faktör kB (NF-kB)'nin ve mitojenle

aktive edilen protein kinaz ailelerini uyarır (91). Aktive NF-kB sitoplazmadan nükleusa giderek sitokinlerin transkripsiyonunu başlatan bölgelere bağlanır, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokin ve proinflamatuvar ürünlerin genlerini aktive eder. Bu süreç konağın doğal immün yanıtıdır (85). Pattern tanıyıcı reseptörleriyle, patojendeki 'patojen ilişkili moleküler patternleri' tanıyan dendritik hücreler matüre olurlar; periferden lenf nodlarına taşınarak T hücrelere antijen sunarlar; T ve B hücrelerin aktivasyon sürecinde rol alırlar. TLR, dendrit hücrelerinin T hücrelerini daha etkin bir şekilde uyarmasını sağlayan ko-stimulan moleküllerin de seviyelerini artırır; sitokinlerin üretimini ve salınmasını düzenler. Bu olaylar sırasında T hücrelerin hangi tip yanıt oluşturacağını belirleyen dominant sitokin profili, mikrobiyal enfeksiyonların temizlenmesinde kritik roldedir (92). TLR'nin dominant T hücre tipini sitokinler aracılığıyla düzenlediği düşünülmektedir. Sitokinlerle düzenlenen en önemli yol ayrımı T hücrelerinin TH1 ya da TH2 yönünde farklılaşmasıdır. TLR ile uyarılan dendritik hücreler esas olarak IL-12 ve IL-18 salgılar ve TH1 hücrelerin gelişmesini sağlar. IL-10 ve IL-4 fazla salındığında ise TH2 immün yanıtı gelişir. B hücreleri uyarılır ve antikor sentezi başlar. Bakteriyel lipopolisakkaritlerin yüksek dozları TH1 ve düşük dozları TH2 yanıtının gelişmesini sağlar. Bu nedenle lipopolisakkaritleri tanıyan TLR4, TH1 ve TH2 dengesinde kritik roldedir (93,94).

TLR'nin liganda bağlanmasıyla başlayan ve NF-kB aktivasyonu ile tamamlanan süreçte, sitokin akışını düzenleyen çeşitli moleküler yapılar bulunur. Bunlardan en önemlisi '*Myeloid differentiation primary response gene 88*' (MyD88) 'dir. MyD88, myeloid hücre differansiyasyonu sırasında uyarılan bir moleküldür. MyD88 mutant farelerde TLR2, TLR7 ve TLR9 NF-kB'yi uyaramaz. TLR4 ise NF-kB aktivasyonunu

tamamlar. Bu nedenle farklı ligandları tanıyan TLR'ler immün yanıtları da düzenlerler (Şekil 2.3) (94).

TLR ilişkili NF-kB'nin aktivasyonu ile salınan enzimler, sitokinler ve mediyatörler konağın antimikrobiyal savunmasını uyarır ve inflamatuvar olayları tetikler. Bu süreç patojenin ortadan kaldırılmasını sağlar. İnflamatuvar reaksiyon sınırlandırılmazsa, konak hücrelerinin harabiyetine neden olabilir. TLR aktivasyonu patojenlerin konak hücrelerinin fagositozu için gereklidir. TLR patojenlerin fagositozunu uyarır, fagozom içeriğine karşı gelişen inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve fagozomun matürasyonuna yardımcı olur. Böylelikle fagosite edilmiş bakterinin öldürülmesi kolaylaşır (95). TLR aktivasyonu apopitoza da neden olabilir. Lipopolisakkaritlerin ya da lipoproteinlerin TLR4 ve TLR2/6 üzerinden apopitozu uyarabildikleri gösterilmiştir. TLR+ enfekte hücrelerin apopitoza uğraması, konağın enfeksiyonu ortadan kaldırmasına yardımcı olabilir. Bellek T hücreleri üzerinde bulunan TLR2, aynı ajanla tekrar karşılaştığında immün sistemin daha erken ve hızlı uyarılmasını sağlar. Otoimmün hastalıklarda mikrobiyal enfeksiyonların ataklara neden olması aynı mekanizmayla olmaktadır (91).



Şekil 2.3. TLR Sinyal Yolu (95)

Bugüne kadar 11 farklı TLR tanımlanmıştır. TLR10 dışındaki tüm TLR'lerin ligandları bilinmektedir (Tablo 2.6). TLR2 ve 4'ün çok sayıda ligandı tanımlanmıştır. TLR'ler amino asit sıralarında benzerlikler ve intraselüler sinyallerine göre TLR2 ailesi (TLR1, TLR2, TLR6), TLR3 ailesi, TLR5 ailesi ve TLR9 ailesi (TLR7, TLR8, TLR9) olarak gruplanırlar (96).

Tablo 2.6. Toll Like Reseptörler ve Ligandları

	Ligandları
TLR1	Tri-açıl lipopeptidler (bakteri, mikobakter) Çözünebilen faktörler (N. meningitis)
TLR2	Lipoprotein/lipopeptidler Peptidoglikan (Gram (+) bakteri) Lipoteikoik asit (Gram (+) bakteri) Lipoarabinomannan (Mikobakter) Fenol çözünebilen modulin (S. epidermidis) Glikoinositolfosfolipidler (Trypanosoma cruzi) Glikolipidler (Treponema maltophilum) Porinler (Neisseria) Zimosan (fungi)
TLR3	Çift sarmal RNA (virus)
TLR4	Lipopolisakkaritler (Gram (-) bakteri) Taksol Füzyon ve proteinleri Fibronektin EDA domain Hyaluronik asit oligosakkaritleri Heparan sülfatın polisakkarit fragmanları Fibrinojen
TLR5	Flagellin
TLR6	Di-açıl lipopeptidler (mikoplazma) Isı-labil solubl faktör (grup B streptokoklar) Fenol-solubl modulin (stafilokoklar)
TLR7	Tek sarmal viral RNA Imidazokinolinler (sentetik bileşikler) Loksoribin (sentetik bileşikler) Bropirimin (sentetik bileşikler)
TLR8	Tek sarmal RNA
TLR9	CpG DNA (bakteri) Kromatin-IgG bileşikleri
TLR10	? bilinmiyor
TLR11	Üropatojenik bakteriye ait faktörler

TLR2:

TLR-2 peptidoglikan, lipoteikoik asit, gram-pozitif LPS ve bir grup gram-pozitif makromolekül ile bağlanıp cevap verebilmektedir. TLR-2'nin ligandları tanınması ve

sinyal iletimi oluşturabilmesi için diğer TLR'ler ile dimerize olması gerekmektedir. Peptidoglikan, TLR-2 ve TLR-6'nın dimer oluşturduğu reseptör aracılığı ile sinyal iletirken, lipoproteinler, TLR-6'ya gereksinim duymadan TLR-2'yi aktive edebilmektedir. Benzer şekilde TLR-2 ve TLR-6 birlikte mikoplazma lipoproteinini tanıması için gereklidir. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin lipoproteinleri tek başına TLR-2 ile tanınmaktadır. Yine TLR-2 ile TLR-1'in dimerizasyonu ile Neisseria reseptörü oluşmaktadır (91).

2.3. GENETİK POLİMORFİZM

2.3.1. DNA

İnsan genomu yaklaşık 3×10^9 baz çiftinden oluşmaktadır ve genetik bilgiyi taşıyan yaklaşık 50.000 gen 46 kromozom içerisinde bulunmaktadır. İnsan DNA'sının yaklaşık %99,9'u iki insan arasında aynıdır ve insanlardaki genetik variabilite (çeşitlilik) DNA zincirindeki küçük farklardan kaynaklanmaktadır. Bazı DNA sekanslarındaki farklar insan fenotipini etkilememekte bazıları ise direkt hastalığa neden olmaktadır. Bu iki uç arasında anatomik, fizyolojik, tedaviye cevap, ilaçlara karşı yan etki, enfeksiyonlara yatkınlık, kansere yatkınlık ve kişilik özellikleri gibi genetik farklılıklar yer alır (98).

2.3.2. Toplumda genlerin dağılımı

Bir toplum genlerin dağılımı yani farklı gen lokuslarındaki allel frekansları ile karakterize edilebilir. Toplum genetiği bir toplumdaki farklı genotiplerin frekansları ile ilgilidir (99). Belirli bir toplumda, belirli bir gen lokusunda, bir allelin bulunma sıklığına "allel frekansı" veya "gen frekansı" denir (98,99).

Allel frekansı kavramı, direkt olarak bireysel genotiplerin frekansı değil, tamamen toplumdaki allel frekansını tamamlar. A ve a şeklindeki iki olası allele sahip bir gen lokusu için olası genotipler AA, Aa veya aa'dır. İki allelin birlikte frekansı (A'nın

frekansı p ve a 'nın frekansı q) %100 (1.0) olmalıdır. Eğer iki allel aynı derecede sık ise (her biri 0.5) A alleli için $p=0.5$ ve a alleli içinde $q=0.5$ frekansına sahiptirler, yani $p+q=1$ dir. Bir toplumdaki iki allelin sıklık dağılımı basit bir binominal ilişkisi gösterir: $(p+q)^2=1$. Buna göre populasyondaki genotip dağılımı $p^2+2pq+q^2=1$ 'e uyar. p^2 sembol genotip frekansını, $2pq$ Aa heterozigotların frekansını ve q^2 'de homozigot aa frekansını belirler. Tablo 6 bir populasyondaki allel dağılımı ve frekanslarını göstermektedir. Bir allelin sıklığı bilindiği takdirde genotip'inin populasyondaki sıklığı saptanabilir (99).

Tablo 2.7.Bir populasyondaki allel dağılımı ve frekansları

Genotip	AA	Aa	Aa
Frekans	p^2	$2pq$	q^2

2.3.2. Gen Mutasyonu

DNA nükleotid diziliminde değişiklikler mutasyon olarak tarif edilir ve mutasyonlar başlıca üç kategoriye ayrılır:

- 1-Hücrede kromozom sayısını etkileyen mutasyonlar (genom mutasyonu)
- 2- Tek başına kromozomun yapısını etkileyen mutasyonlar (kromozom mutasyonu)
- 3- Genleri etkileyen mutasyonlar (gen mutasyonları)

DNA sekanslarındaki gen mutasyonları tek nükleik asit değişimlerinden binlerce baz çiftini etkileyecek değişimlere kadar uzanır. DNA sekanslarındaki bu değişimler yüksek çözünürlüklü genetik analizlerle görülemeyecek kadar küçüktür ve özel teknikler gerektirir.

Genlerdeki nükleotid değişimleri gen ekspresyonunun tamamen kaybına, varyant protein ekspresyonuna veya tamamen normal fenotipik değişikliklere neden olabilir,

DNA'daki baz çiftlerinin yer değiştirmesi (substitusyonu) başlıca iki mekanizma ile oluşabilir:

- 1- DNA'nın normal replikasyonu sırasında oluşan hatalar
- 2- DNA hasarının tamirinin yapılamamasından oluşan hatalar

Bazı mutasyonlar spontan olarak bazıları ise fiziksel veya kimyasal mutajenler aracılığı ile oluşur (100).

2.3.3. Mutasyonların Moleküler Temeli ve Belirlenmesi

Genlerin belli bir lokusta yer alan alternatif kopyalarından her birine 'allel' denir. İnsanlar her otozomal lokusunda birisi anneden, diğeri babadan gelen iki allel bulundurur. Homolog koromozomlar üzerinde belirli lokusta aynı allelleri taşıyan genotip 'homozigot', homolog koromozomlar üzerinde belirli lokusta iki farklı allel taşıyan genotip 'heterozigot' olarak adlandırılır. Farklı genom lokuslarındaki allellerde çok çeşitli mutasyonlar bulunmaktadır. Bu mutasyonlar toplumda normalin varyasyonundan kalıtsal hastalıklara kadar uzanmaktadır. Günümüzdeki rutin moleküler teknikler ile birçok genetik hastalıktaki mutasyonlar kolaylıkla belirlenebilmektedir. Toplumdaki farklı mutasyonların tanımlanması ile ailelerin genetik hastalıklar açısından taranması ve geniş toplumların risklerinin belirlenmesi mümkün olabilmektedir (98,100).

2.3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Basit olarak bu yöntem, tüp içerisinde nükleik asitlerin uygun koşullarda çoğaltılması esasına dayanmaktadır. Deoksiribonükleik asit (DNA) içerisinde yer alan, dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi enzimatik olarak çoğaltmak için uygulanan tepkimelere verilen ortak bir isim olan PCR, bir çeşit "in vitro klonlama" olarak da tanımlanmaktadır. 94°C-98°C aralığında gerçekleştirilen denatürasyon (DNA'nın iki zincirinin yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılması), 37°C-65°C aralığında

gerçekleştirilen annealing (sentetik oligonükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanması) ve 72 °C'de gerçekleştirilen ekstansiyon (zincirin yeni çift zincirli DNA'lar oluşturacak şekilde uzaması) aşamalarından oluşur ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanır (101).

