



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

***TNF- α ⁻³⁰⁸, IL-10⁻¹⁰⁸²* GEN POLİMORFİZMLERİNİN
ROMATİZMAL KALP HASTALIĞININ ŞİDDETİ VE
DUYARLILIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sibel BALCI

(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN

Doç. Dr. Olgu HALLIOĞLU

MERSİN-2010



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

***TNF- α ⁻³⁰⁸, IL-10⁻¹⁰⁸²* GEN POLİMORFİZMLERİNİN
ROMATİZMAL KALP HASTALIĞININ ŞİDDETİ VE
DUYARLILIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sibel BALCI

(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN

Doç. Dr. Olgu HALLIOĞLU

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

(BAP TF ÇK (SB) 2008-5 TU) tarafından desteklenmiştir

MERSİN-2010

TEŐEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimime katkısı bulunan tüm hocalarıma;

Bütün sıkıntılı anlarına rağmen tezin tüm aŐmalarında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Olgu Hallıoğlu'na;

Tezin Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD laboratuvar aŐamasında emeği olan Dr. Nazan Eras Erdoğan ve Doç. Dr. Etem AkbaŐ'a;

Verilerin istatistiksel analizinde yardımcı olan İstatistik AD'na;

Beni asla yalnız bırakmayan sevgili annem, babam, abim RuŐen, kardeŐlerim Adem ve Fırat Zana'ya teŐekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Sibel Balcı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Akut Romatizmal Ateş	9
Tarihçe	9
Epidemiyoloji	10
Etyoloji	10
Patogenez	11
Patoloji	14
Klinik bulgular	15
Tanı	22
Tedavi	25
Korunma	27
Seyir	29
Sitokinler	31
İnterlökin 10	33
Tümör nekroz faktör alfa	34
GEREÇ ve YÖNTEMLER	36
Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri	36
DNA izolasyonu için gerekli hazırlık	36
DNA'nın izolasyonu	38
Moleküler analiz	41
İstatistiksel analiz	44

BULGULAR	45
Demografik bulgular	45
<i>TNF-α</i> ⁻³⁰⁸ Polimorfizm Analizi	48
<i>IL-10</i> ⁻¹⁰⁸² Polimorfizm Analizi	52
TARTIŞMA	56
SONUÇ ve ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	74
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	76
TABLolar DİZİNİ	77

ÖZET

Akut romatizmal ateş, A grubu streptokoklarla oluşan üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen inflamatuvar bir hastalıktır ve en önemli komplikasyonu romatizmal kalp hastalığıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, patogeneizde TNF- α ve IL-10 gen polimorfizmlerinin önemini vurgulamaktadır. Özellikle TNF- α ⁻³⁰⁸ ve IL-10⁻¹⁰⁸² gen polimorfizmlerinin romatizmal kalp hastalığına yatkınlık yarattığını bildiren sınırlı sayıda araştırma vardır. Sitokin gen polimorfizmlerinin ırklara göre değiştiği de göz önüne alındığında, Türkiye’de ARA’li hastalarda IL-10⁻¹⁰⁸² gen polimorfizmi daha önce araştırılmamış; TNF- α ⁻³⁰⁸ polimorfizmini araştıran sadece iki çalışma olduğu, bunların sonuçlarının da birbirleri ile çeliştiği görülmüştür. Çalışmamızın amacı TNF- α ⁻³⁰⁸ G/A, IL-10⁻¹⁰⁸² A/G polimorfizmlerinin romatizmal kalp hastalığı ile ilişkisinin saptanması ve bu hastalık için Türk toplumundaki sıklığının belirlenmesidir.

Bu vaka kontrol çalışmasında, 57 romatizmal kalp hastası ve 99 sağlıklı çocukta TNF- α ⁻³⁰⁸ geninde G/A ve IL-10⁻¹⁰⁸² geninde A/G polimorfizmlerinin romatizmal kalp hastalığı ve kapak tutulumu ile ilişkisi araştırıldı.

Romatizmal kalp hastalığı olan çocuklarda TNF- α ⁻³⁰⁸ gen polimorfizmine rastlanmadı, sağlıklı çocuklarda bu polimorfizm %3.1 oranında gözlemlendi. IL-10⁻¹⁰⁸² gen polimorfizmi sağlıklı çocuklarda romatizmal kalp hastalığı olanlardan daha sıklı. TNF- α ⁻³⁰⁸ genotip ve allel dağılımı ile kapak tutulumu arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı (p>0.05). IL-10⁻¹⁰⁸² G/G ve A/G genotipleri çoklu kapak tutulumu olan hastalarda daha sık görülmekle birlikte istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

Sonuç olarak çalışmaya alınan olgularda TNF- α ⁻³⁰⁸ ve IL-10⁻¹⁰⁸² gen polimorfizmleri ile romatizmal kalp hastalığı ve kapak tutulumu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (p>0.05). TNF- α polimorfizmlerinin aslında sessiz olduğu ve belirli HLA alleleri ile birlikte olduklarında önem kazandıkları da ileri sürülmüştür. Bu nedenle, Türkiye’de bu konu ile ilgili hem sitokin polimorfizmini hem de HLA allellerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polimorfizm, Romatizmal kalp hastalığı, IL-10⁻¹⁰⁸², TNF- α ⁻³⁰⁸.

ABSTRACT

Relationship of $TNF-\alpha^{-308}$, $IL-10^{-1082}$ Gene Polymorphisms with the Severity and Susceptibility of Rheumatic Heart Disease

Acute rheumatic fever is an inflammatory disease developing after upper respiratory tract infection with group A streptococci and its most important complication is rheumatic heart disease. Recent studies emphasize the importance of IL-10 and TNF- α gene polymorphism in the pathogenesis. There are limited number of studies reporting $TNF-\alpha^{-308}$ and $IL-10^{-1082}$ gene polymorphism may induce susceptibility to rheumatic heart disease. Gene polymorphisms change depending on race, and in Turkey there is no study on $IL-10^{-1082}$ gene polymorphism in the patients with ARA. However, there are only two studies on $TNF-\alpha^{-308}$ of which results were conflicting. The aim of our study is to determine the frequency of $IL-10^{-1082}$ A/G and $TNF-\alpha^{-308}$ G/A gene polymorphism in Turkish population and to investigate the relationship between these polymorphisms and rheumatic heart disease.

In this case-control study, the relationship between G/A polymorphisms in $TNF-\alpha^{-308}$ gene, A/G polymorphism in $IL-10^{-1082}$ gene and rheumatic heart disease and valvular involvement. A total 57 patients with rheumatic heart disease and 99 healthy controls were included.

The rate of $TNF-\alpha^{-308}$ gene polymorphism was %3,1 in healthy subjects and this polymorphism was not observed in patients with rheumatic heart disease. In healthy subjects, the frequency of $IL-10^{-1082}$ gene polymorphism was higher than the patients with rheumatic heart disease. There was no relation between $TNF-\alpha^{-308}$ genotype and allele distribution with valvular involvement ($p>0.05$). $IL-10^{-1082}$ G/G and A/G genotypes were seen more frequent in patients with multiple valvular disease but there was no statistical significance ($p>0.05$).

As a result, there was no relationship between $TNF-\alpha^{-308}$, $IL-10^{-1082}$ gene polymorphisms and rheumatic heart disease or valvular involvement in the study population ($p>0.05$). $TNF-\alpha^{-308}$ polymorphisms are silent and may become important only with some certain HLA alleles. Studies checking both cytokine polymorphism and HLA alleles are needed in Turkey.

Key words: Polymorphism, Rheumatic heart disease, $IL-10^{-1082}$, $TNF-\alpha^{-308}$.

GİRİŞ ve AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA); kalp, eklemler ve merkezi sinir sistemi gibi birçok yeri etkileyebilen genetik ve immün faktörlerin yol açtığı inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık streptokokal farenjit enfeksiyonundan sonra gelişen anormal konak yanıtı sonucu oluşur. Bu hastalığın en önemli sekeli kalp kapaklarında tutulum ile kalıcı kalp sorunlarına yol açmasıdır. Türkiye’de de akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı halen önemli bir sağlık sorunudur^{1,2}.

Romatizmal kalp hastalığı otoimmün özelliklerle giden oluş şekli henüz tam anlaşılmamış bir hastalıktır. Ancak hastalıktan streptokokal glikoprotein ile insan kalp dokuları arasındaki antijenik benzerliğin yol açtığı otoimmüitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir³. Diğer yandan yüksek ailesel insidans olması, romatizmal kalp hastalığı gelişiminde genetik faktörlerin de rol aldığını düşündürmektedir. Birçok yurtdışı ve yurtiçi çalışmada romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığına genetik yatkınlığın insan lökosit antijenleri (HLA) Grup 2 allel/haplotipleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir⁴⁻⁶. HLA B hücre alloantigenleri ve kan grubu gibi genetik etkileşimlerin romatizmal ateşle bağlantılı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir⁷⁻⁹. Ancak yapılan çalışmalarda özelliklerin ırklara göre farklılık gösterdiği saptanmıştır.

Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilen, immünitelerde önemli rol alan birçok biyolojik etkiye sahip proteinlerdir¹⁰. Enfeksiyon sonrası salınan önemli ikincil sinyallerdir ve birçok bireyde immün yanıtı tetiklerken muhtemelen otoimmün hastalıklardaki zarar verici etkileri de tetiklemektedirler. Pro-inflamatuvar sitokinler inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmişlerdir¹¹. Sitokin üretiminde aileden gelen genetik özelliklerin anlaşılması immün yanıtla ilgili farkları ortaya koyabilir^{12,13}. Bu ailesel farklar tam olarak bilinmemekle birlikte polimorfizm en önemli faktörlerden birisidir¹⁴. Hastalıklara duyarlılık ve dirençle ilişkili, 6. kromozomdaki tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) geninin promotor bölgesinde -308 ve -238 pozisyonlarında bulunan iki polimorfizm tanımlanmıştır¹⁵. 1. kromozomda bulunan interlökin 10 (IL-10)’un promotor bölgesinde bulunan -1082 A/G, -819 C/T ve -592 C/A pozisyonlarını içeren tek bazlık değişimler saptanmıştır ve bu polimorfizmlerin koruma, indüksiyon ve inflamatuvar durumlarda rolü olduğu düşünülmektedir^{16,17}.

Romatizmal kalp hastalığına yatkınlık sitokin gen polimorfizmini de içeren bir dizi genetik faktörle ilişkilidir. Mısır'da romatizmal kalp hastalığı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada $TNF-\alpha^{-308}$ ve $IL-10^{-1082}$ polimorfizminin birlikteliğinin çoklu kapak tutulumu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir¹⁸. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar, özellikle sitokin gen polimorfizmlerinin ırklara göre değiştiği de göz önüne alındığında kısıtlı kalmaktadır.

Bu bilgilerden hareketle çalışmamızın temel amacı, Mersin örneklemini temelinde Türkiye'deki ARA'li hastalarda $TNF-\alpha^{-308}$ G/A, $IL-10^{-1082}$ A/G polimorfizminin sıklığının saptanması, bu polimorfizmlerle romatizmal kalp hastalığı arasındaki ilişkinin ve risk faktörü olup olmadığının belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

Akut Romatizmal Ateş

Akut romatizmal ateş, A grubu beta hemolitik streptokoklarla oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek azalmakla birlikte, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde halen yüksek bir insidansa sahiptir ve bu ülkelerde kazanılmış kalp hastalıklarının en sık sebebidir¹⁹. Romatizmal ateşin en sık görüldüğü bölgeler; Afrika ülkeleri, Brezilya, Orta ve Güney Asya'dır. Ayrıca Avustralya'da Aborjinler, Yeni Zelanda ve bazı Pasifik adalarında yaşayan yerli topluluklarda da hastalık sık görülmektedir. Ülkemiz hastalığın orta sıklıkta görüldüğü Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır^{2,20}. Ülkemizde, 1972-1976 yılları arasında yapılan bir çalışmada insidans 20/100.000 bulunmuştur²¹. Yine ülkemizde 1999 yılında Olguntürk ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada hastalık prevalansı 3.7/1000 olarak bulunmuştur²². ARA insidansı gelişmiş ülkelerde 0.23-1.88/100.000, gelişmekte olan ülkelerde ise 100-200/100.000 olarak bildirilmektedir²³. Bugün dünya üzerinde 15.600.000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500.000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300.000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233.000 kişi ARA veya romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir²⁴.

Tarihçe

ARA çok eski çağlardan beri tanımlanmaktadır. İlk defa Hipokrat, eklemde eklem atlayan bir hastalık olarak tanımlamış, ancak hastalığın diğer romatizmal hastalıklardan ayırt edilmesi yüzyılları bulmuştur. Thomas Sydenham 1686 yılında ARA ile ilişkisini kurmadan Sydenham koresini tanımlamıştır²⁵.

İlk defa 1761 yılında İtalyan Morgagni ARA öyküsü olan hastaların otopsilerinde kalp kapak hasarı saptamıştır. Klinik olarak romatizmal kalp hastalığı, Laennec'in 1819 yılında steteskopu geliştirmesi ile ortaya konulabilmiştir. ARA belirtileri 1886 yılında Cheadle tarafından tanımlanmıştır. 1904 yılında Ludwig Aschoff kalp kasındaki özel nodülleri göstermiş ve ARA ile hastalık öncesinde geçirilmiş boğaz enfeksiyonu arasında bağlantı olabileceğini düşünmüştür. 1931 yılında epidemiyolojik ve bakteriyolojik çalışmalar

yapılıncaya kadar bu ilişki tam olarak gösterilememiştir. 19. yüzyıl ortalarında See korenin romatizma ve kalp hastalığı ile ilişkisini vurgulamıştır. 1944 yılında T. Duclet Jones, 1886 yılında Cheadle tarafından tanımlanan bulguları major ve minör kriterler olarak ayırmıştır. Bu ölçütler, 1955 yılında Amerikan Kalp Derneği tarafından yeniden gözden geçirilmiş, 1966 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından düzenlenip, son olarak 1992 yılında güncellenmiştir²⁶.

Epidemiyoloji

ARA gelişiminde A grubu beta hemolitik streptokok farenjiti geçirmek ön koşuldur. Bu nedenle, kalabalık ve elverişsiz ortamlarda, üst solunum yolları enfeksiyonlarının yaygın olduğu kış ve ilkbahar aylarında hastalığın görülme sıklığı artar. Akut farenjitin tedavisinin uygun yapılmaması da epidemiyolojide önemli rol oynar. Sıklığı tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra %3, geçirilmiş romatizmal ateş varlığında %50'dir²⁷. ARA ile streptokok farenjitinin şiddeti arasında hastaların üçte birinde ilişki gösterilebilmiştir. Hastalık gelişiminde bakteri virülansı da çok önemli rol oynamaktadır ve bu konuda bazı M serotipleri suçlanmaktadır. Hastalık 5-15 yaşlarında görülür, cinsiyet ayrımı olmamakla birlikte, ailesel eğilim, ırk ve etnik farklılıklar önemlidir.

Etyoloji

Hastalığın etkeni A grubu beta hemolitik streptokoklardır. A grubu beta hemolitik streptokoklar insanlar için önemli bakteriyel patojenlerden olup, akut farenjitin en sık nedenidir. Hangi mekanizmalarla hastalığa yol açtığı henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, ARA gelişimi için streptokok enfeksiyonunun boğaz enfeksiyonu olarak geçirilmesi gerektiği bilinmektedir.

Streptokoklar; gram (+), yuvarlak veya oval görünümlü, hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerob, sıvı besiyerinde üretildiğinde zincir oluşturma eğiliminde olan ve stafilokoklardan katalaz negatif olmaları ile ayrılan mikroorganizmalardır. Hücre duvarında bulunan glikoprotein yapısındaki grup karbohidratının antijenik özelliklerine göre A, B, C, D, G gruplarına ayrılırlar. Kanlı agar besi yerine ekildiğinde hemoliz yapma özelliklerine göre alfa, beta, gamma hemolitik olarak sınıflandırılırlar. A grubu streptokoklar aynı zamanda "streptokokus piyogenes" olarak da isimlendirilirler.

A grubu beta hemolitik streptokoklar, beta hemolitik streptokokların 20 alt grubundan (A-H, K-V) biridir. Hücre zarında bulununan M proteini antijenik özellik taşır ve bakterinin virülansından sorumludur. Tanımlanan 150'den fazla M tipi bulunmaktadır. M tiplerinin bazıları boğaz enfeksiyonlarından (M 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları ise deri enfeksiyonlarından (M 49, 55, 57, 60, 63) sorumludur. A grubu streptokokların glomerulonefrite yol açan M 12, 49 serotipleri nefritojenik, ARA'e neden olan M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29 serotipleri de romatojenik olarak adlandırılmaktadır.

Farinks dışı enfeksiyonlar ile ARA oluşumu bildirilmemiştir fakat son yıllarda romatizma sıklığının yüksek olduğu Aborjin'lerde yapılan çalışmalarda streptokoklarla gelişen deri enfeksiyonlarının yaygın olduğu, romatizmalı hastaların boğaz kültürlerinde de benzer mikroorganizmaların üretildiği, bu nedenle deri enfeksiyonlarının da ARA patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür^{24,28}.

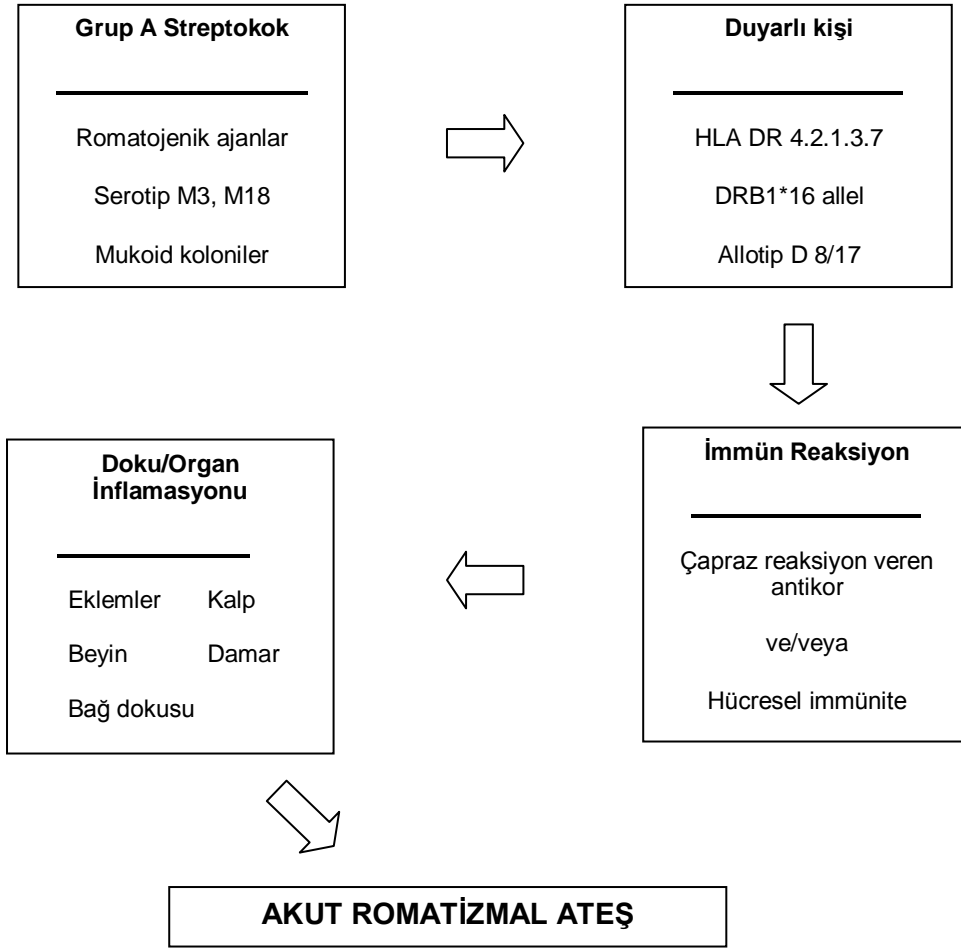
Patogenez

ARA ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, patogenez halen çok iyi tanımlanamamıştır. Hayvan modellerinin yapılamamasının da bunda rolü bulunmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar, ARA patogenezindeki en önemli faktörlerin streptokok virulansı, duyarlı kişi ve doku hasarı olduğunu göstermiştir. Organizmanın özellikleri, enfeksiyonun yeri ve kişinin genetik eğilimi ARA gelişiminde çok önemlidir. Örneğin ARA, duyarlı kişilerde streptokoksik boğaz enfeksiyonunu izleyerek ortaya çıkarken, aynı mikroorganizma ile oluşan deri enfeksiyonlarından sonra gelişmez (Şekil-1).

