



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA SERUM MALONDİALDEHİT
ASİT, SUPEROKSİT DİSMUTAZ, KATALAZ, REDÜKTE GLUTATYON VE
GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Cihat EROL
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN-2020

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

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA SERUM MALONDİALDEHİT
ASİT, SUPEROKSİT DİSMUTAZ, KATALAZ, REDÜKTE GLUTATYON VE
GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Cihat EROL
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN-2020

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Sn. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN'e, eğitimimde büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e, Sn. Prof.Dr. Ahmet Fayik ÖNER'e, Sn. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a, Sn. Doç. Dr. Nihat DEMİR'e, Sn. Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN'a, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Murat BAŞARANOĞLU'na, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Burcu GÜVEN'e, Sn. Dr. Öğr. Üyesi İbrahim DEĞER'e ve Sn. Uzm. Dr. Hadi GEYLAN'a ve ayrıca çok emeği olan diğer hocalarıma,

Bu çalışmada katkıları bulunan Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Halit DEMİR'e, Dicle Üniveristesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Alper AKIN'a, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'ndan Sn. Dr. Öğr. Üyesi Canan Demir'e,

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

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

Tüm hayatım boyunca bana desteğini ve emeğini esirgemeyen sevgili aileme, eşim Selime ÖNER EROL'a ve bana yaşam kaynağı olan çocuklarıma sonsuz teşekkürler...

Dr. Cihat EROL

ÖZET

AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA SERUM MALONDİALDEHİT ASİT, SUPEROKSİT DİSMUTAZ, KATALAZ, REDÜKTE GLUTATYON VE GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışma akut romatizmal ateşi (ARF) olan hastalarda oksidatif stresin (OS) rolünü, antioksidanların seviyesini ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkisini araştırmayı içerir. Akut romatizmal ateş tanısı konan hastaların akut atak sırasında oksidatif stres parametresi olan malondialdehit aktivitesi ve antioksidan parametrelerden katalaz, superoksit dismutaz, redükte glutatyon ve glutatyon peroksidaz düzeyleri incelendi. Ayrıca, akut romatizmal ateş tanısı konulmuş çocuk hastaların demografik özellikleri, ekokardiyografik bulguları ile klinik ve laboratuvar bulguları prospektif olarak incelendi.

Yöntem: Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya Ağustos 2016 ile Kasım 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği ve Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran, 5-17 yaş arasında akut romatizmal ateş tanısı alan toplam 68 hasta dahil edildi. Hastalardan tanı anında kan örnekleri alınarak malondialdehit asit, katalaz, superoksit dismutaz, redükte glutatyon ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri çalışıldı. Kontrol grubu olarak, eş zamanlı Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, aynı yaş ve cinsiyetteki herhangi bir hastalığı olmayan çocuklar seçildi. Biyokimyasal parametreler serum örnekleriyle belirlendi. malondialdehit asit, katalaz, superoksit dismutaz, redükte glutatyon ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi.

Bulgular: Hasta grubu yaş ortalaması 12.2 ± 3.2 iken kontrol grubunda ortalama yaş 11.8 ± 3.5 olup gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). 68 hastanın 48'inde (%70.6) kardit saptandı. Bu 48 hastanın 4'ünde (%5.9) eklem bulguları olmaksızın izole kardit mevcuttu. 44 (%64.7) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği mevcuttu. Karditli hastaların 23'ü (%47.9) hafif kardit, 10'u (%33.3) orta kardit ve 9'u (%18.7) ağır kardit idi. Kardit saptanan toplam 48 olguda en sık mitral kapak tutulumu gözlemlendi. 45 (%93.8) hastada mitral yetersizlik saptandı. 2. sıklıkta olan aort kapak tutulumu 25 (%52.1) hastada gözlemlendi. 21 (%43.8) hastada mitral ve aort kapak tutulumu birlikteliği belirlendi. Grupların oksidan ve antioksidan değerlerine bakıldığında; MDA hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p = 0.001$). GSHPx, CAT, SOD ve GSH ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p < 0.05$). Sadece arriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında MDA, GSHPx, CAT, SOD ve GSH aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Parametreler arasındaki korelasyona bakıldığında; CAT ile GSHPx arasında orta düzeyde ($r = 0.359$, $p = 0.003$), MDA ile GSH arasında düşük düzeyde ve pozitif yönde ($r = +0.247$, $p = 0.042$), GSHPx ile ESH arasında düşük düzeyde ($r = -0.276$, $p = 0.022$), GSHPx ile CK arasında orta düzeyde ($r = -0.325$, $p = 0.049$), SOD ile ürik asit arasında orta düzeyde negatif yönde ($r = -0.352$, $p = 0.022$) anlamlı korelasyon saptandı. MDA ile CRP, ASO ve ESH arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Çalışmamızda ROC eğrisi analiz sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubunu ayırmada; eğri altında kalan alan MDA için 1.000 ± 0.001 olarak bulundu. MDA için kesim (cut-off) değeri 4.7105 (duyarlılık %100, özgüllük %100) olarak saptandı. Çalışmamızda MDA'nın hasta ve kontrol gruplarını birbirinden ayırmadaki ayırıcı gücünün oldukça yüksek olduğu ve buna göre de hastaları kontrol grubundan ayırmada destekleyici "tanı testi" olarak kullanılabilenliği belirtildi..

Sonuç: Akut romatizmal ateşte oksidatif stresin arttığını, antioksidanların da azaldığını belirledik. ARA'lı hastalarda oksidatif stres biyobelirteci olan MDA düzeyini anlamlı yüksek saptadık. Antioksidan olan GSHPx, SOD, CAT ve GSH düzeylerini ise anlamlı düşük saptadık. ARA'lı hastalarda prooksidan enzimlerinin artması, ARA patofizyolojisinin açıklamasında bir belirti olarak kabul edilebileceğini belirttik. Çalışmamızda ARA'nın değerlendirilmesinde MDA'nın biyobelirteç olarak mevcut diğer teşhis araçları ile birlikte, ARA hastalarını kontrol grubundan ayırmada destekleyici "Tanı Testi" olarak kullanılabileceğini gördük. Antioksidanların tedaviye eklenerek oksidatif stresi azaltabileceğini, bunun da akut romatizmal ateşli hastalarda faydalı olabileceğini belirttik. Bulgularımız aynı zamanda farklı evrelerdeki ARA hastalarında antioksidan tedavinin gerçek etkisini değerlendirmek için daha çok randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterdi. ARA'lı hastalarda oksidatif stres ve antioksidanlarla ilgili daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, oksidatif stres, antioksidan, malondialdehit, katalaz, superoksit dismutaz, redükte glutatyon, glutatyon peroksidaz, ekokardiyografi.

ABSTRACT

EXAMINATION OF THE ACTIVITIES OF SERUM MALONDIALDEHYDE ACID, SUPEROXIDE DISMUTASE, CATALASE, REDUCED GLUTATION AND GLUTATION PEROXIDASE IN ACUTE ROMATIC FEVERED PATIENTS

Aims: This study includes investigating the role of oxidative stress (OS) in patients with acute rheumatic fever (ARF), the level of antioxidants, and its relationship to progression of the disease. Malondialdehyde activity, which is the oxidative stress parameter during the acute attack of patients newly diagnosed with acute rheumatic fever, and such antioxidant parameters superoxide dismutase, reduced glutathione and glutathione peroxidase levels were investigated. In our study, demographic characteristics, echocardiographic findings, and clinical & laboratory findings of pediatric patients diagnosed with acute rheumatic fever were investigated prospectively.

Methods: This study is a prospective study. A total of 68 patients between the ages of 5-17, who were diagnosed with acute rheumatic fever after they had applied to the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic and General Pediatric Outpatient Clinic of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine between August 2016 and November 2019, were included in this study. Blood was collected from patients at the time of diagnosis; and malondialdehyde, catalase, superoxide dismutase, reduced glutathione and glutathione peroxidase activities were studied. As the control group, children of the same age and gender who applied to the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic simultaneously and who did not have any disease were selected. Biochemical parameters were determined with serum samples.

Results: While the mean age of the patients was 12.2 ± 3.2 , the mean age was 11.8 ± 3.5 in the control group and no significant difference were observed between the groups ($p > 0.05$). Carditis was found in 48 (70.6%) of 68 patients. Of these 48 patients, 4 (5.9%) had isolated carditis without joint findings. Arthritis and carditis were present in 44 (64.7%) patients. Of the patients with carditis, 23 (47.9%) were mild carditis, 10 (33.3%) were middle carditis, and 9 (18.7%) were severe carditis. Mitral valve involvement was mostly observed among 48 patients with carditis. Mitral regurgitation was detected in 45 (93.8%) patients. Aortic valve involvement that is secondly frequent was observed in 25 (52.1%) patients. The association of mitral and aortic valve involvement was determined in 21 (43.8%) patients. When the oxidant and antioxidant values of the groups are examined; MDA was significantly higher in the control group ($p = 0.001$) than in the patient group. As for GSHPx, CAT, SOD ve GSH, they were found to be significantly less in patients than the control group. ($p < 0.05$). There was no significant difference between the group with only arthritis and the group with carditis + arthritis in terms of MDA, GSHPx, CAT, SOD and GSH activity ($p > 0.05$). Looking at the correlation between parameters; significant colleration was detected moderately between CAT and GSHPx ($r=0.359$, $p=0.003$), positively and in a low level between MDA and GSH ($r=+0.247$, $p=0.042$), moderate between GSHPx and CK ($r=-0.325$, $p=0.049$), moderately negative between SOD and uric acid ($r = -352$, $p = 0.022$). No significant correlation was detected between MDA and CRP, ASO and ESR ($p > 0.05$). In our study, according to the results of ROC curve analysis, in separating the patient and control groups, the area under the curve for MDA was found to be 1.000 ± 0.001 . The cut-

off value for MDA was detected as 4.7105 (sensitivity 100%, specificity 100%). In our study, it was claimed that the discriminative power of MDA in differentiating patients and control groups was quite high and accordingly, it could be used as a supportive “diagnostic test” in separating patients from the control group.

Conclusion: We determined that oxidative stress increases and antioxidants decrease in acute rheumatic fever. We found significantly higher levels of MDA, an oxidative stress biomarker, in patients with AFR. We found significantly lower levels of antioxidant GSHPx, SOD, CAT and GSH. We have stated that the increase of pro-oxidant enzymes of patients with AFR can be considered as a symptom in the explanation of the pathophysiology of AFR. In our study, we found that MDA can be used as a supportive "Diagnostic Test" in the assessment of AFR, along with other diagnostic tools available as a biomarker, to differentiate AFR patients from the control group. We have stated that antioxidants can reduce oxidative stress by being added to the treatment, which may be beneficial in patients with acute rheumatic fever. Considering the results, we have also reached that more randomized controlled clinical trials are needed to assess the true effect of antioxidant therapy in patients with ARA at different stages. More comprehensive and multicenter studies are needed on oxidative stress and antioxidants in the room with AFR.

Keywords: Acute rheumatic fever, oxidative stress, antioxidant, malondialdehyde, catalase, superoxide dismutase, reduced glutathione, glutathione peroxidase, echocardiography.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım	4
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etyoloji.....	7
2.4. Patogenez	8
2.4.1. Streptokokal virulans faktörler.....	9
2.4.2. Genetik yatkınlık.....	10
2.4.3. İmmün yanıt ve doku hasarı.....	11
2.5. Klinik.....	13
2.5.1. Major bulgular.....	15
2.5.1.1. Artrit.....	15
2.5.1.2. Kardit	16
2.5.1.3. Sydenham koresi	19
2.5.1.4. Eritema marginatum	19
2.5.1.5. Subkutan nodüller	20
2.5.2. Minor bulgular	20
2.5.2.1. Ateş	21
2.5.2.2. Artralji.....	21
2.5.2.3. Akut faz reaktanlarında artış.....	21
2.5.2.4. EKG’de PR uzaması	22
2.5.2.5. Destekleyici bulgular	22
2.5.2.6. Ek bulgular.....	23
2.5.3. Tanı	23
2.5.4. Ayırıcı tanı	24

2.6. Tedavi.....	25
2.6.1. Grup A streptokok enfeksiyonunun tedavisi.....	26
2.6.2. Antienflamatuvar tedavi.....	27
2.6.3. Endokardit profilaksisi.....	28
2.6.4. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi.....	28
2.6.5. Kalp yetmezliği kontrolü	28
2.6.6. Takip	28
2.7. Profilaksi	29
2.7.1. Primordiyal profilaksi	29
2.7.2. Primer profilaksi	29
2.7.3. Sekonder proflaksi	30
2.8. Prognoz	32
2.9. Ekokardiyografi.....	33
2.10. Serbest Radikaller	33
2.10.1. Reaktif oksijen türleri (ROS).....	34
2.10.2. Serbest radikal çeşitleri	35
2.10.3. ROS'un fizyolojik fonksiyonları.....	37
2.10.4. ROS tayini.....	37
2.11. Oksidatif Stres (OS)	38
2.11.1. Lipid peroksidasyonu (MDA)'nın tanımı ve önemi	39
2.11.2. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar.....	40
2.11.3. Oksidatif DNA hasarı	41
2.11.4. Oksidatif hasarın proteinlere etkisi	42
2.12. Antioksidanlar	42
2.13. Antioksidan Enzim Savunma Sistemleri.....	44
2.13.1. Endojen (doğal) antioksidanlar	45
2.13.2. Eksojen antioksidanlar	46
2.14. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemi	48
2.14.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ve önemi.....	48
2.14.2. Katalaz (CAT) enzimi ve önemi	49
2.14.3. Glutasyon peroksidaz enzimi (GSHPx) ve önemi.....	50
2.15. Enzimatik Olmayan Antioksidan Savunma Sistemi	51
2.15.1. Redükte glutasyon (GSH) ve önemi.....	51

3. MATERYAL VE METOD	52
3.1. Ekokardiyografi.....	52
3.2. Yöntem.....	53
3.3. Analiz Metodları	53
3.3.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini.....	53
3.3.2. Katalaz (CAT) aktivitesi tayini	54
3.3.3. Redükte glutatyon (GSH) tayini	55
3.3.4. Glutatyon peroksidaz (GSHPx) aktivitesi tayini.....	56
3.3.5. Malondialdehit (MDA) düzeyi tayini	58
3.4. İstatistik Analiz	59
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR	84

KISALTMALAR

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

Kısaltma	Açıklama
AA	: Askorbik Asit
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AGBHS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar
AFR	: Akut Faz Reaktanları
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Asc.-	: Askorbat
AscH-	: Askorbat Serbest Radikali
ARA, AFR	: Akut Romatizmal Ateş
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
ADB	: Antideoksiribonükleaz B
ASO	: Antistreptolizin O
AST	: Aspartat Aminotransferaz Enzimi
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
A-V	: Atriyoventriküler
CIMT	: Karotis İntima Media Kalınlığı
CAT	: Katalaz
CuCl₂	: Bakır Klorür
Cu	: Bakır
CRP	: C-Reaktif Protein
CaCl₂	: Kalsiyum klorür
Cd	: Kadmiyum
CuSO₄	: Bakır (II) Sülfat
CuZn-SOD	: Bakır Çinko Süperoksit Dismutaz
DBP	: Diastolik Kan Basıncı
DDE	: Doku Doppler Ekokardiyografik
DDİ	: Doku Doppler İnceleme
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
erbB-2	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
ESH, ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EDTA	: Etilen Diamin Tetra asetik Asit
ET	: Ejeksiyon Zamanı
ETZ	: Elektron Taşıma Zinciri

EC-SOD	: Ekstraselüler Süperoksit Dismutaz
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
Fe²⁺	: Ferröz Demir
Fe³⁺	: Ferrik Demir
GAS	: Grup A Streptokoklar
GPx, GSHPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Redükte Glutasyon, İndirgenmiş Glutasyon, Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon
GTPaz	: Guanozin Tri Fosfataz
GSNO	: S-nitrozoglutasyon
GSSG	: Yükseltgenmiş Glutasyon (Glutasyon Disülfid)
GR	: Glutasyon Redüktaz
HLA	: Human Lökosit Antijen
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HCl	: Hidroklorik Asit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IU	: İnternasyonal Ünite
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IgG	: İmmunglobulin G
IVIG	: İntervenöz İmmünglobülin
IVSD	: İnterventriküler Septum Çapı
KTA	: Kalp Tepe Atımı
KH₂PO₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
KO	: Ksantin oksidaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KDH	: Kollajen Doku Hastalığı
KAG	: Koroner Arter Anjiyografisi
KOH	: Potasyum Hidroksit
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
kDa	: Kilodalton
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol atrium
LPA	: Lisofosfatidik Asit
LOO₂	: Lipid Peroksil Radikali
LOOH₂	: Lipid Hidroperoksit
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
LTA	: Lipoteikoik Asit
LV	: Sol Ventrikül
LVedD	: Sol Ventrikül Diyastolik Çapı
LVesD	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
LVpWD	: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
Li₂SO₄	: Lityum Sülfat
ml	: Mililitre
µl	: Mikrolitre

Mm	: Milimolar
M	: Molar
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
µM	: Mikromolar
MAPSE	: Mitral Annuler Düzlem Sistolik Hareket
MPI	: Miyokard Performans İndeksi
MDA	: Malondialdehit, Malondialdehit Asit
MY	: Mitral Yetersizlik
MAPKs	: Mitojeni Aktive Eden Protein Kinazları
MS	: Mitral Stenoz
mIU	: Mili-internasyonal Ünite
Mn-SOD	: Mangan Süperoksit Dismutaz
MPO	: Miyeloperoksidaz
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
Na	: Sodyum
NaOH	: Sodyum Hidroksit
Na-azid	: Sodyum Azid
Na₂CO₃	: Sodyum Karbonat
NH₄(SO₄)	: Amonyum Sülfat
NO	: Nitrik Oksit
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO₂	: Nitrojen Dioksit
NSAID	: Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar
PCO	: Protein Karbonil
pO₂	: Kısmi Oksijen Basıncı
O₂	: Oksijen
O₃	: Ozon
OH⁻	: Hidroksil
OS	: Oksidatif Stres
°C	: Santigrad Derece Sıcaklığı
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PDDD	: Pulsed Dalga Doku Doppler
PP	: Nabız Basıncı
PPI	: Proton Pompası İnhibitörü
PPI	: Polifosfoinositid
RNS	: Reaktif Azot Türleri
PSRA	: Poststreptokokal Reaktif Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RDD	: Renkli Doku Doppler
ROR	: Reaktif Oksijen Radikalleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
PLGSHPx	: Fosfolipit Hidroperoksit Glutatyon Peroksidaz
rpm/dk	: Devir/dakika
SBP	: Sistolik Kan Basıncı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SOD	: Süperoksit Dismutaz

SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SR	: Serbest Radikaller
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TBA	: Tiobarbitürik Asit Çözeltilisi
TCA	: Trikloroasetik Asit Çözeltilisi
TNM	: Tümör Sınıflama sistemi
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole
UVB	: Ultraviyole B
U/L	: Ünite/litre
X	: Horizontal
Y	: Vertikal
Zn	: Çinko



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Grup A streptokokların hücre duvarı bileşenleri.....	8
Şekil 2.	Akut romatizmal ateş patogenezi.....	9
Şekil 3.	GAS hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik.....	10
Şekil 4.	MDA için ROC eğrisi.....	64
Şekil 5.	GSHPx, CAT, GSH aktiviteleri.....	66
Şekil 6.	SOD, MDA aktiviteleri.....	66



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Akut romatizmal ateş insidans çalışmaları	5
Tablo 2.	Ülkemizde ARA insidansı için yapılan çalışmalar	6
Tablo 3.	2015 Modifiye Jones Kriterleri	14
Tablo 4.	Akut romatizmal ateş ayırıcı tanı	24
Tablo 5.	Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar	25
Tablo 6.	Kore ayırıcı tanısı.....	25
Tablo 7.	Akut romatizmal ateş primer profilaksi	30
Tablo 8.	Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi	31
Tablo 9.	Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi süreleri	32
Tablo 10.	Enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar	46
Tablo 11.	SOD aktivitesi tayin yöntemi.....	54
Tablo 12.	Glutasyon peroksidaz aktivitesi tayini	57
Tablo 13.	Grupların tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları	60
Tablo 14.	Hasta grubunda eklem tutulum şekli ve dağılımı	60
Tablo 15.	Kardit saptanan hastalarda kardit tipleri	61
Tablo 16.	Kardit saptanan hastalarda kapak tutulum dereceleri	61
Tablo 17.	Hasta grubunun laboratuvar değerleri.....	62
Tablo 18.	Sadece Artrit ile Kardit + Artrit grubu laboratuvar değerleri	63
Tablo 19.	Grupların oksidan ve antioksidan aktivite değerleri	63
Tablo 20.	ROC eğrisi analizi özet tablosu.....	65
Tablo 21.	Sadece Artrit ile Kardit + Artrit grubu oksidan ve antioksidan aktivite değerleri	65
Tablo 22.	Hasta grubunda korelasyon katsayıları	67
Tablo 23.	Sadece Artrit ile Kardit + Artrit grubunun ekokardiyografik parametreleri	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş çocukluk çağında görülen kazanılmış kalp hastalıklarının en sık nedenidir. A grubu beta hemolitik streptokoklarla (AGBHS) oluşarak üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen ve çok sayıda sistemi etkileyerek mortalite ve morbiditeye yol açan bir hastalıktır [1, 2]. Dünyanın her yerinde görülmekte olup gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalan, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en sık sebebinin oluşturmaktadır [3]. Duyarlı kişilerde AGBHS'nin neden olduğu tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş tonsillofarenjitin non-süpüratif bir komplikasyonu olup en sık 5-15 yaş arasında görülmektedir. Hastalıkta kalp, beyin, eklemler, deri, deri altı bağ dokusu ve damarlar etkilenir. ARA konnektif dokunun kollajen liflerinde hasara neden olur. Genellikle subakut veya kronik seyreder. Kalp kapakçıklarında fibrozis yaparak valvüler kalp hastalığına sebep olan sistemik enflamatuar bir hastalıktır [1, 2].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre bugün dünyanın birçok bölgesinde, Akut romatizmal ateş (ARA) ve Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) ülkemiz dâhil gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmekte ve yaklaşık 16 milyon RKH bulunmaktadır. Her yıl 500000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300000 yeni RKH ortaya çıkmakta ve 233000 kişi ARA ya da RKH nedeni ile kaybedilmektedir. Bu durum yurdumuzun da içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde halen ne kadar önemli bir hastalık ve ölüm sebebi olduğunu göstermektedir. Bu da hastalığın önemini ortaya koyarak güncelliğini korumaktadır [4-7].

Akut romatizmal ateş iyi tedavi edilmediği veya düzenli profilaksi uygulanmadığı zaman, RKH gelişebilir. RKH, gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve genç erişkinlerde doğumsal olmayan kalp hastalıklarının en sık nedenidir [8-10]. ARA ve RKH patogenezinde; geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu, genetik faktörler, immünite ve enflamasyon yer almaktadır. Literatürde ARA ve RKH ile genetik faktörler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır [11-14].

Serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri (ROS) normal hücrel metabolizma ürünleridir. Düşük düzeylerde biyolojik fonksiyonlar ve enzimatik reaksiyonlar için gereklidirler. Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip olup,

küçük molekül ağırlıklı ve moleküler yapısı oldukça kararsızdır. Nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipidler gibi moleküllere zarar verme eğilimindedirler [15]. Serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin oluşumu sürekli devam eden bir metabolik olay olduğu gibi organizmalar da serbest radikallerin veya ROS'un zararlarını azaltacak antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. ROS üretimi ile vücudun antioksidan sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan moleküler ve hücrel fonksiyonlardaki bozulma "oksidatif stres" olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres, yaklaşık 50 kadar hastalık patogeneziyle ilişkilendirilmiştir [16].

Fizyolojik olarak serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi bir denge durumundadır. Dengenin serbest radikal tarafına kaymasıyla hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısı bozulur, hücre içi enzimler inaktif olarak DNA hasarı oluşur [17]. Serbest radikaller çeşitli sistemlere ait pek çok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Bu hastalıklardan en önemlilerinden biri de romatizmal hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavilerinde serbest radikal oluşumunu önleyen ilaçlar ve antioksidanlar kullanılmaktadır [18-20]. Romatoid artritli hastalarda, hastalığın aktivitesi ile antioksidan denge arasındaki ilişki araştırılmış, ancak akut romatizmal ateş tanılı hastalarda bu durum yeterince sorgulanmamıştır [19, 20].

Oksidasyon, maddenin içinde bulundurduğu elektron veya hidrojenlerin alınıp, okside edici moleküle transfer olduğu kimyasal reaksiyondur. Serbest radikal oluşumu oksidasyon reaksiyonu sonucu gerçekleşir. Oluşan bu serbest radikaller de zincirleme bir reaksiyon başlamasına neden olur. Hücrede deformasyonu ya da hücre ölümü hücre içinde oluşan bir zincirleme reaksiyon ile oluşur. Antioksidanlar ise oksidasyonu engelleyen moleküllerdir. Antioksidan moleküller, serbest radikalleri ortadan kaldırarak, oluşabilecek zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını kendilerini oksitleyerek gerçekleştirirler [21].

Literatür taramalarında günümüzde kardiyak harabiyet ve fibrozis üzerine yapılan birçok bilimsel çalışma bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres belirteci olan MDA düzeyleri ile kardiyak etkilenme arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ayrıca eritrosit, karaciğer, beyin ve böbrek dokusu örneklerinde antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilen CAT, SOD, GSHPx aktivitelerini ve GSH düzeyini çalıştık. Bu biyolojik parametrelerin ARA'lı hastalarda etkilerinin

ortaya konulması bilimsel çalışmalar için önem taşıymaktadır. ARA tanısı alan hastalarda bu parametrelerin düzeyine bakılabilmesi ve hastalığın tedavisine antioksidanların da eklenebilmesi önem arz edebilir.

Bu alışma, akut romatizmal ateş (ARA) hastalarında oksidatif stresin (OS) rolünü, antioksidanların düzeyini ve hastalık ile ilişkisini araştırmayı amaçladı. ARA tanısı alan hastalarda oksidatif stres belirteci olan MDA ve antioksidan olan SOD, CAT, GSHPx aktivitelerini ve GSH düzeyini inceledi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

A grubu Beta hemolitik streptokokların (AGBHS) romatolojik suşlarının sebep olduğu üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra gelişen otoimmün bir hastalıktır. ARA kalbi, eklemleri, beyini, cilt-cilt altı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar [22]. Ciddi morbidite ve mortaliteye neden olsa da toplum sağlığını etkileyen esas sorun geç dönemde kalp kapakçıklarının hasara uğraması sonucu gelişen romatizmal kalp hastalığı (RKH)'dir [1].

2.2. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş ve RKH, yoksulluk ve ekonomik yetersizlik hastalıklarıdır. Dünyanın gelişmekte olan bölgelerinde, GAS'ın neden olduğu ARA, RKH, glomerülonefrit ve invazif enfeksiyonlar gibi ciddi hastalıkların 33 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir [23]. Yaşamın ilk 50 yılında kalp damar hastalıklarının sebep olduğu ölümlerin en önde gelen nedenidir [6]. Dünya nüfusunun önemli büyük kısmını oluşturan gelişmekte olan ülkelerde, KVS'in morbidite ve mortalitesinin en önemli sebeplerindendir.

ARA insidansı dünya genelinde 8-51/100.000 olarak tahmin edilmektedir [24]. Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 0,5- 3,1/100.000 en düşük insidans olarak bildirilmiştir [25]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda iki endemik bölge olan Fiji ve Hindistan'da ARA insidansı 20/100.000'in altında saptanmıştır [26, 27]. Gelişmiş ülkeler olmasına rağmen Avustralya'da Aborjinler, Yeni Zelanda'da Maoriler ve Pasifik adalarındaki yerlilerde ARA sık görülmektedir [28, 29]. Avustralya'da 1997-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 5-14 yaş arasındaki yerli çocuklarda ARA insidansı 194/100.000 olarak bildirilmiştir [30]. Günümüzde, Avustralya dünyadaki kayıtlı en yüksek ARA ve RKH oranlarına sahiptir [31]. Ancak hastalığın yaygın olarak görüldüğü Afrika ve Asya bölgesinden yeterli veriler elde edilemediğinden dolayı dünya geneli gerçek insidansı belirtmek mümkün değildir. ARA insidansı ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir [32-34].

Tablo 1. Akut romatizmal ateş insidans çalışmaları

Araştırmacılar	Ülke-Bölge	Yıllar	Sıklık
Steer ve ark. (2009)	Fiji	2005-2007	15,2/100000
Vinker ve ark. (2010)	İsrail	2000-2005	7,5/100000
Breda ve ark. (2012)	İtalya	2000-2009	4,1/100000
Milne ve ark. (2012)	Yeni Zelanda	2000-2009	Genel:17,2/100000 Maori:40,2/100000 Pasifik:81,2/100000 Diğerleri:2,1/100000
Lawrence ve ark. (2013)	Avustralya	1997-2010	194/100000
Kumar ve ark. (2014)	Hindistan	2002-2009	8,7/100000
Beaudoin ve ark. (2015)	Amerikan Samoa	2011-2012	150/100000
Fauchier ve ark. (2015)	Fransız Güney Pasifik Adası	2005-2013	112/100000
Corsenac ve ark. (2016)	Yeni Kaledonya	2012-2013	131/100000
Kocevar ve ark. (2017)	Slovenya	2008-2014	1,25/100000

Sanayileşmiş ülkelerde son 20 yılda yaşam şartlarının giderek düzelmesi, penisilin tedavisi ve profilaksisinin uygun düzeyde yapılması, hastalığa erken dönemde tanı konulması, EKO gibi gelişmiş tanı yöntemlerine basitçe ulaşılması ve hastaların kararlı takip edilmesiyle ARA insidansı azalmıştır [2, 3, 35]. RKH'nin dünya genelinde yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmada, (1990–2015), ARA insidansındaki azalmaya bağlı olarak RKH görülme oranında belirgin bir azalma olduğu belirtilmiştir. Dünya genelinde RKH mortalite oranı 1990 yılında 9,2/100.000 iken, 2015 yılında 4,8/100.000'e kadar gerileyerek %47,8' lik bir azalma görülmüştür [25].