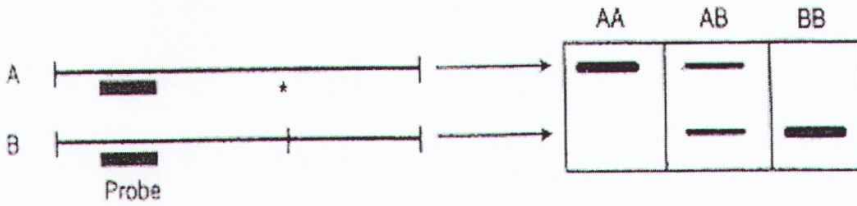
Polimeraz zincir reaksiyonu, tek veya çift sarmallı DNA ya da RNA için kullanılabilir. Yöntemin temeli, çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü, bu bölgedeki baz dizilerine tamamlayıcı olan, 18-20 baz uzunluğunda bir çift sentetik oligonükleotid primer kullanılarak, bu iki primer ile sınırlandırılan bölgenin enzimatik olarak sentezlenmesine dayanmaktadır. PCR ile bir hedef DNA parçasından milyonlarca çoğaltmak mümkündür. PCR'ın en önemli özelliği çok az miktarda DNA ile çalışmaya olanak sağlamasıdır. Hedef diziler, amplimer adı verilen ve hedef diziye özgü primerler aracılığıyla çoğaltılmaktadır. Denature olmuş DNA'ya primerlerin eklenmesini takiben, primerler hedefe bağlanmaktadır. Reaksiyonun oluşması ve devamı için gerekli bileşenlerin (yüksek ısıya dayanıklı Taq DNA polimeraz enzimi, deoksi nükleotid trifosfatlar, uygun pH ve Mg⁺⁺ koşullarını sağlayan tampon karışımı olarak MgCl₂) varlığında, hedef bölgenin sentezi başlar ve devam eder. Oluşan yeni DNA'lar bir sonraki reaksiyon için kalıp görevi görmektedirler. Yaklaşık 25 döngü sonrası hedef DNA 10⁵ kez çoğaltılmış olmaktadır (101,102).

2.3.5. Restriction Length Fragment Polymorphism (RLFP) ve Restriksiyon Enzimleri

Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analizi restriksiyon endonükleazların çift iplikli DNA'yı spesifik tanıma bölgelerinden kesmesi temeline dayanmaktadır. Endonükleazlar bakteriler tarafından bakteriyofaj enfeksiyonuna karşı savunma amacıyla üretilirler. Bu enzimler bakteriyofaj DNA'sını tanıyıp parçalarken bakterinin kendi DNA'sına zarar vermezler. Her bir restriksiyon endonükleaz spesifik

palendromik kısa DNA dizisini tanır ve keser. PCR ile çoğaltılan DNA bölgesi restriksiyon enziminin kesimine tabi tutulur. Oluşan DNA fragmentleri jel elektroforezi ile fragment büyüklüklerine göre ayrılırlar. DNA mutasyonları enzimin kesme noktasını ortadan kaldırabilir veya yeni bir enzim kesme noktası oluşturabilir, böylelikle kesim sonucu oluşan fragment sayısını değiştirirler. Restriksiyon bölgeleri arasındaki insersiyon veya delesyon mutasyonları da fragment büyüklüklerini değiştirirler. Genomda kodlama yapan ve yapmayan bölgelerde restriksiyon enzim tanıma bölgelerinin dağılımı insanlar arasında farklıdır. Bu farklılıklar doğal genomik çeşitliliği yansıtır ve genellikle fenotipik bir sonucu olmayan RFLP'leri oluşturur. Bunun yanında RFLP analizleri genetik hastalıkların çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır. Hastalıkla ilişkilendirilen aday gendeki RFLP'ler, etkilenmiş bireyler ve kontroller arasındaki allel frekansları dikkate alınarak ilgili mutasyon ve genin hastalıkla ilişkisini ortaya koymada oldukça kullanışlı bilgi vermektedir (103).

Referans baz dizisinin, 1000 baz çifti uzağından kesen Restriksiyon Endonükleaz Enzimlerine tip I, 24-26 baz çifti uzağından kesen Restriksiyon Endonükleaz Enzimlerine ise tip III ve tam içerisinde veya çok yakın bir bölgesinden kesen Restriksiyon Endonükleaz Enzimlerine ise tip II denir. Restriksiyon Endonükleaz tip II Enzimleri nükleaz aktivitesi gösterirken enerjiye ihtiyaç duymazlar. Bu özelliklerinden dolayı moleküler genetik uygulamalarda tercih edilirler. Enzim kesim yöntemi ile kesim sonucu oluşan parçalar agaroz jel üzerinde elektroforez edilir ve moleküler boyutlarına göre bandlara ayrılır (104). (Şekil 4)



Şekil 2.4. Restriction Fragment Length Polymorphism belirlenmesi. A allelinde *(yıldız) ile belirtilen bölgedeki varyasyon nedeni ile kesim yapılamamakta ve B allelinden daha geniş bir DNA parçası oluşmakta. Gösterilen lokus için olası varyasyonların üçü de gösterilmiştir.

2.3.5. Tek nükleotid polimorfizmi 'Single nucleotide polymorphisms' (SNPs)

Bir lokusta birden fazla allelin bulunması şeklindeki DNA nükleotid değişimlerine polimorfizm adı verilir. Allellerin genel toplumdaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması "genetik polimorfizmi" oluşturur. Allelik sıklığı %1'den küçük ise buna "nadir varyantlar" denir. İnsan DNA'sında gen diziliminin %99,9'u birbirine benzemektedir. İnsanlar arasındaki genetik çeşitlilik %0,1'lik farklılıktan ileri gelmektedir. Polimorfizmler genel olarak 3 grupta incelenir.

1. Tek nükleotid polimorfizmleri
2. Mikrosatellit tekrarları
3. İnsersiyon ve delesyonlar

Tek nükleotid polimorfizmleri [Single nükleotid polimorfizm (SNP)] belirli bir baz pozisyonunda meydana gelen tek nükleotid değişiklikleridir. Tüm genetik varyasyonların %90'ını oluşturur. İnsan genomunda 10-30 milyon SNP olduğu tahmin edilmektedir. İki farklı birey arasında 1250 bp'de bir farklılık olduğu tahmin edilir. Belirli bir popülasyonda sıklığı genellikle %1'den fazladır. SNP'ler bazen sessiz kalıp gen fonksiyonunda etki etmezken bazen de gen fonksiyonlarını değiştirebilirler. Gen kodlayan bölgelerde görülen SNP varyantları, bir proteinin amino asit sekansını değiştirmekte ve protein fonksiyonunu doğrudan etkilemektedir. Gen kodlayan bölgelerdeki SNP'lerin sayısının 10.000-5.0000 dolaylarında olduğu tahmin

edilmektedir. Bazı SNP, regülatuar sekansları değiştirmekte ve gen ekspresyonunu dolaylı yoldan etkilemektedir. SNP'lerin sık olmaları ve aynı şekilde kalıtılmaları onları çok yoğun genetik haritaların oluşturulmasında mükemmel belirleyici olarak kullanılmalarına olanak sağlar. Her bireyin genomunda farklı SNP paterni bulunması nedeniyle SNP profillerinden kompleks hastalıklardan sorumlu genlerin kalıtımı incelenebilmektedir. Hastalık teşhisi, genetik marker, evrim çalışmalarında ve farmakogenetik alanında SNP'lerin yaygın kullanım alanı bulacağı tahmin edilmektedir (104,105).

AMAÇ:

ARA, 21. yüzyılda halen ülkemizde ve dünyada halk sağlığı açısından önemini sürdürmekte olan bir hastalıktır. Dünyanın gelişmekte olan yerlerinde, düşük sosyo-ekonomik statü ve tedavideki yetersizlikler riski artırmaya devam etmektedir. Yıllık mortalite sayısı dünyada 332.000 kişi/yıl olarak tahmin edilmektedir, 45 yaş altı kalp ile ilişkili ölüm nedenlerinin başlıca etkenidir. Morbiditesi ve neden olduğu iş gücü kaybı ise mortaliteden daha önemlidir. Oluşturduğu sekeller hem kişi hem de toplum üzerinde önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır (14,15). Tüm bu nedenlerden dolayı güçlü genetik bir faktörü belirlemek ARA için yüksek genetik risk altında olan çocuklar için yardımcı olabilir. Doğal immün sistemin bir parçası olan ve Gram pozitif bakterilere karşı konak savunmasında rol alan TLR-2 genindeki polimorfizmlerin belirlenmesi ARA tanısında risk değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir. Bizim amacımız ARA tanısı alan hastalarda TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerinin varlığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Grubu ve Yöntem

Vaka-kontrol olarak planlanan çalışmaya, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (AD), Kırıkkale Hacı Hidayet Doğruer Kadın ve Çocuk Hastanesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Kardiyoloji Bilim Dalında Ekim 2007 ve Eylül 2008 tarihleri arasında başvuran ve daha önce bu kliniklerde Jones kriterleri esas alınarak ARA tanısı almış olup halen izlemi yapılmakta olan hastalar alındı (34). Daha önce tanı alan hastalara telefon açılıp çalışma hakkında bilgi verilerek kliniğe davet edildi. Kontrol grubu olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran ancak klinik ve laboratuvar bulgularında ARA olmadığı kesinleşmiş olgular seçildi.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından (karar no:2009/011) ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü; Kardiyoloji Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'ndan onay alındı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu için önceden hazırlanan ve demografik özellikleri, aile öykülerini, fizik inceleme ve laboratuvar bulgularını içeren form dolduruldu (Ek-1). Hasta grubunun dosyalarından ilk tanı aldıkları tarihteki laboratuvar sonuçları hazırlanan formlara kaydedildi. Tüm ailelere hastalık hakkında ve çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve araştırmaya katılımları konusunda onay alındı.

Araştırmanın yapıldığı tarihler arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniğine 3297 hasta, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Kardiyoloji Bilim Dalına 4106 hasta başvurmuştur.

Çalışma için bir örnekleme yöntemi belirlenmemiş olup çalışmanın yapıldığı tarihler arasında araştırmanın yapıldığı kliniklere başvuran ARA hastaları ve her tanımlanan hasta için bir kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Laboratuvar Çalışması

3.2.1. Örneklerin alınması ve çalıştırılması: Araştırmaya katılmaları aileler tarafından kabul edilen çocukların ön kübital veninden alınan 5 cc'lik tam kan örnekleri EDTA'lı tüplere koyulduktan sonra yavaşça kendi etrafında döndürülerek homojenize edildi. Kan örnekleri DNA elde edilinceye kadar -20°C'de saklandı.

3.2.2. Genomik DNA saflaştırılması:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarında, EDTA'lı kan örneklerinden DNA izolasyonu Nucleospin (Machery-Nagel) Genomic DNA from Blood izolasyon kiti ile üretici firmanın önerdiği şekilde gerçekleştirildi. 200 µl tam kan, 25 µl proteinaz K ve 200 µl B3 tamponu ile karıştırılarak 70 °C'da 15 dakika bekletildi. Ardından 210 µl etanol eklenerek spin kolona aktarıldı. 1 dakika 11,000 x g'de santrifüj edildikten sonra spin kolon 500 µl BW tamponu ve 600 µl B5 eklenerek 11,000 x g'de 1'er dakika santrifüjle 2 kez yıkandı. 1 dakika 11,000 x g'de santrifüj edilerek kurutulan spin kolona 100 µl BE tamponu eklenip oda sıcaklığında 1 dakika bekletildikten sonra 11,000 x g'de 1 dakika santrifügasyonun ardından DNA eldesi sağlandı.

İzole edilen DNA örnekleri polimorfizm çalışması yapılincaya kadar -20°C'de saklandı.

İzole edilen DNA örnekleri soğuk zincir ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı; Araştırma laboratuvarına ulaştırıldı.

3.2.3. TLR-2 geninde Arg753Gln polimorfizminin çalışılması

TLR-2 geninde 753. pozisyondaki nükleotidde yer alan Arg753Gln polimorfizminin belirlenmesi için Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) metodu kullanıldı. Bu bölgeyi içine alan genomik DNA zgl primerler kullanılarak oaltıldı.

Forward primer : 5'GGGACTTCATTCCTGGCAAGT-3'

Reverse primer : 5' GGCCACTCCAGGTAGGTCTT-3'

753. pozisyonda yer alan timin nükleotidi SfcI enzimi için kesim noktası oluşturmakta, Acil enzimi için ise kesim noktasını ortadan kaldırmaktadır. Sonuç olarak bu enzimleri kullanarak Arg753Gln polimorfizmini taşıyan ve taşımayan bireyler saptanabilmektedir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu Protokolü (PCR)

- 10xTaq DNA polimeraz tampon (Fermantes)
 - 10 mM Tris-HCl
 - 50 mM KCL,
 - % 0.1 Triton X-100
- MgCl₂ 25 mM
- dNTP Solüsyonu (2.5 mM)
 - 2.5 mM dATP: Deoksiadenintrifosfat
 - 2.5 mM dCTP: Deoksisitozintrifosfat
 - 2.5 mM dGTP: Deoksiguanintrifosfat
 - 2.5 mM dTTP: Deoksitimintrifosfat
- Taq DNA polimeraz 5 ünite/ l (Fermantes)

10xTaq DNA polimeraz tampon (Fermantes) 5 l, MgCl₂ (25 mM) 3 l, dNTP (10 mM) 4 l, forward ve reverse primerlerin her birinden 0,5 l (100 pmol/l), Taq DNA

polimeraz 5 ünite/ µl (Fermantes) 0,2 µl, genomik DNA 0,5 µl (100 ng/ µl), dH₂O 36,3 µl karıştırıldı.

Hazırlanan karışım Gene Amp PCR 9700 cihazında 1 döngü 2 dakika 94°C ve 32 döngü 30 saniye 94°C; 30 saniye 57°C ve 30 saniye 72°C, 5 dakika 72°C'de çoğaltıldı.