1) Streptokok Virulansı

İlk olarak 1930 yılında Coburn, streptokoksik boğaz enfeksiyonu geçirme ile ARA arasındaki bağlantıyı fark etmiştir³⁰. Streptokokal antijen (özellikle M proteini epitopu ile) ve kalp kapakları, miyozin, tropomiyozin, beyin proteinleri, sinoviyal doku, kartilaj gibi insan dokuları arasındaki benzerlik, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetkileyici mekanizma olarak kabul edilmektedir³¹.



Şekil-1. Akut romatizmal ateş patogenezini etkileyen faktörler²⁹.

Streptokokların başlıca iki ürünü vardır:

a) Hücre İçi Ürünler

Hücre sitoplazması daha çok lipoproteinlerden oluşan üç tabakalı bir hücre duvarı ile çevrilidir. Hücre duvarı üç yapısal bileşenden oluşur. İlk bileşen olan peptidoglikan tabaka hücre duvarının sertliğinden sorumludur ve artrit gelişiminde önemli rol oynar. İkinci bileşen, polisakkarit veya gruba özgü karbohidratlardır ve kardit gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üçüncü bileşen ise M, R ve T proteinleridir. M proteini, grup A streptokokların tipe özgü en önemli antijenik yapısıdır, mikroorganizmayı fagositozdan korur. M proteini; kardiyak miyozin, tropomiyozin, keratin, laminin, vimentin ve birçok kapak proteinleri gibi insan proteinleri ile yapısal benzerlik göstermektedir. M proteininin kalp kası hücreleri ile çapraz reaksiyonu gösterilmiştir. 100 çeşit M

proteini tanımlanmakla birlikte ARA epidemilerinde sıklıkla belirlenen suşlar M 1, 3, 5, 6, 18, 19 ve 24'tür.

b) Hücre Dışı Ürünler

A grubu streptokoklar, streptolizin (hemolizin), pirojenik ekzotoksin, streptokinaz gibi çeşitli hücre dışı enzimler üretirler. Streptolizinlerin oksijen labil O ve oksijen stabil S (insanlarda immünolojik değil) olmak üzere iki alt grubu vardır ve streptokokların hemoliz etkisinden sorumludurlar. A grubu streptokokların çoğu kızıl hastalığına neden olan pirojenik ekzotoksinler (Spe) salgırlar. Beş farklı ekzotoksin tipi tanımlanmıştır. Bunlar eritrojenik toksinler olan Spe-A, -B, -C ile son zamanlarda tanımlanan Spe-F (mitojenik faktör) dir. Ekzotoksinler, süperantijen gibi hareket ederek; T lenfositlerin in-vitro proliferasyonunu (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ve nitrik oksit sentaz gibi çeşitli enzimlerin salınımını uyarırlar. Streptokinaz ise; fibrinolitik sistem, nikotinamid adenin dinükleotidaz, proteinaz, amilaz ve esterazın aktivasyonunu sağlar. Diğer bir ürün ise farklı suşlar tarafından üretilen deoksiribonükleazdır. Başlıca dört deoksiribonükleaz enzimi (A, B, C, D) bulunmakla birlikte, A grubu streptokoklar daha çok deoksiribonükleaz B enzimini salgırlar.

İnfeksiyon sırasında hastada hücre dışı ürünlere karşı antikorlar gelişir. Streptokoksik antikor testleri, bu ürünlerin immünitesinden yararlanılarak, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu saptamada kullanılırlar.

2) Duyarlı Kişi

Çocukluk yaş grubunda A grubu streptokok enfeksiyonlarının sık görülmesine karşın, az bir kısmında romatizmal ateşin görülmesi kişi duyarlılığının önemini düşündürmektedir. İyi tedavi edilmemiş streptokoksik boğaz enfeksiyonu sonrasında ARA gelişim riski daha önce hastalık atağı geçirmemiş olanlarda %3 iken, daha önce atak tanımlayanlarda bu risk %50'ye kadar yükselmektedir. Bu durum araştırmacıları genetik çalışmalara yönlendirmiş ve son yıllarda ARA'li hastaların lenfositlerinde özgün B-hücre alloantijenleri tanımlanmış, hastaların %99'unda spesifik monoklonal antikorlar saptanmıştır. Genetik eğilim yine HLA ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda HLA DR2 ve DR4 pozitif olan kişilerin hastalığa daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; HLA DR3, DR7, B16, A10, B35, A2 ve DR4 ile hastalık gelişimi arasında ilişki

bildirilmiştir^{32,33}. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise ARA'li hastalarda HLA A10, B35 ve CW32'nin daha sık olduğu gösterilmiştir³⁴. Bazı HLA genlerinin ARA'e yatkınlık yaratmasının yanı sıra bazılarının da aksine koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Yine Türkiye'den yapılan bir çalışmada HLA DQA1*03 allelinin Türk çocuklarında koruyucu olabileceğini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir⁶.

3) Doku Hasarı

A grubu beta hemolitik streptokok ve doku hasarı gelişimi arasında latent bir dönemin olması olayın immünolojik mekanizma ile geliştiğini desteklemektedir. Grup A streptokoklar ile miyokard dokusunun benzer antijenik yapı gösterdiği bilinmektedir. M proteini ile kalp kası sarkolemması arasında çapraz reaksiyon gelişimi birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak, streptokok enfeksiyonuna karşı gelişen antikolların hastanın çeşitli dokuları ile çapraz reaksiyonlara girerek doku hasarı oluşturduğu düşünülmektedir (Tablo-1).

Patoloji

ARA bağ dokusunda başlıca iki lezyona yol açar. Erken dönemde gelişen birinci lezyon; eksudatif, dejeneratif ve inflamatuvardır. Bu dönemde kollajen liflerde parçalanma ve ödem gelişir. T lenfositler, makrofajlar, B lenfositler ve mast hücreleri tutulmuştur. Erken dönem lezyonları ARA'in geçici bulgularını oluşturur, iyileşme döneminde tümüyle kaybolur ve anti-inflamatuvar tedaviye iyi yanıt verir. Geç dönemde gelişen ikinci lezyon ise proliferatiftir ve "Aschoff" cisimcikleri olarak adlandırılır. Kalpte sekel bırakır. Bu özgün lezyonlar, ortasında damarsız fibrinoid bölge ve çevresinde rozet şeklinde polimorf nükleuslu ve bazofilik sitoplazmalı hücre infiltrasyonundan oluşur. ARA'de seyrek olarak görülen deri altı nodülleri de "Aschoff" cisimciklerine benzer şekilde orta kısımlarında fibrinoid nekroz, dış kısımlarında epitel ve mononükleer hücreler bulunan bir histolojik yapı gösterirler. ARA'deki diğer histolojik bulgular hastalığa özgün değildir. ARA'de kalp kası tutulumu ile "Aschoff" cisimcikleri, endokard tutulumu ile kapak lezyonları, perikard tutulumu ile serofibrinöz perikardit oluşur³⁵.

Tablo-1. A grubu streptokok ile diğer organlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar.

A grubu streptokok	Doku / Organ
Kapsül Hyaluronik asit	Eklem
Hücre duvarı M protein	Kalp kası
Karbohidratlar N asetil glukozamin Rhamnose	Kalp kapakları
Sitoplazmik membran Protein, lipid, glukoz	Subtalamik ve kaudat nükleus

Klinik Bulgular

ARA, sıklıkla 5-15 yaş arasında görülen, özellikle kalp, eklemler, beyin, deri ve deri altını tutan bir hastalıktır. Klinik bulgular tutulan organa ve tutulumun şiddetine göre değişir ve çeşitli değişiklikler gösterir. A grubu beta hemolitik streptokoklar ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan yaklaşık 3 hafta sonra artrit, kardit ve genellikle 3 ay sonra kore (Sydenham koresi) görülür. Hastalığa özgü tanı koydurucu bulgu veya test olmadığı için tanı klinik bulgulardan yola çıkılarak oluşturulan modifiye Jones ölçütleri ile konur (Tablo-2).

1992 yılında yeniden düzenlenen modifiye Jones ölçütlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulguları ile desteklenen 2 majör veya 1 majör, 2 minör ölçüt birlikteliği ile ARA tanısı konulmaktadır³⁷.

Ancak aşağıdaki üç özel durumda tanı için bu ölçütler aranmaz.

1. Başka nedenlere bağlı olmayan kore (Sydenham koresi) varlığı
2. Sinsi kardit
3. ARA'nin yinelemesi: Romatizmal kalp hastalığı olduğu bilinen hastalarda A grubu beta hemolitik streptokok delili ile tek ölçüt olarak ateş, artralji veya yüksek akut faz reaktanlarının varlığı ile tanı konulur.

Tablo-2. Romatizmal ateşin ilk atak tanısında Modifiye Jones ölçütleri, 1992³⁶.

Majör Ölçütler	Minör Ölçütler	Geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu: Destekleyici bulgular
Kardit	Klinik bulgular Ateş Artralji	Boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi pozitifliği
Poliartrit		
Sydenham koresi	Laboratuvar bulgular Akut faz reaktanlarında artış: -Sedimentasyon -C-reaktif protein EKG'de PR uzaması	Streptokok antikor titrelerinde yükselme
Eritema marginatum		
Deri altı nodülleri		

Majör Ölçütler

Majör ölçütler; kardit, poliartrit, kore, eritema marginatum ve deri altı nodüllerdir³⁸.

1) Kardit

Romatizmal kardit önceleri ARA'li hastaların %50'sinde bildirilirken, son yıllarda bu oranda artış (%75) olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni tanıda dinleme bulgularının yanısıra günümüzde ekokardiyografinin daha sık kullanımı olabilir. Özellikle küçük yaşlarda ARA geçiren hastalarda kardit daha sık görülmektedir.

Kardit, hastalığın erken döneminde mortaliteden, geç dönemde ise cerrahi düzeltmeye kadar giden kapak tutulumları ile morbiditeden sorumlu en önemli tutulumdur, tek başına veya diğer organ tutulumları ile birlikte olabilir. Çocuk ve ergenlerdeki mitral yetersizliğinin en önemli nedeni ARA'dir. Romatizmal kardit; miyokardit, endokardit ve perikardit olmak üzere pankardit şeklinde görülmekle beraber, kapak tutulumu kuraldır ve endokardiyal yapılar tutulmadan kalp kası veya perikard tutulmaz³⁹. Kardit bulguları taşikardi, üfürüm, frotman ve kalp yetersizliği olabilir.

Kardit, ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi kronik hastalık bulguları ile uzun süre sinsi bir seyirde gidebilir. Hasta tanı aldığında genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumları ortaya çıkmıştır. Bu sırada genellikle tanıda kullanılan akut faz reaktanlarında artış, antistreptolizin O (ASO) düzeylerinde yükseklik gibi bulgular saptanmayabilir. Bu duruma "sinsi kardit" adı verilir ve tek başına ARA tanısı için yeterlidir^{40,41}.

Artrit ve kore tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan, üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum da "sessiz kardit" olarak adlandırılmaktadır⁴². Tanısı özellikle tedavi protokolü açısından önemlidir.

a) Miyokardit: Hastaların % 5-10'unda görülür, genellikle kapak tutulumları ile birlikte. Miyokardit bulguları:

1. Ateşsiz dönemde ve uykuda taşikardi,
2. Kalpte, özellikle sol tarafta genişleme,
3. Konjestif kalp yetersizliği bulguları.

Romatizmal karditte, sol ventrikül sistolik işlevlerinin korunması ve kreatin fosfokinaz ve kreatin kinazın MB fraksiyonu gibi enzimlerde ve troponin-T gibi proteinlerde artış olmaması nedeni ile bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür⁴³⁻⁴⁵. Diğer yandan, biyopsi örneklerinde inflamasyon varlığının gösterilmiş olması kalp kası tutulumunun kanıtları arasındadır. Romatizmal miyokardit Dallas ölçütleri ile belirlenen ve viral miyokardit tanısında kullanılan özellikleri taşımaz, Kalp kasında hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu söz konusu değildir^{43,45}.

Miyokardit ileti sistemini tutarak bazen geçici aritmiler ve kalp bloklarına da neden olabilir. Birinci derece AV blok, klinik olarak kardit saptanmayan hastalarda minör ölçüt olarak kabul edilir, ender de olsa 2 ve 3. derece geçici bloklar da bildirilmiştir^{46,47}.

b) Endokardit: Ciddi ve uzun süreli hastalıkların tümü ilk atak veya tekrarlayan ataklar sonucu gelişen kapak hastalıklarına bağlıdır. Sıklıkla mitral (%90-95) ve aort kapağı (%20) tutulur, pulmoner ve triküspit kapak tutulumu seyrek. Romatizmal ateşin sıklığında her iki cins arasında belirgin fark olmasına karşın, mitral kapak tutulumu kızlarda, aort kapağı tutulumu ise erkeklerde daha sıktır. Mitral yetersizlik geliştiğinde apikal, yüksek frekanslı,

yumuşak, pansistolik bir üfürüm duyulur. Ağır mitral yetersizliğinde kapakta oluşan fonksiyonel darlığa bağlı "Carey Coombs" adı verilen düşük frekanslı, orta veya geç diyastolik üfürüm duyulabilir. Mitral darlık ilerleyen yıllarda gelişebilir.

Aort yetersizliği, geliştiğinde sol üçüncü interkostal aralıkta, yüksek frekanslı, erken diyastolik bir üfürüm duyulur. Ağır aort yetersizliğinde sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması ve mitral kapak açılımının kısıtlanması sonucu fonksiyonel mitral darlığa bağlı "Austin Flint" adı verilen orta veya geç diyastolik bir üfürüm duyulabilir. Aort yetersizliği, genellikle mitral yetersizlikle birlikte dir⁴⁸.

c) Perikardit: Serofibrinöz perikardit, karditli hastaların %5-10'unda görülür ve genellikle efüzyon hafif veya hiç yoktur. Miyokardit ve endokardite eşlik edebilir. Tanıda, perikardiyal sürtünme sesi -frotman- özgün bir bulgudur ve efüzyon varlığında ekokardiyografi oldukça yardımcıdır. Romatizmal perikardit genellikle sekel bırakmaz.

2) Poliartrit

Artrit hastalarda en sık görülen bulgudur (%75-80), genellikle diz, dirsek, ayak ve el bilekleri gibi büyük eklemleri tutar. Etkilenen eklemlerde; ağrı, şişlik, kızarıklık ve ısı artışı vardır. Artrit tipik olarak birden fazla eklemden görülür; asimetrik ve gezicidir, hastaların çoğunda bir hafta içerisinde geriler ve düşük dozlarda anti-inflamatuvar tedaviye bile çok iyi yanıt verir. Tedavi almayan olgularda eklem bulguları genellikle 2-4 hafta sonra kaybolur.

Akut poliartrit hemen her zaman yüksek veya artan streptokokal antikor titresi ile birlikte dir. Artrit genellikle streptokokal enfeksiyon sonrası ilk 30 gün içerisinde, antikor titresi en üst düzeylerde iken görülmektedir.

ARA'in %3,5-17 oranında tek eklem tutulumu ile gidebileceği de bildirilmiştir. Bazı hastalarda eklem tutulumu çok kısa süreli veya hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği hatırlanmayabilir⁴⁹. Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıra dışı olgular da bildirilmiştir⁴⁰.

3) Kore (Sydenham Koresi, St. Vitus Dansı, Minör Kore)

Kore, hastaların %15'inde görülen, özellikle bazal gangliyonlar ve nukleus kaudatusun inflamasyonu sonucu gelişen santral sinir sistemi tutulumunu yansıtan bir bulgudur. Kızlarda ve ergenlerde daha sık görülür. Diğer bulguların gelişimi için latent dönem yaklaşık 3 hafta olmasına karşın ko-

rede bu süre ortalama 3 ay (1-6 ay)'dır. Bu nedenle kore geliştiğinde hastada inflamatuvar bir kanıt saptanmaz.

Bu hastalarda, koreye özgü istemsiz, uyumsuz, düzensiz ve amaçsız hareketlerin yanı sıra duysal dengesizlik ve kaslarda eşgüdüm bozukluğu görülebilir. İstemsiz hareketler, uyanık ve stresli dönemlerde daha belirgin olup uykuda kaybolabilir. Tüm kaslar tutulabilmekle birlikte en çok yüz, kol ve bacak kasları etkilenmektedir. Korenin seyri iyidir ve tedavi edilmese bile genellikle 2-3 hafta içerisinde geriler ancak şiddetli olgularda belirtiler tedaviye rağmen aylarca hatta iki yıla kadar uzayabilir²⁴. Hastalık düzeldikten sonra bulguların tekrarlaması enderdir, sekel bırakmaz. Koreli hastaların %27'sinde romatizmal kalp hastalığı saptanmıştır. Korede sessiz süreç uzun olduğu için bu hastalarda akut dönemi gösteren bulgular genellikle saptanmaz. Yani, ASO düzeyi normal olabilir, sedimentasyon artışı ve CRP (C-reaktif protein) pozitifliği saptanmayabilir. Bu nedenle kore tek başına ARA tanısı koyduran majör bir bulgudur⁴⁰.

4) Eritema Marginatum

Günümüzde hastaların ancak %5'inde görülür. Genellikle göğüs, kol ve bacakların iç yüzlerinde görülen deriden hafif kabarık, ağrısız, kaşıntısız, kenarları belirgin, ortası soluk, bastırılınca solan döküntülerdir. İlaç reaksiyonları ve glomerülonefritte de bildirilmiştir⁵⁰.

5) Deri Altı Nodülleri

Deri altı nodülleri özellikle dirsek, diz ve ayak bileğinin dış yüzlerinde, hareketli, ağrısız, 0.5-2 cm çapında lezyonlardır. Görülme sıklığı %5'den azdır ve genellikle kronik romatizmal kalp hastalığına eşlik eder. ARA'e özgü değildir. Histolojik görünümleri "Aschoff cisimcikleri" ile benzerlik gösterir. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritte de bildirilmiştir.

Hem eritema marginatum, hem de deri altı nodülleri majör bulgular olmakla birlikte, diğer majör ölçütlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başlarına tanı koydurmazlar⁴⁰.

Diğer Klinik Bulgular

Tanı ölçütü olarak kabul edilmese de ARA seyri sırasında burun kanaması, şiddetli karın ağrısı ve "romatizmal pnömoni" adı verilen akciğer bulguları saptanabilir²⁰. ARA bu tipik klinik bulguların dışında da birçok farklı

linik tablo ile görülebilmektedir. Koroner arter tutulumu^{51,52}, kalp tamponadına yol açan perikardit⁵³, ileri AV bloklar ve buna bağlı senkop^{46,47}, akut glomerulonefrit⁵⁴, Henoch-Schönlein purpurası⁵⁵ ve tek taraflı akciğer ödemi⁵⁶ ile ARA birlikteliği bildirilmiştir.

