

# Akut romatizmal ateş (ARA) etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü

Mehmet Emre ATABEK\*, Bülent ORAN\*, Fatih GÜLTEKİN\*\*, Sevim KARAASLAN\*

\* S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

\*\* S.D.Ü.T.F. Biokimya Anabilim Dalı, ISPARTA

## ÖZET

*Bu çalışmada çocukluk çağıında Akut Romatizmal Ateş (ARA) etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin (SOR) rolü ve klinik bulgularla ilişkileri araştırılmıştır. Beş ile 15 yaşlarında 23 hasta ve 25 sağlam çocuk araştırmaya dahil edildi. Hastaların 17'sinde kardit gözlemlendi. Reaktif oksijen molekülü (ROM) düzeyleri tanı anında ve daha sonra da periyodik olarak belirlendi. Serbest oksijen radikalleri ve ürünleri dROM kiti (d-ROMs test, Diacron s.r.l. Diagnostics Division, Via Zircone n.8-58100 Grosseto-İtaly) kullanılarak ve kolorimetrik olarak ölçüldü. Tanı anındaki plazma ROM düzeyi kontrol grubundaki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). 15, 30 ve 90. günlerde plazma ROM düzeylerinin giderek azaldığını gözledik. Karditi olmayanlarla kıyaslandığında karditli hastaların plazma ROM düzeyleri istatistik olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Anlamlı olmamakla birlikte, 90. günde plazma ROM düzeyi hâlâ yüksekti. Biz bu çalışmada serbest oksijen radikallerinin ARA etyopatogenezinde önemli bir rol oynayabilecekleri sonucuna vardık.*

**Anahtar Kelimeler:** Akut Romatizmal Ateş, Serbest oksijen radikalleri, Reaktif oksijen molekülü.

## SUMMARY

### **The role of oxygen free radicals in the etiopathogenesis of acute rheumatic fever**

*In this study the role of oxygen free radicals in the etiopathogenesis of Acute Rheumatic Fever (ARF) in childhood and its relationship between the clinical findings were investigated. Twenty three patients with an age range of 5 to 15 years and 25 healthy children were included. Carditis was observed in 17 of the patients. The ROM levels were determined at the time of diagnosis and periodically after than. Oxygen free radicals and its products were measured colorimetrically using dROM's kit (d-ROMs test, Diacron s.r.l. Diagnostics Division, Via Zircone n.8-58100 Grosseto-İtaly). The plasma ROM level at the time of diagnosis compared to that of control group was found statistically significant ( $P<0.05$ ). We observed a progressive decrease in plasma ROM levels at days 15, 30 and 90. The patients with carditis didn't have statistically different plasma ROM levels compared to the patients without carditis. The plasma ROM level at day 90 was still higher, though insignificant, than that of the control group. In this study, we conclude that the oxygen free radicals may play an important role in the etiopathogenesis of ARF.*

**Key words:** Acute rheumatic fever, oxygen free radicals, reactive oxygen molecule

Akut Romatizmal Ateş (ARA) ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. ARA oluşumunu ve insidansını etkileyen bazı faktörler bilinmektedir. Kalabalık ortam, yoksulluk, malnütrisyon, yaş, aile öyküsü, mevsim, sık geçirilen üst solunum yolları enfeksiyonu ve

kişiye ait duyarlılık predispozan etkenlerdir. ARA'nin oluşumunda streptokok antijenlerine karşı artmış immün yanıtın rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda ARA'nin patogenezinde konağa ait diğer faktörlerin yanısıra, hücresele immün yanıtındaki değişikliklerin ve

Haberleşme Adresi: **Uzm.Dr. Mehmet Emre ATABEK**, S.Ü.T.F.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA



serbest oksijen radikallerinin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Birçok hastalıkta oksijen radikallerinin etyopatogenezdeki rolü ve organ hasarına katkılarının anlaşılması, etyopatogenezde yeni yaklaşımlara yönelmeye neden olmuştur (1). Bu çalışma serbest radikallerin ARA etyopatogenezinde rolü olup olmadığını, klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

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

Modifiye Jones kriterlerine göre iki major veya bir major iki minör bulgusu olan ve geçirilmiş A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonunu gösteren laboratuvar bulguları (boğaz kültüründe AGBHS üremesi ve ASO titresinin 200 IU üzerinde olması) olan olgularda akut faz reaktanlarının (sedimentasyon, CRP) yüksek bulunuşu ile aktif dönem ARA tanısı konulmuştur. Gezici poliartrit yanısıra akut faz reaktanları pozitif olan olgular artritli ARA olguları olarak değerlendirilmiştir. Kardit tanısı, kalpde organik üfürüm, kardiomegali, kalp yetmezliği, perikardial effüzyon veya frotman gibi bulguların bir veya daha fazlasının bulunmasıyla konulmuştur(2).

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

Hastaların aktif dönemlerini belirlemede rutin laboratuvar teknikleri kullanılmıştır. Hasta gruplarının CRP ve sedimentasyon düzeyleri akut faz reaktanları olarak ölçülmüştür. Ayrıca streptokok enfeksiyonunu kanıtlamak için boğaz kültürleri alınmış ve ASO titrasyonu ölçülmüştür (2,3). Hastaların ve kontrol grubunun plazma ROM değerleri ölçülmüştür. ROM parametrelerinin araştırılması için gerekli kan örnekleri aktif ARA olgularında tedavi

öncesi (0), 15, 30 ve 90. günlerde olmak üzere dört kez, kontrol grubunda ise bir kez alınmıştır.

Hastaların tam kan sayımları, boğaz kültürleri, ASO, CRP, sedimentasyon ve ROM ölçümleri ana bilim dalımız ve hastanemiz rutin biyokimya laboratuvarlarında yapılmıştır. ROM: Her iki gruptan da ilk başvuruda plastik tüpe 1 damla (250Ü) heparin üzerine 2cc kan alınıp hemen 2000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı ve d-ROM bakılacağı zamana kadar - 20°C'de derin dondurucuda saklandı. Aynı işlem ARA tanısı alan hastalarda 0, 15, 30 ve 90. günlerde olmak üzere 4 kere tekrarlanırken, kontrol grubunda bir kere yapıldı.

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

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde özetlendi. Tekrarlı ölçümler arası farklılıkların karşılaştırılmasında, ölçüm değerlerinin nonparametrik olduğu durumlarda veya normal dağılıma uyma koşulu sağlanmadığı durumlarda Friedman Two Way ANOVA testi uygulandı.  $P<0.05$  olması halinde ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltilmesi yapılarak Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Parametrik ölçümlerde önce Repeated Measures One-Way ANOVA (tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi) yapıldı. Sonucun anlamlı olması halinde ( $P<0.05$ ) Bonferroni düzeltilmesi ile paired-t testi yapıldı (4).

### BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'inde ilk atak aktif dönem ARA tanısı alan, yaşları 8-15 arasında değişen, 13'ü (%56) erkek, 10'u (%44) kız 23 hasta ve kontrol grubu olarak yaşları 6-15 arasında değişen 15'i (%60) erkek, 10'u (%40) kız 25 sağlıklı çocuk izlendi. Araştırmada incelenen ARA tanısı alan aktif dönem hastaların yaşları 8 ile 15 arasında değişmekte idi (ort  $\pm$  SD: 11.2  $\pm$  2.3). ARA olgularının ve kontrollerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verildi.

Hastalarda saptanan klinik bulgulara göre dağılım



**Tablo 1.** ARA olgularının ve kontrollerin yaş gruplarına göre dağılımı.

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

**Tablo 2.** ARA'li olguların klinik bulgulara ve cinsiyetlerine göre dağılımı

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

tablo 2'de görülmektedir. Buna göre hastalarımızda en sık bulgu olarak 17(%74) olguda kardite rastlandı. Bunu 6(%26) olgu ile artrit izledi (tablo 2).

Araştırmanın kontrol gurubunu yaşları 6-15 arasında değişen(ort ± SD:10.2 ± 2.8), 15(%60)'i erkek, 10(%40)'u kız toplam 25 sağlıklı çocuk oluşturdu. Kontrol grubunun genel özellikleri tablo 3'de görülmektedir. ARA tanısı alan aktif dönem hastalar romatizmal tutulum açısından incelendiği zaman 17 olguda kardit (%74), 6 olguda artrit(% 26), kardiyak tutulumu olan olguların 15'inde (%88) mitral yetersizliği ve 2'sinde (% 11 ) aort yetersizliği saptandı. Bu olgulardan 3'ünde (% 17) perikardit saptandı. Olguların 2'sinde (% 11) konjestif kalp yetersizliği gelişti ve bunlardan biri tedavinin beşinci haftasında kaybedildi. Hastaların 23'ünde de ASO titreleri 380 IU/ml'nin üzerinde ölçüldü. Hastaların ASO ölçümlerinin 0, 15, 30 ve 90. gün ortalamaları, zaman içindeki değişim bakımından incelendiğinde, her üç zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı(P<0.05). Hastaların %92'sinde ASO titrasyonları 400 IU'nun üzerinde bulundu (tablo 4).

Hastaların biri dışında hepsinde CRP pozitifliği saptandı. CRP ölçümlerinin 0, 15, 30 ve 90 gün ortalamaları, zaman içindeki değişim bakımından non-

parametrik olarak incelendiğinde; 0, 15 ve 30. günlerdeki değişimi istatistiksel olarak anlamsız bulundu (P>0.05), 30 ile 90.gün arasındaki değişimde ise anlamlı azalma bulundu (P<0.05). Hastaların %80'ninde CRP (+) idi (tablo 4).

Sedimentasyon değerleri hastalarda 30 ile 105 mm/saat arasında değişmekteydi. Sedimentasyon değerlerinin 0, 15, 30 ve 90 gün ortalamaları zaman içindeki değişim bakımından incelendiğinde her üç zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (P<0.05). Hastaların %65'inde sedimentasyon hızı saatte 50mm'nin üzerinde bulundu (tablo 4).

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

Kardiyotorasik oran değerleri 3 karditli(%13) olguda normalin üzerindeydi ve bunlardan ikisinin kardiyomegalileri tedavi ile düzeldi. PR uzaması 2 karditli (%8) olguda vardı ve bunlardan birinin 1. aydaki EKG kontrolünde düzeldiği görüldü. Kan basıncı ex

**Tablo 3.** ARA'li hastaların ve kontrol grubunun ROM değerleri.

Hasta grubu											
No	C	Yıl	Major Kriterler	Plasma ROM düzeyi (Carunit)				No	Kontrol Grubu		
				0. gün	15. gün	30. gün	90. gün		C	Y	ROM (CarUnit)
1	K	10	Kardit	778.9	685.9	623.5	598.0	1	K	8	433
2	K	11	Kardit	417.3	398.5	266.4	245.3	2	K	9	389
3	E	14	Artrit	707.2	580.2	455.8	338.4	3	E	7	425
4	E	11	artrit	622.8	601.2	564.8	469.7	4	K	10	324
5	K	13	Kardit	735.8	605.6	551.3	505.9	5	E	15	324
6	K	9	Kardit	681.7	608.4	477.6	229.3	6	E	14	275
7	K	9	Artrit	781.7	610.3	551.4	507.8	7	E	15	385
8	E	10	Kardit	497.4	465.2	446.3	428.0	8	K	6	424
9	E	15	Kardit	564.1	405.1	355.2	317.5	9	K	10	300
10	E	15	Artrit	581.0	557.9	546.7	480.0	10	E	6	364
11	K	9	Kardit	930.2	856.3	764.7	592.5	11	E	9	429
12	E	14	Kardit	655.6	547.9	455.3	367.2	12	K	8	389
13	E	13	Kardit	588.3	576.5	497.3	439.6	13	E	7	409
14	K	9	Kardit	616.5	597.0	428.1	225.3	14	E	10	420
15	E	15	Kardit	645.3	576.1	503.2	372.6	15	K	9	354
16	E	8	Kardit	467.6	331.5	287.1	277.2	16	E	13	389
17	E	11	Kardit	597.2	546.0	489.3	420.6	17	E	10	315
18	E	8	Kardit	708.0	564.9	477.6	432.0	18	E	14	391
19	E	13	Artrit	621.9	579.4	496.0	336.6	19	E	14	401
20	K	14	Kardit	1068.1	731.3	674.2	--	20	K	9	329
21	K	9	Artrit	752.5	694.1	586.3	498.6	21	K	8	376
22	E	10	Kardit	449.4	418.3	367.5	328.0	22	E	11	308
23	K	9	Kardit	654.0	624.3	586.0	498.6	23	E	7	359
								24	E	10	320
								25	K	9	351

olan karditli olgu dışında normal sınırlarda bulundu. Ağır mitral yetmezliği (MY) ve aort yetmezliği (AY)'li ex olan olguda ise baştan itibaren diastolik kan basıncı normalin altında seyretti. Vücut ısısı sadece bir artritli(%4) olguda 38.5°C bulundu ve tedavinin 4.gününde normale döndü. Diğer olguların vücut ısıları normal sınırlar içinde seyretti.

Aktif dönem ARA tanısı alan 23 olgunun ROM parametreleri, tedavinin 0, 15, 30 ve 90. günlerinde olmak üzere dört kez ve kontrol grubundaki 25 sağlıklı çocuktan bir kez alınan numune değerleri olmak üzere 2 grupta incelendi(tablo 3). Hasta ve kontrol grubunun plazma ROM değerleri yaş gruplarına (5-10y ve 11-15y) göre karşılaştırıldığı zaman is-



**Tablo 4.** ARA'lı hastaların ASO, CRP, ESR ve ROM değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.

Gün	0	15	30	90	Kontrol Grubu
ASO (IU)	922,91±47,02	666,96±322,0	384,78±223,2	163,4±43,13	158,5±75,12
CRP	0,96±0,21	0,91±0,29	0,61±0,50	0,00±0,00	0,00±0,00
ESR (mm/h)	57,09±18,73	35,70±14,39	16,7±8,97	6,91±5,09	6,74±4,29
ROM (CarUnit)	638,84±121,04	572,26±115,4	497,90±115,3	404,73±107,32	367,32±107,32

ASO: Anti streptolisin-O titresi, CRP: C-Reaktif Protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı,  
ROM: Reaktif oksijen molekülü

**Tablo 5.** ARA'lı hastalarda artritli olgularla karditli olguların tedavi öncesi ROM değerlerinin karşılaştırılması.

Hasta ROM (CarUnit)	
Artrit (n:6)	Kardit (n:17)
533,5000±48,3854	485,3294±130,2974
P>0.05	

tatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü (P>0.05). Plazma ROM düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığı zaman, hasta grubunda kızlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken (P<0.05), kontrol grubunda kızlarla erkekler arasında anlamlı fark bulunmadı (P>0.05). Hasta grubunun ROM değerleri 0, 15, 30 ve 90. gün ortalamaları zaman içindeki değişim bakımından incelendiğinde her üç zaman diliminde de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (P<0.05)(tablo 4). Hasta grubunun 0. gün ROM değerlerinin ortalaması ile kontrol grubunun ROM değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken(P<0.05)(tablo 3,4), hasta grubunun 90. gün ROM değerlerinin ortalamaları ile kontrol grubunun ROM değerleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (P>0.05) (tablo 3,4) . Artritli olguların 0. gün plazma ROM değerlerinin ortalaması, Karditli olguların 0.gün plazma ROM değerleri ortalaması ile karşılaştırılması sonucunda aralarında istatistiksel ola-

rak anlamlı fark bulunmadı(P>0.05)(tablo 5).

### TARTIŞMA

ARA, A grubu beta hemolitik streptokoklarla oluşan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE)'ninun nonsüpüratif bir sekelidir. Toplum sağlığı bakımından hastalığın gelişmekte olan ülkelerdeki önemi süregelmekte ve ARA'in patogenezi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (5). Son yıllarda serbest oksijen radikallerin birçok hastalığın etyopatogenezinde rol aldığı bulundu.

Akut Romatizmal Ateş patogenezi halen tam anlaşılammıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ARA için duyarlı bir populasyonun varlığını göstermektedir. ARA patogenezi insan dokularından kalp, eklem ve beyin dokusu antijenleriyle çapraz reaksiyon veren streptokokal antijenlere artmış humoral ve hücrel immün cevabın rol oynayabileceği düşünülmektedir, ancak patogeneze yönelik bilgiler teorik olup, yeni araştırmalar devam etmektedir (5-7).

Kumar ve arkadaşları (8) ARA ve Romatizmal kalp hastalığı(RKH)'nın patogenezi kan monositleri ve nötrofillerinin ürettiği serbest oksijen radikalleri(SOR)'nin rolünü araştırdılar. ARA ve RKH olanların periferik kanlarındaki monosit ve nötrofillerin artmış SOR ürettiğini ve myokardial hasarın sorumlusunun bu olabileceğini öne sürdüler. Bu çalışmanın sonuçları ARA ve tekrarlayan romatizmal atak (TRA)'lı hastaların monosit ve nötrofillerinin kemiluminesensinin(CL) lateks, streptokoksik membran ve karbonhidrat antijenik uyarımı karşısında anlamlı bir şekilde arttığını, kronik RKH'larında ise anlamlı bir değişiklik gözlenmediğini



gösterdi. Adı geçen araştırmacıların sonuçları ARA ve TRA'lılarda kan monosit ve nötrofillerinin kontrole kıyasla artmış SOR üretim kapasitesini göstermiş olup, myokardın kan monositleri ve nötrofilleri ile infiltre olarak artmış SOR ürettikleri ve bu olayın hastalığın patogenezinde önemli olduğu sonucuna vardılar. Bizim çalışmamızda ARA'li hastalarda plazma ROM değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması ve zaman içinde giderek azalmakla birlikte 3 ay sonra bile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre hâlâ yüksek olması, serbest radikallerin sellüler ve ekstrasellüler komponentleri hedef alarak doku hasarına yol açtığı tezi ile uyumlu bulunmuştur. Bu sonuç ARA'de aktif dönemde oksidatif strese maruz kalındığını ve bu dönemde antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kaldığını ve ARA etyopatogenezinde serbest radikallerin önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir.

Kumar ve arkadaşları (9)'nın yaptığı başka bir çalışmada Romatizmal ateşli hastalarda oksijen serbest radikallerinin makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınımını araştırdılar. Çalışma boyunca TRA'lı hastalarda SOR salınımı diğer hasta gruplarındakinden anlamlı bir şekilde fazla bulundu. Bu hastalarda SOR salınımında 180. günde belirgin bir azalma oldu, ancak kronik RKH grubunda böyle bir değişiklik görülmedi. Bu çalışmanın sonuçları myokardı infiltre eden fagositik hücrelerin artmış SOR üretimi yoluyla kardiak hasar verdiğini düşündürdü. Bu sonuçlar ARA'li hastaların, fagositik hücrelerinin uygun uyarılarla karşılaştıklarında belirgin şekilde artmış miktarlarda SOR saldıklarını ve kronik RKH'lı hastaların sessiz evresinde bile SOR salınımının sürdüğünü gösterdi. Bu çalışmada TRA'lı hastalarda streptokok membran antijenine karşı artmış sellüler reaktivite olduğu ve artmış SOR salınarak, en azından kısmen myokard hasarında rol oynadığı sonucuna varıldı. Bizim çalışmamızda ARA'li hastaların ROM değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda kardiak tutulumu olan ve olmayanlar arasında ROM değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması başta myokard hasarı olmak üzere eklem hasarı, beyin hasarı ve diğer organ hasarlarında serbest oksijen radikallerinin rol oynadığını düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda da tedavi son-

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

Kumar ve arkadaşları (10)'nın yaptığı başka bir çalışmada romatizmal ateşli hastaların monosit ve nötrofillerinde NADPH oksidaz enzim aktivitesini araştırdılar. NADPH oksidaz enzimi oksijen serbest radikallerinin üretiminde görev alır. ARA'li, kronik RKH'lı, ve normal kontrollerde NADPH oksidaz aktivitesi ölçüldü ve 15. gün, 3. ay, 6. Ayda takip çalışması yapıldı. Takipte ARA'li hastalarda enzimatik aktivitede belirgin bir düşme oldu, ancak kronik RKH olanlarda bu görülmedi. ARA'li hastalarda başvuru sırasında çok yüksek olan enzimatik aktivite 6 aylık evrede düştü ve kronik RKH'lı hastalarda görülen düzeylere indi. Çalışmanın sonuçları kronik RKH'lı hastalarda da enzimatik aktivitenin arttığını, SOR'lerin romatizmal aktiviteye ilişkin hiçbir klinik b0elirti olmayan sessiz devrelerde bile serbestleşmeyi sürdürdüğünü gösterdi.

Bu çalışmada NADPH oksidaz aktivitesi nötrofillerde monositlere göre fazla bulundu. Normalde istirahatteki monosit ve nötrofiller normal subjelerinkinden daha fazla SOR üretmezler. Bu normal kontrol subjelerinde uyarılmamış monosit ve nötrofillerin NADPH oksidaz aktivitesinin düşük düzeyleri ile uyumlu bulundu. Bu çalışmada nötrofiller ARA'li hastalarda SOR üretme açısından daha yüksek kapasiteye sahiptirler sonucuna varıldı (10). Bizim çalışmamızda ARA'li hastalarda ilk başvuruda ölçülen çok yüksek ROM değerleri 3 ay sonraki kontrollerde azalmakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir. Bu da hastalığın tedavi sonrası sessiz devrelerinde bile serbest oksijen radikallerinin serbestleşmeyi sürdürdüğünü düşündürdü.

Kumar ve arkadaşları (11)'nin yaptığı başka bir çalışmada ARA'li hastalarda SOR temizleyicileri ya da inhibitörlerinin rolünü, SOR ile reaksiyon verme kapasitelerini ölçerek ve sonuçları normal kontrollerle karşılaştırarak araştırdılar. Romatizmal aktivite gösteren hastaların, monositlerinde çalışma başlangıcında iodoasetat, CL cevabını %13 oranında inhibe etti, inhibisyon 15. günde %87, 90. günde %87, 180.günde %85 bulundu. Bu başlangıçta so-



lunumsal patlamanın çok hızlı olması nedeniyle, iodoasetatın SOR'ni tümüyle inhibe edemediğini, 15, 90 ve 180. günlerde fagositik hücrelerin SOR üretiminin azaldığını ve aynı miktarda iodoasetat eklenmesi ile CL'in daha fazla inhibe edildiğini düşündürdü. Kronik romatizmal kalp hastalığı bulunanlarda SOR üretiminin iodoasetatla engellenmesi TRA'lı olan hastalarda gözlenenenden belirgin bir şekilde yüksek idi ve CL cevap inhibisyon düzeyi de takip evresinde sabit bulundu. Normal kontrollerin monositlerinde maksimum CL inhibisyonu gözlemlendi; iodoasetat'la %96.5, süperoksit dizmutaz'la %91, sodyum benzoat'la %85.61, katalaz'la %70.9 ve mannitol'de %70.7, bulundu ( $p < 0.001$ ) (11).

Kumar ve arkadaşları (11)'nin bu çalışması, TRA'lı hastalarda monositler ve nötrofiller tarafından SOR üretimini ajanların hiçbirinin tamamen engelleyemediğini ve hastalığın akut fazında SOR'nin çok fazla miktarlarda üretildiğini düşündürdü. TRA'lı hastalarda CL cevabının engellenme düzeyinin, takip evresinde arttığı ve kronik romatizmal kalp hastalığı olanlardaki düzeyleri bulduğu görüldü. CL cevabının değişik ajanlarca engellenme düzeyi, kronik romatizmal kalp hastalığı olanlarda daha fazla olup, çalışma boyunca sabit bulundu. Kronik romatizmal kalp hastalığı olanlarda kemiluminesensin daha fazla inhibe olması, salınan SOR miktarının TRA'lı hastalardakinden az olmasına bağlandı.

Çalışmamızda ARA'li hastaların ROM değerlerinin ilk başvuruda çok yüksek olması, hastalığın aktif döneminde oksidatif stresin çok fazla olduğunu ve antioksidan savunma sisteminin ye-

tersiz kaldığını düşündürdü. Hastaların ROM değerlerinin tedavi boyunca ve sonrasında zaman içinde giderek azalması, 90. günde ölçülen değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre hâlâ yüksek olması, endojen oksiradikal temizleyicilerinin 3 aylık sürede yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

Araştırmada çocukluk çağı ARA olgularında serbest oksijen radikallerinin etyopatogenezde rolünün olup olmadığı, klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini denetlemek amacı ile plazma ROM değerleri incelenmiştir. ARA'de akut faz reaktanlarının yüksek seviyeleri ile ROM yüksekliği arasında paralellik bulunmuş olup, salisilat ve steroidle tedavi sonrası akut faz reaktanları kısa sürede normale dönerken, ROM değerleri 3 ay sonra bile hâlâ kontrol grubuna göre yüksek düzeylerde seyretmiştir. Bu da artmış SOR üretiminin uzun süre devam ettiğini ve endojen oksiradikal temizleyicilerin, artmış SOR üretimini inaktive etmekte yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

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

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

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

## KAYNAKLAR

1. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fiziopatolojik Etkileri. Mimoza Yayıncılık Konya: 1995:1-41.
2. Diagnosis of rheumatic fever special writing group. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever Jones criteria, 1992 update JAMA 1992;268:2069-73.
3. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı 2. Baskı. İzmir: Barış Yayınları, 1995: 330-2.
4. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri Ankara: Yök Matbaası 1997.
5. Garson A, Bricker JT. The Science and Practice of Pediatric Cardiology Philadelphia Vol II 1990: 1485-501.
6. Fyler DC. Rheumatic fever. In: Fyler CD, ed. Nadas Pediatric Cardiology. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc 1992: 305-18.
7. Kaplan EL. Rheumatic fever. In: Nelson Textbook of Pediatrics 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:754-60.
8. Kumar V, Ganguly NK, Sethi AK, Anand IS, Verma J, Wahi PL. Role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. J Mol Cell Cardiol 1990;22(6):645-51.
9. Kumar V, Ganguly NK, Anand IS, Wahi PL. Release of oxygen free radicals by macrophages and neutrophils in patients with rheumatic fever. European Heart Journal 1991;2 : 163-185.
10. Kumar V, Ganguly NK, Anand IS, Wahi PL. NADPH oxidase activity in the monocytes and neutrophils of patients with rheumatic fever. Cardioscience vol 2. 1991;2 :93.
11. Kumar V, Anand IS, Ganguly NK. Action of oxygen free radical scavengers and inhibitors on the chemiluminescence response of monocytes and neutrophils in rheumatic fever. Cardioscience 1993;4:171-5.