PCR sonrası elde edilen ürünlerin kontrolü % 2'lik agaroz (Agarose B Low EEO) jelde yapıldı. Agaroz jelde oluşturulan 10 mm derinliğinde, 1 mm genişliğindeki kuyucuklarına belirteç DNA (Gene 50 DNA Ladder) ve PCR ürünleri yüklendi. PCR ürünleri 200 V'luk, 80 mA güç kaynağı kullanılarak (Biometra Power Pack) 15-20 dakika sürüyle agaroz jel elektroforezine tabii tutuldu. Elektroforez sonrası ultraviyole (UV) translüminatöründe polaroid jel kamera sistemi kullanılarak (Bio-Rad) PCR ürünleri görüntülendi.

PCR ürünü (4 µl), 0,1 µl (5 ünite/ml) *Sfcl* enzimi (Gene Mark) ile 36°C'de 2 saat inkübe edildi.

Ayrıca PCR ürünü (4 µl), 0,1 µl (5 ünite/ml) *Acil* enzimi (Gene Mark) ile 36°C'de 2 saat inkübe edildi.

Enzim kesimi sonrası DNA fragmentlerinin ayırımı % 2'lik Agaroz jel kullanılarak gerçekleştirildi.

Genotipleme elde edilen DNA fragmentlerinin baz büyüklüklerine bakılarak yapıldı. Arg753Arg genotipli bireylerde *Sfcl* enzimi kesim sonrası % 2'lük agarozda 264 baz çiftlik tek bir bant gözlenirken, Gln753Gln genotipli polimorfizmi homozigot taşıyan bireylerde 237 ve 37 baz çiftlik iki farklı bant elde edilmektedir. Arg753Gln genotipli polimorfizmi heterozigot taşıyan bireylerde ise 264, 237 ve 37 baz çiftlik üç farklı bant elde edilmektedir.

Arg753Arg genotipli bireylerde *Acil* enzimi kesim sonrası % 2'lük agarozda 237 ve 37 baz çiftlik iki farklı bant gözlenirken, Gln753Gln genotipli polimorfizmi homozigot taşıyan bireylerde 264 baz çiftlik tek bir bant elde edilmektedir. Arg753Gln genotipli polimorfizmi heterozigot taşıyan bireylerde ise 264, 237 ve 37 baz çiftlik üç farklı bant elde edilmektedir.

3.2.4. TLR-2 geninde Arg677Trp polimorfizminin çalışılması

TLR-2 geninde 677. pozisyondaki nükleotidde yer alan Arg677Trp polimorfizminin belirlenmesi için RFLP metodu kullanıldı. Bu bölgeyi içine alan genomik DNA özgül primerler kullanılarak çoğaltıldı.

Forward primer : 5'GCCTACTGGGTGGAGAACCT-3'

Reverse primer : 5' GGCCACTCCAGGTAGGTCTT-3'

677. pozisyonda yer alan sitozin nükleotidi *Acil* enzimi için ise kesim noktasını ortadan kaldırmaktadır. Dolayısıyla normal ve polimorfizm taşıyan bireyler bu enzim kesimi sonrasında saptanmaktadır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu Protokolü (PCR)

10xTaq DNA polimeraz tampon (Fermantes) 5 µl, MgCl₂ (25 mM) 3 µl, dNTP (10 mM) 4 µl, forward ve reverse primerlerin her birinden 0,5 µl (100 pmol/µl), Taq DNA polimeraz 5 ünite/ µl (Fermantes) 0,2 µl, genomik DNA 0,5 µl (100 ng/ µl), dH₂O 36,3 µl karıştırıldı.

Hazırlanan karışım Gene Amp PCR 9700 cihazında 1 döngü 2 dakika 94°C ve 32 döngü 30 saniye 94°C; 30 saniye 57°C ve 30 saniye 72°C, 5 dakika 72°C'de çoğaltıldı.

PCR sonrası elde edilen ürünlerin kontrolü % 2'lik agaroz (Agarose B Low EEO) jelde yapıldı. Agaroz jelde oluşturulan 10 mm derinliğinde, 1 mm genişliğindeki kuyucuklarına belirteç DNA (Gene 50 DNA Ladder) ve PCR ürünleri yüklendi. PCR ürünleri 200 V'luk, 80 mA güç kaynağı kullanılarak (Biometra Power Pack) 15-20

dakika süreyle agaroz jel elektroforezine tabii tutuldu. Elektroforez sonrası ultraviyole (UV) translüminatöründe polaroid jel kamera sistemi kullanılarak (Bio-Rad) PCR ürünleri görüntülendi.

PCR ürünü (4 µl), 0,1 µl (5 ünite/ml) *Acil* enzimi (Gene Mark) ile 36°C'de 2 saat inkübe edildi.

Enzim kesimi sonrası DNA fragmentlerinin ayrımı % 2'lik Agaroz jel kullanılarak gerçekleştirildi.

Genotipleme elde elden DNA fragmentlerinin baz büyüklüklerine bakılarak yapıldı. Genotipleme jel görüntüsüne göre belirlendi. Arg677Arg genotipli bireylerde kesim sonrası % 2'lük agarozda 227, 75, 38 baz çiftlik üç farklı bant gözlenirken, Trp677Trp genotipli polimorfizmi homozigot taşıyan bireylerde 340 baz çiftlik tek bant elde edilmektedir. Arg677Trp genotipli polimorfizmi heterozigot taşıyan bireylerde ise 340, 227, 75 ve 38 baz çiftlik dört farklı bant elde edilmektedir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 15.0 paket programında analiz edildi. Kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (ortalama \pm SS) olarak, non homojen dağılımlar ortanca ve değer aralığı olarak verildi.

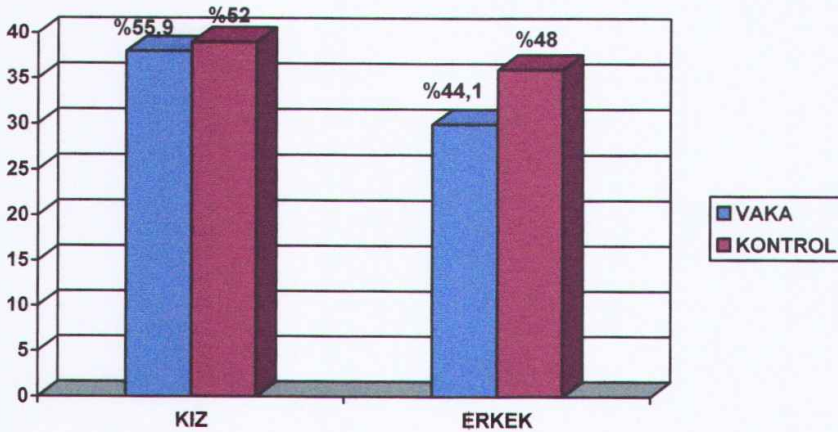
Bağımsız iki grubun değerlendirilmesinde kesikli değişkenlerde kıkare testi uygulandı. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygun bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılması için Anova testi kullanıldı. Anlamli çıkanlarda farklılığın hangi iki gruptan kaynaklandığını bulmak için Mann Whitney U testinden yararlanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ekim 2007 ve Eylül 2008 tarihleri arasında izlenen ve Jones kriterleri esas alınarak ARA tanısı alan 68 hasta ve klinik ve laboratuvar bulgularında ARA olmadığı kesinleşmiş 75 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim AD; Kardiyoloji Bilim Dalı bulunmadığından dolayı ARA hastalarının büyük kısmı (58 tanesi) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Kardiyoloji Bilim Dalından alınmıştır.

4.1. Demografik Özellikler:

- Akut romatizmal ateşli hasta grubunun 38'i kız (%55,9), 30'u erkek (%44,1) iken; kontrol grubunun 39'u kız (%52), 36'sı erkek (%48) idi. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.64$). Grupların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.1 de belirtilmiştir.



Şekil 4.1. Grupların cinsiyete göre dağılımı

- Hasta grubunun tanı aldıklarındaki yaş ortalaması $11,4 \pm 2,1$ yıl, median yaş 12,5 (min 6-max 15) yıl idi. Hasta grubunun tanı anındaki yaş ortalaması Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta grubunun tanı anındaki yaş ortalaması

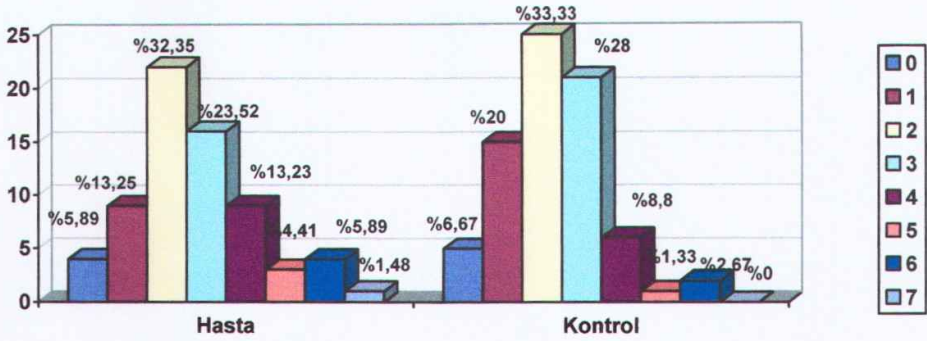
		Hasta
KIZ		
n	%	38 (%55,9)
Yaş (yıl)		
Ortalama \pm SD		12,1 \pm 2,45
Median		11,5
Erkek		
n	%	30 (%44,1)
Yaş (yıl)		
Ortalama \pm SD		11 \pm 2,75
Median		10,5
Toplam		
n	%	68 (%100)
Yaş (yıl)		
Ortalama \pm SD		11,4 \pm 2,1
Median		12,5

- Hasta grubunun çalışmanın yapıldığı andaki yaş ortalaması $14,07 \pm 3,67$ yıl, median yaş 14,00 (min 6- max 21) yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması $13,06 \pm 3,85$ yıl, median yaş 13,00 (min 6- max 21) yıl idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.11$). Grupların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı

		Hasta	Kontrol	TOPLAM
KIZ				
n	%	38 (%55,9)	39 (%52)	77 (%53,85)
Yaş (yıl)				
	Ortalama±SD	15,1 ± 3,65	13,58 ± 3,72	14,33 ± 3,74
	Median	15,5	13	15
Erkek				
n	%	30 (%44,1)	36 (%48)	66 (%46,15)
Yaş (yıl)				
	Ortalama±SD	12 ± 3,30	12,5 ± 3,96	12,62 ± 3,65
	Median	13	13	13
Toplam				
n	%	68 (%100)	75 (%100)	143 (%100)
Yaş (yıl)				
	Ortalama±SD	14,07 ± 3,67	13,06 ± 3,85	13,54 ± 3,78
	Median	14	13	13

- Hasta grubunun anne yaş ortalaması $40,22 \pm 6,71$, (min 27-max 54) yıl; kontrol grubunun anne yaş ortalaması $40,37 \pm 8,62$, (min 30-max 63) yıl idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.97$).
- Hasta grubunun baba yaş ortalaması $43,11 \pm 6,66$, (min 30- max 57) yıl; kontrol grubunun baba yaş ortalaması $43,73 \pm 8,65$, (min 35-max 64) yıl idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.63$).
- Hasta ve kontrol grubu kardeş sayıları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p=0.78$). Hasta ve kontrol grubundaki çocukların çoğunluğu (%32,35 ve %33,33) 2 kardeşe sahipti. Hasta ve kontrol gruplarının kardeş sayılarının dağılımı Şekil 4.2'de belirtilmiştir.



Şekil 4.2. Grupların kardeş sayılarının dağılımı

- Hasta grubundan 16'sı (%23,53) ilkokul, 15'i (%22,05) ortaokul, 24'ü (%35,30) lise, 13'ü (%19,12) üniversiteye devam ediyordu. Kontrol grubundan 27'si (%36) ilkokul, 19'u (%25,33) ortaokul, 20'si (%26,67) lise, 9'u (%12) üniversiteye devam ediyordu. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,33$). Olguların yaş gruplarına göre devam etmekte oldukları okullara göre dağılımı Tablo 4.3'de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Olguların yaş gruplarına göre devam etmekte oldukları okullara göre dağılımı

	İlkokul		Ortaokul		Lise		Üniversite		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hasta										
6-10 yaş	12	17,65	-	-	-	-	-	-	12	17,65
11-15 yaş	4	5,88	15	22,06	6	8,82	-	-	25	36,76
16-21 yaş	-	-	-	-	18	26,47	13	19,12	31	43,59
Kontrol										
6-10 yaş	22	29,33	-	-	-	-	-	-	22	29,33
11-15 yaş	5	6,67	19	25,33	7	9,33	-	-	31	41,33
16-21 yaş	-	-	-	-	13	17,34	9	12	22	29,34
Toplam										
6-10 yaş	34	23,78	-	-	-	-	-	-	34	23,78
11-15 yaş	9	6,29	34	23,78	13	9,09	-	-	56	39,16
16-21 yaş	-	-	-	-	31	21,68	22	15,38	53	37,06

- Hasta grubunun anne eğitimi; 3'ü (%4,41) okuma yazma bilmiyor, 23'ü (%33,82) ilkokul, 8'i (%11,76) ortaokul, 30'u (%44,19) lise, 4'ü (%5,82) üniversite mezunu idi. Kontrol grubunun 17'si (%22,66) ilkokul, 20'si (%26,66) ortaokul, 33'ü (%44) lise, 5'i (%6,68) üniversite mezunu idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.062$). Hasta grubunun baba eğitimi; 1'i (%1,47) okuma yazma bilmiyor, 8'i (%11,76) ilkokul, 10'u (%14,72) ortaokul, 24'ü (%35,29) lise, 25'i (%36,76) üniversite mezunu idi. Kontrol grubunun 2'si (%2,66) ilkokul, 11'i (%14,66) ortaokul, 42'si (%56) lise, 20'si (%26,66) üniversite mezunu idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.78$). Anne ve baba eğitim durumları Tablo 4.4'de belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Grupların anne ve baba eğitim durumları