Minör Ölçütler

Minör ölçütler; ateş, artralji, akut faz reaktanlarında yükselme, elektrokardiyogramda (EKG) PR süresinin uzaması, geçirilmiş akut romatizmal ateş veya romatizmal kalp hastalığıdır.

1. Ateş: Hastalığın erken döneminde hastaların %53'ünde bulunur. Genellikle 38.5-40°C arasında değişir ve kısa sürede azalarak kaybolur. Koreli hastalarda ateş görülmesi beklenmez.

2. Artralji: Eklemde başka bir bulgu olmadan ağrı hissedilmesidir. Artritli hastalarda minör ölçüt olarak kabul edilmez. Jones ölçütlerinin ilk tanımlanması sırasında majör bir bulgu olarak önerilmiştir²⁴. Ancak daha sonraki değişikliklerle minör bir bulgu olarak kabul edilmiştir⁴⁰.

3. Akut faz reaktanlarında yükselme: Sedimantasyon, CRP ve lökositoz gibi akut enfeksiyonu gösteren laboratuvar testleri özgün olmamakla birlikte çok önemlidir. Testlerin bozukluğu inflamasyonun şiddetine bağlıdır ve koreli hastalarda genellikle normaldir.

4. EKG'da PR süresinin uzaması: 1. derece AV-blok olarak da adlandırılır. Kardit varlığında ileti sistemi de etkilenebileceğinden PR uzaması minör bulgu olarak alınmamalıdır.

5. Geçirilmiş ARA veya romatizmal kalp hastalığı öyküsü de minör ölçütlerdendir.

Destekleyici Bulgular

Geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonunu gösteren destekleyici bulgular; geçirilmiş kızıl, streptokok antikor titrelerinde yükselme, boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi pozitifliğidir. Grup A streptokoksik boğaz enfeksiyonundan sonra latent bir dönem geçtiği için hastaların üçte ikisinde boğaz kültüründe üreme saptanmaz.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren serolojik testler, streptokokların hücre dışı ve içi ürünlerine karşı gelişen antikor testleridir (Tablo-3). ASO, en yaygın kullanılan ve bu konudaki en geçerli test gibi

görülmektedir. Akut A grubu streptokoksik boğaz enfeksiyonu geçiren hastaların %80'inde ASO titreleri enfeksiyonu izleyen ilk haftada yükselmeye başlar, 1 ayda pik yapar ve 6. aydan sonra da düşmeye başlar. ASO değerleri, hastanın yaşına, coğrafi bölgeye, epidemiyolojik koşullara ve mevsime göre değişiklik gösterebilir. ASO titrelerinin büyüklerde 240, çocuklarda ise 320 Todd ünitesinden yüksek olması anlamlı kabul edilir. Diğer testlerden anti-deoksiribonükleaz B, ASO'ya eşit değerde bir testtir, ancak kullanımı daha azdır. Anti-streptokinaz ve anti-hyalüronidaz testleri günümüzde değerini yitirmiştir. Bir aglütinasyon testi olan ve kolayca uygulanabilen "streptozim testi"nin ise geçerliliği sorgulanmaktadır.

Tablo-3. A grubu streptokok antijenleri ve antikor testleri²⁹.

A Grubu Streptokok Antijenleri	Antikor Testi
Hücre dışı ürünler	
Streptolizin O	Anti-streptolizin O
Streptokinaz	Anti-streptokinaz
Hyalüronidaz	Anti-hyalüronidaz
Deoksiribonükleaz B	Anti-deoksiribonükleaz B
Nikotinamid adenin dinükleotidaz	Anti-nikotinamid adenin dinükleotidaz
Hücre içi ürünler	
M protein	Tipe özgü antikor
Grup spesifik polisakkarit	Anti-A karbohidrat
Grup spesifik polisakkarit	Anti-A karbohidrat
Çeşitli	Streptozim

Son yıllarda, tipe özgü antikor testleri ve anti-A karbohidrat testleri kullanılmaktadır. Özellikle streptokokal grup A karbohidrat antijeni romatizmal kapak hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı için, buna karşı gelişen antikorların saptanması önem kazanmıştır. Antikorların genellikle enfeksiyondan bir ay sonra kanda arttığı ve iki yıl süre ile yüksek kaldığı gösterilmiştir.

A grubu β hemolitik streptokokların hücre içi ve hücre dışı ürünleri ve artmış antikor titreleri yalnızca geçirilmiş streptokoksik boğaz enfeksiyonunun kanıtıdır, ARA nedeni değildir.

Tanı

ARA klinik olarak tanı konulan bir hastalıktır. Modifiye Jones ölçütleri tanıda halen en yaygın kullanılan standarttır. İki majör veya bir majör ve iki minör ölçütün bulunmasının yanı sıra geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtının varlığı tanıyı doğrulamakta yeterlidir. Tanı, iki majör bulgu birlikte ise oldukça kolayken, poliartrit veya kardit tek başına olduğunda güçtür. Özellikle yalnızca poliartrit varlığında, geçici artritlerin hemen hepsinde sedimantasyon artışı ve ateşin olaya eşlik etmesi nedeniyle tanı tartışmalı olabilir. Bu durumda tanı için geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı önem kazanır.

Tek başına mitral kapağın tutulduğu romatizmal karditte ayırıcı tanıda konjenital mitral kapak prolapsusu ve mitral yetersizlik de düşünülmelidir. Sonradan geliştiği bilinen mitral ve aort yetersizliklerinde romatizmal kardit tanısı daha güvenilirdir. Kore ve sessiz kardit tanısında, genellikle diğer bulgular eşlik etmediği için modifiye Jones ölçütleri kullanılamaz. Kore ve sessiz karditin tek başına varlığı ile de ARA tanısı konulur. Romatizmal kalp hastalığı geçirdiği bilinen hastada iki minör bulgu ile birlikte geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulguları varsa rekürrens tanısı konabilir.

Tanı ölçütlerine çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak %78-87'sinin romatizma tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir⁵⁷. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde hekimlerin kendi mantık ve değerlendirmelerini kullanarak olası ARA hastalarını gözden kaçırmamaları önemlidir^{57,58}. Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir⁵⁸.

Tanıda Ekokardiyografinin Yeri

Ekokardiyografinin romatizmal kardit tanısında dinleme bulgusundan daha özgün olduğu bilinmektedir⁵⁹⁻⁶³. Doppler ekokardiyografi, subklinik veya hafif kardit tanısında yardımcıdır. Ancak önemsiz derecede kapak kaçakları normal kişilerde de görülebilir. Fizyolojik kaçaklar, mitral ve triküspit kapakta sık, aort kapağında seyrekir⁶⁴. Mitral ve aort kapağında, en az iki eksende renkli Doppler ile yetersizlik akımı görüldüğünde, jet uzunluğu 1 cm'den, jet hızı 2.5

m/sn'den fazla ise patolojik olduğu düşünülebilir. Mitral yetersizliğinde akımın jet yönünün sol ventrikül arka duvarına doğru olması önemli bir ölçüttür⁶⁵.

Ayırıcı Tanı

Kesin ARA tanısı koyduracak özgünlükte klinik ve laboratuvar bulgusunun olmaması ve tanıyı doğrulayacak testlerin yokluğu nedeni ile ARA birçok hastalıkla karışabilir (Tablo-4).

ARA, en çok juvenil romatoid artrit ile karışır. Juvenil romatoid artritte geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü bulunmaz, genellikle küçük eklemler simetrik olarak tutulur ve salisilat tedavisine yanıt iyi değildir.

Geçirilmiş A grubu streptokok öyküsü ve artrit olan hastalarda klinik modifiye Jones ölçütlerine uymuyorsa ayırıcı tanıda streptokok enfeksiyonuna bağlı reaktif artrit de akla gelmelidir. Reaktif artritte salisilatlara yanıt iyi değildir ve streptokok profilaksisi uygulanmazsa hastaların %5'inde ARA'e benzer kapak hastalıkları gelişebilir.

Kalp tutulumu ARA'de sıklıkla kendisini pankardit olarak gösterdiği için özellikle nedeni açıklanamayan ateş ve artralji varlığında infektif endokardit de akla gelmelidir. Ağır klinik tablolarla gelen hastalarda bazen ayırıcı tanıyı yapmak zordur. Fizik incelemede splenomegali varlığı, ekokardiyografi ile vejetasyonların saptanması, kan kültüründe üreme olması infektif endokarditi düşündürmelidir.

Tablo-4. Akut romatizmal ateş ayırıcı tanısında akla gelecek hastalıklar.

Hastalıklar	
Reaktif artrit	Viral miyokardit
Septik artrit	Kawasaki hastalığı
Juvenil romatoid artrit	Orak hücreli anemi
Sistemik lupus eritematozus	İnfektif endokardit
Mikst konnektif doku hastalığı	Konjenital koreatetoz
Henoch-Shönlein purpurası	Akut lösemi

Septik artrit, sistemik lupus eritematozus, mikst konnektif doku hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası ve enfeksiyon sonrası gelişen reaktif artrit de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Tablo-4,5). Sistemik lupus eritematozus ile ARA benzer klinik özellikler gösterebilirler. Sistemik lupus eritematozusta artralji ve geçici artritler sık görülür. Böbrek, merkezi sinir sistemi, deri ve kan tutulumuna ait bulgular olduğundan tanısı klinik, serolojik ve laboratuvar testler ile konulabilir.

Tablo-5. Akut romatizmal ateş ile poststreptokoksik reaktif artrit ayırıcı özellikleri.

	Akut Romatizmal Ateş	Post Streptokoksik Reaktif Artrit
Yaş	5-15	3-15
Cins (E/K)	Eşit	Eşit
Eritema marginatum	%0-13	-
Kore	%0-30	-
Kardit	%30-90	Nadiren
Artrit		
Gezici	+++	-
Kalıcı	- (10-28 gün)	+++ (25-150 gün)
Büyük eklem	+++	+++
Küçük eklem	+	+++
Salisilat cevabı	+++	Geç veya etkisiz
Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu	Kesin olarak gerekli	Kesin olarak gerekli
Latent periyod	21 gün	10 gün
B hücre alloantijen D8/17	+++	+++

Orak hücreli anemi ve lösemiye bağlı artritler kemik iliği incelemesi ile ARA'den ayrılabilir. Perikardit ise, diğer bakteriyel, viral ve mikoplazma enfeksiyonları ile karışabilir. Kawasaki hastalığındaki ateş, artrit, kapak

yetersizliği ve kardit tablosu da ARA ile karışabilir ancak Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaşın altında görülür ve bulgular kendiliğinden geriler. Kore tablosu da dejeneratif nörolojik hastalıklar, konjenital koreatetoz, bazı beyin tümörleri ve davranış problemleri ile karışabilir. Korede bulguların kendiliğinden gerilemesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Tedavi

ARA'de özgün bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi streptokok enfeksiyonunun eradikasyonu, anti-inflamatuvar ve destek tedavisini içerir. Koreli hastaların kendine özgü tedavisi bulunmaktadır.

1) Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi

ARA tedavisinde ilk basamak streptokokların ortadan kaldırılmasıdır ve bu amaçla kas içi benzatin penisilin veya ağızdan penisilin V tedavisi önerilir.

2) Anti-inflamatuvar Tedavi

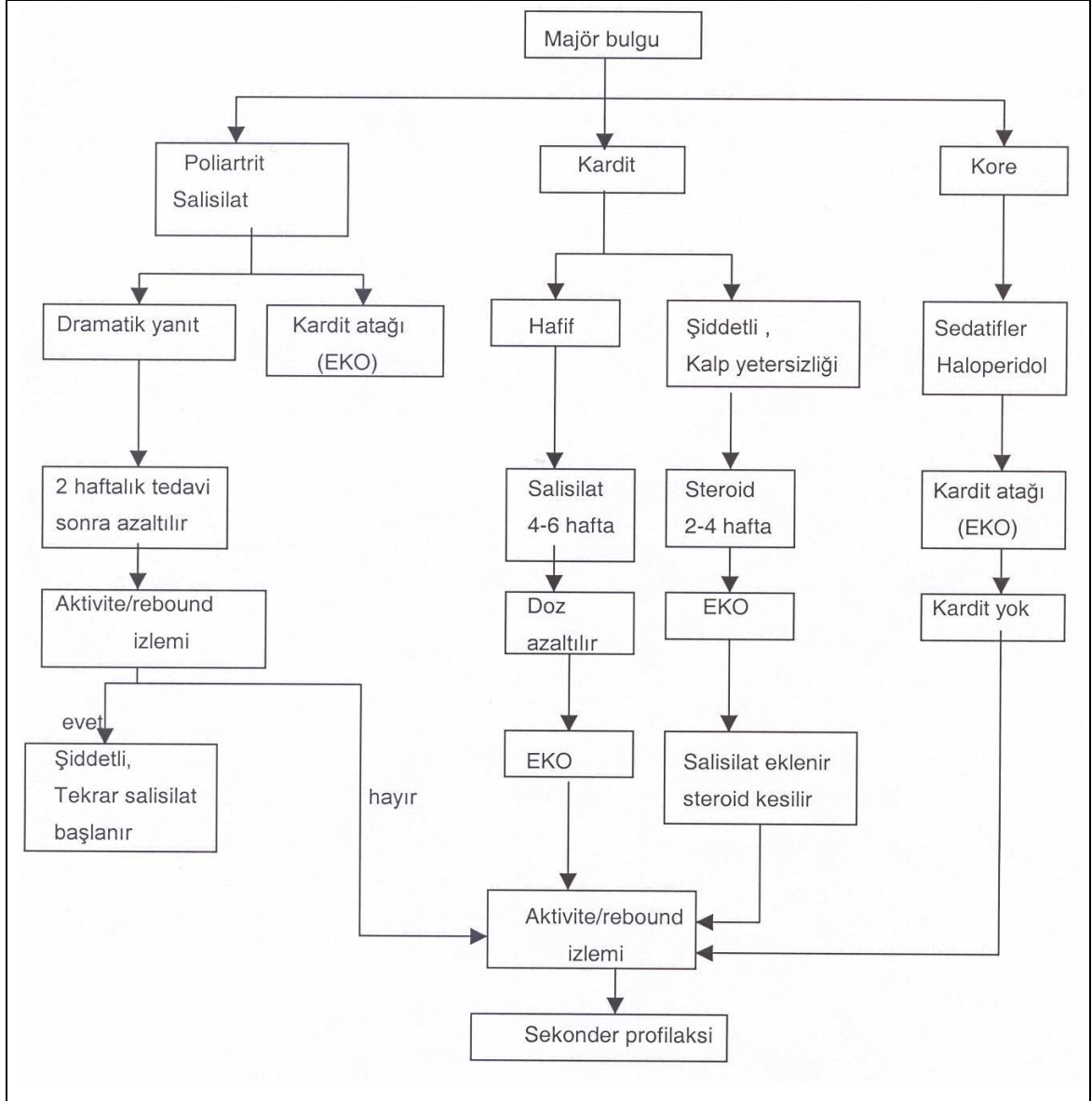
a) Artrit, Hafif Kardit: Tedavide salisilatlar ilk tercihtir ve 75-100 mg/kg/gün, dozunda başlanır. Serum salisilat düzeyi 25 mg/dl, en yüksek doz 3.5-4 gr/gün olmalıdır. Salisilat tedavisi iki hafta tam doz uygulandıktan sonra 4-5. haftada azaltılarak kesilmelir. Tedaviye 48-72 saat içinde yanıt alınamazsa ARA tanısı sorgulanmalıdır. Akut faz reaktanları tedavinin ne zaman azaltılacağı ve kesileceği konusunda yardımcıdırlar. Hafif kardit olgularında steroid tedavisi de tercih edilebilir. ARA tedavisi Şekil-2'de özetlenmiştir.

Naproksen, 10-15 mg/kg/gün dozunda iki doz olarak, salisilat tedavisi alamayan hastalara uygulanabilir. Diğer anti-inflamatuvar ilaçlar da tedavide kullanılabilmesine rağmen ARA tedavisinde henüz kabul görmüş başka nonsteroid anti-inflamatuvar ajan bulunmamaktadır.

b) Kardit: Birçok doktor tarafından kalp tutulumunda steroid tedavisi tercih edilmesine rağmen, yapılan çalışmalarda hafif veya orta şiddetteki kalp tutulumlarında uzun dönemde steroid tedavisinin salisilat tedavisine üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Ancak steroid tedavisi ile akut dönemde daha hızlı bir düzelme sağlanmaktadır⁴². Steroidler özellikle pankardit ve kalp yetersizliği durumlarında seçilmelidir.

Karditte tercih edilen steroid prednisolon olup 2 mg/kg/gün, dörde bölünmüş dozlar halinde başlanır ancak 60 mg/m²/gün dozunu geçmemelidir.

İki hafta tam doz uygulandıktan sonra 2-3 haftada azaltılarak kesilir. Steroid azaltılırken tekrarlamayı önlemek için salisilat tedavisi başlanır ve 4-6 hafta sürdürülür. Toplam tedavi süresi 6-8 haftadır. ARA tedavisinde yüksek doz intravenöz pulse steroid kullanımı deneme aşamasındadır⁶⁶.



Şekil-2. Akut romatizmal ateş tedavisi⁷⁰.

EKO: Ekokardiyografi.

3) Destek Tedavisi

Günümüzde akut dönem geçtikten sonra hastaların ayağa kaldırılması önerilmekle birlikte özellikle ağır kardit sonrasında normal aktiviteye geçiş yavaş olmalıdır. Sadece eklem tutulumu olan hastalarda aktivite 4-6 hafta kısıtlanmalıdır. Karditli hastalarda ise en az dört hafta süre ile yatak istirahati uygulanmalı ve normal aktiviteye geçiş 6-8 haftada olmalıdır.

Kalp Yetersizliği Tedavisi

Romatizmal ateşteki kalp yetersizliğinin, yatak istirahati ve steroidlere yanıtı iyidir. Şiddetli olgularda tedaviye anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, digoksin ve diüretikler de eklenebilir²⁰. Digoksin ritim sorunları yapabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Aktif kardit sırasında ender olarak cerrahi tedavi gerekebilir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ağır mitral ve aort yetersizliğinde cerrahi tedavi yaşam kurtarıcıdır². Uzun süreli izlem sırasında önemli kapak yetersizliği görülen, egzersiz yeteneği kısıtlanmış, klinik bulgu veren hastalarda kapak onarımı veya değişimi yapılabilir. Kapak değişim kararı, klinik bulguların yanı sıra ekokardiyografik olarak sol ventrikül fonksiyonlarına göre alınır.

4) Kore Tedavisi

Kore belirtileri dış uyaranlarla arttığından hastaların mümkün olduğunca sakin bir ortamda bulunması yararlıdır. Hafif koreik hareketleri olan olgularda, yatak istirahati ve stresten kaçınmak yeterlidir. Şiddetli belirtileri olanlarda ise, antikönvülzan tedaviler koreiform hareketlerin kontrolünde yardımcıdır⁶⁷. Genellikle kore tedavisinde fenobarbital veya haloperidol kullanılır. Son yıllarda kore tedavisinde sodyum-valproat kullanımının da etkili olduğu gösterilmiştir⁶⁸.

Tek başına Sydenham koresi olan hastalarda anti-inflamatuvar tedavinin yeri yoktur. Fakat bazı çalışmalarda kore geçiren hastalarda steroid ve gamaglobulin gibi anti-inflamatuvar ilaçlarla daha kısa sürede düzelmeye bildirilmiştir⁶⁹.

