

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ ve
KRONİK ROMATİZMAL KALP HASTALIKLARINDA
TENASCİN-C ve OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzman Dr. Zehra KARATAŞ

ÇOCUK KARDİYOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doçent Dr. Tamer BAYSAL

KONYA

2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. İmmünopatogenez	5
2.1.3. Teşhis ve Klinik Bulgular	7
2.2. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı	14
2.2.1. Mitral Yetmezliği	14
2.2.2. Aort Yetmezliği	15
2.2.3. Mitral Stenozu	15
2.2.4. Aort Stenozu	15
2.2.5. Sağ Kalp Tutulumu	16
2.3. Akut Romatizmal Ateş Tedavisi	16
2.4. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığında Tedavi	19
2.5. Ekstrasellüler Matriks ve Tenascin-C	21
2.5.1. Kalp Dokusunda Ekstrasellüler Matriks	21
2.5.2. Tenascin Gen Ailesi ve Tenascin-C'nin Yapısı	21
2.5.3. Tenascin-C Düzeyini Etkileyen Faktörler	22
2.5.4. Tenascin-C'nin Fonksiyonları	23
2.5.4.1. Akut veya Kronik Kardiyak İnflamasyonda Tenascin-C	25
2.5.4.2. Ekstrasellüler Matrikste Patolojik Remodeling (Fibrozis) Gelişimi	25
2.5.4.3. Kardiyak Remodeling (Yeniden yapılanma-şekillenme)	27
2.5.4.4. Kardiyak Remodelingde Tenascin-C'nin Rolü	28
2.5.4.5. Tenascin-C'nin Klinikte Kullanımı	29
2.6. Oksidan ve Antioksidan Sistemler	32
2.6.1. Oksidan Sistemler	32
2.6.1.1. Serbest Radikaller	32
2.6.1.2. Serbest Radikallerin Etkileri	32
2.6.1.3. Hücre Membranlarının Lipit Peroksidasyonu	32

2.6.1.4. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	33
2.6.1.5. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	34
2.6.1.6. DNA Üzerine Etkileri	34
2.6.1.7. Serbest Radikallerin Hedef Organları	34
2.6.1.8. Serbest Oksijen Radikallerinin Ölçümü	34
2.6.2. Antioksidan Sistemler	35
2.6.2.1. Enzimatik Antioksidanlar	36
2.6.2.2. Non-enzimatik Antioksidanlar	36
2.6.2.3. Total Antioksidan Kapasite	37
2.6.3. Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığında Oksidatif Stres	38
2.7. Paraoksonaz -1 (PON1) Enzimi	39
2.7.1. Paraoksonaz-1 (PON1) Enziminin Yapısı	40
2.7.2. Paraoksonaz-1 (PON1) Enziminin Fonksiyonu	41
2.7.3. İnflamasyon ve Paraoksonaz-1	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1.Çalışma Gruplarının Seçimi	45
3.2. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması	46
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	46
3.3.1. Sol Ventrikül Sistolik Parametrelerin Geleneksel Yöntemlerle Değerlendirilmesi	47
3.3.2. Mitral Yetmezliğin Ağırlık Derecesinin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	48
3.3.3. Aort Yetmezlik Derecesinin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	49
3.4. PR Mesafesinin Ölçümü	49
3.5. Kan Örneklerinin Alınması	49
3.6. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	52
4.2. Akut Romatizmal Ateş Grubunda Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi	55
4.3. Akut Romatizmal Ateş Grubunun İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı ve Kontrol Grupları ile Karşılaştırılması	56

4.4. Akut Romatizmal Ateş Grubunun İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Majör Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi	57
4.5. Akut Romatizmal Ateş Grubunda İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi	61
4.6. Akut Romatizmal Ateş Grubunda İkinci Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi	64
4.7. İkinci Değerlendirmede Akut Romatizmal Ateş Grubunda Tenascin-C ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Majör Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi	70
4.8. Akut Romatizmal Ateş Grubunda İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ekokardiyografik Bulgularla Değerlendirilmesi	73
4.9. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı Grubunda Tanı Anındaki Majör Tanı Kriterlerine Göre Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi	76
4.10. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı Grubunda Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ekokardiyografik Bulgularla Birlikte Değerlendirilmesi	77
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	83
5.1. Tenascin-C'nin Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı Tanısındaki Yeri	84
5.2. Tenascin-C'nin Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığının Prognozunu Belirlemedeki Yeri	87
5.3. Akut Romatizmal Ateş Tanı ve Tedavisinde Gelecekte Beklentiler	94
5.4. Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığında Oksidatif Stres	98
6. ÖZET	104
7. ABSTRACT	105
8. KAYNAKLAR	106
9. TEŞEKKÜR	116

KISALTMALAR

ABTS	2,2-azino-bis-3 etilbenz-thiazollie-6-sulfonic acid
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACHO	Antikarbohidrat-A antikor
Alfa-SMA	α -smooth muscle actin
Anti-DNase B	Anti-deoksiriboükleaz B
AMI	Akut miyokardiyal enfartus
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti-dsDNA	Çift sarmallı DNA antikor
ARA	Akut romatizmal ateş
ASO	Anti-streptolizin O
AY	Aort yetmezliği
AT-II	Anjiyotensin-II
BID	Günde iki kez
Ca	Kalsiyum
CD4	T helper hücresi
CRP	C-reaktif protein
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonükleik asit
DKM	Dilate kardiyomiyopati
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EGFR	Endotelyal büyüme faktörü
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ELİSA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESM	Ekstrasellüler matriks
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FNIII	Fibronektin tip III
FSH	Folikül uyarıcı hormon

FS	Fraksiyonel kısalma
GAS	Grup A streptokok
GSH	Glutasyon
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GST	Glutasyon-S-transferaz
HCG	Human koryonik gonodotropin
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HO	Hidroksil radikali
H₂O₂	Hidrojen peroksit
IFNγ	İnterferon γ
IgA	İmmünglobülin A
IGF	İnsülin-like büyüme faktörü
IL	İnterlökin
IVS	İnterventriküler septum
IM	İntramüsküler
LA	Sol atriyum
LCAT	Lesitin-kolesterol açıl transferaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV	Sol ventrikül
LVDSG	Sol ventrikül diyastol sonu genişlik
LVSSG	Sol ventrikül sistol sonu genişlik
LVSSH	Sol ventrikül sistol sonu hacim
MDA	Malondialdehit
MM-LDL	Minimal modifiye LDL
MMP	Matriks metalloproteinazlar
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MY	Mitral yetmezlik
MVP	Mitral kapak proplapsusu
NADPH	Nikotinanid adenin dinükleotid fosfat
NSAI	Nonsteroid anti-inflamatuar
NO	Nitrik oksit
NT-proBNP	N terminal - pro beyin natriüretik peptid
OSI	Oksidatif stres indeksi

O₂	Süperoksit radikali
PAF-AH	Trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz platelet
PANDAS	Streptokokal enfeksiyonlarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk
PDGF	Platelet derivated büyüme faktörü
PGE2	Prostaglandin E2
PON1	Paraoksonaz 1
RKH	Romatizmal kalp hastalığı
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
SPECT	Single-photon-emission computed tomography
SPSS	Statistical package for social sciences
TA	Tenascin assembly
TAS	Total antioksidan seviye
TBARS	Thi-barbitric acid reactive substance
TGF	Transforming büyüme faktörü

TABLO DİZİNİ	Sayfa No
Tablo 1. Akut romatizmal ateşin teşhisinde Jones ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Kriterleri	8
Tablo 2. Akut romatizmal ateş sonrası sekonder profilaksi	18
Tablo 3. Tenascin-C düzeyini etkileyen faktörler	23
Tablo 4. Tenascin-C'nin inflamasyon esnasındaki fonksiyonları	24
Tablo 5. Tenascin-C düzeyinin arttığı hastalıklar	30
Tablo 6. Olguların demografik özellikleri ve antropometrik verileri	53
Tablo 7. Yeni akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların tanı kriterleri	54
Tablo 8. Akut romatizmal karditli hastalarda kapak yetmezlik tipleri	55
Tablo 9. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki akut faz Reaktanlarının ve anti-streptolizin O düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması	56
Tablo 10. Akut romatizmal ateş kardit ve izole artrit gruplarının ilk değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin birbiriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	59
Tablo 11. Akut romatizmal ateş kore grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin romatizmal kalp hastalığı ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	60
Tablo 12. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C, total oksidan seviye, total anti-oksidan seviye, paraoksonaz-1, akut faz reaktanları ve anti-streptolizin O düzeyleri arasındaki ilişki	62
Tablo 13. İkinci değerlendirmede akut romatizmal ateş grubunda tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin kronik romatizmal kalp hastalığı ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	65
Tablo 14. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	67
Tablo 15. Akut romatizmal ateş grubunda ikinci değerlendirmede tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması	71
Tablo 16. İkinci değerlendirmede karditli tüm hastaların tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin kronik romatizmal kalp hastalığı ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	72
Tablo 17. Akut romatizmal ateş grubunda karditli hastaların ilk	73

değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin tek veya iki kapak tutulumuna göre karşılaştırılması

Tablo 18. Akut romatizmal ateş grubunda karditli hastaların ilk 74

değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin kapak yetmezlik derecesine göre karşılaştırılması

Tablo 19. Akut romatizmal ateş grubunda karditli hastaların ilk değerlendirilmedeki 75

sol ventrikül dilatasyonu durumuna göre tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 20. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif 77

stres parametrelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması

Tablo 21. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif 79

stres parametrelerinin hafif ve orta derecede kapak yetmezliği olan hastaların birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 22. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif 80

stres parametrelerinin orta ve ağır derecede kapak yetmezliği olan hastaların birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 23. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif 81

stres parametrelerinin tek veya iki kapak tutulumuna göre karşılaştırılması

Tablo 24. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif stres 82

parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ	Sayfa No
Şekil 1. Tenascin'in yapısı	22
Şekil 2. Paraoksanaz-1 enziminin yapısı	41
Şekil 3. Akut romatizmal ateş grubunun ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	57
Şekil 4. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması	58
Şekil 5. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein arasındaki ilişki	63
Şekil 6. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeyleri ile paraoksanaz-1 enzim düzeyleri arasındaki ilişki	64
Şekil 7. Akut romatizmal ateş grubunun ikinci değerlendirmedeki tenascin-C düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	64
Şekil 8. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	66
Şekil 9. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması	68
Şekil 10. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki total antioksidan seviyelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması	68
Şekil 11. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki total oksidan seviyelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması	69
Şekil 12. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki paraoksanaz-1 seviyelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması	69
Şekil 13. İkinci değerlendirmede akut romatizmal ateş grubunda tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması	70
Şekil 14. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması	76
Şekil 15. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C düzeylerinin kapak yetmezlik derecesine göre birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması	78

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) ve kronik romatizmal kalp hastalığı (RKH) ülkemizde ve gelişmemiş ülkelerde sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Akut romatizmal ateş tedavi edilmemiş grup A streptokok enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Kardit ARA'nın en ciddi komplikasyonudur, morbidite ve mortalitenin neredeyse tamamından sorumludur. İlerleyici ve kalıcı kapak lezyonları ile karakterize kronik RKH'na yol açar (1-3). Bu hastalığın gelişme çağındaki çocuklarda görülmesi ve bu bireylerin önündeki beklenen yaşam süresinin uzun olması nedeni ile bu hastalığın teşhis, takip ve tedavisi büyük önem kazanmaktadır.

Akut romatizmal ateş geçiren hastalarda prognoz ilk atak sırasındaki klinik bulgulara, ilk atağın ağırlığına ve tekrarlamaların varlığına bağlıdır. İlk atak sırasında karditi olan hastaların %70'i geride sekel kalmadan iyileşir ve ilk kardiyak tutulum ne kadar ağırsa hasar kalma ihtimali de o kadar yüksektir (1). Kalp kapaklarının büyük bir kısmını ekstrasellüler matriks (ESM), düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotelial hücreler oluşturmaktadır (4). Birçok organda temel ESM makromolekülleri interstisyel fibroblastlar tarafından salgılanır (5).

Tenascin-C (TnC) interstisyel fibroblastlar tarafından salgılanan ESM'nin büyük bir kısmını oluşturan, immün sistem üzerine etkileri olan çok fonksiyonlu bir glikoproteindir. Embriyonun (nöral krest, santral sinir sistemi, akciğer ve kardiyovasküler sistem) erken gelişim safhasında geçici olarak sentezlenen TnC, normalde erişkin dokusunda düşük düzeylerde bulunmaktadır. İnflamasyon, yara iyileşmesi, bazı kanser gelişimlerinde ve kardiyovasküler hastalık durumlarında ise yeniden sentezlenmektedir (6,7). Miyokardiyal travma ve inflamasyonda salınan çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, hipoksi, mekanik veya oksidatif stres, asidoz ve anjiyotensin II (AT-II)'nin in vitro kardiyak fibroblastlardan TnC sentezini uyardığı gösterilmiştir (6,7).

Akut romatizmal ateş ve kronik RKH inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Daha önceki çalışmalarda ARA'da oksidatif stresin artmış olduğu gösterilmiştir (8-10). İnflamatuvar birçok hastalıkta oksidan ve anti-oksidan sistem arasındaki denge bozulur (11). Son yıllarda organizmada oksidan ve anti-oksidan sistemleri değerlendirmede total oksidan seviye (TOS) ve total anti-oksidan seviye (TAS) ölçümleri kullanılmaktadır (12,13). Paraoksonaz-1, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol yapısında yer alan, lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip olan bir enzimdir (14,15). İnflamasyon ve artmış oksidatif streste paraoksonaz (PON1) aktivitesi azalmaktadır (16,17). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada romatizmal aort stenozlu hastalarda TnC düzeyinin doğuştan kapak hastalığı olanlardan ve sağlıklı insanlardan yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Bilgilerimize göre literatürde ARA'da ve çocukluk döneminde kronik RKH'da TnC, total oksidan seviye (TOS) ve PON1 aktivitesi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı TnC'nin ARA ve RKH'nın tanı ve prognozunu belirlemede kullanılabilirliğini araştırmaktır. Ayrıca TnC düzeyleri ile kalp fonksiyonları ve kapak yetmezlik derecesi arasındaki ilişkinin ve bu hastalardaki oksidatif stres göstergelerinin (TOS, TAS) ve PON1 enzim aktivitesinin değerlendirilmesi, bunların TnC ve akut faz reaktanları ile ilişkilerininin araştırılması da amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı

Akut romatizmal ateş gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık problemidir ve tedavi edilmemiş grup A streptokok (GAS) enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Bu hastağın ortaya çıkışında GAS mikroorganizması, duyarlı konak ve çevresel etmenlerin birbiriyle etkileşimleri söz konusudur. Grup A streptokok mikroorganizmasına karşı anormal immün cevabın oluşmasıyla insanda eklemlerde, kalpte, beyinde, cildde veya subkütan dokuda akut inflamatuvar olay meydana gelir. Kalp dışındaki diğer organ tutulumları sekelsiz olarak iyileşmesine karşın hastalığı ileri derecede önemli kılan nokta akut kalp yetersizliği ve kronik kapak hastalığına neden olabilen karditin olaya eşlik etmesidir (1). Ciddi morbidite veya mortalite nedeni olan kardit ilerleyici ve kalıcı kapak lezyonları ile karakterize kronik RKH'na yol açar ve hayat kalitesini düşürür (1-3).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde yılda tüm yaş gruplarında bildirilen ARA'lı 470.000 yeni vakanın yaklaşık 340.000'inini 5-14 yaş arasındaki çocuk vakalar oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde insidans (200-500/100,000), gelişmiş ülkelere göre (0.1-3/100,000) çok yüksektir (1,19). Kronik RKH prevalansı ARA'nın prevalansıya paralellik gösterir. Romatizmal kalp hastalığının dünya genelinde 15.6-19.6 milyon insanı etkilediği tahmin edilmekte ve bunların 2.4 milyonunu 5-14 yaş arası çocukların oluşturduğu düşünülmektedir. Yılda 233.000-492.000 ölüme neden olmakta ve bunların %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (20). Gelişmiş ülkelerde kronik RKH prevalansı <0.5/1000 iken, Samoa'da 78/1000 olarak bulunmuştur (1). Son 50 yılda gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik standartların yüksekliği, hastalığın erken tanınması, uygun ve yeterli antibiyotik uygulamaları, tekrarların önlenmesi nedeniyle hastalığın sıklığı ve şiddetinde azalma

görülmüştür. Bu azalmada değişen streptokok suşları ve azalan virülans ta etkili olabilir. Akut romatizmal karditte mortalite %8-30'dan neredeyse sıfıra kadar inmiştir. Ancak kronik RKH geri kalmış ve gelişmekte olan bölgelerde hala çocuk ve genç erişkinlerde edinilmiş kalp hastalıklarının en sık nedenidir (1). Ülkemizde İstanbul'da 7 yaş ve üzerinde kronik RKH'nın prevalansı 100,000'de 206 olarak bulunmuştur (21). Akut romatizmal ateş insidansı ise 20-107.7/100,000 arasında değişmektedir (22,23).

Çevresel Etkiler: Gelişmekte olan ülkelerde aşırı kalabalık yaşam, yoksulluk, beslenme, temizlik ve sağlık hizmeti koşullarının yetersiz olması ARA sıklığının yüksek olmasının nedenlerindedir. Hastalığın ortadan kaldırılabilmesi için yoksulluk, sosyal ve yaşam koşullarının iyileştirilmesi gereklidir (1).

Konak: En çok etkilenen 5-15 yaş arasındaki çocuklardır. İki yaş altında hemen hemen hiç görülmezken, 35 yaş üstünde nadirdir. Streptokok tonsillofarenjiti geçirenlerin %3'ünden azında romatizmal ateş gelişmesi patogenezde genetik yatkınlığın olduğunu düşündürmektedir. On-dokuzuncu yüzyılda ARA ve kronik RKH'nın kalıtsal olduğu ve muhtemelen otozomal resesif geçişli olduğu düşünülüyordu. Ancak son yapılan ileri çalışmalarda majör histokompatibilite komplekslerinin bazı allellerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bunların uygunsuz T hücre aktivasyonuna neden olabileceği ve otoimmünite ile romatizmal ateş ve kronik RKH gelişebileceği düşünülmüştür (24).

Streptokokal İnfeksiyon: Birçok çocuk yılda en az bir kez farenjit geçirmektedir ancak sadece %10-30'u GAS enfeksiyonuna bağlıdır. Boğaz taşıyıcılığından ziyade gerçek enfeksiyonlar ARA riski oluşturmaktadır. Streptokok organizmasının suşu ve virülansı da ARA gelişim riskini etkilemektedir. Bazı suşlar farenjit ve ARA ile bazı suşlar ise cilt enfeksiyonu ve glomerülonefrit ile ilişkili bulunmuştur. Mikroorganizmada bulunan M proteini virülanstan sorumlu ana faktördür. Yüz-otuzdan fazla tipi olduğu düşünülen M

proteininin 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29 tipleri yüksek oranda ARA ile ilgiliyken 2, 4, 12, 22 ve 28 tipleri nadiren ARA'ya neden olmaktadır. M proteinin epitoplari antijenik olarak kalp ve beyin ile çapraz reaksiyon verebilmektedirler (1).

2.1.2 İmmünopatogenez

Akut romatizmal ateş ve kronik RKH otoimmün bir hastalıktır ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Otoimmün reaksiyonların gelişiminde predispozan genetik faktörlerin varlığı gösterilmiştir. Akut romatizmal ateş veya kronik RKH olan hastaların periferik kanından elde edilen T hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Grup A streptokok farenjiti interlekin 1 (IL1), IL6, tümör nekroz faktör α (TNF α) ve interferon γ (IFN γ) gibi sitokinlerin rol aldığı inflamatuvar reaksiyonu tetikler (3). Konağın GAS enfeksiyonuna karşı immün cevabı ARA ve kronik RKH patogenezinde önemlidir. Genetik olarak duyarlı bireylerde GAS farenjiti ile ortaya çıkan antijenlerle oluşan immün cevap sonucunda çapraz reaksiyon veren antikör ve sitokinler üretilmektedir. Kardiyak miyosin, vimentin, laminin ve diğer intrasellüler proteinlere karşı bazı otoantijenler tanımlanmıştır. Kardiyak miyozin major otoantijendir. Kardiyak miyozin ve streptokokal M proteini arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon oluştuğu kabul edilmektedir. Akut romatizmal ateş'in ilk 3 haftası interstisyel ödem, hücrel infiltrasyon (T hücre, B hücre, makrofaj), kollajen parçacıkları ve dağınık fibrinoid birikimi ile karakterize eksüdatif faz, ikinci faz aylar ya da yıllar sürebilen proliferatif veya granülamatöz fazdır. Romatizmal kalp hastalığının oluşmasında Aschoff nodülleri önemlidir (1). Akut romatizmal karditte patognomonik olan Aschoff nodülleri granülamatöz bir lezyondur ve makrofaj, plazma hücreleri, polimorfonükleer lökosit ve lenfositlerden oluşur. Aschoff nodülleri esas olarak endokard, subendokardiyal doku veya miyokardiyal interstisyumun perivasküler bölgesinde lokalizedir (25-27). Bu fagositik hücreler çeşitli inflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikalleri (SOR) üreterek patogeneizde rol oynamaktadır

(28,29). Kronik RKH oluşumu sürecinde antijen ile uyarılmış üç tip T helper hücresi (CD4) önemli rol oynamaktadır. Th1 hücrel immün cevapta rol alır ve IL2, TNF α , IFN γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Th2 hümmoral ve alerjik immün cevapta rol oynar ve IL4, 5 ve 13'ün salınımına yol açar. Th17 ise yeni tanımlanan IL17 aracılığı ile pro-inflamatuvar cevapta rol alır. Ayrıca romatizmal kardit patogeneğinde TNF α ve mannoz-binding lektin genindeki polimorfizmler de suçlanmaktadır (3).

Endokardın enflamasyonu klinik açıdan önemli valvülit yapar, mitral kapağın atriyal yüzünde, aort kapağın ventrikül yüzünde 1-2 mm'lik verrüköz vejetasyonlar olabilir. Mitral kapakçıklar başlangıçta ödemli ve vaskülarizedir, ancak daha sonra granülasyon dokusuyla fibrozis ve kapakçıkların füzyonu gelişir. Akut romatizmal valvulitis çocukluk çağında sıklıkla mitral yetmezlikle (MY) sonuçlanır. Yetmezlik mitral kapak lifletlerinin kapanmasını engelleyen fibrozise ve kontraktüre bağlıdır (1). Bu değişiklikler kronik RKH'da görülen mitral stenoza ve yetmezliğe neden olabilir. Akut fazda mitral kapakçıklarda uzama, ön kapakçıkta prolapsus ve anüler genişleme gibi bozukluklar olur. Bu bozukluklar mitral yetmezliğin posterolateral olmasına neden olur ve daha sonra sol atriyumun (LA) posterior duvarında fibrotik kalınlaşma ile karakterize "MacCallum Patch" meydana gelir (1).

Perikarditte perikartta lenfositik veya monositik hücre infiltrasyonu oluşur. Aschoff nodülleri görülebilir. Miyokarditte ventrikül ve atriyumlar genelde genişler. Histolojik olarak miyokardiyumda inflamatuvar hücreler vardır. Birinci derece atriyoventriküler (AV) blok sık görülmesine rağmen ileti sisteminde değişiklikler nadirdir. Miyokardiyal inflamasyon geçici olmasına rağmen kapaktaki lezyon kalıcıdır. Miyokard ve kapaklarda IFN γ , TNF α ve IL10 tespit edilirken, skar dokusu gelişen kapakta ise IL4 tespit edilmiştir. Ayrıca IL4 düzeyi düşük olanlarda kapak lezyonu kalıcı ve ilerleyici olabilmektedir (2,25). Kronik RKH'da inflamatuvar yanıtın kronik fazda da devam ettiği daha önceki çalışmalarda

gösterilmiştir (30,31). Davutoğlu ve ark. da kronik RKH olanlarda çeşitli sitokinleri yüksek bulmuşlardır. Ayrıca mitral kapak stenoz derecesi ile IL6 ve TNF α düzeyleri arasında ilişki göstermişlerdir (32).

Akut romatizmal ateşte özellikle koroner arter ve aortayı içeren jeneralize vaskülit de tanımlanmıştır. Hipersensitivite anjiitisine benzer, fakat klinik bulgu ve doku hasarı yapması nadirdir (1).

2.1.3. Teşhis ve Klinik Bulgular

Akut romatizmal ateş tanısı için halen sensitif ve spesifik tek bir semptom veya laboratuvar bulgusu mevcut değildir. Konjenital kapak patolojisi bulunmayan mitral ve aort yetersizlikli hastalarda romatizmal etiyojinin klinik olarak aydınlatılması, daha önceden ARA öyküsü yok ise, oldukça zordur. Bu hastalara doğru tanı konulması streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonu profilaksisine karar verilmesi açısından önemlidir (1). Tesadüfen yakalanan mitral ve aort yetersizlikli hastalarda romatizmal etiyojini kesin olarak belirleyecek bir teknik mevcut değildir. Bu nedenle modifiye Jones kriterleri ARA tanısını koymada ve fazla tanıyı (overdiagnosis) en aza indirmede oldukça yararlı bir tanı yöntemi olarak halen kullanılmaktadır. Amerikan Kalp Derneği tarafından 1992'de güncelleştirilen Jones kriterleri ilk atağın tanısında kullanılmak üzere düzenlenmiştir (Tablo 1). Ayrıca izole Sydenham koresi, klinik belirti vermeden devam eden (indolent, sessiz) kardit ve rekürren romatizmal atak gibi durumlarda romatizmal ateş tanısı Jones kriterlerine sıkı olarak bağlı kalınmadan yapılabilir (33). Ancak kore veya sessiz kardit haricinde ilk atakta mutlaka tanı kriterlerine ve önceden geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu destekleyici bulguya ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Akut romatizmal ateşin teşhisinde Jones ve Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Kardit	Ateş
Poliartrit	Artralji
Kore	Akut faz reaktanlarının yüksekliği
Eritema marginatum	- ESR, CRP
Subkütan nodülü	PR mesafesinde uzama

Geçirilmiş Grup A streptokok enfeksiyonunu destekleyici bulgular

- Kültür veya hızlı antijen testi ile boğazda streptokok bulunduğunun gösterilmesi
- Streptokoklara karşı antikor titresinin normalden yüksek veya yükselmekte olması

CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

***Akut romatizmal ateşin ilk döneminde ve kronik RKH olmayan bireyde ARA rekürrens atağında;** 2 majör veya 1 majör artı 2 minör kriter

****Kronik RKH olan bireylerde ARA rekürens atağında;** 2 minör kriter

Artrit: Grup A streptokok enfeksiyonu ile artrit oluşumu arasında 10 gün ile 5 hafta arasında latent periyod geçer. Gezici poliartrit Jones kriterlerinin en sık (%40-70) görülenidir. Daha çok diz, ayak bileği, dirsek ve el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Genelde kızarıklık, şiş, hassas ve ağrılıdır. Öncesinde anti-inflamatuar ilaç kullanımı tabloyu etkileyebilir. Bazen tek eklemi de tutabildiği gibi, gezici olmayıp aynı anda birkaç eklemdede artrit görülebilir. Tedavisiz bırakılırsa genelde 3-4 haftada herhangi bir sekel kalmadan iyileşir. Akut romatizmal ateşte görülen artrit tipik olarak aspirine 48-72 saat içinde cevap verir. Cevap vermediği durumda başka tanıları düşünmek gereklidir. Artrit genelde diğer birçok hastalıkta da görüldüğü için iyi bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hatta yine streptokok enfeksiyonu sonrasında olan reaktif artrit latent süresinin kısa olması (7-10 gün), gezici

olmaması, anti-inflamatuvar tedaviye iyi cevap vermemesi gibi özellikleri ile ayırt edilebilir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır, zira reaktif artrit tanısı olduğu düşünülen olgularda ileride kronik RKH ile karşılaşılabilir (1).

Kore: Sydenham koresi bazal gangliyon, serebral korteks ve sebellumdaki nöropatolojik değişiklikler ve inflamasyon sonucunda ortaya çıkan klinik bir durumdur. Romatizmal ateşte %10-30 arasında görülür. Latent süresi 1-6 ay arasındadır. Küçük çocuklarda cinsiyet dağılımı eşitken 10 yaşından sonra kızlarda daha sık görülür ve postpubertal erkeklerde görülmesi nadirdir. İstemsiz ve amaçsız hareketler, kas inkordinasyonu ve/veya zayıflığı ve duygusal değişkenlik bu hastalığın karakteristik özellikleridir. Okul başarısında ve davranışlarda değişiklikler meydana gelebilir. Genellikle kore iki taraflı olmasına rağmen bazen tek taraflı olabilir. İstirahatte ve sedasyonla bulgular azalır, iyileşme ortanca 15 haftada olurken bazen 6 aya kadar uzayabilir. Tekrarlayan ataklar olabilir. Korenin kardit ile birlikteliği sık (%47) olmasına rağmen genelde kalp bulguları daha hafiftir. Beyin dokusunda görüntüleme yöntemleriyle veya elektroensefelografi ile bazı anormallikler gösterebilmesine rağmen genelde normaldir. Bu tetkikler ancak atipik vakalar için kullanılmalıdır. Bazen nöropsikiyatrik bozukluklar ile gelen çocukları Sydenham koresinden ayırt etmek zordur. Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklara PANDAS denilmektedir. Sydenham koresinde olduğu gibi PANDAS'da da patoloji streptokok antikörlerinin bazal gangliyonlarla çapraz reaksiyonu şeklindedir ancak PANDAS'ta ARA'nın diğer kriterlerine rastlanmaz. Puberte öncesinde başlayan artıp azalan ataklar şeklinde olan obsesif-kompulsif bozukluklar ve/veya tik bozukluğu ile beraber nörolojik bozuklukları kapsamaktadır (1).

Kardit: Romatizmal ateşin uzun dönem morbidite ve mortalite ile ilgili klinik bulgusu kardittir, %30-70’inde görülür. Klasik olarak pankardit olarak bilinmesine rağmen en önemli bozukluk endokardit (valvülit) olarak ortaya çıkar ve kliniği belirleyen mitral ve/veya aort yetmezliğidir. Endokardit sıklıkla kalıcı ve ilerleyici romatizmal kalp hastalığına neden olur. Endokardit her zaman bulunurken perikardit veya miyokardit olması değişkendir. Miyokardit ve miyokardiyal bozukluklar daha nadir görülür. Akut ve kronik RKH’da ciddi kapak fonksiyon bozukluğu yoksa kalp yetmezliği görülmemektedir (1-3). Romatizmal ateş vakalarının %13-64’ünde ve kardit vakalarının %15-50’sinde ciddi kalp tutulumu görülür. Genelde ARA’nın ilk 2 haftası içinde kardit ortaya çıkar, daha sonra çıkması nadirdir. Tutulum hafifse genelde tam iyileşme olur, ancak orta-ağır tutulumlarda genelde kalıcı kronik RKH meydana gelir (1). Mitral yetmezliği en sık (karditlerin %95’inde) görülen kalp tutulum bozukluğudur. Aort yetmezliği kardit vakalarının %20-25’inde görülür, genelde MY ile kombine bulunur. İzole olarak karditlerin %5’inde görülür. Aort kapak prolapsusunun AY’nin mekanizmasında rol aldığı düşünülmektedir. Akut romatizmal ateşte görülen AY’nin inflamasyon geçince iyileşme şansı MY’ye göre daha azdır. Ayrıca kronik RKH olan insanlarda endokardit ve inme riski olduğu için ilave bir morbidite ve mortalite nedeni oluşturmaktadır (1).