	Anne				Baba				Toplam	
	Hasta n	% *	Kontrol n	%	Hasta n	%	Kontrol n	%	n	%
Okuma yazma bilmeyen	3	4,41	-	-	1	1,47	-	-	4	1,4
İlkokul mezunu	23	33,82	17	22,66	8	11,76	2	2,68	50	17,49
Ortaokul mezunu	8	11,76	20	26,66	10	14,72	11	14,66	49	17,11
Lise mezunu	30	44,19	33	44	24	35,29	42	56	129	45,1
Üniversite mezunu	4	5,82	5	6,68	25	36,76	20	26,66	54	18,9
Toplam	68	100	75	100	68	100	75	100	286	100

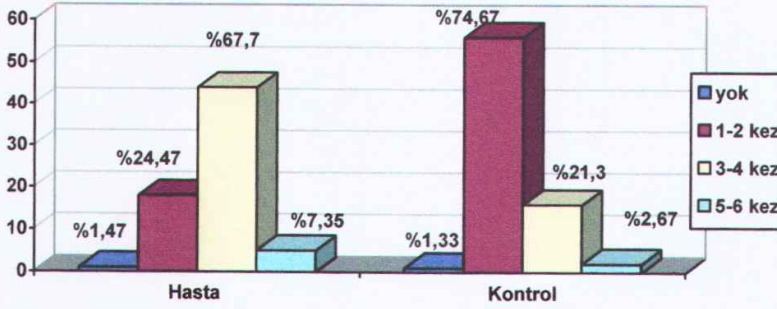
*=Sütun yüzdesi verilmiştir

- Hasta grubunun 16'sında (%23,52) anne-baba akrabalığı olup akrabalık derecesi 5'inde (%7,65) birinci, 8'inde (%11,76) ikinci, 3'ünde (%4,11) üçüncü derece idi. Kontrol grubunun 9'unda (%12) anne-baba akrabalığı olup

akrabalık derecesi 3'ünde (%4) birinci, 4'ünde (%5,33) ikinci, 2'sinde (%2,67) üçüncü derece idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.070$).

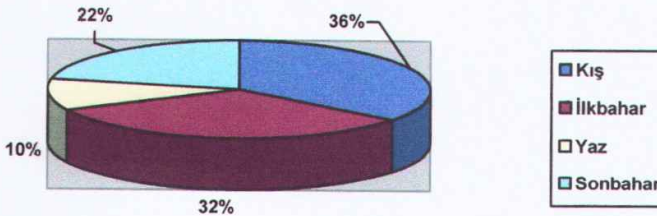
4.2. ARA Bulguları:

- Hasta grubunun %67,7'sinin ve kontrol grubunun %21,3'ünün bir yılda 3-4 kez ÜSYE geçirdiği ve iki grubun arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.00$). Hasta grubunun bir yılda ÜSYE geçirme sıklığı kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat fazla idi. Grupların ÜSYE geçirme sıklıkları Şekil 4.3'de belirtilmiştir.



Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun bir yılda ÜSYE geçirme sıklıklarına göre dağılımı

- Hasta grubunda akut romatizmal ateşin geçirildiği mevsim sorulduğunda en sık görüldüğü mevsimlerin sırasıyla kış (%36), ilkbahar (%32), sonbahar (%22), yaz (%10) olduğu görülmüştür. Hastalığın mevsimlere göre görülme sıklığı Şekil 4.4'de belirtilmiştir.



Şekil 4.4. Hastalığın mevsimlere göre görülme sıklığı

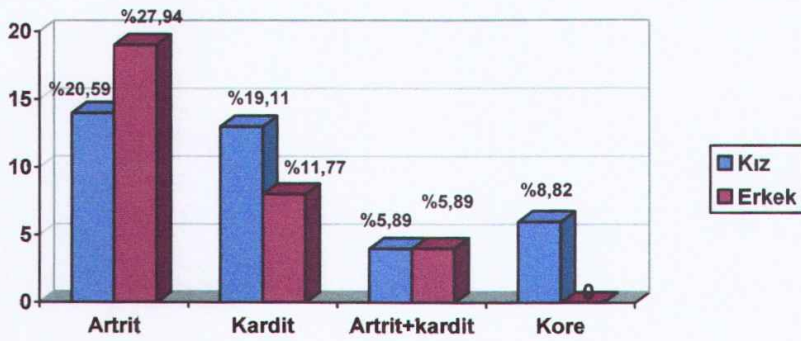
- ARA yönünden aile hikayesi olan 4 hasta (%5,88) vardı. Bu dört kişiden 3'ünün kardeşinin, 1'sinin annesinin ARA geçirdiği öğrenildi.

Hastaların klinik bulgulara ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.5, Tablo 4.6, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da belirtilmiştir.

- Hasta grubunun 33'ünde (%48,52) tek başına artirit bulgusu vardı. 33 artiritli hastanın 19'u (%57,57) erkek, 14'ü (%42,42) kız idi. Cinsiyete göre artirit geçirme sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.42$).
- Artiritin tutulan eklemlere göre dağılımı; dizler %48,78, ayak bileği %26,82, diz ve ayak bileğinin birlikte tutumu %12,2, interfalangial eklem %4,3, el bileği %7,3 idi.
- Hasta grubunun 21'inde (% 30,88) tek başına kardit bulgusu vardı. 21 karditli hastanın 9'u (%42,85) erkek, 13'ü (%57,14) kız idi. Cinsiyete göre kardit geçirme sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.30$).
- Hastaların 8'inde (%11,76) kardit ve artirit bulgusu birlikte bulunmaktaydı. Bunlardan 2'si (%2,94) sessiz kardit idi. (Artirit bulgusu olan fakat fizik muayenede üfürüm saptanmayan iki hastaya EKO yapılması sonucunda kardit tanısı konulmuştu.)
- Hasta grubunun 6'sında (%8,8) korea bulgusu vardı. 6 koreali hastanın tamamı kız idi ($p=0.023$).
- Hastaların hiç birinde subkutan nodül ve eritama marginatum bulgusu yoktu.

Tablo 4.5. Hastaların klinik bulgulara göre dağılımı

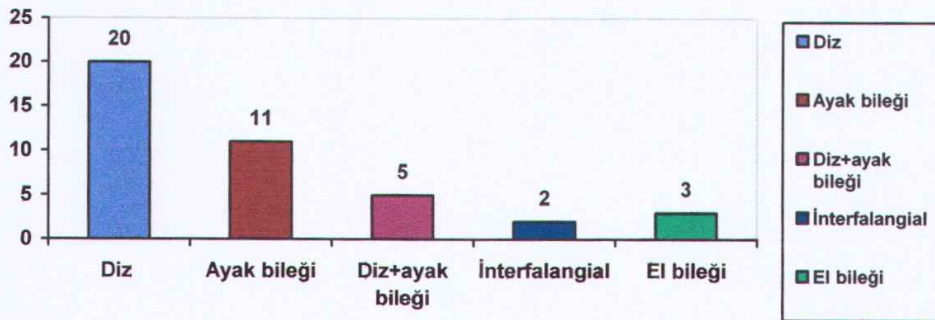
	Kız		Erkek		p	Toplam	
	n	%	n	%		n	%
Artirit	14	42,42	19	57,58	0.42	33	48,52
Kardit	13	57,14	8	42,86	0.30	21	30,90
Artirit+Kardit	4	50	4	50	0.37	8	11,76
Korea	6	100	-	-	0.023	6	8,82



Şekil 4.5. Hastaların klinik bulgulara göre dağılımı

Tablo 4.6. Hasta grubunda artiritin tutulan eklemlere göre dağılımı

	Diz		Ayak bileği		Diz+ayak bileği		El bileği		İnterfalangial	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Artirit	20	48,78	11	26,82	5	12,2	2	4,9	3	7,3



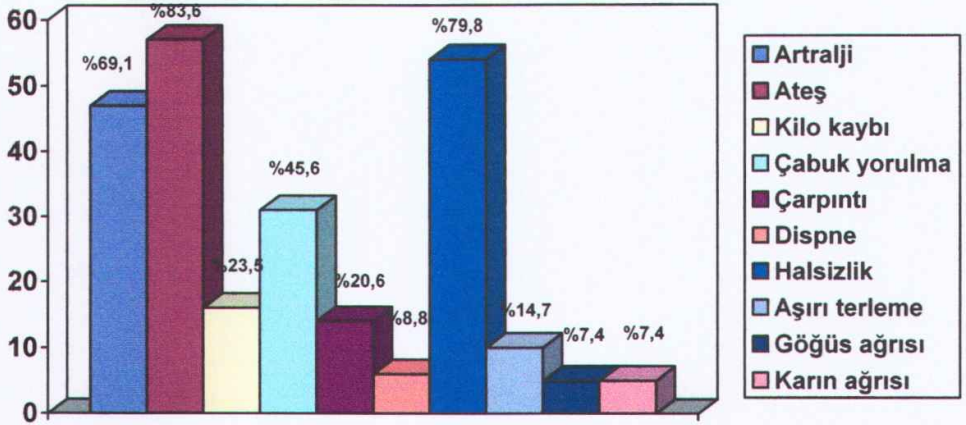
Şekil.4.6. Hasta grubunda artiritin tutulan eklemlere göre dağılımı

Hastaların ARA majör bulguları dışındaki diğer klinik bulgularına göre dağılımı Tablo 4.7 ve Şekil 4.7'de belirtilmiştir.

- Hasta grubunun 47'sinde (%69,1) artralji bulgusu vardı. Bunların 23'ü (%48,93) erkek, 24'ü (%51,06) kız idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.35$).
- Hasta grubunun 31'inin (%45,6) tanı anında ateşi ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) olduğu öğrenilmiştir.
- Hasta grubunun 16'sında (%23,5) kilo kaybı, 31'inde (%45,6) çabuk yorulma, 14'ünde (%20,6) çarpıntı, 6'sında (%8,8) dispne, 54'ünde (%79,4) halsizlik, 10'unda (14,7) aşırı terleme, 5'inde (%7,4) göğüs ağrısı, 5'inde (%7,4) karın ağrısı vardı.

Tablo 4.7.Hastalarda mevcut klinik bulguların dağılımı

	n	%
Artralji	47	69,1
Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	31	45,6
Kilo kaybı	16	23,5
Çabuk yorulma	31	45,6
Çarpıntı	14	20,6
Dispne	6	8,8
Halsizlik	54	79,8
Aşırı terleme	10	14,7
Göğüs ağrısı	5	7,4
Karın ağrısı	5	7,4



Şekil 4.7. Hastalarda mevcut diğer klinik bulguların dağılımı

- Hastaların C-reaktif protein (CRP) ortalaması $27,8 \pm 15,28$ ve median 23 (min 5-max 70) idi. Hastaların beyaz küre ortalaması $10.803 \pm 4.614/\text{mm}^3$, median $10.000/\text{mm}^3$ ($11.400-20.000/\text{mm}^3$) idi. Hastaların sedimentasyon ortalaması 30.05 ± 22.02 mm/st, median 21 mm/st (3-91mm/st) idi. Hastaların AntistreptolizinO (ASO) ortalaması 492.32 ± 326.91 U/ml, median 475 U/ml (28-1660 U/ml) idi. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4.7'de belirtilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortalama \pm SD	Median	Normal Değerden Yüksek Olanlar	
			n	%
ASO (U/ml)	492.32 \pm 326.91	475.00	52	%76,47
Sedimentasyon (mm/saat)	30.05 \pm 22.02	21	35	%51,47
Beyaz küre (/mm ³)	10.803 \pm 4.614	10.000	23	%33,82
CRP	27,8 \pm 15,28	23	26	%38,23

- Elektrokardiyografide PR mesafesi uzun olan 23 hasta (%33,8) vardı.
(Yaşa göre normal PR aralıkları 5-7 yaş; 0,09-0,17 sn, 8-11 yaş; 0,09-0,17 sn, 12-15 yaş; 0,09-0,18 sn, >16 yaş;0,12-0,20 sn olarak kabul edilmiştir) (37)
- Hastaların 5'inin (%5,7) telekardiyografisinde kardiyomegali bulgusu vardı.
- Hastaların 17'sinde (%25) ekokardiyografide sadece mitral yetmezlik, 8'inde (%11,76) mitral ve aort yetmezliği, 4'ünde (%5,9) aort yetmezliği vardı.
- Hastaların 14'ününün (%20,6) boğaz kültüründe AGBHS üredi. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4.8'de belirtilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların laboratuvar bulgularına göre dağılımı

	n	%
PR mesafesinde uzama	23	33,8
Telekardiyografide kardiyomegali	5	5,7
Ekokardiyografida mitral yetmezlik	17	25
Ekokardiyografida mitral+aort yetmezliği	8	11,76
Ekokardiyografida aort yetmezliği	4	5,9
Boğaz kültüründe AGBHS üremesi	14	20,6

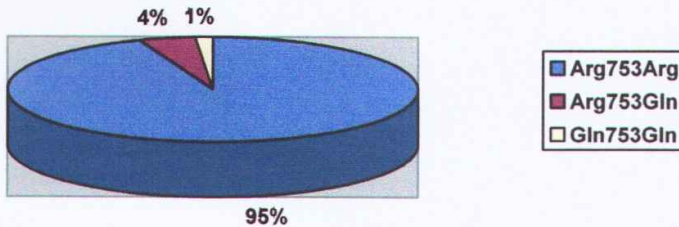
4.3.TLR-2 Geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmi ile ilgili bulgular:

- Hastaların 64'ü (%94,1) Arg753Arg genotipine sahip iken, kontrol grubunun tamamı Arg753Arg genotipine sahipti. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.061).
- Hastaların 3'ü (%4,4) Arg753Gln genotipine sahip iken kontrol grubunda Arg753Gln genotipine sahip bireye rastlanmadı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.067).