Korunma

1) Birincil korunma

Amaç beta hemolitik streptokoklarla oluşan boğaz enfeksiyonlarının doğru tanınması ve uygun tedavi ile ilk romatizmal ateş atağının önlenmesidir. Akut hastalığı izleyen ilk dokuz günde etkin tedavi uygulanırsa ARA atağı

önlenebilir⁷¹. Bu nedenle 24-48 saat boğaz kültürü sonucunun beklenmesi hastalık riskini artırmaz. Streptokok tedavisinde genellikle tek doz uzun etkili kas içi benzatin penisilin G veya ağızdan penisilin V önerilir. Penisilin allerjisi olanlarda ise makrolidler, oral sefalosporinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler kullanılabilir.

Daha etkili bir yöntem streptokoklara karşı geliştirilebilecek bir aşının kullanılmasıdır. Farelerde burun içi streptokok yüzey protein C5a peptidazı verilmesi ile grup A streptokok kolonizasyonunun önlediği gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarla henüz insanlarda kullanılabilir bir aşı geliştirilememiştir⁷².

Tablo-6. Akut romatizmal ateşte birincil ve ikincil korunma²⁹.

Antibiyotik	Doz	Yol	Süre
Birincil korunma			
Benzatin penisilin G	600.000 - 1.200.000 ü (<27 kg) - (>27 kg)	Kas içi	Tek doz
Penisilin V	3 x 250 mg/gün	Ağızdan	10 gün
Eritromisin	20-40 mg/kg/gün (2-4 doz)	Ağızdan	10 gün
	(maksimum doz 1 gr/gün)		
İkincil korunma			
Benzatin penisilin G	600.000 - 1.200.000 ü	Kas içi	3 haftada bir
Penisilin V	2 x 250 mg/gün	Ağızdan	Her gün
Sulfadiazin	500 mg - 1 gr/gün (<27 kg) - (>27 kg)	Ağızdan	Her gün
Eritromisin	2 x 250 mg/gün	Ağızdan	Her gün

2) İkincil korunma

Amaç; süregelen kalp hastalıklarına yol açan ARA tekrarlarını azaltmaktır. İkincil korunma ARA geçirmiş olan hastaların seyrini olumlu yönde etkileyen, etkisi kanıtlanmış tek uygulamadır. Amerikan Kalp Birliği'nin önerisi kas içi benzatin penisilinin genellikle 4 haftada bir, endemik bölgelerde ise 3 haftada bir uygulanmasıdır⁷⁰. Ağızdan korunma da uygulanabilmekle birlikte

daha az güvenilirdir. Penisilin allerjisi olanlarda ise ikincil korunmada sulfadiazin ve eritromisin önerilir. İkincil korunma kalp tutulumlarında yaşam boyu olmalıdır ve cerrahi tedaviden sonra da sürdürülmelidir. Kardit geçiren hastalarda yaşam boyu, artrit geçirenlerde ise 21 yaşına kadar sürdürülmelidir. Ayrıca son hastalık atağından sonra en az 5 yıl süre ile ikincil korunma uygulanmalıdır (Tablo 6).

Hastanın ameliyat geçirmesi ve kapak değişimi yapılması durumunda da hastalar atak geçirebileceğinden ikincil korunmaya devam edilmelidir^{20,29}.

3) İnfektif Endokardit Profilaksisi

Romatizmal kapak hastalığı gelişen hastalara, infektif endokardit riskini önlemek için diş ve cerrahi girişimler öncesinde kısa süreli antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Yapay kapak bulunan ve daha önce infektif endokardit geçiren grupta infektif endokardit riski daha yüksektir. İkincil korunma için kullanılan antibiyotikler bakteriyel endokardit riskini önlemezler. Çünkü, orofarenkstekki alfa-hemolitik streptokoklar penisiline dirençlidir ve profilakside penisilin dışı antibiyotikler tercih edilmelidir.

İnfektif endokardit profilaksisinin sessiz kardit olgularında uygulanımında çelişkili görüşler bildirilmekle birlikte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde uygulanması önerilmektedir. Kapak tutulumu olmayan ARA'li hastalarda infektif endokardit profilaksisi gerekmez.

Seyir

Atak sırasında kalp tutulumu olmayan artritli yada koreli hastalarda kalıcı sekel yoktur ve seyir çok iyidir. Hastalığın morbiditesi ve mortalitesi kardit ile ilişkilidir. Kardit insidansı üç yaşın altında %90 iken, artan yaşla birlikte azalmaktadır ve 14-17 yaşlarında %32'ye düşmektedir. Başlangıçta kapak tutulumu hafif ise zaman içerisinde gerileyip kaybolabilmektedir. Düzenli ikincil korunma ile romatizmal kalp hastalıklarının %70-80 oranında azaldığı gösterilmiştir. İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli korunma almayan hastalar tekrarlayan ataklar sonrası ağır romatizmal kalp hastalıkları ile karşımıza çıkabilir. ARA geçirmiş bir hasta tekrar ARA geçirebilir ve tekrarlama riski normal toplumdan çok daha yüksektir. Ayrıca tekrarlayan ataklarda kalp yetersizliği ve ölüm riski ilk ataktan daha yüksektir. ARA ne kadar erken yaşta görülürse kardit olasılığı o kadar fazla ve karditin derecesi de o kadar ağırdır.

Hastalığa karşı halen elimizdeki en önemli silah ikincil korunmadır ve hastalığın seyri açısından çok önemlidir⁷³.

Sitokinler

Sitokinler, çeşitli uyarılara karşın hücreler tarafından üretilen, immünyetede önemli rol alan, birçok biyolojik etkiye sahip, 6.000-80.000 dalton molekül ağırlıklı, tek zincirden oluşan, polipeptid veya glikoprotein yapısında düzenleyici proteinlerdir.

İnflamasyon veya antijen ile uyarı sonucu sentezlenir ve hedeflenen hücrelerin davranışlarını etkilerler. Çok küçük miktarlarda bile özgül almaçları ile hedef hücreye bağlanarak etkilerini gösterebilirler, depolanmazlar. Çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen sitokinler kendi aralarında üretildikleri hücrelere göre isim alırlar. Monosit/makrofaj tarafından sentezlenen sitokinler "monokin", lenfositler tarafından salınan sitokinler "lenfokin" olarak isimlendirilirler.

Hücre büyümesi, hücre aktivasyonu, doku onarımı, fibrozis ve morfogenez gibi pek çok biyolojik olayı düzenlerler. Etkileri hedef hücrelerdeki özgül membran almaçlarına bağlanmaları ile başlar, bölgesel veya sistemik olabilir. Bazıları klasik hormon gibi davranıp belli hücreler tarafından kan veya çeşitli hücresel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücresel almaçlarına bağlanırlar. Diğer sitokinler daha bölgesel etkiler gösterirler. Bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücreye olan etkisine otokrin; yakınındaki komşu hücreye etkisine ise parakrin etki denilir. Farklı sitokinler, aynı hedef hücre üzerinde değişik etkilere sahip olabilirler. Tek bir sitokin birden çok hücre tipi üzerine etkili olabilir. Aynı hücre üzerine farklı sitokinler ortak etki de gösterebilirler.

Sitokinlerin tanımlanması sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere ve etki mekanizmalarına göre yapılmaktadır.

1. Büyüme faktörleri: Epidermal büyüme faktörü, platelet orijinli büyüme faktörü, insulin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2, sinir büyüme faktörü v.b.
2. Lenfokinler: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15,
3. Koloni stimüle eden faktörler: Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör, granülosit koloni stimüle eden faktör v.b.
4. Transforme edici büyüme faktörleri (TGF): TGF- α , TGF- β ,
5. Tümör nekroz faktörleri: TNF- α , TNF- β ,
6. İnterferonlar (IFN): IFN- α , IFN- β , IFN- γ .

Sitokinler immün sistemde üstlendikleri rollere göre iki grupta değerlendirilirler. İnflamatuvar cevabın başlangıcında olaya katılacak olan hücreler ve moleküller için gerekli uyarıyı sağlayan sitokinlere “pro-inflamatuvar sitokinler” denilmektedir. Bu gruptaki sitokinler; IL-1 α/β , TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-18, IL-15, IL-8 ve IL-23’dür. İnflamasyon sonucunda meydana gelen doku hasarının sonlandırılmasında hücrel ve humoral etki gösteren sitokinlere ise “anti-inflamatuvar sitokinler” denilmektedir. IL-1 reseptör alfa, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β bu grupta yer almaktadır^{74,75}.

Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar tipte sitokinlerin pek çok enfeksiyon, inflamasyon, otoimmün ve maliyn hastalığın patogenezinin katkısı olduğu gösterilmiştir. Bu bakış açısı ile sitokin genlerindeki polimorfizmlerin, o sitokinin ekspresyonunu etkileyebileceği ve hastalıklara genetik bir yatkınlık oluşturabileceğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır^{76,77}.

Sitokinlerden IL-10 ve TNF- α inflamatuvar reaksiyonda iki ayrı uçta yer alırlar. IL-10 anti-inflamatuvar rol oynarken, TNF- α pro-inflamatuvardır. Oto-regülatuvar bir halkada önce TNF- α ’nın IL-10 üretimini artırdığı, dönüşte TNF- α sentezini azalttığı kabul edilir.

Aminoasitlerin kodları kromozomlardaki genlerde yer alır. “Ekson” bir gende aminoasitlerin kodlandığı bölgelere denmektedir. Eksonlar kodlanmayan DNA dizileri olan “intronlar” ile kesintiye uğrar. DNA’nın 5’ ucundaki transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı bölgeye “promoter” adı verilir. 3’ UTR (3’ untranslated region) bölgesi ise genin sonunda yer alır ve mRNA kalıcılığını etkileyerek protein miktarının kontrolünü sağlar.

Gen polimorfizmi aynı genin dizisinde meydana gelen değişikliklerdir. Bir veya daha fazla bazın diziye katılması (insersiyon), diziden baz eksilmesi (delesyon) veya bir bazın diğeri ile yer değiştirmesi (substitüsyon) sonucu polimorfizmler meydana gelebilir. Polimorfizm; bir genin popülasyonda %1 veya daha fazla sıklıkla rastlanması olarak tanımlanmaktadır. Bundan daha az sıklıkla rastlanan alleller için mutasyon terimi kullanılmaktadır.

Polimorfizmler iki grupta incelenmektedir.

1. Tek nükleotid polimorfizmi/TNP (Single nükleotid polymorphism): Tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelirler ve insan genomunda en çok görülen polimorfizmlerdir. Molekülün ekspresyon seviyesini veya protein

yapısında meydana getirebileceği değişiklikler ile de fonksiyonunu etkileyebilirler^{74,77}.

2. Değişen sayıda DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat: VNTR)^{74,77}.

Bir polimorfizmin etkisi, o polimorfizmin yerleşimine bağlıdır. Genin kodlanan bölgesinde meydana gelen farklılıklar protein dizisini etkileyebileceğinden protein yapısı ve fonksiyonu değişebilir. Ayrıca proteinin kodlayan bölgesi dışında, genin sonundaki düzenleyici bölgede veya intronik dizilerde de pek çok nükleotid değişiklikleri görülebilir. Genin promotor bölgesinde transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için uygun DNA motifleri vardır. Bu bölgede meydana gelen polimorfizmler transkripsiyon faktörlerinin bağlanmalarını veya bağlanma etkinliklerini değiştirebilir. Böylece genin transkripsiyon aktivitesi artabilir veya azalabilir. mRNA kopyasının kalıcılığını ve dayanıklılığını ise 3'UTR bölgesi etkiler. Bu bölgedeki polimorfizmler, mRNA kalıcılığını düzenleyen proteinlerin mRNA'ya bağlanmasını ve sentez edilen protein miktarının değişmesine sebep olabilir.

Hastalıklar ile polimorfizmlerin ilişkisini inceleyen çalışmalarda; polimorfik noktalardaki değişikliklerin gen ürünüde meydana getirdiği olası farklılıklar ve sonuçta değişikliğe uğrayan bu yeni ürünün hastalık patogenezinde olası katkısı araştırılmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan hasta ve kontrol grubunun etnik kökeni önemlidir. Çünkü genetik çeşitlilik, farklı etnik gruplarda farklı allel frekanslarının ve farklı hastalık risklerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Dolayısıyla oluşan polimorfizmlerin hastalık üzerindeki etkileri de çalışma grubunun etnik kökenine bağlı olarak değişebilir^{74,77,78}.

1) İnterlökin-10

Temel fonksiyonu immünsüpresyon ve anti-inflamatuvar etki olan immünregülatör bir sitokindir. IL-10, moleküler yapısı V şeklinde olan nonkovalan bağlı bir dimerdir. Yaklaşık 178 aminoasidden oluşur, 36 kDA molekül ağırlığındadır ve kobay IL-10'u ile %73 oranında benzerlik gösterir. Dolaşımdaki miktarı yaklaşık 0,5 pg/ml'dir.⁷⁴ IL-10 sentezinden sorumlu gen, 1. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunur. IL-10'un 110 kDa'luk protein yapısındaki alması "cytokine receptör family class II" (CFR2) tipindedir⁷⁸.

IL-10 anti-inflamatuvar etkili ve doğal immün reaksiyonlar ile hücre aracılı immüitenin homeostatik kontrolünde gerekli bir sitokindir⁷⁴. Uyarılmış makrofajlar, yardımcı T lenfositler, regülatuvar T hücreler, CD 8 (+) T hücreler ve B hücreler tarafından salgılanır⁷⁴. Diğer adı sitokin sentezi inhibitör faktördür. Makrofajlar IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α salgılamasını baskılamaktadır. T hücrelerde anerjiye yol açar. NK hücrelerinin güçlü bir uyarıcısıdır ve NK hücre aktivasyonunu artırırken, hücre yıkımını da kolaylaştırmış olur. Antijen sunan hücreler için patojenlerin ve ölü hücre artıklarının temizliğine katkıda bulunarak doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında bağlayıcı görev üstlenir. IL-10'un uyardığı monosit ve makrofajlar antikor bağımlı sitotoksisite ve opsonize edilmiş partiküllerin fagositozundan sorumludur^{80,81}. IL-10 aktif monositlerde, dendritik hücreler, monosit, nötrofil ve T hücre çağrısı sağlayan kemokin yapımını inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir, monositlerin kemokinlere duyarlı hale gelmesini sağlar.

IL-10'un promotor bölgesindeki genetik polimorfizmler IL-10 seviyesini değiştirmektedir⁸². IL-10 gen promotor bölgesinde birçok polimorfik sekans gösterilmiştir. Transkripsiyon başlama noktasından -1082 A/G, -819 C/T, -592 C/A pozisyonundaki TNP'ler IL-10 yapımını etkilemektedirler ve üzerinde en fazla çalışılan IL polimorfizmleridir⁸². *IL-10 -1082 G* artmış IL-10 yapımına, *IL-10 -1082 A* alleli ise düşük IL-10 yapımına yol açmaktadır⁸². IL-10 polimorfizmi genotip dağılımı ırklar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Birçok immün hastalıkta IL-10'nun etkisinin olduğu gösterilmiştir. IL-10 sitokinini az eksprese eden bireylerin Alzheimer hastalığına daha yatkın olduğu gösterilmiştir⁸³. 2007 yılında Settin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *IL-10*⁻¹⁰⁸² ve *TNF- α* ⁻³⁰⁸ gen polimorfizmlerinin, özellikle birlikte bulunduğu durumlarda romatizmal kalp hastalığına yatkınlık sağladığını bildiren çalışmalar vardır¹⁸.

2) Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)

TNF- α , kaşektin olarak da adlandırılan 157 aminoasitten oluşan, 17-70 kDa ağırlığında pro-inflamatuvar bir sitokindir⁸⁴. TNF- α özellikle makrofajlar ve monositler olmak üzere fibroblast, endotel hücreleri, adipositler, B hücreleri gibi hücreler tarafından üretilen, birden çok hücre üzerine etki eden bir sitokindir ve

geni 6. kromozom üzerinde yer alır (6p21.3)⁸⁵. TNF- α molekülü için TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere iki adet almaç bulunmaktadır.

TNF- α , gram (-) bakterilere, diğer infeksiyöz mikroorganizmalara karşı üretilen temel mediyatördür. Lipit metabolizması, koagülasyon, insülin direnci ve endotel üzerine etkileri bulunmaktadır. IL-1 ve IL-6 ile birlikte inflamatuvar olaylarda sitokin kaskadını harekete geçirmede önemli rol oynar. Kan akımını ve vasküler endotel hücrelerinin adezyon molekül ekspresyonunu artırarak nötrofil ve monositlerin inflamasyon sahasına göçünü, makrofajlardan IL-1 gibi kemokinler salgılamasını sağlar. Bazı hücre tiplerinde apoptozise neden olur, akut inflamasyon sırasında fagositlerin aktivasyonunu, karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezini ve salgılanmasını artırır. Ayrıca yağ dokusundan trigliseridlerin dolaşıma salınmasını artırmak, iskelet kasında proteinlerin yıkımını uyarmak, anaerobik glikolizi başlatmak ve septik şok patogenezinde rol oynamak gibi metabolik etkileri bulunmaktadır.

TNF- α 'nın birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta rol oynadığı bilinmektedir. ARA'de ortaya çıkan immünolojik ve inflamatuvar olaylarda da sitokinlerin kritik bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁸⁶. 1989 yılında Miller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada mononükleer hücre kültürlerinde TNF- α üretiminin romatizmal kalp hastalığı olan bireylerde kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir⁸⁷.

TNF- α ile ilgili bilinen birçok polimorfizm mevcuttur ve bu polimorfizmler sitokin üretimi üzerine farklı etkiler göstermektedir. *TNF- α* -308 ve -238 noktalarındaki dizi değişikliği beyaz ırkta en sık görülen polimorfizmlerdir. *TNF- α* -308 G/A polimorfizminde, promotor bölgesinde transkripsiyonun başladığı bölgeden 308 nükleotid önde G nükleotidi A nükleotidi ile yer değiştirmektedir. Nadir görülen A alleli, genin transkripsiyonunu ve TNF- α üretimini artırmaktadır^{88,89}. A alleli taşıyıcılarının birçok kronik metabolik, dejeneratif, inflamatuvar ve infeksiyöz hastalığa yatkın olabileceği düşünülmektedir⁹⁰. TNF- α polimorfizmi ile birçok hastalık arasında ilişki araştırılmış ve hastalığa yatkınlığı artırdığı, hastalığın seyrini değiştirdiği gösterilmiştir. Fakat bazı araştırmacılar, bu polimorfizmlerin aslında sessiz olduğunu ve belirli HLA allelleri (HLA-A1, B8, DR3) ile birlikte olduklarında fonksiyonda değişikliğe yol açtığını savunmaktadırlar⁹¹.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Araştırmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde, 2008-2010 yılları arasında romatizmal kalp hastalığı tanısı ile izlenen, çocukluk yaş grubu, 57 hasta alındı. Hastalar, modifiye Jones ölçütlerine (Tablo-2) göre tanı almış ve kardit bulguları ekokardiyografi ile doğrulanmıştı. Kontrol grubu ise, yine aynı poliklinikte masum üfürüm tanısı ile izlenen ve ekokardiyografisi normal olan 100 sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Bir çocuğun DNA'sı izole edilemediğinden çalışma dışı bırakıldı, 99 çocuk çalışmaya alındı.

Hasta ve kontrol grubunun, demografik özellikleri, aile öyküleri, özgeçmişleri ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. Aile öykülerinde anne, baba arasında akrabalık varlığı, ailede akut romatizmal ateş öyküsü olup olmadığı ve ailenin sosyoekonomik düzeyi sorgulandı. Kontrol grubu ailelerinde akut romatizmal ateş öyküsü bulunmayan ve hastalar ile akraba olmayan sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Sosyoekonomik düzey değerlendirilmesi asgari ücrete göre yapıldı, asgari ücret ve altındaki değerler düşük sosyoekonomik düzey olarak yorumlandı. Ayrıca hasta grubunun laboratuvar verileri (beyaz küre sayısı, hemoglobin, sedimentasyon, C-reaktif protein ve ASO düzeyleri) de kaydedildi.