Akut romatizmal kalp hastalığında perikardit %4-11 oranında görülür. Perikardit varlığında değişmez kural sol kalp tutulumu ile beraber olmasıdır. Diğer perikardit nedenlerinin aksine tamponat oluşması nadirdir ve genellikle hiç bir yapışıklık veya konstriksiyon olmadan iyileşir (1).

Eritema Marginatum: Romatizmal ateş vakalarında nadiren (<%5) görülür. Lezyonlar açık pembe renkli, kenarları kıvrımlı, ortası soluk, ağrısız, kaşıntısız, basmakla solan genelde makül tarzındadır. Genelde gövde ve ekstremitelerin proksimalinde görülür ve çabuk kaybolur. Banyo veya duş ile kızarıklık artar, fakat çabuk kaybolma özelliği ve ilave

semptomların olmaması nedeni ile gözden kaçabilir. Bulunduğu zaman genelde kardit ile beraberdir, yalnız başına asla bulunmaz (1).

Subkutan Nodüller: Romatizmal ateş vakalarının %0-10'unda görülür. Romatizmal ateşe özgü değildir, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritte de görülebilir. Nodüller 0.5-2 cm boyutunda, yuvarlak, sıkı, hareket edebilen ve hassas olmayan yapıdadır. Genelde eklemlerin ekstansör yüzlerinde veya kemik çıkıntılarında bulunur. Subkutan nodül de eritema marginatum gibi genelde kalp tutulumu ile beraberdir ve asla tek başına Jones kriteri bulgusu değildir (1). Subkutan nodül akut ataktan birkaç hafta sonra görülür ve günler-haftalar içinde geçer, nadiren 1 aydan uzun süre kalır (24).

Minör Kriterler ve Diğer Klinik Bulgular: Minör Jones kriterleri (Tablo 1) majörlere göre daha az spesifiktir. Ateş ilk dönemde genelde vardır. Artralji değişkendir, hafif, ciddi veya gezici olabilir. Artrit varlığında minör kriter olarak kabul edilmez. Aynı şekilde EKG'de PR uzaması da kardit varlığında minör kriter olarak kabul edilmez. Bu bulgular vakaların %5'inde rastlanır ve majör bulgular çıkmadan saatler veya günler öncesinden görülebilir. Diğer spesifik olmayan bulgular ise anoreksi, karın ağrısı, epistaksis, halsizlik, anemi ve pozitif aile hikayesidir (1).

Laboratuvar Testleri: Jones kriterlerine ilave olarak son zamanlarda geçirilmiş GAS farengitinin tespiti gereklidir. Bunun için boğaz kültürü ve hızlı antijen testi yapılabilir. Ancak bazı hastalarda gerçek enfeksiyondan ziyade taşıyıcılık durumu olabileceğinden artmış veya artan antikor titresi daha kıymetlidir. Klinikte en çok kullanılan antikorlar anti-streptolizin O (ASO) ve anti-deoksiribonükleaz B (anti-DNase B)'dir. Tek antikor titresi kullanıldığında romatizmal ateş vakalarını %80-85, iki antikor titresi kullanıldığında ise %90 oranında saptayabilmektedir. Bu antikor titreleri klinik ile korele edilmeli, çünkü sadece son zamanlarda geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermektedir.

Antistreptolizin-O ve anti-DNAse B seviyeleri akut hastalığı takiben 3-4. haftada en yüksek düzeye ulaşır. Bu düzeyde yaklaşık 3-6 ay kalıp enfeksiyondan 13-18 ay sonra normal düzeye döner (34,35).

Akut romatizmal ateşte artmış akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) minör Jones kriterlerindedir. Bu parametrelerin yüksek olup olmaması hastalığın akut fazda mı, kronik fazda mı olduğunun belirlenmesinde ve anti-inflamatuar tedavi gereksiniminin belirlenmesinde yol gösterici olarak kullanılır. Başlangıçtaki inflamasyon derecesi prognoz açısından önemlidir. Ayrıca kalp yetmezliğinde ESR düşük olabilir, kalp durumu iyileştikçe yükselir (1).

Elektrokardiyografi (EKG): Elektrokardiyografide yaşına ve kalp hızına göre PR mesafesinde uzama minör Jones kriteridir. Fakat romatizmal ateş olmasa bile GAS enfeksiyonu geçirenlerin üçte birinde PR süresi uzayabilir. Minör Jones kriteri olmasına rağmen karditin ciddiyeti ile veya kronikleşmesi ile bağlantılı değildir (1).

Ekokardiyografi (EKO): İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ARA'da kalp tutulumunu göstermede değerlidir. Kalp kapaklarının fonksiyon ve yapısının değerlendirilmesinde, kalp boşluklarının ölçümünde, perikart efüzyonunun varlığının araştırılmasında ve pulmoner arter basıncının ölçülmesinde kullanılır. Doppler ile kapaklardaki yetmezlik ve darlığın şiddeti değerlendirilir. İki boyutlu EKO-Doppler ve renkli akım Doppler yardımıyla sessiz fakat önemli kapak yetmezlikleri teşhis edilebilir. Ayrıca ekokardiyografik inceleme ile klinik olarak bulgu vermeyen subklinik veya sessiz karditin saptanması da mümkündür. Bazen hastalığın başında ekokardiyografi ile subklinik kardit tespit edilmesi ve daha sonra patolojik üfürümün ortaya çıkması subklinik karditi göstermektedir. Ayrıca kronik RKH olan erişkinler tespit edildiğinde ARA geçirdiklerini hatırlamamaları yine subklinik karditi desteklemektedir. Ekokardiyografi teknolojisinin

gelişmesi ile bazen fizyolojik sınırdaki kapak yetmezliklerine yanlışlıkla hastalık tanısı konulabilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) patolojik kapak yetmezlikleri için bazı kriterler (yetmezliğin jet uzunluğu >1 cm, yetmezliğin jet akımı en az iki planda görülüyorsa, yetmezliğin akım hızı >2.5 m/s, mitral yetmezlik için holosistolik ve aort yetmezliği için holodiyastolik) belirlemiştir. Buna göre sessiz ama anlamlı derecede AY ve/veya MY'si olan bireylerin muhtemel kronik RKH olarak kabul edilmesi, ona göre takip ve tedavisi önerilmektedir (36). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda EKO ile kronik RKH prevalansının dikkatli yapılan kalp oskültasyonu ile tanı konularının çok üstünde olduğu, bu nedenle EKO'nun diagnostik kriter olabileceğini belirtilmektedir (20,37,38).

Mitral yetmezlikte iki boyutlu EKO ile mitral kapakçıkların kalınlaştığı, sistol ve diyastolde hareketlerinin azaldığı görülür. Kalp yetmezliği yapacak kadar ciddi kalp tutulumu olanlarda kordada uzama ve anüler genişleme neticesinde mitral ön kapakta prolapsusu (MVP) olabilir. Bu prolapsus sadece kapakçığın kapanma yerinde olur ve koaptasyon bozularak mitral yetmezlik posterolateral şekilde olmaktadır. Nadiren de korda yırtılması sonucu flail mitral kapakçık oluşup ciddi yetmezliğe neden olmaktadır. Ağır MY olan hastalarda kapağın geri kalan kapanma mekanizmalarında da bozukluk meydana gelmektedir (1). Ayrıca sistol sırasında genişlemiş LA ve LV görülebilir. Sol ventrikül volüm yüklenmesinde interventriküler septum (IVS) hareketi aşırı bir hal alır. Sol ventrikül atım volümü sağ ventrikül atım volümünü aştığından septumun öne doğru olan hareketinde artış meydana gelir. Septum hareketinde artış meydana gelmesi MY için spesifik değildir, AY'de de görülebilir. Sol atriyum ve LV'nin geniş olması en az orta derecede MY olduğunu gösterir. Kapak yetmezliği ağır olmadıkça LV sistolik fonksiyonu korunmaya devam eder (39).

Aort kapak prolapsusunun AY'nin mekanizmasında rol aldığı düşünülmektedir. Mitral veya triküspid stenozunda yaprakçıkların kalınlaşması, kubbe yapması (mitral stenozda ön

yaprakçığın tipik hokey sopası görünümü), komisürde ve/veya kordada birleşme ve azalmış hareketleri görülebilmektedir. Zamanla kapakçıkların ucundan başlayıp anülüse kadar ilerleyen kalsifikasyon görülür. Triküspid yetmezliğinde görülen sağ ventrikülün genişlemesi ve/veya hipertrofisi, sağ atriyumun genişlemesi ve anülüsün genişlemesi görülebilir (1).

Ayırıcı Tanı: Jüvenil romatoid artrit ARA ile karışabilir. Periferik küçük eklemlerin tutulması, gezici olmayan simetrik büyük eklem tutulması, tutulan eklemlerde solukluk, sinsisi seyir, geçirilmiş streptokok enfeksiyonuna dair kanıt bulunamaması ve salisilat tedavisine 24-48 saat içinde hızlı yanıt alınmaması daha çok jüvenil romatoid artrit lehinedir. Diğer kollajen vasküler hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, mikst bağ doku hastalığı), poststreptokoksik artritler dahil tüm reaktif artritler, serum hastalığı ve infeksiyöz artritler (gonokok gibi) de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Virüslere bağlı akut artritler (rubella, parvovirüs, hepatit B, herpes, enterovirüs) erişkinlerde daha sıktır. Ayrıca orak hücreli anemi ve lösemi gibi hematolojik rahatsızlıklar da akılda tutulmalıdır (40).

2.2. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı

2.2.1. Mitral Yetmezliği

Kronik MY çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen en sık kronik RKH formudur. Lezyonun ağırlığı hastadan hastaya değişir. Akut romatizmal MY'de genelde kordada uzama ve anüler genişleme olurken kronik romatizmal MY'de lifletlerin kalsifiye olmasıyla kapakçıklarda kısıalma, sertlik, birleşme ve deformasyon oluşmaktadır. Ayrıca LV genişlemesi de kordaların anormal yönlenmesine neden olarak koaptasyonu bozar, böylece daha fazla yetmezlik orifisi oluşur, LA genişler ve bundan dolayı yetmezlik daha da artar. Kronik MY'de LV ve LA genişleyerek basınç yükünün dengelenmesine çalışılır. Hastalar yıllarca asemptomatik kalabilmelerine karşın MY zamanla ilerleyebilir. Ciddi MY ileride ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Semptom olarak egzersiz dispnesi

veya azalmış egzersiz toleransı daha ventrikül fonksiyon bozukluğu görülmeden veya beraberinde ortaya çıkabilir (1).

2.2.2. Aort Yetmezliği

Kronik romatizmal AY'de kapakçıkların kalınlaşması, fibrozis ve kontraktür olması sonucunda anormal koaptasyon olmakta ve yetmezlik orifisi oluşmaktadır. Bu yetmezlik LV'e hem basınç hem de hacim yükü getirmektedir. Kompansatuvar dönemde dakika atım hacmini sağlamak için LV genişler, kalbin ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuş olur. Kronik MY'de olduğu gibi kronik AY'de de hastalar yıllarca asemptomatik kalabilir. Ancak zamanla dekompensasyon gelişir, LV fonksiyonları bozulur ve semptomlar ortaya çıkar (1).

2.2.3. Mitral Stenozu

Akut romatizmal ateş kronik RKH olan mitral stenozun en sık nedenidir. Mitral stenozu akut karditte görülmez. Gelişmiş ülkelerde mitral stenozun semptomları 15-40 yıl sonra görülürken, gelişmekte olan ülkelerde 2. dekattaki çocuklarda bile görülebilmektedir. Kronik RKH olan erişkinlerin %25'inde mitral stenozu, %40'ında ise mitral stenozu ve yetmezliği birlikteliği vardır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Kapakçıkların kalınlaşması, komisür, yaprakçık ve kordaların birleşmesi, kordaların kısalması sonucunda huni şeklinde orifis ve mitral stenozu oluşmaktadır. Zamanla kapak kalsifiye olabilmekte ve yapısı iyice bozulmaktadır (1).

2.2.4. Aort Stenozu

Aort stenozunda da ataktan 20-40 yıl sonra aort kapakçıklarının kalınlaşması, yapışması, fibrotik olması, komisürlerde birleşme ve kalsifiye nodüllerin oluşmasıyla aort kapağında darlık oluşmaktadır. Darlık sıklıkla yetmezlik ile birlikte bulunur ve genelde

bunlara romatizmal mitral kapak hastalığı da eşlik eder. Darlık yavaş geliştiğinden ventriküler kompensasyon olur ve semptomlar geç (5-6. dekatta) ortaya çıkar (1).

2.2.5. Sağ Kalp Tutulumu

Triküspid kapak pulmonere göre daha sık tutulur, ancak bu kapakların ciddi tutulumu çok nadirdir. Romatizmal triküspid kapak stenozu ve/veya yetmezliği hemen daima ciddi mitral veya aort tutulumu ile beraberdir. Romatizmal triküspid tutulumu histolojik olarak %15-40'ında, EKO ile sadece %7-9'unda, klinik olarak ise %3-5'inde görülmektedir. Pulmoner ve triküspid kapakların kronik RKH'da tutulumu venöz pulmoner hipertansiyona sekonder fonksiyonel bozukluk sonucu olabileceği gibi organik kronik romatizmal değişikliklere bağlı da olabilir. Romatizmal triküspid stenozu kapakçıkların yapısındaki bozulma ile oluşmakta, anülüsün genişlemesi ve kapakçıkların kısalması ile koaptasyon bozulmakta ve yetmezlik oluşabilmektedir (1).

2.3. Akut Romatizmal Ateş Tedavisi

Akut romatizmal karditin tedavisi genelde destek tedavi şeklinde olmakla beraber komplikasyonları ve rekürensleri de önlemeye yönelik olmalıdır (1). Akut romatizmal karditte temel tedavi yatak istirahati ve anti-inflamatuvar tedavidir. Kalp tutulumun şiddetine göre 4-6 hafta yatak istirahati önerilmektedir. Yararı tam ispatlanmamışsa da steroid veya aspirin ile tedavi edilen vakalarda akut enflamasyon geçince bulguların iyileştiği görülmüştür. Ancak uzun dönemde steroidin aspirine üstünlüğü gösterilememiştir. Aspirinin (80-100 mg/kg/gün; 20-30mg/dl serum konsantrasyonu) hafif-orta karditlerde kullanılabileceği de bildirilirken orta ve ağır karditte ortak görüş steroid kullanılması yönündedir. Steroid olarak prednizolon 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) şeklinde 2-3 hafta bu dozda devam edilmesi sonra haftada %20-25 azaltılması ilacı kesmeden 1 hafta önce "rebound"u engellemek için aspirin başlanması öneriliyor.

Toplam aspirin ve/veya steroid tedavisinde süre genellikle 4-6 haftadır. Ancak hastanın kliniğine göre bu tedavi 8-12 haftaya kadar uzatılabilir. Bazı yazarlar ise akut faz reaktanlarının normalleşme süresini tedavi için yeterli görmektedir (1,24).

N-asetilsalisilik asit ARA'ya bağlı artritte 48-72 saat içinde etkilidir. Diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar da artritte iyi bir alternatiftir. Artritte tedavi süresi semptomların kaybolması ve tedaviye cevaba göre ayarlanır. Koresi olan hastaların çoğunda medikal tedavi gerekmez, ancak semptomları ciddi olanlarda fenobarbital, haloperidol, valproik asit, karbamazepin, pimozit, kortikosteroidler, intravenöz immünglobülin ve plazmaferez kullanılabilir (1).

Akut dönemdeki aort ve/veya mitral yetmezlikleri inflamasyon geçtikten sonra iyileşme gösterebilir. Digoksinin tedavide rolü olduğunu söyleyen yayınlar olmasına rağmen akut dönemde klinik bozukluğun asıl nedeni miyokart fonksiyon bozukluğundan ziyade kapak yetmezliğidir. Bu nedenle diüretik ve art yükü azaltıcı ilaçlar daha önemlidir Ancak akut dönemde tedaviye dirençli ciddi kalp ve kapak yetmezlikleri varsa veya flail mitral kapak oluşmuşsa cerrahi girişim (kapak tamiri veya replasmanı) hayat kurtarıcıdır (1).

Primer Profilaksi: Streptokok farenjitinin tedavisi semptomlar başladıktan sonra 9 gün içinde yapılırsa ARA gelişme riski azalmaktadır. Akut romatizmal ateşte GAS için boğaz kültürü negatif de olsa eradikasyon için antimikrobiyal tedavi verilmelidir (1,24). Tek doz intramüsküler benzatin penisilin en etkili olmasına rağmen 10 günlük oral penisilin de alternatif bir seçenektir. Penisilin alerjisi olanlara eritromisin veya 1. kuşak sefalosporin verilebilir (1).

Sekonder Profilaksi: Romatizmal ateşin etkin bir tedavisi yoktur, bu nedenle rekürenslerin önlenmesi kronik RKH ciddiyeti açısından önemlidir. Sekonder profilaksi yapılmadığında ciddi kalp komplikasyonları ve hayatı tehdit eden kronik RKH'ları ile

karşılaşılabılır (41). Romatizmal ateş geçiren tüm hastalar, özellikle kardit geçirenler rekürens için risk altındadırlar. Kalp tutulumu olanların %40-60'ında rekürens riski olabilir. Romatizmal ateş geçirdikten sonra ilk birkaç yıl rekürens riski en fazladır (1). Akut romatizmal ateş sonrasında sekonder profilaksi için kullanılan ilaçlar ve süreleri [Tablo 2](#)'de verilmiştir (1).

Tablo 2. Akut romatizmal ateş sonrası sekonder profilaksi (1)

1. Benzatin Penisilin G: ≤ 27 kg: 600.000 ünite > 27 kg: 1.2 milyon ünite (her 3-4 haftada bir, IM) veya	
2. Penisilin V: 250 mg oral BID veya	
3. Sulfadiyazin veya sulfisoksazol: ≤ 27 kg: 0.5 gr/gün oral; > 27 kg: 1 gr/gün oral	
* Penisilin ve sefalosporinlere alerjisi olan hastalar için: Eritromisin 250 mg oral BID	
Kategori	Süre
Karditi olmayan ARA	5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi uzunsa)
Kardit geçirip kapaklarda sekel kalmayan ARA	10 yıl veya erişkinlikte iyi olması (hangisi daha uzunsa)
Kronik RKH (klinik veya ekokardiyografik)	Son ataktan ≥ 10 yıl geçmesi ve en az 40 yaşına kadar; belki de hayat boyu

ARA: Akut romatizmal ateş, **BID:** Günde iki kez, **IM:** İntramüsküler, **RKH:** Romatizmal kalp hastalığı

Endokardit Profilaksisi: Endokardit kronik RKH'nın önemli bir komplikasyonu olmaya devam ettiğinden bu hastalarda infektif endokardit profilaksisi gereklidir. Kronik penisilin profilaksisi alanlarda amoksiline karşı direçli organizmaların çoğalmasından dolayı klindamisin, klaritromisin veya azitromisin kullanılmalıdır (1).

2.4. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığında Tedavi

Asemptomatik hastalar yıllarca konservatif olarak takip edilebilir. Art yükü azaltıcı ilaçların [kalsiyum (Ca) kanal blokerleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri] ventrikül fonksiyonları korunmuş asemptomatik ciddi MY veya AY'si olan erişkinlerde yararı ile ilgili çelişkili sonuçların bildirilmesi nedeniyle önerilmemektedir. Hafif semptomları olan mitral stenozunda beta bloker veya Ca kanal blokeri faydalı olabilir. Pulmoner venöz konjesyonda diüretik tedavisi de faydalıdır (1).

Romatizmal kalp hastalığı genelde ilerleyicidir ve sonunda cerrahi girişim gerektirecek hemodinamik bozulmalar ortaya çıkar ve semptomatik hastalarda uzun dönem medikal tedavinin yeri yoktur. Cerrahi girişim zamanına karar vermek oldukça önemlidir. Ancak bu konudaki yayınların birçoğu erişkinlere, ait olmasından dolayı çocuklarda cerrahi için uygun zamanı saptamak güçtür. Erişkinlerde ciddi MY ve AY'de cerrahi endikasyon semptomlar ve/veya LV fonksiyon bozukluğudur, ilave olarak aşırı ventrikül genişlemesi, atriyal fibrilasyon ve pulmoner hipertansiyon da sayılabilir. Son zamanlarda bazı yayınlarda asemptomatik ve kalp fonksiyonları korunmuş hastalarda kapak tamiri tekniklerinin gelişmesi, deneyimlerin artması, mortalite ve morbidite riskinin daha düşük olması nedeniyle kapak tamiri daha öncelikli düşünülmektedir. Mitral kapak tamiri yapılamıyorsa prostetik kapak takılmalıdır.

Mitral kapak stenozunda cerrahi endikasyon semptomlar ve/veya pulmoner hipertansiyondur. Daha önceleri cerrahi olarak komisürotomi veya kapak replasmanı tedavi seçeneği iken, günümüzde balon valvüloplasti seçilmiş hastalarda cerrahiye iyi bir alternatiftir. Ciddi MY ve LA'da trombüs olması balon valvüloplasti için göreceli kontraendikasyonlardır. Aort stenozunda kapak replasmanı kararı hastanın semptomatik olmasına, LV fonksiyon bozukluğu veya egzersiz esnasında hipotansiyon, ventriküler aritmiler, yeni ST segment çökmesi ve egzersize azalmış tolerans varlığına göre verilir.

Triküspid kapak yetmezliğinde diüretikler bir miktar fayda sağlasa da uygun yaklaşım genelde mitral ile aynı zamanda triküspid kapağa cerrahi müdahale (anüloplasti) yapmaktır. Triküspid stenozunda ise komisürotomi tercih edilir. Ancak ciddi darlık ve semptom varlığında balon valvüloplasti veya cerrahi girişim etkilidir. Semptomatik aort kapak stenozunda tedavi cerrahidir. Balon valvüloplasti ancak cerrahi girişim yapılamayanlarda denenebilir (1).

2.5. Ekstrasellüler Matriks ve Tenascin-C

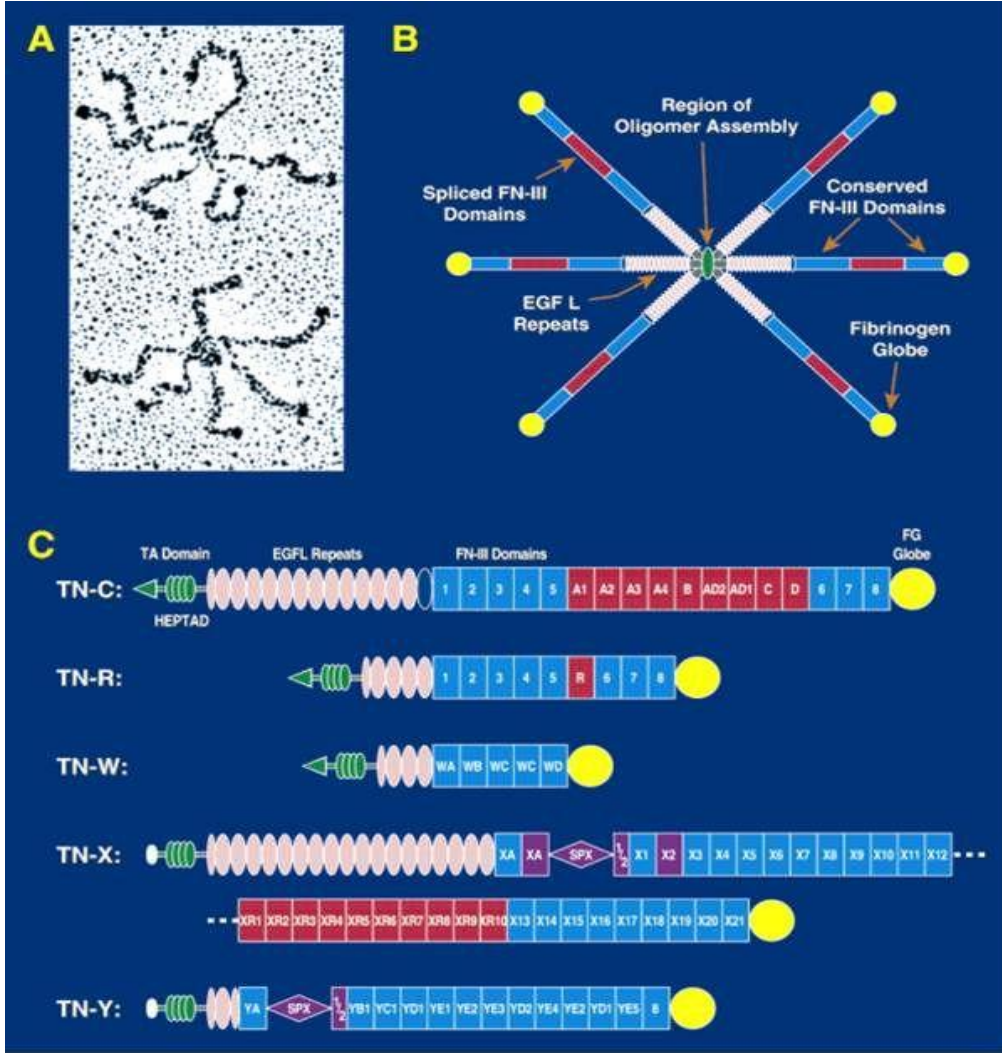
2.5.1. Kalp Dokusunda Ekstrasellüler Matriks

Kalpdeki total hücre topluluğunun 1/3'ünü kardiyak miyositler oluştururken, 2/3'ünü miyosit olmayan hücreler (fibroblastlar, endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücreleri) oluşturmaktadır. Fibroblastlar kalpte, miyosit olmayan hücre grubunun en büyükleridir (42). Kalp kapaklarının büyük bir kısmını da ESM fibroblastlar, düz kas ve endotelial hücreler oluşturmaktadır (4,42). Birçok organda temel ESM makromolekülleri interstisyel fibroblastlar tarafından salgılanır (5). Ekstrasellüler matriks elemanları kalp ve vasküler dokuların hem yapı hem de fonksiyonlarının sağlanmasında önemlidir (42). Ekstrasellüler matriks öğeleri proteoglikanlar ve fibröz proteinlerden oluşmuştur. Fibröz proteinler yapısal (kollajen ve elastin) ve yapıştırıcı (fibronektin, laminin, TnC, vitronektin) proteinlerden oluşmaktadır. Kollajen bağ dokusunun major komponentidir (5). Kalp dokusundaki kollajenler tip I, III, IV, V ve VI dır (43,44). Kollajen I kalp kapaklarının major bileşenidir. Endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilen fibronektin ESM ile miyosit hücre yüzeyi arasında köprü görevi yapmaktadır (45,46).

2.5.2. Tenascin Gen Ailesi ve Tenascin-C'nin Yapısı

Tenascin gen ailesinin 1983 yılında ilk tanımlanan üyesi TnC'dir. Daha sonra tenascin R, W, X, Y tanımlanmıştır (Şekil 1c). Tenascin C geni 9p33.1 kromozomda lokalize yaklaşık 100 kb molekül ağırlığında, 30 eksondan oluşan büyük bir gendir. Tenascin-C geninde 1167 polimorfizm saptanmıştır (6,7). Tenascin-cytotactin (TnC) ESM'nin büyük bir kısmını oluşturan hegzamerik yapıda glikoproteindir (Şekil 1a,b). Tenascin-C, subüniti N-terminal kısmını sarmal (coil) yapısında Tenascin Assembly (TA) domeyni, karboksil terminal kısmını fibrinojen globulin oluşturmaktadır. Orta kısmı ise epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri ve fibronektin tip III (FN III) benzeri tekrarlardan, FN III de A1,

A2, B, C ve D tekrarlarından oluşmaktadır (Şekil 1c). Western blot analizi ile TnC'nin molekül ağırlığı 210 kDa (smallest variant S) ve 350 kDa (largest variant L) olan iki farklı tipi tanımlanmıştır (7,47).



Şekil 1. Tenascin'in yapısı (47)

2.5.3. Tenascin-C Düzeyini Etkileyen Faktörler

Tenascin-C başlıca interstisyel fibroblastlardan sentezlenir. Çeşitli inflamatuvar sitokinler, bazı büyüme faktörleri, AT-II, lipopolisakkaritler (LPS) ve toll-like reseptörleri TnC ekspresyonunu artırır. Ayrıca hipoksi, ekstrasellüler asidoz, oksidatif ve mekanik stres gibi durumlarda da TnC ekspresyonu artar. Tenascin-C düzeyini artıran ve azaltan faktörler Tablo 3'de görülmektedir (6,7,48-50).

Tablo 3. Tenascin-C düzeyini etkileyen faktörler (6,7)

<i>Artıranlar</i>	<i>Azaltanlar</i>
Sitokinler (IL1 β , 3, 4, 6, 8, 13, TNF α , IFN γ , lökotrien B4)	Kortikosteroidler
Büyüme Faktörleri (TGF α , β , PDGF, bFGF, EGF, IGF)	NSAI (Glafenin hidroklorid)
Lipopolisakkaritler, toll-like reseptörleri	Cilastazol
Mekanik gerilme	Suramin
Reaktif O₂ ürünleri (H ₂ O ₂)	EGF
Anjiyotensin II	HCG, FSH, IFNγ
PGE2, progesteron	Polimerize tip 1 kollajen
Diğer (retinoik asit, radyasyon, hipoksi, ekstrasellüler asidoz)	9-cis retinoik asit

IL1 β : İnterlökin, **IFN γ** : İnterferon γ , **TGF**: Transforming büyüme faktörü, **TNF α** : Tümör-nekrozis faktörü, **PDGF**: Trombosit kaynaklı büyüme faktör, **FGF**: Fibroblast büyüme faktörü, **EGF**: Epidermal büyüme faktörü, **IGF**: İnsülin-like büyüme faktörü, **H₂O₂**: Hidrojen peroksit, **PGE2**: Prostaglandin E2, **HCG**: Human koryonik gonodotropin, **FSH**: Folikül uyarıcı hormon, **NSAI**: Nonsteroid anti-inflamatuar

2.5.4. Tenascin-C'nin Fonksiyonları

Tenascin-C immün sistem üzerinde etkileri olan çok fonksiyonlu bir moleküldür. İmmün sistemle ilgili veya inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü olduğu ve gelecekte tanı ve tedavide anahtar rol oynayacağı düşünülmektedir. Tenascin-C'nin birçok inflamatuvar hastalıkta ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (6). Embriyo maturasyonu esnasında geçici olarak bulunan TnC inflamasyonda, dokuların yeniden yapılanmasında, iyileşmesinde ve kanser invazyonunda neovaskülarizasyonda; çeşitli dokularda hücrelerin adezyon, migrasyon ve çoğalmasında ve remodeling'in düzenlenmesinde rol oynar (6,7,47,51,52). Tenascin-C ESM hücrelerini ve proteinlerini direk veya indirek yollarla (otokrin ve parakrin etkilerle) etkileyerek doku remodelingini düzenler (6,47,48,53,54). Tenascin-C'nin inflamatuvar olay esnasındaki fonksiyonları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Tenascin-C'nin inflamasyon esnasındaki fonksiyonları (6)

Patojen invazyonu	Streptokok adezyonunda rol alır
Trombozis	Trombosit adezyonu ve aktivasyonunu sağlar
Doğal imünite	TLR-4 ve integrin aracılı sitokin üretimini artırır Myeloid hücre migrasyonunu inhibe eder Makrofaj migrasyonunu uyarır Hematopoezi indükler
Kazanılmış immünite	Th2 ve B hücre aktivasyonunu artırır T-hücre aktivasyonunu inhibe eder ve migrasyonunu sınırlar Lenfosit migrasyonunu teşvik eder
Re-epitelizasyon	
Yeniden doku yapımı	ESM hücreleri arasındaki hücre göçünü düzenler EGFR aktivasyonu ile hücre çoğalmasını sağlar ESM sentezi; Fibrotik büyüme faktörlerine karşı hücre cevabını sağlar Fibrotik doku faktörlerinin sentezini artırır Matriks moleküllerinin üretimini artırır ESM'i düzenler; ESM proteoglikanları arasındaki çapraz bağları kolaylaştırır Periostin bağıyla matriksin organizasyonunu sağlar Fibronektinin fazla depolanmasını sınırlar Hücre farklılaşması: Epitelyal hücrelerin mezenşimal hücrelere dönüşümünü uyarır Myeloblastların farklılaşmasını inhibe eder Düz kas hücrelerinin gelişimini teşvik eder Angiogenesis: Endotel hücrelerinin adezyon ve migrasyonunu teşvik eder Pro-angiogenik growth faktörlerin cevabını düzenler Kemik iliğinden endotelial öncü hücrelerin serbestleşmesini sağlar Doku VEGF seviyelerini düzenler
Doku remodelingi	Miyofibroblastların farklılaşmasını, migrasyonunu ve kasılmasını uyararak yara kontraksiyonu sağlar Apoptozisi uyarır

EGFR: Endotelial büyüme faktörü, **ESM:** Ekstrasellüler matriks, **TLR:** Toll-like reseptör, **VEGF:** Vasküler endotelial büyüme faktörü

2.5.4.1. Akut veya Kronik Kardiyak İnflamasyonda Tenascin-C

Kalp embriyogenezisinin erken safhasında sentezlenen TnC miyokard dokusunun, kapakların ve koroner damarların gelişiminde önemli rol oynar. Ancak sağlıklı erişkin kalbinde papiller kas korda tendinea ve kapak lifletleri haricinde miyokardiyal dokuda TnC tespit edilmemiştir (48). Normal miyokardiyal dokuda TnC ekspresyonu inhibe edilir (55). Ancak TnC doku travması ve inflamasyon ile ilişkili birçok patolojik durumda erken evrede çeşitli dokulardan tekrar salınır (6,7,48).

Son yıllarda hayvan ve insan çalışmalarında; akut veya kronik miyokarditlerde, dilate kardiyomiyopati (DKM), kronik RKH ve akut miyokardiyal enfarktüs (AMI) sonrasında immün boyama ve immünsintigrafi ile miyokard dokusunda TnC'nin arttığı gösterilmiştir (53,56-60). Miyokarditin çok erken safhasında TNF α ve IL1 β 'nın salındığı gösterilmiştir (61). Bu sitokinler sadece immün cevapta rol oynamaz aynı zamanda TnC sentezini de uyarır (6,7,48). Grup A streptokok farenjiti çeşitli sitokinlerin rol aldığı inflamatuvar reaksiyonu tetiklemektedir (3). Akut romatizmal ateşte TnC'nin artması ve kapaklarda gelişen fibroziste TnC'nin rolü olması muhtemel gözükmemektedir.

2.5.4.2. Ekstraselüler Matrikste Patolojik Remodeling (Fibrozis) Gelişimi

Doku remodelingi yaygın olarak embriyonik gelişim esnasında, dış uyarılara fizyolojik veya patolojik cevapta veya zedelenme sonrası doku tamirinde yapılanma için kullanılan esansiyel bir fenomendir (48). Kalpte net ESM konsantrasyonu ESM'nin sentezi ve yıkımı arasındaki dengeye bağlıdır. Ekstraselüler matriks remodelinginde birçok mediyatör rol oynamaktadır (62-64). Anjiyotensin II (AT-II) ve transforming büyüme faktörü (TGF) içeren çeşitli sitokinler ESM sentez regülasyonunda görev alırlar (6,7,42). Transforming büyüme faktörü ailesine ait olan TGF β , ESM'nin sentezini stimüle ederken yıkımını da inhibe etmektedir. Böylece çeşitli dokularda ESM'nin net üretimi ve korunması sağlanmaktadır. Ekstraselüler matriks çinko ve Ca bağımlı enzimlerin ailesine ait matriks

metalloproteinazlar (MMP) tarafından yıkılır. Şimdiye kadar 9 tane MMP klonlanmış ve dizileri belirlenmiştir. Normal fizyolojik şartlar altında MMP'lar latent formdadırlar. Doku fibrozisinde rol aldığı düşünülen tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin-1 (IL1), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli faktörler değişik hücre tiplerinde bir yandan TnC sentezini uyarırken diğer taraftan MMP'ların ekspresyonunu stimule eder (65-68). Patolojik durumlarda aktif doku remodelinginde birlikte sentezlenen TnC ve MMP'ler arasında zıt bir ilişki vardır (48,69,70). Kalsifik aort stenozu gelişiminde de TnC ve MMP2'nin birlikte birikmesinin rolü olduğu gösterilmiştir. İlk önce TnC sonrasında ise MMP2 birikmektedir (71).

Kardiyak inflamasyon esnasında da nötrofil ve makrofajlardan MMP9'un sentezlendiği gösterilmiştir (72,73). Hessel ve ark. da sağ ventrikül fonksiyonları ve kalp yetmezliği ile MMP2'den daha çok MMP9'un ilişkili olduğunu göstermişlerdir (74).

Fibrozis yaygın klinik bir durumdur ve kronik inflamasyon (ESM'nin patolojik remodelingi) sürecinin bir sonucudur. Kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi olan kollajenler tip I, III ve V'dir (75,76). Fibrotik dokuda kollajenin yanı sıra fibronektin ve TnC de depolanır (77,78). Fibrozis ile sonuçlanan kardiyak patolojiler ise kronik miyokardit, kardiyomiyopati, AMI, hipertansiyon ve kalp yetmezliğidir. Fibrozisin aşırı düzeyde olması kardiyak fonksiyonların bozulması ile sonuçlanır (76). Sıçan ve tavşan modellerinde yapılan bir çalışmada AMI indüklenmesinden sonraki 7. 14. 21. ve 35. günlerde fibronektin ekspresyonlarının ve tip I, III kollajen mRNA'larının kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir (42).

Akut romatizmal ateş ve kronik RKH'da kalp kapakçıkları ve eklem kıkırdağı otoimmün olarak hedef dokulardandır. Kollajen I antikörlerinin ve fibronektin düzeyinin akut romatizmal kardit olan hastalarda, kardit olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve altı ay sonra bu yüksekliğin normale döndüğü gösterilmiştir (79). Akut romatizmal ateş ve

kronik RKH patogenezindeki inflamasyon ve immün sistemin anormal cevabı sonucunda kalp kapaklarında fibrozis meydana gelmektedir.

2.5.4.3. Kardiyak Remodeling (Yeniden yapılanma-şekillenme)

Kardiyak remodeling fizyolojik veya patolojik cevapları içerir ve miyokardiyal enfarktüs, inflamasyon, basınç (aort stenozu, hipertansiyon) veya volüm fazlalığı durumlarında meydana gelebilir. Kardiyak remodeling genellikle kardiyak hasardan sonra ilerleyici kalp yetersizliği ile ilişkili sol ventrikül volümündeki değişiklikler için kullanılan bir terimdir. Miyokardiyal zedelenme kardiyomiyositlerin nekrozu veya apoptozisi ile sonuçlanır. Kardiyomiyositler ve diğer hücrelerle ESM arasındaki etkileşim ve değişiklikler sonucu hipertrofi ve stromada fibrozis meydana gelir. İnterstisyel fibroblastlar fibroproliferatif cevapta primer rol oynar. Böylelikle ventriküler remodelingde kardiyomiyositlerin hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis genellikle eş zamanlı olarak meydana gelir (48). Patolojik durumlarda miyokardiyal doku remodelingi esnasında kardiyomiyositler TnC üretmezken interstisyel fibroblastlar TnC'nin major kaynağıdır (56,57).

Ventriküler remodelingde kardiyomiyositlerin hipertrofisi olarak bilinen miyokardiyal fibrozis sıklıkla görülür. Fibrozis, miyokardiyal mesafede artmış fibriler kollajen olarak tanımlanır. Miyokardiyal fibrozis iki şekilde (replacement ve reaktif fibrozis) sınıflandırılmaktadır. Replacement (yerine koyma) fibroziste, inflamatuvar reaksiyon sonucunda nekrozise uğrayan miyositler sonucunda meydana gelen miyokardiyal boşluk kollajen lifleri ile doldurulur. Reaktif fibroziste ise kardiyomiyositlerin kaybı olmaksızın kardiyomiyositlerin etrafındaki kollajen fibrilleri artar. Bu tip fibrozis genellikle basınç fazlalığında ortaya çıkan hipertrofik kalpte görülür. Tenascin-C miyokardiyal doku tamirinin erken safhasında miyofibroblastların toplanmasında major rol oynar (48).

2.5.4.4. Kardiyak Remodelingde Tenascin-C'nin Rolü

Miyokardiyal remodelingde birçok faktörün rolü vardır. Miyofibroblastlar ile özelleşmiş fibroblastlar burada anahtar rol oynar ve çeşitli pro-inflamatuar sitokinler fibroblastları TnC sentezletmek için stimüle ederler (6,7,48,53,56,57). Proto-miyofibroblastların farklılaşmış miyofibroblastlara dönüşmesinde büyüme faktörleri, endotelin 1, AT-II, yeni ESM elemanları, çeşitli sitokinler gibi birçok faktör etki göstermektedir (80). Kardiyak remodelingde anahtar rol oynayan AT-II de TnC ekspresyonunu artırır.

Tenascin-C doku remodelinginin erken evresinde hücre aktivitesinin düzenlenmesini içeren birçok etkiye sahiptir (6,51,53,56,57,Tablo 4). Doku remodelingi esnasında hücre ile ESM hücreleri arasındaki etkileşim için hücreler arası ayrılmanın (integrin shedding) yararlı olduğu düşünülmektedir (54). Imanaka-Yoshida ve ark. Tn-C'nin kardiyomiyositler ile bağ dokusu arasındaki güçlü bağlantıyı gevşeterek rezidüel miyokardın kenarlarında doku remodelingine yardımcı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca TnC pozitif alanlarda alfa-smooth muscle actin (α -SMA) pozitif miyofibroblastların ve bunlardan daha önce gelen TnC depozitlerinin toplandığını göstermişlerdir (56). Miyokardiyal doku remodelinginin erken safhasında hücre migrasyonu ve farklılaşmasını uyararak miyofibroblastların toplanmasında (recruitment) major rol alır (48). Ancak yüksek TnC miktarının uygunsuz MMP aktivasyonu oluşturması LV'deki bağ dokusunun ilerleyici azalmasına ve miyositlerin kaymasına (slippage) yol açar. Sonuçta LV duvarında incelme ve dilatasyon meydana gelir (53,69,81). Tenascin-C'nin fibrinojen-fibronektin matriksindeki fokal adezyon kinaz ve Rho A aktivitesini baskılayarak hücre kasılmasını inhibe ettiği gösterilmesine rağmen miyofibroblastları toplayarak miyokard tamirini teşvik etme ve kollajen liflerinin kontraksiyonuyla kasılma kuvvetini artırarak ventrikül dilatasyonunu önleme potansiyeli de vardır (53,69,81,82).

Artmış TnC ekspresyonu ile erken kardiyak onarım ve fibrozisin başlangıcı birbiriyle ilişkilidir (83). Kollajen liflerinin oluşum öncesinde TnC depozitlerinin gösterilmesi TnC'nin diğer ESM proteinleri ile etkileşime girerek kollajen birikmesinde rol aldığını düşündürmektedir (84). Miyokarditin başlangıç safhasında granülasyon dokusunda inflamatuvar hücrelerin ve immatür kollajen liflerinin olduğu alanlarda TnC ekspresyonunun olduğu ancak matür kollajen liflerinin olduğu skar dokusunda ise TnC'nin olmadığı gösterilmiştir (57,85). Bu bilgiler bize TnC'nin miyokardiyal remodeling ve fibrozisin progresyonunu belirlemede önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (48,57).

2.5.4.5. Tenascin-C'nin Klinikte Kullanımı

Tenascin-C'nin birçok inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıkta arttığı gösterilmiştir (6,7, Tablo 5). Hayvan ve insan çalışmalarında AMI sonrasında, miyokardit ve DKM'de doku düzeyinde TnC'nin varlığı gösterilmiştir (56,57,85). Otoimmün miyokardit oluşturulan sıçanlarda immünohistolojik yöntemlerle dokularda TnC depolarının 14. günde (miyositolizisin olduğu başlangıç safhasında) belirmeye başladığı, 21. günde pik yaptığı ancak 100. günde inflamasyonun durduğu, skar dokusunun olduğu (iyileşme) safhasında ise tespit edilememiştir. Ayrıca inflamatuvar lezyon boyutu ile TnC boyalı alan arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Tenascin-C'nin erken hücre hasarının tespitinde sensitif olduğu, aktif inflamasyonu saptamada yeni bir belirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (57). Başka bir çalışmada da akut miyokarditli vakalarda TnC düzeyinin lezyonun derecesi ile korele olduğu ve 30 gün civarında azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada histolojik olarak tanı koymada sensitivitenin %45.1, spesifitenin %100 olduğu ve anti-TnC immün boyamanın miyokarditi göstermede kullanılabilmesi bildirilmiştir (59). Kardiyak inflamasyon, kalp yetmezliği gelişiminde önemli rol oynar. Kronik miyokarditler de DKM ile sonlanabilir (85-87). Tsukada ve ark. aktif ve borderline miyokarditlerde TnC boyalı alanların, non-inflamatuvar kardiyomiyopatilere göre anlamlı derecede fazla olduğunu

göstermişler ve inflamatuvar kardiyomiyopatilerin DKM'nin diğer tiplerinden ayrımında TnC'nin kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca dirençli kalp yetersizliği olan DKM'li hastalarda TnC düzeylerinin, immünsüpresif tedavinin duyarlılığını belirlemede kullanılacak yararlı bir parametre olabileceğini ifade etmişlerdir (85).

Tablo 5. Tenascin-C düzeyinin arttığı hastalıklar (6,7)

Kanser (meme, akciğer, glioblastoma)	Kardiyovasküler Hastalıklar
Akne, atopik dermatit, vitiligo, keloid	Akut ve kronik miyokardit
Konjunktivit, keratokonjunktivit, korneal keratopati	Kardiyomiyopati (iskemik veya dilate)
Astma, akciğer fibrozisi	Akut miyokardiyal infarktüs
Pnömoni, tüberküloz, nazal polipli sinüzit	Aterosklerozis
Transplantasyon sonrası obstrüktif bronşiolitis	AT-II ile indüklenen kardiyak fibrozis
Kronik renal hastalık, nefrit, IgA nefropatisi	Pulmoner tromboemboli
Kronik hepatit B	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Özafajit, kolanjit, kolit, inflamatuvar barsak hastalığı	Hipertansif kalp hastalığı
Uterin kondiloma, servikal neoplazi	Abdominal aort anevrizması
Serebral infarkt	Neovaskülarizasyon
Subaraknoid kanama	İntimal hiperplazi, vasküler kalsifikasyon
Egzersiz	Varikozel
Romatoid artrit, Sjögren sendromu	Kronik romatizmal kalp hastalığı

AT-II: Anjiyotensin II, **IgA:** İmmünglobülin A

Ratlarda yapılan başka bir çalışmada ise AMI'den sonra intravenöz ¹¹¹In-anti-TnC-Fab enjeksiyonu sonrasında “single-photon-emission computed tomography imaging” (SPECT) ile nekroze alanlarda yüksek radyoaktivite tespit edilmiş ve akut reperfüzyon tedavi sonrası kardiyak onarımın tespitinde non-invaziv bir tetkik olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (88).

Normalde erişkinde çok az miktarda bulunan TnC'nin pulmoner tromboemboli, pulmoner arteriyel hipertansiyon, hipertansif kalp hastalığı, idiyopatik DKM ve AMI gibi hastalıklarda serum veya plazma TnC düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu

bulunmuştur (7). Literatürde bulunan bu çalışmalar serum TnC'nin kalp hastalıklarının tanı ve izleminde biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Akut miyokardiyal enfarktüs sonrası serum TnC düzeylerinin ilk 24 saat içinde anlamlı derecede yükseldiği, 5. günde pik yaptığı, 28 gün içinde yavaş yavaş azaldığı gösterilmiştir ve nekroze olan miyokard dokusundan TnC'nin salındığı ve seruma geçtiği ileri sürülmüştür. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda TnC düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve serum TnC düzeylerinin (84.8 ng/ml) LV remodelingini belirlemede sensitivitesinin %84, spesifitesinin %77 olduğu saptanmıştır (89). İdiyopatik DKM'li hastalarda yüksek serum TnC düzeylerinin miyokardiyal hasar sonrası devam eden fibrozisin göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (90). İdiyopatik DKM ve AMI'lı hastalarda serum TnC düzeyi ile kalp yetmezliği şiddeti ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu arasında pozitif ilişki saptanması TnC'nin LV remodeling ve prognozunu erken belirlemede kullanılacak bir belirteç olabileceği düşündürmektedir (60,89,90).

2.6. Oksidan ve Antioksidan Sistemler

2.6.1. Oksidan Sistemler

2.6.1.1. Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikalleri, metabolik ve fizyolojik süreçler sırasında meydana gelen ve enzimatik olan veya olmayan antioksidan mekanizmalar ile uzaklaştırılan maddelerdir. Bütün organizmalarda SOR üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (11). Serbest oksijen radikalleri lipit, protein, polisakkarit oksidasyonuna ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına neden olarak birçok hastalığın gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır (91).

Serbest oksijen radikalleri, hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Bu kimyasal reaksiyonlar sırasında oksijen, elektron transport zincirinde suya kadar indirgenirken her basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır (92,93). En önemli serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali ($HO^·$), singlet oksijen ($O_2^{1Δ}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'dir (93,94).

2.6.1.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller hücrenin lipit, protein, karbonhidrat metabolizması ve DNA üzerine çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir (91).

2.6.1.3. Hücre Membranlarının Lipit Peroksidasyonu

Serbest radikallerin hücre üzerindeki en önemli etkisi membran lipitlerinin peroksidasyonudur. Bu reaksiyonda serbest radikaller çoklu doymamış yağ asitlerine, membranlardaki kolesterol ve lipoproteinlere saldırır. Lipit peroksidasyonu enzimler ve

redoks sensitif genler tarafından düzenlenen fizyolojik bir süreçtir. Ancak kontrolsüz lipit peroksidasyonu hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür (94). Membrandaki fosfolipitlerin peroksidasyonu hücrenin geçirgenliğini bozarak hücre içi organellerinin hasarına yol açar. Serbest oksijen radikalleri çoklu doymamış yağ asidi moleküllerini okside ederek aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aldehitler uzun ömürlü oldukları için hücre hasarının yayılmasına neden olurlar. En iyi bilinen aldehid malondialdehit (MDA)'dir. Malonildialdehit lipit peroksidasyonu derecesiyle korelasyon göstermekte ve membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyona yol açarak membran özelliklerini değiştirmektedir. Membrandaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (11).

2.6.1.4. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler serbest radikallerden çoklu doymamış yağ asitlerine göre daha az etkilenirler. Proteinler SOR'a maruz kaldıklarında aminoasit yan zincirlerinde modifikasyonlar oluşur ve protein yapısı bozulur. Bu da fonksiyonel değişikliğe yol açarak hücre metabolizmasını bozmaktadır. Oksidasyon reaksiyonları sonucu protein moleküllerinin yapısı değişir ve denatürasyon oluşur. Aynı şekilde oksidatif modifikasyon yoluyla, sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Ayrıca serbest radikalleri enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptör proteinlerin ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarında bozulmasına neden olabilirler (93).

2.6.1.5. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Örneğin; inflamatuvar eklem hastalıklarında, sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden hücre dışı sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asiti parçalamaktadır. Gözün vitreus sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (93).

2.6.1.6. DNA Üzerine Etkileri

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin pürin ve pirimidin bazlarını okside ederek; baz modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmalarına neden olabilmektedir. Oksijen radikalleri, oksidatif yarıлма ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler en hassas yapılardır. DNA zincirinin kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gerçekleşebilmektedir (93).

2.6.1.7. Serbest Radikallerin Hedef Organları

Serbest oksijen radikalleri birçok hastalığın etiyopatogenezinde rol almaktadır. Bunlar arasında erken yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, kanser, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklar da vardır (11,91,93-95).

2.6.1.8. Serbest Oksijen Radikallerinin Ölçümü

Kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin ömrü oldukça kısadır. Bundan dolayı laboratuvar şartlarında ölçülmesi zordur. Genellikle *spin rezonans* ve *spintrapping* metotlarıyla ölçülürler. Ancak bu metotlarla ölçüm teknik olarak oldukça güçtür. Serbest radikallere bağlı oluşan ürünlerin ölçümü daha pratik metotlardır. Serbest radikallerin önemli etkileri lipit peroksidasyonudur. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu aldehitler (MDA gibi) oluşur. Günümüzde serbest radikal ölçümünde en çok kabul gören yöntem

TBARS (*thibarbitric acid reactive substance*), MDA veya ABTS (2,2-azino-bis-3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid) belirteçlerinin kullanılarak yapıldığı ölçümlerdir (12,96).

2.6.2. Antioksidan Sistemler

Vücutta oluşan serbest oksijen radikallerini metabolize eden, SOR oluşumunu önleyen, temizlenmesini arttıran, oluşabilecek hasarı onaran veya önleyen savunma maddeleri vardır. Savunma yapan bu maddelere antioksidan madde denir. Aerobik hücrelerde bulunan antioksidan maddeler ekzojen veya endojen kaynaklı olabilmektedir (93).

Endojen antioksidanlar; enzimatik [süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz, glutatyon transferaz (GST), mitokondriyal oksidaz sistemi] veya non-enzimatik (bilirubin, albümin, ürik asit, α -tokoferol, seruloplazmin, transferin, ferritin, glutatyon) maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadır (91,97).

Ekzojen antioksidanlar; C vitamini, E vitamini, folik asit, N-asetilsistein, mannitol, adenozin, demir şelatörleri, Ca kanal blokerleri, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar sayılabilir (93,97).

Antioksidanlar işlevlerine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır. Primer antioksidanlar (SOD, Gpx, ferritin, seruloplazmin, haptoglobulin, metal bağlayıcı proteinler, hemopeksin), yeni serbest radikal oluşumunu önler. Sekonder antioksidanlar (vitamin-C, vitamin-E, ürik asit, bilirubin), zincir kırıcı reaksiyonlar sayesinde serbest radikalleri uzaklaştırırlar. Tersiyer antioksidanlar (DNA onarımı yapan enzimler) ise serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar (93,97).

2.6.2.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD): Speroksit dismutaz substrat olarak oksijen radikalini kullanarak süperoksiti H_2O_2 'e çeviren bir metalloenzimdir. Lipit peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Speroksit dismutaz aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. Hücre dışı aktivitesi düşüktür. Speroksit dismutaz lösemi, RDS, iskemik olaylar, hepatit, preeklampsi ve sepsis gibi olaylarda koruyucu rol oynamaktadır (98).

Katalaz: Katalaz, H_2O_2 'yi su ve oksijene ayrıştırmaktadır. Peroksizomlarda bulunur. Bulunduğu hücreyi oksidatif strese karşı korumaktadır (99).

Glutasyon peroksidaz (GPx): Hücre sitozolünde bulunan bir enzimdir, SOD tarafından oluşturulan H_2O_2 ve yağ asiti peroksitlerini inhibe ederler. Kofaktör olarak selenyum kullanır. Fagositik hücrelerin ve eritrositlerin oksidatif strese karşı korunmasında rol alırlar (93).

Glutasyon-S-transferaz (GST): Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alırlar. Araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri başta olmak üzere lipit hidroperoksitlere karşı GST'ler selenyum bağımsız aktivite göstermektedir (93).

Glutasyon redüktaz (GR): Glutasyon peroksidaz tarafından H_2O_2 ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon (GSH), okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte GSH'ye dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (93).

Mitokondriyal sitokrom oksidaz: Süperoksit radikalini suya çevirerek etki gösterir.

2.6.2.2. Non-enzimatik Antioksidanlar

Vitamin E: Yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipitlerindeki yağ asitlerini korumaktır.

Vitamin C: Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller.

Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller.

Vitamin A: Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin oluşumunu önler.

Bilirubin: Lipit peroksidasyonunda zincirleme gelişen reaksiyonu engelleyici antioksidan olarak en az α -tokoferol kadar etkilidir. Bilirubin yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşiktir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda konjuge çift bağ içeren bilirubinin in-vivo ve in-vitro güçlü bir antioksidan olduğu ispatlanmıştır. Oksidatif stresle tetiklenen bilirubinin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre yıkımında fizyolojik koruyucu olarak rol oynamaktadır (100).

Ürik Asit: Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

Albümin: Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albümin yüzeyinde oluşacak olan OH⁻radikali albümin tarafından temizlenir.

Seruloplazmin: Demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

Transferin ve Laktoferrin: Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

Polifenoller: Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

2.6.2.3. Total Antioksidan Kapasite

Organizmaların, metabolik ve fizyolojik reaksiyonlar sonucu oluşan SOR'un etkisi sonucu oluşan oksidatif stres ile mücadele eden antioksidan sisteme sahiptir. Albümin, ürik

asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'ini oluşturmaktadır.

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi vermektedir. Antioksidanların tek tek ölçülmesi, zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Bu nedenle total anti oksidan kapasite (total antioxidant capacity = TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status = TAS) ölçümü giderek daha çok kabul görmektedir (12,13).

2.6.3. Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığında Oksidatif Stres

Akut romatizmal ateş ve kronik RKH'nın patogenezinde inflamasyon ve oksidatif stresinin rolü bilinmesine karşın altta yatan mekanizmalar açıklanamamıştır. Ancak birkaç çalışmada ARA ve kronik RKH'da oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (8,9,101). Endotel kökenli nitrik oksit (NO) tromboz ve ateroskleroza önlemede kilit rol oynar. Nitrik oksit damarlarda genişleme yapar, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu sınırlar, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler, aterosklerozda rol alan proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu azaltır (102). Nitrik oksit, L-argininden NO sentaz enzimi ile de sentezlenmektedir. Nitrik oksit inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda immün regülatör fonksiyonları olan bir mediyatördür (103). Oksidatif strese ve lökosit saldırısına karşı koruma ve hastalığın seyrini stabilize etme amacı ile NO sentezi artmaktadır (104). Akut romatizmal ateşte NO sentezinin arttığı gösterilmiştir (104,105). Üner ve ark. ARA'da tedavi öncesi oksidatif stres belirteçlerinden MDA yüksek, antioksidan belirteçlerin (GSH, alfa-tokoferol, retinol ve beta-karoten) ise düşük olduğunu göstermişlerdir. Tedavi sonrasında ise MDA'nın azaldığını GSH'nin ise normale döndüğü saptamışlardır (10). Kurban ve ark. da ARA'lı hastalarda tedavi öncesi düşük olan TAC düzeylerinin anti-inflamatuvar tedavinin başlaması ile progresif olarak

arttığını, homosistein düzeyinin ise tedavinin 7. gününden itibaren progresif olarak azaldığını, TAC ile homosistein arasında zıt ilişki olduğunu saptamışlardır. Bu sebeple ARA'nın immüno-inflamatuar sürecinde serum homosistein düzeyi artışının ve TAC düzeylerinin azalışının ARA'da artmış inflamasyon ve oksidatif stresin bir göstergesi olduğu ve tedavide buna dikkat edilmesi gerektiğini bildirilmişlerdir (9). Homosistein NO'nun biyoaktivitesini birçok mekanizma ile azaltabilir. Bu mekanizmalardan en önemlisi homosisteinin oksidatif stres oluşturması ve NO'yu S-nitrozohomosistein haline çevirerek ortamdan uzaklaştırmasıdır. Nitrik oksit katabolizması sırasında otooksidasyonla, homosisteine bağımlı SOR'ların üretildiği gösterilmiştir (91,106). Başka bir çalışmada da homosisteinin doza bağımlı olarak GPx mekanizması ile NO'nun biyoyararlanımını azalttığı gösterilmiştir (107).

Chiu-Braga ve ark. kronik RKH'da oksidatif protein ürünlerinin kontrol grubuna göre artmış olması nedeniyle kronik RKH patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak mitral darlık şiddeti ile oksidatif protein ürünleri arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (8). Başka bir çalışmada ise romatizmal ve dejeneratif kalp hastalığı olan erişkin hastalarda plazma oksidatif parametrelerinin benzer olmasına karşın kronik RKH olanların doku örneklerinde TAC'ın anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (101).

2.7. Paraoksonaz -1 (PON1) Enzimi

Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitten oluşan, paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir. PON1'i kodlayan gen 7. kromozomun q21-22 bölgesine yerleşmiştir (14). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) anti-inflamatuar, antioksidan ve antitrombotik fonksiyonları olan bir lipoproteindir. HDL'nin antioksidan özelliği büyük ölçüde HDL'de bulunan PON1'den kaynaklanmaktadır (108,109).Yapılan çalışmalarda PON1 enziminin HDL kolesterolün Apo-A1 ve Apo-J (Clustrein) proteini ile

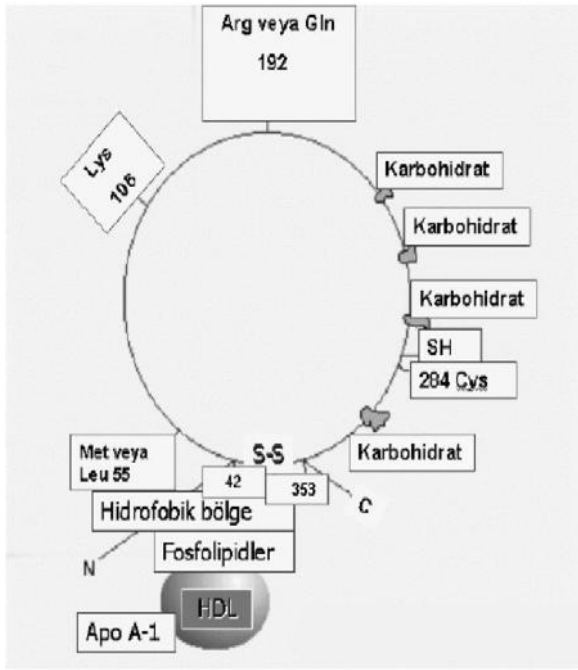
ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15). Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. Ancak PON1'in 105. pozisyonunda bulunan lizin rezidüsü PON2 ve PON3'te bulunmadığından paraoksonu hidrolize edemez ve plazmada bulunmazlar. PON1'in aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazokson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği düşünülmektedir. Ayrıca PON1'in, LDL kolesterolü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirmektedir. En belirgin etkisini ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan H₂O₂'yi %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (14,15,110,111).

2.7.1. Paraoksonaz-1 (PON1) Enziminin Yapısı

İnsan serum PON enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, plazmada HDL'ye bağlı olarak taşınan ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (14,110). Paraoksonaz enzimi parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir. Paraoksonaz enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir (14,15,110). Şekil 2'de PON1 enzim yapısı gösterilmiştir (15).

Paraoksonaz enzimi karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (110,112) Paraoksonaz aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat

olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir (105,108). Paraoksonaz-1'in aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı değişim göstermez. Bununla birlikte yüksek yağlı diyet, sigara, akut faz proteinleri, bazı ilaçlar (simvastatin, aspirin, steroid, Ca kanal blokeri), gebelik ve hormonlar serum PON1 düzeylerini ve aktivitesini etkiler. İnsan serum PON enziminde birçok genetik polimorfizm tanımlanmıştır (14,15).



Şekil 2. Paraoksonaz-1 enziminin yapısı (15)

2.7.2. Paraoksonaz-1 (PON1) Enziminin Fonksiyonu

Serum paraoksonaz enzimi aromatik karboksilik asit esterleri ve organofosfat türevlerini (paraokson, diazookson, sarin, soman gibi) detoksifiye etmektedir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (14,110).

HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, lesitin-kolesterol açıl transferaz (LCAT), trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz-1, HDL kolesterol yapısında yer

alan hem HDL hemde okside LDL'yi (düşük dansiteli lipoprotein) yapısındaki lipit peroksitleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip bir enzimdir (14,15).

Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder ve LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korur. Ayrıca Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkarak arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterir (14,15,110).

Paraoksonaz-1 ve PAF-AH'ın aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipitleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı kadar bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL, lipit peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz-1 HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (15).

Paraoksonazın, HDL'de lipit peroksit ve aldehit birikimini %95'e kadar azalttığı gösterilmiştir (113). Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipitler de lipit peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipit peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize ederek hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşleri destekleyen çalışmalar vardır.

Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (15).

Özetle PON1 anti-aterojenik, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliğe sahip bir enzimdir. Paraoksonaz-1 enzim aktivite düşüklüğü artmış sistemik oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (114). Diyabet, kronik renal yetmezlik, ailesel hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar (AMI) gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda PON1 aktivitesi düşük bulunmuştur (14,15,115). Ayrıca bazı kanserlerde de (akciğer, pankreas, mide, meme ve prostat) PON1 düzeyleri düşüktür (116).

2.7.3. İnflamasyon ve Paraoksonaz-1

Sepsiste patojenler tarafından aktive olan endotelial hücreler, beyaz kan hücreleri ve epitelial hücrelerden vasoaktif mediyatörlerin (SOR, NO, tromboksan, prostaglandin gibi) salınmasına neden olur (117). Bu mediyatörler enfeksiyona karşı savunmada önemli bir rol oynamasına rağmen, anti-inflamatuar cevabın kontrolsüz aktivasyonu metabolik ve hemodinamik dengeyi bozarak organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine neden olmaktadır (118).

Enfeksiyon, sepsis, septik şok ve inflammatuar hastalıklar gibi akut hastalık durumlarında plazma HDL düzeyleri düşmektedir (16,17,109,119). HDL'nin çok düşük olduğu durumlarda serum PON1 düzeylerinde de düşüklük gözlenir (14). Ayrıca inflammatuar olaylarda artan TNF ve IL1 gibi sitokinlere cevap olarak serum PON aktivitesi ve karaciğerden PON sentezi azalmaktadır (16). Sistemik inflammatuar yanıt esnasında salınan pro-inflamatuar mediyatörler vücudun antioksidan kapasitesini aşan reaktif nitrojen ve oksijen radikallerinin üretimi olarak tanımlanan oksidatif strese neden olurlar. Oksidatif stresin de HDL'nin oksidasyonunu artırarak HDL ve PON1 düzeylerinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (17). İnflamasyonun akut faz sürecinde meydana gelen oksidatif

streste HDL'nin yapısında, lipit ve protein kompozisyonunda değişiklikler meydana gelir. Bu süreçte HDL apolipoprotein A1, esterifiye kolesterol ve HDL ile ilişkili enzimlerin (PON1'de dahil) çoğunu kaybeder (122). Ayrıca inflamasyonda endotelial lipaz ve çözünür fosfolipaz A2 aktivitesindeki artış sonucu serum amiloid A ile HDL'deki apolipoprotein A1 arasındaki değişiklik te HDL'nin azalmasına neden olur (123). HDL PON1'in sekresyonu, stabilizasyonu ve enzimatik aktivitesi için önemliken, PON1 de HDL'nin anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerini gösterebilmesi için önemlidir (122,124). Paraoksonaz-1 proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını sınırlayan, anti-inflamatuar özelliklere sahip bir enzimdir (105,122). Paraoksonaz-1'in oksidatif strese karşı koruyucu olduğu birçok klinik ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (14,115,122,123). İnflamatuar barsak hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği gibi oksidatif stresin arttığı non-enfeksiyöz hastalıklarda PON1'in düzeyi azalmaktadır (125-128). Ayrıca birçok enfeksiyöz hastalık ve sepsisin başlangıç döneminde de serum PON1 aktivitesinin azaldığı ve tedaviye olumlu yanıt alındığında enzim düzeyinin normal düzeylere geldiği gösterilmiştir (121,129-131). Bilgilerimize göre ARA'da PON1 ile yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında Şubat 2010 - Ocak 2012 tarihleri arasında izlenen yaşları 7-17 yaş arasındaki 32'si kız, 28'i erkek olmak üzere toplam 60 vaka ve yaşları 7-16 yaş arasındaki sağlıklı 20 çocuk (9 kız, 11 erkek) çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun 22.02.2011 tarih, 2011/071 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların aileleri yazılı onam ile çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi.

3.1. Çalışma Grupları

Modifiye Jones kriterlerine göre 35 hastaya yeni ARA tanısı konuldu (33). Artralji yakınması artrit saptanmayan hastalarda, PR uzaması da kardit saptanmayan hastalarda minör kriter olarak kabul edildi. Majör tanı kriterlerine göre ARA grubu, kendi içinde kardit, sadece artrit ve Sydenham koresi olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kardit grubu sadece kardit veya kardit ile birlikte artriti olan hastalar olarak gruplandırıldı. Sydenham kore grubu ise ekstrapiramidal sistem yakınmaları olan ve beraberinde karditi olan hastalardan oluşturuldu. Tüm hastaların öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Elektrokardiyografik ve kapak yetmezlik derecelerinin tespiti ve sistolik fonksiyonları değerlendirilmesi amacıyla ekokardiyografik incelemeleri iki çocuk kardiyologu tarafından yapıldı. Artrit ayırıcı tanısı için tüm hastaların periferik yayması değerlendirildi, viral seroloji, anti-nükleer antikor (ANA), anti-dsDNA (çift sarmallı DNA antikor) ve romatoid faktör düzeyleri çalışıldı.

Romatizmal kardit sekeli olarak gelişen MY ve/veya AY nedeniyle izlenen 25 hasta kronik RKH grubu olarak kabul edildi. Bu hastalar muntazam bir şekilde üç haftada bir intramusküler Benzatin penisilin G profilaksisi alan ve ARA tanıları modifiye Jones

kriterlerine göre konulan hastalardı. Enfeksiyonu veya kronik sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak masum üfürüm nedeni ile çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran ve patent foramen ovale dışında konjenital kalp patolojisi saptanmayan 7-16 yaş arasındaki 20 sağlıklı çocuk alındı.

Akut romatizmal ateş'in tanı anındaki akut faz reaktanlarının yüksek olduğu ve anti-inflamatuar tedavinin başlanmadığı dönem akut dönem, akut faz reaktanlarının normal seviyelere döndüğü (anti-inflamatuar tedavi başlanması sonrasında) dönem subakut dönem olarak sınıflandırıldı. Akut faz reaktanları yüksek olan ARA tanısı alan hastalara anti-inflamatuar tedavi başlandı. İzole artriti olan hastalara asetil-salisilik asit (75-100 mg/kg/gün, maksimum 3.5 gr/gün), karditi olan hastalara ise steroid (2 mg/kg/gün, maksimum 60 mg/gün) 4-6 hafta boyunca verildi. Steroid tedavisi azaltılmaya başlandığı dönemde 75 mg/kg/gün (maksimum 3.5 gr/gün) asetil-salisilik asit tedavisi başlandı ve 4-6 hafta devam edildi. Kalp yetmezliği bulguları olan hastalara inotropik (digoksin), AT-II inhibitör ve diüretik (furosemid) tedavisi başlandı. Sydenham koresi olan hastalara nörodol veya karbamazepin başlandı. Klinik bulgulara göre ortalama 6 ay tedaviye devam edildi.

3.2. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Tüm çalışma grubundaki çocuk ve adölesanların vücut ağırlıkları baskül, boyları boy ölçer ile ölçüldü. Vücut kitle indeksleri kg/m^2 formülü ile hesaplandı.

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik inceleme ile kapak yetmezlik derecelerinin tespiti ve LV fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılır. Ekokardiyografik incelemeler Hewlett-Packard Sonos 5500 ekokardiyografi cihazı ve 2.5 MHz'lik probu kullanılarak yapıldı.

Ekokardiyografik incelemeler, American Society of Echocardiography Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi (39). Kapak yetmezlikleri DSÖ'nün belirlediği kriterlere göre patolojik olarak sınıflandırıldı (36).

3.3.1. Sol Ventrikül Sistolik Parametrelerin Geleneksel Yöntemlerle Değerlendirilmesi

Sol ventrikülün M-mode ölçümleri parasternal uzun aks pozisyonlarında mitral kapak ekosu ile papiller adeleler arasından yapıldı ve LV'ün diyastol ve sistol sonu genişliği ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma gibi sistolik fonksiyonları gösteren parametreler aşağıdaki formüller ile ölçüldü (39).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmasında volümler kullanıldı. Ejeksiyon fraksiyonu için %56-78 (ortalama %67±8) arası normal değerler olarak kabul edildi.

$$EF = \frac{(LV \text{ diyastol sonu volüm} - LV \text{ sistol sonu volüm})}{LV \text{ diyastol sonu volüm}}$$

Sol ventrikül diyastol sonu genişlik (LVDSG): Elektrokardiyografide R dalgasının tepe noktası hizasında IVS'nin sol taraftaki endokardından arka duvar endokardına kadar olan genişlik ölçülerek bulunmuştur.

Sistol-sonu genişlik (LVSSG): İnterventriküler septumun aşağı doğru olan en uç hareketinden ölçülerek bulunur.

$$\text{Sol ventrikül diyastol sonu volüm} = \left(\frac{7.0}{2.4 + LVDSG} \right) (D)^3$$

$$2.4 + LVDSG$$

$$\text{Sol ventrikül sistol sonu volüm} = \left(\frac{7.0}{2.4 + \text{LVSSG}} \right) (D)^3$$

Fraksiyonel kısalma (FS): Fraksiyonel kısaltmayı hesaplamak için çap ölçümleri kullanıldı. Fraksiyonel kısalmanın normali 0.36 ± 0.04 olarak kabul edildi.

$$\text{FS} = \left[\frac{\text{LVDSG} - \text{LVSSG}}{\text{LVDSG}} \right] \times \%100$$

3.3.2. Mitral Yetmezliğin Ağırlık Derecesinin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Mitral yetmezliğin ağırlık derecesinin değerlendirilmesinde kalitatif ve kantitatif çok sayıda yöntem vardır. Klinikte en sık iki yöntem kullanılır. Planimetre ile MY'nin renkli Doppler akımı ile derecelendirilmesi kolay bir yoldur, ölçülen maksimum mitral regürjitasyon jet alanı ölçülerek LA alanına oranlanır. Diğer yöntem ise regürjitan fraksiyonuna göre değerlendirilir. Çalışmamızda hastaların MY dereceleri regürjitan fraksiyonuna göre de hafif ($< \%30$), orta ($\%30-50$) ve ağır ($> \%50$) derece olmak üzere üç gruba ayrıldı (132). Regürjitan fraksiyonu aşağıdaki formüllerle hesaplanır.

$$\text{Regürjitan atım hacmi} = \text{Total atım hacmi} - \text{Atım hacmi}$$

$$\text{Regürjitan fraksiyonu} = \frac{\text{Regürjitan atım hacmi}}{\text{Total atım hacmi}}$$

$$\text{Total atım hacmi} = \text{LV diyastol sonu volüm} - \text{LV sistol sonu volüm}$$

$$\text{Atım hacmi} = \text{CSA} \times \text{akım velosite integral (FVI)}$$

$$\text{Aortanın kesit alanı} = \pi (D/2)^2 \text{ (cm}^2\text{)} \quad \text{D: annulus çapı, } \pi=3.14$$

3.3.3. Aort Yetmezlik Derecesinin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Aort yetmezlik derecesi semikantitatif yöntemle parasternal yada uzun aks görüntülerde ventrikül boşluğu içinde vizüalize olan regürjitan jetin maksimum uzunluğu esas alınarak dört derecede sınıflandırıldı (133).

- 1. Derece:** Aortik anulustan ön mitral yaprağın yarısına kadar uzanan regürjitan akım
- 2. Derece:** Aortik anulustan ön mitral yaprağın ucuna kadar uzanan regürjitan akım
- 3. Derece:** Aortik anulustan papiller kas seviyesine kadar uzanan regürjitan akım
- 4. Derece:** Aortik anulustan başlayıp apakse doğru, papiller kas düzeyini geçen regürjitan akım

3.4. PR Mesafesinin Ölçümü

Akut romatizmal ateş alan hastalardan minör tanı kriterlerinden olan PR mesafesini değerlendirmek amacıyla 10 mV-25 mm/sa hızda çekilen elektrokardiyografik kayıtlardan inceleme yapıldı. PR mesafesi P dalgasının başlangıcından R dalgasının tepe noktasına kadar olan mesafe milisaniye olarak ölçüldü. Hastanın yaşı ve kalp hızına göre normal değer üzerinde olanlar uzamış PR mesafesi olarak kabul edildi (134). Karditi olmayan hastalarda minör tanı kriteri olarak kabul edildi.

3.5. Kan Örneklerinin Alınması

Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalar tanı anında ve akut faz değerlerinin normale döndüğü (subakut) dönemde olmak üzere iki kez değerlendirildi. İlk değerlendirmede rutin olarak çalışılan hemogram, ESR, CRP ve ASO parametrelerine ilave olarak TnC, TOS, TAS ve PON1 düzeyleri çalışmak üzere 10-12 saat açlık sonrası yaklaşık 6 ml venöz kan örnekleri alındı. Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarda boğaz kültürü çalışıldı. İkinci değerlendirmede TnC, TOS, TAS ve PON1 düzeyleri tedavi öncesi akut dönemdeki

değerleri ile karşılaştırmak üzere tekrar çalışıldı. Kronik RKH olan grupta TnC, TOS ve TAS düzeyleri çalışıldı. Standart biyokimya tüplerine alın 4 ml venöz kan örnekleri oda ısısında 10 dk süreyle 4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışma zamanına kadar -80°C'de dondurularak ependorf tüplerinde saklandı.

Çalışma gruplarından alınan kanın 2 ml'si *etilen diamin tetra asetik asitli* (EDTA) tüplerde hemogram çalışılması için 10 dk 4000 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı mm/saat, CRP mg/dl ve ASO düzeyleri IU/mL olarak ölçüldü.

Tenascin-C (TnC) Ölçümü: Tenascin-C "*enzyme-linked immunosorbent assay* (ELİSA)" yöntemi ile TnC-Large ELİSA kit ile 450 nm absorbansta çalışılarak sonuçlar **ng/ml** olarak ölçüldü.

Serum Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü: Total oksidan seviye, otomatik ölçüm metodu ile belirlenmiştir. Örnekteki oksidanlar ferrous iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm H₂O₂ ile kalibre edilerek sonuçlar µmol H₂O₂ Ekvale/L olarak verildi.

Serum Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü: Total antioksidan seviye, ABTS radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlenerek sonuçlar mmol Trolox Ekvale/L olarak verildi.

Oksidatif stres indeksi (arbitrary unit) TOS/TAS formülü ile hesaplandı (135).

Paraoksonaz-1 (PON1) Aktivitesi Ölçümü: Substrat olarak kullanılan paraoksonun hidrolizi ile oluşan rengin 412 nm'de, 37°C absorbansı ölçüldü. Paraoksonaz-1 aktivitesi bazal aktivite olarak ölçüldü ve sonuçlar U/ml olarak verildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Bulguların değerlendirilmesinde *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS for Windows Version 16.00, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlerin normal dağılıma uyumları *Shapiro-Wilks* testi ile araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için *Pearson ki-kare* testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi, değişkenlere *Student-t* testi ve *Pearson* korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için veriler median, minimum ve maksimum değerler şeklinde gösterildi, değişkenlere *Mann Whitney U* testi, *Spearman* korelasyon analizi uygulandı. İki'den fazla grup değerlendirildiğinde normal dağılım gösteren değişkenlere tek yönlü varyans analizi (*Oneway-ANOVA* testi) uygulandı ve çoklu karşılaştırmalarda Post Hoc test (*Tukey-HSD*) ikincil test olarak kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için *Kruskal-Wallis* testi uygulandı. Parametrelerin zaman içindeki değişimlerinin karşılaştırılmasında *Paired-t* ve *Wilcoxon* testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunu yaşları 7-17 yıl arasında olan 41'i kız, 39'u erkek olmak üzere toplam 80 çocuk oluşturdu. Çalışmada ARA (n = 35), kronik RKH (n = 25) ve kontrol (n = 20) grubu olmak üzere üç grup bulunmaktaydı.

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından farklılık yoktu. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları şu şekilde idi: ARA grubu 11.10 ± 2.61 yıl, kronik RKH grubu 13.40 ± 2.55 yıl ve kontrol grubu 11.85 ± 2.88 yıl. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş ve antropometrik ölçümleri açısından da farklılık yoktu. Ancak ARA grubunun antropometrik ölçümleri kronik RKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.01$). Hastaların demografik özellikleri ve antropometrik verileri [Tablo 6](#)'da sunuldu. Romatizmal karditi olan üç hastamızın (birisini ikiz) kardeşinde de kronik RKH vardı.

Majör tanı kriterlerinden kardit dört hastada (%11.42) tek majör kriter iken, 10 hastada (%28.57) kore ile, 11 hastada (%31.42) artrit ile beraberdi. On hastada (%28.57) ise tek majör kriter artrit idi. Eritema marginatum bir hastada (%2.85) görülürken, subkütan nodül hiçbir hastada tespit edilmedi. Minör tanı kriterlerinden PR mesafesinde uzama tespit edilen 10 (%28.57) hastanın beşinde kardit, üçünde kardit ve kore birlikteliği, ikisinde ise izole artrit vardı. Artralji yakınması ise karditi olan dört hasta, kardit ve kore birlikte olan iki hasta olmak üzere toplam altı hastada (%17.14) vardı. Başka bir merkezde tedavi olarak gelen bir hasta ile kore yakınması ile gelen üç hasta haricindekilerin ESR ve CRP değerleri normalden yüksekti. Otuz iki hastada (%91.42) geçirilmiş GAS enfeksiyon varlığını gösteren ASO değeri yüksekti ([Tablo 7](#)). Romatizmal kalp hastalığı ve kontrol grubundaki ikişer hastanın da ASO değerleri yüksekti. Hastalardan üçü (%7.69) tekrarlayan atakla (biri artrit diğer ikisi artrit-kardit birlikteliğiyle) gelmişti.

Tablo 6. Olguların demografik özellikleri ve antropometrik verileri

	ARA (n = 35)	Kronik RKH (n = 25)	Kontrol (n = 20)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	21/14	11/14	9/11	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Yaş (yıl)	11.10 ± 2.61	13.40 ± 2.55	11.85 ± 2.88	p1<0.01 p2>0.05 p3>0.05
Vücut ağırlığı (kilogram)	36 (22-60)	48.34 ± 13.61	40.70 ± 14.13	p2>0.05 p3>0.05
Boy (cm)	145.02 ± 14.08	153.88 ± 11.57	148.20 ± 16.84	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
Vücut kitle indeksi	17.46 ± 2.35	20.14 ± 4.19	18.97 ± 3.70	p1<0.01 p2>0.05 p3>0.05

ARA: Akut romatizmal ateş, **RKH:** Romatizmal kalp hastalığı, **p1:** ARA ile kronik RKH grubu arasında, **p2:** ARA ile kontrol grubu arasında, **p3:** Kronik RKH ile kontrol grubu arasında.

Tablo 7. Yeni akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların tanı kriterleri

	Kız (n = 21)	Erkek (n = 14)	Toplam n = 35 (%)
Majör Kriterler			
Kardit	17	8	25 (71.42)
Artrit	10	11	21 (60)
Kore	8	2	10 (28.57)
Eritema marginatum	-	1	1 (2.85)
Subkütan nodül	-	-	-
Kardit ve artrit	6	5	11 (31.42)
Kardit ve kore	8	2	10 (28.57)
Minör Kriterler			
Ateş	5	5	10 (28.57)
Artralji	5	1	6 (17.14)
ESR (>30 mm/sa)	18	13	31 (88.57)
Yüksek CRP	18	13	31 (88.57)
PR mesafesinde uzama	6	4	10 (28.57)
Destekleyici Bulgular			
ASO (≥ 320 IU/mL)	20	12	32 (91.42)
Pozitif boğaz kültürü (GAS)	-	-	-

ASO: Anti-streptolizin O; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein;

GAS: Grup A streptokok

Akut romatizmal karditli hastaların kapak tutulumlarına göre incelendiğinde en sık (%96) mitral kapağın, ikinci sıklıkta (%52) aort kapağın etkilendiği görüldü. İki hastada (%8) ise mitral yetmezlikle birlikte triküspid ve pulmoner kapak yetmezliği tespit edildi (Tablo 8). Kapak yetmezlik derecesine göre karditli tüm hastalar sınıflandırıldığında; sekiz hastada hafif, sekiz hastada orta ve dokuz hastada ağır derecede kapak yetmezliği olduğu tespit edildi. Perikardit sadece bir hastada (%4) görüldü.

Tablo 8. Akut romatizmal karditli hastalarda kapak yetmezlik tipleri

	n = 25	(%)
Mitral ve aort yetmezliği	12	48
Sadece mitral yetmezlik	12	48
Sadece aort yetmezlik	1	4
Triküspid yetmezlik	2	8
Pulmoner yetmezlik	2	8

4.2. Akut Romatizmal Ateş Grubunda Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi

Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki beyaz küre medyan $9980 /\text{mm}^3$ ($3700-25.200/\text{mm}^3$), CRP değeri medyan 25.70 ($1.1-175$) mg/dl, ESR değeri ortalama 62.08 ± 29.48 mm/sa, ASO değeri ortalama 808.39 ± 406.50 IU/ml olarak bulundu. Akut faz reaktanlarının majör tanı kriterlerine göre gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 9'da sunuldu. Akut faz reaktanlarından ESR değerleri kore grubunda hem kardit hem de artrit grubundan düşük iken ($p<0.01$), CRP değerleri ise sadece kardit grubundan düşüktü ($p<0.01$, Tablo 9).

Tablo 9. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki akut faz reaktanlarının ve anti-streptolizin O düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması

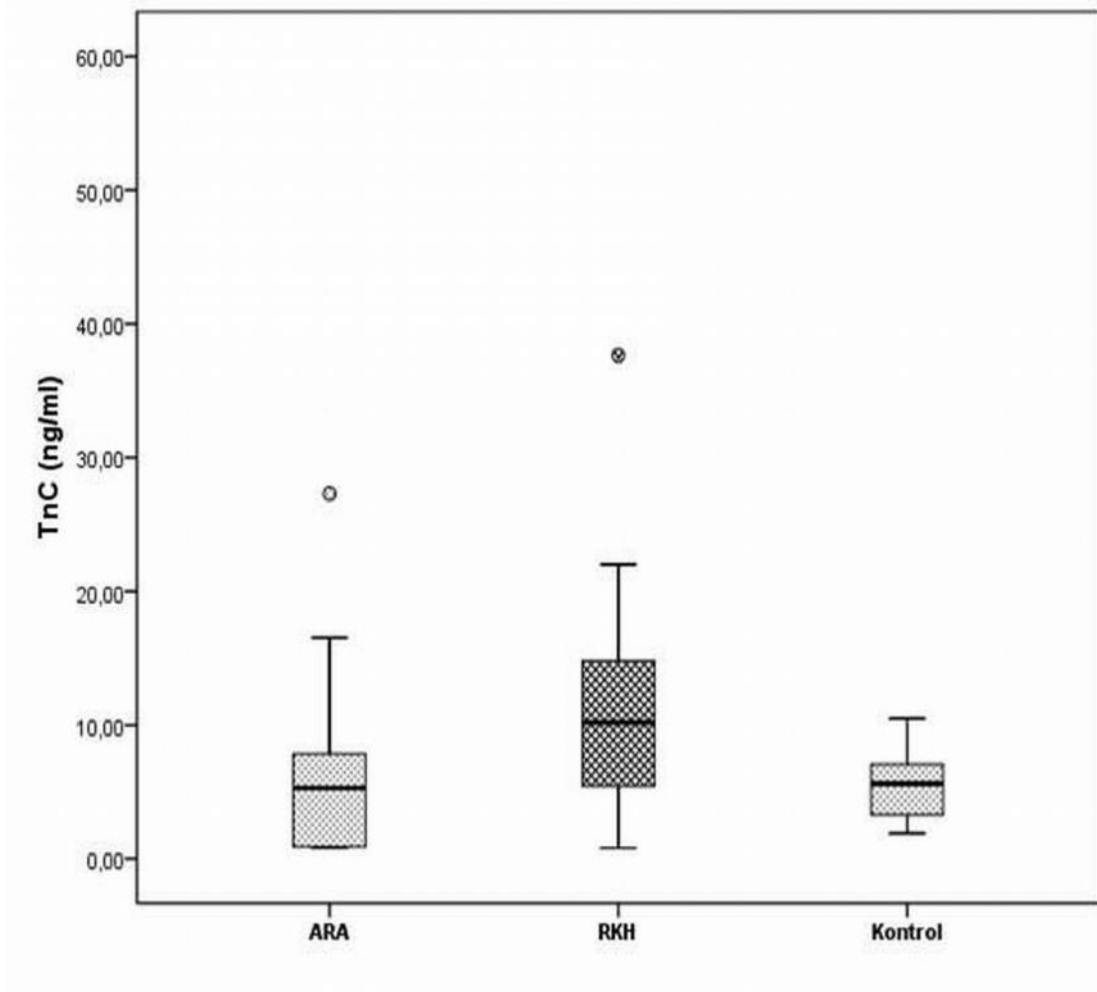
	Kardit (n = 15)	İzole Artrit (n = 10)	Kore (n = 10)	p değeri
Beyaz küre (mm ³)	12.723 ± 5.735	10.249 ± 1.837	8.465 ± 2.035	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
ESR (mm/sa)	72.22 ± 27.35	71.00 ± 23.38	32.88 ± 19.66	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.01
CRP (mg/dl)	61.78 ± 47.57	46.80 (17-105)	14.88 ± 11.48	p1>0.05 p2<0.01 p3>0.05
ASO (Todd IU/ml)	778.56 ± 433.79	874.44 ± 288.59	802.00 ± 482.50	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05

ASO: Anti-streptolizin O; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein. **p1**: Kardit grubu ile artrit grubu arasında; **p2**: Kardit grubu ile kore grubu arasında; **p3**: Artrit grubu ile kore grubu arasında

4.3. Akut Romatizmal Ateş Grubunun İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı ve Kontrol Grupları ile Karşılaştırılması

Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki TnC düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi. Ancak kronik RKH grubunun TnC düzeyleri ARA ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla p<0.01, p<0.05, [Şekil 3](#), [Tablo 10](#)). Oksidatif stres parametrelerinden TOS düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmazken, TAS düzeylerinin ARA grubunda kontrol grubundan yüksek olduğu, oksidatif stres indekslerinin ise kontrol grubundan düşük olduğu bulundu (sırasıyla p<0.01,

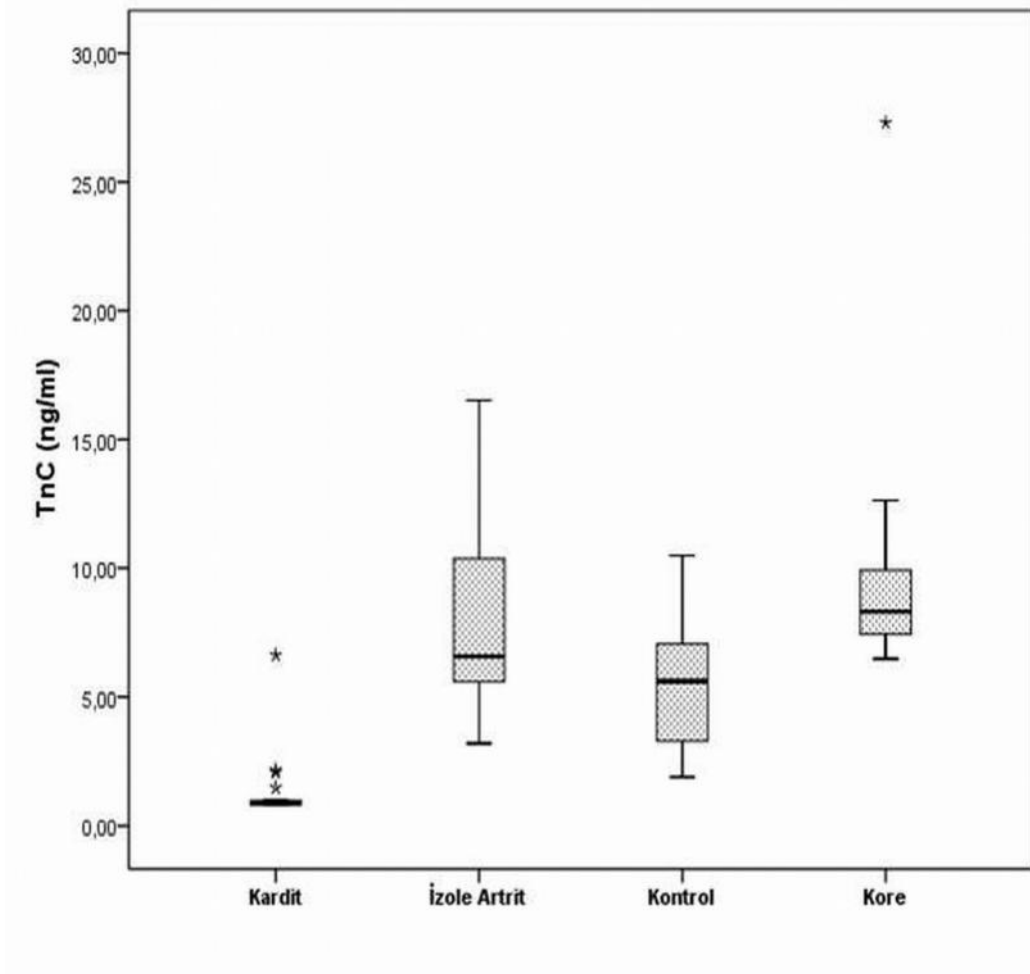
p<0.05, [Tablo 10](#)). Serum PON1 düzeylerinin ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu (371.94 ± 78.03 U/ml, 309.05 ± 83.79 U/ml; p<0.01).



Şekil 3. Akut romatizmal ateş grubunun ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

4.4. Akut Romatizmal Ateş Grubunun İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Majör Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi

İlk değerlendirmede ARA kardit grubunun TnC düzeyleri izole artrit, kore ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (hepsi için p<0.001). Artrit grubunun TnC düzeyleri ise kontrol grubu ile benzer idi ([Şekil 4](#), [Tablo 10](#)).



Şekil 4. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Ayrıca oksidatif stres göstergelerinden TOS, TAS, OSI ve PON1 düzeylerini majör tanı kriterlerine göre incelendiğinde; kardit grubunun TAS ve PON1 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$), izole artrit grubunun ise sadece TAS düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ($p < 0.05$) bulundu. Oksidatif stres indekleri ve TOS düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Akut romatizmal ateş kardit ve izole artrit gruplarının ilk değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin birbiriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kardit (n = 15)	İzole Artrit (n = 10)	Kontrol (n = 20)	p değeri
TnC (ng/ml)	0.90 (0.80-6.63)	8.10 ± 4.28	5.56 ± 2.66	p1<0.001 p2<0.001 p3>0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	12.23 (8.23-31.76)	13.46 ± 3.10	13.78 ± 2.40	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.25 ± 0.29	4.04 (3.88-4.69)	3.91 ± 0.18	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.05
OSI (arbitrary unit)	2.90 (2.18-7.03)	3.01 (2.42-5.09)	3.51 ± 0.54	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
PON1 (U/ml)	389.45 ± 94.96	371.10 (222.60-408.10)	309.05 ± 83.79	p1>0.05 p2<0.05 p3>0.05

OSI: Oksidatif stres indeksi; **PON:** Paraoksonaz; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye **p1:** Kardit grubu ile izole artrit grubu arasında; **p2:** Kardit grubu ile kontrol grubu arasında; **p3:** İzole artrit grubu ile kontrol grubu arasında

İlk değerlendirmede ARA kore grubunun TnC düzeyleri kronik RKH grubu ile benzer olmasına karşın kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.01$). Ayrıca kronik RKH grubunun TnC düzeyleri de kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0.05$, [Tablo 11](#)).

Tablo 11. Akut romatizmal ateş kore grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin kronik romatizmal kalp hastalığı ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	ARA Kore (n = 10)	Kronik RKH (n = 25)	Kontrol (n = 20)	p değeri
TnC (ng/ml)	8.30 (6.48-27.30)	10.19 (0.80-55.75)	5.56 ± 2.66	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	13.38 (11.35-20.90)	13.59 ± 3.32	13.78 ± 2.40	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.06 ± 0.21	4.06 ± 0.31	3.91 ± 0.18	
OSI (arbitrary unit)	3.22 (2.77-5.40)	3.33 ± 0.71	3.51 ± 0.54	

ARA: Akut romatizmal ateş, **OSI:** Oksidatif stres indeksi; **RKH:** Romatizmal kalp hastalığı; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye, **p1:** ARA kore grubu ile kronik RKH grubu arasında; **p2:** ARA kore grubu ile kontrol grubu arasında; **p3:** Kronik RKH grubu ile kontrol grubu arasında

4.5. Akut Romatizmal Ateş Grubunda İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi

Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmede akut faz reaktanlarından CRP ile beyaz küre ve ESR arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r=0.419$, $p<0.05$; $r=0.837$, $p<0.001$, [Tablo 12](#)). Ancak TnC düzeyleri ile akut faz reaktanları arasında negatif ilişki saptandı (beyaz küre için $r=-0.418$, $p<0.05$; ESR için $r=-0.472$, $p<0.01$; CRP için $r=-0.497$, $p<0.01$, [Tablo 12](#), [Şekil 5](#)). Ayrıca TnC düzeyleri ile PON1 düzeyleri arasında da negatif ilişki bulundu ($r=-0.352$, $p<0.05$, [Şekil 6](#), [Tablo 12](#)). Akut faz reaktanları (ESR ve CRP) ile ASO düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.448$, $p<0.01$, $r=0.392$; $p<0.05$, [Tablo 12](#)). Ayrıca TAS düzeyleri ile ESR ve ASO düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r=0.396$, $r=0.365$; $p<0.05$, [Tablo 12](#)). Ancak TOS ile akut faz reaktanları arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Oksidatif stres indeksi ile TOS arasında pozitif ($r=0.906$, $p<0.001$, [Tablo 12](#)), CRP arasında negatif ilişki bulundu ($r=-0.364$; $p<0.05$, [Tablo 12](#)). CRP ile PON1 arasında pozitif ilişki bulundu ($r=0.369$, $p<0.05$).

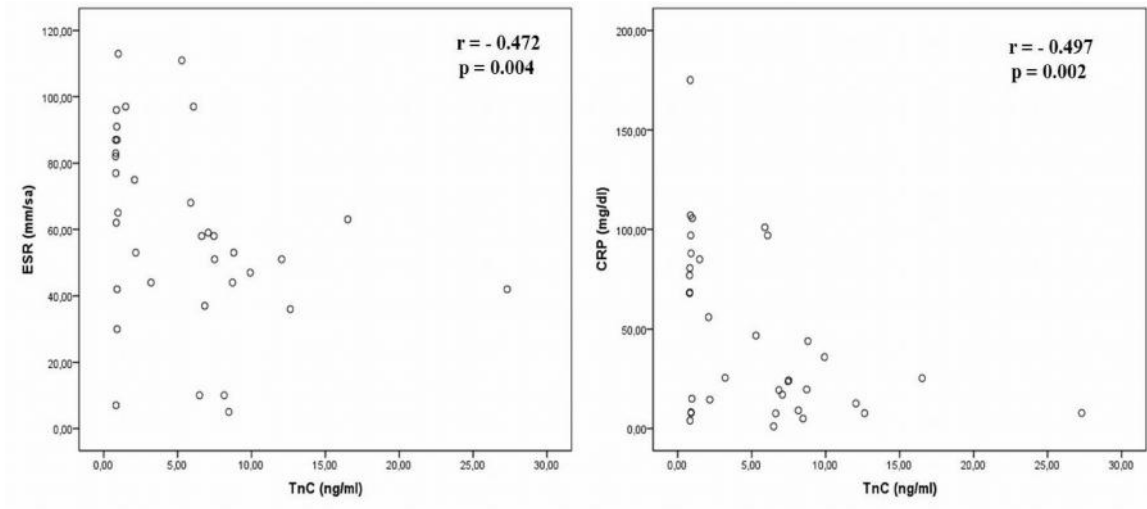
Akut romatizmal ateş grubunda ikinci değerlendirmede TnC, TOS, TAS, oksidatif stres indeksi ve PON1 değerleri ile beyaz küre, ESR, CRP ve ASO değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Total oksidan seviye ile TAS düzeyleri arasında ARA grubunda herhangi bir ilişki bulunmazken, kronik RKH ve kontrol gruplarında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r=0.453$, $p<0.05$; $r=0.614$, $p<0.01$).

Parametrelerin ilk değerlendirmedeki düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki düzeylerinin birbiri ile ilişkisi incelendiğinde; ilk değerlendirmedeki TnC ve TAS düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki TnC ve TAS düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r=0.542$, $r=0.541$; $p<0.01$). İlk değerlendirmedeki TOS ve OSI düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki PON1 düzeyleri arasında da pozitif ilişki bulundu (sırasıyla $r=0.398$, $p<0.05$; $r=0.443$, $p<0.01$).

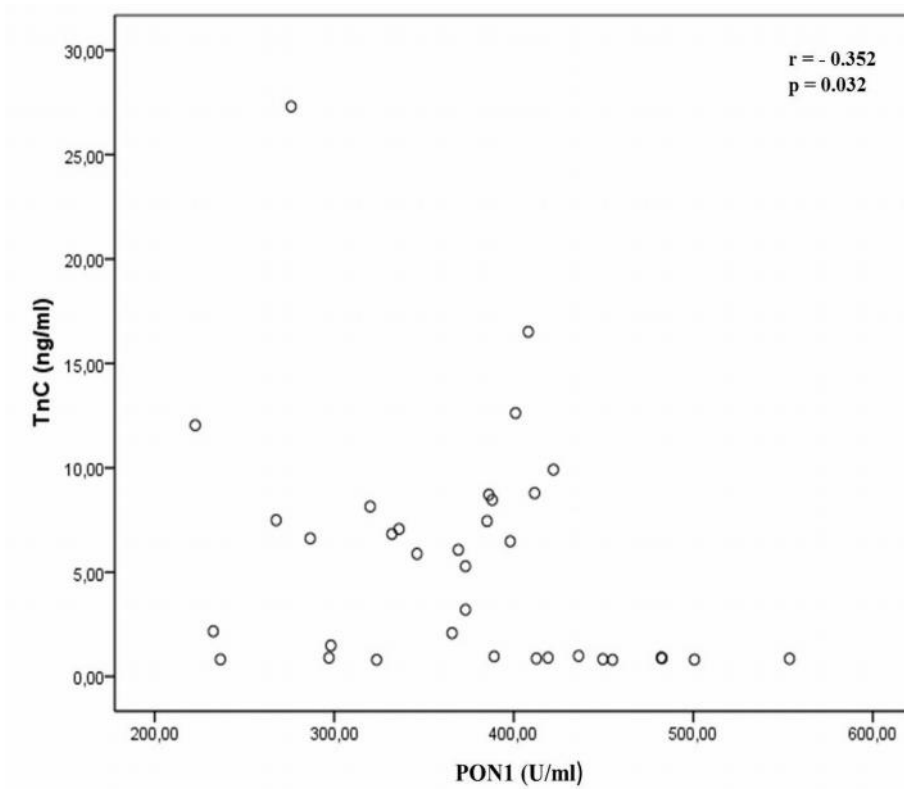
Tablo 12. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C, total oksidan seviye, total anti-oksidan seviye, paraoksonaz-1, akut faz reaktanları ve anti-streptolizin O düzeyleri arasındaki ilişki

	Beyaz küre	ESR	CRP	ASO	TnC	TOS	TAS	PON1
ESR	r=0.362 p=0.036							
CRP	r= 0.419 p=0.014	r=0.837 p=0.000						
ASO	r= 0.014 p= 0.940	r= 0.448 p=0.009	r= 0.392 p=0.024					
TnC	r=-0.418 p=0.014	r=-0.472 p=0.004	r= -0.497 p= 0.002	r= -0.053 p= 0.768				
TOS	r= -0.192 p= 0.277	r =-0.259 p= 0.133	r =-0.200 p= 0.249	r= 0.138 p= 0.444	r= 0.130 p=0.458			
TAS	r=0.209 p=0.237	r= 0.396 p=0.019	r=0.243 p= 0.160	r=0.365 p=0.037	r= -0.153 p= 0.379	r= 0.257 p= 0.137		
PON1	r=0.268 p=0.126	r=0.012 p=0.946	r: 0.369 p=0.021	r=0.189 p=0.292	r=-0.352 p=0.032	r= 0.138 p=0.428	r= 0.270 p=0.116	
OSI	r=: -0.231 p= 0.255	r=- 0.495 p= 0.139	r= -0.364 p=0.032	r=- 0.121 p= 0.502	r= 0.262 p=0.128	r= 0.906 p=0.000	r= -0.001 p= 0.997	r=0.028 p=0.874

ASO: Anti-streptolizin O; ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; OSI: Oksidatif stres indeksi; PON: Paraoksonaz; TAS: Total anti-oksidan seviye; TnC: Tenascin-C; TOS: Total oksidan seviye



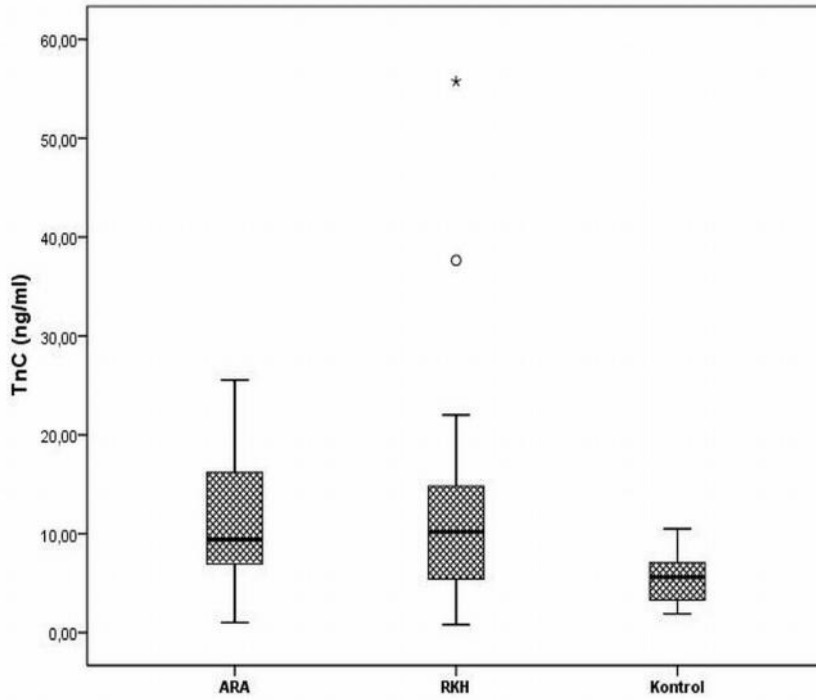
Şekil 5. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein arasındaki ilişki



Şekil 6. Akut romatizmal ateş grubunda ilk değerlendirmedeki tenascin-C düzeyleri ile paraoksonaz-1 enzim düzeyleri arasındaki ilişki

4.6. Akut Romatizmal Ateş Grubunda İkinci Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Anti-inflamatuar tedavi sonrasında karditli vakaların [medyan 55 (14-117) gün] akut faz reaktanlarının artritli vakalara (29.41 ± 9.28 gün) göre daha uzun sürede normale döndüğü görüldü ($p < 0.01$). Akut romatizmal ateş grubunda ikinci değerlendirilmedeki TnC düzeylerinin kronik RKH grubu ile benzer olduğu, kontrol grubundan ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$, Şekil 7, Tablo 13). İkinci değerlendirilmede TAS düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğu ancak kronik RKH grubundan düşük olduğu bulundu ($p < 0.01$, Tablo 13). Paraoksonaz-1 düzeyleri de kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla 419.02 ± 116.92 U/ml, 309.05 ± 83.79 U/ml; $p < 0.001$).



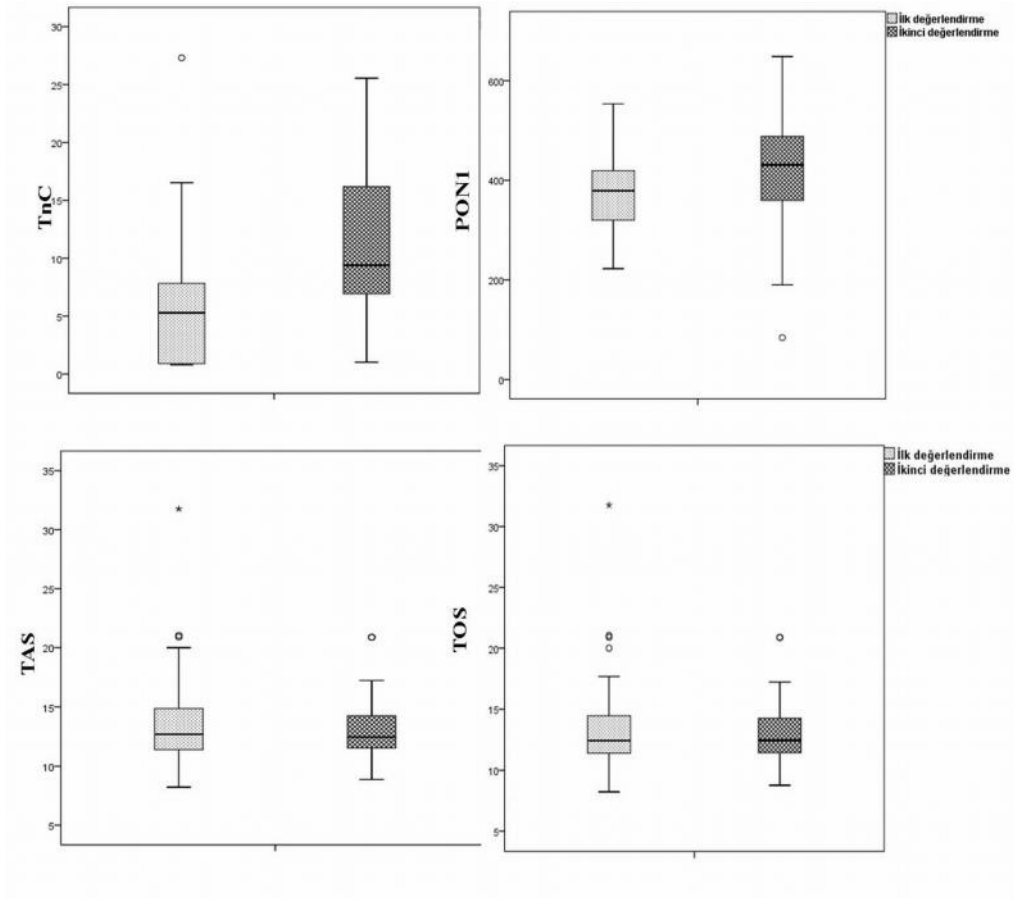
Şekil 7. Akut romatizmal ateş grubunun ikinci değerlendirilmedeki tenascin-C düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 13. İkinci değerlendirmede akut romatizmal ateş grubunda tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin kronik romatizmal kalp hastalığı ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	ARA (n = 35)	Kronik RKH (n = 25)	Kontrol (n = 20)	p değeri
TnC (ng/ml)	9.40 (1.02-25.55)	10.19 (0.80-55.75)	5.56 ± 2.66	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	12.45 (8.88-20.88)	13.01 (8.22-23.17)	13.78 ± 2.40	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	3.84 ± 0.28	4.06 ± 0.31	3.91 ± 0.18	p1<0.01 p2>0.05 p3>0.05
OSI (arbitrary unit)	3.26 (2.46-6.0)	3.33±0.71	3.51 ± 0.54	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05

ARA: Akut romatizmal ateş, **OSI:** Oksidatif stres indeksi; **RKH:** Romatizmal kalp hastalığı, **p1:** ARA grubu ile kronik RKH grubu arasında; **p2:** ARA grubu ile kontrol grubu arasında; **p3:** Kronik RKH grubu ile kontrol grubu arasında

İkinci değerlendirmedeki TnC ve PON1 düzeylerinin ilk değerlendirmeye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı (sırasıyla p<0.001, p<0.05, [Tablo 14](#), [Şekil 8](#)). Total oksidan seviyelerinde istatistiksel olarak bir değişiklik saptanmazken, TAS düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma saptandı (p<0.001, [Tablo 14](#), [Şekil 8](#)).



Şekil 8. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

Akut romatizmal ateş grubundaki hastalar medyan 11 ay (7-14 ay) takip edildi. Bu takip süresi sonunda karditi olan 25 hastanın 22'sinin (10'unda hafif düzeyde, dokuzunda orta düzeyde, üçünde ağır düzeyde) kapak yetmezliği devam etmekteydi. Sadece üç hastanın kapak yetmezliği tamamen düzeldi.

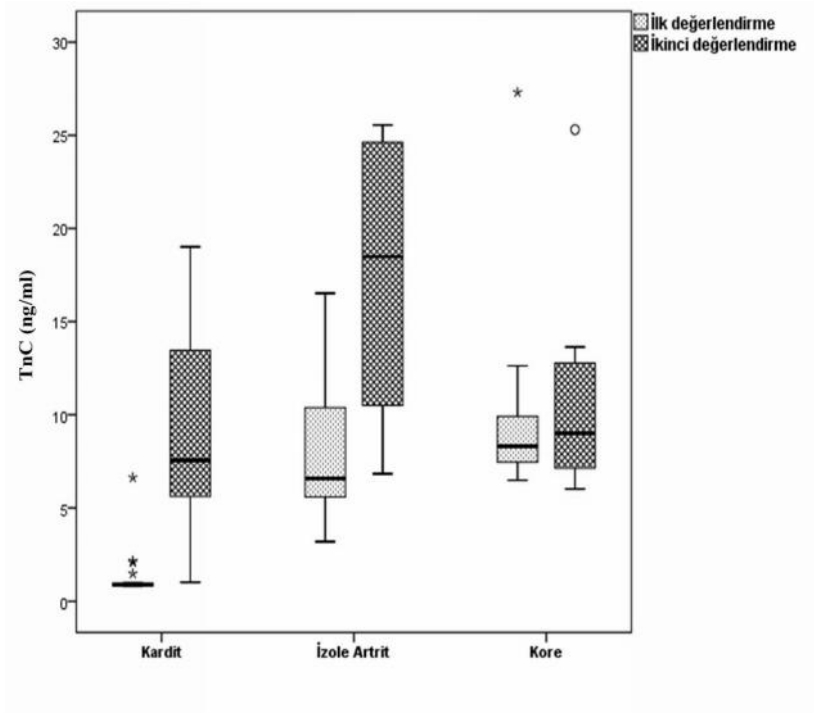
İkinci değerlendirmede karditli vakalar tek tek incelendiğinde kardit ve artrit birlikteliği olan vakaların TnC düzeylerinin izole karditli vakalara göre belirgin yükseldiği görüldü. Ayrıca TnC düzeyleri kısa sürede ve daha çok artanların kapak yetmezlik şiddetlerinin belirgin gerilediği görüldü.

Tablo 14. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

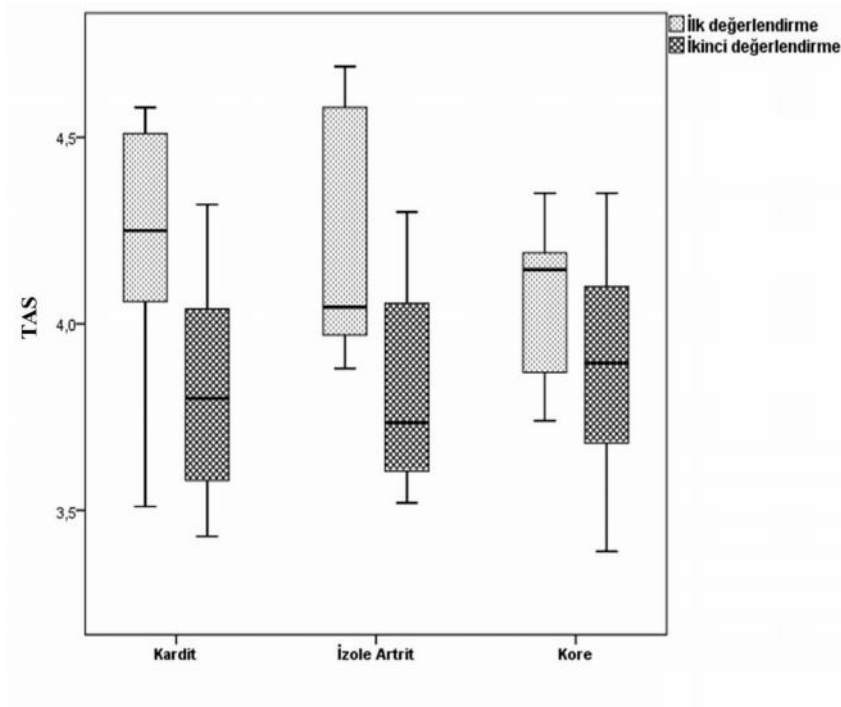
	İlk Değerlendirme	İkinci Değerlendirme	p değeri
TnC (ng/ml)	5.28 (0.80-27.30)	9.40 (1.02-25.55)	p<0.001
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	12.68 (8.23-31.76)	12.45 (8.88-20.88)	p>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.19 \pm 0.29	3.84 \pm 0.28	p<0.001
OSI (arbitrary unit)	2.99 (2.18-7.03)	3.26 (2.46-6.0)	p>0.05
PON1 (U/ml)	371.94 \pm 78.55	419.02 \pm 116.92	p<0.05

OSI: Oksidatif stres indeksi; **PON:** Paraoksonaz; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye

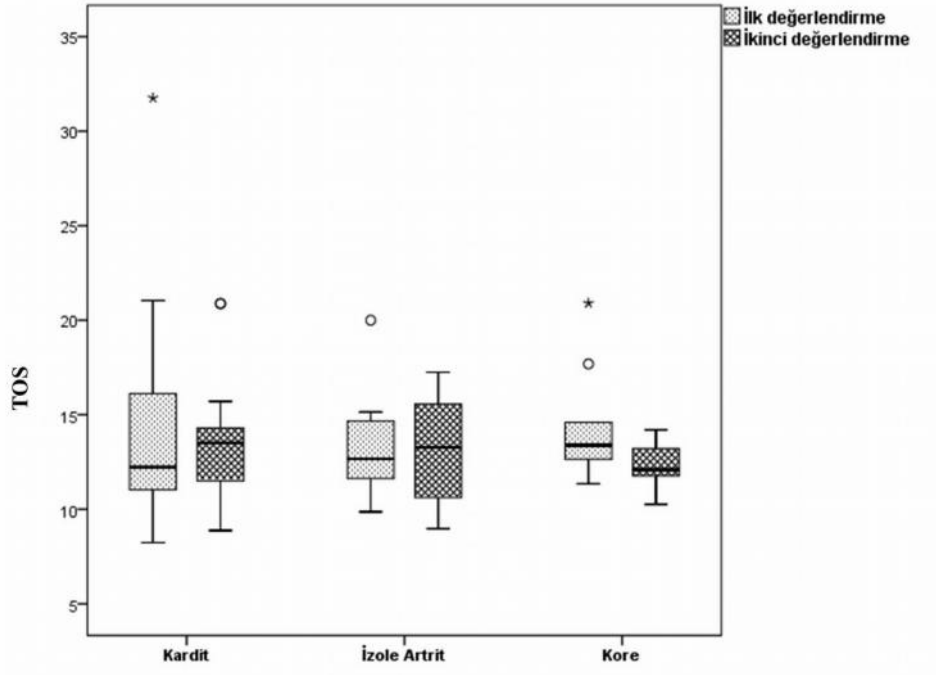
Majör tanı kriterlerine göre bakıldığında ise kardit ve artrit grubunda TnC düzeylerinin arttığı (her ikisi için p<0.01), kore grubunda ise değişiklik olmadığı saptandı (p>0.05, [Şekil 9](#)). Total-antioksidan düzeylerinin her üç grupta azaldığı saptandı (sırasıyla p<0.001, p<0.05, p<0.05, [Şekil 10](#)). Sadece kore grubunda TOS düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı, PON1 düzeylerinin ise arttığı bulundu (sırasıyla p<0.05, [Şekil 11](#); p<0.01, [Şekil 12](#)).



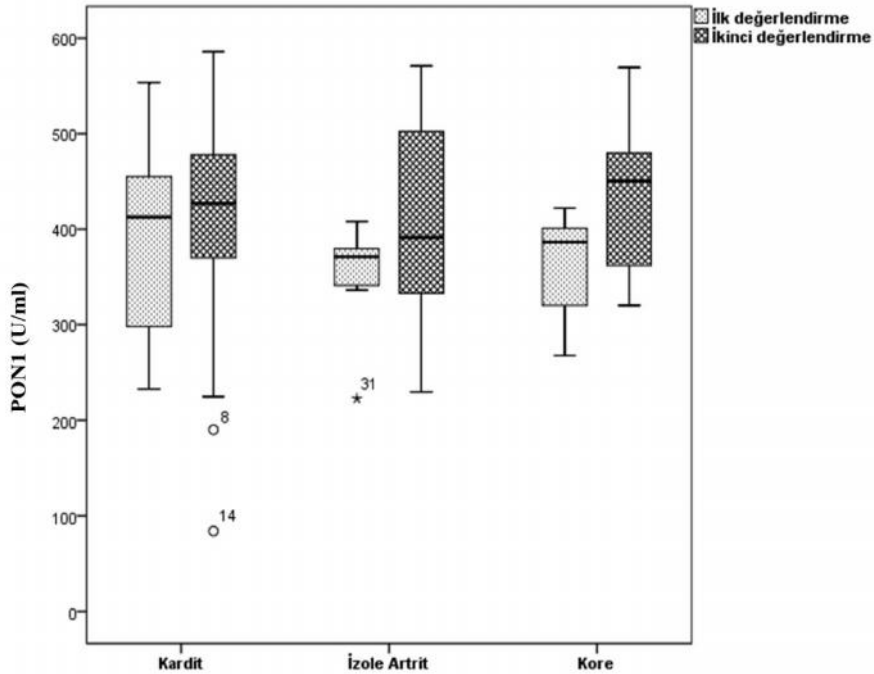
Şekil 9. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması



Şekil 10. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki total antioksidan seviyelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması



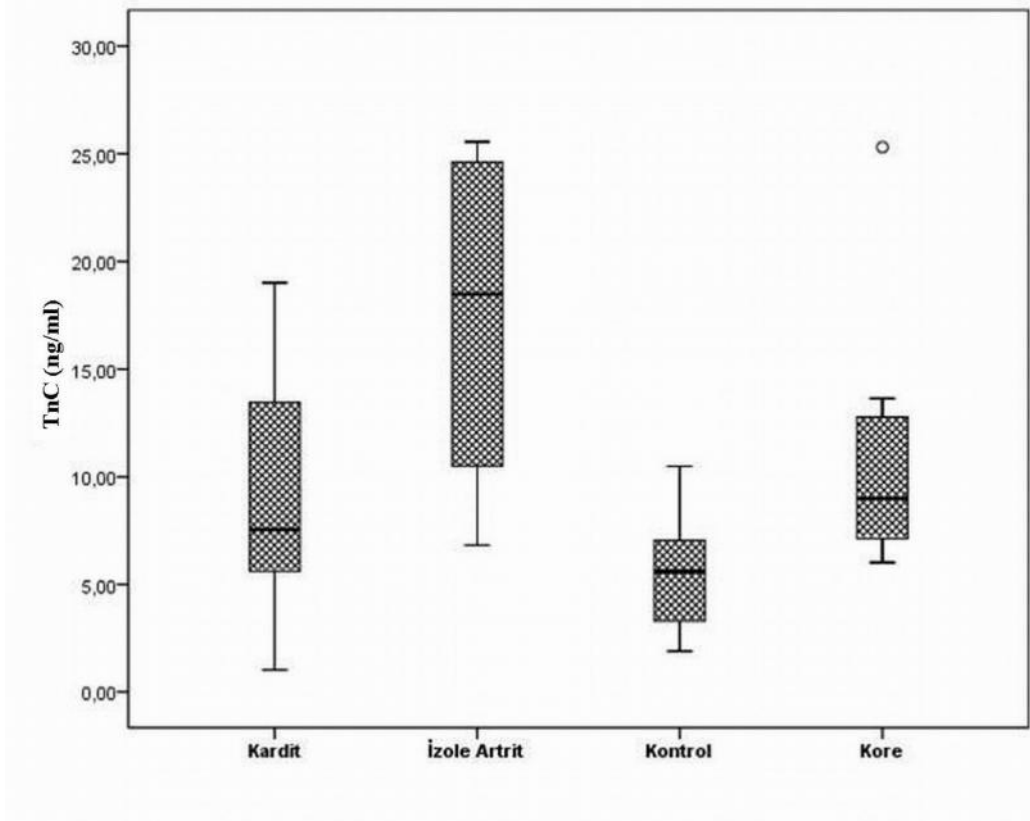
Şekil 11. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki total oksidan seviyelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması



Şekil 12. Akut romatizmal ateş grubunda ilk ve ikinci değerlendirmedeki paraoksonaz-1 seviyelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması

4.7. İkinci Değerlendirmede Akut Romatizmal Ateş Grubunda Tenascin-C ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Majör Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi

İkinci değerlendirilmede ARA grubunda kardit, izole artrit ve kore gruplarının TnC düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.01$). İzole artrit grubunun TnC düzeyleri kardit ve kore gruplarından da yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). Ancak kardit grubu ile kore grubu arasında TnC düzeyleri açısından farklılık saptanmadı (Şekil 13, Tablo 15). Oksidatif stres parametrelerinde ise gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 15). Ancak kardit ve kore grubunun PON1 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$).



Şekil 13. İkinci değerlendirilmede akut romatizmal ateş grubunda tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 15. Akut romatizmal ateş grubunda ikinci değerlendirmede tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması

	Kardit (n = 15)	İzole Artrit (n = 10)	Kore (n =10)	p değeri
TnC (ng/ml)	9.48 ± 5.73	17.44 ± 7.50	10.78 ± 5.68	p1<0.01 p2>0.05 p3<0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	13.51 (8.88-20.88)	13.13 ± 2.91	12.29 ± 1.13	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	3.82 ± 0.30	3.82 ± 0.28	3.93 ± 0.19	
OSI (arbitrary unit)	3.33 (2.59-6)	3.43±0.75	3.17 ± 0.21	
PON1 (U/ml)	399.99 ± 132.79	406.78 ± 113.81	433.54 ± 78.94	

OSI: Oksidatif stres indeksi; **PON:** Paraoksonaz; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye, **p1:** Kardit grubu ile artrit grubu arasında; **p2:** Kardit grubu ile kore grubu arasında; **p3:** Artrit grubu ile kore grubu arasında

İkinci değerlendirmede karditli hastaların hepsi birlikte değerlendirildiğinde; TnC düzeylerinin kronik RKH grubu ile benzer, kontrol grubundan ise yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$, Tablo 16). Total-antioksidan düzeyleri kontrol grubu ile benzer olmasına karşın kronik RKH grubundan düşük olarak bulundu ($p<0.05$, Tablo 16). Ayrıca PON1 düzeyleri de [medyan 435 (84.10-586) U/ml] kontrol grubundan yüksek olarak bulundu ($p<0.01$).

Tablo 16. İkinci değerlendirmede karditli tüm hastaların tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin kronik romatizmal kalp hastalığı ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	ARA Kardit (n = 25)	Kronik RKH (n = 25)	Kontrol (n = 20)	p değeri
TnC (ng/ml)	9.96 ± 5.63	10.19 (0.80-55.75)	5.56 ± 2.66	p1>0.05 p2<0.05 p3<0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	12.40 (8.88-20.88)	12.86 (8.22-14.95)	13.78 ± 2.40	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	3.84 ± 0.29	4.06 ± 0.31	3.91 ± 0.18	p1<0.05 p2>0.05 p3>0.05
OSI (arbitrary unit)	3.25 (2.59-6)	3.34 ± 0.67	3.51 ± 0.54	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05

ARA: Akut romatizmal ateş, **OSI:** Oksidatif stres indeksi; **RKH:** Romatizmal kalp hastalığı; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye; **p1:** ARA kardit grubu ile kronik RKH grubu arasında; **p2:** Kronik RKH grubu ile kontrol grubu arasında; **p3:** ARA kardit grubu ile kontrol grubu arasında

4.8. Akut Romatizmal Ateş Grubunda İlk Değerlendirmedeki Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ekokardiyografik Bulgularla Değerlendirilmesi

Akut romatizmal ateş grubunda karditi olan tüm hastaların ilk değerlendirmedeki TnC ve oksidatif stres düzeylerinin kapak tutulum sayısı, kapak yetmezlik derecesi ve sol ventrikül dilatasyonu varlığına göre istatistiksel olarak farklı olmadığı bulundu ($p>0.05$, Tablo 17-19).

Tablo 17. Akut romatizmal ateş grubunda karditli hastaların ilk değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin tek veya iki kapak tutulumuna göre karşılaştırılması

	Tek Kapak Yetmezliği (n = 13)	İki Kapak Yetmezliği (n = 12)	p değeri
TnC (ng/ml)	2.08 (0.80-27.30)	0.97 (0.80-7.50)	>0.05
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	14.79 \pm 3.51	11.81 (8.23-31.76)	
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.15 \pm 0.27	4.20 \pm 0.32	
OSI (arbitrary unit)	3.57 \pm 0.88	2.88 (2.27-7.03)	
PON1 (U/ml)	387.60 \pm 81.47	362.47 \pm 93.42	

OSI: Oksidatif stres indeksi; **PON:** Paraoksonaz; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye

Tablo 18. Akut romatizmal ateş grubunda karditli hastaların ilk değerlendirmedeki tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin kapak yetmezlik derecesine göre karşılaştırılması

	Kapak Yetmezlik Derecesi (n = 25)			p değeri
	Hafif (n = 8)	Orta (n = 8)	Ağır (n = 9)	
TnC (ng/ml)	1.48 (0.80-27.30)	0.98 (0.82-12.63)	0.96 (0.80-8.15)	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	13.54 ± 3.84	12.62 ± 2.75	13.22 (10.95-31.76)	
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.18 ± 0.27	3.99 ± 0.27	4.30 ± 0.27	
OSI (arbitrary unit)	3.25 ± 1.01	3.13 ± 0.52	2.93 (2.39-7.03)	
PON1 (U/ml)	356.86 ± 88.45	372.34 ± 77.29	396.69 ± 96.13	

OSI: Oksidatif stres indeksi; **PON:** Paraoksonaz; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye **p1:** Hafif ile orta kalp yetmezliği olanlar arasında; **p2:** Hafif ile ağır kapak yetmezliği olanlar arasında; **p3:** Orta ile ağır kapak yetmezliği olanlar arasında

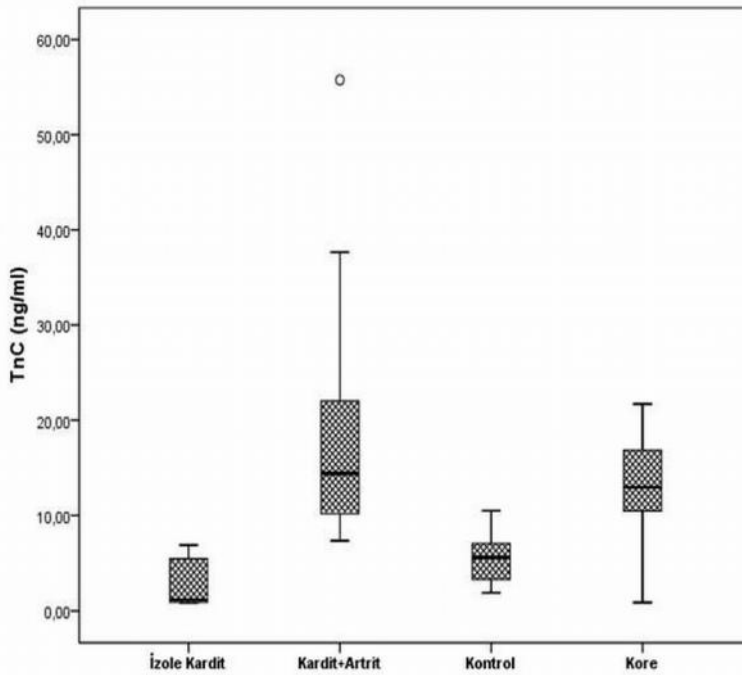
Tablo 19. Akut romatizmal ateş grubunda karditli hastaların ilk değerlendirmedeki sol ventrikül dilatasyonu durumuna göre tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin düzeylerinin karşılaştırılması

	Sol Ventrikül Dilatasyonu		p değeri
	Var (n = 11)	Yok (n = 14)	
LVDSG (mm)	47.06 ± 5.21	41.16 ± 5.44	<0.01
TnC (ng/ml)	0.96 (0.80-8.8)	2.12 (0.80-27.30)	>0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	12.64 (8.23-31.76)	14.18 ± 3.6	
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.22 ± 0.30	4.12 ± 0.25	
OSI (arbitrary unit)	2.93 (2.34-7.03)	3.44 ± 0.91	
PON1 (U/ml)	398.28 ± 89.23	353.99 ± 72.78	

LVDSG: Sol ventrikül diyastol sonu genişliği; **OSI:** Oksidatif stres indeksi; **PON:** Paraoksonaz; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye

4.9. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı Grubunda Tanı Anındaki Majör Tanı Kriterlerine Göre Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Kronik RKH grubunda hastaların tanı anındaki majör tanı kriterlerine bakıldığında; sekiz hastada sadece kardit, dokuzunda kardit ve artrit birlikteliği, diğer sekizinde ise kardit ve kore birlikteliği vardı. İzole kardit grubunun TnC düzeylerinin kontrol grubundan düşük, kardit+artrit grubu ve kore gruplarının TnC düzeyleri ise kontrol grubundan yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.01$, Şekil 14). Ayrıca izole kardit grubunun TnC düzeylerinin kardit + artrit grubundan ve kore grubundan da düşük olduğu bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$, Şekil 14, Tablo 20). Kardit + artrit grubu ile kore grubunun TnC düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Oksidatif stres parametreleri yönünden de gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 20).



Şekil 14. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C düzeylerinin majör tanı kriterlerine göre birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 20. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin majör tanı kriterlerine göre karşılaştırılması

	İzole Kardit (n = 8)	Kardit + Artrit (n = 9)	Kore (n = 8)	p değeri
TnC (ng/ml)	1.17 (0.80-6.89)	14.39 (7.34-55.75)	12.87 ± 6.70	p1<0.001 p2<0.01 p3>0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	13.16 ± 2.56	14.74 ± 3.95	12.50 ± 3.01	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.10 ± 0.23	4.04 ± 0.36	4.04 ± 0.33	
OSI (arbitrary unit)	3.20 ± 0.67	3.63 ± 0.81	3.06 ± 0.53	

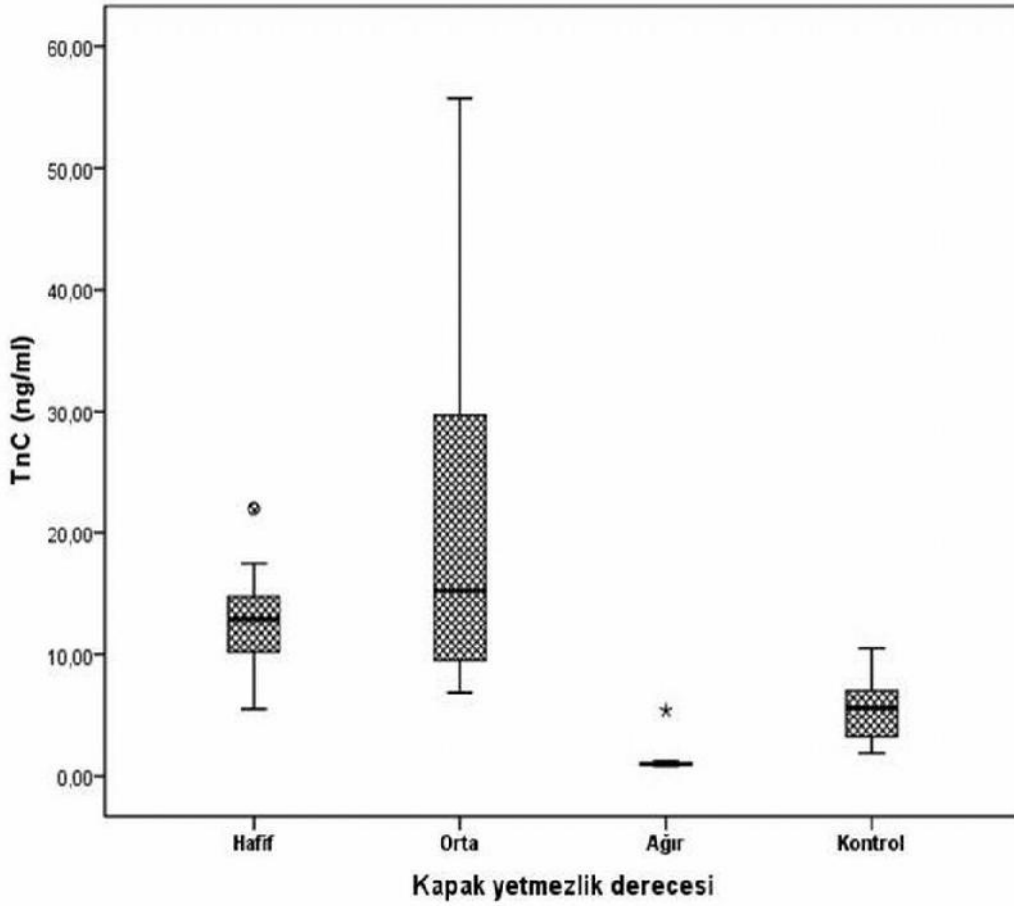
OSI: Oksidatif stres indeksi; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye, **p1:** İzole kardit grubu ile kardit + artrit grubu arasında; **p2:** İzole kardit grubu ile kore grubu arasında; **p3:** Kardit + artrit grubu ile kore grubu arasında

4.10. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı Grubunda Tenascin-C ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ekokardiyografik Bulgularla Birlikte Değerlendirilmesi

Kronik RKH grubundaki hastaların takip süresi medyan 2.33 yıl (1-9 yıl) idi ve en son ekokardiyografik incelemelerine göre dokuz hastada hafif derecede (%36), dokuz hastada orta derecede (%36) ve yedi hastada (%28) ağır derecede kapak yetmezliği vardı. Bu hastalardan birinde (%4) mitral darlık, altısında (%24) ise MVP tespit edildi.

Kronik RKH olan hastalar kapak yetmezlik derecesine göre TnC ve oksidatif stres parametreleri incelendiğinde; TnC düzeyleri ağır kapak yetmezliği olanlarda en düşük düzeylerdeydi. Öyleki bu hastalardan birine mitral kapak, birine aort kapak, diğerine de mitral ve aort kapak replasmanı yapılmıştı. Ağır kapak yetmezliği olanlarda TnC düzeyleri,

hafif ve orta derecede yetmezliği olanlardan ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (hepsi için $p<0.001$). Ancak hafif düzeyde kapak yetmezliği olanların TnC düzeyleri de orta düzeyde yetmezlik olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) ve bu iki grubun TnC düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu (her ikisi için $p<0.001$, Şekil 15, Tablo 21,22). Ayrıca ağır kapak yetmezliği olanların TOS ve OSI düzeyleri orta düzeyde kapak yetmezliği olanlara göre düşük bulundu ($p<0.05$, Tablo 22). Ayrıca ACE inhibitör tedavisi alanlar ile almayanların TnC düzeyleri arasında da farklılık saptanmadı.



Şekil 15. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C düzeylerinin kapak yetmezlik derecesine göre birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 21. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin hafif ve orta derecede kapak yetmezliği olan hastaların birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Kapak Yetmezlik Derecesi		Kontrol (n = 20)	p değeri
	Hafif (n = 9)	Orta (n = 9)		
TnC (ng/ml)	12.95 ± 4.75	21.44 ± 16.96	5.56 ± 2.66	p1<0.05 p2<0.001 p3<0.001
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	13.00 ± 2.98	15.61 ± 3.99	13.78 ± 2.40	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	3.95 ± 0.32	4.14 ± 0.53	3.91 ± 0.18	
OSI (arbitrary unit)	3.29 ± 0.77	3.72 ± 0.70	3.51 ± 0.54	

OSI: Oksidatif stres indeksi; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye
p1: Hafif ile orta kalp yetmezliği olan RKH grupları arasında; **p2:** Hafif derecede kapak yetmezliği olanlar ile kontrol grubu arasında; **p3:** Orta derecede kapak yetmezliği olanlar ile kontrol arasında

Tablo 22. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin orta ve ağır derecede kapak yetmezliği olan hastaların birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Kapak Yetmezlik Derecesi		Kontrol (n = 20)	p değeri
	Orta (n = 9)	Ağır (n = 7)		
TnC (ng/ml)	21.44 ± 16.96	0.94 (0.80-5.42)	5.56 ± 2.66	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	15.61 ± 3.99	12.14 ± 1.89	13.78 ± 2.40	p1>0.05 p2<0.05 p3>0.05
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.14 ± 0.53	4.11 ± 0.25	3.91 ± 0.18	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
OSI (arbitrary unit)	3.72 ± 0.70	2.95 ± 0.47	3.51 ± 0.54	p1>0.05 p2<0.05 p3>0.05

OSI: Oksidatif stres indeksi; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye
p1: Orta ile ağır kalp yetmezliği olanlar arasında; **p2:** Orta derecede kapak yetmezliği olanlar ile kontrol grubu arasında; **p3:** Ağır kapak yetmezliği olanlar ile kontrol grubu arasında

Kronik RKH grubunda kapak tutulum sayısına göre TnC düzeyleri incelendiğinde; TnC düzeyleri ve oksidatif stres parametreleri arasında farklılık bulunmadı (p>0.05, [Tablo 23](#)). Sol ventrikül dilatasyonu olup olmamasına göre de herhangi bir farklılık saptanmadı ([Tablo 24](#)).

Tablo 23. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin tek veya iki kapak tulumuna göre karşılaştırılması

	Tek Kapak Yetmezliği (n = 16)	İki Kapak Yetmezliği (n = 9)	p değeri
TnC (ng/ml)	11.02 ± 6.49	6.15 (0.80-55.75)	>0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	13.98 ± 3.56	12.77 ± 2.75	
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.11 ± 0.35	3.95 ± 0.17	
OSI (arbitrary unit)	3.39 ± 0.77	3.21 ± 0.61	

OSI: Oksidatif stres indeksi; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye

Tablo 24. Kronik romatizmal kalp hastalığı grubunda tenascin-C ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Sol Ventrikül Dilatasyonu		p değeri
	Var (n = 9)	Yok (n = 16)	
LVDSG (mm)	51.11 ± 4.86	44.56 ± 5.0	<0.01
TnC (ng/ml)	9.94 (0.80-55.75)	11 (0.88-37.64)	>0.05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	14.30 ± 4.32	13.20 ± 2.68	
TAS (mmol Trolox Eq/L)	4.17 ± 0.36	3.99 ± 0.26	
OSI (arbitrary unit)	3.39 ± 0.83	3.30 ± 0.67	

LVDSG: Sol ventrikül diyastol sonu genişliği; **OSI:** Oksidatif stres indeksi; **TAS:** Total anti-oksidan seviye; **TnC:** Tenascin-C; **TOS:** Total oksidan seviye

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut romatizmal ateş en sık 5-15 yaşları arasında görülür. Kardit kızlarda, artrit ise daha çok erkeklerde görülmektedir. Kore ise puberte sonrasında kızlarda daha sık görülmektedir (1). 1993-1998 yılları arasında kliniğimizde yapılan bir çalışmada ARA tanısı alan 274 vakada en sık artrit (%81.4), daha sonra kardit (%60.9) görülürken, kore %17.9, subkutan nodül %0.7 ve eritema marginatum %0.4 oranında tespit edilmişti (138). Çağatay ve ark. (139) 2000-2008 yılları arasında İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada ARA tespit edilen 45 bireyin %88.8'ünde artrit, %44.4'ünde kardit, %2.2'sinde kore ve %2.2'sinde eritema marginatumun görüldüğünü, ancak subkutan nodül hiçbir hastada tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ARA tanısı alan hastaların ortalama yaşları 11.10 ± 2.61 yaş idi. Tüm hastalar dikkate alındığında gruplar arasında cinsiyet dağılımları benzerdi. Ancak majör tanı kriterlerine göre incelendiğinde kız/erkek oranı kardit grubu (2.12:1) ve kore grubunda (4:1) yüksekti. İzole artritte ise erkek/kız oranı 1.5:1 idi. Romatizmal ateşte en sık görülen klinik artrit ve kardittir. Kore vakaların %10-30'unda görülür (1). Çalışmamızda vakaların %71.42'sinde kardit, %28.57'sinde artrit saptandı. Ayrıca koreli vakaların (%28.57) hepsinde kardit de vardı. Artritin düşük, karditin yüksek oranda saptanmasında atritli vakaların birçoğunun birinci veya ikinci basamaklarda tedavi edilmesi, ancak kardit düşünülen vakaların 3. basamak olan hastanemize refere edilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Eritema marginatum %2.85 oranında görülürken, subkutan nodül hiçbir hastamızda tespit edilmedi.

Akut romatizmal karditte en sık tutulan kapaklar sırası ile mitral ve aort kapaklardır. Aort yetmezliğine sıklıkla MY eşlik eder. İzole aort kapak tutulumu ise %5-10 arasındadır (1). Kliğimizde daha önce yapılan çalışmada mitral kapak tutulumu %95.8 ve aort kapak tutulumu %40.1 idi. Şimdiki çalışmamızda da en sık etkilenen kapaklar mitral (%96) ve

aort (%52) kapaklardı. Mitral ve aort kapağın birlikte tutulumu ise %48, izole AY ise %4 idi. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu idi.

5.1. Tenascin-C'nin Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı

Tanısındaki Yeri

Akut romatizmal ateş tanısında güncelleştirilmiş Jones kriterleri ilk atağın tanısında kullanılmak üzere düzenlenmiştir. Romatizmal aktivitenin ölçümü, inaktif ve kronik RKH tanısı, hastalığın seyri ve şiddetini önceden değerlendirme bu kriterler ile yapılamaz (1,33). Akut romatizmal ateş tanısını koymada geçirilmiş GAS farenjitini göstermede de bazı zorluklar yaşanmaktadır. Romatizmal ateş hastalarının neredeyse üçte ikisi GAS farenjitini subklinik geçirmektedir. Kronik RKH olan erişkinlerin %30-40'ı ARA dönemini hatırlamamakta, hatta tekrarlayan ARA'lar bile bazen asemptomatik olabilmektedir. Ayrıca ARA'lı hastaların %80-85'inde, normal bireylerin ise %20'sinde ASO yüksekliği saptanmaktadır. Bazı hastalarda gerçek enfeksiyondan ziyade taşıyıcılık nedeniyle ASO değerleri yüksek olabilmektedir (1,24). Farenjit sonrasında ASO düzeyleri 3-4 haftada en yüksek düzeye ulaşmakta ve 13-18 aya kadar yüksek kalabilmektedir (34,35).

Akut romatizmal ateş tanısında kullanılabilecek yeni bir biyokimyasal belirteç tespit etmek için çalışmalar yapılmaktadır. Antistreptokokkal antikorların bu alanda kullanılıp kullanılamayacağı ile ilgili yapılan bir çalışmada antikarbohidrat-A antikor (ACHO) düzeylerinin ilk bir yıl içinde geçirilmiş romatizmal kardit tanısını koymada kullanılabileceği ancak daha sonra ACHO düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (138). Maalesef halen ARA hastalığına yatkınlığı tespit etmede ve kronik dönemde kapak yetmezliği tespit edilen hastalara kronik RKH tanısını koymada kullanılabilecek bir laboratuvar göstergesi tespit edilememiştir.

Tenascin-C'nin birçok inflamatuvar durumda arttığı ve dokularda iyileşmeyle birlikte fibrozisin geliştiği gösterilmiştir (6,7). Romatizmal ateş ve kronik RKH inflamatuvar,

otoimmün bir hastalıktır. Romatizmal ateşteki oluşan inflamasyon ve endokarditin etkisiyle kapaklarda meydana gelen fibrozis sonucunda kapak yetmezlikleri oluşmaktadır (1). Daha önceki çalışmalarda TnC'nin inflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (6,7,57,59). Yakın zamanda erişkinlerde yapılan bir çalışmada romatizmal aort stenozlu hastaların doku ve serum TnC düzeylerinin konjenital aort stenozlulardan ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ve kronik RKH tanısında TnC'nin kullanılabileceği ileri sürülmüştür (18). Ancak literatürde ARA'da ve çocukluk döneminde kronik RKH'da TnC ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada akut dönemde ARA grubunda TnC düzeyleri kontrol grubu ile benzer olmasına karşın majör tanı kriterlerine göre TnC düzeyleri incelendiğinde kardit grubunun TnC düzeylerinin tüm gruplardan belirgin düşük olduğu saptandı. Ayrıca izole artrit grubunun TnC düzeyleri kontrol grubu ile benzer olmasına karşın kore grubunun TnC düzeyleri ise kontrol grubundan yüksek bulundu. Streptokok farenjiti ile tetiklenen romatizmal ateşin klinik bulgularının ortaya çıkması için latent bir periyod geçtiği bilinmektedir. Genelde romatizmal kardit hastalığının ilk 2 haftası içinde ortaya çıkar, daha sonra çıkması nadirdir. Artritte bu süre 10 gün ile beş hafta arasında iken korede 1-6 ay arasında değişmektedir (1). Kore en geç ortaya çıkan klinik olması nedeniyle bu hastalarda akut faz reaktanları normal düzeylerde dir. Çalışmamızda da koreli hastaların hepsinde kardit olmasına rağmen akut faz reaktanları kardit veya izole artrit gruplarından düşüktü. Tenascin-C düzeylerinin karditte düşük, korede yüksek bulunması latent periyod ile ilişkili olabilir. Akut dönemde karditli hastalarda TnC düzeylerinin belirgin düşük olması (medyan 0.9 ng/ml) karditin erken tanısında TnC'nin kullanılabileceğini göstermektedir.

İkinci değerlendirmede her üç grupta da TnC düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunması akut faz reaktanları normalken başvuran hastalara son bir iki ay içinde geçirilmiş ARA tanısı konulabileceğini göstermektedir. Ayrıca kronik dönemde de TnC

düzeylerinin kontrol grubundan yüksek bulunması TnC'nin kronik dönemde de geçirilmiş romatizmal kardit tanısını koymada kullanılabileceğini göstermektedir.

Hastalığın ilk 3 haftası olan eksüdatif fazda interstisyel ödem, hücrel infiltrasyon, kollajen parçacıkları, dağınık fibrinoid birikimi görülürken aylar ya da yıllar sürebilen ikinci fazda proliferatif veya granülatöz reaksiyonlar meydana gelir (1). Çalışmamızda akut faz reaktanlarının normale döndüğü dönem (medyan 38. gün) eksüdatif fazın bittiği dönem olarak kabul edilirse, ikinci değerlendirmede TnC düzeylerinin akut döneme göre yükselmesi TnC'nin subakut dönemde belirgin yükselen bir biyokimyasal belirteç olduğunu göstermektedir. Proliferatif dönem (ikinci faz) uzun süre devam ederse TnC üretimi abartılı olarak artar, kapaklarda fibrozis ve darlıklar meydana gelir. Tersine yeterli düzeyde TnC üretimi gerçekleştirilemezse de kapaklardaki yetmezlik şiddeti artar.

Erişkin osteoartritli hastalarda yapılan bir çalışmada TnC'nin sinoviyal sıvıda lokal olarak sentezlendiği ve romatoid artritli hastalara göre TnC düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (139). Çalışmamızda ikinci değerlendirmede izole artrit grubunun TnC düzeyleri belirgin yüksekken kardit ve kore gruplarının TnC düzeyleri birbiriyle benzerdi. Akut faz reaktanlarının normal olduğu subakut dönemde başvuran ve TnC düzeyleri normalin 2-3 katı yüksek olan hastalarda önemli kardiyak etkilenmenin olmadığı tahmininde yüksek TnC düzeyleri yol gösterici olabilir. Ayrıca izole artritlilerde de TnC'nin yüksek bulunması sinovyal dokudan da TnC'nin sentezlendiğini ve kardiyak dokudan üretilen TnC üretiminde sorun olmadığı için bu hastalarda kardit gelişmediğini düşündürmektedir. Bunun tersine GAS enfeksiyonu ile tetiklenen karditin tamirinde etkin rolü olan TnC üretimindeki sorunun akut dönemde kapak yetmezliklerinin gelişmesine neden olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde TnC düzeyi ile CRP arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda hastalık aktivitesinin gösterilmesinde TnC'nin kullanılabileceğini öne sürülmektedir

(140,141). Dilate KMP hastalarda ise TnC düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (60). Bizim çalışmamızda ise romatizmal ateş grubunda akut dönemde TnC düzeyleri ile CRP arasında negatif ilişki bulundu. Ancak bu ilişki romatizmal ateşin subakut döneminde ve kronik RKH grubunda yoktu. Akut dönemde düşük olan TnC düzeyleri akut faz reaktanlarının normale döndüğü zamanda yükselmişti. Bu sonuçlar TnC'nin doku onarım sürecinde arttığını göstermektedir.

Bu çalışmada ARA grubunda tanı esnasında hastaların %91.42'sinin ASO değeri yüksekti. Ayrıca kronik RKH tanısıyla izlenen hastaların %8'inde kontrol grubunun ise %10'unda ASO değeri yüksekti. Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı Sydenam kore veya sessiz kardit dışında ilk tanı esnasında mutlaka gerekli iken ataklarda mutlak şart olarak kabul edilmemektedir (33). Bu çalışmada akut faz reaktanları ile ASO düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmasına rağmen, TnC düzeyleri ile ASO düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Bu sonuçlar romatizmal ateş tanısında hastalığın tüm safhalarında (akut, subakut ve kronik dönem) TnC düzeylerinin ASO düzeylerinden bağımsız bir şekilde yeni bir biyokimyasal tanı kriteri olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

5.2. Tenascin-C'nin Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığının Prognozunu Belirlemedeki Yeri

Akut romatizmal ateşte kalp tutulumu asemptomatik veya hafif olabileceği gibi ciddi kalp bulgularıyla da ortaya çıkabilir. Ayrıca kardit kısmen veya tamamen iyileşebileceği gibi kalıcı olabilir, hatta yıllar sonra bile yeni semptomlar ortaya çıkabilir. Başlangıçtaki inflamasyon derecesi de prognoz açısından önemlidir (1). Çalışmamızda akut romatizmal karditli hastaların medyan 11 ay sonraki kontrollerinde hafif derecede karditi olanların çoğunun düzeldiği, orta-ağır derecede karditi olanların ise çoğunun karditlerinin devam ettiği görüldü.

İkinci değerlendirmede TnC düzeyleri kronik RKH grubu ile benzer Şekilde kontrol grubundan yüksekti. İkinci değerlendirmede kardit ve kore gruplarının TnC düzeyleri arasında farklılık olmamasına rağmen her ikisinin de TnC düzeyleri izole artrit grubundan dŖkt. Ayrıca izole artritli hastaların TnC düzeyleri hem kısa sürede hem de belirgin miktarda ykselmiŖti. Bu bulgu bize subakut dönemde TnC düzeyleri ne kadar ykseke iyileŖmenin o kadar iyi olduğunu, izole artritlerin sekelsiz olarak iyileŖtięini ancak karditli vakalarda tam bir iyileŖmenin her zaman olamayabileceğini bazılarının kronik RKH'na doğru ilerleyebileceğini göstermektedir. Ayrıca subakut dönemde kardit ve artrit gruplarında TnC düzeylerinde önemli düzeyde artıŖ olması bu hastalarda inflamatuvar sürecin dolayısıyla doku tamir ve remodeling sürecinin devam ettiğini göstermektedir. Kore grubunda ise ilk değerlendirmedeki TnC düzeyleri ile ikinci değerlendirmedeki TnC düzeyleri arasında farklılık saptanmaması da hastalığın artık kronik faza girdiğine iŖaret etmektedir. Bu sonuçlarla hastalığın aktivitesinin takibinde de TnC düzeylerinin kullanılabileceği söylenebilir.

Tenascin-C düzeyleri ARA ve kronik RKH grubunda normal dağılım göstermemektedir. Bazı hastaların TnC düzeyleri çok dŖkken bazılarının ki çok yüksekti (0.8-55.5 ng/ml). Bu farklılığın nedeni olarak hastanın kliniği ve kardiyak etkilenme derecesiyle iliŖkili olduğunu dŖnyoruz. Akut romatizmal ateŖte kardit ve artrit genelde birlikte olmasına rağmen artrit'in Ŗiddeti ile kalp tutulumunun Ŗiddeti ters orantılıdır (1). alıŖmamızda vakalar tek tek incelendiğinde akut dönemde karditi belirgin olan hastalarda TnC düzeyleri belirgin dŖkken, artrit kliniği belirgin olan vakalarda TnC düzeyleri kontrol grubuyla benzerdi. Bu da kliniğin ortaya çıkmasında TnC üretiminin etkisi olduğunu dŖndrmektedir. Ayrıca artrit kliniği belirgin olanların subakut dönemdeki TnC düzeyleri kardit kliniği belirgin olanlara nazaran daha kısa sürede ve daha çok artmıŖtı. Tenascin-C düzeyleri çok yükselen hastalarda karditin daha iyi düzeldiği, az

yükselenlerde ise kardit kliniğinin düzelme sürecinin (remodeling) çok iyi olmadığı gözlemlendi. Subakut dönemde TnC düzeylerinin izlemi ile hastalığın prognozu da tahmin edilebilir.

Tenascin-C doku remodelinginde önemli fonksiyonlara sahiptir. Artmış TnC ekspresyonu ile erken kardiyak onarım ve fibrozisin başlangıcı birbiriyle ilişkilidir (48,83). Kollajen liflerinin oluşum öncesinde TnC depozitlerinin gösterilmesi TnC'nin diğer ESM proteinleri ile etkileşime girerek kollajenin birikmesinde rol aldığını düşündürmektedir (6,7). Miyokarditin başlangıç safhasında granülasyon dokusunda inflamatuvar hücrelerin ve immatür kollajen liflerinin olduğu alanlarda TnC ekspresyonunun olduğu ancak matür kollajen liflerinin olduğu skar dokusunda ise TnC'nin olmadığı gösterilmiştir (57,85). Bu bilgiler bize TnC'nin miyokardiyal remodeling ve fibrozisin progresyonunu belirlemede önemli rolü olduğunu göstermektedir (48,57). Kronik romatizmal karditli hastalardaki TnC düzeylerinin farklı olmasının bir sebebi bazı hastalarda devam eden inflamasyon ve doku tamir süreci nedeniyle TnC üretiminin uzun süre ve abartılı bir şekilde üretiminin devam etmesi iken bazı hastalarda TnC'nin üretimindeki genetik bozukluk nedeniyle bu hastaların TnC düzeylerinin düşük olduğunu ve kapaklarda skar dokusunun geliştiğini kabul ediyoruz.

Literatürde TnC eksikliğinin doku tamir sürecinde sorunlara yol açtığı bildirilmektedir. Tenascin-C yokluğunda monosit kemotaksisi ve makrofajların migrasyonunun inhibe olduğu ancak nötrofil invazyonunun etkilenmediği gösterilmiştir (6). Hatta bir çalışmada TnC eksik olan farelerde IL1, TNF α , IL1 β ve IL6'nın yüksek IL4'ün ise düşük olduğu gösterilmiştir (142). Bu sonuçlar TnC'nin immün sistem üzerinden doku tamir sürecinde rol aldığını göstermektedir. Akut romatizmal ateşin patogeneğinde de artmış sitokinlerin rolü ve IL4 düzeyi düşük olan RHD'da kapak lezyonunun kalıcı ve ilerleyici olduğu bilinmektedir (25,143). Grup A streptokok enfeksiyonu ile tetiklenen inflamatuvar süreç

TnC eksik olan bireylerde bazı inflamatuvar sitokinlerin artışı bazılarının (IL4 gibi) ise azalışı ile sonuçlanıyor olabilir. Öte yandan inflamatuvar olaylarda artan birçok sitokin ve büyüme faktörlerinin de TnC üretimini artırdığı bilinmektedir. Ancak uzun süre ve abartılı TnC üretimi artmış fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Bu bilgiler romatizmal ateşin etyolojisinde ve patogenezinde TnC'nin rolü olduğunu göstermektedir. Ancak TnC'nin romatizmal karditin patofizyolojisinde nasıl bir rolü olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda geniş kapsamlı prospektif, randomize kontrollü çalışmaların yapılması gereklidir.

Akut romatizmal MY'de genelde kordada uzama ve anüler genişleme olurken kronik romatizmal MY'de kapakçıklarda kısılma, sertlik, birleşme ve deformasyon olmaktadır (1). Kronik MY çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen en sık kronik RKH formudur. Akut romatizmal karditli vakalarda tekrarlayan ataklar ileri yıllarda kalsifikasyon ile sonuçlanmaktadır. Mitral veya aort stenozunun ortaya çıkışı da 3. ile 5. dekatlara doğru artmaktadır (1). Erişkinlerde romatizmal aort stenozlu vakalarda TnC düzeylerinin sağlıklı kişilerden yüksek bulunması, çalışmamızda ise ağır kapak yetmezliği olanlarda TnC düzeylerini düşük bulmamız, TnC düzeylerinin kapaktaki yetmezlik veya darlık ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Doku remodelingi iki şekilde fibrozis ile sonuçlanabilir. Replacement (yerine koyma) fibroziste, inflamatuvar reaksiyon sonucunda nekrozise uğrayan miyositlerin yeri kollajen lifleri ile doldurulurken, reaktif fibroziste kardiyomiyositlerin kaybı olmaksızın kardiyomiyositlerin etrafındaki kollajen fibrilleri artar. Akut romatizmal karditin histopatolojik incelemesinde miyokardiyal inflamasyon gösterilmiş olmasına rağmen kardiyak troponin I düzeyleri normal bulunmuştur (144). Akut romatizmal karditli hastalarda serum troponin I düzeylerinin artmaması miyokardiyal nekrozun olmaması veya çok az olması ile açıklanmaktadır (145). Romatizmal aort stenozlu hastalarda TnC düzeylerinin yüksek bulunması romatizmal kapak darlıklarında reaktif fibrozisin geliştiğini düşündürmektedir. Bunun tersi düşünülürse kapak

yetmezliklerinde replacement fibrozis gelişiyor olabilir. Çalışmamızda da çocukluk döneminde ağır kapak yetmezliği olan çocuklarda TnC'nin belirgin düşük olması replacement fibrozis ile ilişkili olabilir. Ya da TnC'nin profibrotik bir madde olduğu düşünülürse TnC'deki genetik eksiklik kalp kapaklarındaki fibrozis ve onarımın yetersiz sonuçlanmasına neden olarak kapaklarda yetmezliğe neden oluyor olabilir.

Bu çalışmada kronik RKH grubunda ağır kapak yetmezliği olanlarda TnC düzeyleri düşükken, orta derecede yetmezliği olanlarda TnC düzeyleri normalin 3-4 katı yüksek bulundu. Belki de TnC düzeyleri yüksek olan hastalarda erişkin dönemde kapaklarda stenoz gelişebilir. Romatizmal kalp hastalığındaki asıl patoloji valvulitistir ve inflamatuvar süreç kronik dönemde de devam etmektedir (1,30,32). Tenascin-C düzeylerinin yüksek olması romatizmal karditin durağan bir hastalık olmadığını göstermektedir. Yüksek TnC düzeyleri remodelingin devam ettiğinin bir göstergesi olarak da kabul edilebilir. Jiang ve ark.(18) erişkin RKH olanlarda TNF α , INF γ ve mekanik stresin sinerjistik etki göstererek TnC düzeylerini artırdığını göstermişlerdir. Tenascin-C'nin profibrotik bir molekül olduğunu, ESM ile hücreler arasında etkileşime yol açarak kapak kalsifikasyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir (18). Non-romatizmal aort stenozlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise aort stenozunun şiddeti ile doku düzeyinde TnC ekspresyonu arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Aşırı TnC ekspresyonunun aort stenozunun dejeneratif bir süreçten çok aort kapak mineralizasyonun aktif bir sürecini göstermekte olduğunu savunmuşlardır (146). Romatizmal karditte inflamatuvar sürecin yanısıra kapak yetmezliği ile oluşan hemodinamik değişiklikler, miyokardiyal travma ve mekanik stres de TnC düzeylerini artırmaktadır. Satta ve ark. (146) normalde kalp kapaklarında TnC bazal membranın üzerine dağılmış olduğunu, ancak non-romatizmal stenotik aort kapaklarında ise TnC'nin daha derin tabakalarda yerleşmiş olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca konjenital aort stenozunun patogenezinde ve progresyonunda TnC'nin MPP2 ile birlikte önemli rol

oynadığı gösterilmiştir (71). Romatizmal aort kapak stenozlu hastalar diğer konjenital aort stenozlarının aksine balon valvüloplastiden fayda görmezler (1). Bu kronik RKH'da oluşan fibrozisin yapısı ile ilişkili olabilir.

Ekstrasellüler matriks proteinlerinin arasında bir denge vardır. Kardiyak remodeling esnasında TnC'nin artışının nereye kadar iyi, nereden sonra zararlı etkilerinin ortaya çıktığı henüz tam olarak bilinmemektedir (48). Tenascin-C'nin lokal olarak miyofibroblastların artışını ve fibrozisin hızlanmasını artırarak ventrikül dilatasyonunu önlediği, aşırı fibrozisin ise daha sert ve genişlemesi azalmış ventriküle yol açtığı bildirilmiştir (48). Ayrıca yüksek TnC miktarının uygunsuz MMP aktivasyonu oluşturması LV'deki bağ dokusunun ilerleyici azalmasına ve miyositlerin *slippage* (kaymasına)'ne yol açar. Sonuçta LV duvarında incelmeye ve dilatasyon meydana gelir (53,69,81). Tenascin-C'nin ESM'deki fokal adezyon kinaz ve Rho A aktivitesini baskılayarak hücre kasılmasını inhibe ettiği gösterilmesine rağmen miyofibroblastları toplayarak miyokard tamirini teşvik etme ve kollajen liflerinin kontraksiyonuyla kasılma kuvvetini artırarak ventrikül dilatasyonunu önleyebilmektedir (53,69,81,82). Çalışmamızda ARA ve kronik RKH grubunda TnC düzeyleri düşük olanların LVSG'lerinin, TnC düzeyleri daha yüksek olanlara göre daha geniş olması bu hastalarda kardiyak skar dokusunun geliştiğini ve ventrikül fonksiyonlarının kötü olduğunu göstermektedir. Ayrıca subakut dönemde TnC düzeyleri çok artan vakaların kapak yetmezlik derecelerinin belirgin azalması TnC'nin kapak tamirini ve ventrikülün kasılma fonksiyonunu artırarak ventrikül dilatasyonunu önlemeye çalıştığını düşündürmektedir. Kronik dönemde ise kronik RKH olan hastalarda TnC normalden yüksekse kardiyak remodeling'in devam ettiği, normal seviyelerde ise kardiyak remodelingin normal bir şekilde tamamlandığı, normalden düşükse de kardiyak remodeling'in kötü sonuçlandığı, fibrozis ve skar dokusunun geliştiği düşünülebilir. Kısacası ARA'da akut dönemde TnC yeterli düzeyde üretilmezse ve kronik RKH'da da

TnC düzeyleri normalden düşükse bu hastaların kardiyak prognozunun kötü olacağı tahmin edilebilir. Böylece TnC'nin hem ARA hem de kronik RKH'nın progresyonunu takip etmede kullanılabilecek bir biyokimyasal belirteç olduğu söylenebilir.

Literatürde TnC düzeylerinin hastalığın prognozunu belirlemede kullanılması ile ilgili yayınlar mevcuttur (60,89). Dilate kardiyomiyopati hastalarda ise kalp yetmezliğini gösteren plazma BNP düzeyleri ile serum TnC düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (60). Akut miyokardiyal enfarktüs geçiren hastalarda yüksek serum TnC düzeylerinin kalp yetmezliğinin şiddeti ve LV fonksiyon bozukluğu ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). İdiyopatik DKM'li hastalarda yüksek serum TnC düzeylerinin miyokardiyal hasar sonrası devam eden fibrozisin göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (90). Cimen ve ark. (147) akut romatizmal karditli vakalarda N terminal - pro beyin natriüretik peptid (NT- proBNP) yüksekliğinin akut kapak yetmezliğine bağlı gelişen hemodinamik anormalliklerin sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda ise romatizmal ateşte akut dönemde kapak yetmezlik derecesi ile TnC düzeyleri arasında farklılık saptanmamasına rağmen, subakut dönemde TnC düzeyleri hızlı ve daha çok artanların daha sonraki takiplerinde kapak yetmezliklerinin ve LVDSG'lerinin daha iyi olduğu görüldü. Subakut dönemde TnC düzeyleri daha geç ve daha az artan karditli hastaların ise kapak yetmezliklerinin şiddeti daha fazla idi. Kalp yetmezliği ile TnC arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için TnC ve BNP ile ilgili çalışmaların yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz. Kronik dönemde de karditi ağır olan hastalarda TnC düzeyleri belirgin düşükken (medyan 0.94 ng/ml), orta derecede karditi olan vakalarda normalden çok yüksek (21.44±16.96 ng/ml), hafif derecede karditi olanlarda daha az yüksekti (12.95±4.75 ng/ml). Kronik RKH olan ve TnC düzeyi çok düşük olan üç hastamıza ağır kapak yetmezliği ve medikal tedaviye rağmen LV dilatasyonun düzelmemesi nedeniyle birine mitral, birine aort, birine de aort ve mitral kapak replasmanı yapılmış olması; kronik

dönemde TnC düzeyleri düşük hastalarda remodelingin patolojik sonuçlandığı ve prognozun kötü olacağını öngörmede düşük TnC düzeylerinin kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tenascin-C düzeyleri yüksek olan hastalarda ise ikinci fazın (remodeling) halen devam ettiğini düşünebiliriz. Kronik dönemde de kardiyak remodeling takibinde TnC düzeyleri kullanılabilir. Semptomlar belirginleştğinde ve ventrikül fonksiyonları bozulmaya başladığında zaman kaybetmeden cerrahi girişim düşünülmelidir (1). Tenascin-C düzeyleri düşük hastaların prognozlarının iyi olmadığı, remodelingin kötü tamamlandığı yani fibrozis ve skar dokusunun geliştiği düşünülürse bu hastalarda doku tamirin artık mümkün olmayacağı kabul edilerek cerrahi kararın verilmesinde de TnC düzeyleri yol gösterici olabilir. Bu sonuçlar TnC'nin hem ARA kliniği ile ilişkili olduğunu hem de karditin kısa ve uzun dönem prognozunu öngörmeye kullanılabileceğini göstermektedir.

5.3. Akut Romatizmal Ateş Tanı ve Tedavisinde Gelecekte Beklentiler

Grup A streptokok farenjiti geçirenlerin çok azında (<%3) ARA görülmesi, ARA geçirenlerde tekrar geçirme insidansının yüksek olması, tek yumurta ikizlerinde oranın yüksek olması patogeneizde konak faktörün ve genetik yatkınlığın önemini göstermektedir (1). Akut ve kronik RKH'da pulmoner kapak nadir tutulmasına rağmen aort kapağı ile pulmoner kapağın değiştirilen (Ross prosedürü) kişilerde pulmoner kapağın romatizmal tutulum gösterebildiği, ciddi neo-aortik yetmezliğe yol açabildiği ve hatta bazı hastalarda neo-aortik kapak replasmanının bile gerekebildiği bildirilmektedir (1). Bu da bize kronik RKH'nın genetik ve otoimmün bir hastalık olduğunu asıl patolojinin anülüs ESM'de olduğunu düşündürmektedir.

İnfektif endokardit ile ilgili yeni yapılan bir çalışmada *Streptokok gallolyticus*'un üç farklı süşunun endotele yapışmasında ve patoloji oluşturmasında TnC'nin rolü olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca bu çalışmada TnC ile laminin, kollajen 1, 2 ve 4 arasında

kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (148). Çalışmalarda TnC eksik olan farelerde neointimal proliferasyonun daha az olduğunun gösterilmesi ile intimal hiperplazi gelişiminde TnC'nin rolü olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca TnC fibrozisin oluşumunda da kilit role sahiptir (6). Tenascin C'nin streptokokların adezyonundaki rolü, immün fonksiyonlar üzerindeki etkileri ve romatizmal karditin otoimmün bir hastalık olduğu düşünülürse; TnC'nin ARA ve kronik RKH patogenezinde rolü olduğu söylenebilir. Bu çalışmada romatizmal kapak yetmezliği olan hastalarda hem akut dönemde hem de kronik dönemde TnC'nin düşük olması TnC üretiminde dolayısıyla TnC geninde doğuştan bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Belki de TnC'nin yapısındaki bu bozukluk GAS'ın inflamatuvar ve anormal immün cevabı oluşturmasında, kardiyak remodeling ve doku tamirinde patolojiye neden olmaktadır. Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalarla TnC geninin romatizmal kardit immün-patogenezindeki rolü daha iyi anlaşılabilir. Kronik RKH'de TnC'nin üretimindeki eksiklik ispatlanırsa, düşük TnC düzeyleri kronik RKH'da tarama testi olarak kullanılabilir ve duyarlı kişilerin tespitiyle bu hastalığın erken tanı ve önlemlerin alınması mümkün olabilir. Bazı çalışmalarda lökosit taraması ve antimiyozin sintigrafi ile ARA'da kalp tutulumunun gösterilmesine rağmen rutin kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur (1). Yeni yapılan bir çalışmada miyokardiyal enfarktüs oluşturulan ratlarda anti-Fab TnC sintigrafinin tanıda kullanılabileceği bildirilmektedir (88). Gelecekte bu metod romatizmal karditin tanı ve takibinde de kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemi olabilir.

Tenascin-C'nin immünolojik sistem üzerinde birçok fonksiyonu vardır (6). Kronik RKH'de TnC düzeyleri normal vakalarda immünolojik olayın durduğu, remodelingin uygun şekilde tamamlandığı, TnC düzeyleri yüksek olan hastalarda ise olayın sonlanmayarak, remodelingin devam ettiği ve hastalığın ilerleyici olduğu düşünülebilir. Tenascin-C düzeyleri yüksek olan hastalarda anti-inflamatuvar ve remodeling düzenleyici tedavilerin kullanmasının uygun olacağı düşünülebilir. Akut faz reaktanlarının normal

düzelere döndüğü subakut dönemde TnC düzeylerinin yüksek olması bu hastaların takibinde ve tedavisinin düzenlenmesinde, TnC düzeylerinin akut faz reaktanlarından daha önemli olduğunu göstermektedir. Akut romatizmal kardit ve romatizmal karditin patogeneğinde TnC'nin rolünü daha iyi anlaşılması ile TnC'nin gelecekte tedavi yaklaşımlarına ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Romatizmal ateşte anti-inflamatuar tedavinin başlangıçta standart tedavi olması ve semptomatik iyileşme sağladığı bilinmesine rağmen kronik RKH'nın seyrini değiştirdiğine dair çok az kanıt vardır (1). Davutoğlu ve ark. (32) kronik RKH tedavisinde anti-inflamatuar tedavinin hastalığın progresyonunu, morbidite ve mortalitesini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Bazı çalışmalarda steroid veya NSAİ tedavi ile TnC düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (6,7). Bu çalışmada kronik RKH grubunda TnC düzeylerinin yüksek olması hatta bazılarında çok yüksek olması kronik dönemde inflammatuar yanıtın ve kardiyak remodelingin devam ettiğini göstermektedir. Bu hastalarda anti-inflamatuar tedavinin etkinliği ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu çalışmada kardit ve artrit grubunda subakut dönemde anti-inflamatuar tedavi başlanması sonrasında TnC düzeylerinde artış saptandı. Ancak daha önce anti-inflamatuar tedavi almamış kore yakınması ile gelen karditli hastaların TnC düzeylerinin zaten yüksek olması anti-inflamatuar tedavinin TnC düzeylerini pek etkilemediğini, hastalığın iyileşme sürecinde TnC düzeylerinin yükseldiğini düşündürmektedir. Ya da aktif kardit veya artritli hastalarımızdaki TnC artışı, steroid veya NSAİ tedavi ile baskılanmış olabilir. Başka bir deyişle steroid veya NSAİ tedavi verilmemiş olsaydı TnC düzeylerinde daha fazla bir artış olabilirdi. Akut romatizmal ateşte steroid veya NSAİ tedavinin TnC düzeyleri üzerine etkileri ile ilgili yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. Belki TnC düzeyleri takibine göre romatizmal karditin tedavisinin düzenlenmesi mümkün olacaktır.

Romatolojik hastalıkların tedavisinde anti-IFN γ ve anti-TNF α tedavilerinin etkili olduğu bildirilmektedir (149). TNF α ve IFN γ çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde kritik öneme sahip pro-inflamatuvar ve immün-regülatör sitokinlerdir. Bu nedenle romatoid artrit, ankilozon spondilit, psöriatik artrit ve Chron gibi birçok otoimmün hastalığın tedavisinde anti-IFN γ ve anti-TNF α kullanılmaktadır (149,150). Ayrıca anti-IFN γ 'nın özellikle tedaviye dirençli romatoid artritli vakalarda kullanılabileceği bildirilmiştir (150). TNF α 'nın kan basıncını düşürücü, miyokard kasılmasını azaltıcı ve pulmoner ödemı kolaylaştırıcı etkileri vardır (151). Jiang ve ark. (18) da kronik RKH'da IFN γ ve TNF α düzeylerini normalden yüksek bulmuşlar ve bunların TnC düzeylerini artırdığını göstermişlerdir. Bu nedenle hedef tedavinin anti-IFN γ ve anti-TNF α olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (18). Akut romatizmal ateş patogeneğinde de TNF α ve IFN γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu sitokinler TnC üretimini artırmaktadır. Günümüzde balon valvüloplastinin etkili olmadığı romatizmal aort stenozları ve ilerlemiş mitral stenozlarda son çare olarak cerrahi tedavi uygulanmaktadır (1). Kronik RKH'de inflamatuvar yanıt kronik fazda da devam etmektedir (30-32). Romatizmal kapak stenozlarında TnC'nin patolojide rol aldığı düşünülürse anti-IFN γ ve anti-TNF α 'nın bu hastalarda kullanımı faydalı olabilir. Hastanın klinik, ekokardiyografik (kapaktaki yetmezlik veya darlık) bulgularına ve TnC düzeylerine göre yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilir.

Erişkinlerde art yük azaltıcı ilaçların (Ca kanal blokeri veya ACE inhibitörü) uzun dönemde semptomların ve ventrikül fonksiyonların bozulmasını geciktirdiği veya iyileşme sağladığına dair çalışmaların olmaması nedeniyle ventrikül fonksiyonları korunmuş asemptomatik ciddi kronik MYsi olanlarda bu ilaçların kullanımı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar faydasının olduğunu bildirirken bazıları kötüleşme olduğunu bildirmektedir (1). Tenascin-C düzeyini artıran faktörler arasında kardiyak remodeling de önemli rol oynayan

AT-II ve volüm yükü de gösterilmektedir (6,7,48). Çalışmamızda kronik RKH grubunda LV dilatasyonu olanlarda TnC düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LV dilatasyonu olmayanlardan daha düşük bulduk. Bunu etkileyen faktörler vaka sayımızın azlığı veya hastalarımızın ventrikül dilatasyonlarının hafif düzeyde olması olabilir. Sol ventrikül dilatasyonu olan hastalarımızın hepsi ACE inhibitörü kullanmaktaydı. Ağır derecede kapak yetmezliği ve LV dilatasyonu olan romatizmal karditli hastalarda TnC düzeylerini düşük bulmamız; TnC düzeylerinde volüm yükünün ve AT-II'nin etkisi olduğunu desteklemektedir. Aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu olduğunda kardiyak fonksiyonların etkilenmesi bu kapakların tek tek tutulumlarından daha sıktır (1). Çalışmamızda iki kapak tutulumu olanlarda TnC düzeylerini istatistiksel düzeyde anlamlı olmamakla birlikte tek kapak tutulumu olanlardan daha düşük saptadık. Ayrıca TnC düzeyleri belirgin düşük olan üç hastamıza kapak replasmanı yapılmış olması TnC'nin LV fonksiyonlarını takip etmede ve cerrahiye karar vermede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

5.4. Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalığında Oksidatif Stres

Oksidatif streste endojen pro-oksidatif [nikotinanid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz, mitokondrial solunum zinciri gibi] ve anti-oksidan (SOD, GPx, hem oksijenaz, tioredoksin peroksidaz/peroksiredoksin, katalaz ve PON gibi) enzimlerin aktivitesi arasında dengesizlik vardır. Akut romatizmal ateş ve kronik RKH inflamatuvar bir hastalıktır. Bazı çalışmalarda ARA'da oksidatif stres göstergelerinden bazı parametrelerin (SOR, homosistein, MDA) gibi yüksek bulunması ve TAS'ın akut dönemde düşük bulunması nedeniyle ARA'da oksidatif stresin arttığını bildiren yayınlar vardır (9,10,29). Ayrıca inflamasyon ve artmış oksidatif streste akut dönemde PON1 aktivitesi azalmaktadır. Bilgilerimize göre ARA'da serum TOS ve PON1 düzeyleri ile ilgili bir

çalışma yoktur. Diğer çalışmalarda bazı oksidatif stres belirteçlerinin yüksek saptanmasına rağmen çalışmamızda akut dönemde ARA grubu ile kontrol grubu arasında serum TOS düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. Ayrıca serum TAS ve PON1 düzeyleri de daha yüksekti. Akut romatizmal ateş grubumuzun serum TAS düzeyleri yüksek olduğu için OSI'ları da kontrol grubundan düşük bulundu. İkinci değerlendirmede serum TAS düzeyleri düşerken, PON1 düzeylerindeki artış devam etmekteydi. Ayrıca kontrol grubunda serum TOS ve TAS düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmasına rağmen romatizmal ateşte herhangi bir ilişki bulunmadı. Bu sonuçlar ARA'da oksidan ve anti-oksidan sistem arasındaki karmaşık bir ilişki olduğunu ve oksidatif stresin henüz tam olarak bilinmeyen bazı mekanizmalarla önlendiğini düşündürmektedir. Belki de ARA'da bazı oksidatif stres ürünleri bu süreçte azalmakta ve denge sağlanmaktadır. Romatizmal ateşte akut dönemde serum TAS ve PON1'in yüksek OSI'nın düşük olması anti-oksidan mekanizmaların oksidatif strese ve lökosit saldırısına karşı koruma ve hastalığın seyrini stabilize etme amacı ile arttığını düşündürmektedir. Ayrıca GAS enfeksiyonu ile ARA kliniğinin ortaya çıkışı arasındaki kuluçka dönemi de düşünülecek olursa anti-oksidan sistemlerin bu sürede artmış olması muhtemel gözükmemektedir. Ayrıca PON1 düzeyleri ARA'da hem akut hem de subakut dönemde yüksek olması tanı ve hastalığın aktivitesinin takibinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada kronik RKH ve dejeneratif kalp kapak hastalıklarında plazma ve doku OSI seviyeleri benzer bulunmuş. Sadece kronik RKH grubunun doku örneklerinde TAS düzeyleri düşük bulunmuş ve dejeneratif veya kronik RKH etyolojisinde oksidatif durumun etkili olmadığı iddia edilmiştir (101). Çalışmamızda da kronik RKH grubu ile kontrol grubunun TAS, TOS düzeyleri ve OSI'ları benzer bulundu. Bu bulgu kronik RKH'da oksidan ve anti-oksidan sistemlerin dengede olduğunu göstermektedir. Kronik RKH grubunda PON1 düzeyleri çalışmadığımız için PON1 düzeyleri ile ilgili

herhangi bir yorum yapamadık. Ayrıca bu sonuçlar ARA'nın otoimmün ve genetik bir hastalık olduğunu ve oksidatif stresin patogeneizde çok fazla rolü olmadığını göstermektedir.

HDL bağımlı bir enzim olan PON1, HDL ve LDL'yi peroksidasyondan koruyarak ve proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini sınırlayarak anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir enzim olarak işlev yapmaktadır (14,108). PON1 oksidatif süreçlerin engellenmesinden sorumlu gibi görünmekte ve aktivitesi inflamasyon ve oksidatif streste azalmaktadır (115). Çalışmamızda ARA'nın hem akut hem de subakut döneminde PON1'in kontrol grubuna göre yüksek olması inflamasyonu baskılamak üzere PON1'in arttığı böylelikle oksidatif sürecin önlendiği söylenebilir.

Paraoksonaz düzeyinin HDL düzeyleri ile ilişkili olduğu kabul edilmekle birlikte sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada PON1 arylesteraz aktivitesinin total kolesterol, HDL, LDL ve trigliseridler ile ilişkisi bulunamamıştır (152). Çalışmamızda kan lipidlerini çalışmadığımız için lipidler ile ilgili bir değerlendirme yapamadık. PON1'in enzimatik aktivitesi bireysel farklılıklar göstermektedir. PON1 aktivitesindeki değişimler bu enzimi kodlayan gen bölgesindeki polimorfizmler nedeniyledir (114,153). Ancak bir çalışmada koroner arter hastalığını belirlemede PON1 aktivitesinin ve düzeyinin LDL lipid peroksidasyonunu önlemede gen polimorfizmden daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (154). Bu bilgiler oksidatif stresin ve inflamasyonun önlenmesinde asıl önemli olanın PON1 enzim aktivitesi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda ARA grubunda oksidatif stresin önlenmesinde hastalarımızın PON1 enzim aktivitelerinin yüksekliği etkili gözükmektedir.

Karaciğer, PON1'in sentezinde ve gen ekspresyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bu yüzden karaciğer fonksiyonu değerlendirmede bir belirteç olarak serum PON1 aktivitesinin ölçülmesi yönündeki görüşler giderek artmaktadır (155). Yapılan çalışmalarda alkolik

karaciğer hastalığı, hepatit, siroz gibi kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda serum PON1 aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (156-158). Otörler, PON1 aktivitesindeki bu düşüklüğün hepatik disfonksiyona, HDL sentez ve sekresyonundaki değişikliğe bağlı olarak geliştiğini belirtmişlerdir. Marsillach ve ark.(159) PON1'in inflamasyon, fibrozis ve karaciğer hastalığına karşı hepatositleri koruduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ARA grubunun PON1 düzeylerinin yüksek olması hastalarımızın karaciğer fonksiyonlarının iyi olduğu ve inflamasyona karşı karaciğerin kendini korumak üzere geliştirdiği bir savunma mekanizması olarak da düşünülebilir.

HDL'nin hayvan sepsis modeli çalışmalarında, mortalite oranını azalttığı, aşırı sitokin cevabını engellediği ve in vitro LPS'leri bağlayarak nötralize ettiği gösterilmiştir (119,160). Anti-inflamatuar özelliklere sahip olan HDL'nin septik şoklu hastalar ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda organ hasarının şiddetini azaltabilmenin yanı sıra inflamatuvar cevabı düzenleyerek doğal immünitelerde önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur (119,120). Birçok klinik gözlem enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların başlangıç döneminde HDL'nin düştüğünü göstermektedir (119,120,161). Syrian hamsterlerinde yapılan, gram negatif bakteriyel enfeksiyon modelinde, LPS verilmesini takiben 24 saat içinde PON1 düzeyinin düştüğü ve sepsis süresince düşük düzeyde seyrettiği gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada LPS verilmesini takiben 4 saat sonra karaciğer PON1 mRNA düzeyinde belirgin bir düşüklük saptanmıştır. Ayrıca LPS verilmeksizin TNF α ve IL1 sitokinlerinin verilmesini takiben serum PON1 aktivitesinde ve karaciğer PON1 mRNA düzeyinde düşme olduğu gösterilmiştir (162). Çalışmamızda ARA'da PON1 aktivitesinin yüksek olması daha önce bahsettiğimiz gibi hastalığın kuluçka süresi ile ilişkili olabilir. Streptokok enfeksiyonunun olduğu esnada düşük olan PON1 düzeyleri daha sonra artıyor olabilir. Bu çalışmada PON1 enzim aktivitesinin yüksek olması ile oksidatif stresin önlendiğini düşündürmektedir. Tersine PON aktivitesi yetersizse oksidatif

stresin oluştuğunu iddia etmek de mümkündür. Ayrıca sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada CRP ile PON1 düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (122). Çalışmamızda ise ARA grubunda akut dönemde CRP ile PON1 arasında ve ilk değerlendirmedeki OSİ ile serum PON1 aktivitesi arasında pozitif ilişki bulunması ARA'da PON1'in inflamasyon ve oksidatif strese karşılık arttığını desteklemektedir.

Oksidatif hasarın TnC düzeylerini artırdığı bilinmektedir (6,48,49). Bu çalışmada inflamasyonun akut döneminde TAS ve PON1 yüksek, TnC düzeyleri düşükken subakut dönemde TAS düzeylerinde ise azalış, TnC ve PON1 düzeylerinde ise artış gözlemlendi. Çalışmamızda TnC düzeyleri ile TOS arasında direkt bir ilişki bulunamamasının da ARA'da oksidan stresin normal düzeylerde bulunmasının etkili olduğunu düşündük. Ancak akut dönemde ARA grubunda TnC düzeyleri ile PON1 düzeyleri arasında zayıf negatif ilişki bulundu. Ayrıca akut dönemdeki TOS düzeyleri ile subakut dönemdeki PON1 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu. Bu sonuçlar vücutta oksidatif stresin önlenmesi için antioksidan (PON1 gibi) sistemin devreye girmesi için latent bir periyod geçmesi gerektiğini göstermektedir.

Nutrisyonel polifenollerin (kırmızı şarap, meyan kökü, nar ekstresi gibi) PON1 aktivitesini ve mRNA'sını artırıcı etkileri vardır. Ayrıca vitamin E, vitamin C, karotenoidler gibi antioksidan vitaminlerin de aterosklerozdan koruyabileceği bildirilmektedir (155,162,164). Siklooksijenaz enzim inhibitörü olan aspirinin PON1 aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (165). Çalışmamızda ARA grubunda subakut dönemde PON1 düzeylerinin artmasında aspirin veya steroid ilaç kullanımının etkisi olduğunu düşünmekteyiz. İleride PON1 aktivitesini artıran antioksidan vitaminlerde ARA tedavisinde destek tedavisi olarak kullanılabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalar ARA tedavisine yenilikler katabilir. Kronik RKH grubunda TnC düzeylerinin yüksek olmasının romatizmal karditin durağan olmadığını ilerleyici bir hastalık olduğunu ve remodelingin

devam ettiğini gösterdiğini düşündüğümüzü yukarıda bahsetmiştik. Antioksidan tedavi yaklaşımlarının TnC düzeylerini doku düzeyinde nasıl etkilediği de henüz bilinmemektedir. Bu nedenle antioksidan tedavi yaklaşımları ile doku remodelingini gösteren TnC düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılacağı prospektif, randomize-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçlarını özetleyecek olursak; akut romatizmal karditli hastalarda ilk değerlendirmede düşük olan TnC düzeylerinde ikinci değerlendirmede artış saptandı. İkinci değerlendirmede TnC düzeyleri kısa sürede ve belirgin düzeyde artış gösteren hastaların kapak yetmezlik derecelerinde belirgin düzelme tespit edildi. Kronik RKH olan hastaların TnC düzeyleri de kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen ağır kapak yetmezliği olanlarda TnC düzeyleri belirgin düşüktü. Bu sonuçlar romatizmal karditin immün-patogenezinde TnC'nin rolü olduğunu ve TnC'nin romatizmal karditin tüm safhalarında tanı koymada ve prognozunu öngörmeye yeni bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada akut dönemde serum TAS ve PON1 düzeyleri yüksek saptandı. İkinci değerlendirmede ilk değerlendirmeye göre serum TAS düzeylerinin azaldığı, serum PON1 düzeylerinin ise arttığı saptandı. İlk ve ikinci değerlendirmede TOS düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi. Akut romatizmal ateşte serum TAS ve PON1 düzeylerinin yüksek bulunması muhtemelen inflamasyon ve artmış oksidatif sürecin bir sonucudur. Serum PON1 düzeyindeki artış olasılıkla vücudun inflamatuvar sürece karşı savunma mekanizması olarak işlev görmesinden kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlar PON1 enzim aktivitesindeki artış sayesinde oksidatif stresin önlediğini düşündürmektedir. Ayrıca PON1 düzeyleri de hastalığın seyri, tedavinin etkinliğini ve iyileşmeyi değerlendirmede bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilir.

6. ÖZET

Başlık: Akut Romatizmal Ateş ve Kronik Romatizmal Kalp Hastalıklarında Tenascin-C Ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Akut romatizmal ateş (ARA) inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Doku remodelinginde kilit role sahip olan tenascin-C (TnC) ekstrasellüler matriks glikoproteinidir. İnflamatuvar birçok hastalıkta oksidan ve anti-oksidan sistem arasındaki denge bozulur. Bu çalışmanın amacı ARA ve kronik romatizmal kalp hastalığı (RKH)'nın tanısında ve prognozunu öngörmeye TnC'nin kullanılabilirliğini araştırmak ve ARA'da oksidatif stresi değerlendirmektir. **Metod:** Çalışma ARA (n=35), kronik RKH (n=25) ve kontrol (n=20) grubu olmak üzere üç gruptan oluşmaktaydı. Tenascin-C, total anti-oksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve paraoksonaz 1 (PON1) düzeyleri ARA grubunda tanı anında ve akut faz reaktanlarının normale döndüğü dönemde iki kez çalışıldı. **Bulgular:** İlk değerlendirmede kontrol grubuna göre ARA kardit grubunun TnC düzeyleri düşük ($p<0.001$), kore grubunun yüksek ($p<0.01$), izole artrit grubunun ise benzer bulundu. İkinci değerlendirmede kardit ve izole artrit grubunda TnC düzeylerinde artış olmasına rağmen (her ikisi için $p<0.01$), kore grubunda artış saptanmadı. İkinci değerlendirmede ilk değerlendirmeye göre TnC düzeylerinin belirgin düzeyde artış saptanan hastaların kapak yetmezlik derecelerinde önemli düzeyde azalma olduğu görüldü. Ayrıca TnC düzeyleri ile akut faz reaktanları arasında negatif ilişki bulundu ($p<0.01$). Kronik RKH grubunun TnC düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.05$) bulunmasına karşın ağır derecede kapak yetmezliği olanların ki belirgin olarak düşüktü ($p<0.001$). İlk değerlendirmede ARA grubunda TAS ve PON1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (her ikisi $p<0.01$) ve TnC ile PON1 arasında negatif ilişki bulundu ($p<0.05$). İkinci değerlendirmede ise TAS düzeylerinin azaldığı, PON1 düzeylerinde ise artışın devam ettiği saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$). İlk ve ikinci değerlendirmede TOS düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi. **Sonuç:** Tenascin-C romatizmal karditin tüm safhalarında tanı koymada ve prognozunu öngörmeye biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilir. Akut romatizmal ateşte anti-oksidan sistemin baskın olmasında yüksek PON1'in rolü olduğu ve böylelikle oksidatif stresin önlendiği düşünülebilir. Hastalığın seyri ve tedavinin etkinliğinin değerlendirmesinde de PON1 enzim aktivitesi kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akut romatizmal ateş, total anti-oksidan seviye, total oksidan seviye, tenascin-C, paraoksonaz 1, çocuklar

7. ABSTRACT

Title: Evaluation of Tenascin-C and Oxidative Stres Parameters in Acute Rheumatic Fever and Chronic Rheumatic Heart Diseases

Objective: Acute rheumatic fever (ARF) is an inflammatory and autoimmune disease. Tenascin-C (TnC) is an extracellular matrix glycoprotein that plays a major role in tissue remodeling. Oxidant and anti-oxidant systems impaired in many inflammatory disorders. The aim of recent study is to evaluate the usability of TnC in predicting and diagnosis of ARF and chronic rheumatic heart disease (RHD) and also to determine the oxidative stress in ARF. **Material and Methods:** The study included three groups, ARF (n=35), chronic RHD (n=25) and controls (n=20). Levels of TnC, total anti-oxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase 1 (PON1) were analyzed at the time of diagnosis of ARF and after the normalization of acute inflammatory reactants. **Results:** On the first analysis, TnC levels were lower in ARF carditis group ($p<0.001$) and higher in chorea group ($p<0.001$) while similar in isolated arthritis group compared with controls. On the second analysis TnC levels increased in carditis and isolated arthritis groups (for all $p<0.01$) while did not elevate in chorea group. Also, significant decrease was detected in valve insufficiency in the patients with elevated TnC levels on the second analysis. On the other hand, a negative correlation was determined between TnC levels and acute inflammatory reactants ($p<0.01$). Level of TnC was significantly lower ($p<0.001$) in cases with severe valve insufficiency while it was higher in chronic RHD group than the controls ($p<0.05$). On the first analysis, levels of TAS and PON1 were higher in ARF group than the controls ($p<0.01$ for all) and a negative correlation was determined between TnC and PON1 ($p<0.05$). Although, level of TAS decreased while PON1 level increased during the second analysis ($p<0.001$, $p<0.05$, respectively). Level of TOS was similar with the control group on the first and second analysis. **Conclusion:** Tenascin-C can be used as a biochemical marker for diagnosis and to predict the prognosis of rheumatic carditis during the each stages of the disease. It can be speculated that PON1 has a major role in the dominance of anti-oxidant system and by this way it can be prevented from oxidative stress. Also, PON1 enzyme activity can be used to follow nature of the disease and to determine the efficacy of treatment.

Key Words: Acute rheumatic fever, total anti-oxidant status, total oxidant status, tenascin-C, paraoxonase 1, children.

8. KAYNAKLAR

1. Tani LY. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. *Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008:1256-80.
2. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol* 2007;66:199-207.
3. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):17-23.
4. Fan H, Liu W, Yan P. Pathological observation and immunohistochemistry study of Type I, III, IV collagen in mitral valve and cardiac interstitium of rheumatic disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1996;76:183-6. [Abstract]
5. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of The Cell*. In: Alberts B, ed. *The extracellular matrix*. New York: Garland Publishing. 1990;815-18.
6. Udalova IA, Ruhmann M, Thomson SJ, Midwood KS. Expression and immune function of tenascin-C. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(2):115-45.
7. Golledge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2011;92(1):19-28.
8. Chiu-Braga YY, Hayashi SY, Schafranski M, Messias-Reason IJ. Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): high levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int J Cardiol* 2006;109:275-6.
9. Kurban S, Mehmetoglu I, Oran B, Kiyici A. Homocysteine levels and total antioxidant capacity in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem*. 2008;41:26-9.
10. Uner A, Sal E, Doğan M, Sanli FM, Acikgoz M, Cemek M, et al. Investigation of oxidant and antioxidant pathway changes in acute rheumatic fever. *Acta Cardiol*. 2010;65(1):53-7.
11. Chiavaroli V, Giannini C, De Marco S, Chiarelli F, Mohn A. Unbalanced oxidant-antioxidant status and its effects in pediatric diseases. *Redox Rep*. 2011;16(3):101-7.
12. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
13. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112-9.
14. Précourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):20-36.
15. Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa J Med* 2004;35:78-82.
16. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Novak FS, Hynkova M, Zak A, et al. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med* 2010;10(1):21-5.
17. Gaidukov L, Tawfik DS. High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchored on HDL with ApoA-I. *Biochemistry* 2005;44:11843-54.
18. Jiang L, Wei XF, Yi DH, Xu P, Liu H, Chang Q, et al. Synergistic effects of cyclic strain and Th1-like cytokines on tenascin-C production by rheumatic aortic valve interstitial cells. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):216-23.
19. Madden S, Kelly L. Update on acute rheumatic fever: it still exists in remote communities. *Can Fam Physician* 2009;55:475-8.

20. Carapetis JR, Hardy M, Fakakovikaetau T, Taib R, Wilkinson L, Penny DJ, et al. Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:411-7.
21. Yüksel H, Akıncı T, Yaldıran A, Özdemir H, Öztürk E, Öztürk M ve ark. İstanbul ili kırsal kesiminde romatizmal kalp hastalığı prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1992;20:10-3.
22. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş, Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1978;7:50-5.
23. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. *Acta Paediatr* 1994;83:862-5.
24. Mota CCC, Aiello VD, Anderson RH. Rheumatic Fever. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G, editors. *Pediatric Cardiology*, 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:1091-113.
25. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol*. 2004;165(5):1583-91.
26. Kemeny E, Grieve T, Marcus R, Sareli P, Zabriskie JB. Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;52:225-37.
27. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasani RS, Tandon R, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation* 1993;88:2198-205.
28. Kumar V, Ganguly NK, Sethi AK, Anand IS, Verma J, Wahi P. Role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:645-51.
29. Oran B, Atabek E, Karaaslan S, Reisli İ, Gultekin F, Erkul İ. Oxygen free radicals in children with acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2001;11:285-8.
30. Golbasi Z, Ucar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A, et al. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail* 2002;4:593-5.
31. Yetkin E, Erbay AR, Ileri M, Turhan H, Balci M, Cehreli S, et al. Levels of circulating adhesion molecules in rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2001;88:1209-11.
32. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(2):251-6.
33. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. 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;268:2069-73. Erratum in: *JAMA* 1993;269:476.
34. Shulman ST, Ayoub EM, Victorica BE, Gessner IH, Tamer DF, Hernandez FA. Differences in antibody response to streptococcal antigens in children with rheumatic and non-rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 1974;50:1244-51.
35. Ayoub EM. Immun response to Group A streptococcal infections. *Pediatr Infec Dis* 1991;10:15-9.
36. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2004;23:1-122.

37. Bhaya M, Panwar S, Beniwal R, Panwar RB. High prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiography in school children. *Echocardiography* 2010;27:448-53.
38. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007;357:470-6.
39. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
40. Park MK, Acute Rheumatic Fever. In: *Pediatric Cardiology for Practitioners*, 5th edn. Mosby Elsevier, Philadelphia/USA, 2008:381-8.
41. Sanyal SK, Berry AM, Duggal S, Hooja V, Ghosh S. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from north India. A prospective 5-year follow-up study. *Circulation* 1982;65:375-9.
42. Ju H, IMC Dixon. Extracellular matrix and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 1996;12(12):1259-67.
43. Bishop JE, Laurent GJ. Collagen turnover and its regulation in the normal and hypertrophic heart. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl C): 38-44.
44. Limoto DS, Covell JW, Harper E. Increase in cross-linking of type I and type III collagen associated with volume-overloaded hypertrophy. *Circ Res* 1988;63:399-408.
45. Kreis T, Vale R, eds. *Guidebook to Extracellular matrix and Adhesion Proteins*. London: Oxford University Press, 1993:66.
46. Darnell J, Lodish H, Baltimore D. *Molecular cell biology*. In: Darnell James E, ed. *The Extracellular matrix serves many functions*. New York: Scientific American Books. 1989:920-3.
47. Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn* 2000;218:235-59.
48. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* 2004;19:517-25.
49. Aziz SM, Toborek M, Hennig B, Mattson MP, Guo H, Lipke DW. Oxidative stress mediates monocrotaline-induced alterations in tenascin expression in pulmonary artery endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29(5):775-87.
50. Chiquet M, Sarasa-Renedo A, Tunç-Civelek V. Induction of tenascin-C by cyclic tensile strain versus growth factors: distinct contributions by Rho/ROCK and MAPK signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 2004;1693:193-204.
51. Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J Pathol* 2003;200:488-99.
52. Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Connective tissues: signaling by tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1085-9.
53. Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, et al. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *Am J Pathol*. 2005;167(1):71-80.
54. Goldsmith EC, Carver W, McFadden A, Goldsmith JG, Price RL, Sussman M, et al. Integrin shedding as a mechanism of cellular adaptation during cardiac growth. *Am J Physiol* 2003;284:2227-34.

55. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K, Hara M, Sakakura T, Yoshida T. The dynamic expression of tenascin-C and tenascin-X during early heart development. *Differentiation* 2003;71:291-8.
56. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, Ishiyama S, Shimojo T, Ohta Y, et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest* 2001;81:1015-24.
57. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, Toyozaki T, Tsuchiya T, Noda N, et al. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* 2002;197:388-94.
58. Sato M, Toyozaki T, Odaka K, Uehara T, Arano Y, Hasegawa H, et al. Detection of experimental autoimmune myocarditis in rats by ¹¹¹In monoclonal antibody specific for tenascin-C. *Circulation* 2002;106:1397-1402.
59. Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, Kato S, Ohtsuki M, Uemura A, et al. The diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of activity of human acute myocarditis. *J Pathol* 2005;205:460-7.
60. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, et al. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2007;71(3):327-30.
61. Matsumori A. Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy: role of viruses, cytokines, and nitric oxide. *Jpn Circ J* 1997;61:275-91.
62. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kilic R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005;14:80-87.
63. Hinton RB Jr, Lincoln J, Deutsch GH, Osinska H, Manning PB, Benson DW, et al. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res* 2006;98:1431-8.
64. Schenke-Layland K, Stock UA, Nsair A, Xie J, Angelis E, Fonseca CG, et al. Cardiomyopathy is associated with structural remodelling of heart valve extracellular matrix. *Eur Heart J.* 2009;30(18):2254-65.
65. Birkedal-Hansen H, Moore WGI, Bodden MK. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4:197-250.
66. Cowan K, Jones P, Rabinovitch M. Matrix metalloproteinase activity coincides with deposition of tenascin rich foci, colocalizing with proliferation in porcine pulmonary artery organ culture. *Circulation* 1997 (Suppl I):243.
67. Ponten A, Li X, Thoren P, Aase K, Sjöblom T, Östman A, et al. Transgenic overexpression of platelet-derived growth factor-C in the mouse heart induces cardiac fibrosis, hypertrophy, and dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 2003;163:673-82.
68. Leipner C, Grün K, Müller A, Buchdunger E, Borsi L, Kosmehl H, et al. Imatinib mesylate attenuates fibrosis in coxsackievirus b3-induced chronic myocarditis. *Cardiovasc Res.* 2008;79(1):118-26.
69. Kalembevi I, Inada H, Nishiura R, Imanaka-Yoshida K, Sakakura T, Yoshida T. Tenascin-C upregulates matrix metalloproteinase-9 in breast cancer cells: direct and synergistic effects with transforming growth factor. *Int J Cancer* 2003;105:53-60.
70. Nishiura R, Noda N, Minoura H, et al. Expression of matrix metalloproteinase-3 in mouse endometrial stromal cells during early pregnancy: regulation by interleukin-1alpha and tenascin-C. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:111-8.
71. Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER III, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol* 2001;159:321-327.

72. Van den Borne SW, Cleutjens JP, Hanemaaijer R, Creemers EE, Smits JF, Daemen MJ, et al. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2009;18:37-43.
73. Lindsey M, Wedin K, Brown MD, Keller C, Evans AJ, Smolen J, Burns AR, Rossen RD, Michael L, Entman M: Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 2001;103:2181-7.
74. Hessel M, Steendijk P, den Adel B, Schutte C, van der Laarse A. Pressure overload-induced right ventricular failure is associated with re-expression of myocardial tenascin-C and elevated plasma tenascin-C levels. *Cell Physiol Biochem*. 2009;24:201-10.
75. Brower GL, Gardner JD, Forman MF, Murray DB, Voloshenyuk T, Levick SP, et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:604-10.
76. Maisch B, Rupp H. Myocardial fibrosis: a cardiopathophysiologic Janus head. *Herz* 2006;31:260-8.
77. Tamura A, Kusachi S, Nogami K. Tenascin expression in endomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margin of fibrotic lesions. *Heart* 1996;75:291-4.
78. Eismann U, Sommer M, Kosmehl H, Appenroth D, Fleck C, Stein G. Fibronectin splice variants-prognostic markers for the stage of renal interstitial fibrosis in the rat. *Nephron* 2002;92:379-88.
79. Martins TB, Hoffman JL, Augustine NH, Phansalkar AR, Fischetti VA, Zabriskie JB, et al. Comprehensive analysis of antibody responses to streptococcal and tissue antigens in patients with acute rheumatic fever. *Int Immunol*. 2008;20(3):445-52.
80. Serini G, Gabbiani G. Mechanisms of myofibroblast activity and phenotypic modulation. *Exp Cell Res* 1999;250:273-83.
81. Toma N, Imanaka-Yoshida K, Takeuchi T, Matsushima S, Iwata H, Yoshida T, et al. Tenascin-C coated on platinum coils for acceleration of organization of cavities and reduction of lumen size in a rat aneurysm model. *J Neurosurg* 2005;103:681-6.
82. Midwood KS, Schwarzbauer JE. Tenascin-C modulates matrix contraction via focal adhesion kinase- and Rho-mediated signaling pathways. *Mol Biol Cell* 2002;13:3601-13.
83. Chaulet H, Lin F, Guo J, Owens WA, Michalick J, Kesteven SH, et al. Sustained augmentation of cardiac alpha1A-adrenergic drive results in pathological remodeling with contractile dysfunction, progressive fibrosis and reactivation of matricellular protein genes. *J Mol Cell Cardiol* 2006;40:540-52.
84. Yamada S, Ichida T, Matsuda Y, Miyazaki Y, Hatano T, Hata K, et al. Tenascin expression in human chronic liver disease and in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1992;12:10-16.
85. Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, Otsuka K, Katashima T, Fujita S, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol*. 2009;40(7):1015-22.
86. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med* 2005;37:74-85.
87. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:3-8.

88. Odaka K, Uehara T, Arano Y, Adachi S, Tadokoro H, Yoshida K, et al. Noninvasive detection of cardiac repair after acute myocardial infarction in rats by 111 In Fab fragment of monoclonal antibody specific for tenascin-C. *Int Heart J.* 2008;49(4):481-92.
89. Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Isobe M, Kawase D, et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2319-25.
90. Aso N, Tamura A, Nasu M. Circulating tenascin-C levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;94(11):1468-70.
91. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
92. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010;7(5):36-44.
93. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Konya: Mimoza yayınları, 1995.
94. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi* 2002;33(2):110-8.
95. Cirak B, İnci S, Palaoglu S, Bertan V. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta* 2003;327:103-7.
96. Traverse JH, Nesmelov YE, Crampton M, Linstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(6):2453-8.
97. Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):978-92.
98. Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences* 2002;27:483-6.
99. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS* 2000;25:502-7.
100. Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian Pediatr* 2000; 67(11):805-8.
101. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel O, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2008; 36:536-40.
102. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):923-39.
103. Narin F, Narin N, Pasaoglu H, Halici C, Aslan D. Nitric oxide metabolites in acute rheumatic fever. *Tohoku J Exp Med.* 2003;199(3):135-9.
104. İl'in MV, Khrustalev AO, Korshunov NI. Neutrophil apoptosis in patients with chronic rheumatic heart disease. *Klin Med (Mosk).* 2007;85(12):31-4.
105. Balat A, Kılınç M, Çekmen MB, Güler E, Yürekli M, Sahinöz S, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem.* 2005;38(6):526-30.
106. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370-6.
107. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Pigazzi A, Keaney JF Jr, Loscalzo J. Stimulation of endothelial nitric oxide production by homocyst(e)ine. *Atherosclerosis.* 1997;132:177-185.

108. Tabet F, Rye KA. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(2):87-98.
109. Guo ZG, Li C, Zhong JK, Tu Y, Xie D. Laboratory investigation of dysfunctional HDL. *Chem Phys Lipids*. 2012;165(1):32-7.
110. Demirdöğen BC. Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010;67(2):97-112.
111. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluit C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000;149:91-7.
112. Mackness B, Beltran-Debon R, Aragonés G, Joven J, Camps J, Mackness M. Human tissue distribution of paraoxonases 1 and 2 mRNA. *IUBMB Life*. 2010;62(6):480-2.
113. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581-90.
114. Shih DM, Lusis AJ. The roles of PON1 and PON2 in cardiovascular disease and innate immunity. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(4):288-92.
115. Deakin SP, Bioletto S, Bochaton-Piallat ML, James RW. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(1):102-9.
116. Memişoğulları R, Orhan N. Paraoksonaz ve kanser. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(2):22-6
117. Lorigados CB, Soriano FG, Szabo C. Pathomechanisms of myocardial dysfunction in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010;10(3):274-84.
118. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35(10):2408-16.
119. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, et al. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy. *Clin Res Cardiol* 2008;97(4):227-33.
120. Wu A, Hinds CJ, Thiemermann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions and therapeutic applications. *Shock* 2004;21(3):210-21.
121. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 2010;51(4):682-4.
122. van der Westhuyzen DR, de Beer FC, Webb NR. HDL cholesterol transport during inflammation. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(2):147-51.
123. James RW, Deakin SP. The contribution of high density lipoprotein apolipoproteins and derivatives to serum paraoxonase-1 activity and function. *Adv Exp Med Biol* 2010;660:173-81.
124. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46:389-403.
125. Mackness B, Hine D, McElduff P, Mackness M. High Creactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2006;186:396-401.
126. Dirican M, Akca R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004;17:813-8.

127. Boehm D, Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Berdowska I, Zielinski B, et al. Paraoxonase-1 status in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:93-9.
128. Draganov D, Teiber J, Watson C, Bisgaier C, Nemzek J, Remick D, et al. PON1 and oxidative stress in human sepsis and an animal model of sepsis. *Adv Exp Med Biol* 2010;660:89-97.
129. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, Ferre N, Marsillach J, Aragones G, et al. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis* 2007;194:175-81.
130. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Gur M, et al. Serum paraoxonase-1 activity in Helicobacter pylori infected subjects. *Atherosclerosis* 2008;196:270-4.
131. Selek S, Cosar N, Kocyigit A, Erel O, Aksoy N, Gencer M, et al. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem* 2008;41(3):140-4.
132. Wu YT, Chang AC, Chin AJ. Semiquantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging in patients aged < 20 years. *Am J Cardiol* 1993;71:727-32.
133. Takamoto S, Kyo S, Adachi H, Matsumura M, Yokote Y, Omoto R. Intraoperative color flow mapping by real-time two-dimensional Doppler echocardiography for evaluation of valvular and congenital heart disease and vascular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;90(6):802-12.
134. Park MK. Electrocardiography. In: *Pediatric Cardiology for Practitioners*, 5th edn. Mosby Elsevier, Philadelphia/USA, 2008:80-1.
135. Harma MI, Harma M, Erel O. Measuring plasma oxidative stress biomarkers in sport medicine. *European Journal of Applied Physiology* 2006;97(4):505-8.
136. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int* 2000;42:71-5.
137. Çağatay D, Yıldız F, Temel Ö, Arslan Ö, İnalanhan M. Akut Romatizmal Ateş: Klinik Bir Değerlendirme. *Çocuk Dergisi* 2010;10:183-9.
138. Ceviz N, Yaya E, Olgun H, Karacan M, Ayoub EM. Romatizmal Karditli Hastalarda Streptokokkal Antikarbohidrat-A Antikorunun Tanısal Değeri. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2007;39(1):1-7.
139. Hasegawa M, Hirata H, Sudo A, Kato K, Kawase D, Kinoshita N, et al. Tenascin-C concentration in synovial fluid correlates with radiographic progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2021-6.
140. Hisatomi K, Sakamoto N, Mukae H, Hayashi T, Amenomori M, Ishimoto H, et al. Elevated levels of tenascin-C in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Intern Med*.2009;48:1501-7.
141. Schenk S, Muser J, Vollmer G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C in serum: a questionable tumor marker. *Int J Cancer*.1995;61:443-9.
142. Ikeshima-Kataoka H, Shen JS, Eto Y, Saito S, Yuasa S. Alteration of inflammatory cytokine production in the injured central nervous system of tenascin-deficient mice. *In Vivo*. 2008;22(4):409-13.
143. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:426-33.
144. Oran B, Coban H, Karaaslan S, Atabek E, Gurbilek M, Erkul I. Serum cardiac troponin-I in active rheumatic carditis. *Indian J Pediatr* 2001;68:943-4.

145. Williams RV, Minich LL, Shaddy RE, Veasy LG, Tani LY. Evidence for lack of myocardial injury in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2002;12:519-23.
146. Satta J, Melkko J, Pöllänen R, Tuukkanen J, Pääkkö P, Ohtonen P, et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:96-101.
147. Cimen O, Oran B, Cimen D, Baysal T, Karaaslan S, Unal E, et al. Release of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young*. 2010;20(3):297-301.
148. Vollmer T, Hinse D, Kleesiek K, Dreier J. Interactions between endocarditis-derived *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* isolates and human endothelial cells. *BMC Microbiol*. 2010;10:78-89.
149. Ackermann C, Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:1369-84.
150. Sigidin YA, Loukina GV, Skurkovich B, Skurkovich S. Randomized, double-blind trial of anti-interferon-gamma antibodies in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:203-7.
151. Hocking DC, Phillips PG, Ferro TJ, Johnson A. Mechanisms of pulmonary edema induced by tumor necrosis factor- α . *Circ Res* 1990;67:68-77.
152. Sumegová K, Nagyová Z, Waczulíková I, Zítanová I, Duracková Z. Activity of paraoxonase 1 and lipid profile in healthy children. *Physiol Res*. 2007;56(3):351-7.
153. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;(4):211-7.
154. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(9):1451-7.
155. Kedage V, Muttigi MS, Shetty MS, Suvarna R, Rao SS, Joshi C, et al. Serum paraoxonase 1 activity status in patients with liver disorders. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16(2):79-83.
156. Ferré N, Marsillach J, Camps J, Mackness B, Mackness M, Riu F, et al. Paraoxonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2006;45(1):51-9.
157. Prakash M, Shetty JK, Tripathy S, Verma M, Vasudev S, Bhandary PV. Serum paraoxonase in alcohol abusers associated with alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta* 2007;378(1):232-4.
158. Kilic SS, Aydin S, Kilic N, Erman F, Aydin S, Celik I. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7351-4.
159. Marsillach J, Camps J, Ferré N, Beltran R, Rull A, Mackness B, et al. Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease. *BMC Gastroenterol* 2009;14:9:3-4.
160. Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiemermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):13-24.
161. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1359-66.
162. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998;139:307-15.

163. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(4):393-9.
164. Rosenblat M, Aviram M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *Biofactors.* 2009;35(1):98-104.
165. Jaichander P, Selvarajan K, Garelnabi M, Parthasarathy S. Induction of paraoxonase 1 and apolipoprotein A-I gene expression by aspirin. *J Lipid Res.* 2008;49(10):2142-8.

9. TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanmasında ve yan dal eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam sayın Doçent Dr. Tamer Baysal'a, yetişmemde emekleri olan başta Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sevim Karaarslan ve Prof. Dr. Bülent Oran olmak üzere, Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Rahmi Örs ve Anabilim Dalı'mızın diğer öğretim üyelerine ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nın öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım kliniğimizin uzman ve asistan doktorlarına, hasta verilerini toplamamda yardımlarını esirgemeyen hemşire İlknur Yavuz'a ve Saliha Keçeci'ye ve diğer hemşirelere, sağlık memurlarına, personeline ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde ve yaşamımın her anında yanımda olan, varlıkları ile bana güç ve cesaret veren değerli eşim Ahmet Karataş'a, oğlum Ömer Faruk Karataş'a ve aileme teşekkürlerimi sunarım.