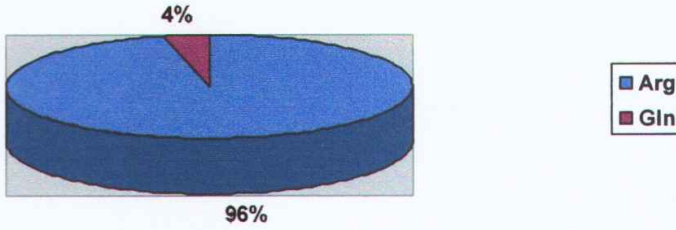
- Hastaların 1'i (%1,5) Gln753Gln genotipine sahip iken kontrol grubunda Gln753Gln genotipine sahip bireye rastlanmadı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.295$).
- Hasta grubunda Arg753Gln polimorfizmi için Arginin allel frekansı 131 (%96,3) iken kontrol grubunda Arginin allel frekansı 150 (%100) idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.062$).
- Hasta grubunda Arg753Gln polimorfizmi için Glutamin allel frekansı 5 (%3,7) iken kontrol grubunda Glutamin alleleline rastlanmadı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.071$). Hasta ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel frekansları Tablo 4.9, Şekil 4.8, Şekil 4.9'da belirtilmiştir.

Tablo 4.10. ARA hastaları ve sağlıklı kontrollerde TLR2 geninde Arg753Gln genotip dağılımı ve allel frekansı

TLR-2 Arg753Gln polimorfizmi	ARA hastası (n=68)		Kontrol (n=75)		p
	n	%	n	%	
Genotip dağılımı					
<i>Arg753Arg</i>	64	94.1	75	100	0.061
<i>Arg753Gln</i>	3	4.4	-	-	0.067
<i>Gln753Gln</i>	1	1.5	-	-	0.295
Allel sıklığı					
<i>Arg</i> (Arginin)	131	96.3	150	100	0.062
<i>Gln</i> (Glutamin)	5	3.7	-	-	0.071



Şekil 4.8. Hasta grubunun TLR2 geninde Arg753Gln genotip dağılımı

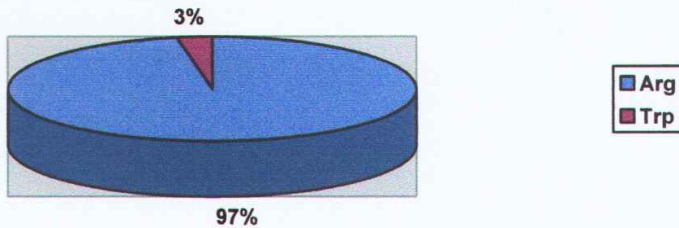


Şekil 4.9. Hasta grubunun TLR2 geninde Arg753Gln polimorfizminde Arginin ve Glutamin allel frekansı

- Hasta grubunun tamamı Arg677Arg genotipine sahip iken, kontrol grubunun 73'ü (%97,3) Arg677Arg genotipine sahipti. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$).
- Hasta ve kontrol grubunda Arg677Trp genotipine sahip bireye rastlanmadı.
- Hasta grubunda Trp677Trp genotipine sahip birey bulunmazken kontrol grubunda yer alan 2 birey (%2,7) Trp677Trp genotipine sahipti. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$).
- Hasta grubunda Arg677Trp polimorfizmi için Arginin allel frekansı 136 (%100) iken kontrol grubunun Arginin allel sayısı 146 (%97,3) idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$).
- Hasta grubunda Arg677Trp polimorfizmi için Triptofan alleleline rastlanmazken iken kontrol grubunun Triptofan allel frekansı 4 (%2,7) idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$). Hasta ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel frekansları Tablo 4.10 ve Şekil 4.10'da belirtilmiştir.

Tablo 4.11. ARA hastaları ve sağlıklı kontrollerde TLR2 geninde Arg677Trp genotip dağılımı ve allel frekansı

TLR-2 Arg677Trp polimorfizmi	ARA hastası (n=68)		Kontrol (n=75)		p
	n	%	n	%	
Genotip dağılımı					
Arg677Arg	68	100	73	97.3	0.177
Arg677Trp	-	-	-	-	
Trp677Trp	-	-	2	2.7	0.177
Allel sıklığı					
Arg (Arginin)	136	100	146	97.3	0.177
Trp (Triptofan)	-	-	4	2.7	0.177



Şekil 4.10. Kontrol grubunun TLR2 geninde Arg677Trp polimorfizminde Arginin ve Triptofan allel frekansı

TARTIŞMA

5.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

5.1.1. Akut Romatizmal Ateş Epidemiyolojisi

ARA sıklık, morbidite ve mortalite açılarından sosyoekonomik faktörlerle yakından ilişkili, akut veya kronik kalp hastalığına neden olabilen, tekrarlayabilen önemli bir hastalıktır. Potansiyel olarak önlenabilir bir hastalık olmasına karşın her yıl 10-20 milyon yeni ARA olgusunun olduğu tahmin edilmekte, hayatın ilk 50 yılında ölüme yol açan kalp hastalıkları arasında RKH 'ı birinci sırayı almaktadır (36).

ARA dünya üzerinde her yerde görülebilmekle birlikte sosyoekonomik koşulları iyi olan gelişmiş ülkelerde özellikle son 25-30 yıl içinde gerek ilk atakta, gerekse reaktivasyonların oluşumunda belirgin bir azalma olmuştur. Benzer şekilde RKH prevalansında da dikkat çekici düşüşler gözlenmiştir (42). Bu durum hayat standartlarındaki yükselme, tonsillit ve farenjit olgularında penisilin yaygın olarak kullanılması, hastalığın erken dönemde tanınması ve tekrarlayan atakların önlenmesi ile açıklanabilir (10). Oysa gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde tonsillit ve farenjitin yetersiz tedavisi, profilaksinin tam olarak uygulanamaması ve halkın büyük bir çoğunluğunun primer sağlık hizmetlerinden yararlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak ARA ve RKH için hala yüksek insidans ve prevalans değerleri ile karşılaşılmaktadır (15).

ARA insidansı gelişmiş olan ülkelerde son yüzyılda hızla düşerek 1860'da 200/100.000 iken 1962'de 10/100.000, 2000'de 0,5/100.000 olmuştur. Buna karşın gelişmekte olan ve sosyoekonomik olarak gelişmemiş olan toplumlarda ARA insidansı halen çok yüksektir (13,52). Sudan'da 700/100.000, Çin'de 150/100.000, Hindistan'da 300/100.000 olarak bildirilmiştir.

RKH prevalansı, Havana'da (Küba) 0,2/100.000, Samoa'da (Hawaii) 77,8/100.000, Batı Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da 0,1-0,5/100.000, Hindistan, Pakistan, Cezayir'de 2-20/1000 olarak bildirilmiştir (13,52)

Ülkemizde de ARA ve RKH'nın pediatrik yaş grubundaki hasta popülasyonunda sık görüldüğü bilinmekle beraber yapılan çalışmalar daha çok bölgesel nitelikler taşır. Ülkemizde Ocak 1993 – Ocak 1999 tarihleri arasında Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada romatizmal ateş insidansı %0,032 bulunmuştur. Olguntürk ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı 4086 okul çocuğunu içeren çalışmada da romatizmal kalp hastalığı prevalansı 0,73/1000, kümülatif prevalansının da 1000'de 3,7 olduğu ve son yıllarda romatizmal kalp hastalığı prevalansının arttığı belirtilmiştir (13). Çalışmamızda Kırıkkale'de ARA insidansını 1,09/100.000, prevalansını 3,65/100.000 olarak saptadık. Kırıkkale ilindeki ARA insidans ve prevalansının Ankara ili ve gelişmekte olan ülke verilerine benzer olduğunu gördük. Ancak çalışmamızda sürenin kısıtlı olması ve vaka sayısının az olması nedeniyle bu insidans ve prevalans oranlarının güvenilir olarak elde edilebilmesi için hem il hem de ülke çapında çok merkezli organize bir epidemiyolojik çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Gerçekte bu tarihler arasında il içinde çocuk hasta bakan iki hastaneye başvuran tüm ARA olguları çalışmaya dahil edildiği için bu tarihler arasında kaçırdığımız hasta olduğunu düşünmüyoruz. Ancak özel merkezlere başvuran veya Ankara'ya sevk edilen az sayıda hasta gözden kaçmış olabilir.

Literatürde ARA insidansının %90 oranında 5-15 yaş arasında olduğu belirtilmektedir (12). Çalışmamızda, hastaların tanı anındaki yaş dağılımına bakıldığında en küçük hastanın 6, en büyük hastanın 15 yaşında olduğu görülmektedir. Ortalama yaş ise 11,4 yıl olup literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Bu yaş dönemleri aynı zamanda streptokok enfeksiyonlarının en sık gözlemlendiği yaş grubuna uymaktadır. Daha önce

yapılan çalışmalara bakıldığında ARA ilk atağının sadece %5 kadarının 5 yaşından küçüklerde ortaya çıktığı ve 2 yaş altında bildirilen olguların ise çok nadir olduğu görülmektedir. ARA'nın ilk atağı genellikle adölesan dönemden hemen önce daha sık görülür, ikinci dekadın sonunda azalmaya başlar ve 35 yaşından sonra nadirdir. Tekrarlayan ataklar ise adölesan dönemde ve erken yetişkinlik döneminde sık görülür ve 45 yaş üstünde nadiren görülür (52).

ARA etyolojisinden sorumlu AGBHS'ların biyolojik yapılarına ilişkin yoğun bilgilere karşın, hastalığın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Streptokokların en dışında bulunan hyalüronik asit kapsülü virülans faktörüdür ve fagositozu engeller. Kapsülün altında bulunan hücre duvarında M proteini bulunur. İmmunoşimik yapılarına göre 100'den fazla M proteini bildirilmiştir. Tip 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 romatojen, tip 49, 55, 57, 59 nefritojendir (27).

ARA immünopatogenezinde ileri sürülen varsayımlar arasında en kabul gören teori anormal immün yanıt teorisi. Bu teori bazı streptokok antijenlerinin insan doku antijenleri ile çapraz reaksiyon vermesi esasına dayanır. Bu antijenik benzerlik sonucu gelişen hatalı immün yanıt nedeni ile kendi antijenini 'yabancı' olarak tanır ve doku zedelenmesi ortaya çıkar. ARA'da hedef dokuya karşı antikor üretimi, yüksek antijenik stimülasyonla tetiklenmekte olup özellikle tip 5, 6, 19 tiplerinin duvarındaki M proteinleri insan miyokardına karşı çapraz reaksiyon göstermektedir. Streptokok antijenlerine karşı monoklonal antikorlar çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (25, 26, 27). Antikorlar kardiyak miyozitlere, düz kas hücrelerine ve kapak endokardındaki sitoplazma yüzeyine karşı oluşan antikorlar olup miyozin, vimentin ve elastine karşı oluşmaktadır (27).

AGBHS'ların kapsül hyalürinatu ile eklem kıkırdağı, hücre duvarındaki M proteini ile miyokard dokusu, yine hücre duvarındaki karbonhidrat ile valvüler glikoprotein,

streptokok protoplast membranı ile subtalamus ve kaudal nükleustaki nöronlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar hastalığın klinik bulgularını oluşturan çeşitli organ ve doku tutulumlarını açıklar. Tonsillofarenjit sonrası ARA gelişmesi arasındaki sürenin uzun olması immunolojik mekanizmaların hastalıkta etkin olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir (9).

ARA geçirmiş çocuklarda streptokok farenjitini takiben yeni tekrar olasılığı genel topluma göre çok yüksektir (%50-60). Bu durum, düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen, yetersiz veya uygun olmayan tıbbi izlem gibi faktörler yanında bazı ailelerde genetik faktörlere dayalı ailesel bir eğilim olduğunu düşündürür. Özellikle otozomal resesif kalıtımla ilgisi olup olmadığını araştıran çalışmalar devam etmekte ve çeşitli çalışmalarda HLA haplotipi ile ARA arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Beyaz ırktan insanlarda HLA DR4 pozitifliği ile ARA gelişmesi arasında ilişki saptanmıştır (4). Khanna ve arkadaşları (106) HLA DR2 ve DR4 antijen gruplarını, Orainey ve arkadaşları (107) HLA B25, Ayoub ve arkadaşları (108) HLA DR3, Guilherme ve arkadaşları (109) HLA DR7, HLA DRW53 doku antijenlerini bu hastalarda normale oranla artmış olarak bulmuşlardır. Ayrıca ARA ve Klass 1 antijenleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda özellikle ARA'lı karditi olan olgularda HLA DR2 ve DR4 görülme sıklığının önemli oranda arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar ARA'ya yatkınlığın genetik geçişli bir özellik olduğunu, streptokokal antijen ve HLA ile ilişkili aşırı immün yanıt birlikteliği tezini kuvvetle desteklemektedir (109).

İnsan lefositleri monoklonal antikor yöntemi ile incelendiğinde hastalığı geçirenlerin %70-90'ında spesifik B alloantijenleri saptanmıştır. Özellikle D/17 alloantijenin varlığı ile ARA arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Son yıllarda, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1),

immünglobülin ve Toll-like reseptör genlerinin polimorfizmi gibi etmenlerle birliktelikten söz eden çalışmalar vardır (21).