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin kendilerine ve/veya ailelerine hastalıkla ilgili bilgi verilerek ailelerden yapılacak olan işlemler için onay alındı.

DNA İzolasyonu İçin Gerekli Hazırlık

Hasta ve kontrol grubundan DNA izolasyonu için %2'lik, 1 ml etilen dimetil tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere 8 ml venöz kan örnekleri alındı ve tüpler DNA izolasyonuna kadar +4°C buzdolabında saklandı.

Bu kanlardan Miller'in tuz çöktürme yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı⁹². *TNF-α*⁻³⁰⁸ G/A ve *IL 10*⁻¹⁰⁸² A/G polimorfizmlerine polimeraz zincir reaksiyonu-restriction fragment length polimorfizmi (PCR-RFLP) metodu ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD laboratuvarında bakıldı.

1) Kullanılan Cihazlar

- Mikropipet Seti (Eppendorf)
- Santrifüj (Nüve NF-800)
- Mikrosantrifüj (Hermle. Z 160M)
- Otoklav (Nüve OT 4060 V)
- Etüv (Nüve EN-500)
- Buzdolabı (Arçelik-8188 NF)
- Vorteks (VELP)
- Termal Cyclor (Techne Flexigene, Cambridge, UK)
- Termal Cyclor (Techne TC- 412)
- Hassas Terazı (AND)
- Mikrodalga Fırın (Alaska)
- Manyetik Karıştırıcı (Nüve MK-418)
- Elektroforez Tankı (Thermo EC-330)
- Elektroforez Güç Kaynağı (EC-135-90)
- Jel Görüntüleme (Vilber Lourmat Marne La Vallee, France)

2) Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Tris-Hidroklorid (Riedel-de Haen 25006)
- Sodyum Klorür (Riedel-de Haen 13423)
- EDTA (AppliChem A 2937, 0100)
- Sodyum Dodesil Sülfat (Sigma L-5750)
- Sodyum Perklorat (AppliChem A3197, 0250)
- Proteinaz K (Sigma P-2308)
- Etanol (Riedel-de Haen 32221)
- Tris Base (Sigma T-6066)
- Borik Asit (Sigma B6768)
- AgaroZ (Sigma Agarose, A5093)
- Etidyum Bromid (Sigma E-8751)
- Orange G (Sigma O-3756)
- Gliserol (Riedel-de Haen 15524)
- Taq DNA Polimeraz (Sigma D4545-250 UN)
- *NcoI* (Fermentas ER 0572)

- *MnII* (Fermentas ER 1072)
- Gene Ruler 50 bç DNA Ladder (Fermentas SM 0371)
- Amonyum asetat (Sigma)
- 2 mM dNTP Mix (MBI Fermentas –R 0242)
- Bidistile Su (Fluka 95304)
- DMSO (Sigma D 8418)
- Çalışmada kullanılan primer çiftleri:
 - *TNF- α* ⁻³⁰⁸-F: 5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT- 3'
 - *TNF- α* ⁻³⁰⁸-R: 5'-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG- 3'
 - *IL-10*⁻¹⁰⁸²-F: 5'-CTC GCT GCA ACC CAA CTG GC- 3'
 - *IL-10*⁻¹⁰⁸²-R : 5'-TCT TAC GCA ACC CAA CTG GC- 3'

3) Kullanılan Tampon Çözeltileri

a) DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Çözeltiler

• Nüklei Lizis Buffer

- Tris HCl.....1.576 g
- NaCl.....23.4 g
- Na₂EDTA.....0.7 g

1 litre distile suya tamamlanıp çözüldükten sonra otoklavda steril edildi ve +4⁰C'de saklandı.

•10 M Amonyum asetat buffer

- Amonyum asetat148 g
- 200 ml (mililitre) distile suda çözüldü. +4⁰C'de saklandı.

•%10 Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi:

- SDS.....10 g
- 100 ml distile suda çözüldü. Oda ısısında saklandı.

• TE Buffer

- Tris-HCl.....0.394 g
- Na₂EDTA.....0.093 g

250 ml distile suya tamamlanıp çözüldükten sonra otoklavda steril edildi ve +4⁰C'de saklandı.

- **Proteinaz K:**

- Liyofilize proteinaz-K100 mg

10 ml steril distile su ile çözülerek 10 mg/ml'lik konsantrasyona getirildi.

-20°C'de saklandı.

- **b) Elektroforez İçin Kullanılan Çözeltiler**

- **10×TBE (Tris-Borat-EDTA)**

- Tris Base.....10.8 g
- Borik Asit.....54.8 g
- Na₂EDTA.....5.44 g

Distile su ile 1 litreye tamamlanarak çözüldü.

- **Elektroforez Yürütme Tamponu:** 10×TBE Buffer hazırlandıktan sonra distile su ile seyreltilerek 1×TBE Buffer elde edildi. 1×TBE Buffer içerisine 0.5 µg/ml konsantrasyonunda etidyum bromid konulduktan sonra karıştırıldı.

- **Agaroz Jel Çözeltisi (% 3'lük):** 140 ml 1×TBE Buffer içerisine 4,2 g agaroz bırakılıp mikrodalga fırında 4 dakika süren eritme işlemi gerçekleştirildikten sonra konsantrasyonu 0.5 µg/ml olacak şekilde etidyum bromid eklendi.

- **Orange G Çözeltisi**

- Na₂EDTA2.232 g
- Orange G.....200 mg

60 ml gliserol ve 40 ml distile sudan oluşan solüsyon içerisinde çözüldü.

- **DNA'nın İzolasyonu**

DNA izolasyon yöntemlerinde birbirini izleyen üç temel aşama bulunmaktadır:

1. Hücrenin parçalanması ile yüksek molekül ağırlıklı DNA'nın açığa çıkması,
2. Denatürasyon veya proteoliz ile DNA-protein kompleksinin ayrılması ve DNA'nın çözünür duruma getirilmesi,
3. DNA'nın basit enzimatik ve/veya kimyasal yöntemlerle proteinler, RNA ve diğer makromoleküllerden ayrılması⁹³.

Bu çalışmada DNA izolasyonu için Miller'in tuzla çöktürme yöntemi kullanılmıştır. Yöntemin esası, lökositlerde bulunan DNA dışındaki tüm yapıların

bozularak parçalanması, yoğun bir tuz çözeltisi ile çöktürülmesi ve üstte kalan sıvı kısmında bulunan DNA'nın etil alkol yardımı ile yoğunlaşması sağlanarak izole edilmesidir⁹².

DNA İzolasyonunun Yapılışı

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden DNA izolasyonu için 8 ml venöz kan alındı ve içine 1 ml EDTA bulunan 15 ml'lik polipropilen santrifüj tüplerine konularak +4⁰C'de saklandı. İki gün sürecek olan işlemin ilk gününde, tüplerdeki kanların üzerine 14 ml'ye tamamlanacak şekilde otoklavlanarak steril edilmiş distile soğuk su ilave edildi. Tüpler, kapakları kapatıldıktan sonra tüp içerisindeki çökelti homojen şekilde dağılına kadar, yaklaşık 2-3 dakika (dk) hızlı bir şekilde elle çalkalandı. 10 dk süreyle dakikada 2000 devirle ilk santrifüj işlemi gerçekleştirildikten sonra karışımın üstte kalan kısmı transfer pipetiyle alınarak atıldı. Tüplere tekrar 14 ml olacak şekilde soğuk distile su ilave edildi ve çalkalama işlemi tekrarlandı. Sonraki santrifüj işlemleri de benzer şekilde yapıldı. Üstteki kısım berrak bir görüntü alana kadar tüplerdeki çalkalama ve santrifüj işlemlerine devam edildi. Bu işlemde sonra çökelti üzerine lökositlerin nükleuslarının parçalanmasını ve serbest hale gelmesini sağlayan 3 ml nüklei lizis buffer konulup tüplerin kapakları kapatıldıktan sonra birkaç saniye elle çalkalandı. Daha sonra tüplere %10'luk SDS'den 200 µl, 5 M'lık sodyum perklorattan 500 µl veya 10 mg/ml proteinaz-K'dan 25 µl eklenip tüpler kapatılarak aşağı yukarı altüst edildi. Tüpler bir gece 37⁰C'ye ayarlanmış etüvde bekletildi.

İşlemin ikinci gününde etüv 55⁰C'ye ayarlandı ve bu ısıda tüpler 1 saat bekletildi. Takiben etüvden çıkarılan tüplere 2'şer ml, 6 M'lık NaCl çözeltisi ilave edildi. Tüpler kapatıldıktan sonra yaklaşık 20 defa aşağı yukarı karıştırıldı ve 10 dk oda ısısında bekletildi. Daha sonra dakikada 3500 devirle, 15 dk santrifüj edildi. Santrifüjlemeden sonra tüplerdeki üst kısımlar transfer pipetiyle boş bir tüpe aktarıldı. Tüplere DNA'nın yoğunlaşip görünür bir hale gelmesi için soğuk etanol ilave edildi. Görünür hale gelen DNA yumağı mikropipet ucuyla alındı ve içinde 500 µl TE buffer bulunan ependorf tüplere aktarıldı. 37⁰C etüvde bir gece bekletilen DNA'lar böylece TE buffer içerisinde çözünüp homojen hale geldi. Etüvden çıkarılan tüpler moleküler analiz işlemine kadar +4⁰C'deki buzdolabında saklandı.

Moleküler Analiz

1) PCR İşlemi

a) $TNF-\alpha^{-308}$ gen bölgesinin çoğaltılmasında kullanılan primerler:

- $TNF-\alpha^{-308}$ - Forward: 5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT- 3'
- $TNF-\alpha^{-308}$ - Reverse: 5'-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG- 3'

Bu primerlerle 107 baz çifti (bç) olan PCR ürünü elde edildi.

b) $IL-10^{-1082}$ gen bölgesinin çoğaltılmasında kullanılan primerler:

- $IL-10^{-1082}$ - Forward: 5'-CTC GCT GCA ACC CAA CTG GC- 3'
- $IL-10^{-1082}$ - Reverse: 5'-TCT TAC GCA ACC CAA CTG GC- 3'

Bu primerlerle 139 bç' lik PCR ürünü elde edildi.

c) $TNF-\alpha^{-308}$ geni için PCR ortamı (final hacim 23 μ l):

- Bidistile Su.....17 μ l
- 10 \times PCR Buffer ($NH_2(SO_4)$)..... 2,5 μ l
- 2 Mm dNTP mix..... 2,5 μ l
- Primer (Forward).....0,5 μ l
- Primer (Reverse).....0,5 μ l
- $MgCl_2$1,5 μ l
- DMSO.....1,0 μ l
- Taq DNA polimeraz.....0,3 μ l
- Hedef DNA1 μ l

d) $IL-10^{-1082}$ geni için PCR ortamı (final hacim 23 μ l):

- Bidistile Su.....17 μ l
- 10 \times PCR Buffer ($NH_2(SO_4)$).....2,5 μ l
- 2 Mm dNTP mix.....2,5 μ l
- Primer (Forward).....0,5 μ l
- Primer (Reverse).....0,5 μ l
- $MgCl_2$1,5 μ l
- Taq DNA polimeraz.....0,2 μ l
- Hedef DNA1 μ l

Çalışılacak örnek sayısına göre miktarlar hesaplandıktan sonra 0,5 ml'lik steril ependorf tüplere malzemeler konuldu. Ependorf tüplere her bireye ait protokol numarası verildi. Karışım vortekslendikten sonra ependorf tüplere eşit

miktarlarda dağıtıldı. Her tüpe ait olduğu bireyin DNA'sından 1'er µl eklendi. Ependorf tüpleri thermal cycler cihazına yerleştirildi.

e) *TNF-α*⁻³⁰⁸ geni amplifikasyon ısıları:

İlk Denatürasyon	→ 96 °C	2 dakika	1 döngü
Denatürasyon	→ 96 °C	45 saniye	} 35 döngü
Annealing (Primer Bağlanması)	→ 60 °C	1 dakika	
Sentez (Extension)	→ 72 °C	1,5 dakika	
Son Uzama (Final Extension)	→ 72 °C	7 dakika	1 döngü

f) *IL-10*⁻¹⁰⁸² geni amplifikasyon ısıları:

İlk Denatürasyon	→ 95 °C	5 dakika	1 döngü
Denatürasyon	→ 95 °C	30 saniye	} 35 döngü
Annealing (Primer Bağlanması)	→ 60 °C	45 saniye	
Sentez (Extension)	→ 72 °C	30 saniye	
Son Uzama (Final Extension)	→ 72 °C	7 dakika	1 döngü

2) PCR Ürünlerinin Kesim Enzimleriyle Kesilmesi (RFLP= Restriction Fragment Length Polymorphism)

PCR reaksiyonu bittikten sonra ependorf tüpleri thermal cyclerden çıkarıldı. PCR ürünleri restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesildi.

a) *TNF-α*⁻³⁰⁸ için *NcoI* ve *IL-10*⁻¹⁰⁸² için *MnII* Restriksiyon Enzimleri ile Kesim:

Bidistile Su	9,5 µl
Storage Buffer B.....	2,5 µl
Enzim	0,2 µl

Çalışılacak örnek sayısına göre hazırlanan karışım vortekslendikten sonra eşit miktarda PCR ürünlerinin üzerine bırakıldı. Mikrosantrifüjde kısa süre çevrilen örnekler 37°C'lik etüvde bir gece inkübasyona bırakıldı.

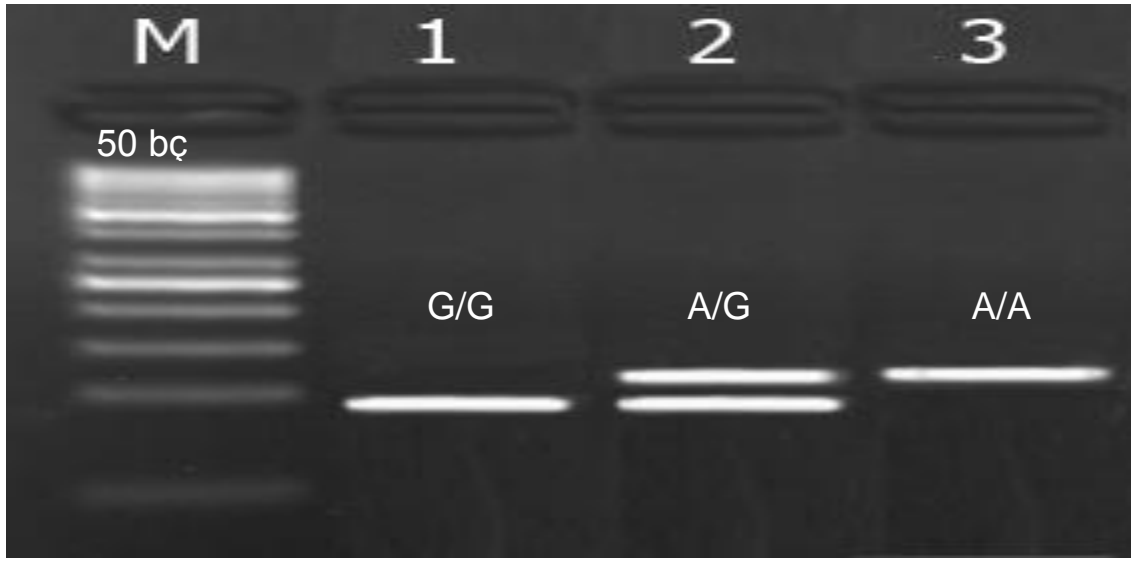
3) Elektroforez İşlemi

Amplifiye edilen gen bölgelerinin uzunluğunu belirlemek için agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. %3'lük agaroz jel aşağıdaki prosedüre göre hazırlandı:

4.2 g agaroz tartılıp beher içine kondu. Üzerine 140 ml 1×TBE solüsyonu eklendi. Mikrodalga fırında homojen hale gelmesi için 4 dk ısıtıldı. Daha sonra elektromanyetik karıştırıcıda 200 devir/dk ile yaklaşık 5 dk karıştırıldı. Üzerine 10 mg/ml'lik etidyum bromürden 14 µl eklendikten sonra

karıştırıldı ve jel yatağına döküldü. Katılaştıran jel elektroforez tankına yerleştirildi. Ependorf tüplerindeki PCR ürünleri üzerine 10 µl orange-G solüsyonu katıldıktan sonra birkaç saniye mikrosantrifüjde 3500 rpm'de çevrildi. Bu işlemi takiben tankın içindeki jelin kuyucuklarına örnekler sırayla bırakıldı. Kuyucuklardan birine 3 µl 50 bç DNA ladder (marker) bırakıldı. 120 V elektrik akımı kullanılarak elektroforez işlemi yapıldı.

$TNF-\alpha^{-308}$ polimorfizmine ait genotiplerin, $IL-10^{-1082}$ polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası görüntüsü Resim-1 ve Resim-2'de verilmiştir.

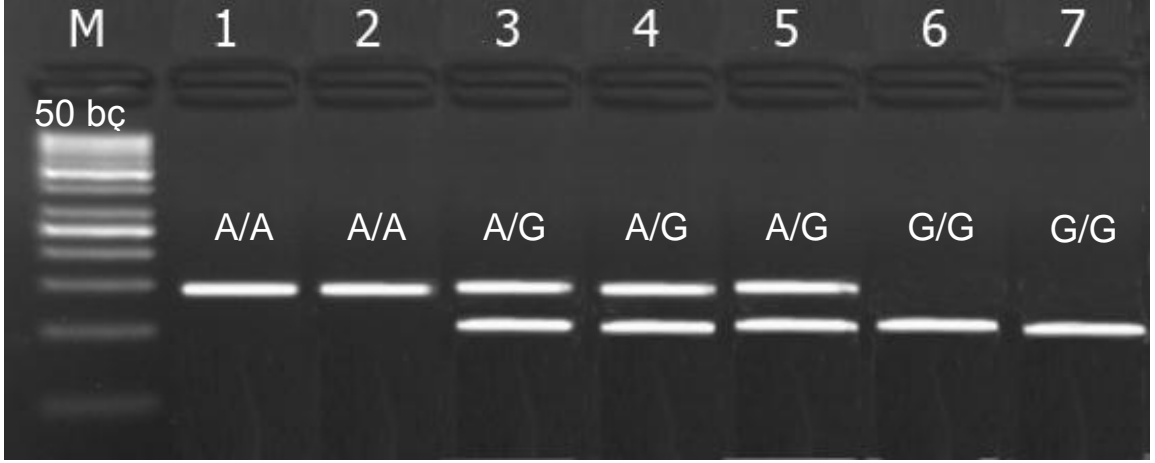


Resim-1. $TNF-\alpha^{-308}$ polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası görüntüsü. M: Marker.

4) Genotiplendirme

$TNF-\alpha$ geninde promotör bölgedeki 308. nükleotidde meydana gelen G/A değişim polimorfizmi *NcoI* enzimi kullanılarak belirlendi. $TNF-\alpha$ G alleli 87 ve 20 bç'lik fragmentler, $TNF-\alpha$ G/A 107, 87 ve 20 bç'lik fragmentler ve mutant $TNF-\alpha$ A alleli 107 bç'lik fragmentler olarak belirlendi. 20 bç'lik fragment agaroz jelde görünemeyecek kadar küçük olduğu için gözlenemedi ve değerlendirme ona göre yapıldı. $IL-10$ 'un -1082 bölgesindeki A/G promotör polimorfizmi *MnII* enzimi kullanılarak belirlendi. Homozigot Tip A alleli için 139 bç'lik fragmentler, Heterozigot Tip G/A alleli için 139,106 bç ve 33 bç'lik fragmentler ve Homozigot Mutant Tip G alleli için 106 ve 33 bç'lik fragmentler olarak belirlendi. 33 bç'lik

fragment agaroz jelde görünemeyecek kadar küçük olduğu için gözlenemedi ve değerlendirme ona göre yapıldı. Her iki polimorfizm için de elektroforez işlemi gerçekleştirilirken yürütülen bantların uzunluklarını belirlemek için örneklerin yanında 50 bç'lik marker kullanıldı.