Hastalık en sık 5-15 yaş arasında görülse bile 2 yaş ile 65 yaş arasında da atak bildirilmektedir. Streptokokkal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağında 8-9 yaşlarında tepe noktasına ulaşır. RKH genellikle tekrarlayan ARA ataklarının kümülatif etkisi ile gelişse de, ilk atak direkt olarak RKH'ye yol açabilir. RKH sıklığı yaş ile birlikte artar, 25-34 yaşları arasında en sık görülür. Çocukluk çağında kardiyak tutulumu genellikle MY şeklindedir, yaş arttıkça yerini MS almaktadır [3, 36-38].

ARA her ırk ve etnik grupta görülebilmekte ve toplumun %3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir. En önemli risk etmeni yoksulluk olduğu gibi, toplu yaşanan kurumlarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında, yatılı okul ve kışlalarda, etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da artacağından daha sık görülmektedir. Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında ARA daha çok görülür [3, 39].

Ülkemizdeki ARA insidansı belirlemeye yönelik çalışmalar daha çok yerel ya da bölgesel verileri yansıtmaktadır (Tablo 2). Ülkemizde RKH sıklığı Ankara'da 1974'de yapılan çalışmada 660/100.000; Saraçlar ve ark. Ülkemizde 1972-1976 yıllarında yaptıkları çalışmada 20/100.000; Beyazova ve ark. Ülkemizde 1970-1973 tarihlerinde yaptıkları çalışmada 56.6/100.000, 15 yıl sonra 36.7/100.000 bulmuşlardır. Tokel ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise 1980-1984 ve 1985-1989 yılları arası ARA sıklığı sırasıyla 28,3/100.000 ve 46/100.000 olarak bulunmuştur. Örün ve ark.'nın Ankara'da ARA sıklığını 30 yıllık dönemde değerlendirildiği bir çalışmada; 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak saptanmıştır. Karademir ve ark. Ankara'da 1990-1992 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada 107.7/100.000 tespit edilmiş ve 1980- 1984'te bu yörede 28.3/100.000, 1985-1989 yıllarında 46/100.000 olması ARA insidansında belirgin artış oluşunu göstermiştir. 1999'da Olguntürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 73/100.000 e düştüğü, kümülatif prevalans hızının ise 3.7/1000 e düştüğü bildirilmiştir [40-42]. Son olarak Kayseri'de yapılan bir çalışmada, İç Anadolu Bölgesi'nde ARA insidansı 7,4/100.000 bulunmuştur [43].

Tablo 2. Ülkemizde ARA insidansı için yapılan çalışmalar

Araştırmacılar	Şehir	Yıl	Sıklık
Saraçlar ve ark.	Ankara	1972-1976	20/100000
Beyazova ve ark.	Ankara	1970-1973	56,5/100000
		1985-1988	36,7/100000
Tokel ve ark.	Ankara	1980-1984	28,3/100000
		1985-1989	46/100000
Karademir ve ark.	Ankara	1990-1992	107,7/100000
Örün ve ark.	Ankara	1980-1989	37,6/100000
		1990-1999	60/100000
		2000-2009	21/100000
Narin ve ark.	Kayseri	1998-2011	7,4/100000

Son yayınlanan makalelerde RKH'nin toplumlara göre risk düzeyleri belirlenmiştir. Okul çağında ARA sıklığı <2/100 000 iken, tüm yaşlara bakıldığında RKH görülme sıklığı <1/1 000 olan topluluklar düşük riskli; diğerleri ise orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır [5]. Son olarak düzenlenen Jones Kriterlerine göre Türkiye, orta ve yüksek riskli grupta yer almaktadır.

ARA / RKH kontrolünün önündeki engeller arasında, uzman hizmetlerin yetersizliği, sağlık personelinin hızlı bir şekilde yer değiştirmesi, sağlık personeli dahil

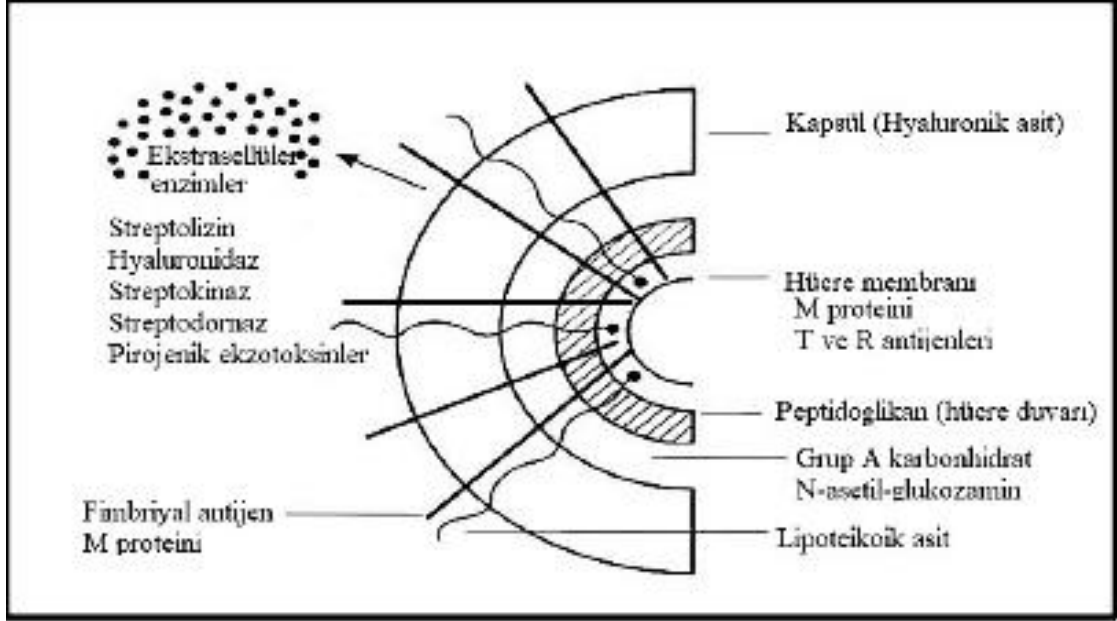
hastalar ve toplulukların ARA / RKH bilgisinin eksikliği ve yerli nüfusun yüksek hareketliliği sayılabilir [31]. ARA ve RKH, potansiyel sağlık ve ekonomik yükünün hastalığı tetikleyen streptokokal enfeksiyonları önlemek için güvenli, etkili ve uygun fiyatlı aşılar içerebilecek daha etkili önlemlere olan ihtiyacı destekler [44].

2.3. Etyoloji

AGBHS (*S. Pyogenes*) ARA gelişiminde birincil faktördür ve ARA'da merkezi bir rol oynar. Duyarlı bir konakçı ve otoimmün cevap, hastalığın gelişiminde rol alır [45]. Antistreptokokal antikor artışı romatizmal ateşe eşlik eder. Streptolisin O' ya karşı oluşan antikorlar geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı için kullanılır. Romatizmal ateşin gelişmesindeki risk, GAS enfeksiyonuna karşı geliştirilmiş en büyük immün cevap ile ilişkilidir [46].

Streptokokların çevresinde hücre duvarı ve sitoplazmik zar yer almakta ve ayrıca hücre duvarının dış yüzeyinde, hyaluronik asit yapıdaki bakteriyi fagositozdan koruyan bir kapsül bulunmaktadır. Hücre duvarı içten dışa; (i) peptidoglikan, (ii) polisakkarit veya grup spesifik karbonhidrat ve (iii) en dış tabakada protein yapı olmak üzere üç bölüm içerir. Peptidoglikan tabaka hücre duvarının esas yapısını oluşturur. Diğer gram pozitif bakterilerden farklı olarak GAS'larda peptidoglikan tabaka, A grubuna özgü üç tip antijen (N-asetilglukozamin, N-asetilmuramik ve oligopeptid) içermektedir (Şekil 1) [46].

Etyolojiden sorumlu olan AGBHS, kanlı jelöz besiyerinde eritrositleri tam olarak hemolize eder. Lancefield tarafından A'dan V'ye kadar sınıflandırılan streptokoklar; I ve J sınıflarının hariç olduğu 20 serolojik gruptan biridir [47]. C ve G grubu streptokoklar da boğaz enfeksiyonuna neden olurlar, ancak yalnızca A grubu streptokoklara bağlı gelişen boğaz enfeksiyonları sonrasındaki immün yanıt ile ARA görülmektedir [48]. Tam anlamıyla tedavi edildiklerinde bile GAS farenjiti olgularının yaklaşık %10'unda GAS'lar boğazda kalmaktadır [49]. GAS olarak bilinen *S.pyogenes* çocukluk yaş gurubunda bakteriyel enfeksiyonların yaklaşık %90'ından sorumlu tutulmaktadır [50].



Şekil 1. Grup A streptokokların hücre duvarı bileşenleri.

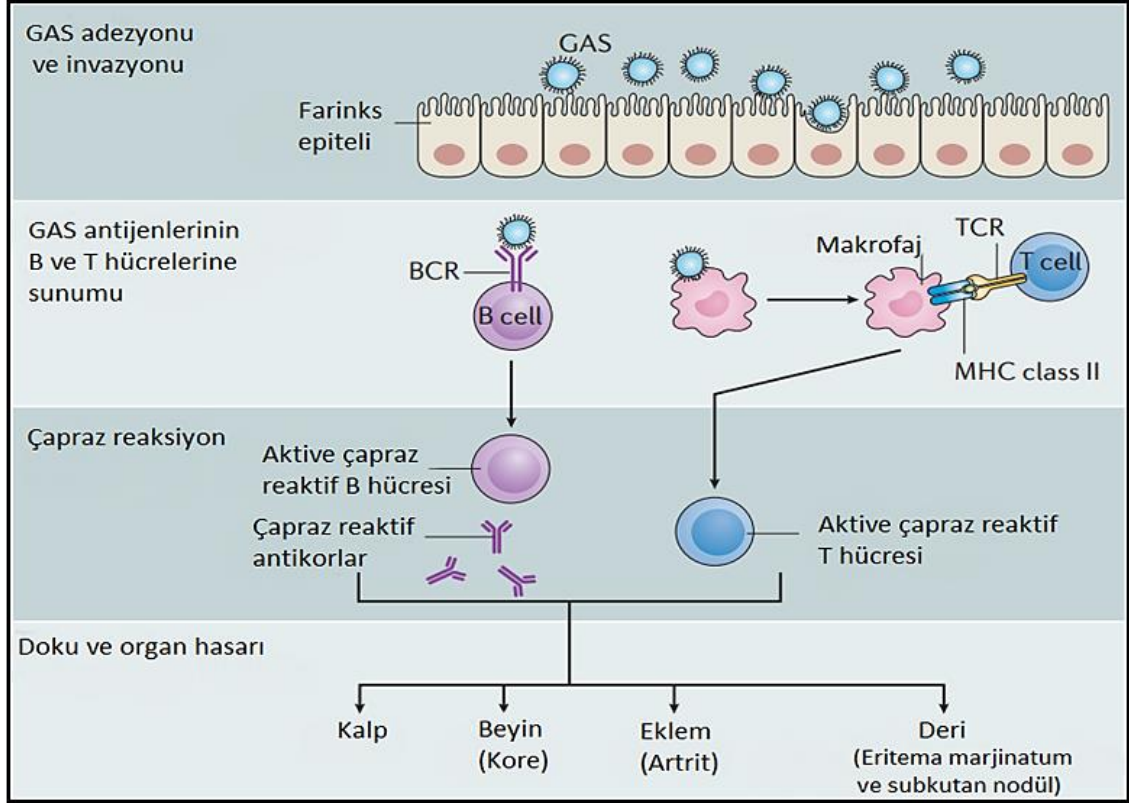
GAS, impetigo, kızıl, pnömoni, sepsis ve enfeksiyon sonrası sekel ARA da dahil olmak üzere insanlarda farklı hastalıklardan sorumludur [46]. Streptokoksik cilt enfeksiyonları olarak görülen impetigo ve piyoderma sonrasında ARA geliştiği gösterilmemiştir [47].

2.4. Patogenez

Akut romatizmal ateş gelişimine yol açan patojenik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Streptokok farens enfeksiyonu gerekli olduğu gibi genetik duyarlılık da gereklidir. Bu çerçevede, moleküler benzerliğin doku hasarlanmasının başlamasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [51].

Akut romatizmal ateş, AGBHS farens enfeksiyonuna uyumsuz bir immünolojik cevap nedeniyle ortaya çıkar. ARA patogenezinde mikroorganizmaya ait olan faktörler, uyumsuz immün cevap ve konakçıya ait faktörler ile ilgili kuramlar öne sürülmüştür. Romatojen suşlarla enfekte olan kişilerin tamamında hastalık oluşmamaktadır bu da, ARA gelişmesi için konakçıya ait faktörlerin de fazlaca önemli olduğunu düşündürmektedir. Patogenez tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kabul gören teori GAS ile farensin kolonizasyonu ile tetiklenen immün yanıt sonucu; (i) streptokokkal antijenler tarafından B lenfositlerin duyarlı hale gelmesi, (ii) antistreptokokkal

antikorların oluşumu, (iii) kardiyak sarkolemmal antijenler ile çapraz reaksiyona giren immün kompleksler ve (iv) kardiyak ve valvüler inflamatuvar yanıtın oluşmasını içerir (Şekil 2) [52-56]. ARA patogenezi streptokokların virülans faktörleri, genetik yatkınlık, anormal immün cevap ve doku hasarından oluşmaktadır.

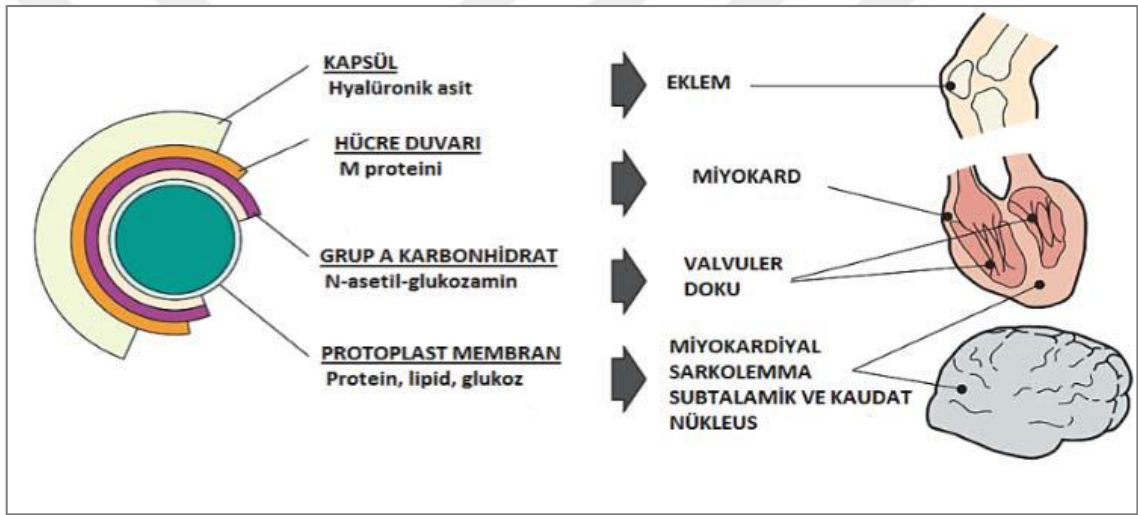


Şekil 2. Akut romatizmal ateş patogenezi.

2.4.1. Streptokokal virülans faktörler

Artmış ARA insidansı ile belirli GAS suşlarının neden olduğu tonsillofarenjit salgınları arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu suşlar romatojenik olarak tanımlanmakta ve genellikle yoğun kapsülle çevrelenmiş olup, M proteininden zengin, iri, mukoid koloniler oluşturmaktadırlar [57]. AGBHS, yapısındaki M proteinlerine göre 80'den fazla serotipe ayrılır [47]. Hastalığın yaygın görüldüğü toplumlarda sık karşılaşılan romatojenik GAS suşları; M 1, 3, 5, 6, 18, 19 ve 24'dür [57]. Bu serotipler arasında ise en sık görülen M5 tipidir [48]. Moleküler düzeyde, GAS üzerindeki M proteini, mikroorganizmanın farinks epitel hücrelerine tutunmasını sağlar. Aynı zamanda bu protein fagositozu engeller ve antikorları nötralize eder. M proteini konakçının dokusunu hedef alarak immün sistem aktivasyonuna neden olur [58].

GAS hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik sonucu çapraz reaksiyon gelişmesi, kapak hasarı ve RKH'nin kabul gören teorisidir. M proteini üzerindeki antijenik α -sarmal parçaları ile miyozin, tropomiyozin, aktin ve laminin gibi kardiyak helikal proteinler yapısal olarak benzerlik göstermektedir [46]. Streptokokların hücre membranı ile subtalamik ve kaudat nükleustaki nöronlar arasında çapraz reaktivite saptanmıştır. Mikroorganizmanın kapsülünde bulunan N-asetilglukozamin, insan kalp kapağında da tespit edilmiştir. Ayrıca GAS kapsülünde bulunan hyaluronik asit ile memeli eklem dokusunda bulunan hyaluronik asit benzerlik göstermektedir [59]. Streptokokların hücre bileşenleri ve konak dokuları arasındaki moleküler benzerlik Şekil 3'te gösterilmiştir [60].



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

Rekombinant olarak üretilen streptokokkal M proteini farelere enjekte edilen bir çalışmada, farelerin yarısında valvulit ve myokardit geliştirdikleri saptanmıştır. M proteininin kalp kapakçıkları ile çapraz reaksiyon vererek hasara sebep olduğuna bu bulgular kanıt olarak gösterilmiştir [49, 61]. ARA'lı hastaların kan serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, fibroblastlara, timusa, lenfositlere ve bazal gangliondaki nöronlara karşı otoantikorlar bulunmuştur [62].

2.4.2. Genetik yatkınlık

ARA'lı hastalarda genetik yatkınlığıyla ilgili yapılan bir çalışmada kalıtımın kısmen otozomal dominant ve kısmen otozomal resesif olduğu düşünülmektedir [63].

Streptokokkal tonsillofarenjit geçirip uygun tedavi almayan vakaların yaklaşık %3-6'sında ARA gelişmektedir ancak ARA patogenezi sadece romatojenik streptokok suşlarla açıklamak yetersiz olacaktır. Bazı ailelerin soygeçmişinde ARA tanılı bireylerin olması, özgül bir B hücre alloantijeni olan D8/17 varlığında ARA'ya yatkınlık tespit edilmesi, hastalığın patogeneziinde genetik faktörlerin rolünü destekler niteliktedir [64].

Günümüzde ARA ile HLA arasında bir ilişkinin olduğu ve bunun özellikle HLA DR lokusunda yer aldığı saptanmıştır. Bu lokuslar içerisinde en sık HLA DR4, daha az sıklıkla HLA DR2, DR3, Drw53, DR1.7 ve DW10 arasında ilişki olduğu saptanmıştır [65]. Türk toplumunda yapılan çalışmalarda ARA'lı vakalarda HLA 10 ve HLA B23 antijenleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [12].

İmmün aracılı proteinleri kodlayan bazı gen polimorfizmlerinin de ARA ve RKH duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Bu proteinler ve genleri; mannoz bağlayıcı protein C 2 (MBL2), düşük afiniteli immünoglobulin- γ Fc reseptör 2A (FCGR2A), ficolin 2 (FCN2), toll-like reseptör 2 (TLR2), interlökin-1 reseptör antagonisti (IL1RN), transforme edici büyüme faktörü β 1 (TGF β 1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA4) olarak tanımlanmıştır [56].

2.4.3. İmmün yanıt ve doku hasarı

Akut romatizmal ateşte GAS üzerindeki antijenler ile insan dokuları arasındaki moleküler benzerlik sonucu hücresel ve humoral immün sistemin uyarılması klinik bulguların ortaya çıktığını düşündürmektedir [59]. GAS enfeksiyonu ile ARA'nın klinik bulgularının ortaya çıkışı arasında latent bir dönem olması, ARA hastalarında artmış serum sitokin seviyeleri, adrenomedüllin ve nitrit düzeylerinde artış, kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu, kompleman birikimi ve antikor yapımı az olan infantlarda ARA'nın çok nadir görülmesi bu immünolojik görüşü destekler niteliktedir [66, 67].

GAS farenjitinin başlangıcından ARA gelişimine kadar süren yaklaşık 10 gün - 5 haftalık latent dönemin, bağışıklığın oluşturulması için gereken zaman ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anti-DNAse-B ve ASO titreleri gibi anti-streptokokkal enzimlerin yükselişi ile korele seyretmesi, bu durumu destekler niteliktedir. ARA hastalarının

%80'inde ASO titreleri yükselmiştir. Anti-grup A karbonhidrat ve anti-DNAse B gibi ek GAS özgül antikorlar de eklendiğinde, ARA hastalarının %95'inde yüksek titrelere tespit edilmiştir [46].

Mevcut araştırmalar, GAS enfeksiyonu sonucu üretilen antikorların yapısal M proteinini değil, bunun yerine GAS hücre duvar yapısının bir bileşenini oluşturan grup A karbonhidratı hedef aldığını göstermektedir [59, 68]. Anti-grup A karbonhidrat antikorlarının seviyelerinin kapak hastalığının ciddiyetiyle paralellik gösterdiği ve bu nedenle etkilenen kapaklar cerrahi olarak çıkarıldığında anti-grup A karbonhidrat antikorlarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca anti-grup A karbonhidrat antikorlarının miyozin gibi kardiyak proteinler için yüksek afiniteye sahip olduğu görülmüştür [69]. Kapaklar miyozin içermemektedir. EKO ile saptanan miyokard disfonksiyonu ve troponin yükselmesi ile tespit edilen miyokard hasarı ARA sırasında görülmemektedir [70].

Var olan çalışmalar, miyozin ile çapraz reaksiyona giren antikorların, miyozine benzer helikal yapıya sahip kapakların endotel yüzeylerinde bulunan laminin ve diğer bazal membran proteinlerine bağlandığını varsaymaktadır. İlk antikor aracılı hasar kapak endotelinde gelişir. İnflamatuvar belirteçlerden vasküler hücre adhezyon proteini-1 (VCAM-1) sentezinde artış görülür [71]. VCAM-1, kapak endotel yüzeyinde por oluşumuna sebep olur ve T hücrelerinin kapak dokusuna sızmasına izin verir. Bu özgül T hücreleri, M proteinini ve miyozini antijen olarak tanır. Bu da RKH'de kapak hasarına, skarlaşmaya neden olan inflamasyon zincirinin başlamasına ve sitokin üretimine sebep olmaktadır. Esas olarak antikor aracılı humoral yanıtın endotel disfonksiyonu için tetikleyici faktör olduğu düşünülse de, yeni çalışmalar bağ dokusu proteinlerini hedefleyen özgül CD4⁺ T hücrelerine işaret etmektedir [58].

Akut romatizmal ateşin patogenezinde çok sayıda inflamatuvar sitokin rol aldığı bilinmektedir. En önemli sitokinler, interlökin 1b (IL1b), interlökin 1a (IL1a), interlökin 8 (IL8), interlökin 6 (IL6), ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür. ARA'lı hastalarda bu sitokinlerin tedavi öncesinde yüksek olduğu ve tedavi sonrasında da normal düzeylerde olduğu saptanmıştır. Ayrıca karditli olgularda IL8 düzeyleri diğer sitokinlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir [72].

2.5. Klinik

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

Akut romatizmal ateş hastalarının büyük çoğunluğu ateş, eklem bulguları ve kardiyak tutulum ile başvurur. Hastaların bir kısmında akut dönemde nadiren kore ve cilt bulguları görülür [4]. Kore ve deri bulguları ARA'ya özgüdür, ancak nadir görülmektedir. Jones Kriterleri, klinik ve laboratuvar bulgularını minor ve major bulgulara ayırarak özgün klinik bulgular ile tanı koymamızı sağlamaktadır [73]. Jones kriterleri aralıklı olarak revize edilmektedir. Bununla birlikte özgüllük artmış ve duyarlılık azalmıştır [74]. Günümüzde sağlık kuruluşuna ulaşım kolaylığı, ibuprofen gibi NSAİİ kullanımının artması sonucu artrit klinik bulguları değişmekte ve bu hastalarda klinik tanı güçleşmektedir.

Hastalığın endemik veya epidemik olduğu bölgelerde tanı kriterlerinin yeterince duyarlı olmaması ve son 20 yılda EKO kullanımının yaygınlaşması ile klinik bulgulardan üfürüm olmaksızın EKO ile saptanan subklinik (sessiz) kardit tanısının gündeme gelmesi nedeniyle 2015 yılında Jones kriterleri güncellenmiştir. 2015'te revize Jones kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Kriterlerin modifikasyonu ve değişik popülasyonlara yönelik farklı kriterler uygulama ihtiyacı kabul edilmiştir. En son revize edilen jones kriterlerinde birkaç değişiklik yapılmıştır [4]. 2015'te revize edilen jones kriterlerinde üç büyük değişiklik vardı: hastalık endemisitesi, değişik popülasyonlar için eklem tutulumlarının farklı etkileri ve karditin ekokardiyografik kanıtlarının kabulü üzerine risk sınıflandırması (subklinik kardit) yapılmıştır. 1992 jones kriterleri ve 2002 DSÖ önerilerinde EKO ile saptanan subklinik kardit tanı ölçütü olarak geçmemektedir. Ayrıca revizyon tekrarlayan ARA'nın teşhisinde de rehberlik sağlar.

Tablo 3. 2015 Modifiye Jones Kriterleri

A. Tüm hastalarda geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı (kore dışında)	
Tanı: ilk atak ARA	İki majör veya bir majör, iki minor bulgu
Tanı: Tekrarlayan atak ARA	İki majör veya bir major, iki minör veya üç minör
B. Majör bulgular	
Düşük riskli topluluklar*	Orta ve yüksek riskli topluluklar
Kardit (Klinik ve/veya subklinik**)	Kardit (Klinik ve/veya subklinik**)
Artrit (Sadece poliartrit)	Artrit (Monoartrit veya poliartrit veya poliartralji)
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Deri altı nodülleri	Deri altı nodülleri
C. Minör bulgular	
Düşük riskli topluluklar	Orta ve yüksek riskli topluluklar
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
ESH ≥ 60 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL***	ESH ≥ 30 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL***
EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)	EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)
*Düşük riskli topluluklarda okul çağı çocuklarında ARA sıklığı yılda $\leq 2/100\ 000$ veya tüm yaşlarda romatizmal kalp hastalığı $\leq 1/1\ 000$.	
**Subklinik kardit patolojik ekokardiyografik valvulittir.	
***CRP laboratuvarın üst sınırının üstünde olmalıdır, en yüksek çıkan ESH değeri kullanılır.	

Okul çağı çocuklarında ARA sıklığı $\leq 2/100\ 000$, tüm yaşlarda RKH yaygınlığı $\leq 1/1\ 000$ olan topluluklar düşük riskli; diğerleri orta ve yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Güvenilir epidemiyolojik çalışmaların olmadığı toplumlarda ise orta ve yüksek riskli topluluklardaki tanı kriterlerinin uygulanması önerilmiştir [4].

Türkiye revize edilen 2015 jones kriterlerine göre ARA ve RKH açısından en son yapılan bölgesel tarama sonuçlarına göre orta ve yüksek riskli topluluklar grubunda bulunmaktadır. Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubu topluluklarda EKO ile saptanan subklinik kardit major bulgu, 38.5 derece ve üstü ateş minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Orta ve yüksek risk grubu topluluklarda ise subklinik kardite ek olarak gezici artrit, aseptik monoartrit ve poliartralji major bulgu, monoartralji ise minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Yeni Jones ölçütlerinde bir önceki Jones ölçütlerinde olduğu gibi eklem bulguları, major bulgu olarak kullanıldığında minor bulgu olarak

kullanılmamaktadır. Benzer şekilde kardit geçirenlerde EKG’de PR uzaması minör bulgu olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak başka bir hastalık düşünülmeven hastaları da olası ARA olarak değerlendirilip 12 ay benzerin penisilin profilaksisi başlanması, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilip profilaksinin devamı veya sonlandırılması konusunda karar verilmesi önerilmiştir.

Jones kriterlerine bakılmaksızın şu üç durumda ARA tanısı konulabilir:

- Korenin tek başına ARA’nın major bulgusu olduğunda,
- İlk kez sinsi kardit ile başvuranlarda,
- Orta ve yüksek riskli topluluklarda ARA’nın yinelediği durumlarda tek başına ARA tanısı konulabilir [75].

2.5.1. Major bulgular

2.5.1.1. Artrit

Akut romatizmal ateş’te görülen en sık bulgudur. Gençlerde çocuklardan daha yaygın ve şiddetlidir [76]. Genel olarak, enflamasyon hızlı bir şekilde art arda birkaç eklemi etkiler ve her eklem bir hafta boyunca iltihaplanır [77]. Eklem ağrısı tipik olarak diğer inflamasyon belirtilerinden daha belirgindir ve neredeyse her zaman geçicidir. Bununla birlikte artrit, ciddi şekilde hareketi sınırlandıracak kadar şiddetli olabilir [51].

Artrit genellikle 5 yaşın üstündeki çocuklarda daha sık görülür. Daha çok büyük eklemleri tutar. En sık diz, dirsek, el ve ayak bileği eklemlerini tutar. Kalça ve omuz eklemi ise nadir olarak tutulur. Artrit gezici, asimetrik ve non-süpüratif özelliktedir. Tedavi edilmese bile genellikle birkaç gün veya haftada (en fazla 4 hafta) kendiliğinden sekel bırakmadan düzelir. Uygun doz salisilatlarla çok iyi cevap vermektedir. Uygun doz tedaviye rağmen 48 saate kadar düzelmeyen hastalarda ARA dışındaki diğer tanılar göz önünde bulundurulmalıdır [51].

Poliartrit yerine monoartritin varlığı, ARA tanısını koymayı zorlaştırır ve ikincil ARA profilaksisine olan ihtiyacı belirler. ARA tanısından şüphelenilirse yalnızca tek bir eklem söz konusuysa, NSAİİ tedavisinin başlaması gecikebilir, bu arada analjezi için kullanılan asetaminofenin olumsuz etkisi olduğuna dair kanıt yoktur [51].

Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubunda sadece gezici poliartrit major bulgu iken, orta ve yüksek risk topluluklarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit veya poliartralji major bulgu olarak kabul edilmiştir. Aseptik monoartrit veya poliartralji major bulgu olarak kullanılan hastalarda ayırıcı tanıları ekarte etmek çok önemlidir. Zira artrit bulguları ile gelen çoğu hastada ateş ve ESH yüksekliği de eşlik etmektedir. Bu hastalarda mutlaka geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu bulgusu aranmalıdır. Ancak özellikle yüksek riskli topluluklarda sık streptokok enfeksiyonu nedeniyle ASO yüksek olabileceği, pozitif boğaz kültüründe taşıyıcılık olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda ASO titresine bakılması gerektiği belirtilmektedir. ASO genellikle enfeksiyondan sonra 2-4 haftada en yüksek seviyeye ulaşır bazen 1 yıla kadar yüksek titrede seyredilmektedir. ARA tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda ASO yüksekliğinin tanıda bir önemi yoktur. Ancak düşük saptanması ARA tanısını dışlamak açısından önemlidir. ARA düşünülen hastalarda (Kore hariç) ASO seviyesi düşük saptanmışsa 1-2 hafta sonra tekrarlanmalı ve yüksek veya yükseliyor olması tanı açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir.

Poststreptokoksal reaktif artrit (PSRA) benzer klinik tablo ile gelebilir ve ARA ile karıştırılabilir. PSRA'da artrit, gezici olmayan tarzda, daha çok küçük eklemleri tutar, daha uzun süre eklem bulguları olur ve salisilatlara yanıtı azdır [78]. Ayrıca AHA tarafından 2012'de PSRA düşünülen hastaların kalp tutulumu yoksa sekonder profilaksi başlanıp en az bir yıl takip edilmesi, bir yıl sonrasında kalp tutulumuna göre profilaksinin devamı veya kesilmesini önermiştir [41, 70].

2.5.1.2. Kardit

Kardit artrit sonra en sık görülen ve hastalığın prognozunu belirleyen en önemli major bulgudur. Genel olarak tüm ARA olgularının %50-60'ında kardit görülmesine rağmen, EKO kullanımının yaygınlaşması nedeniyle bu oran artış göstermiştir [79]. Artritin aksine küçük yaşlarda daha sık görülür. Akut dönemde kalp yetmezliği ve kronik dönemde kapak hasarı nedeniyle ARA'nın en ciddi major bulgusudur.

Endokardit (kapak tutulumu-valvulit), en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. En iç tabakada yer alan endokardiyal yapılar tutulduktan sonra miyokard ve perikard tutulumu olur. Endokardit romatizmal karditte her zaman görülürken miyokardit ve/veya perikardit bulunmayabilir [75]. En sık mitral kapak tutulumu olur ve akut dönemde kapak

yetmezliği saptanır. İkinci sıklıkta aort kapak tutulumu gözlenir ve genellikle mitral kapak tutulumu ile beraberdir. Pulmoner kapak, triküspit kapak ve izole aort kapak tutulumu da nadirdir [80].

Valvülit varlığı, mitral veya aort yetersizliğinin EKO ve oskültasyon bulguları ile birlikte belirlenir. Mitral odakta duyulan diyastolik üfürüm olan Carey Coombs üfürümü, sol ventrikül dolumu sırasında mitral kapak boyunca artan kan akışının bir sonucu olarak orta-şiddetli MY'nin bir göstergesidir [51].

ARA'lı hastalarda uykuda ve ateşten bağımsız saptanan sinüs taşikardisi miyokarditin varlığını gösteren erken ve önemli bir bulgudur [81]. Miyokardite bağı kalbin ileti sistemi tutulduğunda, AV bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. Birinci derece AV blok en sık görülen ileti bozukluğu olup, kardit saptanmayan vakalarda minör kriter olarak kabul edilir. İkinci ve 3. derece AV bloklar ise nadir olarak bildirilmiştir [82]. Viral miyokarditte gözlenen hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu romatizmal karditte görülmez [12, 83].

Romatizmal kardit vakalarının %5-10'unda perikard tutulumu görülebilmektedir. Perikardite bağı olarak göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü saptanabilmektedir. Bu bulgulardan frotman olarak tanımlanan inflame perikard yapraklarının oluşturduğu sürtünme sesi perikardit için patognomoniktir. Frotman en iyi oturur pozisyonda midprekordiyal bölgede ve sol 2.-3. interkostal aralıklardan duyulabilmektedir. Efüzyonlu perikardit varlığında sıvı nedeniyle frotman duyulmaz, kalp sesleri derinden gelir. Genellikle perikard tutulumunda sekel görülmez, konstriktif perikardite neden olmaz ancak nadir de olsa tamponad gelişen vakalar bildirilmiştir. Perikarditin EKG bulgusu olarak voltaj düşüklüğü ve ST değişiklikleri de görülebilmektedir [84].

Kardit, klinikte üfürüm ve kalp yetmezliği bulguları ile başvurabilir veya EKO sırasında rastgele saptanabilir. Subklinik kardit ile ilgili çalışmaların incelendiği bir metaanalizde ARA'lı hastalarda %0-53, ortalama %16.8 oranında subklinik kardit saptandığı bildirilmiştir [22].

Kardit uzun süre sinsi bir seyir izleyebileceği gibi tanı konulduğu anda hastalığın ilerlemesi nedeniyle ciddi kapak tutulumları meydana gelmiş olabilir. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında (CRP, ESH) artış, antistreptolizin-O (ASO) düzeyinde yükseklik gibi bulgular kaybolmuştur. Bu durum “sinsi kardit” olarak adlandırılmakta ve tek başına ARA tanısı için yeterli bir majör kriter olarak kabul edilmektedir [85, 86].

Subklinik kardit, oskültasyon bulgularının yokluğunda mitral veya aort yetersizliğini gösteren ekokardiyografi / doppler çalışmaları ile teşhis edilebilir (klinik muayene bulguları olmadığından veya tanınmadığından). Kalp kapaklarındaki hasar ilerleyici ve kronik olabilir ve bu da kalp dekompanseasyonu ile sonuçlanır [51]. Subklinik kardit tanısı konulurken, fizyolojik kapak yetmezliklerinden iyi ayırt edilmesi gerekmektedir [4]. Aksi takdirde yanlışlıkla ARA tanısı alan hasta sayısı artar ve gereksiz profilaksi uygulanmasına neden olur [87]. Yapılan çeşitli çalışmalarda subklinik kardit sıklığı %12-21 arasında bildirilmiştir [86].

ARA öyküsü ile gelen ve ilk bakılan EKO’su normal olan hastalara 1-2 hafta sonrasında kontrol EKO bakılması gerekir. Çünkü kardit bulgusu genellikle ARA başladıktan 1-2 hafta sonrasında gelişir. ARA kardiyak tutulumu; hafif, orta ve ağır kardit olarak derecelendirilmektedir [88].

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

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

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

2.5.1.3. Sydenham koresi

Sydenham koresi, ARA'lı hastalarda %10–15 oranında görülür ve ergen kızlarda daha sıktır [5]. Genellikle iki taraflı, ancak vakaların %15-30'unda tek taraflı (hemikore) görülebilmektedir [90]. Bazal ganglionların, özellikle de kaudat çekirdeğin enflamasyonu nedeniyle meydana geldiği varsayılmaktadır.

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

Klinik bulgular genellikle 2–3 haftada kendiliğinden düzelebilir. Ancak ağır vakalarda klinik bulgular birkaç ay, nadiren de iki yıla kadar sürebilir. Düzeltilen bulguların tekrarlama da ara sıra görülebilir. Akut ARA'nın aksine korede latent periyot uzun sürebilir ve CRP, ESH ve ASO yüksekliği saptanmayabilir. Bu nedenle tek başına major bulgu olarak kabul edilir [50].

Sydenham koreli hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında RKH geliştiği saptanmıştır. Bunun nedeninin kore ile birlikte sessiz kardit olgularının fazla olmasıdır [48].

2.5.1.4. Eritema marginatum

Eritema marginatum genellikle gövdede, kolların ve bacakların iç yüzünde görülen, yüzde görülmeyen; ağrısız, kaşıntısız, kenarları girintili-çıkıntılı, ortası soluk,

basamakla solmayan, pruritik olmayan yaklaşık 2-2.5 cm boyutunda eritemik maküler lezyonlardır [50]. Lezyon aynı zamanda “eritema annüler” olarak da bilinir. Lezyonlar birkaç saat içinde ortaya çıkabilir, kaybolabilir ve yeniden ortaya çıkabilir. Sıcak bir banyo veya duş, onları daha belirgin hale getirebilir [51].

Eritema marjınatum, hastaların %3'ünden daha azında görülür ancak ARA için karakteristik bir döküntüdür [91]. Genellikle ARA sırasında erken ortaya çıkar, ancak bazı durumlarda lezyonlar ilk önce hastalığın geç dönemlerinde veya hatta iyileşme sırasında fark edilir. En sık akut karditli hastalarda görülür ancak kronik karditli hastalarda bildirildiği gibi ARA'nın tek belirtisi olarak da nadiren görülür.

ARA'nın majör bulgusu olmasına rağmen akut glomerülonefrit ve ilaca bağlı döküntü gibi durumlarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz [5].

2.5.1.5. Subkutan nodüller

Subkutan nodüller sert, ağrısız lezyonlardır ve birkaç mm ile 2 cm arasında değişir. Romatoid artrit nodüllerinden daha küçük ve daha kısa ömürlüdürler. ARA ile ilişkili deri altı nodüller genellikle hastalığın ilk haftalarından sonra, şiddetli karditli hastalarda görülür. Nodüller tipik olarak, birkaç hafta boyunca bulunur, ancak nadiren bir aydan daha uzun süre kalırlar. Genellikle sert, ağrısız, mobil, yaklaşık 0.5-2 cm çapında, simetrik nodüllerdir. Nodüllerin sayısı, tek veya birkaç adet olabilir [51]. Hastaların %5'inden azında görülür [92]. Genellikle dirsek, diz, bilek, oksiput, vertebraların spinoz çıkıntıları gibi tendonların ekstensör yüzeylerinde ve kemik çıkıntılarına yakın bölgelerde saptanırlar. ARA'nın majör bulgusu olmasına rağmen diğer bazı romatizmal hastalıklarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz [5].

2.5.2. Minor bulgular

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

Artralji ve ateş ARA'nın nonspesifik klinik bulgularıdır. ARA dışında başka hastalıklarda da görülebilir. Poliartralji orta yüksek riskli topluluklarda artık major kriter olarak kabul edilmektedir [93].

2.5.2.1. Ateş

Ateş erken dönemde görülür ve genellikle 1-2 hafta sürer [3, 92]. Bir önceki Jones kriterlerinde 39°C ve üzeri ateş minör bulgu olarak kabul edilirken, son yayınlanan Jones kriterlerinde düşük riskli topluluklarda ateşin 38.5°C ve üzerinde, orta ve yüksek riskli topluluklarda 38°C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir [4].

2.5.2.2. Artralji

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

2.5.2.3. Akut faz reaktanlarında artış

Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein akut doku inflamasyonunu gösteren laboratuvar bulgusu olarak kullanılır. Bu testler hastalığa özgün olmamakla beraber romatizmal ateşin akut fazında hemen hemen daima yüksektir. Ancak kore saptanan hastalarda genellikle normaldir. Düşük riskli topluluklarda ESH 60 mm/saat üzerinde olması, orta ve yüksek riskli topluluklarda 30 mm/saat üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir [51].

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

2.5.2.4. EKG'de PR uzaması

PR uzaması, Birinci derece AV blok nedeniyle görülmektedir. Yaş ve kalp hızına bağlıdır. Komplike olmayan streptokok enfeksiyonu olan çocukların üçte birinde uzamış PR aralığı olduğuna dikkat etmek önemlidir. ARA'da en sık 1. derece AV blok görülür [51]. Kardit olan vakalarda minör kriter olarak kabul edilmez. Nonspesifik bir bulgudur ve bazı enfeksiyon hastalıklarında da PR süresi uzayabilir [92].

2.5.2.5. Destekleyici bulgular

Destekleyici bulgular, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlayan verilerdir. Pozitif boğaz kültürü, hızlı streptokok antijen testi ve artma eğiliminde olan streptokok antikor (ASO, anti-hyaluronidaz ve anti-DNase B) titreleridir. Bunlardan en az bir tanesi ARA tanısı için gerekmektedir. Boğaz kültüründe GAS'ların üretilmesi ve antistreptokokkal antikor pozitifliği geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir [94].

Tanıda ASO düzeyinin yüksek ya da artma eğiliminde olması anlamlıdır. ASO yüksekliği, antistreptokokkal antikorlar arasında ilk bulunan, en sık kullanılan ve standardize edilen testtir. ARA'lı vakalarda ASO %80–85 oranında yüksek bulunur.

Başlangıçta ASO düzeyi düşük ise 1-2 hafta sonra tekrar bakılabilir. Çünkü GAS kaynaklı boğaz enfeksiyonundan yaklaşık bir hafta sonra ASO yükselmeye başlar, 3-5. Haftalarda en yüksek seviyelere ulaşır ve 6 ay-1 yıl kadar yüksek kalabilir [95]. ASO düzeyinin yüksek bulunması yalnızca geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermektedir [5].

Anti-DNAz B, antistreptokinaz ve antihyaluronidaz testleri de geçirilmiş streptokokkal kanıt olarak kullanılabilir. Bu hastalarda üç antikordan en az birinin yüksek bulunma oranı %95-100'dür. Streptokok antijenlerinin aglütinasyon testi olan Streptozim testi de kullanılmıştır [5].

Boğaz kültüründe streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması altın standarttır. Ancak hastalığın uzun latent dönemi nedeniyle mikroorganizmanın boğaz kültüründe üretilmesi

üçte bir orandadır. Boğaz kültür sonuçlarının akut enfeksiyon ile streptokok taşıyıcılığını ayırt etmek mümkün değildir [96].

2.5.2.6. Ek bulgular

Aile öyküsü: ARA aile öyküsü, açık özelliklerin belirlenmesinde ARA şüphesini arttırmalıdır.

Diğer ek bulgular - ARA hastalarında görülen diğer klinik özellikler; karın ağrısı, prekordiyal ağrı, halsizlik, burun kanaması ve taşikardidir. Laboratuvar bulguları arasında lökositoz ve hafif normokromik normositik anemi vardır [51].

2.5.3. Tanı

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

Tanıda kullanılan Jones Kriterleri en son 2015 yılında revize edildi [51]. ARA insidansının 5-14 yaş arası çocuklarda yılda $\leq 2/100\ 000$ veya tüm yaş gruplarında Romatizmal kalp hastalığı prevalansının $\leq 1/1000$ olduğu bölgeler düşük riskli grup olarak tanımlandı. Bu oranın tersi olan bölgeler orta-yüksek riskli bölgeler olarak tanımlandı [51].

Artrit varsa artralji minör kriter olarak kabul edilmez. Yine kardit varsa PR uzaması minör kriter olarak kabul edilmez. Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtına ilaveten, ilk ARA atağının teşhisi için iki major bulgu veya bir majör+iki minör kriter yeterlidir. Bir kez ARA geçiren hastalarda rekürrens riski normal popülasyona göre daha fazladır ve tekrarlayan ataklarda kalp tutulumu riskini daha da artırmaktadır. Rekürrens ARA tanısında, iki majör, bir majör+iki minör veya üç minör bulgu, rekürren ARA tanısı için yeterlidir. Klinik kardit kanıtı olmasa bile, tüm hastalar kardiyak değerlendirmeden geçmelidir [51].

Düşük risk topluluklarda yanlış pozitif ARA tanısı konmasını ve gereksiz profilaksiyi önlemek için AHA Jones kriterlerinde özgülüğü arttırmaya ve duyarlılığı

azaltmaya yönelik değişiklikler yapmıştır. Orta ve yüksek riskli topluluklarda ise WHO kriterleri duyarlılığın artmasını sağlamaktadır [97, 98]. Mevcut kriterler tam anlamıyla değerlendirilse bile ARA tanısı konulma oranı %78-87 olup, geri kalan hastaların tanı almayabileceği bildirilmiştir [99]. ARA tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ve ayırıcı tanı yapıldıktan sonra başka bir tanı düşünülmeyen şüpheli vakalar ARA olarak takip edilmesi önerilmektedir [100].

2.5.4. Ayırıcı tanı

ARA, multisistemik tutulum göstermesi nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Tanı kriterlerinin güncellenmesindeki amaç; kriterlerin duyarlılığını artırıp, özellikle orta-yüksek riskli toplumlarda gözden kaçan hastaların tanısını koyabilmektir. Çocuklarda ve yetişkinlerde poliartiküler eklem ağrısının yaklaşımı ve ayırıcı tanısı ayrı ayrı tartışılmalıdır. ARA'nın ek belirtileri genellikle diğer şartlarda benzer bulgulardan ayırt edilebilir, ancak ince farklılıklar mevcuttur.

Tablo 4. Akut romatizmal ateş ayırıcı tanı

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

ARA birden fazla organ ve dokuyu tutabilen bir hastalıktır. Bu nedenle ARA tanısı konulurken ayırıcı tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda önemli olan hastalıklar Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5. Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar

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

Tablo 6. Kore ayırıcı tanısı

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

2.6. Tedavi

Akut romatizmal ateş tedavisi antiinflamatuvar tedavi, antibiyotik tedavisi ve kalp yetmezliği yönetiminden oluşmaktadır.

Tedavinin amaçları

Tedavinin dört ana hedefi:

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

2.6.1. Grup A streptokok enfeksiyonunun tedavisi

Grup A streptokok enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi birincil ve ikincil koruma amacıyla uygulanır. Birincil korumanın amacı streptokoklara bağlı enfeksiyonu tedavi etmektir. Boğaz kültürü alındıktan sonra tedaviye başlanması önerilmektedir. AGBHS farenjiti olguların üçte ikisinden fazlası subkliniklidir ve bu nedenle bu hastalara etkili birincil koruma yapılamamaktadır. Kardiyak tutulumu olan hastalarda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu saptanmıştır. Bu tekrarlama riski ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda en yüksek olup zamanla azalmaktadır. Tekrarlayan ARA atakları daha ağır RKH gelişme riskini doğurabilir. İkincil korumada amaç streptokokların yeniden kolonize olmasını ve böylece ARA'nın tekrarlamasını önlemektir [101, 102].

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

2.6.2. Antienflamatuvar tedavi

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

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

Antienflamatuvar salisilat ve steroid tedavilerinin ARA prognozunu değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır [108]. Bu tedavilerin kalp hastalığı insidansını değiştirmediği öne sürülse de özellikle steroid tedavisinin hastalığın seyrinde daha hızlı düzelmeye sağlayarak cerrahi tedavi gereken olgu sayısını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir [107].

Sydenham koresi genellikle kendi kendini sınırlar. Çocuğun eğitim ihtiyacını da içeren psikolojik ve sosyal destek, yönetimin önemli unsurlarıdır [109]. Sessiz bir ortamda dinlenmek, semptomları kötüleştirebilecek stresli faktörleri en aza indirmeye yardımcı olabilir. Semptomatik tedavi hasta ve ailesi için rahatsız edici veya günlük yaşam aktivitelerine müdahale eden veya hastayı tehlikeye sokan semptomları olanlar için ayrılmıştır. En etkili ilaç haloperidoldür. Haloperidol tedavisi alan hastalar ekstrapiramidal yan etki açısından takip edilmelidir. Haloperidol tedavisine 0.5 mg/gün dozunda başlanır, klinik yanıtı göre doz ayarlanır [107].

2.6.3. Endokardit profilaksisi

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

2.6.4. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi

ARA tanısı konulan her hastada yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve AFR'yi normale dönene kadar istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit riski açısından yakından takip edilmelidir [104, 107].

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

2.6.5. Kalp yetmezliği kontrolü

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

2.6.6. Takip

C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) ölçümü, akut hastalık sürecinin izlenmesi için yararlıdır. CRP akut hastalık sürecini izlemek için ESH'dan daha yararlıdır çünkü tipik olarak akut inflamasyon düzeldikten birkaç gün sonra normalleşir. ESH ise geçici bir enflamatuvar uyarandan sonra iki aya kadar yükselebilir. Bununla birlikte, ESH ölçümünün yapılış şekli ve diğer enfeksiyonun nedenlerine duyarlılığı, bu amaç için kullanımını sınırlayabilir[111].

Enflamatuvar belirteçlerin normalleşmesi, düzelmenin bir göstergesidir; tedavideyken belirteçlerin yükselmesi, enfeksiyonun arttığını gösterir. CRP'yi başlangıçta haftada iki kez ve sonra seviyeler normalleşene kadar bir ile iki haftada bir kontrol

ediyoruz. Antienflamatuvar tedaviyi bıraktıktan birkaç hafta sonra elde edilen normal bir sonuç, hastalığın seyrinin tamamlandığını gösterir (kore görülmedikçe) [111].

Eritrosit sedimentasyon hızı; tedavi edilmeyen hastalarda 6–12 hafta yüksek seyredebilmektedir. Antienflamatuvar tedavi ESH'yi düşürürken; anemi, KY gibi durumlar ESH'yi artırır. Tedavinin erken kesilmesi halinde ARA halen aktifse ESH tekrar yükselebileceği için hastalığın seyrini izlemek amacıyla bu laboratuvar testi kullanılabilir. Akut dönemde ESH normal değerlerine ulaşana kadar haftalık takip edilmelidir [96]

2.7. Profilaksi

ARA'nın atak ve tekrarlarının önlenmesi için GAS nedenli tonsillofarenjitin kontrolü sağlanmalıdır. GAS enfeksiyonları için alınacak tedbirler ve korunma yöntemleri primordiyal, primer ve sekonder profilaksi olmak üzere üç başlıkta incelenmektedir [112].

2.7.1. Primordiyal profilaksi

Primordiyal profilaksinin amacı GAS maruziyetinin azaltılmasıdır. Bu maruziyeti önlemek için alınacak tedbirler arasında; sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi ve kalabalık yaşamın azaltılması, hijyene dikkat edilmesi, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi ve GAS için aşı geliştirilmesi bulunmaktadır. Günümüzde streptokok enfeksiyonlarına karşı insanlarda uygulanabilecek bir aşı henüz yoktur [112]. GAS için multivalan, yan etkisi olmayan, tercihen oral veya mukozal aşı geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir [113].

2.7.2. Primer profilaksi

Streptokok farenjitinin hızlı teşhisi, uygun antibiyotik tedavisi, çoğu durumda ARA'yı önler [114]. Bununla birlikte, ARA atağı geçirenlerin üçte biri subklinik streptokok enfeksiyonu geçirmektedir [111]. GAS tonsillofarenjiti başladıktan sonraki dokuz gün içinde tedavi edilmesi ARA gelişimini önlemektedir [34]. Boğaz kültürü sonucu için 24-48 saat antibiyotik başlamadan beklemek ARA riskini arttırmaz. Tedaviye

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

Tablo 7. Akut romatizmal ateş primer profilaksi

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

2.7.3. Sekonder profilaksi

ARA atağı geçirmiş ve daha sonra GAS farenjiti gelişen hastalar tekrarlayan ARA atağı için yüksek risk altındadır. RKH her tekrarda daha şiddetli seyredir. Bu nedenle, RKH şiddetinin ilerlemesini sınırlandırmanın en etkili yöntemi, tekrarlayan GAS farenjitinin önlenmesidir. Akut GAS farenjit epizodlarının tanınması ve tedavisi yerine

sürekli antimikrobiyal profilaksi önerilmektedir. Ayrıca GAS enfeksiyonunun tekrarlayan ARA atağını tetiklemek için semptomatik olması da gerekmez [120]. Sekonder profilaksi olarak; benzatin penisilin G; vücut ağırlığı 27 kg ve altında olan hastalarda 600.000 ünite, 27 kg'ın üzerinde ise 1.200.000 ünite 3-4 haftada bir, tek doz i.m. olarak uygulanmalıdır. AHA tarafından dört haftada bir i.m. enjeksiyon önerilirken, endemilerin görüldüğü ve ARA riskinin yüksek olduğu ülkemiz gibi bölgelerde üç haftada bir penisilin kullanımı gerekmektedir (Tablo 8) [121].

Tablo 8. Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi

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

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

Sekonder profilaksi süresi; (i) kardit geçirmeyenlerde 21 yaşına veya son ataktan beş yıl sonrasına kadar (hangi süre daha uzunsa), (ii) karditi olan ama kalıcı RKH olmayan ARA'lı hastalarda son ataktan 10 yıl sonrasına kadar ya da 25 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa), (iii) kalıcı RKH olan hastalarda ise en az 40 yaşına kadar veya ömür boyu profilaksi uygulanmaktadır (Tablo 9) [75]. Cerrahi kapak değişimi yapılan RKH'lı hastalarda, tekrarlayan ataklarla gelişebilecek olası kapak hasarlarını engelleyebilmek için sekonder profilaksiye devam edilmelidir.

Tablo 9. Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi süreleri

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

2.8. Prognoz

Akut romatizmal ateşte prognozu belirleyen en önemli faktör kalıcı kapak hasarıdır. Hafif derecede kapak hasarı olan hastalarda ilerleyen zamanlarda hasarın gerileme ihtimali yüksektir [123, 124]. Başlangıçta kardit bulgusu olmayan hastaların prognozu çok iyidir ve sekel bırakması beklenmez [123]. EKO’da posterior kapakçıkta prolapsus tespit edilmesi kötü prognoz bulgularından bir tanesidir [125]. Tedaviye uymayan hastalarda ilerleyen zamanlarda ağır RKH tablosu gelişebilir. Kapak replasmanı yapılan hastalarda tromboembolik olaylar, endokardit gibi komplikasyonlar gelişebileceği için sekonder profilaksi almaları oldukça önemlidir [126].

ARA’nın prognozunu etkileyen en önemli faktörler; başlangıç dönemindeki klinik bulgular, akut atağın ciddiyeti ve tekrarlayıcı özellikte olup olmamasıdır. Artrit tedavi edilmese bile birkaç gün ile haftalar içinde düzelir ve kalıcı hasara neden olmaz. Benzer şekilde kore ise 6-7 ay veya daha uzun sürede yavaşça düzelir ve genellikle kalıcı nörolojik sekele neden olmaz. Hastalığın akut döneminde karditi olan vakaların %70’i sekelsiz iyileşmesine rağmen, kardit sekel bırakan tek bulgu olması nedeniyle önem taşımaktadır [75]. Atak sırasında ne kadar ağır kalp tutulumu varsa rezidüel kalp hastalığı görülme olasılığı o kadar fazladır. Akut ARA atağı sırasında karditi olan vakalarda hastalık tekrarladığında, her tekrarda kalıcı kalp hasarı riski artmaktadır.

Hastalığın seyrinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör, tedavi kesildikten iki ay veya daha uzun bir süre sonra yeni bir streptokok enfeksiyonu ile olan ARA tekrarı olarak tanımlanır yani rekürrenslerdir [126]. Geçirilmiş ARA öyküsü olan hastalar GAS ile yeniden enfekte olduklarında tekrar atak geçirmeye yatkındırlar. Rekürrens sıklıkla sekonder profilaksinin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Bir streptokok

epidemisinde ARA olasılığı %3 iken, ikinci bir atak geçirme ihtimali kısa süre önce ARA geçiren hastalarda %65 olur. İlk ataktan 10 yıl sonra bu oran %4 e düşer [124].

2.9. Ekokardiyografi

EKO, kalp hastalıklarının tanı ve izleminde önemli rol oynayan, pahalı olmayan, tekrarlanabilir ve güvenilir noninvazif bir tekniktir. EKO kalp ve kalple ilişkili vasküler yapıların ultrason ile değerlendirmesidir. Ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup; fizyoloji, kardiyak anatomi ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler vermektedir [127].

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

2.10. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, son yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşlenmemiş elektron bulunan atom veya moleküllerdir. Atomlarda bulunan bu elektronlar yörünge adı verilen boşluklarda hareket ederler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar. Serbest radikaller; pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücreleri elemanları olan nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gereklidir. Serbest radikallerin aşırı üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır [128].

Serbest radikaller, hem normal metabolik faaliyetlerin bir yan ürünü olarak, hem de radyasyon, ilaç ve diğer zararlı kimyasalların etkileri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyonları ($O_2\cdot$) ve hidroksil radikali ($\cdot OH$) gibi radikaller metabolizma yan ürünleri olarak meydana gelmektedir. Ayrıca NADPH oksidaz gibi bazı enzimler belli küçük miktarlarda ROS üretirler. Hücre içi ROS'un %90'undan fazlası oksijenli solunum reaksiyonları zincirinde mitokondri iç membranında üretilmektedirler [129].

Serbest radikaller hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşmaktadır. Endojen serbest radikaller mitokondride aerobik solunum sırasında ETZ tarafından katalize edilen oksijenler olarak üretilirler. Endojen serbest radikaller lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Bir diğer endojen kaynak da immun sistem hücreleri tarafından patojenlere yanıt olarak ROS ve oksijen radikalleri üretimidir [130]. Ekzojen serbest radikaller arasında ise parakuat, alloksan gibi kimyasalların etkisi, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği oluşturan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler vardır. Ayrıca nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucu maddeler da serbest radikal oluşumuna neden olan ekzojen kaynaklı etmenlerdir [131].

Serbest radikaller oksidasyon sonucunda oluşur ve organizmada kanser, kalp hastalıkları gibi ciddi hastalıkların başlatıcısıdır Serbest radikaller konusundaki çalışmalar daha çok gıdaların ve farmasötik preparatların antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi üzerine odaklanmıştır. Bu ilgi, esas olarak yaşlanma sürecinde ve birçok hastalığın etyopatogenitesinde ROS kaynaklı hasarlara yönelmiştir. İnsanlarda yaşlanma ve kronik hastalıklar bazı karmaşık biyolojik süreçler sonucunda oluşur. Bu karmaşık süreçleri anlamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür ve bunlar deneysel olarak denenmiştir. Yaşlanmayla ilgili ileri sürülen teoriler son yıllarda moleküler genetikle ve deneysel tekniklerle açıklanmaya başlanmıştır. ROS'un hücrede oluşturduğu zararlar esas olarak, yaşlı hücrelerde telomer erozyonu, DNA mutasyonları ve gen profillerindeki değişimleri kapsamaktadır [129, 131].