Literatürlerde ARA'lı hastalarda cinsiyet açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olgularımızın %55,9'u kız, %44,1'i erkek olup literatürdeki verilerle uyumludur (52).

ARA, A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu hastalık olup, en sık görüldüğü mevsim kış ve ilkbahar dönemidir. ARA'nın kış ve ilkbahar aylarında artışın nedeni AGBHS'larla oluşan tonsillit ve farenjitin artmasıdır (55). Çalışmamızda da hastalığın en sık görüldüğü mevsimler sırasıyla kış (%36), ilkbahar (%32), sonbahar (%22) ve yaz (%10) mevsimleridir.

Literatürdeki çalışmalarda hastaların anamnezinde %23-%78 arasında değişik oranlarda bir ÜSYE öyküsü bildirilmektedir (83,87,88). Çalışmamızda da hasta grubunun %67,7'sinin ve kontrol grubunun %21,3'ünün bir yılda 3-4 kez ÜSYE geçirdiği ve iki grubun arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Hasta grubunun bir yılda ÜSYE geçirme sıklığı kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat fazla idi.

5.1.2. Akut Eklem Romatizması Kliniği

Çalışmamızda artiritin görülme sıklığı %60,29 olarak bulundu. Çeşitli çalışmalarda artirit en sık görülen bulgu olurken, diğer bazı çalışmalarda ise kardit ilk sırayı almaktadır. Yılmaz ve arkadaşları, Çağlayaner ve arkadaşları, Aydın ve arkadaşları artiritin en sık görülen bulgu olduğunu belirtirken Ahunbay ve Çelebi ise izole karditin çalışma gruplarında en sık görülen bulgu olduğunu belirtmişlerdir (110) . Diz, el ve ayak bileği, dirsek tutulumu ARA'da daha sık görülen eklem tutulumlarıdır. Çalışmamızda da artiritin tutulan eklemlere göre dağılımı; dizler (%48,78), ayak bileği (%26,82), diz ve ayak bileğinin birlikte tutumu (%12,2), interfalangial eklem (%4,9), el

bileği (%7,3) idi (52). Artirit görölme sıklığını cinsiyete göre değerlendirdiğimizde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

ARA'nın tüm bulguları içinde kalp tutulumu en önemli olandır. Çünkü kalp tutulumu ve aritmi, ARA'lı hastalarda morbitidenin en ciddi sebeplerindedir. Çocuklarda ilk atakta yetmezlik lezyonları daha sık gözlenirken, obstruktif lezyonlar daha çok rekürrens olduğunda ya da daha sonra kronik fazda görülür (25). Çalışmamızda hastaların %42,65'inde kardit saptandı. Bunların 17'sinde (%58,62) mitral yetmezlik, 8'inde (%27,58) mitral ve aort yetmezliği, 4'ünde (%13,79) aort yetmezliği saptandı. Romatizmal kalp hastalıklarında en sık tutulan kapak mitral kapak olup en sık görülen bulgu ise izole mitral yetmezliktir. Literatürde tek başına mitral yetmezlik karditli ARA hastalarında %50-85 oranında, izole aort yetmezliği %13-17 oranında, aort ve mitral yetmezliği ise %25-40 oranında bildirilmektedir (58). Kardit, gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda %65-97 sıklıkla ilk sırada yer alırken, gelişmiş ülkelerde artiritten sonra ikinci sıklıkla %30-60 oranında bildirilmektedir. Ülkemizde Karademir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (% 36,8) bizim çalışmamızdaki gibi kardit ikinci sıklıkta rastlanan majör bulgudur (111).

Yapılan çalışmalarda artirit veya koreli hastaların önemli bir bölümünde sessiz kardit saptandığı bildirilmektedir (20, 21). Sessiz karditteki hafif kapak yetersizliği ile sağlıklı bireylerde mitral, triküspit ve pulmoner kapakta saptanan fizyolojik kapak yetersizliğini birbirinden ayırt etmek için çok sayıda çalışma yapılmış ve kriterler konulmuştur (22-24). Bu kriterlere uyulduğu takdirde subklinik karditin de majör bulgu olarak kabul edilmesini ileri süren çalışmalar vardır (20,25). DSÖ uzmanlar komitesi ekokardiyografinin subklinik karditi saptamada kullanılmasını ve saptanan hastaların aksi kanıtlanana kadar romatizmal kalp hastalığı olarak izlenmesini kabul etmekle birlikte, ekokardiyografi ile saptanan subklinik karditi akut olgularda Jones kriterlerine

eklememiştir (14). ARA düşünölen tüm olgularda ekokardiyografi, tanının doğrulanmasında ve yalancı pozitif tanıdan uzaklaşılmasında yararlı bir incelemedir. Çalışmamızda da 2 (%2,94) hastada sessiz kardit saptanmıştır. Bu oranın düşük olmasının nedeni sessiz kardit tanısında önemli yeri olan EKO'nun fizik muayenede üfürüm duyulmayan hastalara da rutin olarak yapılmasının özellikle son yıllarda yaygınlaşmasından dolayı daha önceki yıllarda tanı almış hastalarımıza tanı anında EKO yapılmamış olması olabilir.

Sydenham koreası sıklığı ARA'lı olgularda %10-15 arasında değişir. Puberteye yakın çağda ve kızlarda daha sık gözlenir, kız/erkek oranı yaklaşık 2/1'dir (55). Hormonların etkisiyle immün yanıtta oluşan farklılıklar ve gelişimle birlikte reseptör ekspresyonunun veya kan-beyin geçirgenliğinin değişmesi otoantikörlerin patolojik etkilerini azaltır. Bu da puberte sonrası dönemde daha az korealı olgu görülmesinden sorumlu olabilir (50). Geniş bir literatür çalışması yapılmasına rağmen koreanın kızlarda erkeklerden daha sık görülmesinin nedeni ile ilgili veriye rastlanılmamıştır. Çalışmamızda 6 hastada (%8,8) korea saptanmış olup bunların tamamı kız idi ve bu hastaların yaş ortalaması ise 13,4 yıl idi.

Eritema marginatum ARA'lı hastalarda ilk ve tekrarlayan ataklarda %5-10 oranında görülür. Subkutan nodüller ise hastaların %7-10'unda gözlenir (53). Çalışmamızda hastaların hiçbirisinde eritema marginatum ve subkutan nodül saptanmadı. Bunun nedeni bu bulguların kısa sürede kaybolması ve muayene sırasında gözden kaçması olabilir. Olguntürk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada son 20 yılda eritema marginatum bulgusunun ARA ataklarının yalnız %2,5'unda, subkutan nodüllerin ise %0,2'sinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu bulguların, özellikle de diğer viral enfeksiyonlarda da görülebilen eritema marginatum bulgusunun majör bulgulardaki

yerinin tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle bu iki bulgunun minör kriterler içinde değerlendirilmesinin daha iyi olacağı konusunda görüş bildirmişlerdir (112).

ARA'lı hastalarda artralji oranı literatürde %13-%76 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %58,8-%94,4 arasında bildirilmektedir. Çalışmamızda da artralji oranı %69,1 olarak bulunmuştur (111).

Ateş, ARA seyrinde özellikle hastalığın ilk haftasında sık görülür. 38.4-40.0°C civarındadır. Gün içinde diüurnal değişim gösterir fakat karakteristik bir paterne sahip değildir. Ateş nadiren birkaç haftadan fazla sürer. Çalışmamızda hastaların %45,6'sında ateş bulgusu olup Olguntürk ve arkadaşlarının çalışmasında verilen ateş oranından (%40) çok farklı değildir. (112).

Eritrosit sedimentasyon hızı kalp yetmezliği olan ve koreli olgular dışında tüm ARA olgularında yükselir. Anemi varlığında ise yalancı bir artış gösterir. Hiç tedavi almayan ARA'lılarda, 6-12 haftada normale dönerken, yeterli tedavi gören olgularda (antibiyotik ve antiinflamatuvar alanlarda) 2-4 haftada normale döner. Sedimentasyon hızı plazma viskozitesi ve fibrinojen artmasına bağlı olduğundan kalp yetmezliğinde az artmış veya normale yakın olabilir (48,53). Çalışmamızda 35 hastada (%51,47) ESH yüksekliği saptadık. Al-Eissa ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %78'inde, ülkemizde Lenk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %46,6'sında ESH yüksekliği saptanmıştır (113).

CRP en sık kullanılan akut faz reaktanıdır. Sedimentasyondan farklı olarak kalp yetmezliği ve anemiden etkilenmez. Çalışmamızda hastaların 26'sında (%38,23) CRP yüksekliği tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda ise CRP yüksekliği %40 civarında bildirilmiştir (110).

PR mesafesinde uzama birçok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi bazı normal kişilerde de görülebildiği için spesifik olmayan bir bulgudur. Kardit bulgularından

bağımsız gelişen, yaklaşık %35 oranında görülen bir bulgudur (53). Çalışmamızda hastaların %33,8'inde PR mesafesinde uzama saptadık ve bu bulgu daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu idi.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtlarından en sık kullanılan ASO düzeyidir. ASO titresi streptokokal boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda tepe noktasına ulaşır ve 6 ay-1 yıl kadar yüksek kalabilir. Antikorların normal sınırları çocuğun yaşına, coğrafi bölgeye, mevsimler ve laboratuvar standartlarına göre değişiklik göstermekle birlikte 200 IU veya 250 TU üstündeki ASO değerleri ülkemiz için yüksek değer olarak kabul edilmektedir. Her laboratuvar kendi normal sınırlarını belirlemelidir. Streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması ve bunu kanıtlayan hiçbir test tek başına ARA tanısı için yeterli değildir. Klinik ve diğer laboratuvar testleri ve kriterlerin yerine konması tanı için kesinlikle gereklidir. Literatürde ARA'lı hastaların yaklaşık %80'inde yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda hastaların 52'sinde (% 76,47) ASO yüksekliği saptandı.

AGBHS, ARA'lı olguların ancak 1/3'ünde üretilebilir. Enfeksiyon ile romatizmal atak arasındaki latent süre esnasında bakteriler boğazdan temizlenmiş olmaktadır. Çalışmamızda hastaların %20,6'sının boğaz kültüründe AGBHS üremiştir. Lenk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %20'dir (113).

ARA'lı hastaların gelişlerindeki diğer klinik bulguları değerlendirdiğimizde en sık gözlenen bulgunun halsizlik %79,8 ve çabuk yorulma %45,6 olduğunu gördük. Literatürde karın ağrısı ve epistaksis bulgusun %5 oranında ARA'ya eşlik edebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %7,4'ünde karın ağrısı gözlenirken hiçbirisinde epistaksis yoktu (53).

5.2. TLR-2 GENİNDE Arg753Gln ve Arg677Trp POLİMORFİZMİ

Toll-like reseptörler tip 1 transmembran proteinleridir ve insanlarda 11 ayrı tipi tanımlanmıştır. TLR doğal ve adaptif immün yanıtı regüle ederek mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konakçı savunmasının oluşumunda primer rol oynar. TLR mRNA'sı monositler, B hücreleri, T hücreleri ve dendritik hücrelerde bulunmaktadır. TLR'ler patojen ilişkili moleküler paternlerin (PAMPs) tanınmasıyla doğal immün yanıtı tetiklerler (86). TLR'ler 4 yoldan bakterilere karşı doğal immunitede rol oynar. İlk olarak TLR'ler mikroorganizmalarda mevcut olan PAMPsı tanır, ikincisi mikrobiyal istila olan çevre ile ortak yüzeyde eksprese edilirler. Üçüncü olarak TLR'nin aktivasyonu kostimulatör moleküllerin ekspresyonu ve adaptif immün yanıtı öncülük eden sitokinlerin serbest kalmasını teşvik etmektedir. Dördüncü olarak TLR'nin aktivasyonu yabancı istilacının yok edilmesi ile sonuçlanan direkt antimikrobiyal efektör yola öncülük etmektedir. TLR10 dışındaki tüm TLR'lerin ligandları bilinmektedir (Tablo 5) (96).

TLR'ler, dendrit hücrelerinin T hücrelerini daha etkin bir şekilde uyarmasını sağlayan ko-stimulan moleküllerin seviyelerini artırır; sitokinlerin üretimini ve salınmasını düzenler. Kısacası dendrit hücreler, TLR molekülleri aracılığı ile adaptif immün yanıtı oluşturmaktadırlar. Böylelikle TLR sinyal iletimi doğal ve adaptif immün sistem arasında ilişkiyi sağlar (94).

TLR ile uyarılan inflamatuvar yollar daha iyi anlaşıldığında ve diğer ligandlar tanımlandığında immün yanıtı ilk oluştuğu andan itibaren düzenlemek mümkün olabilecektir. Spesifik olarak TLR'leri veya NF- κ B gibi TLR sinyal yolunun ortak elemanlarını hedef alan ilaçlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Üzerinde çalışılan ilaçlar; TLR'lere ligand bağlanmasını önleyen nötralizan antikolar, ortak yolaktaki enzimleri bloke eden moleküller ve agonist gibi davranan ve immün stimülasyona

adjuvant etkisi olan molekülleri içerir (114). TLR'lerin terapötik hedefleri TLR-1/2; bakteriyel/fungal hastalıklar, Gram-pozitif sepsis, TLR-3; viral hastalıklar, TLR-4; bakteriyel hastalıklar, Gram-negatif sepsis, kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar, aşılarda, kanser, ateroskleroz, TLR-5; bakteriyel hastalıklar, TLR-2/6; mikobakteriyel hastalıklar, TLR-7; viral hastalıklar, TLR-8; viral hastalıklar, TLR-9; bakteriyel/viral hastalıklar, aşılarda, otoimmün hastalıklar ve kanser olarak bildirilmiştir (114,115).