Resim-2. *IL-10*⁻¹⁰⁸² polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası görüntüsü. M: Marker.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak verildi. Yine sürekli değişkenler için gruplar arasında farklılık olup olmadığı "Independent Samples t test" ile karşılaştırıldı. Hastalık ile genotiplerin ve allellerin ilişkileri "ki-kare testi" ile incelendi. Tüm çapraz tablolar için Odds oranları ve güven aralıkları lojistik regresyon analizi ile hesaplandı. Ayrıca genotipler ve alleller için "Hardy-Weinberg dengesi" kontrol edildi. İstatistik analizler SPSS v.11.5 paket programı ile yapıldı ve $p < 0.05$ olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1) Demografik Bulgular

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde akut romatizmal kalp hastalığı tanısı ile izlenen 57 hasta ve kontrol grubu olarak da masum üfürüm tanısı ile izlenen 99 sağlıklı çocuk alındı. $TNF-\alpha^{308}$ için kontrol grubundan 2 çocuğun gen analizi yapılamadığından 97 sonuç değerlendirmeye alındı. Ayrıca, $IL-10^{1082}$ için gen analizi yapılırken de 3 hastanın gen sonucu analiz edilemediği için 54 hasta, kontrol grubundan ise 15 çocuğun gen sonucu analiz edilemediği için 82 çocuk değerlendirmeye alındı.

Hastalar 7-18 yaş, kontrol grubundaki sağlıklı çocuklar ise 7-17 yaş arasında idi ve yaş bakımından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo-7).

Hastaların 27'si kız, 30'u erkek; kontrol grubunun ise 43'ü kız, 56'sı erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark bulunmadı (Tablo-7). Ayrıca cinsiyet ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.634$).

Hasta ve kontrol grubunda anne baba arasındaki akrabalık açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo-7). Akrabalık ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.597$). Sağlıklı çocuklar ailesinde akut eklem romatizması öyküsü olmayanlar arasından seçilmişti. Hasta çocukların ise 19'unun ailesinde geçirilmiş akut eklem romatizması öyküsü dikkat çekiciydi.

Hasta çocukların ailelerinde düşük sosyoekonomik düzeyi olma oranı kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-7). Hastalık varlığı ile sosyoekonomik düzeyin düşük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.290$).

Hastaların %47.4'ü köken olarak Mersin'liyken, %52.6'sı Mersin ilinde yaşayan fakat çeşitli yörelerden göç etmiş çocuklardan oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki çocukların ise %53.5'i Mersin'liydi. Hasta ve kontrol grubu arasında göç açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo-7). Göç ile hastalık arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.458$).

Tablo-7. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Hasta (n=57)	Kontrol (n=99)	p
Yaş (yıl)	12.19±2.51	12.01±2.66	0.625
Cinsiyet K/E(%)	27(47.4)/30 (52.6)	43 (43.4)/56(56.6)	0.738
Akrabalık (%)	15 (26.3)	30 (30.3)	0.714
Ailede ARA varlığı (%)	19 (33.3)	-	-
Düşük Sosyoekonomik Düzey (%)	28 (49.1)	40 (40.4)	0.318
Göç (%)	30 (52.6)	46 (46.5)	0.508

ARA: Akut Romatizmal Ateş, K: Kız, E: Erkek

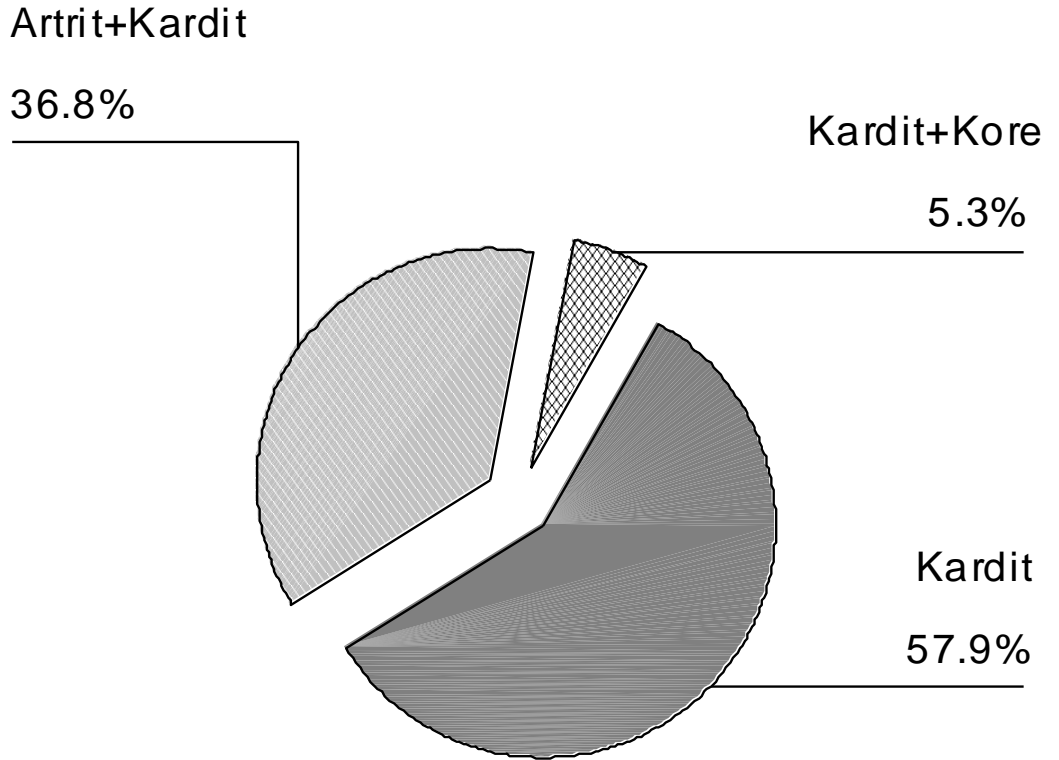
Hastaların beyaz küre sayıları ile hemoglobin, C-reaktif protein, sedimentasyon ve ASO düzeyleri Tablo-8’de verilmiştir. Hastaların bazıları akut atak sırasında, bir kısmı ise izlemdeki hastalar olduğu için laboratuvar verileri değişkendi.

Tablo-8. Hastaların laboratuvar verileri.

Laboratuvar verileri	Ortalama ±SS
Beyaz küre (mm ³)	9140±3335
Hemoglobin (g/dl)	12.1±1,1
CRP (mg/L)	32.6
Sedimentasyon (mm/saat)	41.6
ASO (IU/ml)	610

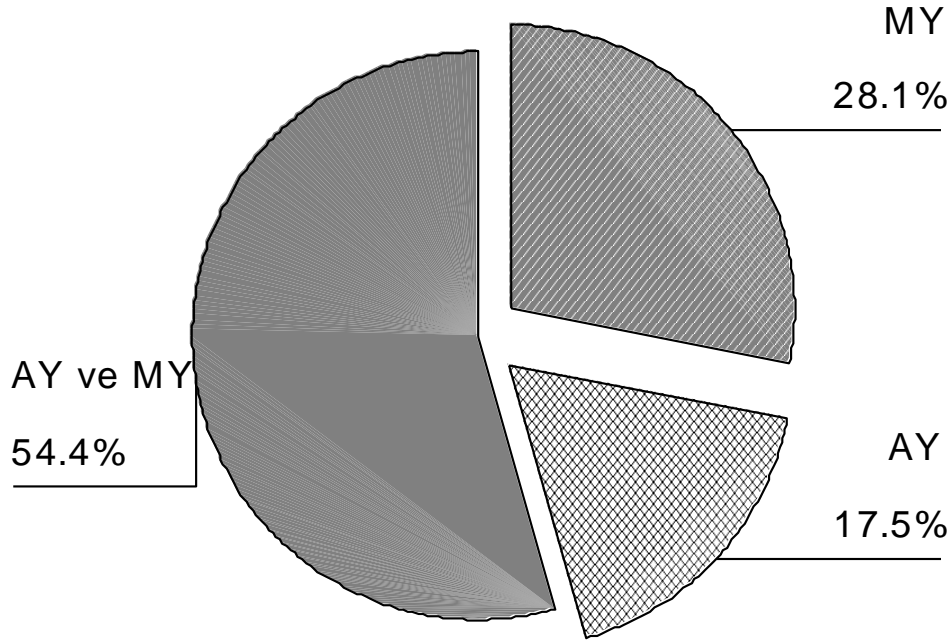
ASO: Anti-Streptolizin O; CRP: C-Reaktif Protein, SS: Standart Sapma

Tanı anındaki majör ölçütlere göre hastalar değerlendirildi. Çalışma grubu kardit olan çocuklar arasından seçildiğinden tüm hastalarda kardit vardı. Hastaların çoğunda kardit tek major ölçüttü, 21 hastada ise artrit ve kardit birlikteydi. Üç hastada majör ölçüt olarak karditin yanısıra Sydenham koresi de bulunmaktaydı. Eritema marginatum ile subkutan nodül hiçbir hastamızda saptanmadı (Şekil-3).



Şekil-3. Hastaların tanı anındaki majör ölçütlere göre sınıflandırılması.

Hastalarda ekokardiyografik olarak aort, mitral kapak yetersizliği veya her iki kapak yetersizliğinin birlikte olduğu gözlemlendi. Hastaların ekokardiyografik inceleme bulguları Şekil-4'de gösterilmiştir.



Şekil-4. Hastaların ekokardiyografik bulguları.

MY: Mitral Yetersizlik; AY: Aort Yetersizliği.

2) $TNF-\alpha^{-308}$ Polimorfizm Analizi

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların gen analiz sonuçlarına göre $TNF-\alpha^{-308}$ geninin genotip dağılımı Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma gösterirken ($p=0.001$; $p=0.001$), allel bakımından Hardy-Weinberg eşitliğinde dengede idi ($p=0.375$ ve $p=0.819$).

$TNF-\alpha^{-308}$ polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları incelendi. Hasta çocuklarda $TNF-\alpha^{-308}$ A/A polimorfizmine hiç rastlanmazken sağlıklı çocuklarda A/A polimorfizmi 3 (%3.1) kişide görüldü. Sağlıklı çocuklarda A/A ve A/G genotipleri hasta çocuklara göre daha sık gözlemlendi. $TNF-\alpha^{-308}$ G/G genotipi hasta çocuklarda sağlıklı çocuklara oranla daha sıklı. $TNF-\alpha^{-308}$ genotipleri ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Allel bakımından incelendiğinde $TNF-\alpha^{-308}$ G alleli hasta çocuklarda daha sık gözlenmekteyken, A alleli sağlıklı çocuklarda daha sıklı. Ancak allel ile hastalık arasında istatistiksel olarak

anlamli bir iliŒki bulunmadı. $TNF-\alpha^{-308}$ polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları Tablo-9'da verilmiŒtir.

Hasta ocukların $TNF-\alpha^{-308}$ genotip analizi ile kapak tutulumları arasındaki iliŒki incelendi. 16 çocukta mitral yetersizlik, 10 çocukta aort yetersizliği ve 31 çocukta aort ve mitral kapak yetersizliği birlikte bulunmaktaydı. Her u durumda da $TNF-\alpha^{-308}$ G/G genotipi görülme sıklığı daha fazlaydı. $TNF-\alpha^{-308}$ G/G genotipi tek kapak tutulumu olanlarda çoklu kapak tutulumu olanlara göre daha sık gözlenmekteydi fakat istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmadı. Her iki kapak tutulumu birlikte olan ocuklarda $TNF-\alpha^{-308}$ A/G genotipine daha sık rastlandı fakat aralarında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmadı. $TNF-\alpha^{-308}$ G alleli görülme sıklığı her u durumda da A alleli görülme sıklığına göre daha fazlaydı fakat gruplar arasında allel sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamli bir fark yoktu. Sonuç olarak kapak tutulumları ile alleller arasında istatistiksel olarak anlamli bir iliŒki saptanmadı $TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizmi ile kapak tutulumları arasındaki iliŒki Tablo-10'da gsterilmiŒtir.

Tablo-9. $TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları.

$TNF-\alpha^{-308}$	Hasta (n=57)	Kontrol (n=97)	OR (%95 güven aralığı)	P*	X ²
Genotip					
GG (%)	45 (78.9)	64 (66)	1.0 (ref)		
AG (%)	12 (21.1)	30 (30.9)	0.569 (0.263-1.230)	0.151	0.209
AA (%)	0	3 (3.1)	0.202 (0.010-4.017)	0.294	0.370
AA+AG (%)	12 (21.1)	33 (34)	0.517 (0.241-1.110)	0.090	0.127
Allel					
A (%)	12 (10.5)	36 (18.6)	0.516 (0.257-1.039)	0.640	0.086
G (%)	102(89.5)	158 (81.4)	1.937 (0.963-3.897)		

p*: (ref) ile karŒılaŒtırıldıđında, OR: Odds Ratio (Risk Oranı).

Tablo-10. $TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin kapak tutulumları ile ilişkisi.

$TNF-\alpha^{-308}$	MY (n=16)	AY (n=10)	AY+MY (n=31)	χ^2
Genotip				0.950
AG (%)	3 (18.8)	2 (20)	7 (22.6)	
GG (%)	13 (81.3)	8 (80)	24 (77.4)	
Allel				0.956
A (%)	3 (9.4)	2 (10.2)	7 (11.3)	
G (%)	29 (90.6)	18 (90)	55 (88.7)	

MY: Mitral Yetersizlik, AY: Aort Yetersizliği.

Hastalar mitral kapak tutulumu ve çoklu kapak tutulumu olarak iki gruba ayrılarak incelendi. $TNF-\alpha^{-308}$ A/A polimorfizmi hastalarda hiç gözlenmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, $TNF-\alpha^{-308}$ A/G genotipi çoklu kapak yetersizliği olanlarda, G/G genotipi ise mitral yetersizliği olanlarda daha sık saptandı. $TNF-\alpha^{-308}$ A alleli çoklu kapak yetersizliği olanlarda daha sık gözlenirken, G alleli mitral yetersizliği olanlarda daha sıkı fakat yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-11).

$TNF-\alpha^{-308}$ geni ile tek kapak (aort veya mitral kapak) ve çoklu kapak tutulumu olanların ilişkisi karşılaştırıldı. $TNF-\alpha^{-308}$ A/G genotipi çoklu kapak tutulumu olanlarda, G/G genotipi tekli kapak tutulumu olanlarda daha sık gözlenmekle birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. $TNF-\alpha^{-308}$ A alleli çoklu kapak tutulumu olanlarda, G alleli ise tekli kapak tutulumu olanlarda daha sıkı ancak yine aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak genotip ve allel bakımından tek kapak ve çoklu kapak tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-12).

Tablo-11. *TNF- α ⁻³⁰⁸* gen polimorfizminin mitral ve çoklu kapak tutulumu ile ilişkisi.

<i>TNF-α⁻³⁰⁸</i>	MY (n=16)	Çoklu kapak (n=31)	OR (%95 güven aralığı)	p	X ²
Genotip					
AG (%)	3 (18.8)	7 (22.6)	1.263 (0.278-5.730)	0.761	0.924
GG (%)	13 (81.3)	24 (77.4)	0.791 (0.174-3.587)		
Allel					
A (%)	3 (9.4)	7 (11.3)	1.230 (0.295-5.117)	0.775	0.946
G (%)	29 (90.6)	55 (88.7)	0.812 (0.195-3.380)		

OR: Odds Ratio (Risk Oranı), MY: Mitral Yetersizlik, AY: Aort Yetersizliği

Tablo-12. *TNF- α ⁻³⁰⁸* gen polimorfizminin tek ve çoklu kapak yetersizliği ile ilişkisi.

<i>TNF-α⁻³⁰⁸</i>	Tek kapak (n=26)	Çoklu kapak (n=31)	OR (%95 güven aralığı)	P	X ²
Genotip					
AG (%)	5 (19.2)	7 (22.6)	1.225 (0.338±4.443)	0.757	0.986
GG (%)	21 (80.8)	24 (77.4)	0.816 (0.225±2.961)		
Allel					
A (%)	5 (9.6)	7 (11.3)	1.196 (0.356±4.019)	0.772	0.987
G (%)	47 (90.4)	55 (88.7)	0.836 (0.249±2.808)		

OR: Odds Ratio (Risk Oranı).

3) *IL-10*⁻¹⁰⁸² Polimorfizm Analizi

Hasta ve sağlıklı çocukların gen analiz sonuçlarına göre *IL-10*⁻¹⁰⁸² geni genotip dağılımı (p=0.315 ve p=0.581) ve alleller (p=0.714 ve p=0.543) Hardy-Weinberg eşitliğinde dengede bulundu.

IL-10⁻¹⁰⁸² polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, *IL-10*⁻¹⁰⁸² geni A/A genotipi hasta çocuklarda, *IL-10*⁻¹⁰⁸² geni A/G ve G/G genotipleri ise sağlıklı çocuklarda daha sıklı. Allel bakımından incelendiğinde *IL-10*⁻¹⁰⁸² A alleli sağlıklı çocuklarda daha sık gözlenirken, G alleli hasta çocuklarda daha sıklı, ancak yine istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Sonuç olarak *IL-10*⁻¹⁰⁸² genotip ve alleleri ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-13).

Tablo-13. *IL-10*⁻¹⁰⁸² gen polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları.

<i>IL-10</i> ⁻¹⁰⁸²	Hasta (n=54)	Kontrol (n=82)	OR (%95 güven aralığı)	P*	X ²
Genotip					
AA (%)	28 (51.9)	33 (40.2)	1.0 (ref)		
AG (%)	21 (38.9)	40 (48.8)	0.618 (0.298-1.283)	0.197	0.268
GG (%)	5 (9.3)	9 (11)	0.654 (0.196-2.180)	0.490	0.693
AG+GG (%)	26 (48.2)	49 (59.8)	0.625 (0.312-1.250)	0.184	0.248
Allel					
A (%)	77 (71.3)	106 (64.6)	1.359 (0.803-2.299)	0.253	0.310
G (%)	31 (28.7)	58 (35.4)	0.736 (0.435-1.245)		

p*: (ref) ile karşılaştırıldığında, OR: Odds Ratio (Risk Oranı).

Hasta çocukların *IL-10*⁻¹⁰⁸² geni genotip analizi ile kapak tutulumları arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel anlamlılık saptanmamakla birlikte *IL-10*⁻¹⁰⁸² A/A genotipi mitral ve aort tutulumu olanlarda çoklu kapak tutulumu olanlara göre daha sık gözlendi. *IL-10*⁻¹⁰⁸² G/G genotipi mitral kapak tutulumu olanlarda gözlenmedi, aort kapak tutulumu olanlarda %10, çoklu kapak

tutulumu olanlarda da %13.8 oranında gözlemlendi. *IL-10⁻¹⁰⁸²* A/G genotipi mitral kapak tutulumu ve çoklu kapak tutulumu olanlarda aort kapak tutulumuna göre daha sık gözlenmekteydi. Ancak sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında genotip sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. *IL-10⁻¹⁰⁸²* geni G alleli, her üç grupta da A allelinden daha sık gözlemlendi. Alleller ile kapak tutulumları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-14).

Tablo-14. *IL-10⁻¹⁰⁸²* gen polimorfizminin kapak tutulumları ile ilişkisi.