2.10.1. Reaktif oksijen türleri (ROS)

Reaktif oksijen türleri (ROS); süperoksit anyonları ($O_2\cdot^-$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), peroksil ($RO_2\cdot$), ve alkoksil (RO) gibi serbest oksijen radikalleri ve reaktif türlerinden oluşan küçük partiküllerdir. Mitokondri, ROS'un ana hücresel kaynağıdır. ROS, enzim aktivitesini ve membran fonksiyonunu tahrip ettiği için çoğu hücre ve doku içindeki proteinler, lipitler ve DNA gibi biyolojik moleküllere geri dönüşü olmayan oksidatif etki oluştururlar [132].

Canlı organizmalarda oluşan en önemli serbest radikaller, oksijen kaynaklı serbest radikallerdir. Reaktif azot türleri (RNS) ise nitrik oksit (NO), peroksinitrit (ONOO⁻), nitrojen dioksit (NO₂) gibi azot içeren oksidanlara denir [133].

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

ROS ve RNS, nörotransmisyon dahil olmak üzere özellikle enflamasyon, malignite, romatoid artrit, nörodejenerasyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi patolojik durumların temelinde yer almaktadır. ROS/RNS vasküler homeostaz ve damar yaralanmasında da kritik bir rol oynar. ROS, Alzheimer hastalığı ve kronik inflamasyonun neden olduğu kanserler dahil olmak üzere insan hastalıklarının gelişiminde anahtar rol oynar. [135-137].

ROS / RNS, atmosfer içinde kirletici olarak bulunur. UV ışığında ışınlama sırasında, X-ışınları ve gama ışınları yoluyla, metal katalizli reaksiyonlar sırasında üretilir. Nötrofiller, esinofiller ve makrofajlar yoluyla mitokondriyal yan ürünler olarak, enflamatuar hücre aktivasyonu ile de üretilir [138].

2.10.2. Serbest radikal çeşitleri

İnsanlarda çok sayıda serbest radikal tespit edilmiştir. Serbest radikallerden biri olan süperoksit, lökositlerde fagositozun bir parçası olarak rol alır [139]. Hidroksil, oksijen bazlı radikallerin en potent olanıdır ve hücrelerin içinde, özellikle de makromoleküllerde bulunur [140]. Hidroksil radikali kısa ömürlü olmasına karşın yıkıcı etkisi en yüksek olan radikaldir. Nitrik oksit, vasküler endotelden vasodilatatör etkiye sahip bir faktör olarak salınır. Ayrıca NO, fagositlerde ve beyinde üretilen ve pek çok temel fizyolojik fonksiyona sahip bir serbest radikaldir [141].

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

- a) DNA' yı tahrip ederler,
- b) Nükleotit yapılı koenzimleri yıkarlar,
- c) Lipit peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunu değiştirirler,
- d) Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasında değişiklikler yaparlar,
- e) Protein ve lipitlerle kovalan bağlantılar yaparlar,
- f) Zar proteinlerinin tahribine, taşıma sistemlerinin bozulmasına neden olurlar,
- g) Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- h) Trombosit agregasyonunu arttırlar,
- i) Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarını bozarlar, hücre ortamının tiol/disulfit oranını değiştirirler,
- j) Hücrenin potasyum kaybını arttırlar
- k) Mukopolisakkaritleri yıkarlar [142, 143].

Süperoksit anyonu (O_2^-): En yaygın ROS'tur. Mitokondride, KVS ve vücudun diğer kısımlarında üretilir [144]. Süperoksit üretiminin çoğundan oksijenin indirgenmesi yoluyla ETZ sorumludur. Bu reaksiyonlar solunum zincirinde meydana gelir [145]. Stres altında *in vivo* olarak açığa çıkan aşırı miktardaki süperoksit, demir içeren moleküllerden serbest demir salınmasına neden olmaktadır [146].

Hidrojen peroksit (H_2O_2): Süperoksit anyonundan üretilir. H_2O_2 oldukça heterojendir ve plazma membranını kolayca geçer. Aminoasit oksidaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler de süperoksit anyonundan hidrojen peroksit üretir. [147].

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

Hidroksil radikali ($\bullet OH$): Hidroksit iyonunun nötr şeklindeki halidir. Yüksek bir reaktiviteye sahiptir, bu da yarı ömrü çok kısa bir *in vivo* radikali olmasına karşın oldukça tehlikeli olmasına neden olur [148].

2.10.3. ROS'un fizyolojik fonksiyonları

Yapılan birçok çalışma, ROS'un yabancı patojenlerin vücuda girmesine karşı savunmada yer aldığını göstermektedir [149]. Patojenleri öldürmek amacıyla, NADPH oksidazın fagositik izoformu yolu ile ROS üreten büyük miktarda aktif nötrofiller ve makrofajlar vardır. Bu büyük ROS üretimiyle birlikte aynı noktada enflamatuvar bir oluşum da gelişir. Çevresel patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak oluşan bu önemli olaya “oksidatif patlama” denir [150, 151]. Ek olarak ROS, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve endotel hücreleri gibi bazı fagositer olmayan hücrelerin, hücre içi sinyal kaskadlarını da düzenlediği kabul edilmektedir. Bu nedenle ROS, kalp ve damar hücrelerinin işleyişinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar [152].

Oksijen homeostazı, kırmızı kan hücresi kütlelerinin sıkı bir şekilde düzenlenmesi ve solunum ventilasyonu ile sağlanır. Oksijen konsantrasyonundaki değişikliklerin, sitokrom dahil, ROS üreten birkaç farklı protein tarafından bağımsız olarak algılandığı öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar, mitokondriyal ROS oranındaki bir değişikliğin, arteriyel kan oksijenindeki değişiklikleri tespit eden karotis cisimcikleri tarafından algılanmasında da rol oynadığını göstermiştir [153].

ROS, diğer işlemlerin yanı sıra embriyogenez, hücre büyümesi, farklılaşma, yara onarımında önemli bir rol oynayan bir mekanizma ile hücre adhezyonunda da rol oynar. Hücre adhezyon moleküllerinin bakteri lipopolisakaritleri, TNF, İnterlökin-1A ve İnterlökin-1B gibi çeşitli sitokinler tarafından uyarılır. Lökositlerin endotel hücrelere yapışması, ROS tarafından da indüklenir [154].

2.10.4. ROS tayini

Serbest oksijen radikalleri kısa ömürlü olmalarından dolayı laboratuvarında tespit edilmeleri de çok zordur. Sıvı / gaz kromatografisi ve kolorimetrik inceleme yöntemleriyle ölçülebilir. ROS tespit yöntemlerinin doğrudan yolları hidrojen peroksit ve hidroksil radikalini ölçer.

ROS'un doğrudan ölçülmesi yerine ROS'un neden olduğu hasarı ölçmek daha mantıklıdır. Çünkü üretilen ROS'un genel miktarından daha önemli olan ROS'un yol açtığı tehlikeli durumudur. Lipit, protein ve DNA'daki oksidatif hasarı tespit etmek ve

ölçmek için yöntemler geliştirilmiştir. İlke, ROS tarafından verilen hasarın ürünlerini ölçmektir. Ayrıca ROS'un yüksek konsantrasyonu antioksidan seviyeyi düşürerek oksidatif stres düzeyinde artışa neden olmaktadır [155].

2.11. Oksidatif Stres (OS)

Oksidatif stres terimi oksidanların ve antioksidanların hücresele seviyeleri arasındaki dengesizlik durumunu açıklamak için kullanılır [156]. Çevresel toksisitenin çok aşamalı bir karsinojenik sürece bağlanmasında önemli bir bileşendir. Ayrıca kanser gelişimi gibi çok aşamalı bir süreç ile (tek bir hücre içinde meydana gelen üç aşama; başlangıç, yükselme ve ilerleme), birden fazla etkinliğin kümülatif etkisiyle karakterize edilir [135].

Oksidatif stres, normal hücresele süreçlerden kaynaklanan ve insan vücudunda ortaya çıkan bir durumdur. Normal olarak ROS ve antioksidan üretimi arasındaki metabolizmada bir denge vardır. ROS'un üretimi normal fizyolojik seviyeleri aşabilir ve bu durum hücresele hasara neden olarak doğal yapının bozulmasına yol açabilir [157, 158].

Oksidatif strese iç ve dış kaynaklar neden olabilir. İç kaynaklar arasında enzimatik eylemler, hücresele ve metabolik süreçler üreten oksijen radikalleri bulunur. Havadaki kirleticiler, radyasyon ve bazı gıdaların tüketimi oksidatif stresin başlıca kaynakları arasındadır. OS, metabolizmanın antioksidan savunmasının üstesinden gelebileceği eşiği geçtiğinde, hücresele yapılarıdaki lipidler ve proteinler oksitlenir, bu da işlevselliklerini ve katılabildikleri reaksiyonları değiştirerek sıklıkla hücre veya doku hasarına yol açar. Oksidatif hasar ayrıca hücrenin nükleik asitlerine de zarar verebilir [159].

Serbest radikallerin sebep olduğu hücre hasarının, yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların (başta ateroskleroz, katarakt, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, immün sistem bozuklukları ve kanser oluşumu) progresyonunda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Oksidatif stres, hemen hemen 50 kadar hastalık patogeneziyle ilişkilendirilmiştir [16].

Enfeksiyonlar, travma, bazı toksinler çeşitli dokularda kısa süreli OS'a neden olur. Bu dokular hasar gördüğü zaman radikal üretimine katkıda bulunan ksantin oksidaz, lipojenaz, siklooksijenaz üretir. Ayrıca fagositleri aktive ederek daha fazla Fe ve Cu iyonunun dolaşıma girmesine neden olurlar ve ETZ'yi bozarlar. Bu etkiler uzun süre devam ettiğinde, ROS antioksidan dengeyi kaybeder. Bu da çeşitli kanser türlerinin gelişmesine neden olabildiği gibi mevcut kanserin kolayca yayılmasına da neden olabilir. Ayrıca, ROS; diabetes mellitus, parkinson hastalığı gibi yaşa bağlı çeşitli hastalıklar arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [160].

2.11.1. Lipid peroksidasyonu (MDA)'nın tanımı ve önemi

Serbest radikallerin seviyeleri arttığında ve hücrelerin antioksidan kapasitesini geçtiği zaman lipid peroksidasyonu oluşur. Lipit hidroperoksinin aldehitlere ve diğer karbonil bileşimlerine dönüşümü lipid peroksidasyonunu sonlandırır. Bu bileşimlerden biri MDA'dır ve lipid peroksidasyonunun seviyelerini tespit etmek için sıklıkla MDA kullanılır [161].

Lipid peroksidasyonu hücre hasarında OS ve serbest radikallere bağlı olarak özellikle mikrozomlarda, mitokondri ve endoplazmik retikulumda patogenezin en önemli aktörüdür [162, 163]. Oksidatif stresten doğrudan veya dolaylı olarak sorumlu olan tüm faktörler bağışıklık sistemi savunma mekanizmasına katılır. Mikrozomlarda, endoplazmik retikulum ve mitokondride lipid peroksidasyonunda hücre ve doku yollarının birçoğunun zarar görmesi serbest radikallere ve oksidatif strese neden olur [157].

Aşırı ROS üretiminin önemli sonucu lipid peroksidasyondur. MDA, serbest radikaller tarafından gerçekleştirilen çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve bir oksidatif hasar belirteçidir. Aldehit yapılı bileşimler uzun bir yaşam süresine sahiptir, bu nedenle lipid peroksidasyonunun etkileri kan, organ ve dokularda belirebilir [164].

Oksijenin doymamış lipitler ile peroksidasyonu çok çeşitli oksidasyon ürünleri üretir. Lipit peroksidasyonunun başlıca ürünü lipid hidroperoksittir (LOOH). Serum lipid peroksidasyonu (MDA) kolorimetrik tiyobarbitürik asit (TBA) metodu ile belirlenir.

2.11.2. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar

Serbest radikaller özellikle süperoksit anyon radikali, hidroksil radikali, alkilperoksil gibi radikaller geniş bir yelpazedeki hastalıkların patogenezinde rol alır. Bunlar lipit peroksidasyonunun güçlü başlatıcılarıdır. Lipit peroksidasyonu başlatıldığında, sonlandırma ürünleri üretilinceye kadar zincir reaksiyonların yayılımı gerçekleşir. Bu nedenle, MDA, 4-hidroksi-2-nonenol (4-HNE) gibi son lipit peroksidasyon ürünleri biyolojik sistemlerde birikir. DNA bazları ROS oksidasyonuna karşı çok hassastır ve DNA bazlarının *in vivo* saptanabilir oksidasyon ürünü 8-hidroksi-2-deoksiguanozindir. DNA bazlarının oksidasyonu hem nükleer hem de mitokondriyal DNA'da mutasyon ve delesyona neden olabilir. Mitokondriyal DNA, ROS kaynağına yakınlığı ve nükleer DNA ile karşılaştırıldığında yetersiz onarım kapasitesinden dolayı özellikle oksidatif hasara meyillidir. Bu oksidatif modifikasyonlar, önemli fizyolojik etkiye sahip olabilen çeşitli protein tiplerinde fonksiyonel değişikliklere yol açar. Benzer şekilde, transkripsiyon faktörlerinin redoks modülasyonu, spesifik DNA bağlama aktivitelerinde artış veya azalışa neden olur, böylece gen ekspresyonunu modifiye eder [165].

Oksidasyon, inflamasyon teorisi ile uyumlu olarak, yaşlanmada önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, azalmış NADPH oksidaz, oksidatif stresin indüklenmesine yol açabileceği ortaya konmuştur. Bu oksidatif hareket, duyarlılaştırılmış hayvanlarda allerjik enflamasyonun gelişmesinden sorumludur. Tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve IL-6 olarak adlandırılan proinflamatuvar sitokinlerle birlikte IL-8 üretiminin de tetiklenmesi vardır. Bağışıklık durumu doğrudan hastalık üretim süreci ile etkileşime girer. Fiziksel ve psikolojik stresörlerin rolü, çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonların oluşumuna katkıda bulunur. Hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık tepkileri, değiştirilmiş IFN- γ sekresyonundan, CD14'ün varlığından, akut faz proteinlerinin üretilmesinden ve TNF- α 'nin uyarılmasından etkilenir. Ölümcül viral hastalıklar hücrel hasara neden olan ciddi oksidatif stres üretir [165].

Kronik inflamasyon, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu da epigenetik değişikliklere, genomik istikrarsızlığa ve DNA

mutasyonlarına neden olur. Dolayısıyla, tümörün ortaya çıkmasına ve ilerlemesine yol açar [144].

Günümüzde romatoid artrit, kalp-damar hastalıkları, kanser vb. gibi yaşa bağlı kronik hastalıklarda ve bunlarla ilişkili mortalite ve morbiditede bir artış görülmektedir. Diyabet gibi bazı metabolik hastalıklar da artmış bir lipoperoksidasyon düzeyi ile ilişkilidir. Dokularda üretilen reaktif oksijen ajanı, lipitlere, nükleik asitlere ve proteinler gibi makromoleküllere doğrudan zarar verebilir [166].

Oksidatif stres, ailesel hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ile de ilişkilendirilmiştir [167]. Deri, OS'un üstesinden gelmek için bir antioksidan sistemine sahip olduğu halde oksidatif hasara, immüno toksisiteye, erken cilt yaşlanmasına, deri kanserine yol açan UV ışınlarına ve diğer oksidan ajanlara (sigara dumanı v.b.) maruz kalır [168].

2.11.3. Oksidatif DNA hasarı

ROS yüksek konsantrasyonlarda hücre yapılarına, nükleik asitlere, lipitlere ve proteinlere zarar verebilir [151]. Hidroksil radikalının, DNA molekülünün tüm bileşenleri ile reaksiyona girdiği hem pürin hem de pirimidin bazlarına ve ayrıca deoksiriboz omurgasına zarar verdiği bilinmektedir. Bu oksidatif hasar olay sonrası meydana gelen kalıcı genetik materyal modifikasyonu romatoid artrit etyopatogenezinde ve yaşlanmada yer alan ilk adımı temsil eder.

Mitokondri, hücre tarafından tüketilen oksijenin yaklaşık % 85 ila % 90'ını oluşturan oksijen metabolizmasının ana bölgesi olduğu için benzersiz bir organeldir. Mitokondri sürekli olarak oksijeni metabolize eder ve böylece bir yan ürün olarak ROS üretir. Bu organellerin hücre yaşamı için gerekli olan kendi ROS temizleme mekanizmaları vardır. Bununla birlikte, mitokondrinin temizleme kapasitesinden daha yüksek bir oranda ROS ürettiği ve tüketilen oksijenin yaklaşık %1 ila 3'ünün tamamlanmamış metabolizması ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Tamamlanmamış oksijen metabolizmasının yan ürünleri süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalidir ($\bullet OH$). Süperoksit oluşumu, serbest bir elektronun moleküler oksijene transferi yoluyla gerçekleşir. Bu reaksiyon, iç mitokondri zarında bulunan ETZ'nin belirli bölgelerinde meydana gelir. ETZ kompleksleri I (NADH dehidrojenaz) ve III

(ubisemiquinone), hidrojen peroksit üretmek için mitokondriyal manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) tarafından temizlenen süperoksitin çoğunu üretir.

2.11.4. Oksidatif hasarın proteinlere etkisi

Proteinler, geçiş metalleri bulunmadığı sürece hidrojen peroksit ve basit oksidanların zararlarına karşı dayanıklıdır. Proteinlere metal katalizli hasar, oksidatif bölünme, histidin kalıntılarının kaybı, bitirosin çapraz bağları, karbonil gruplarının girişini ve protein merkezli alkil (R•), alkoksil (RO•) ve alkilperoksil (ROO•) radikallerin oluşumunu içerir [169]. Metal ile indüklenen protein denatürasyonu üzerine yapılan çalışmalar, protein oksitlendiğinde bozulmanın meydana geldiğine işaret eder [170].

Metal iyon katalizli reaksiyonların biyolojik önemi, (i) proteinlerin oksidatif değişimi, onları en çok bilinen proteazlar ve özellikle memelilerden alınan sitozolik mutalitik proteinazlar tarafından bozulmasını işaretler. (ii) protein oksidasyonu; etkin olmayan katalitik ve daha az etkin, ısıya maruz kalmış enzim yapılarının hücre havuzuna önemli ölçüde yardımcı olur. Bu da; yaş, OS ve erken yaşlanma hastalıkları (progeria, werner sendromu), kas distrofisi, romatoid artrit, kronik alkol toksisitesi, pulmoner amfizem, iskemi reperfüzyon tarafından tetiklenen doku zedelenmeleri dahil çeşitli patolojik durumlara neden olur [170].

2.12. Antioksidanlar

Antioksidanlar, canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi oksidasyona maruz kalabilecek materyallerin oksidasyonunu önleyen, bu zararlı maddelerin etkisini azaltan ya da geciktirebilen faktörlerdir. Bu olaya da antioksidan savunma sistemi denilmektedir. Antioksidanlar sıklıkla intrasellüler bazen de ekstrasellüler olabilmektedirler. Enzimatik ve non-enzimatik olarak iki kategori altında toplanırlar. Enzimatik antioksidanlar; SOD, CAT, GSHPx, non-enzimatik antioksidanlar ise vitamin E, vitamin C, vitamin A, selenyum, transferrin ve laktoferrindir [143, 171].

Antioksidanların, ROS'a karşı vücut savunma sisteminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [172]. Başka bir deyişle antioksidan, oksitlenebilir bir substrat ile

karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda bu substratın oksidasyonunu büyük ölçüde geciktiren veya engelleyen herhangi bir maddedir [173].

Antioksidanlar, küçük konsantrasyonlarda bile oksidasyon sürecini inhibe edebilir. Bu nedenle vücut içinde çok sayıda fizyolojik role sahiptir. Bitki materyalinin antioksidan bileşenleri, radikal temizleyicileri görevi görür ve radikallerin daha az reaktif türe dönüşmesine yardımcı olur. Sebze, meyve ve çay gibi diyet kaynaklarında çeşitli serbest radikal temizleyici antioksidanlar keşfedilmiştir. Antioksidan içerikli malzemenin yemeklerde olması daha mantıklıdır. Bitkilerin tüm elementlerinde bitkisel antioksidanlar bulunur [165].

Beslenme antioksidanları ateroskerozu geciktirebilir ve bunu birkaç farklı mekanizma ile yapabilir. Yiyecek ve içeceklerde bulunan antioksidanlar, endojen antioksidan savunmaları indükleyerek oksidatif hasara karşı hücrel ve doku koruması sağlar. Endojen antioksidanlar antioksidan savunma sistemini indükleyerek, sinyal nakil yolları, özellikle Nrf2 transkripsiyon faktörü ve elektofil yanıt elemanı (örneğin Nrf2 transkripsiyon faktörü) ile elektrot katalizörlü süreçlerini sürekli hale getirir [174, 175]

Antioksidan sisteminin işlevi, OS boyunca toksik radikalleri temizlemektir. Gıdalarda bulunan antioksidan bileşiklerin alımı, sağlık için önemli bir koruma faktörüdür. Flavonoidleri, fenoller ve karotenoidleri içeren birkaç fitokimyasal bileşen sınıfına ait bileşiklerin, plazma içindeki O_2 ve OH^- veya lipid peroksil radikal (LOO^-) gibi serbest radikalleri temizlediği kabul edilmektedir. Gıda antioksidanlarının uygun tüketimi ve bunların insan vücudundaki etkileri bazı bileşikler için en iyi şekilde tarif edilmiştir [176, 177].

Organizmanın antioksidan kapasitesini aşan aşırı ROS artımı durumları, iltihaplanma, romatoid artrit, diyabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli patofizyolojik işlemlere yol açar. Dolayısıyla, antioksidan takviyeleri veya antioksidan içeren gıdalar, insan vücudunun oksidatif hasarı azaltmasına yardımcı olmak için kullanılabilir [178].

Antioksidanlar, gıdaların oksidatif bozulmasına karşı koruma sağlamak için gıda katkı maddeleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle, antioksidanlar gıda endüstrisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Tatları iyileştirmek için farklı yiyecek

türlerinde kullanılan baharatlar, eski zamanlardan beri, antioksidan özellikleri ile iyi bilinmektedir [178, 179].

Bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitolüen (BHT) ve tertbutilhidrokinon (TBHQ) gibi sentetik antioksidanlar, gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılır. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda BHA ve BHT'nin, romatoid artrit, karaciğer hasarı ve karsinogenezden sorumlu olduğu iddia edilmektedir. Bu nedenle, doğal kaynaklı daha etkili antioksidanların geliştirilmesi ve kullanılması istenmektedir [180].

2.13. Antioksidan Enzim Savunma Sistemleri

Oksidasyon yaşam için hayati öneme sahiptir, ancak ROS'un aşırı artışı zararlıdır ve bunun dengelenmesi gerekir. Bu nedenle, insan vücudu riskli ROS'un etkisine karşı korunmalıdır. Antioksidan koruma sistemi çok sayıda mekanizma ile çalışarak ROS'un zararlı etkisini inhibe eder.

Antioksidanlar farklı mekanizmalarla oksidanları etkisizleştirirler.

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

Bu antioksidan etkiler hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır [166, 181, 182].

Belirli bir düzeye kadar olan oksidan molekül artışı, vücutta var olan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Sağlıklı bir organizmada oksidanlar ile antioksidanlar bir denge içindedir [143].

Serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengenin, prooksidan ve oksidan maddelerin lehine kayması oksidatif stresin gelişmesine yol açar. OS doku hasarına yol açarak kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumların gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir [183, 184].

2.13.1. Endojen (doğal) antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayan endojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere 2 gruba ayrılır.

a) Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar

- Selenyum bağımlı Glutatyon Peroksidaz (GSHPx)
- Katalaz (CAT)
- Süperoksit Dismutaz (SOD)
- Glutatyon S-Transferaz (GSHST)
- Glutatyon Redüktaz (GSHR)

b) Enzimatik olmayan (nonenzimatik) endojen antioksidanlar

- GSH
- Melatonin
- Miyoglobin ve Hemoglobin
- Sistein

Endojen antioksidan kategorisinde yer alan SOD, GSHPx ve CAT gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme özelliğine sahiptirler. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırabildiği gibi, bir hücrel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler [185].

Mitokondriler ROS üretiminin yoğun olduğu alanlardır. Mitokondri matriksinde ve intermembran alanda antioksidanlar da bol miktarda bulunur [186].

Vücut, diyet antioksidanlarına benzer olarak, serbest radikaller tarafından tetiklenen hücre zararını önleyebilecek çok sayıda endojen savunma mekanizmaları geliştirmiştir. SOD, GSHPx ve CAT içeren antioksidan enzimler oksidatif ara maddeleri metabolize eder. Bu enzimler optimum katalitik aktivite için Fe, Zn, Cu, manganlı selenyum içeren mikro besin kofaktörü gerektirir. Bu minerallerden fakir bir diyet alımının, antioksidan koruma mekanizmalarının olumsuz etkilendiği belirtilmiştir [187, 188].

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

Ürik asit, fizyolojik koşullarda singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi reaktif bileşikleri baskılar. Ayrıca peroksit kaynaklı lipit peroksidasyonuna karşı koruyucudur [189].

Tablo 10. Enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar	Enzimatik olmayan antioksidanlar
<ul style="list-style-type: none">• Süperoksit dismutaz (SOD)• Katalaz (CAT)• Glutasyon peroksidaz (GSHPx)• Glutasyon S transferaz (GSHST)• Glutasyon redüktaz (GSHR)	<ul style="list-style-type: none">• Vitaminler (α-tokoferol, askorbik asit, karotenoidler)• Glutasyon (GSH)• Eser elementler (selenyum, bakır mangan ve çinko)• Konezim Q, diter polifenol• Diğerleri, ürik asit, flavonoid, melatonin

2.13.2. Eksojen antioksidanlar

a) Vitamin olan Eksojen Antioksidanlar

- Vitamin A
- Vitamin C
- Vitamin E

b) Gıdalarda Bulunan Eksojen Antioksidanlar

- Bütillenmiş hidroksianizol (BHA)

- Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- Tersiyer bütül hidroksikinon (TBHQ)
- Sodyum benzoat
- Propilgalat

c) İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar

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

Birçok çalışma, antioksidanların, vücudun toksik serbest radikalleri yok etme yeteneğini arttırdığını ortaya koymuştur. Böylece oksidatif hasarı geciktirerek kanseri ve kardiyovasküler hastalıkları da önleyebileceği öne sürülmüştür. Gözlem çalışmaları, antioksidan yönünden zengin sebze ve meyve gibi yüksek diyetler, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalması ile ilişkilidir [190].

Antioksidanlar arasında oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, A vitamini, ürik asit, bilirubin, polifenoller, metallotionin, poliaminler, melatonin, NADPH, koenzim Q-10, ubikuinol, flavonoidler, fitoostrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, resveratrol, nitroksidler gibi bileşiklerdir [191, 192]. Ayrıca Se, Cu, Mn ve Zn gibi mineraller de koruyucu antioksidan enzimlerin yapıları ve katalitik aktiviteleri için gereklidir [185].

C vitamini

C vitamini suda eriyen vitaminlerdendir. Yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunur. İnce bağırsaktan kolayca emilir. Isıtılmaya dayanıksız olup dondurulmaya ise dayanıklıdır. C vitamini organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Güçlü indirgeyici

aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit anyonu ($O_2\cdot^-$) ve hidroksil radikali ($\cdot OH$) ile kolayca reaksiyona girerek serbest radikalleri temizler [181, 193].

Karotenoidler (β -karoten, Likopen)

Karotenoidler, genelde sarı, turuncu renkli bileşikler olup bazı bakteriler ve alglerde, çoğunlukla da bitkilerde bulunan pigmentlerdir. İnsan ve hayvanlar karotenoid biyosentezini gerçekleştiremedikleri için bu bileşikleri diyetle almak zorundadırlar. Karotenoidler organizmada, triplet uyarıcıların zararlı etkilerini baskılama, singlet oksijeni baskılama ve bazı oksijen radikallerini temizleme gibi koruyucu etkilere sahiptir [194].

E vitamini

E vitamini yağda çözünen vitaminler içerisinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle membranlardaki lipoproteinleri, fosfolipidleri ve çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak antioksidan etki gösterir. α -Tokoferol, vitamin E türevleri içerisinde en aktif bileşik olup, peroksil radikalini temizleyerek lipit peroksidasyonunu engeller [195, 196].

2.14. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemi

2.14.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ve önemi

Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksiti hidrojen peroksite dönüştürür. Süperoksit dismutaz en önemli antioksidan enzimlerden biridir. Çok sayıda hücrel sinyal iletim yolu içeren sayısız fonksiyonla biyolojik homeostazı sürdürmek için gereklidir. Elektronları süperoksit moleküller ile protonlar arasında taşır. Ayrıca redoks-aktif metalloproteinleri birbirine bağlar. SOD izoformları Mn, Fe, Cu ve Ni içeren aktif konumdaki redox metale göre sınıflandırılmıştır [197]. SOD enzimleri kofaktör olarak içerdiği metal iyonuna göre 3 grupta toplanırlar. Bunların tümü aynı reaksiyonu katalizler. Demir içeren ve Mn içeren enzimleri prokaryotlarda görülür. Hem Cu hem de Zn içeren enzimler ise ökaryotlarda görülür [198].

Süperoksit radikalleri, mitokondride ER, ETZ gibi hücre içinde çeşitli yerlerde ve bunların tümü iyonlaştırıcı radyasyondan sonra ROS'un yapımına katkıda bulunan NOX ve XO gibi çeşitli enzimatik kaynaklarda üretilir. Mitokondriyi ROS/RNS'den koruyan birçok antioksidan enzim arasında mangan-süperoksit dismutaz (Mn-SOD) temel süpürücü enzim olarak davranır [199].

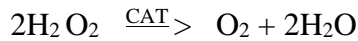


Hücre içi ve hücre dışı ortamda bulunan SOD, OS'in olumsuz etkilerini azaltmada çok önemlidir [200]. SOD; romatoid artrit, alzheimer, parkinson hastalığının yanı sıra diğer birçok önemli hastalığın önlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. SOD ile katalize edilen cevap son derece hızlıdır. Normal hücrelerde ve dokularda yeterli miktarda SOD bulunması, süperoksit anyonunun konsantrasyonunu düşük seviyede tutar [201].

2.14.2. Katalaz (CAT) enzimi ve önemi

Katalaz enzimi temel olarak peroksizomlarda bulunur. Tetramerik sert porfin protein olan katalaz H_2O_2 'nin bir mol H_2O ve yarım mol O_2 'ye dismutasyonunu katalizler. CAT, her biri bir heme prostetik grup içeren 4 özdeş alt birimden oluşmaktadır. Katalaz, hücreleri içinde meydana gelen hidrojen peroksitten korur [202-204].

Katalaz enzimi, H_2O_2 'yi detoksifiye eder. Katalaz'ın oksidatif stresle karşı tolerans kazanması, hücre yanıtında önemli bir rol oynar [205].



Katalazlar her yerde bulunan enzimlerdir. Çok sayıda dizi grubundan oluşan, farklı hem proteaz gruplarının çeşitliliğine dayanan üç ana grupta düzenlenir. Ayrıca hem içeren protein grubu, kloroperoksidaz, bitki peroksidazları, miyogloblin ve katalatik aktiviteden oluşur [206].

Katalaz aktivitesinin azalması, tümör hücrelerindeki DNA hasarına ve/veya hücre ölümüne sebep olarak H_2O_2 'nin birikmesine yol açar. Tümör hücrelerindeki azalan katalaz ve H_2O_2 'nin artan üretimi ve azalan detoksifikasyonu bazı sonuçlar elde edilmiştir, aynı zamanda tümör büyümesini ve gelişimini düzenleyen durumlar ortaya

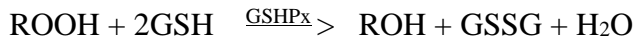
konulmuştur. Hidroperoksitler ve H₂O₂'de DNA hasarını arttırabilirler. Her iki durumda da, MnSOD'un yüksek miktarıyla azalmış katalaz, hücre transformasyonuna ve kansere yol açmaya uygun bir durum oluşturur. Özellikle mutasyonların sıklığına duyarlı olan intraselüler antiapoptotik ortama neden olabilir [207].

2.14.3. Glutasyon peroksidaz enzimi (GSHPx) ve önemi

Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu sitozolik bir enzimdir. GSHPx eritrositlerde OS'a karşı en etkili antioksidandır ve fagositik hücrelerde de bazı önemli fonksiyonlarda bulunur [208].

Glutasyon peroksidaz, endotel hücrelerinde ve özellikle akciğerde en etkili enzimdir. Enzim aktivitesinin %60-75'i hücre sitoplazmasında bulunmaktadır. %25-40'ı ise mitokondride saptanmıştır. GSHPx, intraselüler mesafede lipitleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Bu sebeple bu enzim, hücrenin yapısını ve fonksiyonunu korumaktadır [209, 210].

Bu enzimin substratı küçük molekül ağırlıklı bir tiyol bileşiği olan GSH'dır. Glutasyon, f-glutamil sisteinil glisin'den oluşmuş bir tripeptiddir. Serbest glutasyonun büyük çoğunluğu GSH şeklinde bulunur, az bir kısmı ise okside glutasyon (GSSG) halindedir. GSHPx, aşırı H₂O₂ varlığında GSH'ın GSSG'ye oksidasyonunu katalize eder ve bu arada H₂O₂'yi de suya dönüştürerek detoksifiye eder [193, 211].



Glutasyon peroksidaz enzimi, H₂O₂ ve lipit peroksitlerinin detoksifikasyonunu katalizler. Böylece membran lipitleri ve hemoglobini peroksitlerin oksidasyonundan korur. GSHPx, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda da rol almaktadır. Memeli hücrelerinde biyolojik membranların peroksidatif hasarına karşı en hayati savunma sağlayan antioksidan enzim sistemidir. Glutasyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz birlikte hücreyi peroksidan moleküllerden korumayı amaçlayan ortaklaşa bir sistem oluşturur [212].

2.15. Enzimatik Olmayan Antioksidan Savunma Sistemi

2.15.1. Redükte glutasyon (GSH) ve önemi

Redükte glutasyon sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalarda hücre sitozolünde bulunan GSH (γ -glutamylcysteineylglycine), aynı zamanda en bol bulunan intrasellüler tiyoldür [213]. GSH'nin γ -glutamyl bağı ve sülfhidril (-SH) grubu olmak üzere yapısal iki karakteristik özelliği vardır. GSH, ksenobiyotik bileşiklerin detoksifikasyonunda, ROS'a ve serbest radikallere karşı antioksidan olarak çok yönlü fizyolojik işleviyle bilinir.

GSH ökaryotik hücrelerin içinde bulunarak hücre içi konsantrasyonunu arttıran çok fonksiyonlu bir substrattır. Hücrenin majör tiyol-disülfür redoksudur. GSH majör bir hidrofilik antioksidandır, hücrenin sitozol, çekirdek ve mitokondrisinde bulunur [214].

Hücre içi ortamın en önemli antioksidan moleküllerinden olan redükte glutasyonun antioksidan savunma sisteminde görev alması dışında ksenobiyotiklerin detoksifiye edilmesi, aminoasitlerin transportu, proteinlerdeki sülfidril gruplarının redükte halde tutulması ve bazı enzimatik reaksiyonlarda koenzim görevi görmesi gibi birçok fonksiyonu vardır. GSHPx enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonla redükte formdaki glutasyon hidrojen peroksit veya lipid peroksitlerle reaksiyona girerek bu moleküllerin detoksifikasyonunda rol alır ve sonrasında kendisi başka bir glutasyon molekülüyle disülfid köprüsü oluşturarak okside glutasyon (GSSG) formuna dönüşür. Hücre içerisinde serbest radikallerin detoksifikasyonunun sürdürülmesi için okside glutasyonun redükte formuna geri dönüştürülmesi gerekir. NADPH'nin kullanıldığı bir reaksiyonla okside glutasyon, glutasyon redüktaz enzimi ile tekrar redükte glutasyon formuna çevrilir [215]. Bu reaksiyonlarda hücre GSH içeriğini daha fazla koruyamazsa hücre ölümü gerçekleşebilir [216].

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, Mayıs 2016 ile Kasım 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Çocuk ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, 2015 Modifiye Jones Kriterleri'ne göre (Tablo 3) ARA tanısı alan 5-18 yaş arasındaki 68 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak, benzer yaş ve cinsiyette, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne üfürüm ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve yapılan değerlendirme sonucu tamamen sağlıklı olan toplam 68 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her iki grupta MDA, SOD, CAT, GSH ve GSHPx aktiviteleri ölçüldü. Ayrıca ARA'lı hastalardan hemogram, ESH, CRP, ASO, boğaz kültürü, biyokimyasal tetkiklerden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz (CK), kreatinin, Na, K, Cl, üre, ürik asit ve glukoz değerlerine bakıldı. Her iki grubun istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basıncına, kalp hızına ve istirahat halindeki 12 kanallı elektrokardiyogramlarına bakıldı. Bütün vakaların boy ve vücut ağırlıklarına bakıldı. Çalışma grubunun ekokardiyografik incelemesi ARA tanısı aldığı gün, tedavi başlamadan önce aynı kardiyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi.

3.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi Vivid 6S (GE-Vingmed Ultrason AS, Horten, Norveç) ve 3S-RS (3.5 Mhz) ultrason cihazı kullanılarak sol yan dekübit ve sırt üstü pozisyonda çekildi. Tüm ekokardiyografik veriler için üç ardışık ölçüm ortalaması alındı. Görüntüler 2D, M-mod ve Doppler EKO teknikleri kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden elde edildi. M- mod EKO Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleriyle yapıldı [217]. Parasternal uzun eksen de diastol sonunda, sol ventrikül diastolik (LVedD), interventriküler septum çapı (IVSD) ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVpWD) ölçüldü. Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVesD) sistol sonunda ölçüldü. EKO, deneyimli ve tek pediatrik kardiyolojist tarafından yapıldı.

3.2. Yöntem

Biyokimyasal parametreler; serum örnekleriyle belirlendi. Çalışmada denek olarak seçilen sağlıklı ve hasta bireylerden 3'er ml usulüne uygun venöz kan alınarak 5000 rpm/dk da yaklaşık 10 dakika santrifüj edildi ve böylece serumlar ayrıştırıldı. Çalışmaya dahil edilen ARA'lı hastalardan alınan kan örneklerinin santrifüj işlemiyle ayrıştırılan serumlarda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve malondialdehit asit (MDA) düzeyleri tayin edildi.

3.3. Analiz Metodları

3.3.1. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini

Süperoksit dismutaz aktivitesi, Sun ve ark. tarafından önerilen yöntem kullanılarak yapıldı [218]. Oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin ($O_2^{\cdot-}$) H_2O_2 ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz (XOD) kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, nitro blue tetrazolium (N.B.T) ile meydana getirdiği mavi renkli formazan boyasının 560 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin (OD) okunması esasına dayanmaktadır. Örnekte bulunan SOD, süperoksit radikallerini ortamdaki uzaklaştırarak formazan reaksiyonunu inhibe eder. SOD'nin bir ünitesi deneme koşulları altında N.B.T indirgenme hızının %50 inhibisyonudur.

-Manuel Yöntem

Reaktif çözeltisinin hazırlanışı:

1. 0.3 mM Ksantin: 4.56 mg ksantin (Sigma X7375) önce birkaç damla 1N NaOH de çözüldü ve 100 ml bidistile suda çözüldü.
2. 0.6 mM EDTA: 4.46 mg EDTA 20 ml bidistile suda çözüldü.
3. 150 mg/L NBT: 12.3 mg NBT (Sigma N6876) 100 ml bidistile suda çözüldü.
4. 400 mM Na_2CO_3 : 2.544 g Na_2CO_3 60 ml bidistile suda çözüldü.

5. Sığır serum albümin (1g/L): 12 mg BSA (Sigma A2153) 12 ml bidistile suda çözüldü.

Reaktif çözeltinin hazırlanışı: 40 ml ksantin çözeltisi, 20 ml EDTA çözeltisi, 20 ml NBT çözeltisi, 12 ml Na₂CO₃ çözeltisi, 6 ml BSA'yı karıştırıldı.

- Ksantin oksidaz (167 u/L)(Sigma X1875) enziminden 16 µl alınıp, 1 ml 2 M (NH₄)₂SO₄ da çözüldü.
- 2M (NH₄)₂SO₄: 2.643 g (NH₄)₂SO₄ 10 ml'ye saf su ile tamamlandı (+4 °C'de muhafaza edildi).
- 0,8 mM CuCl₂.2H₂O 13.6 mg CuCl₂.2H₂O hazırlandı, 100 ml'ye saf su ile tamamlandı.

Tablo 11. SOD aktivitesi tayin yöntemi

	Kör	Örnek
Reaktif	1.425 µl	1.425 µl
Örnek	-	50 µl
Bidistile	100 µl	-
Ksantin oksidaz	25 µl	25 µl
25°C'de oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi		
CuCl ₂	50 µl	50 µl

Tablo 11'de belirtildiği gibi pipetlemeler yapıldıktan sonra, kör ve örnek tüpleri 560 nm'de bidistile suya karşı okundu.

Aktivite Hesabı:

$$\% \text{ inhibisyon} = [(Kör OD - Numune OD) / Kör OD] \times 100$$

1 Ünite SOD: NBT redüksiyonunu %50 inhibe eden enzim aktivitesidir.

$$\text{Aktivite} = (\% \text{ inhibisyon}) / (50 \times 0.1). \text{ Aktivite; U/ml cinsinden hesaplandı.}$$

3.3.2. Katalaz (CAT) aktivitesi tayini

Hidrojen peroksidin substrat olarak kullanılan bu çalışmada Aeibi yöntemine göre katalaz aktivitesi belirlendi [219]. Aktivite şu şekilde yapıldı önce iki tüp alındı, kör tüpüne 1.4 ml 30 mM'lık H₂O₂ ilave edildi ve üzerine 0.1 ml fosfat tamponu eklendi.

Numune tüpüne ise 1.4 ml 30 mM'lık H₂O₂ ilave edildi. Üzerine 0.1 ml enzim eklenerek vortexle karıştırıldı. 30 saniye aralıklarla iki defa 240 nm'de absorbanlar okundu ve böylece aktivite tayin edildi.

Kullanılan çözeltiler:

1. 30 mM H₂O₂'nin hazırlanışı: 10 ml bidistile suyun içine, % 30'lik H₂O₂'den 34 µl alınarak konuldu (% 35'lik H₂O₂'den 25,8 µl alınarak konuldu).

2. 50 mM Fosfat Tamponunun hazırlanışı: 6.81 g KH₂PO₄ ve 7.1 g Na₂HPO₄ bidistile suda çözülerek, tamponun pH'ı 1N NaOH ile 7.4'e ayarlandı ve hacim 1 litreye tamamlandı.

Aktivite Hesabı:

$E.Ü. = (2,3 / \Delta x) \times [(\log A_1 / \log A_2)]$ Aktivite; U/L cinsinden hesaplandı.

$\Delta x = 30$ saniye

2,3= 1 µmol H₂O₂'nin 1 cm'lik ışık yolunda verdiği optik dansite

3.3.3. Redükte glutatyon (GSH) tayini

İndirgenmiş glutatyon (GSH), eritrositte bulunan sülfidril gruplarının DTNB (5',5'-(2-ditiobis nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüldü. EDTA'lı kanlarda indirgenmiş glutatyon seviyesi ölçümü, 24 saat içerisinde, spektrofotometrede 412 nm'de gerçekleştirildi [220].

Kullanılan çözeltiler:

1. Fosfat tamponu: 0.3 M disodyum fosfat bidistile su ile hazırlandı.

2. Ellman's ayıracı: %1 sodyum sitrat, 100 ml'ye bidistile su içinde eritildi. İçerisine 40 mg DTNB (5',5'-(2-ditiobis nitrobenzoik asit) eklendi.

GSH tayin yöntemi: 200 µl serum üzerine 800 µl fosfat tamponu eklendi. 412 nm'de ilk absorbans (OD₁) kaydedildi. Aynı tübe 100 µl Ellman's ayıracı ilave edildi, 2. absorbans (OD₂) kaydedildi.

Hesaplama: Glutasyon derişimi mmol/g protein biriminden hesaplandı.

$$C / 1000 = (OD_2 - OD_1) / 13600 \times E_1 \times 5/2 \times 1/2$$

13600: GSH ile DTNB etkileşimi sırasında oluşan sarı rengin molar ekstinksiyon katsayısı.

E₁: Eni 6 nm'den büyük olan bant kullanılırsa hem ışık yolu hem de bant genişliği farklarını düzelten bir türev ekstrinksiyon katsayısı kullanılır. Bizim kullandığımız bantın eni 2 nm'dir. Hesaplamalarda E₁=1 olarak alındı.

1000: mmol'e dönüşüm katsayısı.

C: mmol / glutasyon (mg/dl)

OD₁: DTNB ilave edilmeden önce 412 nm dalga boyunda ölçülecek optik dansite.

OD₂: DTNB ilave edildikten sonra 412 nm dalga boyunda ölçülecek optik dansite

3.3.4. Glutasyon peroksidaz (GSHPx) aktivitesi tayini

Glutasyon peroksidaz aktivitesi belirlenmesi için Beutler'in tayin yöntemi uygulandı [221]. Bu metodun prensibi redükte glutasyonun hidrojen peroksitle reaksiyonu sonucu okside glutatona yükseltgenmesini katalizleyen glutasyon peroksidazın (glutasyon: H₂O₂ oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9) aktivitesinin okside glutasyonun (GSSG), NADPH varlığında glutasyon redüktaz (GSHR) enzimi tarafından GSH'a indirgenmesi, NADPH 'daki azalmasının 340 nm' de takip edilmesi esasına dayanır.

-Manuel Yöntem

Kullanılan Çözeltiler:

6. Fosfat tamponu; 3.402 g KH₂PO₄ tartıldı, 100 ml deiyonize suda çözüldü, pH 1N KOH ile 7.0 a ayarlanıp hacim deiyonize su ile 250 ml ye tamamlandı.
7. 0.2 M EDTA; 0.37 g EDTA 5 ml deiyonize suda çözüldü.
8. 10 mM H₂O₂; 8.59 µl orijinal (% 35 w/w) şişeden alınıp 10 ml fosfat tamponunda çözüldü.
9. 0.4 M Na- azid; 0.026 g Na- azid 1ml deiyonize suda çözüldü.
10. 2 mM NADPH; 0.017 g NADPH (Sigma N7505) 10 ml deiyonize suda çözüldü. Günlük olarak hazırlandı.
11. 0.1 M GSH; 0.03 g GSH 1ml deiyonize suda çözüldü. Günlük olarak hazırlandı.
12. 10 U/ ml GR; 100 µl GR 10 ml deiyonize suda çözüldü.

Deneyin yapılışı: Tüpler Tablo 12’de belirtildiği gibi pipetlendi.

Tablo 12. Glutasyon peroksidaz aktivitesi tayini

	Kör (µl)	Örnek (µl)
Fosfat tamponu	-	100
GSH	-	10
EDTA	-	20
GR	-	100
Na-azid	-	10
NADPH	-	100
Numune	-	50
Bidistile su	640	630
Tüpler vortekslendi, 37°C’de 10 dakika inkübe edildi.		
H ₂ O ₂	-	10
340 nm’de absorbanlar okundu	-	

Glutasyon peroksidaz aktivitesi (U / ml) = $(\Delta OD / t) \times [(Vt) / (6,22 \times Vö)]$

Glutasyon peroksidaz aktivitesi U/ ml olarak belirlendi.

0. , 2,5., 5. dakikalarda 340 nm’de spektrofotometrede okumalar yapıldı.

- ΔOD : Zamana göre absorbans değişimi
t : Zaman
Vt : Toplam reaksiyon hacmi (ml)
Vö : Örnek hacmi (ml)
6,22 : 1 nmol NADPH'ın 1 cm'lik ışık yolunda verdiği optik dansisite

3.3.5. Malondialdehit (MDA) düzeyi tayini

Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit, tiobarbitirik asit ile renkli forma girmesi sonucu ölçüldü [222].

Kullanılan çözeltiler:

- 1) 0.1 M EDTA çözeltisi (Etilen diamin tetra asetik asit disodyum): 37.224 gr EDTA-Na₂H₂O 1 litre bidistile suda eritildi.
- 2) %88'lik BHT çözeltisi (Bütil hidroksi toluen): 0.220 gr BHT, 25 ml saf alkolde çözüldü.
- 3) 0.05 N NaOH çözeltisi (Sodyum hidroksit): 2 gr NaOH, 1 lt bidistile suda eritildi.
- 4) %1'lik TBA çözeltisi (Tiobarbitürik asit): 1 gr TBA 100 ml'ye 0.05 N NaOH ile tamamlandı.
- 5) %30'luk TCA çözeltisi (trikloroasetik asit): 30 gr TCA, 100 ml distile suda eritildi.
- 6) Fosfat Tamponu: 8.1 gr NaCl, 2.302 gr Na₂HPO₄, 0.194 gr NaH₂PO₄ bidistile suda eritilerek 1 lt'ye tamalandı. pH'sı 1N NaOH ile 7.4'e ayarlandı.

Deneyin yapılışı:

Bir tüpe serumdan 200 µl alındı. Üzerine 800 µl fosfat tamponu ve 25 µl BHT çözeltisi ve 500 µl % 30' luk TCA eklendi. Tüpler vortekste karıştırıldı, kapakları kapatıldıktan sonra 2 saat buz banyosunda tutuldu. Tüpler oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra, tüplerin kapakları çıkartıldıktan sonra, 15 dk 2000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüjden elde edilen süpernatantın (süzüntünün) 1 ml'si alınarak başka tüplere aktarıldı. 1 ml'si alınan süzüntülerin üzerine 75 µl EDTA, 25 µl TBA eklendi. Tüpler

vortekste karıştırıldı ve 15 dk (70°C) sıcak su banyosunda tutuldu. Sonra oda ısısına getirilerek 532 nm’de UV/Vis spektrofotometrede absorbansları okundu.

Malondialdehit düzeyi hesaplaması: $C= F \times 6.41 \times A$

C=Konsantrasyon

F=Seyreltme faktörü

A=Absorbans

Düzy hesapı; $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı.

Çalışma için 27.09.2018 tarihli ve 2018/11 numaralı karar ile etik kuruldan onay alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve hasta velilerinden ayrıntılı onam alındı.

3.4. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama ve Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanan durumlarda T-Test, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. Farklı biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için gruplar arasında normal dağılım koşulu sağlanan durumlarda Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Spearman’s rank korelasyon katsayısı hesaplandı. Buna ilaveten, hasta grubunu kontrol grubundan ayırmadaki performanslarını değerlendirmede ROC eğrisi analizi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı 19.0 (SPSS Inc, Chicago, III, USA) kullanıldı.

4. BULGULAR

Hasta grubu yaş ortalaması 12.2 ± 3.2 iken kontrol grubunda ortalama yaş 11.8 ± 3.5 olup gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Hasta grubunda hastaların en küçüğü 5 yaş, en büyüğü ise 17 yaşındaydı. Hasta grubunun %20'si 5-9 yaş, %56'sı 10-15 yaş arası ve %24'ü 15 yaş üstü idi. Boy, vücut ağırlığı, SKB, DKB ve KTA açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Hasta grubunun 37'si kız (%54.4) ve 31'i (%45.6) erkekti. Kontrol grubunun ise 35'i (%51.4) kız ve 33'ü (%48.6) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

	Hasta (n=68) Ort. \pm SS	Kontrol (n=68) Ort. \pm SS	P
Yaş (yıl)	12.2 \pm 3.2	11.8 \pm 3.5	0.529
Boy (cm)	143.2 \pm 16.2	142.2 \pm 16.2	0.701
VA (kg)	40.1 \pm 12.9	38.7 \pm 13.2	0.496
SKB (mmHg)	113.5 \pm 9.6	110.2 \pm 10.3	0.105
DKB (mmHg)	72.5 \pm 6.3	72.5 \pm 6.7	0.885
KTA (atım/dk)	89.9 \pm 17.1	94.4 \pm 20.1	0.267

Hasta grubunun eklem şikayetlerine bakıldığında; 68 vakanın 64'ünde (%94.1) eklem bulguları mevcuttu. Bunların 47'si poliartrit (%73.4), 14'i poliartralji (%21.9) ve 3 hasta da monoartrit (%4.7) şeklinde idi. En sık tutulan eklemler sırasıyla diz, dirsek ve ayak bileği eklemleriydi. En az tutulan eklem omuz eklemiydi. Eklem ağrıları gezici ve asimetrik şekildeydi (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunda eklem tutulum şekli ve dağılımı

Eklem	Monoartrit	Poliartrit	Monoartralji	Poliartralji
Diz (n)	2	49		28
Ayak bileği (n)	1	40		22
Kalça eklemi (n)		17	3	11
El bileği (n)		19		
Dirsek eklemi (n)				6
Omuz eklemi (n)		2		2

Kardit, artrit sonra en sık görülen majör jones kriteri bulgusuydu. 68 hastanın 48'inde (%70.6) kardit saptandı. Bu 48 hastanın 4'ünde (%5.9) eklem bulguları olmaksızın izole kardit mevcuttu. 44 (%64.7) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği

mevcuttu. Karditli hastaların 23'ü (%47.9) hafif kardit, 10'u (%33.3) orta kardit ve 9'u (%18.7) ağır kardit idi (Tablo 15).

Tablo 15. Kardit saptanan hastalarda kardit tipleri

	Hafif	Orta	Ağır
İzole kardit (n=4)	1	1	2
Artrit+Kardit (n=44)	22	15	7

Kardit saptanan toplam 48 olguda en sık mitral kapak tutulumu gözlemlendi. 45 (%93.8) hastada mitral yetersizlik saptandı. İkinci sıklıkta olan aort kapak tutulumu 25 (%52.1) hastada gözlemlendi. 21 (%43.8) hastada mitral ve aort kapak tutulumu birlikteliği belirlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Kardit saptanan hastalarda kapak tutulum dereceleri

	1. derece	2. derece	3. derece
Mitral kapak (n)	18	19	7
Aort kapak (n)	20	4	2

Eritema marginatum sadece 1 (%1.5) hastada saptandı. Subkutan nodülü olan hasta yoktu. Hasta grubundaki 2 hastada sydenham koresi mevcuttu, bu hastalar akut dönemde olmadığı düşünülerek çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grubu minör kriterler açısından değerlendirildiğinde; 68 hastanın 64'ünde (%94.1) akut faz reaktanları (ESH >30 mm/saat ve/veya CRP>3 mg/dL) yüksek saptandı. CRP 62 (%91.2) hastada, ESH ise 61 (%90) hastada yüksek saptandı. AFR yüksekliği olmayan 3 hastanın takiplerinde ESH ve CRP değerlerinde yükseklik saptandı. Ateş şikayeti olan 49 (%72.1) hasta vardı. 3 (%4,4) hastada ise monoartralji vardı. Hasta grubunun EKG değerlendirilmesinde, 18 (%26.4) hastada 1. derece AV blok, 2 (%2.9) hastada sinüs bradikardisi tespit edildi. 2. ve 3. derece AV blok görülmedi.

Destekleyici bulgular açısından bakıldığında; 68 hasta grubunun 67'sinde (%99) ASO yüksekliği görüldü. 68 hastanın 18'inden alınan boğaz kültüründe 4 (%22.2) hastada AGBHS ürettiği saptandı.

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında; WBC değeri üst sınırdı idi ($11\pm 4.13 \times 10^3/uL$), ASO değeri ortalaması ($1259\pm 1315 IU/L$), ESH ortalaması ($64.3\pm 32 mm/h$) ve CRP ortalaması ($76.8\pm 66.9 mg/dL$) yüksek düzeydeydi (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunun laboratuvar değerleri

	Min.	Maks.	Ort. ± SS
WBC (10 ³ /uL)	5.3	25.9	11 ±4.13
Hgb (g/dL)	8.9	15.3	12.4±1.3
Platelet (10 ³ /uL)	207	760	384.1±123.2
Nötrofil (10 ³ /uL)	1.5	18.6	8.6±8.9
ASO (IU/L)	91	8200	1259±1315
CRP (mg/dL)	3	291	76.8±66.9
ESH (mm/h)	5	136	64.3±32
Glukoz (mg/dl)	56	151	98.9±15.6
Üre (mg/dL)	10	79	23.4±10
BUN (mg/dL)	4.6	36.9	11±4.7
Kreatin (mg/dL)	0.4	1.3	0.6±0.1
Ürik asit (mg/dL)	1	7.5	4±1.3
AST (U/L)	7	45	21.5±7
ALT (U/L)	8	91	19±15.6
Na (meq/L)	131	143	136.6±2.6
K (meq/L)	3.4	6.1	4.3±0.5
Cl (meq/L)	96	135	105±5.2
CK (U/L)	11	609	82.1±98.2

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grupta lökosit, hemoglobin, platelet, nötrofil, glukoz, üre, BUN, kreatin, ürik asit, AST, ALT, Na, K, Cl ve CK açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 17). Kardit + artritli grupta ASO ve ESH değeri sadece artriti olan gruba göre daha yüksek düzeyde olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). CRP ise sadece artriti olan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Sadece artrit ile kardit + artrit grubu laboratuvar değerleri

	Artrit (n=20) (Ort. ± SS)	Kardit + Artrit (n=48) (Ort. ± SS)	P
WBC (10 ³ /uL)	10.5 ± 3.8	11.2±4.3	0.623
Hb (g/dL)	12.7±1	12.3±1.4	0.181
Platelet (10 ³ /uL)	357.3±113.4	395.3±126.4	0.250
Nötrofil (10 ³ /uL)	7.2±3.6	9.2±10.2	0.563
ASO (IU/L)	964.4±760	1382 ± 1476	0.250
CRP (mg/dL)	80.4±63	75.3±69.1	0.775
ESH (mm/h)	62±33.4	65.2±32	0.99
Glukoz (mg/dl)	100.05±12.59	98.3±16.87	0.678
Üre (mg/dL)	21.8±5.79	24,02±11,35	0.769
BUN (mg/dL)	10.42±2.74	11.22±5.30	0.939
Kreatin (mg/dL)	0.59±0.09	0.62±0.14	0.432
Ürik asit (mg/dL)	4.08±1.71	3.98±1.09	0.822
AST (U/L)	22.85±6.86	20.96±7.001	0.214
ALT (U/L)	22.75±19.85	17.33±13.36	0.219
Na (meq/L)	136.48±2.15	136.71±2.79	0.929
K (meq/L)	4.34±0.61	4.23±0.41	0.794
Cl (meq/L)	104.47±2.44	104.67±6.02	0.622
CK (U/L)	59.70±25.61	90.37±113.36	0.608

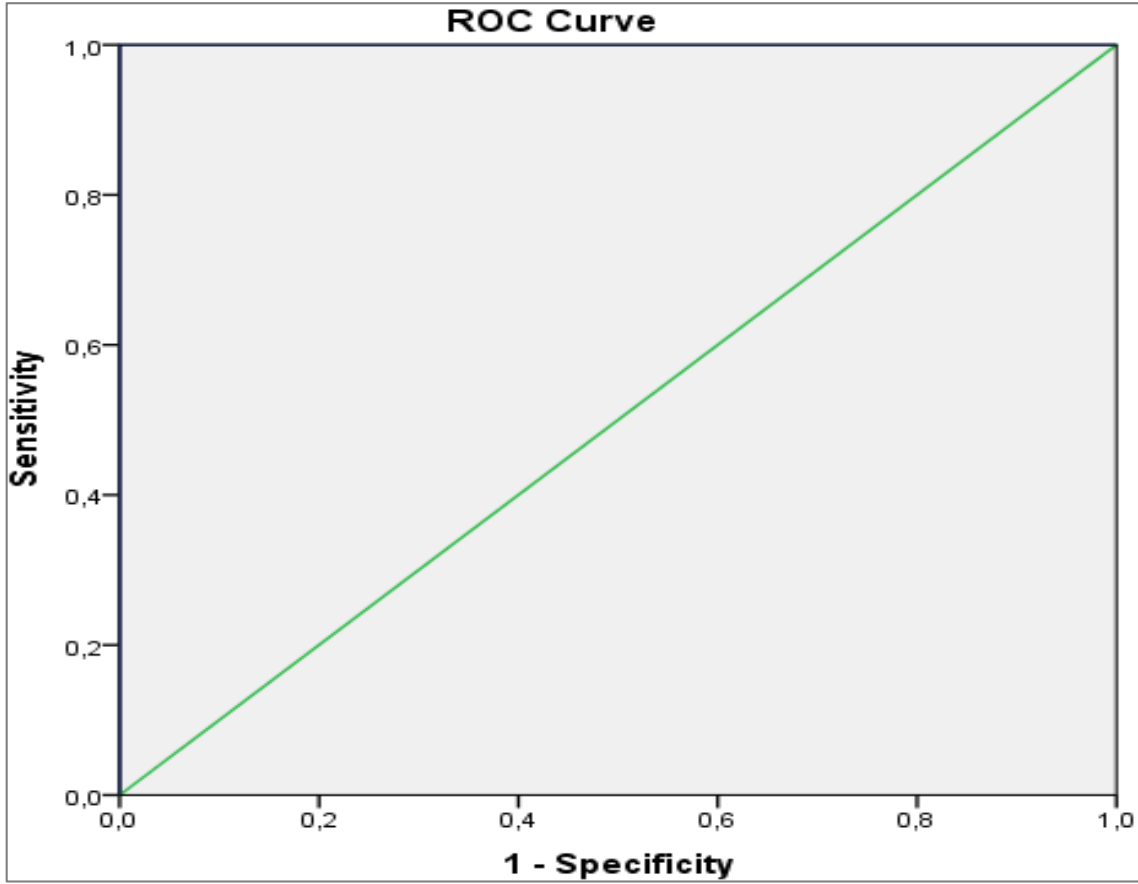
Grupların oksidan ve antioksidan değerlerine bakıldığında; MDA hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0.001). GSHPx, CAT, SOD ve GSH ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (p=0.001) (Tablo 19).

Tablo 19. Grupların oksidan ve antioksidan aktivite değerleri.

	Hasta (n=68) (Ort.± SS)	Kontrol (n=68) (Ort.± SS)	P
MDA (nmol/ml)	6.485±0.082	2.83±0.123	0.001
GSHPx (U/ml)	0.084±0.053	0.288±0.006	0.001
CAT (U/ml)	0.076±0.0007	0.258±0.064	0.001
SOD (U/ml)	28.785±3.951	68.342±1.64	0.001
GSH (mg/ml)	0.055±0.0023	0.192±0.005	0.001

Tanı testi olarak sürekli değişkenlerin performansını belirlemek üzere, bir kesim noktası olarak, hasta ve sağlam bireyleri ayırmada kullanılan yaygın yöntemlerden birisi de ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisidir. ROC eğrisi, sürekli değişkenin ölçülen değerlerini (sırası ile) kesim noktası (cut-off) olarak, duyarlılık (sensitivity) değerlerinin Y ekseninde, özgüllük (specificity) değerlerinin ise X ekseninde işaretlenmesi ile elde edilen eğridir. Eğri altında kalan toplam alan “1” dir. Eğri altındaki alanın 0.50 olması, özelliğin ayırıcı gücünün olmadığını, “1” olması ise ayırıcı gücünün

%100 olduğunu gösterir. ROC eğrisi, testin doğruluğunu tek bir sayısal değerle özetler (Şekil 4).



Şekil 4. MDA için ROC eğrisi (nmol/ml).

Çalışmamızda ROC eğrisi analiz sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubunu ayırmada; eğri altında kalan alan MDA için 1.000 ± 0.001 olarak bulundu. MDA için kesim (cut-off) değeri 4.7105 (duyarlılık %100, özgüllük %100) olarak saptandı. Çalışmada MDA'nın hasta ve kontrol gruplarını birbirinden ayırmadaki ayırıcı gücünün oldukça yüksek olduğu ve buna göre de hastaları kontrol grubundan ayırmada destekleyici "tanı testi" olarak kullanılabilceği söylenebilir (Tablo 20).

Tablo 20. ROC eğrisi analizi özet tablosu

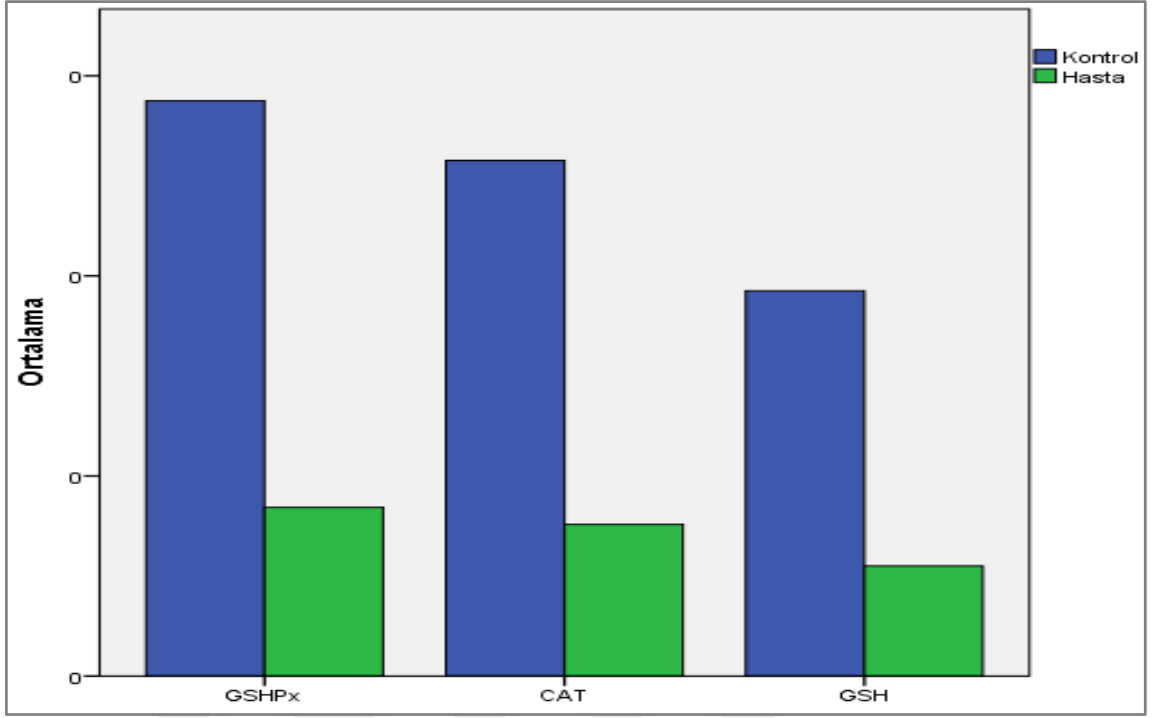
	Gruplar	Kesim (cut-off) değeri	Eğri Altında kalan Alan	St. Hata	Duyarlılık	Özgüllük	p
MDA (nmol/ml)	Hasta-kontrol	4.7105	1.000	0.001	1.000	1.000	0.001

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında MDA, GSHPx, CAT, SOD ve GSH aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

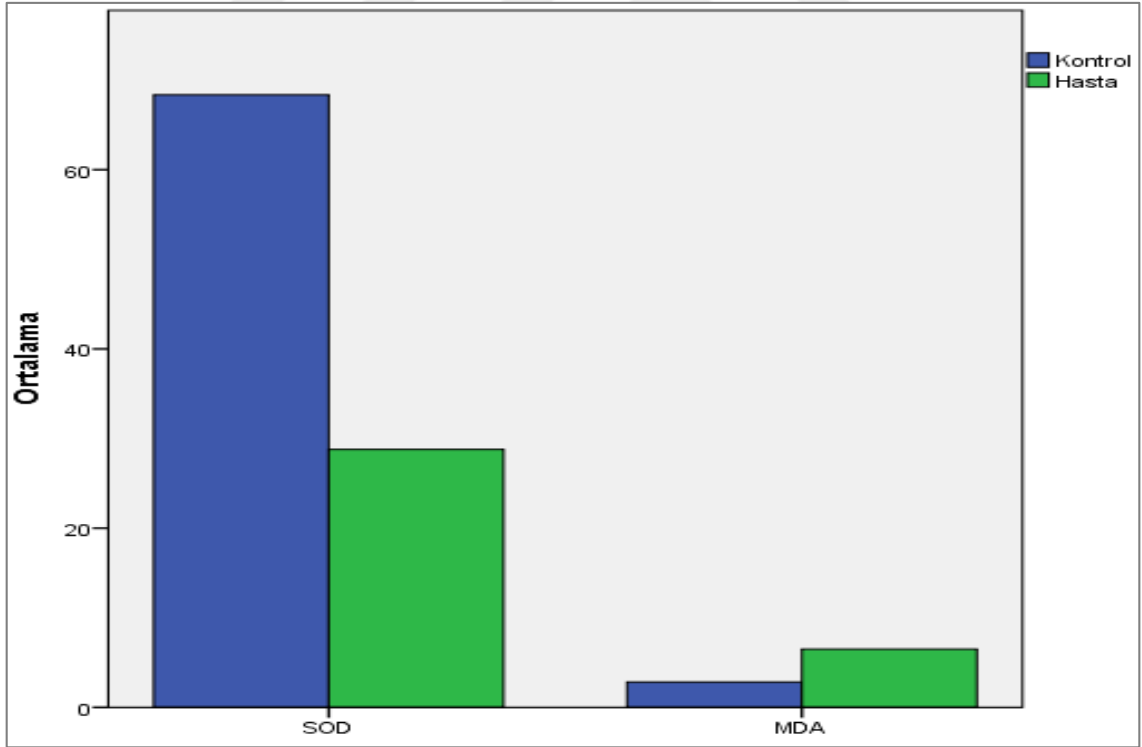
Tablo 21. Sadece artrit ile kardit + artrit grubu oksidan ve antioksidan aktivite değerleri.

	Artrit (n=20) (Ort. ± SS)	Kardit + Artrit (n=48) (Ort.± SS)	P
MDA (nmol/ml)	6.489±0.083	6.482±0.082	0.734
GSHPx (U/ml)	0.099±0.053	0.078±0.052	0.134
CAT (U/ml)	0.076±0.0006	0.076±0.0007	0.842
SOD (U/ml)	27.81±2.651	29.192±4.34	0.190
GSH (mg/ml)	0.055±0.0024	0.055±0.002	0.835

Parametreler arasındaki korelasyona bakıldığında; CAT ile GSHPx arasında orta düzeyde ($r=0.359$, $p=0.003$), MDA ile GSH arasında düşük düzeyde ve pozitif yönde ($r=+0.247$, $p=0.042$), GSHPx ile ESH arasında düşük düzeyde ($r=-0.276$, $p=0.022$), GSHPx ile CK arasında orta düzeyde ($r=-0.325$, $p=0.049$), SOD ile ürik asit arasında orta düzeyde negatif yönde ($r=-0.352$, $p=0.022$) anlamlı korelasyon saptandı. MDA ile CRP, ASO ve ESH arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).



Şekil 5. GSHPx, CAT, GSH aktiviteleri.



Şekil 6. SOD, MDA aktiviteleri.

Tablo 22. Hasta grubunda korelasyon katsayıları

	GSHPx (U/ml)	CAT (U/ml)	SOD (U/ml)	MDA (nmol/ml)	GSH (mg/ml)
GSHPx (U/ml)	1				
CAT (U/ml)	0.359**	1			
SOD (U/ml)	-0.228	-0.113	1		
MDA (nmol/ml)	0.216	0.237	-0.061	1	
GSH (mg/ml)	-0.143	-0.024	0.107	0.247*	1
WBC (10 ³ /uL)	-0.095	0.084	0.138	-0.141	0.069
Hb (g/dL)	-0.069	-0.132	0.118	-0.012	0.059
Platelet (10 ³ /uL)	-0.051	-0.02	-0.102	-0.035	0.058
Nötrofil (10 ³ /uL)	-0.16	-0.145	0.035	-0.146	0.078
ASO (IU/L)	0.186	0.012	-0.13	-0.039	-0.049
CRP (mg/dL)	0.055	-0.005	-0.208	0.054	0.042
ESH (mm/h)	-0.276*	-0.203	0.014	-0.146	-0.045
Glukoz (mg/dl)	-0.03	-0.02	0.14	0.019	-0.071
Üre (mg/dL)	-0.054	0.115	0.028	0.008	-0.07
BUN (mg/dL)	-0.05	0.11	0.038	0.011	-0.063
Cr (mg/dL)	0.051	-0.025	-0.068	0.122	-0.086
Ürik asit (mg/dL)	-0.037	-0.084	-0.352*	0.132	-0.203
AST (U/L)	0.011	0.044	0.079	0.14	0.036
ALT (U/L)	0.108	0.113	-0.048	-0.027	0.093
Na (meq/L)	-0.031	0.025	-0.195	0.146	-0.095
K (meq/L)	0.141	0.075	-0.135	0.047	-0.035
Cl (meq/L)	0.167	0.11	-0.132	-0.096	0.031
CK (U/L)	-0.325*	-0.073	0.176	-0.214	-0.079

**Korelasyon 0.01 düzeyinde önemlidir.

* Korelasyon 0.05 düzeyinde önemlidir.

Hasta grubunun transtorasik ekokardiyografik değerlendirmesinde; LVedD, LVesD, LVpww ve IVSedD kardit + artrit birlikteliği olan grupta sadece artriti olan gruba göre anlamlı yüksek saptandı (p<0.05) (Tablo 23).

Tablo 23. Sadece artrit ile kardit + artrit grubunun ekokardiyografik parametreleri

	Artrit (n=20) (Ort. ± SS)	Kardit + Artrit (n=48) (Ort. ± SS)	P
LVedD (mm)	26.8±18.4	40.52±10.48	0,001
LVesD (mm)	16.75±11.72	25.21±6.95	0,009
LVpww (mm)	3.24±2.33	5.26±1.75	0,001
IVSedD (mm)	3.6±2.32	5.24±1.59	0,001

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş, çocukluk çağında kazanılmış kalp hastalıklarının en sık nedenidir. A grubu beta hemolitik streptokok romatolojik suşlarının sebep olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişir. Çok sayıda sistemi etkileyerek önemli oranda mortalite ve morbiditeye yol açan romatizmal kalp hastalığıdır. Hastalıkta kalp, beyin, eklem(ler), deri, deri altı bağ dokusu ve damarlar etkilenir. Konnektif dokunun kollajen liflerinde hasar meydana gelmektedir. Özellikle kalp kapakçıklarında fibrozis yaparak valvüler kalp hastalığına sebep olan sistemik enflamatuar bir hastalıktır [1, 2].

Akut romatizmal ateş, dünyanın her yerinde görülmektedir. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en sık sebebidir. Son 20 yılda gelişmiş ülkelerde yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, penisilin tedavisinin ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması, hastaların iyi takip edilmesi, ekokardiyografi gibi gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanılabilmesi hastalığın insidansında düşüslere sebep olmuştur. Bu yüzden gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek azalmıştır [2, 3, 35].

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmaktadır. Her yıl 500000 kadar yeni ARA olgusu görülmektedir. 300000 yeni romatizmal kalp hastalığı ortaya çıkmaktadır. 233000 kişi akut romatizmal ateş ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir. Ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde bu durumun ne kadar önemli bir hastalık olduğunu göstermektedir [6, 7].

Akut romatizmal ateş, daha çok 5-15 yaşları arasında görülmektedir. ARA'da Sydenham koresi dışında belirgin cinsiyet ayrımı yoktur. Sydenham koresi kız çocuklarında daha siktir [2]. Hastalık streptokokal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü 8-9 yaşlarında zirve yapmaktadır. Streptokoksik enfeksiyonlar en yüksek insidansa okul çağında ulaşır. Bu açıdan ARA'nın görüldüğü yaş aralığı ile paralellik gösterir. Streptokoksik enfeksiyonların arttığı ilkbahar ve kış aylarında, ARA'nın insidansının da arttığı görülmektedir [3]. Çalışmadaki hastalarımızın da en küçüğü 5 yaş, en büyüğü ise 17 yaşındaydı.

ARA'lı hastalarda yapılan bazı çalışmalarda kan basıncında birtakım anormallikler saptanmıştır. Stout ve ark. aort yetmezliğinde SKB artarken, DKB'nın azaldığını, bunun da nabız basıncının artmasına neden olduğu belirtilmiştir [223]. Ancak Çiftel ve ark.'nın ARA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada SKB ve DKB açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir [224]. Bizim çalışmamızda da Çiftel ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi hasta grubunda SKB, DKB ve KTA açısından aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Akut romatizmal ateşli hastaların %50–75'inde kardit, %75–80'inde artrit %10–15'inde Sydenham koresi, %5'inde eritema marjınatum, %5'in azında ise subkutan nodüller görülür [92]. Ülkemizde Özer ve arkadaşlarının 129 hastada yaptıkları bir çalışmada kardit %65, artrit %61, Sydenham koresi %14 olarak bildirilmiştir. Kardit ve artrit birlikteliği %28 iken, kardit ve Sydenham kore birlikteliği %12 olarak saptanmıştır [108]. Çağatay ve arkadaşlarının 45 ARA'lı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada da artrit %88.8, kardit %44.4, Sydenham koresi %2.2, eritema marginatum %2.2 oranında görülmüştür. Kardit ve artrit birlikteliği %37.7, artrit ve eritema marginatum birlikteliği %2.2 oranında saptanmıştır [7]. Bizim çalışmamızda ise %94.1 artrit, %70.6 kardit, %1.5 oranında eritema marginatum görüldü. Kardit ve artrit birlikteliği %64.7 olarak görüldü. Çalışmamızda subkutan nodülü olan hasta yoktu. Çalışma grubundaki 2 hastada Sydenham koresi mevcuttu. Sydenham koreli hastalar kronik dönemde olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Artrit, akut romatizmal ateşte en sık görülen majör bulgudur. ARA'da genellikle diz, ayak bileği, el bileği, dirsek gibi büyük eklemler tutulur [92]. Vakalarımızın %94.1'inde eklem bulguları mevcuttu. Bunların 47'si (%73.4) poliartrit, 14'i (%21.9) poliartralji ve 3'ü (%4.7) monoartrit şeklinde idi. En sık tutulan eklemler sırasıyla diz, dirsek ve ayak bileği eklemleriydi. Çalışmamızda en az tutulan eklem omuz eklemiydi.

Kardit, akut romatizmal ateşte ikinci sıklıkta görülen majör bulgudur. Karditli hastalarda en sık mitral kapak, 2. sıklıkta aort kapağı tutulur. Akut hastalık sırasında kapak yetersizlikleri görülürken, ilerleyen yıllarda fibrozis nedeniyle kapaklarda stenoz ortaya çıkabilmektedir [225]. Literatürde kapak tutulumuna bakıldığında, mitral yetersizlik %25-96, aort yetersizliği %9-35, iki kapağın birlikte tutulumu %25-36 arasında değişmektedir [1]. Pirinçioğlu ve arkadaşlarının 2019'da ARA'lı hastalarda

yaptığı bir çalışmada %96,7'sinde mitral yetersizlik belirtilmiştir [226]. Çalışmamızda da kardit (%70.6), artrit sonra en sık görülen majör bulguydu. 48 karditli hastanın 4 (%5.9)'ünde izole kardit ve 44 (%64.7) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği görüldü. Karditi olan 48 hastanın 23'ü (%47.9) hafif kardit, 10'u (%33.3) orta kardit ve 9'u (%18.7) ağır kardit idi. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da en sık mitral kapak tutulumu (%93.8) gözlenirken, ikinci sıklıkta aort kapak tutulumu (%52.1) görüldü. Hastalarımızda izole mitral yetersizlik %47.9, mitral ve aort yetersizliği %43.8 ve izole aort yetersizliği %8.3 oranında saptandı. Çalışmamızda kapak darlığı olan hasta mevcut değildi.

Carapetis ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Sydenham koresi %28, eritema marginatum %0.5 ve subkutan nodül %0.5 oranında bulunmuştur [227]. Çalışmamızda ise 1 (%1.5) hastada eritema marginatum saptandı. Çalışmamızda Sydenham koresi ve subkutan nodülü olan hasta mevcut değildi.

ARA'nın minör kriterleri ateş, artralji, PR uzaması, yüksek ESH ve CRP'dir. Artrit varlığında artralji, kardit varlığında ise PR uzaması minör kriter olarak kabul edilmez. Akut faz reaktanlarından olan ESH ve CRP akut romatizmal ateş için spesifik olmayan parametrelerdir. ARA'lı hastalarda tipik olarak ESH ve CRP yükselir, ancak kronik dönemde görülen Sydenham koresi ile başvuran hastalarda ESH ve CRP normal olabilir. Bu akut faz reaktanlarının düzeyleri, ARA'nın akut dönemini izlemeye yararlıdır [96]. Çalışmamızda hasta grubu minör kriterler açısından değerlendirildiğinde; hastaların %95.6'sında akut faz reaktanları yüksek saptandı. Başvuru anında akut faz reaktanlarının yüksekliğinin olmadığı 3 hastada ise daha sonraki takiplerinde yükseldiği görüldü. CRP yüksekliği 62 (%91.2) hastada, ESH yüksekliği ise 61 (%90) hastada görüldü. Ateş şikayeti olan 49 (%72.1) hasta bulunmaktaydı. 3 (%4,4) hastada ise monoartralji mevcuttu. Hasta grubunun EKG değerlendirilmesinde, 18 (%26.4) hastada 1. derece AV blok (PR uzaması) mevcuttu. 2. ve 3. derece AV blok görülmedi.

Destekleyici bulgular, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlayan verilerdir. En sık görülen destekleyici laboratuvar bulgusu ASO yüksekliğidir. Çalışmamıza destekleyici bulgular açısından bakıldığında; 68 hasta grubunun 67'sinde (%99) ASO yüksekliği görüldü. 68 hastanın 18'inden alınan boğaz kültüründe 4 (%22.2) hastada AGBHS ürediği saptandı.

Akut romatizmal ateşli hastalarda ESH ve CRP minör kriterlerdendir. ESH ve CRP akut doku inflamasyonunu gösteren laboratuvar bulgusu olarak kullanılır. Bu testler hastalığa özgün olmamakla beraber romatizmal ateşin akut fazında hemen hemen daima yüksektir. Güngör ve arkadaşlarının ARA'lı çocuk hastalarda yaptığı çalışmada karditli hastalarda ESH, artritli hastalara göre daha yüksek olduğu ve aralarında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir [228]. Bizim çalışmamızda da ESH, kardit + artrit birlikteliği olan grupta, sadece artriti olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti ($p>0.05$). Goma ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada karditi olan hastalarda CRP düzeyi karditi olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur [229]. Goma ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmada da CRP sadece artriti olan grupta, artrit + karditi olan gruba göre daha yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

WBC, nötrofiller ve trombositler inflamasyonda önemli bir rol oynar. ARA, grup A streptokok (GAS) enfeksiyonuna otoimmün yanıtın neden olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. ARA'lı hastalarda WBC ve nötrofiller yükselmektedir. Aşık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karditli olan veya olmayan hastalarda lökosit, nötrofil, trombosit ve hemoglobin değerlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir [230]. Çalışmamızda da ARA'lı hastalarımızın WBC, platelet ve nötrofil ortalamaları yüksekti. Kardit + artritli grupta sadece artriti olan gruba göre lökosit, platelet ve nötrofil değerleri daha yüksek düzeyde olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

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

Oksidatif stres, yaklaşık 50 kadar hastalık patogeneziyle ilişkilendirilmiştir [16]. Bazı hastalıklarla antioksidan denge arasındaki ilişki çok araştırılmış ancak ARA tanımlı hastalarda hastalığın aktivitesi ve antioksidan denge yeterince sorgulanmamıştır [20, 231]. Biz de bu çalışmada ARA ile oksidatif stres ve antioksidanlar arasındaki ilişkiyi

inceledik. Akut romatizmal ateş hastalığında oksidatif stresin göstergelerinden biri olan malondialdehit seviyesini (MDA) araştırdık ve redükte glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidanların akut romatizmal ateş tanılı hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdık.

Akut romatizmal ateş'te patojenleri ortadan kaldırmak amacıyla, nötrofiller ve makrofajlardan aşırı ROS üretimi olmakta ve ROS üretimiyle birlikte enflamatuvar bir süreç başlamaktadır [232]. Kumar ve ark., miyokardiyumda sızan fagositik hücreler, serbest radikalleri oluşturarak romatizmal kalp hastalığının patogenezinde bir rol oynadığını belirtmiştir [233]. Yine Kumar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise, ARA ve romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda kardiyak hastalığın patogenezinde, aşırı oksijensiz radikallerin üretilmesinin rolü olduğu belirtmiştir [234].

Akut romatizmal ateşin akut döneminde oksidatif stres artmaktadır. Artan oksidatif stres antioksidan tüketimi ile sonuçlanır, dolayısıyla total antioksidan kapasite (TAC) azalır. Birçok araştırmacı ARA hastalarında serbest radikal üretimin arttığını ve dolayısıyla oksidatif stresin de arttığını belirtmişlerdir. Kurban ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ARA tanılı çocuklarda tedavinin 7. 14. 21. ve 28. gününde TAC değerleri ölçülmüş ve kontrol grubunun parametrelerine göre TAC anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Antioksidanların dokuları serbest radikallere karşı koruduğu bilinmektedir. Bu serbest radikal hasarı dolayısıyla TAC'ın azalmış olduğu belirtilmiştir [235]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak oksidatif stres parametrelerinin arttığını ve antioksidan parametrelerinin de azaldığını saptadık.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan fazla ROS, membran akışkanlığını bozduğu, membran geçirgenliğini arttırdığı, membrana hasar verdiği için zararlıdır. Bu durum proteinler, membran reseptörleri, enzimler ve iyon kanallarının aktivitesini de bozar. Oksidatif stresin bir göstergesi olan malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biridir. Artan MDA, oksijensiz radikal kaynaklı membran lipidinin hasarına işaret eder. Serbest radikaller, membran lipidlerinde çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ve lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. [141]. Kaya ve ark. yaptıkları kolorektal kanserli hastalarda serum MDA düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [236]. Sadani ve ark., tiroid adenom ve karsinomlu hastalarda lipid peroksidasyon aktivitesinin anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir [237]. Pirinççioğlu

ve arkadaşlarının ARA'lı çocuk hastalarda yaptığı bir çalışmada MDA aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0.001). Oksijensiz yüksek radikal seviyesi immünolojik, inflamatuvar ve dejeneratif durumun sonucunda arttığı belirtilmiştir. MDA artışının da oksijensiz radikallerin membran lipidine hasar vermesinden dolayı olduğuna işaret edilmiştir [226]. Bizim çalışmamızda da MDA aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.001). Bu sonuçlar diğer araştırmacıların bulgularını desteklemektedir. Bu da akut romatizmal ateşte oluşan doku hasarında serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin rol aldığını düşündürmektedir.

Oksidatif strese iç ve dış kaynaklar neden olabilir. İç kaynaklar arasında enzimatik eylemler, hücrel ve metabolik olaylar sonucu üretilen oksijen radikalleri bulunur [159]. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin bulunduğu vücudun herhangi bir yerinde meydana gelir [238]. Kaya ve ark. yaptıkları bir çalışmada; prezentasyon anomalisi olan bebeklerde oksidatif stres varlığı değerlendirilmiş ve kordon kanında MDA düzeyi ile kan gazı karşılaştırılmıştır. MDA düzeyleri ile pH, pO₂ ve HCO₃ arasında negatif korelasyon bulunurken, MDA konsantrasyonları ile pCO₂ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. MDA'nın artması yenidoğan bebeklerinin oksidatif strese yanıtı olarak değerlendirilmiştir [239].

Oksidatif stres, çocuklarda birçok bozukluğun patojeneziyle ilişkilendirilmiştir. Aslında vücudun birçok yerinde solunum, beyin ve kardiovasküler sistemler de dahil, patolojik işlevlere neden olduğu da belirtilmiştir [240]. Pirinçcioğlu ve ark., yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (Hs-CRP)'in ARA hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğunu ve oksidatif stres belirteci olan MDA ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. MDA aktivitesinin ciddi mitral yetersizliği olan hastalarda hafif mitral yetersizliği olanlara göre daha yüksek olduğu da belirtilmiştir. ROS'un lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve böylece birçok hücre içi sistemi etkileyerek membran hasarı oluşturduğu belirtilmiştir. Bunun da ROS kaynaklı lipit modifikasyonlarına ve lipit yapısının değiştirilmesine neden olduğu ortaya koyulmuştur. Artan plazma MDA, oksijensiz radikal kaynaklı membran lipit hasarına işaret ettiği belirtilmiştir. Ayrıca yüksek hassasiyetli C-reaktif protein daha önce güvenilir bir oksidatif stres ve sistemik inflamasyon belirteci olarak da rapor edildiği belirtilmiştir [226]. Oran ve arkadaşları

serbest oksijen radikalleri ve ARA ile ilgili yaptıkları çalışmada tanı sırasında, plazmada reaktif oksijen molekülleri seviyelerini ölçmüşlerdir. Bu oksijensiz radikallerin hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu keşfedilmiştir. Bununla birlikte, ROS değerleri karditi olan ve karditi olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirtilmiştir [240]. Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre MDA anlamlı olarak yüksekti. Kardit + artrit birlikteliği olan grup ile sadece artriti olan grup arasında da MDA aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca CRP ve MDA arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Mathias ve ark. yaptıkları bir çalışmada malondialdehitin orak hücreli anemi hastalarında akut faz reaktanları ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir [241]. Çalışmamızda ise ASO, ESH ve CRP değerleri yüksek düzeyde olmalarına rağmen aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). MDA ile ilgili elde ettiğimiz bulgular literatürde olduğu gibi diğer bütün MDA çalışmalarının bulgularıyla uyum göstermektedir.

Lipit ve proteinlerin oksidatif metabolik sisteminde bozulma ve mitokondrial yetersizlik, akut romatizmal ateşin multifaktöryel doğasını yansıtan evrensel patogenetik bir mekanizmadır [242]. Pulimamidi ve ark. mitral darlığı olan hastalarda oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Mitral stenozlu hastalarda yapılan ROC analizinde, kesim değeri %80 duyarlılık ve %71 özgüllük göstermiş. 0.844 eğrisinin altındaki alan ile 2.7 $\mu\text{mol/L}$ değeri belirtilerek trombüsün tespiti ve serum MDA'nın tanısal performansını değerlendirmede yararlılığını belirtmişlerdir [243]. Oran ve arkadaşlarının akut romatizmal ateş ile ilgili yaptığı bir çalışmada plazmada oksijensiz radikallerin ölçümünün ARA tanısı için bir laboratuvar testi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [240]. Bizim çalışmamızda ROC eğrisi analiz sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubunu ayırmada; eğri altında kalan alan MDA için 1.000 ± 0.001 olarak bulundu. MDA için kesim (cut-off) değeri 4.7105 (duyarlılık %100, özgüllük %100) olarak saptandı. ROC eğrisinde, MDA'nın hasta ve kontrol gruplarını birbirinden ayırmadaki ayırıcı gücünün oldukça yüksek olduğunu gördük. Biz de ARA hastaları kontrol grubundan ayırmada destekleyici “tanı testi” olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak tanı testi olarak kullanılabilmesi için hasta sayısının da kısıtlı olduğunu da belirtmek gerekir. Çünkü MDA oksidatif hasarın olduğu başka hastalıklarda da yükselebilmektedir.

Antioksidanlar, canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi materyallerin oksidasyonunu önler. Antioksidan savunma sistemlerinden enzimatik olan SOD, CAT, GSHPx ile non-enzimatik olan GSH, oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltır ya da geciktirir [143]. Endojen kaynaklı antioksidanlardan glutatyon peroksidaz (GSHPx) enzimi, endotel hücrelerinde ve özellikle akciğerde en etkili olan ve intrasellüler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Böylelikle bu enzim, hücrenin yapısını ve fonksiyonunu korumaktadır [209]. Mezes ve ark., romatoid artrit ve osteoartritli hastalarda her iki cinsiyette de MDA ve CAT değerlerini anlamlı yüksek bulmuşlar. Sadece romatoid artritli kadın hastalarda GSHPx aktivitesini anlamlı yüksek bulmuşlar [244]. Vipartane ve ark. ise romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozis hastalarında prooksidan olan MDA'yı yüksek bulurken, antioksidan enzim olan GSHPx ve SOD aktivitesini düşük bulmuşlar [245]. Samia ve ark. SLE ve RA'lı hastalarda yaptığı çalışmada MDA aktivitesi anlamlı yüksek, GSHPx aktivitesini ise anlamlı düşük saptamışlar. SLE'li hastalarda MDA ile ESH arasında pozitif korelasyon saptamışlar. RA ve SLE hastalarında yüksek oranda proksidan bulunması antioksidan enzimlerinin düşük oluşuna bağlanmıştır. Bu durum oksidatif stresi artırır. Oksidatif stres RA'da SLE'den daha fazla artmıştır [246]. Biz ARA'lı hastalarda GSHPx enzimin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptadık ($p=0.001$). Çalışmamızda GSHPx ile ESH arasında ($r=-0.276$, $p=0.022$) düşük düzeyde negatif yönde ve GSHPx ile CK arasında ($r=-0.325$, $p=0.049$) orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon saptadık.

Endojen antioksidan kategorisinde yer alan SOD ve katalaz gibi enzimler, serbest radikalleri yok etme özelliğine sahiptir. Hücre içi ve hücre dışı ortamda bulunan SOD, oksidatif stresin olumsuz etkilerini azaltmada önemlidir [200]. Düşük molekül ağırlıklı antioksidan içeren enzim SOD ve düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar içeren redoks sisteminde bozukluk, hastalarda dengesizlik oluşturabilmekte ve bu dengesizlik hastalığın ilerlemesini kolaylaştırabilmektedir [247]. Katalaz ise hidrojen peroksiti parçalayan ve serbest radikallere karşı hücreyi koruyan en önemli enzimlerden biridir. Katalaz ROS'un neden olduğu hastalıklarda terapötik bir ajan olarak da kullanılabilir [248]. Çömelekoğlu ve ark., pestisidlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde yaptıkları bir çalışmada SOD aktivitesinde kontrol grubuna oranla anlamlı bir artış gözlerken, CAT aktivitesinde ise anlamlı bir azalma saptamışlar. SOD enzim aktivitesinin artışı, pestisidlerin süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve oksijene

dismutasyonunu sağlamaktan sorumlu olan SOD'u indüklediğini ve süperoksit radikalinin hidrojen peroksida dönüşümünü hızlandırdığını düşündürmektedir. Ancak aynı kişilerde hidrojen peroksidin su ve oksijene dönüşmesini sağlayan CAT aktivitesinin azalmış olması, hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda hidrojen peroksit birikimi olasılığını akla getirmektedir. Hidrojen peroksit hücreler için toksik etkiye sahip reaktif bir oksijen bileşiğidir. Tarım işçilerinde CAT aktivitesinin kontrol grubuna oranla anlamlı düşük bulunması, pestisitlerin CAT aktivitesini inhibe ederek eritrositlerde H₂O₂ birikimine ve bunun sonucunda da hemolize neden olabileceğini düşündürmektedir [249]. Özyürek ve ark., karditi olan ve karditi olmayan ARA'lı çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada SOD ve CAT aktivitelerinin akut dönemde anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar (p<0.05). Bu durumun kronik döneme geçişte olabileceği belirtilmiştir. Çalışmanın kesitsel olarak alınması da çalışmayı kısıtladığı bildirilmiştir. Oksijen radikallerinin yanısıra SOD ve CAT'ın bölgesel kombinasyonunun da oksidoradikal hasarı ortaya çıkardığı belirtilmiştir [250]. Bae ve arkadaşlarının romatoid artritli hastalarda yaptıkları çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre SOD düzeyinin anlamlı düşük olduğu görülmüştür. ROS etkisine bağlı olarak detoksifikasyon işlemi sonucunda SOD aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir [251]. Bizim çalışmamızda Bae ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi SOD düzeyi hasta grubunda anlamlı düşük saptandı (p=0.001). Katalaz ise Çömelekoğlu ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük saptandı (p=0.001).

Serbest oksijen radikallerini ortadan kaldıran antioksidanlar hücrelerin oksidatif hasardan korunmasında önemli bir rol oynar. Myotonik distrofi Tip 1 hastalarının eritrositlerinde antioksidan dengesizlik adlı çalışmada hasta grubunda GSHPx ile CAT arasında negatif korelasyon saptanmıştır [252]. Biz ise hasta grubunda CAT ile GSHPx'i düşük seviyede seyretmelerine rağmen aralarında istatistiksel açıdan (r=0.359, p=0.003) orta düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon saptadık. Ayrıca SOD ile ürik asit arasında (r=-352, p=0.022) orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon saptadık.

Endojen antioksidan kategorisinde yer alan ve enzim olmayan glutatyon (GSH), hücre içi önemli antioksidan moleküllerinden biridir. Antioksidan savunma sisteminde görev alması dışında detoksifikasyon, aminoasitlerin transportu, proteinlerdeki sülfidril gruplarının redükte edilmesi ve bazı enzimatik reaksiyonlarda koenzim görevi görmesi

gibi birçok fonksiyonu da vardır [215]. El-barbary ve ark., yaptıkları bir çalışmada, romatoid artrit ve osteoartrit hastalarında akut dönemde GSH düzeylerini anlamlı düşük tespit etmişler [253]. Tamer ve arkadaşları aterosklerozlu hastalarda yapmış oldukları çalışmada da GSH düzeylerini anlamlı düşük saptamışlar. MDA'nın ise anlamlı yüksek olduğunu belirtmişler. Ayrıca MDA ile GSH arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamıştır. Düşen GSH seviyeleri indirek olarak oksidatif stresin göstergesi olan artmış MDA düzeyleriyle de açıklanabildiği belirtilmiştir [254]. Feijoo ve ark., RA'li hastalarda yapmış olduğu çalışmada GSH düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Glutasyonun azalması, GSSH'nin glukoz-6-fosfat dehidrojenaz tarafından sağlanan GSH'ye indirgenmesinde rol oynayan NADPH'ye bağlı olduğu belirtilmiştir [255]. Gambhir ve ark. romatoid artritli hastalarda yaptıkları çalışmada MDA ile GSH düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [18]. Köksal ve ark. sepsisli ratlarda yaptıkları çalışmada MDA ile GSH arasında pozitif korelasyon saptamıştır [256]. Artan oksidatif stres, hücrelerin serbest radikal hasarına karşı koruyan antioksidanların tüketilmesine yol açar. Dolayısıyla, MDA'nın artması ve GSH'nin azalması serbest radikallerin varlığının bir göstergesidir. Çalışmamızda da hasta grubunda GSH düzeyini anlamlı olarak düşük saptadık ($p=0.001$). Ayrıca MDA ile GSH arasında düşük düzeyde ve pozitif yönde anlamlı korelasyon saptadık ($r=0.247$, $p=0.042$). GSH ile ilgili elde ettiğimiz bulgular literatürde olduğu gibi diğer bütün GSH çalışmalarının bulgularıyla uyum göstermektedir. Ayrıca yaptığımız literatür taramasında ARA'lı çocuk hastalarda glutasyon parametresi çalışmasına da rastlamadık.

Antioksidanlar, ROS'a karşı vücut savunma sisteminde önemli bir rol oynar [172]. Oksitlenebilir bir substrat ile karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda bile bu substratın oksidasyonunu büyük ölçüde geciktirir veya engeller [173]. Cheung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner anevrizması olan kawasaki tanılı çocuk hastalarında oksidatif stresin arttığını ve oksidatif stresin karotis intima-media kalınlaşması / sertleşmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Artmış oksidatif stresin, akut hastalıktan sonra kawasaki öyküsü olan hastalarda ortaya çıktığı ve oksidatif stresin arteriyel sertleşme ve intima-medial kalınlaşma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski altında olan bu kawasaki hastalarda

antioksidanların potansiyel faydalarını belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmekte olduğu belirtilmiştir [257].

Tripathi ve arkadaşları, asetamniifen (N-acetyl-p-amino-phenol: APAP) kaynaklı akut toksisite çalışmasında metforminin APAP doz aşımının neden olduğu oksidatif stresten koruduğunu saptamışlardır. APAP ile metforminin birlikte tedavisinin, APAP kaynaklı karaciğer toksisitesi için koruyucu bir ajan olarak kullanılabilmesi önerilmiştir. Metformin, lipid peroksidasyon ve protein karbonilasyon seviyesini azaltmış. Karaciğer ve kandaki antioksidan sistemleri iyileştirmiş. Histolojik seviyede karaciğer hasarına karşı da koruma sağlamıştır [258].

Antioksidanlar, gıdaların oksidatif bozulmasına karşı koruma sağlamak için gıda katkı maddeleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle, antioksidanlar gıda endüstrisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Tatları iyileştirmek için farklı yiyecek türlerinde kullanılan baharatlar, eski zamanlardan beri, antioksidan özellikleri ile iyi bilinmektedir [178, 179]. Bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitolüen (BHT) ve tertbutilhidrokinon (TBHQ) gibi sentetik antioksidanlar, gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılır. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda BHA ve BHT'nin, romatoid artrit, karaciğer hasarı ve karsinogenezden sorumlu olduğu da iddia edilmektedir. Bu nedenle, doğal kaynaklı daha etkili antioksidanların geliştirilmesi ve kullanılması arzulanmaktadır [180]. Acar ve arkadaşları siklofosfamid kullanan sıçanlarda yaptığı çalışmada hepatotoksisite görüldüğünü ancak siklofosfamid ile birlikte Se verilen hastalarda bu hasarın daha az olduğunu saptamışlardır. Se'un oldukça etkili bir antioksidan ve hücre koruyucu olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle antioksidan ilaçlar kemoterapi protokollerinde yan etkilerinin azaltılmasında etkili bir aday olabileceği belirtilmiştir [259].

Antioksidanlar, küçük konsantrasyonlarda bile oksidasyon sürecini inhibe edebilir. Bu nedenle vücut içinde çok sayıda fizyolojik role sahiptir [165]. Pulimamudi ve arkadaşları romatizmal mitral stenoz hastalarda oksidatif stresin, LA trombozu olanlarda LA trombozu olmayanlara göre daha yüksek ve anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Oksidatif stres, romatizmal MS (mitral stenoz) hastalarda sol atriyumdaki trombozun patofizyolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Randomize klinik çalışmalarda antioksidan takviyesi ilaçların, romatizmal MS hastalarında daha uygun

tedavinin oluşturulmasına, hastalığın doğal seyrinin değiştirilmesine ve LA'da trombus oluşumunun önlenmesine yardımcı olacağı belirtilmiştir [243].

Antioksidanlar profilaktik ve terapötik ajanlar olarak kullanılabilir. Bunlar serbest radikalleri temizleyen ve serbest radikallerin neden olduğu hasarı önleyen ajanlardır. Serbest radikaller, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların patogenezi ile ilişkilidir [260]. Aynı zamanda bu radikaller hedeflere ulaşmadan önce kendilerini detoksifike eden enzimlerce yok edilmektedir. Birtakım anti-romatizmal ilaçlar da serbest radikallerin oluşumunu ve etkilerini nötralize etmektedir [261, 262].

Oral alınan antioksidanlar ateroskerozu geciktirir ve bunu birkaç farklı mekanizma ile yapar. Yiyecek ve içeceklerde bulunan antioksidanlar, endojen antioksidan savunmaları indükleyerek oksidatif hasara karşı hücre ve doku koruması sağlar [174, 175]. Nitekim Ahmad J. ve ark.'larının, AGBHS enfeksiyonu olan çocuklarda antioksidan vitaminler (beta-karoten, alfa tokoferol ve askorbik asit) ile penisilin kombine tedavisinin tek başına penisilin yerine daha iyi yanıt verebileceğini belirtmişlerdir [263]. Vitamin C, vitamin E ve GSH arasında güçlü bir sinerjizm gösteren birçok araştırma vardır [264].

Sebze, meyve ve çay gibi diyet kaynaklarında çeşitli serbest radikal temizleyici antioksidanlar keşfedilmiştir. Bitkilerin tüm elementlerinde bitkisel antioksidanlar bulunur. Antioksidan içerikli malzemenin yemeklerde veya içeceklerde olması daha mantıklıdır [165]. Padayatty ve diğerlerinin C vitamini ile ilgili yaptığı çalışmada C vitamini insanlarda hayatta kalmak için gerekli olduğu belirtilmiştir. İnsanlarda C vitamini suda çözüdür ve güçlü bir antioksidandır. C vitamininin antioksidan etkileri birçok deneyde *in vitro* olarak gösterilmiştir. Ateroskleroz ve kanser gibi insan hastalıkları kısmen dokularda oksidatif hasar oluşturur. Epidemiyolojik çalışmalarda meyve ve sebzelerden zengin diyetlerin kardiyovasküler hastalık, felç ve kanser riskinin düşüklüğüyle ve uzun ömürle ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Bu koruyucu etkilerin doğrudan C vitamini atfedilebilir olup olmadığı bilinmemektedir. Sağlıklı insanlarda C vitamini doz konsantrasyon çalışmalarında, oral doz ile plazma ve doku C vitamini konsantrasyonları arasında sigmoidal bir ilişki olduğu gösterilmiştir [264].

2019 yılında Guyuan yuan ve arkadaşlarının ratlarda agkistrodon venomunun neden olduğu hepatotoksisite ve mitokondriyal oksidatif stres hasarı ile ilgili çalışmada antioksidan olan bioflavonoid (dihidroquercetin) tedavide kullanılmıştır. Bioflavonoid (dihidroquercetin) her bir uygulama grubundaki ratlarda miyokardiyal dokudaki SOD, GSHPx ve CAT aktivitesi önemli ölçüde artmış ve MDA aktivitesi önemli ölçüde azalmış ve farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dihidroquercetin iskemiyin neden olduğu miyokardiyal doku hasarını iyileştirebildiği belirtilmiştir. Dihidroquercetin, vücuttaki oksidatif stres seviyesini ve miyokardiyal dokunun patolojik durumunu iyileştirerek miyokard iskemik hasarını koruyabildiği belirtilmiştir [265].

Yan Shao ve arkadaşlarının yaşa bağlı maküler dejenerasyon ile ilgili 2019 yılında ratlarda yapmış olduğu çalışmada, yaşlı popülasyonda körlüğün önemli bir nedeni olduğu vurgulanmıştır. Oksidatif stres, yaşa bağlı maküler dejenerasyon patolojisinde baskın bir faktör olduğu belirtilmiştir. Tedavide verilen antioksidan Quercetin ROS ve MDA'yı önemli ölçüde azaltmış ve Nrf2 WT tip farelerinde serum ve retina dokularının SOD, GSHPX ve CAT aktivitelerini arttırmıştır. Ancak Nrf2 KO tip farelerinde arttırmamıştır. Ayrıca Q-SD, Nrf2 mRNA ekspresyonunu daha güçlü bir şekilde arttırmış ve Nrf2 WT farelerinin retinal dokularında nükleer translokasyonunu uyarmıştır. Q-SD, gelişmiş fizyokimyasal ve farmakokinetik özelliklere sahip olduğu ve *in vivo* retina oksidatif yaralanma üzerinde daha güçlü koruyucu etkiler sergilediği belirtilmiştir. Bu etkiler, Nrf2 sinyalinin aktivasyonu ve antioksidan enzimlerin yukarı regülasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [266].

Bu çalışmada akut romatizmal ateşli hastalarda oksidatif stres belirteci olan MDA aktivitesi, antioksidan olarak da enzim olan GSHPx, CAT, SOD aktiviteleri ve non-enzim olan GSH düzeyi üzerine bir araştırma yaptık. Oksidatif stres biyobelirteci olan MDA düzeyini anlamlı yüksek saptadık. Antioksidan olan GSHPx, SOD, CAT, GSH düzeylerini ise anlamlı düşük saptadık. Çalışma sürecinde akut romatizmal ateşte oksidatif stresin arttığını, antioksidanların da azaldığını belirledik. Romatoid artritli hastalarda bu parametrelerin çalışılmış olduğunu fakat akut romatizmal ateşli hastalarda çalışılmamış olduğunu gördük. Literatürde akut romatizmal ateşli hastalarda oksidatif stres ve antioksidanlar üzerine yapılan çalışmaların sayıca çok az olduğunu gördük. Akut romatizmal ateşli çocuk hastalarda redükte glutasyon ve glutasyon peroksidaz ile ilgili

literatürde herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Yaptığımız literatür taramasında akut romatizmal ateşli hastalarda bu beş parametrenin birlikte ele alındığı bir çalışma da yer almamaktadır.

Oksidatif stres, oksidanların ve antioksidanların hücrese seviyeleri arasındaki dengesizlik durumudur. Bu durum, ARA'lı hastalarda dokunun hücrese hasarını kötü etkilediğini göstermektedir. Lipit peroksidasyonunun son ürünü ve bir oksidatif hasar indikatörü olan MDA, oksidatif stresin ve sistemik inflamasyonun güvenilir bir göstergesidir. MDA, çalışmamızdaki bütün hastalarda yüksek olarak saptandı. Bu çalışma, ARA hastalarında yüksek düzeyde lipid hasarının ve oksidatif stresin olduğunu tespit etmiş olması bakımından özgün ve güvenilir sonuçlar ortaya koymuştur. MDA'nın biyobelirteç olarak mevcut diğer teşhis araçları ile birlikte, ARA'nın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Buna ek olarak çalışmamızda ARA hastalarını kontrol grubundan ayırmada destekleyici "Tanı Testi" olarak kullanılabileceği görüşündeyiz. Ancak MDA, oksidatif hasarın olduğu başka hastalıklarda da yükselebilmektedir. MDA'nın tanı testi olarak kullanılabilmesi için hasta sayısı kısıtlıdır. ARA'lı hastalarında serum MDA aktivitelerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek oluşu, antioksidan ve prooksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması sonucuna dayanır. Ayrıca ARA'lı hastalarda prooksidan enzimlerin fazlalığı, ARA patofizyolojisinin açıklanmasında bir belirti olarak kabul edilir.

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

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Akut romatizmal ateşte oksidatif stresin arttığını, antioksidanların da azaldığını saptadık.
2. Oksidatif stres biyobelirteci olan MDA, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$).
3. Antioksidan olan GSHPx, SOD, CAT, GSH düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.001$).
4. Kardit + artritli grupta ASO ve ESH, sadece artritli olan gruba göre daha yüksek düzeyde olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
5. CRP sadece artritli olan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
6. Sadece artritli olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grupta lökosit, hemoglobin, platelet, nötrofil, glukoz, üre, BUN, kreatin, ürik asit, AST, ALT, Na, K, Cl ve CK açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
7. ROC eğrisi analiz sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubunu ayırmada; eğri altında kalan alan MDA için 1.000 ± 0.001 olarak bulundu. MDA için kesim (cut-off) değeri 4.7105 (duyarlılık %100, özgüllük %100) olarak saptandı. ROC eğrisinde, MDA'nın hasta ve kontrol gruplarını birbirinden ayırmadaki ayırıcı gücünün oldukça yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda MDA'nın biyobelirteç olarak mevcut diğer teşhis araçları ile birlikte, ARA'nın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini ve ARA hastalarını kontrol grubundan ayırmada destekleyici "tanı testi" olarak kullanılabileceğini belirttik. Ancak MDA, oksidatif hasarın olduğu başka hastalıklarda da yükselebilmektedir. MDA'nın cut-off değeri için hasta sayısının kısıtlı olduğunu da belirttik.
8. Sadece artritli olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında MDA, GSHPx, CAT, SOD ve GSH aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

9. Hasta grubunun transtorasik ekokardiyografik değerlendirmesinde; LVedD, LVesD, LVpwD ve IVSedD kardit + artrit birlikteliği olan grupta sadece artriti olan gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$).
10. CAT ile GSHPx arasında orta düzeyde ($r = 0.359$, $p = 0.003$) anlamlı korelasyon saptandı.
11. MDA ile GSH arasında dşuk düzeyde ve pozitif yönde ($r = +0.247$, $p = 0.042$) anlamlı korelasyon saptandı.
12. GSHPx ile ESH arasında dşuk düzeyde ($r = -0.276$, $p = 0.022$) anlamlı korelasyon saptandı.
13. GSHPx ile CK arasında orta düzeyde ($r = -0.325$, $p = 0.049$) anlamlı korelasyon saptandı.
14. SOD ile ürik asit arasında orta düzeyde negatif yönde ($r = -0.352$, $p = 0.022$) anlamlı korelasyon saptandı.
15. ARA'lı hastalarında serum MDA aktivitelerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek oluşu, antioksidan ve prooksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması sonucuna dayandığı görüldü.
16. ARA'lı hastalarda prooksidan enzimlerin fazlalığı, ARA patofizyolojisinin açıklanmasında bir belirti olarak kabul edilebileceği belirlendi.
17. Antioksidan takviyenin oksidatif stresin olumsuz etkilerini hafifletmeye yardımcı olabileceği ve ARA hastalarında hastalık aktivitesini azaltmaya yardımcı olabileceği sonucuna varıldı.
18. Bulgularımız farklı evrelerdeki ARA hastalarında antioksidan tedavinin gerçek etkisini değerlendirmek için daha çok randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.
19. ARA'lı hastalarda oksidatif stres ve antioksidanlarla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

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

20. Aaseth, J., M. Haugen, and Ø. Førre, *Rheumatoid arthritis and metal compounds—perspectives on the role of oxygen radical detoxification*. *Analyst*, 1998. **123**(1): p. 3-6.
21. Andreas, M., *Antioxidant Status, Diet, Nutrition and Health*. 1999: p. 672.
22. Gerber, M. and f. Rheumatic, *Nelson textbook of pediatrics*. 2007.
23. Mortal, G., *Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet*, 2015. **385**(9963): p. 117-171.
24. Tibazarwa, K.B., J.A. Volmink, and B.M. Mayosi, *Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies*. *Heart*, 2008. **94**(12): p. 1534-1540.
25. Watkins, D.A., et al., *Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(8): p. 713-722.
26. Steer, A.C., et al., *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Fiji: prospective surveillance, 2005–2007*. *Medical Journal of Australia*, 2009. **190**(3): p. 133-135.
27. Kumar, R., et al., *Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: eight-year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India*. *The National medical journal of India*, 2014. **27**(2).
28. Fauchier, T., et al., *Acute Rheumatic Fever: A population-based study in Wallis, a South Pacific Island*. *International journal of cardiology*, 2015. **181**: p. 30.
29. Corsenac, P., et al., *An epidemiological study to assess the true incidence and prevalence of rheumatic heart disease and acute rheumatic fever in New Caledonian school children*. *Journal of paediatrics and child health*, 2016. **52**(7): p. 739-744.
30. Lawrence, J.G., et al., *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010*. *Circulation*, 2013. **128**(5): p. 492-501.
31. Parnaby, M.G. and J.R. Carapetis, *Rheumatic fever in indigenous Australian children*. *Journal of paediatrics and child health*, 2010. **46**(9): p. 527-533.
32. Vinker, S., et al., *Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey*. *IMAJ-Israel Medical Association Journal*, 2010. **12**(2): p. 78.
33. Breda, L., et al., *Population-based study of incidence and clinical characteristics of rheumatic fever in Abruzzo, Central Italy, 2000-2009*. *The journal of pediatrics*, 2012. **160**(5): p. 832-836. e1.
34. Karthikeyan, G. and L. Guilherme, *Acute rheumatic fever*. *The Lancet*, 2018. **392**(10142): p. 161-174.
35. Köksal, A.O., A.G. Soyulu, and O. Özdemir, *Akut romatizmal ateş*. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2016. **10**(4): p. 283-296.
36. Wang, C.-R., et al., *Adult-onset acute rheumatic fever: possible resurgence in southern Taiwan*. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2005. **11**(3): p. 146-149.
37. Bland, E.F. and D. Jones, *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty year report on 1000 patients followed since childhood*. *Circulation*, 1951. **4**(6): p. 836-843.

38. Field, B., *Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples: Australian Institute of Health and Welfare*. 2004, Canberra.
39. Carapetis, J.R., B. Currie, and J. Mathews, *Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population?* *Epidemiology & Infection*, 2000. **124**(2): p. 239-244.
40. Saraçlar, M., A. Ertuğrul, and Ş. Özme, *Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı*. *Türk Kard Dern Arş*, 1978. **7**: p. 50-54.
41. Beyazova, U., D. Benli, and M. Beyazova, *Akut romatizmal ateş görülme sıklığı*. *Çocuk Sağ Hast Derg*, 1987. **2**: p. 76-80.
42. Imamoglu, A. and S. Ozen, *Epidemiology of rheumatic heart disease*. *Archives of disease in childhood*, 1988. **63**(12): p. 1501-1503.
43. Narin, N., et al., *Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998–2011*. *Cardiology in the Young*, 2015. **25**(4): p. 745-751.
44. Paar, J.A., et al., *Prevalence of rheumatic heart disease in children and young adults in Nicaragua*. *The American journal of cardiology*, 2010. **105**(12): p. 1809-1814.
45. Stollerman, G.H., *Rheumatic fever*. *The Lancet*, 1997. **349**(9056): p. 935-942.
46. Cunningham, M.W., *Pathogenesis of group A streptococcal infections*. *Clinical microbiology reviews*, 2000. **13**(3): p. 470-511.
47. Ertuğrul, T., *Akut romatizmal ateş*. Eds: Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediyatri 4.Baskı*. Nobel Tıp Kitabevi, 2010. **2**: p. 1187-92.
48. Owlia, M. and M. Mirzaei, *Acute rheumatic fever: Over-estimation or misconception?* *International journal of cardiology*, 2013. **168**(5): p. 5107.
49. Quinn, A., et al., *Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein*. *Infection and immunity*, 2001. **69**(6): p. 4072-4078.
50. Galal ME, M.M., Khalid AS, Howaida GE, *Rheumatic fever and rheumatic heart disease*. *The Science and practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: p. 1691-24.
51. Steer, A. and A. Gibofsky, *Acute rheumatic fever: Clinical manifestations and diagnosis*. Internet] Waltham,(MA, É.-U.): UptoDate, 2015.
52. Chandrashekhar, Y., et al., *Acute Rheumatic Fever*, in *Valvular Heart Disease*. 2020, Springer. p. 17-28.
53. Espinoza, L.R., *Acute Rheumatic Fever*, in *Infections and the Rheumatic Diseases*. 2019, Springer. p. 335-344.
54. Baykal, Y., K. Sağlam, and M. Turan, *Akut Eklem Romatizmasının Patogenezinde Yeni Görüşler*.
55. Goldman, L. and D.A. Ausiello, *Romatizmal ateş, Cecil medicine*. 22 ed. 2008: Saunders Elsevier Philadelphia.
56. Carapetis, J.R., et al., *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. *Nature reviews Disease primers*, 2016. **2**: p. 15084.
57. Organization, W.H., *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October-1 November, 2001*. Vol. 923. 2004: World Health Organization.
58. Woldu, B. and G.S. Bloomfield, *Rheumatic heart disease in the twenty-first century*. *Current cardiology reports*, 2016. **18**(10): p. 96.

59. Cunningham, M.W., *Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection*. International reviews of immunology, 2014. **33**(4): p. 314-329.
60. Alsaeid, K. and Y. Uziel, *Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis*, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2016, Elsevier. p. 571-585. e4.
61. El-Said, G. and K. Sorour, *Acute rheumatic fever*. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990: p. 1485-1501.
62. Dale, J.B. and E.H. Beachey, *Multiple, heart-cross-reactive epitopes of streptococcal M proteins*. Journal of Experimental Medicine, 1985. **161**(1): p. 113-122.
63. Khanna, A.K., et al., *Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody*. The Journal of clinical investigation, 1989. **83**(5): p. 1710-1716.
64. Yanagawa, B., J. Butany, and S. Verma, *Update on rheumatic heart disease*. Current opinion in cardiology, 2016. **31**(2): p. 162-168.
65. Guilherme, L., et al., *Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population*. Circulation, 1991. **83**(6): p. 1995-1998.
66. Guilherme, L., J. Kalil, and M. Cunningham, *Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease*. Autoimmunity, 2006. **39**(1): p. 31-39.
67. Balat, A., et al., *Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever*. Clinical biochemistry, 2005. **38**(6): p. 526-530.
68. Tandon, R., et al., *Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis*. Nature Reviews Cardiology, 2013. **10**(3): p. 171.
69. Ayoub, E.M., A. Taranta, and T.D. BARTLEY, *Effect of valvular surgery on antibody to the group A streptococcal carbohydrate*. Circulation, 1974. **50**(1): p. 144-150.
70. Veasy, L.G. and L.Y. Tani, *A new look at acute rheumatic mitral regurgitation*. Cardiology in the Young, 2005. **15**(6): p. 568-577.
71. Roberts, S., et al., *Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium*. The Journal of infectious diseases, 2001. **183**(3): p. 507-511.
72. Yeğın, O., M. Coşkun, and H. Ertuğ, *Cytokines in acute rheumatic fever*. European journal of pediatrics, 1996. **156**(1): p. 25-29.
73. Jones, T.D., *The diagnosis of rheumatic fever*. Journal of the American Medical association, 1944. **126**(8): p. 481-484.
74. Beaton, A. and J. Carapetis, *The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries*. Heart Asia, 2015. **7**(2): p. 7-11.
75. Shulman, S., et al., *Rheumatic Fever*, *Nelson textbook of pediatrics*. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
76. Wallace, M., et al., *The return of acute rheumatic fever in young adults*. Jama, 1989. **262**(18): p. 2557-2561.
77. Feinstein, A.R. and M. SPAGNUOLO, *The clinical patterns of acute rheumatic fever: a reappraisal*. Medicine, 1962. **41**(4): p. 279-306.
78. Mirowski, M., B.J. Rosenstein, and M. Markowitz, *A comparison of atrio-ventricular conduction in normal children and in patients with rheumatic fever*,

- glomerulonephritis, and acute febrile illnesses: A quantitative study with determination of the PR index.* Pediatrics, 1964. **33**(3): p. 334-340.
79. Tubridy-Clark, M. and J.R. Carapetis, *Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review.* International journal of cardiology, 2007. **119**(1): p. 54-58.
 80. Webb, R.H., C. Grant, and A. Harnden, *Acute rheumatic fever.* Bmj, 2015. **351**: p. h3443.
 81. Ozdemir, O., et al., *Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis.* Pediatric cardiology, 2011. **32**(1): p. 55-58.
 82. Kula, S., R. Olguntürk, and O. Özdemir, *Two unusual presentations of acute rheumatic fever.* Cardiology in the Young, 2005. **15**(5): p. 514-516.
 83. Veasy, L.G., *Rheumatic fever—T. Duckett Jones and the rest of the story.* Cardiology in the Young, 1995. **5**(4): p. 293-301.
 84. Organization, W.H., *World Health Organ Tech Rep Ser.* Geneva: WHO, 2000: p. 1-253.
 85. Dajani, A.S., et al., *Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992: special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association.* Circulation, 1993. **87**(1).
 86. Vassallo, L., *Insidious rheumatic carditis and athletic activities.* Postgraduate medical journal, 1969. **45**(529): p. 738.
 87. Reményi, B., et al., *World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline.* Nature reviews cardiology, 2012. **9**(5): p. 297.
 88. Sheikh, A.M., M. Sadiq, and A.U. Rehman, *Changing clinical profile of acute rheumatic fever and rheumatic recurrence.* Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 2016. **28**(1): p. 141-145.
 89. www.nhf.org.nz/files, *Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever* (Erişim tarihi: 30.12.2018).
 90. Zomorodi, A. and E.R. Wald, *Sydenham's chorea in western Pennsylvania.* Pediatrics, 2006. **117**(4): p. e675-e679.
 91. Sika-Paotonu, D., et al., *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, in Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet].* 2017, University of Oklahoma Health Sciences Center.
 92. Zaidi, A.K. and D.A. Goldman, *Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds.* WB Saunders Company, 2007. **18**: p. 1140-1145.
 93. Braunwald, E., *Coronary blood flow and myocardial ischemia.* Heart disease, 1992.
 94. fever, G.f.t.d.o.r., *Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association.* JAMA, 1992. **268**(15): p. 2069-2073.
 95. Sethi, S., et al., *Anti-streptolysin O titers in normal healthy children of 5-15 years.* Indian pediatrics, 2003. **40**(11): p. 1068-1071.
 96. Burke, R.J. and C. Chang, *Diagnostic criteria of acute rheumatic fever.* Autoimmunity reviews, 2014. **13**(4-5): p. 503-507.
 97. Pereira, B.A., et al., *Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever.* The Indian Journal of Pediatrics, 2007. **74**(2): p. 117-121.

98. Ralph, A., et al., *The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high-incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory*. Heart, Lung and Circulation, 2006. **15**(2): p. 113-118.
99. Eisenberg, M., *Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention, and control*. European heart journal, 1993. **14**(1): p. 122-128.
100. Lee, J.L., et al., *Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century*. Autoimmunity reviews, 2009. **9**(2): p. 117-123.
101. Binotto, M.A., L. Guilherme, and A. Tanaka, *Rheumatic fever*. Images in paediatric cardiology, 2002. **4**(2): p. 12.
102. Eroğlu, A.G., *Akut Romatizmal Ateş*. Klinik Gelişim Çocuk ve Ergenlik Çağı Romatizmal Hastalıklar özel sayısı, 2006. **19**(1).
103. Park, H.-S. and P.P. Cleary, *Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils*. Infection and immunity, 2005. **73**(12): p. 7878-7886.
104. Brandt, E.R. and M.F. Good, *Vaccine strategies to prevent rheumatic fever*. Immunologic research, 1999. **19**(1): p. 89-103.
105. Thatai, D. and Z.G. Turi, *Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever*. Drugs, 1999. **57**(4): p. 545-555.
106. Ayabakan, C., *Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü*. Anadolu Kardiyol Derg, 2004. **4**: p. 359-60.
107. Cilliers, A., A.J. Adler, and H. Saloojee, *Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(5).
108. Ozer, S., et al., *Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey*. Turk J Pediatr, 2005. **47**(2): p. 120-4.
109. Walker KG, W.J., *Sydenham'in koresinin tedavisine dair bir güncelleme: kurulan ve gelişen müdahalelere ilişkin kanıtlar*. Ther Adv Neurol Disord, 2010: p. 3: 301.
110. A., C., *Treating acute rheumatic fever*. BMJ, 2003: p.;327(7416):631-2.
111. Steer, A. and D.J. Sexton, *Acute rheumatic fever: Treatment and prevention*. [Internet] Waltham,(MA, É.-U.): UptoDate, 2015.
112. Good, M.F., M. Batzloff, and M. Pandey, *Strategies in the development of vaccines to prevent infections with group A streptococcus*. Human vaccines & immunotherapeutics, 2013. **9**(11): p. 2393-2397.
113. Gandhi, G.D., et al., *Towards developing a vaccine for rheumatic heart disease*. Global cardiology science & practice, 2017. **2017**(1).
114. Denny, F.W., et al., *Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection*. Journal of the American Medical Association, 1950. **143**(2): p. 151-153.
115. Van Brusselen, D., et al., *Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat?* European journal of pediatrics, 2014. **173**(10): p. 1275-1283.
116. NICE, C.f.C.P.a., *Respiratory tract infections-antibiotic prescribing: prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care*. 2008.
117. Urkin, J., et al., *Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases*. Acta Paediatrica, 2013. **102**(11): p. 1075-1080.

118. Pickering, L.K., C.J. Baker, and D.W. Kimberlin, *Red Book, (2012): Report of the Committee on Infectious Diseases*. 2012: Am Acad Pediatrics.
119. Mazur, E., et al., *Empirical validation of Polish guidelines for the management of acute streptococcal pharyngitis in children*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2014. **78**(1): p. 102-106.
120. Veasy, L.G., et al., *Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States*. New England journal of medicine, 1987. **316**(8): p. 421-427.
121. Gerber MA, B.R., Eaton CB, , *Romatizmal ateşin önlenmesi ve akut Streptokokal farenjit teşhisi ve tedavisi: Amerikan Kalp Derneği Romatizmal Ateş, Endokardit ve Kawasaki Hastalığı Konseyi'nden Genç, Kardiyovasküler Hastalık Konseyi, Fonksiyonel Genomik ve Terciyolojik Biyoloji Konseyinin bilimsel bir ifadesi, ve Bakım ve Sonuç Kalitesi Araştırmaları Disiplinlerarası Konseyi: Amerikan Pediatri Akademisi tarafından onaylanmıştır*. . 2009: p. 1541: 119.
122. Ser., R.o.a.W.S.G.W.H.O.T.R., *Rheumatic fever and rheumatic heart disease*. 2004: p. 1-122.
123. Karaaslan, S., et al., *Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis*. Cardiology in the Young, 2003. **13**(6): p. 500-505.
124. Meira, Z., et al., *Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents*. Heart, 2005. **91**(8): p. 1019-1022.
125. Meira, Z.M.A., E.M.A. Goulart, and C.d.C.C. Mota, *Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever*. Arquivos brasileiros de cardiologia, 2006. **86**(1): p. 32-38.
126. McDonald, M., et al., *Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes*. Heart, 2005. **91**(9): p. 1131.
127. Miyake, C.Y., et al., *Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever*. Pediatrics, 2007. **120**(3): p. 503-508.
128. Atlan, N., A. Dinçel, and C. Koca, *Diabetes mellitus ve oksidatif stres*. Türk Biyokimya Dergisi, 2006. **31**(2): p. 51-6.
129. Wei, Y. and C. Pang, *The Role of Mitochondria in human aging process*. Biotech International, 2005. **17**: p. 8-13.
130. Temizsoylu, D., *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*. Ayrıntı Dergisi, 2016. **4**(41).
131. Gökpınar, Ş., et al., *Algal Antioksidanlar*. Su Ürünleri Dergisi, 2006. **23**(1): p. 85-89.
132. Aliahmat, N.S., et al., *Antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels can be modulated by Piper betle, tocotrienol rich fraction and Chlorella vulgaris in aging C57BL/6 mice*. Clinics, 2012. **67**(12): p. 1447-1454.
133. Bedard, K. and K.-H. Krause, *The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology*. Physiological reviews, 2007. **87**(1): p. 245-313.
134. Griendling, K., et al., *Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2000. **20**(10): p. 2175-2183.

135. Fuchs-Tarlovsky, V., *Role of antioxidants in cancer therapy*. Nutrition, 2013. **29**(1): p. 15-21.
136. Förstermann, U., *Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies*. Nature Reviews Cardiology, 2008. **5**(6): p. 338.
137. Halliwell, B., *Free radicals and other reactive species in disease*. Els, 2001: p. 1-9.
138. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2007. **39**(1): p. 44-84.
139. Halliwell, B., *Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?* The lancet, 1994. **344**(8924): p. 721-724.
140. Reiter, R.J., et al., *A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant*. Journal of pineal research, 1995. **18**(1): p. 1-11.
141. Moncada, S. and A. Higgs, *The L-arginine-nitric oxide pathway*. New England journal of medicine, 1993. **329**(27): p. 2002-2012.
142. Uysal, M., *Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen kosullar*. Klinik gelism, 1998. **11**(1-2): p. 336-341.
143. Halliwell, B., *Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease*. The American journal of medicine, 1991. **91**(3): p. S14-S22.
144. Salman, K.A. and S. Ashraf, *Reactive oxygen species: A link between chronic inflammation and cancer*. Asia-Pacific J. Mol. Biol. Biotechnol, 2013. **21**: p. 41-49.
145. Bolisetty, S. and E.A. Jaimes, *Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology*. International journal of molecular sciences, 2013. **14**(3): p. 6306-6344.
146. Liochev, S.I. and I. Fridovich, *The role of O₂ – in the production of HO₂: in vitro and in vivo*. Free Radical Biology and Medicine, 1994. **16**(1): p. 29-33.
147. Halliwell, B., *Antioxidants and human disease: a general introduction*. Nutrition reviews, 1997. **55**(1): p. S44-S49.
148. Pastor, N., et al., *A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding*. Journal of molecular biology, 2000. **304**(1): p. 55-68.
149. Babior, B.M., et al., *Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(6): p. 3031-3034.
150. Nordberg, J. and E.S. Arnér, *Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system*. Free radical biology and medicine, 2001. **31**(11): p. 1287-1312.
151. Valko, M., et al., *Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer*. Chemico-biological interactions, 2006. **160**(1): p. 1-40.
152. Griending, K.K., et al., *Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2000. **20**(10): p. 2175-2183.
153. Semenza, G.L., *HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia*. Journal of applied physiology, 2000. **88**(4): p. 1474-1480.

154. Droge, W., *Free radicals in the physiological control of cell function*. Physiological reviews, 2002. **82**(1): p. 47-95.
155. Poljsak, B., D. Šuput, and I. Milisav, *Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2013. **2013**.
156. Hristova, M. and M. Penev, *Oxidative stress and cardiovascular diseases*. Trakia Journal of Science, 2014. **12**(3): p. 296-303.
157. Rahal, A., et al., *Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay*. BioMed research international, 2014. **2014**.
158. Saral, Y., et al., *Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration*. The Tohoku journal of experimental medicine, 2005. **206**(4): p. 305-312.
159. McCord, J.M., *The evolution of free radicals and oxidative stress*. The American journal of medicine, 2000. **108**(8): p. 652-659.
160. Rao, A.L., M. Bharani, and V. Pallavi, *Role of antioxidants and free radicals in health and disease*. Adv Pharmacol Toxicol, 2006. **7**(1): p. 29-38.
161. Khoschorur, G., et al., *Evaluation of a sensitive HPLC method for the determination of malondialdehyde, and application of the method to different biological materials*. Chromatographia, 2000. **52**(3-4): p. 181-184.
162. Stehbens, W.E., *Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS*. Experimental and molecular pathology, 2004. **77**(2): p. 121-132.
163. Hodgson, P.D., et al., *Stress significantly increases mortality following a secondary bacterial respiratory infection*. Veterinary Research, 2012. **43**(1): p. 21.
164. Cobanoglu, U., et al., *Lipid peroxidation, DNA damage and coenzyme Q10 in lung cancer patients--markers for risk assessment*. Asian Pac J Cancer Prev, 2011. **12**(6): p. 1399-1403.
165. Younus, D. A., *determination of oxidative stress levels and some antioxidant enzyme activities in rheumatoid arthritis*, M. Sc. Thesis, Van, 2019.
166. Cherubini, A., et al., *Potential markers of oxidative stress in stroke*. Free Radical Biology and Medicine, 2005. **39**(7): p. 841-852.
167. Pirinccioglu, A.G., et al., *Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PCO) levels as biomarkers of oxidative stress in subjects with familial hypercholesterolemia*. Clinical biochemistry, 2010. **43**(15): p. 1220-1224.
168. Godic, A., et al., *The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2014. **2014**.
169. Eaton, P. and M.J. Shattock, *Purification of proteins susceptible to oxidation at cysteine residues: identification of malate dehydrogenase as a target for S-glutathiolation*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **973**(1): p. 529-532.
170. Stadtman, E.R., *Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences*. Free Radical Biology and Medicine, 1990. **9**(4): p. 315-325.
171. Melek, M., et al., *Parameters of Some of biochemistry on ischemia-reperfusion injury in newborn rat intestine*. Asian Journal of Chemistry, 2010. **22**(2): p. 1569.
172. Gupta, V.K. and S.K. Sharma, *Plants as natural antioxidants*. 2006.
173. Halliwell, B., *Free radicals and antioxidants—quo vadis?* Trends in pharmacological sciences, 2011. **32**(3): p. 125-130.

174. Forman, H.J., K.J. Davies, and F. Ursini, *How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo*. Free Radical Biology and Medicine, 2014. **66**: p. 24-35.
175. Steinberg, D., Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med, 1989. **320**: p. 915-924.
176. Devi, P. and A. Ganasoundari, *Modulation of glutathione and antioxidant enzymes by Ocimum sanctum and its role in protection against radiation injury*. 1999.
177. Ruberto, G. and M.T. Baratta, *Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems*. Food chemistry, 2000. **69**(2): p. 167-174.
178. Gülçin, İ., *Isırgan otunun (Urtica dioica) antioksidan aktivitesinin belirlenmesi, oksidatif enzimlerinin karakterizasyonu ve bazı in vivo etkilerinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü*, 2002. **114**.
179. Madsen, H.L. and G. Bertelsen, *Spices as antioxidants*. Trends in food science & technology, 1995. **6**(8): p. 271-277.
180. Liu, F., V. Ooi, and S. Chang, *Free radical scavenging activities of mushroom polysaccharide extracts*. Life sciences, 1997. **60**(10): p. 763-771.
181. Young, I. and J. Woodside, *Antioxidants in health and disease*. Journal of clinical pathology, 2001. **54**(3): p. 176-186.
182. Taysi, S., et al., *Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology international, 2002. **21**(5): p. 200-204.
183. Cross, C.E., et al., *Oxygen radicals and human disease*. Annals of internal medicine, 1987. **107**(4): p. 526-545.
184. Asayama, K., et al., *Serum antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat*. Hormone and metabolic research, 1994. **26**(07): p. 313-315.
185. Diplock, A., *Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients*. ILSI Europe concise monograph series, 1998. **59**.
186. Mari, M., et al., *Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant*. Antioxidants & redox signaling, 2009. **11**(11): p. 2685-2700.
187. Duthie, G.G. and K.M. Brown, *Reducing the risk of cardiovascular disease, in Functional foods*. 1994, Springer. p. 19-38.
188. Brown, J.E. and M.F. Kelly, *Inhibition of lipid peroxidation by anthocyanins, anthocyanidins and their phenolic degradation products*. European Journal of Lipid Science and Technology, 2007. **109**(1): p. 66-71.
189. Becker, B., et al., *Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant*. Chest, 1991. **100**(3): p. 176S-181S.
190. Fairfield, K.M., *Vitamin supplementation in disease prevention*. UpToDate. Retrieved September, 2017. **25**: p. 2018.
191. Ou, B., et al., *Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study*. Journal of agricultural and food chemistry, 2002. **50**(11): p. 3122-3128.
192. Matés, J.M., C. Pérez-Gómez, and I.N. De Castro, *Antioxidant enzymes and human diseases*. Clinical biochemistry, 2000. **32**(8): p. 595-603.
193. Aydın, A., A. Sayal, and A. Işımer, *Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ayın Kitabı, Ankara, 2001.

194. Gruszecki, W.I. and K. Strzałka, *Carotenoids as modulators of lipid membrane physical properties*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2005. **1740**(2): p. 108-115.
195. Steinberg, D., *Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis?* Current opinion in lipidology, 2000. **11**(6): p. 603-607.
196. Wang, X. and P.J. Quinn, *Vitamin E and its function in membranes*. Progress in lipid research, 1999. **38**(4): p. 309-336.
197. Dupont, C., et al., *Diversity, function and evolution of genes coding for putative Ni-containing superoxide dismutases*. Environmental microbiology, 2008. **10**(7): p. 1831-1843.
198. Fridovich, I., *The biology of oxygen radicals*. Science, 1978. **201**(4359): p. 875-880.
199. Holley, A.K., et al., *Redox-modulated phenomena and radiation therapy: the central role of superoxide dismutases*. Antioxidants & redox signaling, 2014. **20**(10): p. 1567-1589.
200. Sun, L., et al., *Actinidia chinensis Planch. improves the indices of antioxidant and anti-inflammation status of type 2 diabetes mellitus by activating Keap1 and Nrf2 via the upregulation of MicroRNA-424*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2017. **2017**.
201. Cases, J., et al., *Supplementation with a polyphenol-rich extract, PerfLoad®, improves physical performance during high-intensity exercise: a randomized, double blind, crossover trial*. Nutr 9 (4): 421. 2017.
202. Teke, M., *Development of a new biosensor for determination of catalase activity*. Preparative Biochemistry and Biotechnology, 2014. **44**(6): p. 608-616.
203. Guan, J., et al., *Spectroscopic investigations on the interaction between carbon nanotubes and catalase on molecular level*. Journal of biochemical and molecular toxicology, 2014. **28**(5): p. 211-216.
204. Speranza, M.J., A. Bagley, and R. Lynch, *Cells enriched for catalase are sensitized to the toxicities of bleomycin, adriamycin, and paraquat*. Journal of Biological Chemistry, 1993. **268**(25): p. 19039-19043.
205. Matés, J.M. and F. Sánchez-Jiménez, *Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiological processes*. Front Biosci, 1999. **4**(4): p. 0339-345.
206. Nicholls, P., *Classical catalase: ancient and modern*. Archives of biochemistry and biophysics, 2012. **525**(2): p. 95-101.
207. Ho, J.C.-m., et al., *Differential expression of manganese superoxide dismutase and catalase in lung cancer*. Cancer Research, 2001. **61**(23): p. 8578-8585.
208. Benzer, F. and S.T. Ozan, *Fasciola hepatica ile enfekte koyunlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzimler ve nitrik oksit düzeyleri*. Turk J Vet Anim Sci, 2003. **27**: p. 657-661.
209. Günaldı, M., *Kan selenyum düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin akut miyokart enfarktüsü gelişimi üzerine etkisi*. Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2009.
210. Cheeseman, K. and T. Slater, *An introduction to free radical biochemistry*. British medical bulletin, 1993. **49**(3): p. 481-493.
211. EsKAndAri, H., et al., *Glutathione Concentration, Glutathione Peroxidase and Superoxide Dismutase Activity of Erythrocytes in the Early Onset of Acute*

- Myocardial Infarction*. ANNALS OF MEDICAL SCIENCES, 2001. **10**(3): p. 110-112.
212. Öncü, M., et al., *Klorprifos-Etil tarafından oluşturulan oksidatif hasarın sıçan karaciğerine etkileri*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2002. **22**(1): p. 50-55.
213. Kidd, P.M., *Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage*. Altern Med Rev, 1997. **2**(3): p. 155-176.
214. Masella, R., et al., *Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes*. The Journal of nutritional biochemistry, 2005. **16**(10): p. 577-586.
215. Aktaş, M., et al., *Redükte glutatyon ölçümünde HPLC ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması*. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2005. **3**(3): p. 95-99.
216. Wang, J., et al., *A novel application of pulsed electric field (PEF) processing for improving glutathione (GSH) antioxidant activity*. Food chemistry, 2014. **161**: p. 361-366.
217. Schiller, N.B., et al., *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography*. Journal of the American Society of Echocardiography, 1989. **2**(5): p. 358-367.
218. Sun, Y., L.W. Oberley, and Y. Li, *A simple method for clinical assay of superoxide dismutase*. Clinical chemistry, 1988. **34**(3): p. 497-500.
219. Aebi, H., [13] *Catalase in vitro*, in *Methods in enzymology*. 1984, Elsevier. p. 121-126.
220. Beutler, E., *Improved method for the determination of blood glutathione*. J. lab. clin. Med., 1963. **61**: p. 882-888.
221. Beutler, E., *Red cell metabolism: a manual of biochemical methods*. 1984.
222. Gutteridge, J., *Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage*. Clinical chemistry, 1995. **41**(12): p. 1819-1828.
223. Stout, K.K. and E.D. Verrier, *Acute valvular regurgitation*. Circulation, 2009. **119**(25): p. 3232-3241.
224. Çiftel, U.D.M., et al., *Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Atriyal ve Ventriküler Sistolik Dissenkroninin Araştırılması*.
225. Zühlke, L.J. and A.C. Steer, *Estimates of the global burden of rheumatic heart disease*. Global heart, 2013. **8**(3): p. 189-195.
226. Pirinccioglu, A.G., et al., *Measurements of Oxidative Stress Parameters in Children with Acute Rheumatic Fever*. Pediatrics International, 2019.
227. Carapetis, J. and B. Currie, *Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever*. Archives of Disease in childhood, 2001. **85**(3): p. 223-227.
228. Güngör, Ş., et al., *Retrospective evaluation of patients with the diagnosis of acute rheumatic fever: a single center experience of 5 years*. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi, 2014. **4**(2): p. 87-96.
229. Gomaa, M.H., et al., *MBL2 gene polymorphism rs1800450 and rheumatic fever with and without rheumatic heart disease: an Egyptian pilot study*. Pediatric Rheumatology, 2018. **16**(1): p. 24.
230. Asik, A., N.S. Duru, and M. Elevli, *An Evaluation of Platelet Parameters and Neutrophil/Lymphocyte Ratios in Children with Acute Rheumatic Fever*. The Journal of Pediatric Research, 2019. **6**(1): p. 37-44.

231. Kiziltan A, C.S., Cerrahoglu L. Scand J Rheumatol *Carnitine and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis*. 1998: p. 27:44i-5.
232. Rowe, G.T., L.R. Eaton, and M.L. Hess, *Neutrophil-derived, oxygen free radical-mediated cardiovascular dysfunction*. Journal of molecular and cellular cardiology, 1984. **16**(11): p. 1075-1079.
233. Kumar, V., et al., *NADPH oxidase activity in the monocytes and neutrophils of patients with rheumatic fever*. Cardioscience, 1991. **2**(2): p. 93-97.
234. Kumar, V., et al., *Role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease*. Journal of molecular and cellular cardiology, 1990. **22**(6): p. 645-651.
235. Kurban, S., et al., *Homocysteine levels and total antioxidant capacity in children with acute rheumatic fever*. Clinical biochemistry, 2008. **41**(1-2): p. 26-29.
236. Kaya, S., et al., *Kolorektal Kanserli Olgularda Oksidatif ve Nitrozatif Stres*.
237. Sadani, G.R. and G.D. Nadkarni, *Role of tissue antioxidant defence in thyroid cancers*. Cancer letters, 1996. **109**(1-2): p. 231-235.
238. Ward, R. and T. Peters, *Free Radicals in Clinical Biochemistry: Metabolic and clinical aspects*. 1995.
239. Kaya, H., et al., *Lipid peroxidation in umbilical arterial blood at birth: the effects of breech delivery*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2000. **107**(8): p. 982-986.
240. Oran, B., et al., *Oxygen free radicals in children with acute rheumatic fever*. Cardiology in the Young, 2001. **11**(3): p. 285-288.
241. Mathias Emokpae, A., U. Patrick Ojiefu, and K.-G. Aisha, *Antioxidant enzymes and acute phase proteins correlate with marker of lipid peroxide in adult Nigerian sickle cell disease patients*. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2010. **13**(4): p. 177-182.
242. Tukbekova, B., et al., *Peculiarities of the Clinical Course of Oxidative Protein and Lipid Modification in Children with Acute Rheumatic Fever*. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 2016. **16**(4): p. 254-263.
243. Pulimamidi, V.K., et al., *Increased levels of markers of oxidative stress and inflammation in patients with rheumatic mitral stenosis predispose to left atrial thrombus formation*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2013. **7**(11): p. 2445.
244. Mezes, M. and G. Bartosiewicz, *Investigations on vitamine E and lipid peroxide status in rheumatic diseases*. Clinical rheumatology, 1983. **2**(3): p. 259-263.
245. Vipartene, D., et al., *Pro-and antioxidant blood system in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Terapevticheskii arkhiv, 2006. **78**(6): p. 10-14.
246. Hassan, S.Z., et al., *Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients: relationship to disease manifestations and activity*. International Journal of Rheumatic Diseases, 2011. **14**(4): p. 325-331.
247. Mantovani, G., et al., *An innovative treatment approach for cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress: background and design of an ongoing, phase III, randomized clinical trial*. Supportive cancer therapy, 2007. **4**(3): p. 163-167.
248. Zimmerman, J.J., *Oxyradical species and their relationship to pathophysiology in pediatric critical care illness*. Critical care clinics, 1988. **4**(4): p. 645-660.

249. Çömelekoğlu, Ü., B. Mazmancı, and A. Arpacı, *Pestisidlerin Kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri*. Turk J Biol, 2000. **24**: p. 483-488.
250. Özyürek, A.R., et al., *Superoxide Dismutase and Catalase Levels in Acute and Remission Period in Rheumatic Fever*. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital. **13**(2): p. 81-85.
251. Bae, S.-C., S.-J. Kim, and M.-K. Sung, *Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients*. Journal of the American College of Nutrition, 2003. **22**(4): p. 311-315.
252. Koc, F., et al., *Antioxidant imbalance in the erythrocytes of Myotonic dystrophy Type 1 patients*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2019: p. 108230.
253. El-barbary, A.M., et al., *Assessment of lipid peroxidation and antioxidant status in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients*. The Egyptian Rheumatologist, 2011. **33**(4): p. 179-185.
254. Tamer, L., et al., *Decreased serum total antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associated with increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients*. Archives of medical research, 2002. **33**(3): p. 257-260.
255. Feijóo, M., et al., *Oxidative stress biomarkers as indicator of chronic inflammatory joint diseases stage*. Reumatología Clínica (English Edition), 2010. **6**(2): p. 91-94.
256. Koksal, G., et al., *Correlation of plasma and tissue oxidative stresses in intra-abdominal sepsis*. Journal of Surgical Research, 2004. **122**(2): p. 180-183.
257. Cheung, Y.-f., et al., *Oxidative stress in children late after Kawasaki disease: relationship with carotid atherosclerosis and stiffness*. BMC pediatrics, 2008. **8**(1): p. 20.
258. Tripathi, S.S., et al., *Metformin ameliorates acetaminophen-induced sub-acute toxicity via antioxidant property*. Drug and chemical toxicology, 2019: p. 1-9.
259. Acar, Ö., *Siçanlarda siklofosamid nedenli hepatotoksisitede oksidatif stres ve karaciğer hasarına karşı selenyumun koruyucu etkisi*. 2015, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü.
260. Ratnam, D.V., et al., *Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective*. Journal of controlled release, 2006. **113**(3): p. 189-207.
261. El Kossi, M.M.H. and M.M. Zakhary, *Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke*. Stroke, 2000. **31**(8): p. 1889-1892.
262. Greenwald, R.A. *Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991. Elsevier.
263. Ahmed, J., M.M. Zaman, and S.M.K. Ali, *Immunological response to antioxidant vitamin supplementation in rural Bangladeshi school children with group A streptococcal infection*. Asia Pacific journal of clinical nutrition, 2004. **13**(3).
264. Padayatty, S.J., et al., *Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention*. Journal of the American college of Nutrition, 2003. **22**(1): p. 18-35.
265. 董德刚 and 邓中平, *蝮蛇毒致大鼠肝毒性和线粒体氧化应激损伤机制研究*. 2019 中国中西医结合学会临床药理与毒理专业委员会第三届学术研讨会论文摘要集, 2019.

266. Shao, Y., et al., *A Solid Dispersion of Quercetin Shows Enhanced Nrf2 Activation and Protective Effects against Oxidative Injury in a Mouse Model of Dry Age-Related Macular Degeneration*. *Oxidative medicine and cellular longevity*, **2019**.