İlk tanımlanan eksojen TLR-7 ligandı imiquimod¹² bir imidazoquinolinamindir. İn vitro çalışmalarda erken immunitede rol aldığı, keratinositlerden sitokin gen ekspresyonunu ve üretimini etkilediği gösterilmiştir. İmiquimod TH1 immün cevabını uyarır ve dendritik hücrelerde antijen sunumunu kuvvetlendirir. Antiviral, antitümoral ve antiproliferatif etkileri vardır. İmiquimod aktinik keratozların tedavisinde kullanılmaktadır. İmiquimod aktinik keratozda TLR-7 ekspresyonunu artırmaktadır. Tedavide kullanılan diğer TLR'ler, TLR-9 ve TLR-4'tür. TLR-9 ligandı CpG ve TLR4 ligandı Taxol tümör hücrelerini öldürme yeteneğindedir. Bu özellikleriyle Taxol kanserlerin gelişmesini önlemede veya kanser tedavisinde kullanılmaktadır (115).

TLR-2 ve TLR-4 lipopolisakkarit yapıların tanınmasında önemli role sahiptir. TLR'de meydana gelen herhangi bir mutasyon ya da gen polimorfizmi konağı enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Bir genin belli bir lokusta yer alan alternatif kopyalarından her birine allel adı verilir. Alleller genel popülasyonda %1'den daha fazla sıklıkta bulunuyorsa, bu durum "genetik çeşitlilik (genetik polimorfizm)" olarak adlandırılır. Aksine, alleller %1'den daha az sıklıkta ise "nadir değişimler" olarak isimlendirilir. Genetik polimorfizmler, tıpta bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkları belirlememizi sağlar. Bazı gen polimorfizmleri (alleller) bir hastalık riskini artırırken bazıları azaltabilmekte (koruyucu allel), bazı polimorfik alleller ise yalnızca çevresel bir faktörün etkisi altındayken riski etkileyebilmektedir (100). Tek nükleotid

polimorfizmleri (*single nucleotide polimorfizm*, SNP) genomda spesifik bir bölgedeki tek bir bazda meydana gelen değişikliktir. SNP insan genomundaki en basit ve en yaygın genetik polimorfizm çeşididir. Çoğunlukla her iki allelde de meydana gelir (91,97). Bu güne kadar TLR ailesinde çeşitli hastalıklarla ilişkili çok sayıda polimorfizm tanımlanmıştır. Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu ağır enfeksiyonlarla TLR-4 mutasyonlarının (Asp299Gly ve Thr399Ile) birlikteliği bildirilmiştir. Lorenz ve arkadaşları, TLR-4'te Asp299Gly polimorfizmi ile Finli toplumdaki prematüre doğum riskinde artış şeklinde bir ilişki göstermişlerdir (116). Yine aynı grup, TLR-4 mutasyonları ile HLA uygun kardeşten kemik iliği nakli yapılmış olgularda akut graft-versus-host hastalığı (GvHH) riskinde artışın paralellik gösterdiğini saptamışlardır (116). Agnese ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde sistemik inflamatuvar sendromu olup TLR-4 mutasyonu olan olgularda gram-negatif enfeksiyon insidansını anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (117). Kiehl ve arkadaşları ise diğer bir çalışmada TLR-4 polimorfizmi ile aterogenez riskinin azalması arasında bir bağlantı gözlemiştir (116). TLR5'deki genetik değişikliğin, Lejyonella hastalığına yatkınlık oluşturduğu da gösterilmiştir (118). TLR-2 geninde bugüne kadar 16 polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlar; Asn199Asn, Leu213Leu, Thr411Ile, Ser450Ser, Phe541Phe, Leu542Leu, Ile556Thr, Arg579His, Pro631His, Arg677Trp, Phe707Phe, Tyr715stop, Tyr715Lys, Arg753Gln, Glu768Asp, Arg447stop. TLR-2 geninde polimorfizmin olmasının, makrofajların birçok bakteriyel peptide karşı cevap verme yeteneğinde azalmayla sonuçlandığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (117).

TLR-2'deki Arg753Gln tek nükleotid polimorfizmi tüberküloz, ARA ve Gram-pozitif septik şok gelişmesi için artmış risk faktörüdür. Diğer taraftan TLR-2'deki Arg753Gln tek nükleotid polimorfizminin koroner restenoz ve Lyme hastalığının geç evreleri için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Arg677Trp polimorfizmi ise lepra ve tüberkülozla

ilişkili bulunmuştur (119, 120, 122). Bizim çalışmamızda da akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarda TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerinin varlığını araştırdık. Çalışmamızın sonucunda akut romatizmal ateş geçiren hastalar ve sağlıklı kontroller arasında TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerini taşımaları yönünden fark olmadığını saptadık. Berdeli ve arkadaşları, 61 akut romatizmal ateşli çocuk hastayı kapsayan çalışmalarında TLR-2 geninde Arg753Gln polimorfizmiyle akut romatizmal ateş arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterirken Arg677Trp polimorfizmi ile hastalık arasında ilişki bulamamışlardır (6). Diğer bir çalışmada ise Düzgün ve arkadaşları romatizmal kalp hastalığı olan 84 erişkin hastada TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmleri arasında bir ilişki saptamamışlardır. Düzgün ve arkadaşları bu çalışmada TLR-4 geninde Thr399Ile polimorfizminin daha sık olduğunu göstermişler fakat kontrol grubuyla hasta grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (123).

Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda Arg753Gln genotipi (heterozigot taşıyıcılık) 3 kişide (%4,4), Gln753Gln (homozigot taşıyıcılık) 1 kişide (%1,5) saptanmıştır. Kontrol grubunda ise hiç polimorfizm saptanmamıştır. Arg753Gln polimorfizmi için Arginin allel frekansı 131 (%97,3), Glutamin allel frekansı 4 (%3,7) bulunmuş olup hasta grubuyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda hastalardan Arg677Trp polimorfizmi taşıyan bireye rastlanmazken kontrol grubunda 2 kişide (%2.7) Trp677Trp genotipi (homozigot taşıyıcı) saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında fark anlamlı değildir. Arginin ve Triptofan allel frekansları için hasta ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı değildir. Çalışmamızın sonuçları Düzgün ve arkadaşlarının sonucuyla uyumlu idi.

Çalışmamız sonucunda akut romatizmal ateşli hastalarla kontrol grubu arasında TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmleri arasında fark bulunamamıştır. Sonuç olarak bu polimorfizmlerin akut romatizmal ateş hastalığı geçirip geçirmeme üzerine bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz. Akut romatizmal ateş dünya genelinde halen önemli bir sağlık problemidir. Türkiye son dekatta ARA insidansının ve RKH'nin düşüş gösterdiği ülkelerden biridir. Bu düşüşe karşın ülkemizde özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük gruplarda oran halen yüksektir. Özellikle çocukları ve genç erişkinleri etkileyen bu hastalığın patogenezinin tam olarak aydınlatılması önemlidir. Bu amaçla yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarda TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmlerinin varlığını araştırmak için yaptığımız çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Hasta grubunun 38'i kız (%55,9), 30'u erkek (%44,1) iken; kontrol grubunun 39'u kız (%52), 36'sı erkek (%48) idi. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Hasta grubunda akut romatizmal ateşin mevsimlere göre görülüş sıklığı şu şekildedir; kış (%36), ilkbahar (%32), sonbahar (%22), yaz (%10) idi.
- Hasta grubu ve kontrol grubunun bir yılda ÜSYE geçirme sıklıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0.00$). Hasta grubunun bir yılda ÜSYE geçirme sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla idi.
- Hasta grubunun 21'inde (% 30,88) tek başına kardit bulgusu vardı. 21 karditli hastanın 9'u (%42,85) erkek, 13'ü (%57,14) kız idi. Cinsiyete göre kardit geçirme sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.30$).
- Hasta grubunun 33'ünde (%48,52) tek başına artirit bulgusu vardı. 33 artiritli hastanın 19'u (%57,57) erkek, 14'ü (%42,42) kız idi. Cinsiyete göre artirit geçirme sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.42$).
- Hastaların 8'inde (%11,76) kardit ve artirit bulgusu birlikte bulunmaktaydı. Bunlardan 2'si (%2,94) sessiz kardit idi. (Artrit bulgusu olan fakat fizik muayenede üfürüm saptanmayan iki hastaya EKO yapılması sonucunda kardit tanısı konulmuştu.)
- Hasta grubunun 6'sında (%8,8) korea bulgusu vardı. 6 korealı hastanın tamamı kız idi ($p=0.023$).
- Hastaların hiç birisinde subkutan nodul ve eritama marginatum bulgusu yoktu.

- Hastaların 64'ü (%94,1) Arg753Arg genotipine sahip iken, kontrol grubunun tamamı Arg753Arg genotipine sahipti. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.061$).
- Hastaların 3'ü (%4,4) Arg753Gln genotipine sahip iken kontrol grubunda Arg753Gln genotipine sahip bireye rastlanmadı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.067$).
- Hastaların 1'i (%1,5) Gln753Gln genotipine sahip iken kontrol grubunda Gln753Gln genotipine sahip bireye rastlanmadı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.295$).
- Hasta grubunda Arg753Gln polimorfizmi için Arginin allel frekansı 131 (%96,3) iken kontrol grubunda Arginin allel frekansı 150 (%100) idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.062$).
- Hasta grubunda Arg753Gln polimorfizmi için Glutamin allel frekansı 5 (%3,7) iken kontrol grubunda Glutamin alleleline rastlanmadı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.071$).
- Hasta grubunun tamamı Arg677Arg genotipine sahip iken, kontrol grubunun 73'ü (%97,3) Arg677Arg genotipine sahipti. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$).
- Hasta ve kontrol grubunda Arg677Trp genotipine sahip bireye rastlanmadı.
- Hasta grubunda Trp677Trp genotipine sahip birey bulunmazken kontrol grubunda yer alan 2 birey (%2,7) Trp677Trp genotipine sahipti. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$).
- Hasta grubunda Arg677Trp polimorfizmi için Arginin allel frekansı 136 (%100) iken kontrol grubunun Arginin allel sayısı 146 (%97,3) idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$).

- Hasta grubunda Arg677Trp polimorfizmi için Triptofan alleleline rastlanmazken kontrol grubunun Triptofan allel frekansı 4 (%2,7) idi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.177$).

Çalışmamız sonucunda akut romatizmal ateşli hastalarla kontrol grubu arasında TLR-2 geninde Arg753Gln ve Arg677Trp polimorfizmleri arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamız akut romatizmal ateşin patogenizini araştıran çalışmalara katkıda bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Olivier C. Rheumatic fever- is it still a problem. J Antimicrob Chemother. 2000;45:13-21.
2. Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunwald Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edition, Braunwald E, eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997; 1769-1775
3. Ozkan M, Carin M, Sönmez G, Şenocak M. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. Circulation 1993;87(6) :2060-2
4. Chou HT, Chen CH. Association between transforming growth factor-beta 1 gene C509T and T869C polymorphisms and rheumatic heart disease. Am Heart J. 2004;148:181-186
5. Malley R, Henneke P, Morse SC. Recognition of pneumolysin by toll like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:1966-1971.
6. Berdeli A, Çelik H, Özyürek R, Doğrusöz B, Aydın H. TLR- gene Arg753Gln polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children J Mol Med 2005; 83:535-541 .
7. Edmund K. Rheumatic disorders associated with streptococcal infections. Bailliere's Clin Rheu 2000;14(3):559-578
8. Gibofsky A, Kerwar S. Rheumatic Fever. The relationships between host, microbe and genetics. Rheu Dis Clin Nort Am 1998;24(2):237-259
9. Olguntürk R. Akut Romatizmal Ateş. Klinik Pediatri 2002; 1(1):20-25
10. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States:lessons in the rise and fall of disease. Circulation 72 (6); 1155-1162,1985
11. Markowitz M, Kaplan E. Reappearance of rheumatic fever. Adv Ped 1989;36:39-66
12. Bisno AL. The resurgence of rheumatic fever in the United States. Annu Rev med 1990;41;319-329
13. Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoğlu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr 1999;41:201-206.
14. İmamoğlu A, Özen S. Epidemiology of rheumatic heart disease. Arch Dis Child 1988;63:1501.

15. Todd JK. Rheumatic fever. Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. W.B. Saunders Company. 16 ed, Philadelphia, London/Toronto/Montreal/Sydney/Tokyo. 2004;806-810.
16. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783-93
17. Disciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J* 1980;99:635-8
18. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, et al. HLA Class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999;99:2784-90.
19. Khosroshahi H E, Kahramanyol O, Doğancı L. HLA and rheumatic fever in Turkish Children *Pediatr Cardiol* 1992;13(4):204-207
20. Aksu G, Bayram N, Ulger Z. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF- β 1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun* 2005;25:141-149.
21. Harrington Z, Visnavastan K, Skinner NA, Curtis N, Currie BJ, Carapetis JR. B-cell antigen D8/17 is a marker of rheumatic fever susceptibility in Aboriginal Australians and can be tested in remote settings. *Med J Aust* 2006;184:507-510.
22. Kaplan E. The rapid identification of group A beta-haemolytic streptococci in the upper respiratory tract. *Ped Clin North America* 1988;35:535-544
23. Bisno AL. The concept of rheumatogenic and nonrheumatogenic group A streptococci. Academic Press, New York 1980;789-803
24. Pickering LK. Group A streptococcal infections. Red Book (2003 report of the committee on infectious diseases), 26th ed. 2003;573-584
25. Stevens DL. Invasive group A streptococcal infection: the past, present and future. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:561-566.
26. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001;33:806-814.
27. Mc Donald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004;4:240-245.
28. El Said GM, Sorour KA. Acute rheumatic fever. In *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* Philadelphia/London, 1990;1495-1500.
29. Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? *Indian Heart* 2001; 53:25-34.