<i>IL-10⁻¹⁰⁸²</i>	MY (n=15)	AY (n=10)	AY+MY (n=29)	X ²
Genotip				
AA (%)	9 (60)	6 (60)	13 (44.8)	0.576
GG (%)	0	1 (10)	4 (13.8)	
AG (%)	6 (40)	3 (30)	12 (41.4)	
AG+GG (%)	6 (40)	4 (40)	16 (55.2)	0.539
Allel				
A (%)	6 (20)	5 (25)	20 (34.5)	0.334
G (%)	24 (80)	15 (75)	38 (65.5)	

MY: Mitral Yetersizlik, AY: Aort Yetersizliği.

Hastalar mitral kapak tutulumu ve çoklu kapak tutulumu olarak iki gruba ayrılarak incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, *IL-10⁻¹⁰⁸²* A/A genotipi mitral kapak tutulumu olanlarda daha sıklıkla gözlemlendi. *IL-10⁻¹⁰⁸²* G/G genotipi mitral kapak tutulumu olanlarda gözlemlenmedi, *IL-10⁻¹⁰⁸²* A/G genotipi mitral ve çoklu kapak tutulumu olanlarda aynı oranlarda gözlemlendi. *IL-10⁻¹⁰⁸²* G alleli her iki grupta da A allele göre daha sık gözlemlenmekteydi. *IL-10⁻¹⁰⁸²* A alleli çoklu kapak tutulumu olanlarda mitral kapak tutulumu olanlara göre daha sık gözlemlenmekle birlikte istatistiksel fark saptanmadı. Sonuç olarak, *IL-10⁻¹⁰⁸²* gen

polimorfizmi ve alleller ile çoklu kapak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-15).

Tablo-15. $IL-10^{-1082}$ gen polimorfizminin mitral ve çoklu kapak tutulumu ile ilişkisi.

$IL-10^{-1082}$	MY (n=15)	Çoklu kapak (n=29)	OR (%95 güven aralığı)	p*	χ^2
Genotip					
AA (%)	9 (60)	13 (44.8)	1.0 (ref)		
GG (%)	0	4 (13.8)	6.330 (0.303-132)	0.233	0.312
AG (%)	6 (40)	12 (41.4)	1.385 (0.378-5.066)	0.622	0.869
AG+GG (%)	6 (40)	16 (55.2)	1.846 (0.520-6.548)	0.342	0.524
Allel					
A (%)	6 (20)	20 (34.5)	2.105 (0.740-5.990)	0.162	0.244
G (%)	24 (80)	38 (65.5)	0.475 (0.167-1.351)		

p*: (ref) ile karşılaştırıldığında, OR: Odds Ratio (Risk Oranı), MY: Mitral Yetersizlik.

$IL-10^{-1082}$ geni ile tek kapak (aort veya mitral kapak) ve çoklu kapak tutulumu olanların ilişkisi karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, $IL-10^{-1082}$ A/A genotipi tekli kapak tutulumu olanlarda daha sık, G/G ve A/G genotipi çoklu kapak tutulumu olanlarda daha sık olarak gözlenmekteydi. $IL-10^{-1082}$ A alleli tekli kapak tutulumu olanlarda, G alleli ise çoklu kapak tutulumu olanlarda daha sık gözlenmekteydi. $IL-10^{-1082}$ gen polimorfizmi genotip ve allelleri ile çoklu kapak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-16).

Tablo-16. *IL-10*⁻¹⁰⁸² gen polimorfizminin tek ve çoklu kapak yetersizliği ile ilişkisi.

<i>IL-10</i> ⁻¹⁰⁸²	Tek kapak (n=25)	Çoklu kapak (n=29)	OR (%95 güven aralığı)	p*	χ ²
Genotip					
AA (%)	15 (60)	13 (44.8)	1.0 (ref)		
GG (%)	1 (4)	4 (13.8)	4.610 (0.456±46.673)	0.195	0.369
AG (%)	9 (36)	12 (41.4)	1.538 (0.492±4.808)	0.458	0.650
AG+GG (%)	10 (40)	16 (55.2)	1.846 (0.624±5.460)	0.268	0.401
Allel					
A (%)	39 (78)	38 (65.5)	0.536 (0.227±1.267)	0.156	0.223
G (%)	11 (22)	20 (34.5)	1.866 (0.789±4.413)		

p*: (ref) ile karşılaştırıldığında, OR: Odds Ratio (Risk Oranı).

TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş, streptokokal boğaz enfeksiyonu sonrası gelişen anormal konak cevabı ile oluşan inflamatuvar bir hastalıktır. Akut romatizmal ateşin en önemli sonucu kalp kapakçıklarında fibrozis geliştirerek romatizmal kalp hastalığına yol açmasıdır⁹⁴. Patogenezinde genetik, çevresel ve mikrobiyal faktörler suçlanmakla birlikte patogenezini tam olarak anlayamamıştır⁹⁵⁻⁹⁷. Bu durum hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır^{98,99}. Çocukların küçük bir kısmında streptokok enfeksiyonu sonrasında ARA ve bu olguların da ancak üçte birinde romatizmal kalp hastalığı gelişmesi genetik faktörlerin patogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir¹⁰⁰⁻¹⁰². Bu faktörlerden biri de sitokin gen polimorfizmleridir. Bu polimorfizmlerle ilgili yapılmış olan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada hem hastalarımızın demografik verileri hem de Mersin örneklemini temelinde Türk toplumu için *TNF- α* ³⁰⁸, *IL-10*¹⁰⁸² polimorfizmlerinin romatizmal kalp hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır.

ARA en sık 5-15 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Gerek yurtdışından gerekse yurtiçinden yapılan çeşitli çalışmalarda benzer yaş aralıkları bildirilmiştir¹⁰³⁻¹⁰⁷. Bizim çalışmamızda karditi olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve yaş aralığı 7-18 (ort 12.19±2.51) yıl olarak saptandı. Karaaslan ve arkadaşları da akut romatizmal karditi olan 137 hastanın yaş ortalamasını benzer şekilde 12.9±2.8 olarak bildirmişlerdir¹. Yine yapılan çalışmalarda ARA'lı hastalarda her iki cinsiyetin eşit oranda etkilendiği gösterilmiştir¹⁰⁶⁻¹¹⁰. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek/kız oranı 1.1 saptanmış ve cinsiyet ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu toplumlarda akut romatizmal ateş insidansının sık olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hasta çocukların ailelerinin sosyoekonomik düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük olmakla birlikte aralarında anlamlı fark saptanmadı. Demografik çalışmalar genellikle daha geniş hasta serilerinde yapıldığı için bizim çalışmamızda daha fazla sayıda hasta olsaydı bu konuda anlamlı bir fark elde edilebileceği düşünülürdü.

Literatürde ARA gelişiminde genetik yatkınlığın varlığını işaret eden çeşitli veriler bulunmaktadır. 1889 yılında Cheadle tarafından ARA olgularının bazı ailelerde daha sık bulunduğunun bildirilmesinden sonra hastalığa duyarlılığın genetik aktarımına ilişkin çalışmalar yapılmıştır. ARA geçiren

çocuğun kardeşlerinde hastalığın klinik tablosunun benzerlik göstermesi, A grubu streptokoksik boğaz enfeksiyonu geçiren hastaların az bir kısmında (%2-3) ARA görülürken, daha önce ARA atağı geçirmiş bireylerde tekrarlama olasılığının %50-65 gibi yüksek oranlarda olması hastalığın gelişiminde kişinin genetik yatkınlığına ilişkin görüşleri desteklemektedir^{29,35,71,111}. Yine benzer şekilde ARA geçirmiş kişilerin ailelerinde ARA görülme yüzdesinin normal popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir^{9,71,111}. Bazı çalışmalarda ise bu görüşlerin aksine ailesel herhangi bir geçiş gösterilememiştir^{112,113}. Çalışmamızda da ailesel yatkınlığı destekler şekilde, hastaların yaklaşık üçte biri gibi yüksek oranda aile öyküsü olması dikkat çekiciydi.

ARA görülme sıklığı etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir.¹¹⁴ Bu durumu bazı araştırmacılar ARA patogenezi ile genetik duyarlılık arasındaki ilişki ile açıklamaya çalışmış fakat etnisite ile insidans arasındaki ilişkiyi tanımlayamamışlardır¹¹⁵⁻¹¹⁷. Çalışmamıza alınan hastalar köken bakımından Mersin'li olanlar ve Mersin'e çeşitli yörelerden göç etmiş olan çocuklardan oluşmaktaydı. Hastalık ile göç arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızda çok detaylı etnik köken araştırması yapılmadığı için bu konuda yeterli yorum yapılamadı.

Akut romatizmal ateşte ilk kardit atağı sırasında en sık mitral kapak, ikinci sıklıkla aort kapağı tutulur. Yapılan çalışmalarda genellikle hastaların %70-90'ında mitral yetersizlik, %13'ünde aort kapak yetersizliği görülmektedir^{97,118}. Triküspit ve pulmoner kapak tutulumu çok enderdir. Ayrıca %10 oranında perikardit ve kalp yetersizliği de bildirilmiştir^{97,118}. 2009 yılında Konya'da yapılan bir çalışmada %63 izole mitral yetersizlik, %37 mitral ve aort yetersizliği saptanmıştır¹⁰⁶. Özer ve arkadaşlarının 68 akut romatizmal karditli hastanın %64'ünde izole mitral yetersizliği, %32'sinde mitral ve aort yetersizliği², Karaaslan ve arkadaşları 137 akut romatizmal karditli hastanın %57.5'inde mitral yetersizlik, %35.9'unda mitral ve aort yetersizliği¹ saptamışlardır. Çalışmamızdaki sonuçlara göre hastaların %28.1'inde izole mitral yetersizlik, %17.8'inde izole aort yetersizliği ve %54.4'ünde de mitral ve aort yetersizliği vardı. Sonuç olarak çalışmamızdaki kapak tutulum sıklıkları literatür ile uyumlu idi.

Sitokinlerin immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonları tetiklemede önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. TNF- α pro-inflamatuvar, IL-10 ise immünbaskılayıcı ve anti-inflamatuvar etkili sitokinlerdir. Birçok otoimmün hastalıkta IL-10 ve TNF- α 'nın rolü araştırılmış ve belirlenmiştir¹¹⁹⁻¹²³. TNF- α romatizmal hastalıkların patogeneğinde aktif rolü olan bir sitokindir. Kalbin inflamatuvar hücrelerle infiltre olduğu durumlarda TNF- α düzeyinin arttığı gösterilmiştir^{87,124,125}. ARA'li çocukların kan mononükleer hücre kültürlerinde de kontrol gruptakiler ile karşılaştırıldığında daha fazla TNF- α ürettikleri belirlenmiştir^{87,124,126}. TNF- α ⁻³⁰⁸ polimorfizminin yüksek TNF- α üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{13,127,128}. 2003 yılında Meksika'dan yapılan bir çalışmada romatizmal kalp hastalığı olan, yaşları 5-76 yaş arasında değişen 87 hastada TNF- α ⁻³⁰⁸ A alleli ve A/G genotipinin arttığı, G alleli ve G/G genotipinin ise azaldığı bildirilmiştir. Meksika toplumunda TNF- α polimorfizminin romatizmal kalp hastalığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir¹²⁹. 2006 yılında Ramasawmy ve arkadaşları tarafından Brezilya'da yapılan bir çalışmada 199'ü romatizmal kalp hastası olan, 318 akut romatizmal ateş hastasında TNF- α ⁻³⁰⁸ A allelinin arttığı belirlenmiştir. Ancak TNF- α ile ARA arasındaki bu ilişkinin zayıf olduğu da belirtilmiştir¹³⁰. TNF- α polimorfizmi ile romatizmal kalp hastalığı arasında en belirgin ilişki 2007 yılında Settin ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Mısır'da yapılan bu çalışmada romatizmal kalp hastalığı olan 50 çocukta; TNF- α ⁻³⁰⁸ A/A genotipinin kronik romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁸. Polimorfizm ve ARA yatkınlığının ırklara göre değişkenlik gösterdiği göz önüne alındığında Türkiye'den bu konuda yapılan sadece iki çalışma bulunmaktadır. 2005 yılında Sallakcı ve arkadaşları tarafından Antalya'da yapılan ilk çalışmada 63 romatizmal kalp hastasında TNF- α ⁻³⁰⁸ A alleli taşıyan hastalarda TNF- α üretiminin yüksek olduğu gösterilmiş ve TNF- α ⁻³⁰⁸ A allelinin ARA'ya yatkınlık yaratabilecek bir genetik faktör olabileceği söylenmiştir¹³¹. Bunun tersine 2006 yılında Berdeli ve arkadaşları İzmir'de ARA geçiren 43'ü romatizmal kardit olan 66 çocukta yaptıkları çalışmada hastalardan hiçbirinde TNF- α ⁻³⁰⁸ A/A polimorfizmi saptamamışlardır. Hatta A/G genotipinin sağlıklı çocuklarda daha sık olduğunu belirlemişlerdir. ARA ile TNF- α ⁻³⁰⁸ polimorfizmi arasında bir bağlantı da gösterememişlerdir¹³². Bizim çalışmamızda da Berdeli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde

romatizmal kalp hastalığı olan çocuklarda $TNF-\alpha^{-308}$ A/A polimorfizmine rastlanmadı. Sağlıklı çocuklarda $TNF-\alpha^{-308}$ A/A polimorfizmi %3.1 oranında görüldü ve $TNF-\alpha^{-308}$ A/G genotipi de sağlıklı çocuklarda daha sık bulundu. A allelinin de sağlıklı çocuklarda daha sık olduğu belirlendi. Sonuç olarak $TNF-\alpha^{-308}$ için gen polimorfizm analizi yaptığımız popülasyonda, romatizmal kalp hastalığı gelişimi ile gen polimorfizmi arasında genotip ve allel bakımından bir ilişki olmadığı saptandı.

Çalışmalarda romatizmal kalp hastalığı olanlarda kapak tutulumları ile $TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin ilişkisi de araştırılmıştır. Meksika'da Hernandez-Pacheco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mitral kapak tutulumu olan çocuklarda $TNF-\alpha^{-308}$ geni A/G genotipi ve A alleli sıklığının arttığı, çoklu kapak tutulumu olanlarda da yine $TNF-\alpha^{-308}$ A alleli sıklığının arttığını belirlemişlerdir¹²⁹. Bu görüşün aksine Ramasawmy ve arkadaşları tarafından Brezilya'da yapılmış olan çalışmada zaten $TNF-\alpha^{-308}$ A allelinin hafif arttığı belirlenmiş ve çoklu kapak tutulumu ile gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir¹³⁰. Settin ve arkadaşları ise mitral kapak tutulumu olanlarda $TNF-\alpha^{-308}$ A/A ve G/G'nin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çoklu kapak tutulumu olan çocuklarda ise $TNF-\alpha^{-308}$ A/A genotipinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında çoklu kapak tutulumu olanlarda $TNF-\alpha^{-308}$ A/A polimorfizminin daha sık olduğu belirtilmiştir. Özellikle $TNF-\alpha^{-308}$ homozigot gen polimorfizmlerinin romatizmal kalp hastalığına yatkınlık oluşturduğunu vurgulamışlardır¹⁸. Daha önce Türkiye'den yapılan çalışmalarda kapak tutulumu ile gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmamıştır^{131,132}. Bizim çalışmamızda da $TNF-\alpha^{-308}$ genotip ve allel dağılımı ile kapak tutulumu arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı.

Şimdiye kadar literatürde $IL-10^{-1082}$ polimorfizmi ile akut romatizmal ateş veya romatizmal kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma Settin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada $TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin yanı sıra $IL-10^{-1082}$ gen polimorfizmi de araştırılmıştır. $IL-10^{-1082}$ A/A ve $IL-10^{-1082}$ G/G genotiplerinin hastalarda daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca mitral kapak tutulumu olanlarda $IL-10^{-1082}$ G/G ve çoklu kapak tutulumu olan çocuklarda $IL-10^{-1082}$ A/A genotipinin daha sık olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak $TNF-\alpha^{-308}$ ve $IL-10^{-1082}$ A/A genotipleri ile $TNF-\alpha^{-308}$ AA ve $IL-10^{-1082}$ G/G

genotiplerinin birlikte bulunduğu hastalarda çoklu kapak tutulumuna yatkınlık olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak $TNF-\alpha^{-308}$ ve $IL-10^{-1082}$ gen polimorfizmlerinin romatizmal kalp hastalığına yatkınlık oluşturduğunu bildirmişlerdir.¹⁸ Bizim çalışmamız Türkiye’de ARA’lı hastalarda $IL-10^{-1082}$ polimorfizmini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızdaki $IL-10^{-1082}$ polimorfizm analiz sonucuna göre romatizmal kalp hastalığı olanlarda $IL-10^{-1082}$ A/A genotipi daha sıklıkla, $IL-10^{-1082}$ G/G polimorfizmi ve A/G genotipi ise sağlıklı çocuklarda daha sık saptandı. Romatizmal kalp hastalığı olan çocuklarda $IL-10^{-1082}$ A alleli, $IL-10^{-1082}$ G alleli ise sağlıklı çocuklarda daha sıklıkla saptandı. Ancak bu değerlerin hiçbirinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Kapak tutulumları ile $IL-10^{-1082}$ gen polimorfizmi ilişkisi incelendiğinde $IL-10^{-1082}$ G/G genotipi mitral kapak tutulumu olanlarda gözlenmedi, aort kapak tutulumu olanlarda %10, çoklu kapak tutulumu olanlarda da % 13.8 oranında gözlemlendi. $IL-10^{-1082}$ A/G genotipi mitral tutulum ve çoklu kapak tutulumu olanlarda daha sık gözlenmekteydi. Sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. $IL-10^{-1082}$ G/G ve A/G genotiplerinin çoklu kapak tutulumu olanlarda istatistiksel fark saptanmasa da daha sık olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak $IL-10^{-1082}$ için gen polimorfizm analizi yaptığımız popülasyonda, romatizmal kalp hastalığı gelişimi ile gen polimorfizmi arasında genotip ve allel bakımından bir ilişki olmadığı saptandı. Gen polimorfizmleri ile ilgili yapılan çalışmalarda çalışılan popülasyonun etnik kökenlerinin farklılığı bu konuda çelişkili sonuçlar elde edilmesine yol açtığı bilinmektedir. Bölgemiz doğası gereği etnik çeşitlilik içerdiği için çalışılan popülasyon etnik açıdan daha homojen olsaydı bu konuda daha farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü. Ayrıca bazı çalışmalarda, $TNF-\alpha$ polimorfizmlerinin aslında sessiz olduğu ve belirli HLA allelleri ile birlikte olduklarında önem kazandıkları da ileri sürülmüştür. Bu nedenle, Türkiye’de bu konu ile ilgili hem sitokin polimorfizmini hem de HLA allelleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışma popülasyonumuzda $TNF-\alpha^{-308}$ ve $IL-10^{-1082}$ gen polimorfizmleri ile romatizmal kalp hastalığı ve kapak tutulumu arasında ilişki olmadığı yine bu polimorfizmlerin ARA için risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda romatizmal kalp hastalığı olan çocukların yaş ortalaması 12.19 ± 2.51 idi.
2. Hasta çocukların ailelerinin sosyoekonomik düzeyleri sağlıklı çocukların ailelerine göre daha düşüktü.
3. Hastaların yaklaşık üçte birinde aile öyküsü saptandı.
4. Romatizmal kalp hastalığı olan çocuklarda en sık mitral kapak tutulumuna rastlandı.
5. Romatizmal kalp hastalığı ile $TNF-\alpha^{-308}$ ve $IL-10^{-1082}$ polimorfizmleri arasında bir ilişki olmadığı ve bu polimorfizmlerin ARA gelişiminde risk faktörü olmadığı saptanmadı.
6. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri çalışmaya alınan hasta sayısıdır. Çalışmaya daha fazla sayıda hasta alınabilmiş olsaydı, polimorfizmler ile ilgili farklı sonuçlar elde edilebilirdi.
7. Gen polimorfizmleri sitokinler üzerinden etkili olmaktadır. Çalışmamızda sitokin düzeyleri bakılmadı. Bu nedenle gen polimorfizmlerinin sitokine etkisi konusunda detaylı yorum yapılmadı ve sitokinlerin hastalık üzerindeki etkisi tartışılmadı. Hastalıklar ve polimorfizmler ile ilgili yapılacak olan ileriki çalışmalarda sitokin düzeylerine de bakılması daha anlamlı sonuçlar doğurabilir.

KAYNAKLAR

1. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int* 2000;42:71-5.
2. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, Celiker A, Alehan D, Karagoz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005;47:120-4.
3. Zabriskie JB. Rheumatic fever: a model for the pathological consequences of microbial-host mimicry. *Clin Exp Rheumatol* 1986;4:65-73.
4. Carlquist JF, Ward RH, Meyer KJ, et al. Immune response factors in rheumatic heart disease: meta-analysis of HLA-DR associations and evaluation of additional class II alleles. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:452-7.
5. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, et al. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991;83:1995-8.
6. Hallioglu O, Mesci L, Ozer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:117-20.
7. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986;77:2019-26.
8. Hafez M, Chakravarti A, el-Shennawy F, et al. HLA antigens and acute rheumatic fever: evidence for a recessive susceptibility gene linked to HLA. *Genet Epidemiol* 1985;2:273-82.
9. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC Jr, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989;83:1710-6.
10. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.

11. Zienolddny S, Ryberg D, Maggini V, Skaug, Canzian, Haugen Aage. Polymorphisms of the interleukin-1 β gene are associated with increased risk of non-small cell lung cancer. *Int.J.Cancer* 2004;109:353-6.
12. McCarron SL, Edwards S, Evans PR, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res* 2002;62:3369-72.
13. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:170-3.
14. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulie P, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1093-100.
15. Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:290-8.
16. Crawley E, Isenberg D, Woo P, Kay R. Interleukin-10 promoter polymorphism and lupus nephritis: comment on the article by Mok et al. *Arthritis Rheum* 1999;42:590-3.
17. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis* 2002;186:1687-91.
18. Settin A, Abdel-Hady H, El-Baz R, Saber I. Gene Polymorphisms of *TNF- α ⁻³⁰⁸*, *IL-10⁻¹⁰⁸²*, *IL-6⁻¹⁷⁴*, and *IL-1Ra^{VNTR}* Related to Susceptibility and Severity of Rheumatic Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2007;28:363-71.
19. Mirkinson L. The diagnosis of rheumatic fever. *Pediatrics in Review* 1998;19:310-1.
20. 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: 1691-24.
21. Saraçlar M. Frequency of rheumatic fever in Ankara. *Turkish J Pediatr* 1977;19:97-100.

22. Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoglu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1999;41:201-6.
23. Olivier C. Rheumatic fever is it still a problem? *J Antimicrob Chemother* 2000;45:13-21.
24. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-66.
25. Goldenberg J, Ferraz MB, Fonseca AS, Hilario MO, Bastos W, Sachetti S. Sydenham chorea: clinical and laboratory findings. Analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 1992;110:152-7.
26. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ et al. Guidelines for the diagnosis of Rheumatic Fever: Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992;268:2069-73.
27. Kumar R. Controlling rheumatic heart disease in developing countries. *World Health Forum* 1995;16:47-51.
28. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a link in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004;4:240-5.
29. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams: Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins 2001:1226-41.
30. Taranta, A. A history of rheumatic fever. In *Rheumatic Fever*. Narula, J. et. al. (eds). American Registry Pathology 1999:1-40.
31. da Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever. Still a challenge. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:545-68.
32. Ozkan M, Carin M, Sönmez G, et al. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation* 1993; 87:1974-8.
33. Khosroshahi HE, Kahramanyol Ö, Doğancı L. HLA and rheumatic fever in Turkish children. *Pediatr Cardiol* 1992;13:204-7.
34. Olmez U, Turgay M, Ozenirler S, Tutkale H, Düzgün N, Duman M, Tokgöz G. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993;22:49-52.
35. Ortiz EE. Acute rheumatic fever. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Baker EJ, Rigby ML, Tynan M (eds). *Pediatric Cardiology*. Toronto: Churchill Livingstone 2002:1713-32.

36. Shiffman RN. Guideline maintenance and revision. 50 years of the Jones criteria for diagnosis of rheumatic fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:727-32.
37. Todd JK. Acute Rheumatic fever. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders, 2004:874-79.
38. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997;349:935-42.
39. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999;100:1576-81.
40. Fujikawa S. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *Ryumachi* 1993;33:451-5.
41. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004;4:359-60.
42. Ozkutlu S, Halliöglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003;13:495-9.
43. Veasy LG. Myocardial dysfunction in active rheumatic carditis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:581-2.
44. Akalın F, Unver T, Başaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal* 2001;14:84-8.
45. Narula J, Chopra P, Talwar KK, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation* 1993;88:2198-205.
46. Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2004;56:668-9.
47. Kula S, Olgunturk R, Ozdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-6.
48. Halliöglu O, Özer S. Akut romatizmal ateş. *MN Kardiyoloji* 2003;9:738-46.
49. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8.
50. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85:223-7.

51. Turley AJ, McCarron B, de Belder MA. Acute rheumatic fever mimicking an acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2006;23:45.
52. Gunal N, Baysal K, Hacıömeroğlu P, Belet N, Kolbakır F. Rheumatic heart disease and coronary vasculitis in children. *Acta Paediatr* 2006;95:118-20.
53. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005;103:217-8.
54. Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch Schonlein Purpura with rheumatic carditis. *Indian J Pediatr* 2004;71:371-2.
55. 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;3:272-4.
56. 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.
57. Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007;74:117-21.
58. 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;15:113-8.
59. Lawrenson J, Zühlke L, De Decker R. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2009;3:1.
60. Elevli M, Celebi A, Tombul T, Gökalp AS. Cardiac involvement in Sydenham's chorea: clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatr* 1999;88:1074-7.
61. Figueroa FE, Fernandez MS et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001;85:407-10.
62. Agarwal PK, Misra M, Sarkari NB, Gupta AK, Agarwal P. Usefulness of echocardiography in detection of subclinically carditis in acute rheumatic polyarthritis and rheumatic chorea. *J Assoc Physicians India* 1998;46:937-8.

- 63.** Veasy LG. Time to take soundings in acute rheumatic fever. *The Lancet* 2001;357:1994-5.
- 64.** Saxena A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr* 2000;67:283-6.
- 65.** Minich LL, Tani LY, Shaddy RE, et al. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997;20:924-6.
- 66.** Akcoral A, Oran B, Tavli V, et al. Effects of high-dose intravenous methylprednisolone in children with acute rheumatic carditis. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:28-31.
- 67.** Marques-Dias MJ, Mercadante MT, Tucker D, Lombroso P. Sydenham's chorea. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:809-20.
- 68.** Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev* 2002;24:73-6.
- 69.** Paz JA, Silva CAA, Marquez-Diaz MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's Chorea. *Pediatr Neurol* 2006;34:264-9.
- 70.** Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs* 1999;57:545-55.
- 71.** Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
- 72.** Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunol Res* 1999;19:89-103.
- 73.** Eissa S, Lee R, Binns P, Garstone G, McDonald M. Assessment of a register-based rheumatic heart disease secondary prevention program in an Australian Aboriginal community. *Aust N Z J Public Health* 2005;29:521-5.
- 74.** Dooms H, Abbas AK. Control of CD4+ T-cell memory by cytokines and costimulators. *Immunol Rev* 2006;211:23-38.
- 75.** Borish L, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl 2):460-75.
- 76.** Bidwell J, Keen L, Gallagher G, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: online databases. *Genes and Immun* 1999;1;3-19.

77. Hajeer AH, Hutchinson IV. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microsc Res Tech* 2000;50:216-28.
78. Nussbaum RL. The Treatment of Genetic Disease. In: McInnes R, Willard H (eds). *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*. 6 nd ed. New York: Elsevier, 2001:221- 2.
79. Volk HD, Asadullah K, Gallage G, Sabat R, Grütz G. IL-10 and its homologs: Important immune mediators and emerging immunotherapeutic agents. *Trends Immunol* 2001;22:414-7.
80. Fickenscher H, Hor S, Kupers H, Knappe A, Sticht H. The IL-10 family of cytokines. *Trends Immunol* 2002;23:89-96.
81. Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen D, Marincola FM. The dual role of IL-10. *Trends Immunol* 2003;24:36-43.
82. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnot PJ, Hutchinson I. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *European Journal of Immunogenetics* 1997;24:1-8.
83. Ma SL, Tang NL, Lam LC, Chiu HF. The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005;26:1005-10.
84. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. *Advanced Immunology*. 3 nd ed. St Louis: C.V. Mosby, 1996.
85. Fitzgerald K. The Cytokines and Their Receptors. In: O'Neill L, Callard RE, Gearing AJH (eds). *The Cytokine Facts Book*. Orlando: Academic Press, 2001:474-80.
86. Morris K, Mohan C, Wahi PL, Anand IS, Ganguly NK . Enhancement of IL-1, IL-2 production and IL-2 receptor generation in patients with acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease; a prospective study. *Clin Exp Immunol* 1993;91:429-36.
87. Miller LC, Gray ED, Mansour M, et al. Cytokines and immunoglobulin in rheumatic heart disease: production by blood and tonsillar mononuclear cells. *J Rheumatol* 1989;16:1436-42.

- 88.** Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol* 1999;66:562-6.
- 89.** Louis E, Frachimont D, Piron A, Gevaert Y. Tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998;113:401-6.
- 90.** Cuenca J, Perez CA, Aguirre AJ, Schiattino I, Aguillon JC. Genetic polymorphism at position -308 in the promoter region of the tumor necrosis factor (TNF): implications of its allelic distribution on susceptibility or resistance to diseases in Chilean population. *Biol Res* 2001;34:237-41.
- 91.** Wilson AG, de Vries N, Pociot G, di Giovine FS, van der Putte LBA, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8 and DR3 alleles. *J Exp Med* 1993;177:557-60.
- 92.** Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988;16:12-5.
- 93.** Temizkan G, Arda N. Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:54-76
- 94.** da Silva C.H. Rheumatic fever: a multicenter study in the state of Sao Paulo. Pediatric Committee--Sao Paulo Pediatric Rheumatology Society. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1999;54:85-90.
- 95.** Fyler DC. Rheumatic fever. In: Fyler CD (ed). *Nadas Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc, 1992:305-18.
- 96.** Kaplan EL. Rheumatic fever. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:874-9.
- 97.** Ertuğrul (Yüksel) T. Kalp damar sistemi ve hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T (eds). *Pediatrici*. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp, 2002:919-1009.

- 98.** Veasy LG, Tany LY, Daly JA et al. Temporal association of appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics* 2004;113:168-72.
- 99.** WHO Technical Report series. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of WHO expert Consultation. World Health organization:Geneva, 2004:1-120.
- 100.** DiSciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *American Heart Journal*. 1980;99:635-58.
- 101.** Stollerman G.H. Rheumatic fever. *Lancet*. 1997;349:935-42.
- 102.** Dajani AS. Rheumatic fever. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease*. 7 nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2005:2093-9.
- 103.** Rayamajhi A, Sharma D, Shakya U. Clinical, laboratory and echocardiographic profile of acute rheumatic fever in Nepali children. *Ann Trop Paediatr* 2007;27:169-77.
- 104.** Carceller A, Tapiero B, Rubin E, Miró J. Acute rheumatic fever: 27 year experience from the Montreal's pediatric tertiary care centers. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:5-10.
- 105.** Atabek E. Akut romatizmal ateş etyopatogenezinde serbest radikallerin rolü (Uzmanlık Tezi). Türkiye, Konya. Selçuk Üniv. Tıp Fak. 1998.
- 106.** Çimen Ö. Akut romatizmal karditli çocuklarda plazma NT-Pro Brain Natriüretik Peptid düzeylerinin hastalığın tanı ve takibindeki yeri (Uzmanlık Tezi). Türkiye, Konya. Selçuk Üniv. Meram Tıp Fak. 2009.
- 107.** Şanlı FM. Akut romatizmal ateşli hastalarda oksidan ve antioksidan madde düzeyleri (Uzmanlık Tezi). Türkiye, Van. Yüzüncüyıl Üniv. Tıp Fak. 2008.
- 108.** Sani MU, Karaye KM, Borodo MM. Prevalence and pattern of rheumatic heart disease in the Nigerian savannah: an echocardiographic study. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:295-9.
- 109.** Diao M, Kane A, Doumbia AS et al. Active rheumatic heart disease: findings from an 17-case series in the University Hospital Center of Dakar, Senegal *Med Trop (Mars)* 2005;65:339-42.

- 110.** Omar A. Pattern of acute rheumatic fever in a local teaching hospital. *Med J Malaysia* 1995;50:125-30.
- 111.** Spagnuolo M, Taranta A. Rheumatic fever in siblings. Similarity of its clinical manifestations. *N Engl J Med* 1968;278:183-8.
- 112.** Uchida IA. Possible genetic factors in the etiology of rheumatic fever. *Am J Hum Genet* 1953;5:61-9.
- 113.** Stevenson AC, Cheeseman EA. Heredity and rheumatic fever; a study of 462 families ascertained by an affected child and 51 families ascertained by an affected mother. *Ann Eugen* 1953;17:177–210.
- 114.** Caughey DE, Douglas R, Wilson W, Hassall IB. HL-A antigens in Europeans and Maoris with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Rheumatol* 1975;2:319-22.
- 115.** Chun LT, Reddy DV, Yim GK, Yamamoto LG. Acute rheumatic fever in Hawaii:1966 to 1988. *Hawaii Med J* 1992; 51:206–11.
- 116.** Steer AC, Adams J, Carlin J, Nolan T, Shann F. Rheumatic heart disease in school children in Samoa. *Arch Dis Child* 1999;81:372.
- 117.** Field B. Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW 2004;16:1-19.
- 118.** Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1987;2:78-80.
- 119.** Jaber BL, Rao M, Guo D, et al. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine* 2004;25:212-9.
- 120.** Karasu Z, Ulukaya S, Ayanoglu HO, et al. Cytokine gene polymorphism and early graft rejection in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36:2791-5.
- 121.** Karadeniz M, Erdogan M, Zengi A, et al. Polymorphism of the interleukin-10 gene in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Immunogenet* 2008;35:119-23.

- 122.** Ates O, Hatemi G, Hamuryudan V, Topal-Sarikaya A. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene promoter polymorphisms in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1243-8
- 123.** Pawlik A, Kurzawski M, Szklarz BG et al. Interleukin-10 promoter polymorphism in patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005;24:480-4.
- 124.** Fraser WJ, Haffejee Z, Jankelow D et al. Rheumatic Aschoff nodules revisited. II: Cytokine expression corroborates recently proposed sequential stages. *Histopathology* 1997;31:460-4.
- 125.** Lane JR, Neumann DA, Lafond-Walker A. et al. Role of IL-1 and tumor necrosis factor in coxsackie virus-induced autoimmune myocarditis. *J Immunol* 1993;151:1682-90.
- 126.** Guilherme L et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2005;165:1583-91.
- 127.** Wilson AG, Symons JA, McDowell TL et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3195-9.
- 128.** Bouma G, Crusius JB, Oudkerk Pool et al. Secretion of tumour necrosis factor α and lymphotoxin α in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand. J. Immunol* 1996;43:456-463.
- 129.** Hernandez-Pacheco G, Flores-Dominguez C, Rodriguez- Perez JM et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with rheumatic heart disease. *J Autoimmun* 2003;21:59-63.
- 130.** Ramasawmy R, Faé KC, Spina G et al. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha with clinical outcomes of rheumatic fever. *Mol Immunol* 2007;44:1873-8.
- 131.** Sallakci N, Akcurin G, Köksoy S et al. TNF-alpha G-308A polymorphism is associated with rheumatic fever and correlates with increased TNF-alpha production. *J Autoimmun* 2005;25:150-4.

132. Berdeli A, Tabel Y, Celik HA et al. Lack of association between TNF- α gene polymorphism at position -308 and risk of acute rheumatic fever in Turkish patients. *Scand J Rheumatol* 2006;35:44-7

SİMGELER ve KISALTMALAR

ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASO	: Antistreptolizin O
bç	: Baz çifti
AY	: Aort yetersizliği
CFR-2	: Cytokine Receptör Family Class II
dk	: Dakika
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: Deoxynucleotide Triphosphate
EDTA	: Etilen dimetil tetra asetik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
g	: Gram
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IU	: İnternational Unit
KDa	: Kilodalton
mg	: Miligram
MgCl₂	: Magnezyum klorid
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MY	: Mitral yetersizlik
NaCl	: Sodyum klorür
Na₂EDTA	: Disodyum EDTA
NH₂(SO₄)	: Amonyum klorid
NK	: Naturel killer
pg	: Pikogram
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA	: Ribonükleik asit
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
rpm	: Rounds per minute
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
Spe	: Ekzotoksin
TBE	: Tris-Borat-EDTA
TE	: Tris EDTA
TGF	: Transforming Growth Factor
TNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
TNFR	: Tümör Nekroz Faktör Reseptör
UTR	: Untranslated Region
V	: Volt
VNTR	: Variable number tandem repeat.
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
µg	: Mikrogram
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gamma

ŞEKİL ve RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Akut romatizmal ateş patogenezini etkileyen faktörler.)	12
Şekil 2 (Akut romatizmal ateş tedavisi.)	26
Şekil 3 (Hastaların tanı anındaki majör ölçütlere göre sınıflandırılması.)	47
Şekil 4 (Hastaların ekokardiyografik bulguları.)	48

Resimler

Resim 1 ($TNF-\alpha^{-308}$ polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası görüntüsü.)	43
Resim 2 ($IL-10^{-1082}$ polimorfizmine ait genotiplerin RFLP sonrası görüntüsü.)	44

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (A grubu streptokok ile diğer organlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar.)	15
Tablo 2 (Romatizmal ateşin ilk atak tanısında modifiye Jones ölçütleri)	16
Tablo 3 (A grubu streptokok antijenleri ve antikor testleri.)	21
Tablo 4 (Akut romatizmal ateş ayırıcı tanısında akla gelecek hastalıklar.)	23
Tablo 5 (Akut romatizmal ateş ile poststreptokoksik reaktif artrit ayırıcı özellikleri)	24
Tablo 6 (Akut romatizmal ateşte birincil ve ikincil korunma.)	28
Tablo 7 (alışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.)	46
Tablo 8 (Hastaların laboratuvar verileri.)	46
Tablo 9 ($TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları.)	49
Tablo 10 ($TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin kapak tutulumları ile ilişkisi.)	50
Tablo 11 ($TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin mitral ve çoklu kapak tutulumu ile ilişkisi.)	51
Tablo 12 ($TNF-\alpha^{-308}$ gen polimorfizminin tek ve çoklu kapak yetersizliği ile ilişkisi.)	51
Tablo 13 ($IL-10^{-1082}$ gen polimorfizminin genotip ve allel sıklıkları.)	52
Tablo 14 ($IL-10^{-1082}$ gen polimorfizminin kapak tutulumları ile ilişkisi.)	53
Tablo 15 ($IL-10^{-1082}$ gen polimorfizminin mitral ve çoklu kapak tutulumu ile ilişkisi.)	54
Tablo-16 ($IL-10^{-1082}$ gen polimorfizminin tek ve çoklu kapak yetersizliği ile ilişkisi.)	55