30. Amigo MC, Martinez L, Reyes PA. Acute rheumatic fever. *Rheum Dis Clin North Amer.* 1993;19:333-350
31. Gök H. Akut Romatizmal Ateş. *Klinik Kardiyoloji*, 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 1996:327-336
32. Özcan R. Romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı, *Kalp Hastalıkları İstanbul* 1983:601-619
33. Beyazova U, Benli D ve Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1987;2:78-80
34. Mirkinson L. The diagnosis of rheumatic fever. *Pediatrics in Review* 1998;19: 310-311
35. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006;25:743-746.
36. Veasy LG. Rheumatic fever- T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young* 1995;5:293-301.
37. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: *The Science and practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:1691-1724
38. Narula J, Chopra P, Talwar KK. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis. *Circulation* 1993;88:2198-2205.
39. Polat TB, Yalçın Y, Akdeniz C. QT dispersion in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2006; 16: 141-146.
40. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-516.
41. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005;103:217-218.
42. Writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. *JAMA* 1992;268:2069-2073.
43. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004;4:359-60.
44. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol* 2007;119:54-8.

45. Özkutlu S, Hallıoğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003;13:495-499.
46. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:583-588.
47. Caldas AM, Terreri MRA, Moises VA, Silva CMC, Carvalho AC, Hilario MOE. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2007;17:42-47.
48. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams Heart Disease in infants, children and adolescents. Allen HD, Gutgesel HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1226-41.
49. Eshel G, Lahat E, Azizi E, Gross B, Aladjem M. Chorea as a manifestation of rheumatic fever: a 30-year survey (1960–1990). *Eur J Pediatr*. 1993;152:645–646
50. Kulkarni ML, Anees S. Sydenham's chorea. *Indian Pediatr* 1996;33:112–115
51. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child*. 1999;80:353–358
52. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366: 155-166.
53. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. WHO Technical Report Series, No.923;2001, Geneva.
54. Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. *Pediatrics* 2004;114: 748 -51.
55. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham Chorea. *Neurology* 2005;64:1799-7801.
56. Turley AJ, McCarron B, de Belder MA. Acute rheumatic fever mimicking acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2006;23:45.
57. Gunal N, Baysal K, Hacıömeroğlu P, Belet N, Kolbakır F. Rheumatic fever and coronary vasculitis in children. *Acta Pediatr* 2006;95:118-120.
58. Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch Schonlein Purpura with rheumatic carditis. *Indian J Pediatr* 2004;71:371-372.
59. Kula S, Saygılı A, Tunaoğlu FS, Olguntürk R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:272-274.

60. Ei-Menyar A, Ai-Hroob A, Numan MT, Gendi SM, Fawzy IM. Unilateral pulmonary edema: unusual presentation of acute rheumatic fever. *Pediatr Cardiol* 2005;26:700-2.
61. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr* 2003; 40:1068-1071.
62. Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation* 2002;106: 2521-2523.
63. Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007;74:117-121.
64. Mota CC. Limitations and perspectives with approach to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Cardiol Young* 2005;15:580-582.
65. Ralph A, Jcups S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ* 2006;15:113-118.
66. Haskes PJ, Tauber T, Somekh E, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever. *J Pediatr* 2003;143:399-401.
67. Marshall RL. Ibuprofen and aspirin in acute rheumatic fever. *JAMA* 1990;263: 1633-1634.
68. Cilliers AM, Manyemba J, Salojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Databas Syst Rev* 2003;2:CD003176.
69. Tandon R. Is it possible to prevent rheumatic fever? *Indian Heart J* 2004;56:677-699.
70. Van Howe RS, Kusnier LP. Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outcomes. *Pediatrics* 2006;117:609-619.
71. Rimoin AW, Hamza HS, Vince A, et al. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis child* 2005;90:1066-1070
72. Park H, Cleary PP. Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa- associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils. *Infection and Immunity* 2005;73:7878-7886.

73. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunol Res* 1999;19(1): 89-103.
74. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart* 2005;91:1131-1133
75. Harrington Z, Thomas DP, Currie BJ, Bulkanhawuy J. Challenging perceptions of non-compliance with rheumatic fever prophylaxis in a remote Aboriginal community. *MJA* 2006;184:514-517.
76. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:32-38.
77. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005;91:1019-1022.
78. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:241-249.
79. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
80. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Br Med J* 2003;326:262-266.
81. Cengiz A, Sepsis Patogenezi *Çocuk Enf Derg* 2007;1: 63-65
82. Shanley TP, Hallstrom C, Wong HR. Sepsis. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds): *Pediatric Critical Care* (3rd ed) Philadelphia: Mosby, 2006;1474-1793.
83. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-1713.
84. Scnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immun responses. *Nature Immunol.* 2001; 2(10):947-950
85. Buetler B, Hoebe K, Ulevitch J. How we detect microbes and respond to them: The Toll-like receptors and their transducers. *Journal of Leukocyte Biology* 2003;74:479-485
86. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002;14:103-110.
87. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity *Nature Immunol* 2001;2(8): 675-680

88. Hopkins PA, Sriskandan S. Mammalian Toll-like receptors: to immunity and beyond. *Clin Exp Immunol* 2005;140:395-407.
89. Xu D, Komai-Koma M, Liew FY. Expression and function of Toll-like receptor on T cells. *Cell Immunol* 2005;233:85-89.
90. Majewska M, Szczepanik M. The role of Toll-like receptors (TLR) in innate and adaptive immune responses and their function in immune response regulation. *Postepy Hig Med Dows* 2006;60:52-63.
91. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, et al. The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999; 401: 811-815.
92. Roeder A, Kirschning JC, Rupec RA, Schaller M, Korting HC. Toll-like receptors and innate antifungal responses. *Trends Microbiol* 2004;12:44-49.
93. Adıŝen E, Önder M. Dermatolojide Toll Like. Reseptörler. *Dermatose* 2006;5(1): 14-21
94. Kaisho T, Akira S. Pleiotropic function of Toll-like receptors. *Microbes Infect* 2004;6:1388-1394.
95. Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology* 2005;17:1-14
96. Andreakos E, Foxwell B, Feldmann M. Is targeting Toll-like receptors and their signaling pathway a useful therapeutic approach to modulating cytokine-driven inflammation? *Immun Rev* 2004;202:250-265.
97. Schröder NWJ, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:156-164.
98. Watson JD, Tooze J, Kurtz DT. Recombinant DNA, a short course. Scientific American Books, WH Freeman, New York, 1993.
99. Freifelder D. *Essentials of Molecular Biology*. Jones&Bartlett, Boston, 1985.
100. Gelehrter T.D, Collins F.S, Ginsburg D. *Principles of Medical Genetics*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998;1122-1125
101. Bottema CD, Sommer SS. PCR amplification of specific alleles: rapid detection of known mutation and polymorphisms. *Mutat. Res* , 1993;288:93-102
102. Dennis Lo Y.M. *Clinical Applications of PCR*. Humana Press Inc 1998;3-10
103. Crow JF, Denniston C. Mutation in human populations. *Adv Hum Genet* 1985;14:59-124

104. Thompson&Thompson. İnsanlarda Genetik Varyasyon:Mutasyon ve Polimorfizm. Tibbi Genetik 6. baskı 2005; 79-95
105. Baker L, Brown T, Maiden MC, Drobniewski F: Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for Mycobacterium tuberculosis, Emerg Infect Dis 2004;10(9):1568-1577.
106. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC, Gibolsky A, Crow MK. Presence of non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoklonal antibody. J Clin Invest 1989;83:1710-1716
107. Orainey I, Al-Nozha M, Al-Aska AK: A genetic marker for rheumatic heart disease. Br Heart J 1987; 58:659-662
108. Ayoub EM, Barret DJ, Maclaren NK, Krischer JP: Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. J Clin Invest 1986;77:2019-2026
109. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Khalil J: Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic heart disease in Brazilian population. Circulation 1991;83:1995-19
110. Onat T, Ahunbay G. Akkiz kalp hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul: Eksen Yayınları,1996;588-95.
111. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. Acta Pediatr 1994;83(8):862-5.
112. Olguntürk R. Canter B, Tunaoğlu FS, Kula S Review of 609 patients with RF in terms of revised and updated Jones Criteria. İnt J. Cardiol 2006;112:91-98
113. Lenk MK, Okutan V, Akın R Alpay F, Gökçay E. Akut romatizmal ateşli olguların prospektif analizi. T Klin J Pediatr 1997;6:29-32.
114. O'Neill LAJ. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases. Curr Opin Pharmacol 2003;3:396-403.
115. Mcinturff JE, Modlin RL, Kim J. The Role of Toll-like Receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. J Invest Dermatol 2005;125:1-8.
116. Kiehl S, Lorenz E, Reindal M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphism and atherogenesis. N Engl J Med 2002;347:185-192.

117. Agnese DM, Calvano JE, Hahm S, et al. Human Toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis* 2002;186:1522-1525.
118. Hawn, T.R, Verbon A, Lettinga, K.D et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to Legionnaires' disease. *J. Exp. Med.*, 2003;198:1563–1572
119. Merx S, Neumaier M, Wagner H. Characterization and investigation of single nucleotide polymorphisms and a novel TLR2 mutation in the human TLR2 gene. *Human Molecular Genetics* 2007;16:1225–1232
120. Ogus A.C, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, Coskun M, Cilli A and Yegin O. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur. Respir. J.* 2004;23:219–223
121. Hamann L, Gomma A, Schroder N.W, Stamme C. A frequent toll-like receptor (TLR)-2 polymorphism is a risk factor for coronary restenosis. *J. Mol. Med.* 2005;83:478–485.
122. Schroder N.W, Diterich I, Zinke A, Eckert J, Draing C. Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TLR-2 impairs immune activation by *Borrelia burgdorferi* and protects from late stage Lyme disease. *J. Immunol.* 2005;175:2534–2540.
123. Düzgün N, Duman T, Haydardedeoğlu F, Tutkak H. The lack of genetic association of the Toll-like receptor 2 (TLR2) Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms with rheumatic heart disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:915-919

EK-1: AKUT ROMATİZMAL ATEŞ DEĞERLENDİRME FORMU

KAYIT NO:

Başvurduğu hastane:

Tarih:

Adı, soyadı:

Doğum tarihi:

Doğum yeri:

Adres:

Cinsiyet: Kız Erkek

Kardeş sayısı:

Okula devam ediyor mu?

-Kreşe gidiyor

-Okula kreşe gitmiyor?

-.....sınıfta

Anne yaş:

Anne eğitimi:

Baba yaş:

Baba eğitimi:

Anne baba akrabalığı var mı?

Hastalığın görüldüğü mevsim:

Sık ÜSVE öyküsü:

a) Yılda 1-2 kez

b) Yılda 3-4 kez

c) Yılda 5-6 kez

d) Yok

Başvuru nedeni:

Hastalığın teşhisi ile, Aktivite azlığı, Teşhisin değerlendirilmesi için, Takip hastası, **Hastalığın başlangıç tarihi:**

Kesin

Şüpheli

Yok

Bilinmiyor

Kardit Apikal sistolik üfürüm Apikal diastolik üfürüm Bazal diastolik üfürüm Daha önceki üfürümde karakter değişikliği Kardiyomegali Perikardit Konjestif kalp yetmezliği **Ekleme ilgili semptom ve bulgular:**

Muayene ile

Hikaye ile

Kesin

Şüpheli

Yok

Kesin

Şüpheli

Yok

Bilinmiyor

Eklem ağrısı (artralji) Hareket kısıtlılığı Isı artışı Şişlik Kızanklık Gezici karakter

Hikayede Tutulan Eklem Sayısı :

	Kesin	Şüpheli	Yok	Bilinmiyor
Kore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subkutan nodül	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eritema marginatum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Kesin	Şüpheli	Yok	Bilinmiyor	Gün	Ay	Yıl
Kızıl hikayesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faranjit veya tonsillit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer streptokok enf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Kesin	Şüpheli	Yok	Bilinmiyor	Gün	Ay	Yıl
Enfeksiyonlu hasta ile temas							
Başka ÜSYE hikayesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Strep. Enfekte hasta ile teması oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grup A hemo streptokok izole edil mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

İzole edildiği yer

Aşağıdakilerden hangisi hastada mevcut

	Kesin	Şüpheli	Yok	Bilinmiyor
Kilo kaybı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çabuk yorulma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çarpıntı (taşikardi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispne (eforlu-eforsuz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Halsizlik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solukluk veya Anemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Burun kanaması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Göğüs ağrısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karın ağrısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baş ağrısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kusma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eritema nodozum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ailede AER hikayesi var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastada romatizmal kapak hastalığı var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hastanın Romatizmal ateş hikayesi var mı?

Kesin (kaç kez):
Şüpheli (kaç kez):

İlk atağı geçirdiği tarih:

.....

Son atağı geçirdiği tarih:

.....

	Başvuru muayenesi	4.hafta
Ateş	Tarih:C°	Tarih:C° <input type="checkbox"/>
PR mesafesisnsn
Sedimentasyonmm/stmm/st
Lökosit (mm ³)
Hb (gr/dl)
CRP
HLA
Kardiyolipin antikor
ASO
Lateks
Lenfosit Alloantijen
VDRL
ANA
Komplemen C3
C4
Tele bulguları:
Eko bulguları: