

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

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ VE ROMATİZMAL KALP
HASTALIĞINDA ÇİNKO VE HÜCRESEL İMMÜNİTE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

T860/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Oğuz ERMİŞ

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Halil ERTUĞ

(Tezinden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir)

ANTALYA - 1995

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ:	.2
GENEL BİLGİLER:	.4
HASTALAR VE YÖNTEM:	.30
BULGULAR:	.35
TARTIŞMA:	.55
SONUÇLAR:	.63
ÖZET:	.64
KAYNAKLAR:	.65

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş (ARA), A grubu beta-hemolitik streptokok(AGBHS) infeksiyonlarını takiben ortaya çıkan, tekrarlama eğilimi gösteren; eklem, kalp, santral sinir sistemi ve derinin tutulumuyla karakterize multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) ise romatizmal karditin sekeli olarak tanımlanabilir(1 - 6).

ARA, 5-30 yaş grubunda görülen kalp hastalıklarının en önemli nedeni olduğu gibi, RKH'ı da tüm yaş gruplarında kardiyovasküler hastalıkların %25-40'ı oluşturmaktadır(3).

Gerek mortalite gerekse morbidite açısından önemli sonuçları olan ARA'nın etyopatogenezi henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Bugün için genel anlamda kabul gören en önemli görüş A grubu beta-hemolitik streptokok infeksiyonunun tetiklediği otoimmün bir reaksiyon sonucu ortaya çıktığıdır(1 - 6).

Etyopatogeneizde konağın immünolojik özelliklerinin (selüler ve humoral) önemli olduğu düşünülmüş ve bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çeşitli çalışmalarda ARA ve

RKH'da streptokokkal antijene karşı oluşan selüler yanıt araştırılmış ve azalmış hücresel immün yanıt dikkat çekmiştir(7 - 9).

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olan malnutrisyon ve eser element eksikliğinin de immünite üzerine olan olumsuz etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle çinko eksikliğinin immünite üzerine olan etkileri pekçok araştırmaya konu olmuştur (10 - 12).

1992 yılında Hindistanda Gupta(13) ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada, ARA ve RKH'da aktif ve inaktif dönemde ortalama serum çinko düzeyinde ve hücre bağımlı immünitede sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir düşüklük saptanmış ve serum çinko düzeyi ile hücre bağımlı immünite arasında pozitif korelasyon olduğu rapor edilmiştir. 1993 'de de Govindaraju(14) ve arkadaşları tarafından yapılan bir post mortem çalışmada RKH olan olgularda, kontrollere göre plazma ve kardiak doku çinko konsantrasyonu anlamlı şekilde düşük saptanmıştır.

Literatürü taradığımızda ARA-RKH'da çinko ve hücresel immünite ilişkisini araştıran başka bir çalışma olmadığını gördük. ARA ve RKH'da çinko ve hücresel immünite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

ARA, AGBHS' ların neden olduğu üst solunum yolu infeksiyonlarını takiben ortaya çıkan, tekrarlama eğilimi gösteren; kalp, eklem, santal sinir sistemi ve derinin tutulumuyla karakterize multisistemik, imflamatuar bir hastalıktır(1 - 6).

ARA, kardit-artrit-kore gibi çok sayıda bulgunun birarada olduğu klinik bir tablodur. Bulgular her hastada ayrı ayrı görülebileceği gibi birlikte de olabilir. ARA, akut olgularda romatizmal ateşle sinonimdir. İnaktif romatizmal ateş terimi ise ARA geçirme öyküsü olan, ancak aktif inflamasyon bulguları göstermeyen olgular için kullanılır. RKH da romatizmal karditin sekeli olarak tanımlanabilir(1 - 6).

Tarihçe

ARA, ilk kez XVII. yüzyılda dikkat çekmiş ve Guillaume de Baillou tarafından Fransa'da "akut artiküler romatizma" şeklinde tanımlanmıştır. Thomas Sydenham ise koreyi tanımlayan ilk kişi olmuştur. 1761 yılında İtalya'da Morgagni öykülerinde ARA

bulunan kişilerin otopsilerinde kalp kapakçıklarındaki deformiteleri tanımlamıştır. 1819'da ise Laennec tarafından stetoskopun bulunmasıyla RKH'ı klinik olarak tanımlanmıştır. 1886'da Cheadle romatizmal ateş sendromunu tümüyle tanımlamıştır. Bu yüzyılın başlarında Aschoff spesifik miyokardiyal lezyonu tanımlamış ve bununla daha önce geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu arasında bir ilişki olabileceğini düşünmüştür(2,3).

Sonraki yıllarda yapılan geniş çaplı epidemiyolojik ve immünolojik çalışmalarla ARA ve geçirilmiş streptokoksik üst solunum yolu infeksiyonu arasındaki bağlantı gösterilmiştir. 1950'li ve 1960'lı yılların başlarında ARA ve ARA'nın major komplikasyonu olan RKH'nın önemli bir sağlık sorunu olduğu hem mortalite hem de morbidite açısından önemli problemler doğurduğu anlaşılmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda hastalığın sıklığı özellikle penisilin tedavisi nedeniyle A.B.D. ve Batı Avrupa ülkelerinde azalırken, geri kalmış ülkelerde hastalık aynı sıklıkla devam etmiştir. 1980'li yılların ortasından itibaren A.B.D.'de sosyoekonomik açıdan orta düzeydeki popülasyonda tekrar artan oranda ARA görülmesi tekrar dikkatleri ARA üzerine çekmiştir(1 - 6,16 - 18).

Epidemiyoloji

ARA epidemiyolojisi denince hemen akla AGBHS infeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri gelmelidir. Bilindiği üzere ARA, en sıklıkla çocukların AGBHS infeksiyonlarına en duyarlı olduğu 5-15 yaş grubunda görülür. Bununla birlikte daha büyük yaşlarda da ARA'a duyarlılık, özellikle kapalı ve yakın temasın fazla olduğu askeri birlik, öğrenci yurdu gibi ortamlarda fazladır. Yine sosyoekonomik güçlükler de ARA'a duyarlılık açısından önemli faktörlerdir. Erkek ve kadınlar arasında ARA görülme sıklığı açısından fark yoktur. A grubu beta-hemolitik streptokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü mevsimler olan sonbahar, kış ve erken ilkbahar ayları ARA sıklığının da en fazla olduğu aylardır. Çeşitli ırk ve etnik gruplarda ARA sıklığının farklı olduğu tanımlanmıştır. Örneğin Yeni Zelanda'da yaşayan Maori topluluğunda yerli halka göre ARA sıklığının oldukça yüksek olduğu tanımlanmıştır. ARA özellikle subtropikal - tropikal kuşaktaki geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde sık olarak görülmektedir(1 - 6).

ARA insidansı, Avrupada 1860'lı yıllarda 200/100.000 dolayında iken, bu yüzyılın başında bu rakam düşmeye başlamış ve 1962 yılında 10/100.000 ve 1970'li yıllarda da 5/100.000 'e gerilemiştir(6). Bunun tersi olarak, Sri Lanka'da 1978 yılında

ARA insidansı 47/100.000 olarak tespit edilmiştir(3). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansı düzenli şekilde takip edilmesine karşın, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelere gelen rakamlar son derece yetersizdir. Buna rağmen bu ülkelere de ARA insidansı giderek azalma göstermektedir. Ülkemizde de gelişmekte olan ülkelerin çoğunda olduğu gibi ARA insidansı açısından güvenilir rakamlar yoktur. Kayıt sisteminin düzenli tutulduğu Etimesgut bölgesinde 1972-1976 yılları arasında insidans ortalama 20/100.000 bulunmuştur(19).

1980'li yılların ortasından itibaren A.B.D.'de sosyoekonomik açıdan orta düzeydeki popülasyonda tekrar artan oranda ARA görülmesi dikkatleri yeniden bu hastalık üzerine çekmiştir(1,2,4,6,16 - 18).

ARA 5-30 yaş grubunda en sık görülen kalp hastalığı nedenidir ve RKH tüm yaş gruplarında görülen kardiyovasküler hastalıkların % 25-40'ını oluşturur(3). RKH prevalansı da ARA insidansındaki düşüşe paralel olarak son yıllarda önemli ölçüde azalmıştır. RKH prevalansı A.B.D.'deki okul çocuklarında her 1000 kişi için 0.6 , Japonyada aynı yaş grubu çocuklarda her 1000 kişi için 0.7 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde kayıt sistemindeki problemler nedeniyle RKH prevalansı konusunda kesin bir rakam yoktur. 1970' li yıllarda İmamoğlu'nun(20) yaptığı okul taramalarında düşük sosyoekonomik grupta her bin

kişi için 10.7, yüksek sosyoekonomik grupta ise her bin kişi için 2.26 bulunmuştur. Hem kırsal kesimde hem de kent kesiminde toplum geneline dayanan çalışmalar yapılmadığı sürece , RKH'ı olan birçok vakanın gözden kaçacağına şüphe yoktur.

Etyopatogenez

A grubu beta-hemolitik streptokok infeksiyonu ile ARA arasındaki ilişki ilk kez 1931 yılında Collis (İngiltere) ve Coburn (A.B.D.) tarafından yapılan bakteriyolojik ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiş, ileriki yıllarda bu ilişkiyi güçlendiren daha pekçok immünolojik, bakteriyolojik, epidemiyolojik çalışma bunu takip etmiştir(3). Aradan geçen 60 yılı aşkın süredir bu ilişki bilinmesine karşın ARA patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. ARA etyopatogeneziyle ilgili çalışmalarda birçok önemli nokta tespit edilmiştir(2).

1. ARA, streptokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü 5-15 yaşlarda, ortalama 8 yaşlarında sık görülmektedir.
2. Streptokoksik tonsillofarenjit ile ARA'nın ortaya çıkışı arasında ortalama 2-3 haftalık bir latent periyot vardır.
3. ARA, streptokoksik tonsillofarenjit geçiren ve tedavi edilmeyen olguların % 3'ünde ortaya çıkmaktadır.
4. ACTH ve kortizona klinik olarak dramatik yanıt alınması patogeneizde immünolojik faktörleri ön plana çıkarmaktadır.

5. ARA, primer olarak mitral kapakta, daha az oranda aortik kapakta, nadiren de trikuspid ve pulmoner kapakta hasara neden olur. ARA'lı olguların % 50-60'ında kapak hasarı gelişir.

6. ARA, streptokoksik impetigoyu takiben ortaya çıkmaz. Burada belki de streptokoksik cilt infeksiyonuna karşı oluşan antikor yanıtının, tonsillofarenjite karşı oluşan antikor yanıtından zayıf olması sorumlu olabilir.

İşte bu ve başka ipuçları üzerinden gidilerek ARA etyopatogenezi aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Günümüzde çoğu araştırmacı, genetik olarak duyarlı bir konakçıda streptokok infeksiyonunun başlattığı abartılı humoral ve/veya hücreyel immün yanıtın ARA patogenezini oluşturduğunu belirtmektedir(21).

Bilindiği üzere AGBHS'lar insanda hastalığa neden olan en önemli patojenlerden biridir. Kızıl, pnömoni, erizipel, selülit, sinüzit, otit, sepsis gibi hastalık tablolarına neden olmakla birlikte en sık olarak akut farenjit ve piyodermiye neden olurlar. Bu hastalık tabloları dışında ARA ve Akut glomerülonefrit gibi iki önemli nonsüpüratif sekele de neden olurlar.

Streptokok infeksiyonunun gelişmesinde streptokokların yüzeyel tabakalarının antijenik özelliği ve diğer biyolojik özellikleri sorumludur. Streptokok hücreleri antijenik özellik gösteren birçok tabakadan meydana gelir. Bunlardan en önemlisi

en dış tabakada yer alan M proteindir. M proteini streptokokun fagositoza direnmesinde temel rolü oynayan protein olup 80' den fazla serotipi saptanmıştır(22). Bazı serotipler (M tipi 1, 3, 5, 6, 18, 24) ARA'lı hastalarda diğer serotiplere göre daha sık izole edilmiştir. Tip 12 ve 49 gibi bazı streptokok tipleri nefritojenik özellik gösterir ve bunlarla oluşan infeksiyondan sonra glomerülonefrit gelişme olasılığı yüksektir. Buna dayanılarak bazı AGBHS tiplerinin "romatojenik" ? olabileceği ileri sürülmüş ancak bu görüş henüz bir hipotezden ileriye gidememiştir(4,6). Streptokokların romatojenik eğilimini gösteren önemli bir özellik de mukoid koloni oluşturmalarıdır. Mukoid koloni oluşturan tip 4 ve 18 sıklıkla ARA' a neden olmaktadır. İmpetigoya neden olan A grubu streptokok tiplerinin ARA' a neden olmaması da ARA' nın ancak belirli streptokok tipleri ile oluştuğunu desteklemektedir. Kısacası herhangi bir bakteriyel romatojen faktör henüz gösterilmiş değildir ve mevcut olup olmadığı daha kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre belli olacaktır(6).

A grubu beta-hemolitik streptokokların vurgulanması gereken bir özelliği de infeksiyon sırasında çok sayıda ekstraselüler ürünün serbestleşmesidir. Streptolizin O, pirojenik ekzotoksin A, streptolizin S, deoksiribonükleaz B ve hiyalüronidaz gibi ekstraselüler ürünlerden bazıları doğrudan

dokulara toksik etki yapabilmektedir. Ancak bu ekstraselüler ürünlerin ARA patogeneziinde herhangi bir role sahip oldukları kanıtlanmamıştır.

ARA patogeneziyle ilgili çalışmaların diğeri önemli bir kısmını konak yani insan organizması ile ilgili çalışmalar oluşturur. Bazı hayvan türleri AGBHS infeksiyonuna karşı duyarlı olmasına karşın, bu infeksiyonunun nonsüpüratif bir sekeli olan ARA için mevcut bir hayvan modeli yoktur. Bu hastalığın sadece insanlarda görülmesinin nedeni bilinmemektedir. ARA'nın küçük yaştaki çocuklarda hemen hiç görülmemesi, hastalığın tekrarlayan streptokok infeksiyonlarından sonra geliştiğini düşündürmektedir. Yine ARA olgularında streptokok antikorlarının , basit streptokok infeksiyonlu olgulara oranla daha yüksek düzeyde olması bu görüşü destekler şekildedir. Streptokoksik farenjit geçiren olguların ancak % 3'ünde ARA gelişmektedir. Bu durum ARA'a genetik yatkınlık konusunu gündeme getirmektedir. Tek ve çift yumurta ikizlerinde ARA olgularının incelenmesiyle tek yumurta ikizlerinden birinde ARA geliştiğinde diğeriinde de gelişme olasılığının çok yüksek olduğu gösterilmiştir(6).

Bazı kişilerde streptokok infeksiyonlarına karşı anormal immün yanıt oluşması ve ARA gelişmesi açısından genetik bir yatkınlık olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu anormal yanıtın

kesin mekanizması ve genetik yatkınlık durumu tam olarak kanıtlanamamıştır. Bazı araştırmacılar HLA klas I antijenleri ile ARA arasında ilişki olduğunu ileri sürmelerine karşın yapılan çalışmalarda bu hipotez kanıtlanamamıştır. Ancak değişik klas II antijenleri ile ARA arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır(23 - 28).

Yine son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, bir B lenfosit alloantijeninin(D8/17) romatizmal yatkınlığa eşlik ettiği ileri sürülmüştür(29,30).

Romatizmal hastalıklarda iltihabi hücrelerin dokuda toplanmalarının (kemotaksis) patogeneizde önemli olduğuna inanılmaktadır. İltihabi hücrelerin herhangi bir yerde kontrolsüz bir şekilde toplanmaları, bu hücrelerin saldıdığı aktif moleküllerden (lizozim, süperoksit, hidrojen peroksit gibi...) dolayı aşırı iltihabi reaksiyona neden olurlar. Naik(31) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ARA ve RKH olgularında nötrofil kemotaksisi normal bulunmuştur. Aynı çalışmada fagositoz, aktif karditli ve remüsyonda RKH'lı olgularda azalmış, opsonik aktivite ise hem ARA hem de RKH'lı olgularda düşük bulunmuştur. Ertuğ (32,33) ve arkadaşlarınca yapılan çalışmalarda ise ARA'da aktif dönemde nötrofil kemotaksisi kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Nötrofil kemotaksisindeki bu artış, genel iltihabi reaksiyonun (lenfositlerden salınan kemotaktik faktörler, kompleman

sisteminin aktivasyonu sonucu C5a açığa çıkması gibi...) bir sonucu olabilir. Yine yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda gerek ağır streptokok infeksiyonlarında Tümör Nekrozis Faktör(TNF) ve IL-1 düzeylerinin artmış olması, gerekse RKH'ı olan olgularda IL-2 düzeyinin yüksek bulunması bu hastalıklarda doku zedelenmesinin ve imflamasyonun oluşumunda sitokinlerin rolünü de akla getirmektedir(34,35).

Konağın immünolojik özellikleri ARA oluşması açısından oldukça önemlidir. ARA gelişimini açıklamak için pekçok teori ortaya atılmıştır. Bu teorileri başlıca 3 grupta toplamak mümkündür(4):

1. Kalp ve kapakçıkların streptokoklarla direkt infeksiyonu;
2. Streptokokların ekstraselüler toksinlerinin miyokard, kalp kapakçıkları, sinovium ve santral sinir sisteminde toksik etkileri;
3. Anormal immün yanıt.

Kalp ve kalp kapakçıklarının streptokokla direkt infeksiyonu yapılan postmortem çalışmalarla ve ARA oluşuktan sonra verilen yüksek doz Penisilin tedavisine yanıt alınamaması gibi bulgularla desteklenmemiştir. Streptokokların ekstraselüler toksinlerinin hedef organlarda yapabileceği söylenen toksik etki henüz gösterilememiştir. Hala en popüler hipotez anormal immün yanıt hipotezidir. Streptokok infeksiyonuyla ARA ortaya çıkışı arasında 1-3 haftalık latent dönem oluşu da bu görüşü

desteklemektedir. A grubu beta-hemolitik streptokoklar çok kompleks mikroorganizmalar olup, içerdikleri çok sayıda somatik ve ekstraselüler antijenlerle immün sistemi uyararak, sonuçta ARA'ı oluşturacak immün yanıtı başlatırlar(1,2,4,6,21,22). Bu teori ileriki yıllarda farklı bireylerde streptokok antijenlerine kantitatif olarak farklı yanıt oluşması gözlemiyle desteklenmiştir. İki antijen için oluşan anormal immün yanıt gösterilmiştir. Bu antijenlerden birincisi A grubu beta-hemolitik streptokokların grup spesifik, polisakkarid yapıdaki hücre duvarındadır ve insan ile sığır kalp kapakçıklarında bulunan glikoproteine antijenik olarak benzerlik göstermesi dikkat çekmiştir. İkinci antijen ise Çapraz reaksiyon veren antijen olarak bilinen hücre duvarı veya membranında yer alan antijendir. ARA'lı hastaların serumlarında bu iki antijene karşı antikorların (Heart Reactive Antibody) gösterilmesi ARA'daki miyokardit tablosunun sarkolemma membranına karşı oluşan anormal veya otoimmün yanıt sonucu ortaya çıktığını düşündürmüştür(4,6,22). Bununla birlikte romatizmal karditi olmayan, komplike olmayan farenjitli olgularda da aynı antikorların gösterilmesi bu konuda soru işaretleri doğurmuştur.

Patoloji

ARA'daki patolojik değişiklikler tutulum yerine göre, kalp, eklem, santral sinir sistemi, cilt ve cilt altında inflamatuvar lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Cilt bulguları genellikle küçük çaplı damarlarda gelişen vaskülit sonucu ortaya çıkmaktadır. Ciltaltı nodüller ise, mikroskopik olarak santral fibrinoid nekrozu çevreleyen epitelyal ve mononükleer hücrelerden oluşmaktadır. ARA'da kardiyak tutulum olguların yaklaşık % 50' den fazlasında ilk atakta görülmektedir. Kardiyak tutulum, endokardit - miyokardit - perikardit - pankardit şeklinde olabilir(36).

Romatizmal karditteki histolojik bulgular nonspesifiktir. Ayrıca histolojik bulgularla klinik bulguların şiddeti arasında korelasyon yoktur. Erken evrelerde kardiyak dilatasyon varken histolojik değişiklikler minimaldir. İnflamatuvar reaksiyon ilerledikçe eksüdatif ve proliferatif değişiklikler belirginleşir. Bu evrede dokudaki ödematöz değişikliklerin yanısıra, lenfosit, plazma ve az sayıda granülosit infiltrasyonu dikkat çeker. Bu arada zeminde fibrinoid ve eozinofilik granüler materyal dikkat çeker. Hastalığın patognomonik lezyonu avasküler fibrinoid bir yapıyı çevreleyen, büyük geniş ve bazofilik stoplazmalı, multinükleer hücrelerden oluşan Aschoff cisimciğidir. Aschoff cisimciği miyokardın herhangi bir yerinde bulunabildiği gibi en

sık sol atrium appendiksinde görülür. Endokardit mural endokardı etkilediği gibi kapak dokularını da etkiler. Kapak dokusunda imflamasyon gelişimiyle birlikte kapak yetersizliği ortaya çıkar. Histolojik olarak, kapak dokusunda ve korda tendinealarda ödem ve selüler infiltrasyon görülür. Romatizmal endokarditte sol atriumda, mitral kapağın arka yaprağının üzerindeki endokardda kalınlaşma olması da karakteristiktir(Mc Callum yaması). Etkilenen kapaklardaki hiyalin dejenerasyon kapak kenarlarında verrü formasyonuna neden olur. Olay devam ettikçe, kapakta fibrozis ve kalsifikasyon oluşur. Pankarditli hastalarda tüm bunlara bir de perikardit eklenir. Perikardiyal boşlukta fibrinöz eksudasyonla karakterizedir. Eksüdasyonun miktarı değişkendir. Perikardit gibi artritte de esas olay serözittir. Fibrinoid dejenerasyon dikkat çeker. Kıkırdak ve kemik doku olaya katılmaz. Sydenham koresinin de temel olarak bir vaskülit sorası gelişen santral sinir sistemi bulgusu olduğu belirtilmektedir(1,2,3,36).

KLİNİK BULGULAR VE TANI

ARA için, tek başına tanı koyduracak spesifik ne bir klinik bulgu ne de bir laboratuvar bulgusu vardır. Tanı için ilk kez 1944 yılında Dr.T.Duckett Jones tarafından bir dizi kriter ortaya konmuş ve bunlar daha sonra "Jones Kriterleri" olarak anılmaya başlanmıştır. Bu kriterler önemlerine göre major ve minör olarak ayrılmış, iki major kriter ve ya 1 major + 2 minör kriter tanıyı büyük olasılıkla düşündürmekteydi. Bu kriterler Amerikan Kalp Birliği tarafından iki kez yeniden gözden geçirilmiş ve düzenlenmiştir. 1956 yılında yapılan ilk değerlendirmede artralji, ARA dışında pekçok hastalıkta görülmesinden dolayı, major kriterler arasından çıkarılarak minör kriterler arasına alınmış; ayrıca önceden geçirilmiş streptokok infeksiyonuna ait kanıtlar bulunması minör kriterler arasına dahil edilmiştir. 1965 yılında yapılan ikinci değişiklikle, önceden geçirilmiş streptokok infeksiyonuna ait kanıtlar bulunması 2 major ve ya 1 major + 2 minör kritere ek olarak tanı için mutlaka gerekli bir koşul sayıldı. Tek belirtinin yalnızca kore olduğu vakalar ve ilk defa hastalık başladıktan aylar sonra muayene edilebilmiş olan kardit vakalarında böyle bir koşul aranmadı. Amerikan Kalp Birliği, 1982 yılında Jones kriterlerini tekrar gözden geçirdi ancak major ve minör kriterler ile önceden streptokok infeksiyonu geçirildiğine dair kanıtların bulunma zorunluluğu değiştirilmedi.

1988 yılında toplanan WHO çalışma grubu, tanı için daha önce geçirilmiş streptokok infeksiyonuna ait kanıtların bulunmasının kesin şart olduğunu, artraljinin minör kriterler arasında sayılmasının uygun olduğunu belirtmiştir (Tablo 1). Çalışma grubu, özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere birçok hastanın ilk defa aktif romatizmal kardit belirtileriyle görülmesinin, buna karşın klinik, anamnez ve laboratuvar bilgilerinin yeterli desteği sağlamamasının sık karşılaşılan bir durum olduğunu saptamıştır. Bu nedenle tek belirtinin aktif kardit olduğu vakalarda kullanılmak üzere sinsi veya geç dönemde başlayan kardit şeklinde bir kategorinin eklenmesi uygun görüldü(6).

<u>Major belirtiler</u>	<u>Minör belirtiler</u>
* Kardit	* Ateş
* Poliartrit	* Artralji
* Eritema marginatum	* Geçirilmiş ARA
* Kore	* Akut faz reaktanlarında (sedim,
* Subkütan nodüller	CRP) yükselme
	* EKG'de PR aralığının uzaması
<u>Artı</u>	
Geçirilmiş AGBHS infeksiyonuna ait kanıtlar(kültür, hızlı antijen, ASO ve diğer antikorlarda yükselme, yakınlarda geçirilmiş kızıl)	

Tablo 1 Gözden geçirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü önerileri eklenmiş Jones Kriterleri

Aşağıda belirtilen üç hasta kategorisinde ise ARA tanısı, iki major veya bir major + iki minör kriter olmaksızın da konulabilir. Yine kore ve sinsi veya geç dönemde başlayan karditte geçirilmiş streptokok infeksiyonuna ait kanıtlar aranmayabilir.

1. Kore: Koreye neden olan çok sayıdaki sendromun ve koreiform hareketlere neden olabilen lupus gibi hastalıkların dışlanması gereklidir.

2. Sinsi veya geç dönemde başlayan kardit: Bu hastaların anamnezlerinde belli belirsiz bir ARA öyküsü olabilir. Olgular genellikle son birkaç ay içinde ortaya çıkan konstitüsyonel semptomlara ek olarak genellikle kalp yetmezliği bulgularıyla karşımıza gelirler.

3. Romatizma nüksü: Yerleşmiş bir romatizmal kalp hastalığı olan, salisilat ve ya steroid gibi antiinflamatuvar ilaçları en az iki aydan beri kullanmayan olgularda, önceden geçirilmiş streptokok infeksiyonuna ait kanıtların varlığında tek bir major kriterin ortaya çıkması, ateş yükselmesi, artralji ortaya çıkması, akut faz reaktanlarının yükselmesi nüks tanısını koydurur.

Major Kriterler

Kardit: ARA'nın en önemli kriterlerinden olup, olguların yaklaşık % 40-80'de görülür. Perikardit, miyokardit, endokardit

ve ya pankardit şeklinde karşımıza gelebilir. Kardit özellikle kalpte oluşturabileceği kronik değişiklikler ve sekeller açısından büyük önem taşır. Sık olarak valvüler yetersizlik şeklinde bulgu verir. En sık mitral kapak tutulumuna rastlanmaktadır. Mitral ve aortik kapağın birlikte tutulumu da sık görülmektedir. Akut devrede valvüler yetmezlik ön planda iken, kronik evrede ise skar oluşumu ve kalsifikasyonlar sonucu valvüler stenoz gelişir. Kardit tablosunun ağırlığı olgudan olguya değişmekte kimi olgularda hafif bulgularla seyrederken, kimi olgularda ağır kalp yetmezliği tablosuna neden olabilmektedir.

Poliartrit: Olguların büyük çoğunluğunda görülen ve tanısal karışıklıklara neden olabilen bir kriterdir. Karakteristik olarak diz, dirsek, kalça, el ve ayak bileği gibi büyük eklemleri tutan, gezici özelliği olan, simetrik olmayan, şişlik-kızarıklık-lokal ısı artışı-hassasiyet gibi inflamasyon bulguları gösteren, antiinflamatuvar tedaviyle 12-24 saat içinde gerileyebilen, sekel bırakmaksızın düzelen bir bulgudur.

Eritema Marginatum: ARA'lı olguların çok az bir bölümünde, özellikle hastalığın erken evrelerinde gövde üzerinde görülen, kaşıntılı olmayan, pembe renkli, kenarları belirgin, ortası soluk, 1-3 cm çapında, yama şeklinde döküntülerdir. Genellikle karditi olan hastalarda görülmektedir. Sıcak banyo sonrası

lezyonlar belirginleştigi gibi, banyo sonrası ilk defa ortaya çıkabilir.

Subkutan Nodüller: Çok nadir olarak görülen, özellikle şiddetli kardit bulguları gösteren olgularda görülen bir bulgudur. Karakteristik olarak ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde ve diz, dirsek gibi eklemlerin üzerine yerleşen, bezelye tanesi büyüklüğünde, imflamasyon bulgusu göstermeyen nodüllerdir.

Sydenham Koresi: ARA'nın en önemli bulgularından bir tanesi olup, diğer bulgulardan çok daha sonra ortaya çıkar. Preadelesan kız çocuklarında sık görülür. Streptokoksik tonsillofarenjit tablosuyla kore ortaya çıkışı arasında aylarca süren bir latent periyot vardır. Kore, önce olgularda küçük sakarlıklar şeklinde başlayıp, okul çocuklarında giderek el yazısında bozulma, emosyonel labilite şeklinde bulgu verir. Stress, koreik hareketlerin artışına neden olur. Hareketler uykuda kaybolur. Giderek koreik hareketler belirginleşir. Kore dört eksteremiteyi de etkileyebileceği gibi, unilateral de olabilir. Haftalar, aylar içinde kaybolmakta, tekrarlayabilmektedir.

Minör Kriterler:

ARA açısından, minör kriterler çok daha az spesifik olmasına karşın, tanının desteklenmesi açısından oldukça değerli kriterlerdir. Minör bulgu olarak kabul edilen ateş, genellikle

38,5°-39°C arasında olup, 39,5°-40°C' e varan vücut ısısı diğer ateş nedenleri açısından uyarıcı olmalıdır. Diğer bir minör kriter olan artralji ise, eklemlerde kızarıklık, şişlik, lokal ısı artışı gibi inflamasyon bulguları olmaksızın eklem hareketlerinde ortaya çıkan rahatsızlığı ifade eder. Tipik artrit semptomları olan olgularda ise artralji minör bulgu olarak alınamaz. Akut faz reaktanlarından sedimentasyon ve CRP yükselmesi de önemli bir minör kriter olarak karşımıza gelmektedir. Yine EKG'de PR intervalinde uzama da minör kriterler içinde yer almaktadır. Ancak kardit major bulgu olarak mevcut olduğu zaman PR uzaması minör bulgu sayılamaz.

Geçirilmiş AGBHS İnfeksiyonun Kanıtları:

Geçirilmiş AGBHS infeksiyonu ya (+) boğaz kültürüyle ya da antistreptolizin O (ASO), antideoksiribonükleaz B (anti-DNAase B), antihyalüronidaz (AH) gibi yükselmiş streptokok antikorlarının gösterilmesiyle kanıtlanır.

ÇİNKO

Çinko, büyüyen ve gelişen bir organizma için esansiyel bir element olarak uzun zamandır bilinmektedir. Çinko biyolojik sistemlerde en çok kullanılan metallere bir tanesi olup, insanlarda, hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda fonksiyonu için bu elemente gereksinim duyan 300' den fazla enzim idiantifiye edilmiştir(15,37).

Yine son 30 yıl içinde yapılan çalışmalarda çinkonun çok sayıda proteinin yapısına girdiği saptanmıştır. Bu noktada çinkonun, çok sayıda enzim ve proteinin yapısında yer alarak protein, karbonhidrat ve yağ ve nükleik asit metabolizmalarında, hem hücresel hem de humoral immün cevapları kapsayan çeşitli metabolik olaylarda aktif olarak rol oynadığı görülmektedir(37 - 39). Çinko eksikliği insanlarda ilk kez 1963 yılında Prasad(40) ve arkadaşları tarafından, mayalanmamış ekme ve bakla yiyen, hayvansal besinlerden mahrum, fitik asitten zengin gıdalarla beslenen bir popülasyonda tanımlanmıştır. Bu olgularda büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, anemi, hepatosplenomegali en

dikkat çeken bulgulardı. Benzeri durumun Türkiye'de çocukluk yaş grubu olgularında da bulunduğu ilk kez Tayanç, daha sonraki yıllarda da Say(41) ve arkadaşlarınca ileri sürülmüş, Çavdar(42) ve arkadaşlarınca çinkonun bu tablodaki yeri daha sonra kanıtlanmıştır.

Çinko eksikliği insanlarda, hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda çok geniş bir spektrum oluşturacak farklı sonuçlar doğurur. Ancak en önemli ortak sonuç ise çinko eksikliğinin hücresel düzeyde özellikle de hücre bölünmesini ve farklılaşmasını etkileyerek büyüme gelişme yetersizliğine neden olmasıdır. Birçok araştırmacı çinkonun hücre bölünmesi ve gelişmesindeki rolünü anlamak için büyük çabalar sarfetmiş ve sonuçta çinko eksikliğinin kromatin kompozisyonunda, yapısında ve replikasyonla transkripsiyondan sorumlu enzimlerin fonksiyonunda yetersizlik doğurduğunu göstermiştir(15,37).

İnsanda günlük çinko gereksinimi yaşa, büyüme devresine ve barsak - safra kesesi - pancreas - böbrek - deri yoluyla kayıba bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İnsanda 1 ayda yaklaşık 0,8mg /gün olan çinko gereksinimi, 4-12 aylarda 0,5mg/gün' e kadar düşmektedir. 1-10 yaş arasında ise giderek artarak 5-10mg/gün' e yükselmektedir. Yetişkinde ise ortalama gereksinim 10-15mg/gün olup, gebelikte bu miktar 20-25mg/gün' e yükselmektedir(15). Çinko, proteinden zengin gıdalarda özellikle

et, balık, yumurta ve süt ürünlerinde bol miktarda bulunmaktadır(43). Çinko emilimi jejunum ve ileumda pasif diffüzyonla olup, glukoz emilime yardımcı olurken kalsiyum ve fitik asit gibi bazı maddeler de emilimi engellerler. Emilim pasif diffüzyonla gerçekleştiği için, gereksinime göre artar, azalır. Plazmadaki çinkonun %70'i albümine, %30'u alfa-2 makroglobüline bağlanarak taşınır. Karaciğer, çinko metabolizmasında çok önemli bir rol oynar. Gastrointestinal sistemden emilerek dolaşıma geçen ve ya venöz sistemden infüze edilen çinko yaklaşık 3 saat içinde dolaşımdan temizlenir. Karaciğer burada diğer dokular için bir transfer ve dağıtım merkezi olarak çalışır. Çinko ekskresyonu da gastrointestinal ve üriner sistemden olmaktadır. Pankreatik sıvılarla günde 2-5mg, üriner yolla en çok proksimal tubuluslardan olmak üzere 0,5-0,8mg, ter yoluyla 0,5-0,6mg'lık kayıp olur. Vücutta çinko en fazla retinada olmak üzere, karaciğer, böbrek ve kaslarda önemli miktarlarda bulunmaktadır.

Serum çinko içeriği çocukluk yaş grubunda 64-118µg/dl dolayında olup(4), bu içerik yaş, seks, gebelik gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişir. Ayrıca serum çinko düzeyi sirkadian bir ritm gösterir ve sabah saatlerinde, öğleden sonraya göre yüksek olduğu görülür. Serum, çinko içeriği sık olarak analize edilen bir vücut sıvısı olup, pekçok hastalığın akut fazında serum çinko

içeriğinde düşüklük tespit edilebilir. Bu düşüklük de akut fazda salgılanan ACTH ve kortizolün etkisiyle karaciğerde çinko tutulumunun indüklenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu olgularda yaklaşık 48 saat içinde serum çinko düzeyi kısmen normale döner. Bu etki ilk gözlemlendiğinde ve daha sonra glukokortikoidlerden bağımsız olarak interlökin-1(IL-1)'e bağlı olarak da ortaya çıktığının saptanması oldukça şaşırtıcı olmuştur(44 - 46). IL-1 gibi, interlökin-6 (IL-6) da karaciğerde metallothionein yapımının uyarılmasıyla karaciğerde tutulumun artması sonucu plazma çinko düzeyinde düşüklüğe neden olmaktadır(45,47). Çoğu çinko eksikliği olgusunda genellikle serum çinko düzeyinde azalma olmakla birlikte, bazı olgularda serum çinko düzeyi normal sınırlardadır(15).

ÇİNKO VE İMMÜNİTE

Çinko, immün sistemin normal fonksiyonu için esansiyel olan bir eser elementtir(48). Çinko eksikliği sendromunun immünolojik bulgularıyla ilgili pekçok deneysel model geliştirilmiştir. T hücre sistemindeki değişiklikler en çok dikkati çeken bulgulardır. Çoğu deney hayvanlarında yapılan bu araştırmalarda çinko eksikliğinde timusta şiddetli involüsyon, medulla ve kortekste atrofi ile epitelooid hücrelerin arttığı, timik hormon düzeyinin düştüğü gösterilmiştir(49,50). Lenf

düğümlelerinde timusa bağımlı bölgelerde hücre azalması, dalakta T lenfosit sayı ve oranında azalma, T hücre mitojen cevaplarında azalma, E rozet yüzdesinde azalma, yardımcı T hücre fonksiyonunda azalma, NK hücre fonksiyonunda azalma olduğu da gösterilmiştir(51).

Uzun yıllar çinko eksikliğinde yalnızca T hücre etkileniminin olduğu ileri sürülmüş ancak son yıllarda bazı araştırmacılar çinkonun farklı mitojenlerle proliferatif reaksiyonların uyarılmasında etkin rol oynayarak, humoral ve hücrel immünitedeki önemini göstermişlerdir(52,53). Singh(54) ve arkadaşları farelerde çinkonun immun fonksiyonlar ve infeksiyonlara karşı konakçı rezistansı konusundaki etkilerini araştırmışlar ve çinkonun hücrel immüniteyi ve infeksiyonlara karşı konak rezistansını artırdığını göstermişlerdir. İnsanda ise, Pekarek(10) ve arkadaşları akkiz çinko eksikliği sırasında anormal hücrel immün yanıt olduğunu ileri sürmüşler, Allen(11) ve arkadaşları ise total parenteral beslenme uygulaması sırasında şiddetli çinko eksikliği gelişen 2 olguda reversibl T lenfosit disfonksiyonu geliştiğini saptamışlardır. Daha sonraları Duchateau(55) ve arkadaşları çinko eksikliğinde, dolaşımdaki T lenfosit sayısında azalma, ppd - candida - streptodornaz gibi antijenlere karşı oluşan kutanöz geç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında cevapsızlık (anerji) şeklinde önemli

değişiklikler olduğunu ve bu etkilerin çinko verilmesini takiben düzeldiğini gözlemişlerdir. Yine Prasad(56) ve arkadaşları çinko eksikliği olan insanlarda deri testlerine anerji, lenfositlerde mitojenik uyarıya azalmış proliferatif yanıt, $CD4^+$ T hücrelerinde azalma, NK hücrelerinin aktivitesinde azalma, IL-2 yapımında azalma, serum thymulin aktivitesinde azalma olduğunu ve bu etkilerin de çinko verilmesini takiben düzeldiğini rapor etmişlerdir.

Özellikle de çinko ile sitokinler arasındaki ilişki son yıllarda dikkat çekmiş ve bu konuda pekçok çalışma yapılmıştır. Dowd(57) ve arkadaşları çinko eksikliği olan ratlarda özellikle $CD4^+$ hücre etkilenimi(azalması) birlikte, $CD4^+$ hücrelerden yapılan IL-2 yapımında da azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tanaka(58) ve arkadaşları da invitro koşullarda çinkonun IL-2 yapımını artırarak, T hücre proliferasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Günümüzde IL-2'nin aktive T lenfositlerinin, sitotoksik, helper, süppressör fonksiyonlar açısından klonal ekspansiyonu için mutlak gerekli bir sitokin olduğu bilinmektedir(34).

MALNUTRİSYON VE ÇİNKO EKSİKLİĞİ

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olan malnutrisyon ve eser element eksikliğinin immünite üzerine olan olumsuz etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle de çinko eksikliğinin immünite üzerine olan etkileri pek çok araştırmaya konu olmuştur (10 - 13, 48 - 54). Bilindiği üzere çinko, bakır ve demir insanlarda ve deney hayvanlarında immünite açısından en önemli eser elementlerdir(59). Bu elementlerden herhangi birinin veya birkaçının eksikliği infeksiyöz hastalıklara karşı immün defansı bozmaktadır.

Protein enerji malnutrisyonunda başta çinko olmak üzere pek çok eser element eksikliğine bağlı olarak konakçının immün defans mekanizmaları özellikle de hücresel immünitesi etkilenmektedir(50).

Son yıllarda ülkemizde yapılan yoğun toprak ve bitki analizleri, toprakların ve bitkilerin çok düşük düzeyde çinko içerdiğini ortaya koymaktadır(60). Özellikle de çinko eksikliği problemi Türkiyenin buğday üretiminin yaklaşık yarısının gerçekleştirildiği orta Anadolu bölgesinde daha çarpıcı boyutlarda ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla gerek ülkemizin sosyoekonomik şartları, gerek beslenme durumu gerekse besin maddelerinin yetersiz çinko içerikleri çinko eksikliği sendromuna zemin hazırlamaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyoloji Anabilim Dalı ve İmmünoloji Bilim Dalında Aralık 1994 - Temmuz 1995 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, kardit tablosu olan toplam 10 ARA'lı hasta (5 kız, 5 erkek) ve bunlara yaş olarak uyumlu 10 sağlıklı çocuk (6 kız, 4 erkek) kontrol olarak alındı. Hasta grubunun ortalama yaşı 11.2 ± 2.0 (8.5 - 14), kontrol grubunun ortalama yaşı 11.3 ± 2.4 (8 - 14) idi. ARA tanısı, detaylı öykü, fizik muayene ve hematolojik, bakteriyolojik, radyolojik, serolojik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulgular eşliğinde yeniden gözden geçirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri eklenmiş Jones kriterleri (1988) kullanılarak konuldu(6).

ARA - kardit tanısı alıp çalışmaya alınan olgularda tedaviye başlamadan önce aktif dönemde ve 3 ay sonra klinik ve laboratuvar olarak inaktif dönemde(eksitus olan bir olgu dışında) hücresel immüniteyi kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla total

lenfosit sayısı ve lenfosit subgruplarının (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD56⁺) sayısı tespit edildi; kalitatif değerlendirme için de gecikmiş aşırı duyarlılık testleri (PPD, Candida, PHA) yapıldı. Çinko durumunu belirleme açısından da serum, saç, lökosit çinko ölçümleri yapıldı. Sağlıklı kontrollerde de aynı parametreler çalışıldı.

* **Total Lenfosit(TL) Sayısı:** Beyaz küre sayımı yapılarak, periferik kan formülünden total lenfosit sayısı hesaplandı ve yaş grubuna göre normal değerlerle karşılaştırıldı(61).

* **Lenfosit Subgrupları:** Mouse-Antihuman CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD56⁺ monoklonal antikoları(Coulter) kullanılarak, Coulter Epics Profile II Cytometry ile çalışıldı ve yaş grubuna göre normal değerlerle karşılaştırıldı(61).

* **Deri(Geç aşırı duyarlılık) Testleri:** PPD (İnterVax Biologicals, 5 TÜ/ 0.1ml), PHA- P (Burroughs-Welcome Lab. 10µg/ 0.1ml), Candida (Hollister Stier Labs. 50 PNU/ 0.1ml) antijenleri önkol iç yüzüne, intradermal 0.1ml uygulandı. 48 saat sonra 5mm veya daha fazla endürasyon (+) reaksiyon olarak değerlendirildi(62).

* **Çinko Ölçümleri:** Ölçümler Polarized Zeeman Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi(AAS) (Hitachi, Z-8000) kullanılarak yapıldı. Örneklerin ölçümünde AAS' nin flame kısmı kullanıldı. Alete çinko lambası takıldıktan sonra uygulanan analiz

koşulları şöyleydi: Lamba akımı:10.0mA; dalga boyu: 213.8nm; slit: 1.3nm; oksidant: air; oksidant basıncı:1.60kg/cm² (9.5lt/dk); yakıt:C₂H₂(asetilen); yakıt basıncı:0.2kg/cm²(2.0lt/dk); alev yüksekliği:7.5mm. Stok standart solüsyon olarak, zinc atomic absorption standart solution(Sigma Z-2750 1mg/ml) kullanıldı. Bundan sonra uygun sulandırmalar ile 100, 250, 500, 1000, 1500, 2000 µg/L konsantrasyonları elde edildi. Elde edilen standart dilüsyonlar alet kullanıma hazırlandıktan sonra, distile su kör kabul edilerek okutuldu ve standart eğrisi elde edildi(Ek 1). İdeale yakın korelasyon katsayısı elde edilince örneklerin analizine geçildi.

Serum Çinko Analizi: Tek kullanımlık plastik enjektörle alınan venöz kanlar deiyonize edilmiş tüplere kondu. Tüplerin ağzı parafilmle kapatıldı. Serumlar ayrıldıktan sonra kullanılıncaya kadar - 60° C 'de dondurularak saklandı. Çinko tayini yapılacağı gün 5 kez dilüe edilerek AAS'de okundu. Sonuçlar dilüsyon katsayısı (beş) ile çarpılarak standart eğri üzerinden saptanarak µg/ dl olarak ifade edildi.

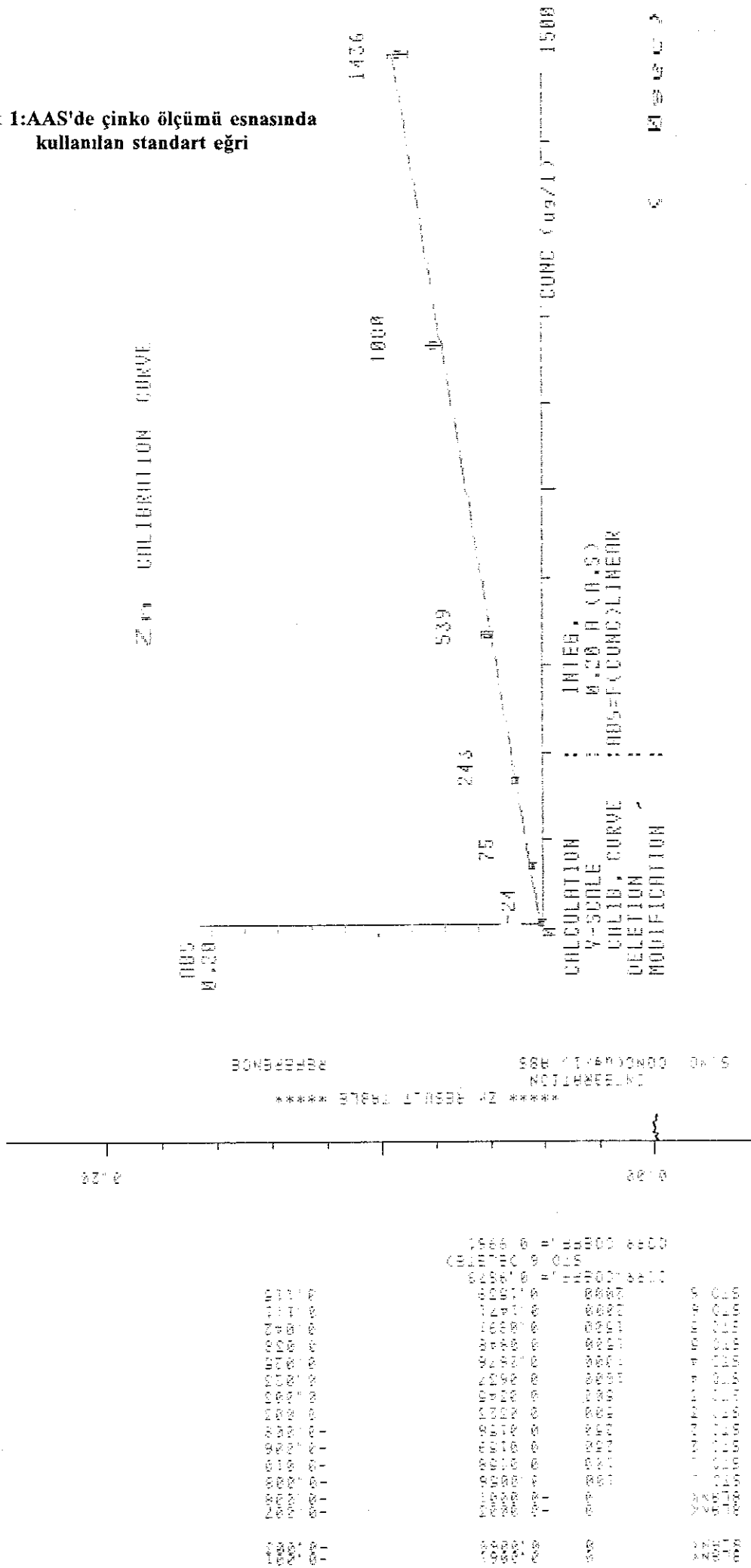
Saç Çinko Analizi: Alınan saç örnekleri iki kez deiyonize sudan geçirildi. Sonra yıkama solüsyonu (aseton : eter : tritron-x %10, 1 : 1 : 1) içinde 30dk oda ısısında çalkalandı. Daha sonra deterjan uzaklaşıncaya kadar deiyonize suyla yıkandı. Yıkama işlemi bitince etüv içinde 110°C' de 12 saat bekletilerek,

kuruması sağlandı. Yaklaşık 100mg'lık saç örnekleri tartılarak 0.5-2ml nitrik asit içine konularak 65°C' de 2 saat ısıtılıp erimesi sağlandı. İçinde saç örnekleri erimiş olan nitrik asit 10 kez sulandırılarak AAS'de okutuldu. Sonuçlar $\mu\text{g/g}$ kuru ağırlık olarak ifade edildi(63).

Lökosit Çinko Analizi: Heparinli tek kullanımlık plastik enjektöre alınan 10 cc venöz kan PBS ile 1:1 dilüe edilerek lökositler, Ficoll isopaque(Accuspin System Histopaque-1077, Sigma) gradienti ile ayrıldı(64). Hücreler PBS ile iki kez yıkandıktan sonra 2.5cc Medium-1640 (Sigma) içerisinde resüspande edildi. Otomatik sayıcıda süspansiyondaki hücre sayımı yapıldı. Parafilmle ağızları kapatılan tüpler kullanılıncaya kadar - 60°C 'de saklandı. Lökosit süspansiyonları deney öncesi konsantre nitrik asit(HNO_3 , Merck, 443) ile 1.11 kez sulandırılarak(900 μl süspansiyona 100 μl HNO_3 eklendi) lökositlerin parçalanması sağlandı(56). Sonuçlar 10^9 lökosite karşılık gelen çinko değeri olarak hesaplandı.

Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde elde edilen sonuçlar **Wilcoxon Signed Rank Testi**(Eşleştirilmiş Örneklerde İki Ortalama Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi) ile; aktif ve inaktif dönemde elde edilen sonuçlarla sağlıklı kontrollerin sonuçları ise **Man Whitney U Testi** ile değerlendirildi ve $p < 0.05$ 'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ek 1:AAS'de çinko ölçümü esnasında kullanılan standart eğri



BULGULAR

Çalışmaya ARA'lı toplam 10 (5 kız, 5 erkek) olgu ve bunlara yaş olarak uyumlu toplam 10 (6 erkek, 4 kız) sağlıklı kontrol alındı(Tablo 2). ARA' lı olguların ortalama yaşı 11.2 ± 2.0 (8.5 - 14.5) (Tablo 3), sağlıklı kontrollerin ortalama yaşı ise 11.3 ± 2.4 (8 - 14) idi(Tablo 4). ARA'lı olguların tümünün boy ve kilo persantilleri normal sınırlar içindeydi.

Çalışmaya alınan 10 olguda da Romatizmal kardit tablosu mevcut olup, bu olgulardan 5 tanesinde (5/10) konjestif kalp yetmezliği saptandı. Bu olgulardan ikisinde(2/10) Mitral Yetmezlik(MY), yedisinde(7/10) ise Mitral Yetmezlik + Aort Yetmezliği (AY), birinde(1/10) ise Mitral Darlık + Mitral Yetmezlik(MD + MY) tespit edildi. Olgulardan 9 tanesi(9/10) medikal tedaviyle klinik ve laboratuvar olarak düzelme gösterirken, RKH nüksü ile gelen ve başvuru anında MD + MY tespit edilen bir olgu(1/10) yoğun medikal tedaviye rağmen konjestif kalp yetmezliği ve akciğer ödemi tablosuyla eksitus oldu. (Tablo 5) Üçüncü ay sonunda olguların tümünde kapak tutulum bulgularının devam ettiği görüldü. Bu arada olguların tümü benzatin penisilin ile sekonder korunmaya alındı.

OLGULAR	ERKEK	KIZ	TOPLAM
ARA- Aktif	5	5	10
ARA- İnaktif	4	5	9
KONTROL	6	4	10

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunun sayı ve cinsiyet özellikleri

OLGULAR	CİNSİYET	YAŞ
E.A.	ERKEK	8.5
H.K.	ERKEK	14
H.A.	KIZ	10.5
H.Ö.	ERKEK	12.5
A.Ç.	KIZ	11
S.K.	KIZ	8.5
S.C.	ERKEK	14.5
S.C.	ERKEK	10.5
Ş.Ç.	KIZ	12
M.G	KIZ	10
	ORTALAMA \pm SD	11.2 \pm 2.0

Tablo 3: Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

KONTROLLER	CİNSİYET	YAŞ
E.S.	KIZ	14
A.Ö	ERKEK	9.5
A.A.	KIZ	12
İ.K.	ERKEK	9.5
H.E.	ERKEK	12
C.A.	ERKEK	14
T.Ç.	ERKEK	8
E.S.	KIZ	13
Ö.K.	ERKEK	13.5
A.T.	KIZ	8
	ORTALAMA \pm SD	11.3 \pm 2.4

Tablo 4:Sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyet özellikleri

OLGULAR	KAPAK TUTULUMU	KALP YETMEZLİĞİ
E.A.	MY + AY	YOK
H.K.	MY + AY	VAR
H.A.	MY	YOK
H.Ö.	MY + AY	VAR
A.Ç.	MY + AY	YOK
S.K.	MY	YOK
S.C.	MD + MY	VAR(EKSİTUS)
S.C.	MY+ AY	YOK
S.Ç.	MY	VAR
M.G.	MY	VAR

Tablo 5: Romatizmal Kardit'li olguların klinik ve kapak tutulumu özellikleri

Total Lenfosit Sayısı:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki TL sayısı ortalama $3022 \pm 1308/\text{mm}^3$ (1280 - 5508), inaktif dönemde $3271 \pm 978/\text{mm}^3$ (1512 - 4928)(Tablo 6), sağlıklı kontrollerde ise $3589 \pm 557/\text{mm}^3$ (2940 -4700) idi. Sonuçlara bakıldığında çalışmaya alınan olgularda TL sayısının aktif dönemde on hastanın ikisinde(2/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın birinde(1/9), yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan $2000/\text{mm}^3$ 'ün altında saptandı. Aktif dönemde on hastanın altısında(6/10), inaktif dönemde dokuz hastanın beşinde(5/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan $2700/\text{mm}^3$ 'ün üstünde saptandı. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama TL sayı ve yüzdeleri ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

OLGULAR (TL/ mm^3)	AKTİF	İNAKTİF
E.A.	3020	2520
H.K.	1280	1512
H.A.	5508	3760
H.Ö.	4200	4000
A.Ç.	4030	2584
S.K.	2288	2664
S.C.	2020	Eksitus
S.C.	2940	3344
S.Ç.	1568	4032
M.G.	3368	4928
ORTALAMA \pm SD	3022 ± 1308	3271 ± 978

Tablo 6: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemdeki TL sayı ve ortalamaları

CD3⁺ Hücre Sayısı:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki CD3⁺ hücre sayısı ortalama $2008 \pm 1011/\text{mm}^3$ (550 - 3723), inaktif dönemde ortalama $2277 \pm 722/\text{mm}^3$ (1323 - 3560)(Tablo 7), sağlıklı kontrollerde ise $2371 \pm 360 /\text{mm}^3$ (1979 - 3050) idi. CD3⁺ hücre yüzdesi aktif dönemde ortalama % 65 ± 11 (43 - 81), inaktif dönemde % 71 ± 13 (46 - 89), sağlıklı kontrollerde ise % 67 ± 8 (54 - 81) saptandı. Olgularda CD3⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın dördünde(4/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın birinde(1/9) yaş grubu için normal değer(61) alt sınırı(25.persantil) olan $1400/\text{mm}^3$ 'ün altında saptandı. Olgularda CD3⁺ hücre yüzdesi aktif dönemde on hastanın dördünde(4/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın üçünde(3/10) yaş grubu için normal değer(61) alt sınırı(25.persantil) olan % 66 'nın altında saptandı. Aktif dönemde on hastanın dördünde(4/10), inaktif dönemde dokuz hastanın dördünde(4/9) yaş grubu için normal değer(61) üst sınırı(75.persantil) olan $2000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptandı. CD3⁺ hücre yüzdesi aktif dönemde on hastanın birinde(1/10), inaktif dönemde dokuz hastanın üçünde(3/9) yaş grubu için normal değer(61) üst sınırı(75.persantil) olan % 76 'nın üzerinde saptandı. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama CD3⁺ hücre sayı ve yüzdeleri ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

*sağulan
yaş grubu için*

OLGULAR (CD3 ⁺ /mm ³)	AKTİF(Sayı/Yüzde)	İNAKTİF(Sayı/Yüzde)
E.A	1899 / % 63	1907 / % 76
H.K.	550 / % 43	1323 / % 82
H.A.	3723 / % 68	2560 / % 68
H.Ö.	2780 / % 66	3560 / % 89
A.Ç.	3264 / % 81	2170 / % 84
S.K.	1180 / % 52	1619 / % 61
S.C.	1387 / % 69	Eksitus
S.C.	2213 / % 75	2344 / % 70
S.Ç.	1094 / % 70	1858 / % 46
M.G.	1987 / % 59	3153 / % 64
ORTALAMA ± SD	2008 ± 1011 / % 65 ± 11	2277 ± 722 / % 71 ± 13

Tablo 7: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemdeki CD3⁺ hücre sayı-yüzde ve ortalamaları

CD4⁺ Hücre Sayısı:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki CD4⁺ hücre sayısı ortalama $935 \pm 497/\text{mm}^3$ (247 - 1934), inaktif dönemde $1225 \pm 350/\text{mm}^3$ (690 - 1774)(Tablo 8), sağlıklı kontrollerde ise $1245 \pm 230/\text{mm}^3$ (929 - 1606) idi. CD4⁺ hücre yüzdesi aktif dönemde ortalama $\% 31 \pm 9$ (19 - 40), inaktif dönemde $\% 38 \pm 9$ (27 - 57), sağlıklı kontrollerde $\% 35 \pm 6$ (28 - 45) saptandı. Olgularda CD4⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın birinde(1/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan $700/\text{mm}^3$ 'ün altında saptandı. CD4⁺ hücre yüzdesi aktif dönemde

on hastanın altısında(6/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın ikisinde(2/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan % 33 'ün altında saptandı. Olgularda CD4⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde dokuz hastanın altısında(6/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan 1100/mm³ 'ün üzerinde saptandı. CD4⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde on hastanın birinde(1/10), inaktif dönemde dokuz hastanın ikisinde(2/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan % 41 'in üzerinde saptandı. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama CD4⁺ hücre sayı ve yüzdeleriyle ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p>0.05).

OLGULAR (CD4 ⁺ /mm ³)	AKTİF(Sayı/Yüzde)	İNAKTİF(Sayı/Yüzde)
E.A.	860 / % 28	750 / % 30
H.K.	247 / % 19	690 / % 46
H.A.	1553 / % 28	1379 / % 37
H.Ö.	789 / % 19	1524 / % 38
A.Ç.	1934 / % 48	1472 / % 57
S.K.	578 / % 25	943 / % 35
S.C.	795 / % 40	Eksitus
S.C.	1131 / % 38	1320 / % 39
S.Ç.	540 / % 34	1084 / % 27
M.G.	922 / % 27	1774 / % 36
ORTALAMA ± SD	935 ± 497 / % 31 ± 9	1225 ± 350 / % 38 ± 9

Tablo 8: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemdeki CD4⁺ hücre sayı-yüzde ve ortalamaları

CD8⁺ Hücre Sayısı:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki CD8⁺ hücre sayısı ortalama $744 \pm 438/\text{mm}^3$ (144 - 1443), inaktif dönemde $958 \pm 502/\text{mm}^3$ (418 - 2032)(Tablo 9), sağlıklı kontrollerde ise $964 \pm 223/\text{mm}^3$ (660 - 1364) idi. CD8⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde ortalama $\% 23 \pm 6$ (11 - 32), inaktif dönemde $\% 29 \pm 10$ (17 - 51), sağlıklı kontrollerde $\% 27 \pm 4$ (22 - 36) saptandı. Olgularda CD8⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın dördünde(4/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın ikisinde(2/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan $600/\text{mm}^3$ 'ün altında saptandı. CD8⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde on hastanın sekizinde(8/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın beşinde(5/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan $\% 27$ 'nin altında saptandı. Olgularda CD8⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde dokuz hastanın dördünde(4/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan $900/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptandı. CD8⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde hastaların hiçbirinde, inaktif dönemde dokuz hastanın ikisinde(2/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan $\% 35$ 'in üzerinde saptandı. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama CD8⁺ hücre sayı ve yüzdeleri ile

aktif -kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

OLGULAR ($CD8^+ / mm^3$)	AKTİF(Sayı/Yüzde)	İNAKTİF(Sayı/Yüzde)
E.A.	658 / % 22	996 / % 40
H.K.	144 / % 11	418 / % 28
H.A.	1443 / % 26	970 / % 26
H.Ö.	1335 / % 32	2032 / % 51
A.Ç.	1168 / % 29	620 / % 24
S.K.	521 / % 23	599 / % 23
S.C.	327 / % 16	Eksitus
S.C.	758 / % 26	846 / % 25
S.Ç.	396 / % 25	689 / % 17
M.G.	690 / % 20	1453 / % 29
ORTALAMA \pm SD	744 \pm 438 / % 23 \pm 6	958 \pm 502 / % 29 \pm 10

Tablo 9: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde $CD8^+$ hücre sayı-yüzde ve ortalamaları

$CD4^+/CD8^+$ Değerlendirmesi:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki $CD4^+/CD8^+$ değerleri ortalama $1.40 \pm 0.50(0.59 - 2.50)$, inaktif dönemde $1.43 \pm 0.49(0.74 - 2.37)$ (Tablo 10), sağlıklı kontrollerde $1.34 \pm 0.32(1.0 - 2.04)$ saptandı. Olgularda $CD4^+/CD8^+$ değerleri aktif dönemde on hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde dokuz hastanın ikisinde(2/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan 1.1 'in altında saptandı. Aktif dönemde on hastanın dördünde(4/10), inaktif dönemde dokuz hastanın

altısında(6/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınır(75.persantil) olan 1.4 'ün üzerinde saptandı. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama $CD4^+/CD8^+$ değerleri ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

OLGULAR ($CD4^+/CD8^+$)	AKTİF	İNAKTİF
E.A.	1.31	0.75
H.K.	1.72	1.64
H.A.	1.07	1.42
H.Ö.	0.59	0.74
A.Ç.	1.65	2.37
S.K.	1.08	1.59
S.C.	2.05	Eksitus
S.C.	1.46	1.56
S.Ç.	1.36	1.58
M.G.	1.35	1.24
ORTALAMA \pm SD	1.40 \pm 0.5	1.43 \pm 0.49

Tablo 10: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde $CD4^+/CD8^+$ değerleri ve ortalamaları

CD19⁺ Hücre Sayısı:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki CD19⁺ hücre sayısı ortalama $531 \pm 348/\text{mm}^3$ (226 - 1141), inaktif dönemde $473 \pm 438/\text{mm}^3$ (206 -1544)(Tablo 11), sağlıklı kontrollerde ise $598 \pm 168/\text{mm}^3$ (285 -812) idi. CD19⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde ortalama $\% 16 \pm 9$ (2 - 34), inaktif dönemde $\% 14 \pm 10$ (3 - 38), sağlıklı kontrollerde ise $\% 17 \pm 5$ (12 - 24) saptandı. Olgularda CD19⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın dördünde(4/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan $300/\text{mm}^3$ 'ün altında saptandı. CD19⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde on hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde dokuz hastanın dördünde(4/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan $\% 12$ 'nin altında saptandı. CD19⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın dördünde(4/10), inaktif dönemde dokuz hastanın üçünde(3/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptandı. CD19⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde on hastanın ikisinde(2/10), inaktif dönemde dokuz hastanın birinde(1/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan $\% 22$ 'nin üzerinde saptandı. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama CD19⁺ hücre sayı ve yüzdeleri ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$)

OLGULAR (CD19 ⁺ /mm ³)	AKTİF(Sayı/Yüzde)	İNAKTİF(Sayı/Yüzde)
E.A.	383 / % 13	272 / % 11
H.K.	230 / % 2	140 / % 3
H.A.	853 / % 15	582 / % 15
H.Ö.	1008 / % 24	232 / % 6
A.Ç.	322 / % 8	206 / % 8
S.K.	226 / % 10	380 / % 14
S.C.	250 / % 12	Eksitus
S.C.	596 / % 20	575 / % 17
S.Ç.	301 / % 19	1544 / %38
M.G.	1141 / % 34	428 / % 9
ORTALAMA ± SD	531 ± 348 / % 16 ± 9	473 ± 438 / % 14 ± 10

Tablo 11: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde CD19⁺ hücre sayı-yüzde ve ortalamaları

CD56⁺ Hücre(NK) Sayısı:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki CD56⁺ hücre sayısı ortalama $364 \pm 222/\text{mm}^3$ (70 - 685), inaktif dönemde $374 \pm 163/\text{mm}^3$ (103 - 540)(Tablo 12), sağlıklı kontrollerde ise $548 \pm 243/\text{mm}^3$ (171 - 939) idi. CD56⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde ortalama $\% 12 \pm 6$ (2 - 22), inaktif dönemde $\% 12 \pm 5$ (4 - 20), sağlıklı kontrollerde ise $\% 15 \pm 5$ (6 -23) saptandı. Olgularda CD56⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın ikisinde(2/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın ikisinde(2/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan $200/\text{mm}^3$ 'ün altında bulunmuştur. CD56⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde on

hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde ise dokuz hastanın ikisinde(2/9) yaş grubu için normal değerin(61) alt sınırı(25.persantil) olan % 9 'un altında saptandı. CD56⁺ hücre sayısı aktif dönemde on hastanın dördünde(4/10), inaktif dönemde dokuz hastanın altısında(6/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan 300/mm³ 'ün üzerinde saptandı. CD56⁺ hücre yüzdesi ise aktif dönemde on hastanın üçünde(3/10), inaktif dönemde dokuz hastanın birinde(1/9) yaş grubu için normal değerin(61) üst sınırı(75.persantil) olan % 16 'nın üzerinde saptandı. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama CD56⁺ hücre sayı ve yüzdeleri ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p>0.05).

OLGULAR (CD56 ⁺ / mm ³)	AKTİF(Sayı/Yüzde)	İNAKTİF(Sayı/Yüzde)
E.A.	661 / % 22	378 / % 15
H.K.	99 / % 8	131 / % 9
H.A.	517 / % 9	488 / % 13
H.Ö.	294 / % 7	448 / % 11
A.Ç.	685 / % 17	103 / % 4
S.K.	288 / % 13	540 / % 20
S.C.	228 / % 11	Eksitus
S.C.	543 / % 18	511 / % 15
S.Ç.	255 / % 16	298 / % 7
M.G.	70 / % 2	473 / % 10
ORTALAMA ± SD	364 ± 222/ % 12 ± 6	374 ± 163 / % 12 ± 5

Tablo 12: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde CD56⁺ hücre sayı-yüzde ve ortalamaları

Bu arada sağlıklı kontrollerde de TL ve lenfosit subgrupları çalışılmış ve elde edilen değerler literatürdeki normal değerlerle(57) uyumlu bulunmuştur(Tablo13).

	TL Sayı	CD3 ⁺ Sayı(%)	CD4 ⁺ Sayı(%)	CD8 ⁺ Sayı(%)	CD19 ⁺ Sayı(%)	CD56 ⁺ Sayı(%)
E.S.	4700	2530 (54)	1316 (28)	1226 (26)	676 (14)	836 (18)
A.Ö.	3360	2113 (63)	1236 (37)	883 (26)	792 (24)	409 (12)
A.A.	2964	2101 (71)	1324 (45)	660 (22)	503 (17)	400 (14)
İ.K.	3360	1979 (59)	944 (28)	833 (25)	719 (21)	483 (14)
H.E.	4048	2444 (60)	1149 (28)	1141 (28)	465 (12)	939 (23)
C.A.	4002	2837 (71)	1540 (39)	1060 (27)	812 (20)	556 (14)
T.Ç.	2940	2066 (70)	929 (32)	870 (30)	511(17)	311 (11)
E.S.	3120	2124 (68)	1219 (39)	780 (25)	285 (9)	174 (6)
Ö.K.	3616	2462 (68)	1258 (35)	820 (23)	513 (14)	585 (16)
A.T.	3780	3050 (81)	1606 (43)	1364 (36)	699 (19)	782 (21)
ORT ± SD	3589 ±557	2371± 360 (67 ± 8)	1245 ± 230 (35 ± 6)	964 ± 223 (27 ± 4)	598 ± 168 (17 ± 5)	548 ± 243 (15 ± 5)

Tablo 13: Sağlıklı kontrollerde lenfosit subgrup sayı-yüzde ve ortalamaları

SAĞLIKLI KONTROLLER	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
E S	1.07
A E	1.42
A A	2.04
İ K	1.12
H E	1.0
C A	1.46
T Ç	1.06
E S	1.56
Ö K	1.52
A T	1.16
ORTALAMA ± SD	1.34 ± 0.32

Tablo 14: Sağlıklı kontrollerde CD4⁺/CD8⁺ değerleri ve ortalamaları

Geçikmiş Aşırı Duyarlılık(Deri Testleri) Cevabı:

PPD, PHA, candida antijenlerine alınan deri testi cevapları tablo 15'de görülmektedir.

PPD deri testine aktif dönemde 10 hastanın 5 tanesi(5/10), inaktif dönemde ise 9 hastanın 6 tanesi(6/9) (+) cevap vermiştir (Tablo 16). PHA deri testine aktif dönemde 10 hastanın 6 tanesi (6/10), inaktif dönemde ise 9 hastanın tümü (9/9) (+) cevap vermiştir(Tablo 17). Candida deri testine ise aktif dönemde 10 hastanın 5 tanesi(5/10), inaktif dönemde ise 9 hastanın tümü (9/9) (+) cevap vermiştir(Tablo 18).

OLGU	PPD(A / İ)	PHA(A / İ)	CAN(A / İ)
E.A.	+ / +	+ / +	+ / +
H.K.	+ / +	- / +	- / +
H.A.	+ / +	+ / +	- / +
H.Ö.	- / +	- / +	+ / +
A.Ç.	+ / +	+ / +	+ / +
S.K.	+ / +	+ / +	+ / +
S.C.	- / Eksitus	- / Eksitus	- / Eksitus
S.C.	- / -	+ / +	+ / +
S.Ç.	- / -	+ / +	- / +
M.G.	- / -	- / +	- / +

Tablo 15: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde deri testlerine verilen yanıtlar

OLGULAR CEVAPLAR (PPD)	AKTİF	İNAKTİF
POZİTİF	5	6
NEGATİF	5	3
TOPLAM	10	9

Tablo 16: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemdeki PPD deri testine yanıtları

OLGULAR CEVAPLAR (PHA)	AKTİF	İNAKTİF
POZİTİF	6	9
NEGATİF	4	0
TOPLAM	10	9

Tablo 17: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde PHA deri testine yanıtları

OLGULAR CEVAPLAR (CAN)	AKTİF	İNAKTİF
POZİTİF	5	9
NEGATİF	5	0
TOPLAM	10	9

Tablo 18: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde CAN deri testine yanıtları

Serum Çinko Düzeyleri:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki serum çinko düzeyleri ortalama $89.0 \pm 21.0 \mu\text{g/dl}$ ($59.0 - 135.5$), inaktif dönemde ise $91.3 \pm 22.8 \mu\text{g/dl}$ ($61.7 - 127.7$) idi (Tablo 19). Aktif ve inaktif dönemdeki serum çinko düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Sağlıklı kontrollerin serum çinko düzeyi ortalaması ise $94.4 \pm 14.5 \mu\text{g/dl}$ ($72.7 - 118.8$) saptandı (Tablo 20). Aktif ve inaktif dönemdeki serum çinko düzeyi ortalamalarıyla sağlıklı kontrollerin serum çinko düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

OLGULAR	AKTİF	İNAKTİF
E.A.	102.7	127.7
H.K.	79.0	88.0
H.A.	97.2	80.5
H.Ö.	72.2	71.7
A.Ç.	81.7	82.5
S.K.	101.7	102.5
S.C.	59.0	Eksitus
S.C.	87.7	85.25
S.Ç.	77.7	61.7
M.G.	135.5	126.5
ORTALAMA \pm SD	$89.0 \pm 21.0 \mu\text{g/dl}$	$91.3 \pm 22.8 \mu\text{g/dl}$

Tablo 19: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde serum çinko düzeyleri ve ortalamaları

KONTROL	SERUM	SAÇ	LÖKOSİT
E.S.	89.8	172.0	13.76
A.E.	82.7	84.2	58.7
A.A.	72.7	240.6	37.6
İ.K.	102.7	116.4	17.4
H.E.	109.0	147.3	223.2
C.A.	94.2	230.5	68.2
T.Ç.	107.2	110.0	103.2
E.S.	118.7	133.4	33.7
Ö.K.	87.5	306.0	13.0
A.T.	81.2	88.3	15.8
ORT. ± SD	94.1 ± 14.5µg/dl	162.6 ± 73.7µg/g	58.0 ± 64.9µg/10 ⁹

Tablo 20: Sağlıklı kontrollerin serum, saç, lökosit çinko değerleri ve ortalamaları

Saç Çinko Düzeyleri:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki saç çinko düzeyleri ortalama $136.2 \pm 53.7 \mu\text{g/g}$ (108.5 -235.5), inaktif dönemde ise ortalama $162.8 \pm 53.7 \mu\text{g/g}$ (84.8 - 223.0) idi(Tablo 21). Aktif ve inaktif dönemdeki saç çinko düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Sağlıklı kontrollerin saç çinko düzeyi ise ortalama $162.6 \pm 73.7 \mu\text{g/g}$ (84.25 - 306) saptandı(Tablo 20). Aktif ve inaktif dönemdeki saç çinko düzeyi ortalamalarıyla sağlıklı kontrollerin saç çinko

düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p>0.05).

OLGULAR	AKTİF	İNAKTİF
E.A.	127.6	114.3
H.K.	108.5	84.8
H.A.	112.2	202.0
H.Ö.	158.8	191.6
A.Ç.	235.5	202.9
S.K.	125.2	85.5
S.C.	114.4	Eksitus
S.C.	207.0	193.3
S.Ç.	133.4	223.0
M.G.	143.7	172.8
ORTALAMA \pm SD	136.2 \pm 53.7 μ g /g	162.8 \pm 53.7 μ g/g

Tablo 21: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde saç çinko düzeyleri ve ortalamaları

Lökosit Çinko Düzeyleri:

Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki lökosit çinko düzeyi ortalama $81.8 \pm 85.8 \mu\text{g}/10^9$ lökosit (10.6 - 234.3), inaktif dönemde ise ortalama $36.44 \pm 18.9 \mu\text{g}/10^9$ lökosit (10.7 - 58.8) saptandı.(Tablo 22) Aktif ve inaktif dönemdeki lökosit çinko düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Sağlıklı kontrollerde ise lökosit çinko düzeyi ortalama $58.0 + 64.9 \mu\text{g}/10^9$ lökosit (13.0 - 223.2) saptandı(Tablo 20).

Aktif ve inaktif dönemdeki lökosit çinko düzeyi ortalamalarıyla sağlıklı kontrollerin lökosit çinko düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

OLGULAR	AKTİF	İNAKTİF
E.A.	232.0	47.2
H.K.	16.2	58.8
H.A.	26.5	47.6
H.Ö.	10.6	56.5
A.Ç.	51.6	23.0
S.K.	234.3	15.5
S.C.	35.9	Eksitus
S.C.	19.0	10.7
S.Ç.	84.3	51.7
M.G.	111.8	21.26
ORTALAMA \pm SD	$81.8 \pm 85.8\mu\text{g}/10^9$	$36.4 \pm 18.9\mu\text{g}/10^9$

Tablo 22: Çalışma grubunda aktif ve inaktif dönemde lökosit çinko değerleri ve ortalamaları

TARTIŞMA

AGBHS 'ın neden olduğu üst solunum yolu infeksiyonlarını takiben ortaya çıkan, tekrarlama eğilimi gösteren; kalp, eklem, santral sinir sistemi ve derinin tutulumuyla karakterize multisitemik, inflamatuvar bir hastalık olan ARA, RKH gibi önemli sonuçları da olan bir tablodur.(1 - 6).

ARA etyopatogenezinde önemli bir yer işgal eden immünolojik değişiklikler uzun sayılabilecek bir süreden beri araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Konağın immünolojik özellikleri(humoral ve selüler) ARA oluşması açısından oldukça önemlidir.

Özellikle bazı çalışmalarda, ARA ve RKH'da azalmış hücresele immün yanıt dikkat çekmiştir(7 - 9). Sapru (7) ve arkadaşları ARA ve RKH'da hücresele immün yanıtta azalma olduğunu ileri sürmüşler, daha sonraki yıllarda Reddy(8) ve arkadaşları bu görüşü destekler sonuçlar elde etmişlerdir. Bu arada çinko eksikliğinin de immünolojik değişikliklere neden olduğu çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Ülkemiz gibi

gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olan malnutrisyon ve eser element eksikliğinin immünite üzerine olan olumsuz etkileri uzun yıllardır bilinmektedir.

Literatür gözden geçirirken bir eser element olan çinko ile ARA etyopatogenezinde sorumlu tutulan hücrel immünite arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir çalışma olduğu, Gupta(13) ve arkadaşlarınca yapılan bu çalışmada da serum çinko düzeyi ile hücrel immünite arasında pozitif korelasyon olduğunun vurgulandığını gördük.

Reddy(8) ve arkadaşları ARA ve RKH'lı olgularda TL sayısının aktif dönemde inaktif döneme ve kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Bhatia(65) ve arkadaşları da ARA ve daha az belirgin olarak RKH'da TL sayısının sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sonuçlarımıza bakıldığında ise aktif ve inaktif dönemde hastaların yaklaşık yarısında normalin üst sınırının(75.persantil) üzerinde değerler elde edildiği görülmesine karşın aktif ve inaktif dönemdeki ortalama TL sayıları ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu haliyle sonuçlarımız yukarıdaki iki çalışmayla uyum göstermemesine karşın olgu sayısının az olması benzer sonuçlar çıkmasını engellemiş olabilir.

Reddy(8) ve arkadaşları, ARA ve RKH'lı olgularda $CD3^+$ hücre yüzdesinin aktif dönemde ve inaktif dönemde kontrollere göre, $CD3^+$ hücre mutlak sayısının aktif dönemde inaktif döneme ve kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Morris(66) ve arkadaşları ARA ve aktif dönemde RKH'da $CD3^+$ hücre yüzdesinin inaktif olgular ve kontrollere göre anlamlı şekilde düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir. Zedan(34) ve arkadaşları da RKH'da aktif ve inaktif dönemde $CD3^+$ hücre mutlak sayı ve yüzdesinde anlamlı düşüklük olduğunu göstermişlerdir. Çalışmaya alınan olguların bir kısmında $CD3^+$ hücre sayı ve yüzde değerlerinde düşüklükler ve yükseklikler olmasına karşın aktif ve inaktif dönemdeki ortalama $CD3^+$ hücre sayı ve yüzdeleri ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yukarıda sözü edilen çalışmalarla sonuçlarımız uyum göstermemektedir. Olgu sayısının az olması belkide $CD3^+$ sayı ve yüzdesinde anlamlı bir farklılık saptamamızı engellemiştir.

Bhatia(65) ve arkadaşları, ARA'lı olgularda RKH'lı olgulara göre $CD4^+$ hücre mutlak sayısında ve yüzdesinde önemli bir yükselme olduğunu belirtirken, Reddy(8)-Morris(66) ve arkadaşları ise $CD4^+$ hücre mutlak sayısında(8) ve yüzdesinde(66) ARA ve aktif dönemde RKH'da inaktif dönem ve kontrollere göre anlamlı bir yükselme olduğunu ileri sürmüştür.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlara bakıldığında ise, aktif dönemde inaktif döneme ve sağlıklı kontrollere göre olguların küçük bir kısmında özellikle mutlak sayılarda düşüklük ve yükseklikler olmasına karşın aktif ve inaktif dönemdeki ortalama $CD4^+$ hücre sayıları ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ve sonuçlar yukarıdaki çalışmalarla uyumlu bulunmadı. Ancak genel ortalamaya etki etmeyen bu küçük farklılıklar olgu sayısı çok daha fazla olduğunda daha belirginleşebilir.

ARA ve RKH'lı olgularda $CD8^+$ hücre sayısı ve yüzdesi açısından değerlendirme yapılacak olursa Bhatia(65), Morris(66), Zedan(34) ve arkadaşları ARA ve aktif dönemde RKH'da anlamlı düşüklük olduğunu belirtirken Reddy(8) ve arkadaşları aktif dönem, inaktif dönem ve kontrollerde anlamlı bir farklılık saptamamıştır. Sonuçlarımıza tek tek bakıldığında hem aktif hem de inaktif dönemde $CD8^+$ hücre sayı ve yüzde değerlerinde bireysel düşüklük ve yükseklikler görülmektedir. Ancak aktif ve inaktif dönemdeki ortalama $CD8^+$ hücre sayı ve yüzdeleri ile aktif -kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ve sonuçlarımız Reddy(8) ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu bulundu. Ancak daha önce de söz ettiğimiz gibi hasta sayısının daha fazla olması bu sonuçları bir yöne doğru çevirebilir.

Reddy(8) ve arkadaşları ARA ve RKH'da $CD4^+/CD8^+$ oranında artış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu orandaki artış $CD4^+$ hücrelerdeki artışa bağlı olabileceği gibi, $CD8^+$ hücrelerdeki azalmaya da bağlı olabilir. Yukarıda söz ettiğimiz şekilde olgularımızda hem $CD4^+$ hücrelerinde artış, hem de $CD8^+$ hücre değerlerinde azalma olmadığı için dolayısıyla $CD4^+/CD8^+$ oranlarında da anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak $CD4^+/CD8^+$ oranı hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında değerlerin normalin üst sınırına(75.persantil) yakın olduğu dikkatimizi çekmektedir.

B hücre değerlendirmesi açısından ise Reddy(8), Bahtia(65) ve arkadaşları ARA ve RKH'lı olgularda $CD19^+$ hücre sayısının ve yüzdesinin aktif ve inaktif dönemde kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bu açıdan sonuçlar gözden geçirildiğinde diğer parametrelerde olduğu gibi $CD19^+$ sayı ve yüzde değerleri olguların bir kısmında düşük, bir kısmında ise yüksek bulunmasına karşın aktif ve inaktif dönemdeki ortalama $CD19^+$ hücre sayıları ile aktif - kontrol, inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlarımız her iki çalışma ile de uyum göstermedi. Aynı sonuçları $CD56^+$ hücre değerlendirmesi içinde gözden geçirirsek aktif ve inaktif dönemdeki ortalama $CD56^+$ hücre sayıları ile aktif - kontrol,

inaktif - kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadığını görürüz. Dolayısıyla hücrel immünite dışında kalan B lenfosit ve NK hücre değerlendirmelerinde de sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan olgularda hücrel immüniteyi kalitatif açıdan test etmek amacıyla yapılan deri testlerinde(PPD, PHA, Candida), aktif olguların yaklaşık yarısında (+) yanıt alınırken , inaktif olguların tümünde deri testlerine (+) yanıt alındı. Bu da aktif dönemde hücrel immün yanıtın kısmen deprese olduğunu gösterebilir. Kantitatif değerlendirmede hücrel immünitede belirgin bir defekt yok iken aktif dönemde deri testlerinde olguların yaklaşık yarısında (+) yanıt alınması ve bu durumun inaktif dönemde düzelmesi ARA ve RKH'da aktif dönemde hücrel immünitede kalitatif bir yetersizlik olduğunu düşündürmektedir. Antijenlere yanıt açısından PPD, PHA, Candida arasında farklılık gözlenmedi. Gupta(13) ve arkadaşları ise RKH'da hem aktif hem de inaktif dönemde PHA deri testine yanıtın negatif olduğunu yani hücrel immün yanıtın deprese olduğunu belirtmişlerdir. Ancak hücrel immün yetersizliği gösterme açısından tek başına bu testin yetersiz olduğu ortadadır.

Gupta(13) ve arkadaşları RKH'da aktif ve inaktif dönemde serum çinko düzeyinde anlamlı bir düşüklük olduğunu göstermişlerdir. Ancak Gupta ve arkadaşları bu çalışmada

organizmanın gerçek çinko durumunu gösterme açısından güvenilir bir parametre olmadığı bilinen serum çinko düzeyini(15) kullanması dikkat çekicidir. Çalışmaya aldığımız olgularda çinko düzeyini değerlendirme açısından yapılan testlerde serum çinko düzeyi aktif dönemde, $89.0 \pm 21.0 \mu\text{g/dl}$, inaktif dönemde $91.3 \pm 22.8 \mu\text{g/dl}$, sağlıklı kontrollerde $94.1 \pm 14.5 \mu\text{g/dl}$ saptandı. Aktif - inaktif, aktif - sağlıklı kontrol, inaktif - sağlıklı kontrol serum çinko düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Olgularda saç çinko düzeyi ise aktif dönemde $136.2 \pm 53.7 \mu\text{g/g}$, inaktif dönemde $162.8 \pm 53.7 \mu\text{g/g}$, sağlıklı kontrollerde $162.6 \pm 73.7 \mu\text{g/g}$ saptandı. Aktif - inaktif, aktif - sağlıklı kontrol, inaktif sağlıklı kontrol saç çinko düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Olgularda lökosit çinko düzeyi ise aktif dönemde $81.8 \pm 85.8 \mu\text{g}/10^9$ lökosit, inaktif dönemde $36.4 \pm 18.9 \mu\text{g}/10^9$ lökosit, sağlıklı kontrollerde $58.0 \pm 64.9 \mu\text{g}/10^9$ lökosit saptandı. Aktif - inaktif, aktif - sağlıklı kontrol, inaktif - sağlıklı kontrol lökosit çinko ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Özellikle organizmanın gerçek çinko durumunu gösterme açısından oldukça güvenilir parametreler olan saç ve lökosit çinko değerlerinin de normal sınırlarda olması dikkat çekicidir.

Bu çalışmada, ARA ve RKH'da bir eser element olan çinkonun organizmada çeşitli kompartmanlardaki düzeyinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hücrel immünite yönünden ise olgular tek tek değerlendirildiğinde bazı parametrelerde normal değerlere göre farklılıklar saptanmasına karşın sonuçlar topluca değerlendirildiğinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak olgu sayımızın az olması nedeniyle bu konuda kesin bir kanıya varılamamıştır. Çinkonun immünite üzerine olan çok yönlü etkileri nedeniyle, bu konunun daha geniş serilerde ve daha kapsamlı çalışılmasıyla daha somut sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.

SONUÇLAR

1. ARA, AGBHS infeksiyonlarını takiben ortaya çıkan multisistemik, inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmasına karşın etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogeneizde konağın immünolojik özelliklerinin önemli olduğu düşünülmüş ve özellikle de hücresel immün yanıtta azalma dikkat çekmiştir. Çinkonun immünite üzerine olan etkileri uzun yıllardır bilinen diğer bir gerçektir.
2. Çalışmaya Romatizmal Kardit tablosuyla başvuran 10 ARA'lı olgu ile 10 sağlıklı kontrol alınmış ve bunlar hücresel immünite (kalitatif-kantitatif) ve çinko durumu yönünden test edilmiştir.
3. Hücresel immüitenin kantitatif değerlendirmesinde TL ve lenfosit subgrupları yönünden olgular tek tek değerlendirildiğinde bazı parametrelerde normal değerlere göre farklılıklar saptanmasına rağmen sonuçlar topluca değerlendirildiğinde hasta grubunda aktif - inaktif dönem , aktif - kontrol, inaktif - kontrol arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kalitatif değerlendirmede ise deri testleriyle özellikle aktif dönemde hücresel immün yanıtın kısmen deprese olduğunu görüldü.
4. Çinko değerlendirmesi açısından hasta ve kontrol grubunda çalışılan serum, saç, lökosit çinko değerleri arasında aktif - inaktif dönem, aktif - kontrol, inaktif - kontrol arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar olgularımızda çinko eksikliği olmadığını göstermektedir.
5. Belki de olgu sayısının az olması nedeniyle, ARA ve RKH'da çinko ve hücresel immünite arasında bir ilişki gösterilememiştir.

ÖZET

ARA, AGBHS infeksiyonlarını takiben ortaya çıkan, tekrarlama eğilimi gösteren; eklem, kalp, santral sinir sistemi ve derinin tutulumuyla karakterize multisitemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Gerek mortalite gerekse morbidite açısından önemli sonuçları olan ARA' nın etyopatogenezi henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Etyopatogeneizde konağın immünolojik özellikleri dikkat çekmiş ve azalmış hücrel immün yanıt çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çinkonun immünite üzerine olan etkileri uzun yıllardır bilinen diğer bir gerçektir. Bu iki gerçek arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için Romatizmal Kardit tablosuyla başvuran 10 ARA'lı olgu ile yaş olarak uyumlu 10 sağlıklı kontrol hücrel immünite (kalitatif-kantitatif) ve çinko durumu yönünden test edildi.

ARA'lı olgularda başvuru anında yani aktif dönemde ve klinik ve laboratuvar olarak tam düzelmenin olduğu inaktif dönemde ve sağlıklı kontrollerde hücrel immünite ve çinko durumu test edildi. Çalışmaya alınan 10 olgunun aktif dönemdeki TL sayısı ortalama $3022 \pm 1308/\text{mm}^3$, inaktif dönemde $3271 \pm 978/\text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde ise $3589 \pm 557/\text{mm}^3$ idi. CD3^+ hücre sayısı aktif dönemde ortalama $2008 \pm 1011/\text{mm}^3$, inaktif dönemde $2277 \pm 722/\text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde ise $2371 \pm 360/\text{mm}^3$ idi. CD4^+ hücre sayısı, aktif dönemde ortalama $935 \pm 497/\text{mm}^3$, inaktif dönemde $1225 \pm 350/\text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde ise $1245 \pm 230/\text{mm}^3$ idi. CD8^+ hücre sayısı aktif dönemde ortalama $744 \pm 438/\text{mm}^3$, inaktif dönemde $958 \pm 502/\text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde ise $964 \pm 223/\text{mm}^3$ idi. CD19^+ hücre sayısı, aktif dönemde ortalama $531 \pm 348/\text{mm}^3$, inaktif dönemde $473 \pm 438/\text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde ise $598 \pm 168/\text{mm}^3$ idi. CD56^+ hücre sayısı aktif dönemde ortalama $364 \pm 222/\text{mm}^3$, inaktif dönemde $374 \pm 163/\text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde ise $548 \pm 243/\text{mm}^3$ idi. $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ değerleri ortalama 1.40 ± 0.50 , inaktif dönemde 1.43 ± 0.49 , sağlıklı kontrollerde 1.34 ± 0.32 saptandı. TL ve lenfosit subgruplarının sayı ve yüzde değerlendirilmesinde aktif-inaktif, aktif-kontrol, inaktif-kontrol arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

PPD deri testine aktif dönemde 10 hastanın 5 tanesi (5/10), inaktif dönemde ise 9 hastanın 6 tanesi (6/9), PHA deri testine aktif dönemde 10 hastanın 6 tanesi (6/10), inaktif dönemde ise 9 hastanın tümü (9/9), Candida deri testine ise aktif dönemde 10 hastanın 5 tanesi (5/10), inaktif dönemde ise 9 hastanın tümü (9/9) (+) cevap vermiştir. Bu sonuçlar özellikle aktif dönemde kalitatif hücrel immün yanıtın kısmen deprese olduğunu düşündürmektedir.

Aktif dönemde serum çinko düzeyleri ortalama $89.0 \pm 21.0 \mu\text{g}/\text{dl}$, inaktif dönemde $91.3 \pm 22.8 \mu\text{g}/\text{dl}$, sağlıklı kontrollerde $94.4 \pm 14.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ saptandı. Aktif dönemde saç çinko düzeyleri ortalama $136.2 \pm 53.7 \mu\text{g}/\text{g}$, inaktif dönemde $162.8 \pm 53.7 \mu\text{g}/\text{g}$, sağlıklı kontrollerde $162.6 \pm 73.7 \mu\text{g}/\text{g}$ saptandı. Aktif dönemdeki lökosit çinko düzeyi ortalama $81.8 + 85.8 \mu\text{g}/10^9$ lökosit, inaktif dönemde $36.44 + 18.9 \mu\text{g}/10^9$ lökosit, sağlıklı kontrollerde $58.0 + 64.9 \mu\text{g}/10^9$ lökosit saptandı. Çinko değerlendirmesi açısından, aktif-inaktif, aktif-kontrol, inaktif-kontrol ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Bu da olgularımızda Çinko eksikliği olmadığını bir göstergesidir.

Bu çalışmada ARA ve RKH'da bir eser element olan çinkonun organizmanın çeşitli kompartmanlarındaki düzeyinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hücrel immünite yönünden ise olgular tek tek değerlendirildiğinde bazı parametrelerde normal değerlere göre farklılıklar saptanmasına karşın sonuçlar topluca değerlendirildiğinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak olgu sayımızın az olması nedeniyle bu konuda kesin bir kanaata varılamamıştır. Konunun daha geniş serilerde ve daha kapsamlı çalışılmasıyla daha somut sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Adams HF, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA. Moss Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Williams Wilkins CO, 4th edition, Baltimore 1989,692-704
2. Fyler DC. Nadas' Pediatric Cardiology, Henley and Bellfus Inc., Philadelphia 1992,305-17
3. Taranta A, Markowitz M. Rheumatic Fever A Guide to its Recognition, Prevention and Cure, MTP Press Limited, Boston 1981
4. Berhman RE. Nelson Textbook of Pediatrics, WB Saunders Company, 14th edition, Philadelphia 1992,640-46
5. Rudolph AM. Rudolph Textbook of Pediatrics, Appleton Lange, 19th edition, Connecticut 1991,492-95
6. Akut Eklem Romatizması ve Romatizmal Kalp Hastalığı Dünya Sağlık Örgütü(WHO) Çalışma Grubu Raporu, Teknik Rapor Serisi 764, Cenevre, 1988
7. Sapru RP, Ganguly NK, Sharma S, Chandani RE, Gupta AK. Cellular reaction to group A beta-hemolytic streptococcal membrane antigen and its relation to complement levels in patients with rheumatic heart disease. Br J Med 1977,2:422-4
8. Reddy KS, Narula J, Bhatia R, Shaliendri K, Koicha M, Taneje V, Jhingan B, Pothineni RB, Malaviya AN, Mehra NK, Vaidya MC, Tandon R, Bhatia ML. Immunologic and Immunogenetic

Studies in Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Indian J Pediatr 1990,57:693-700

9. Bahr GM, Yousof AM, Behbehani K, Majeed HA, Sakkalah S, Souan K, Jarred I, Geoffery C, Alouf JE. Antibody levels and in vitro lymphoproliferative responses to streptococcus pyogenes erythrogenic toxin A and mitogen of patients with rheumatic fever J Clin Microbiol 1991, 29:1789-94

10. Pekarek RS, Sanstead HH, Jacob RA, Barcome DF. Abnormal cellular immun responses during acquired zinc deficiency Am J Clin Nutr 1979, 32:1466-71

11. Allen JI, Kay NE, Mc Clain CJ. Severe zinc deficiency in humans: Association with a reversible T lymphocyte dysfunction Ann Intern Med 1981, 95:154-7

12. Prasad AS, Fitzgerald JT, Hess JW, Kaplan J, Pelen F, Dardanne M. Zinc deficiency in Elderly Patients. Nutrition 1993,9:218-24

13. Gupta RK, Bhattacharya SK, Sundar S, Kumar K, Kachhawaha JS, Sen PC. A correlative study of serum zinc and invivo cell mediated immun status in Rheumatic Heart Disease Acta Cardiol 1992,47:297-304

14. Govindaraju V, Prabhudev N, Gurappa M, Jawali VS, Chandrasekhara PM, Manjunath CN. Zinc in Rheumatic Heart Valves. J Assoc Physicians India 1993,41:653-4

15. Vallee BL, Falchuk KH. The Biochemical Basis of Zinc Physiology. *Physiological Reviews* 1993, 73:79-118
16. Markowitz M, Kaplan EL. Reappearance of rheumatic fever *Adv Pediatr* 1989,36:39-65
17. Kaplan EL, Markowitz M. The fall and rise of rheumatic fever in the United States. *Int J Cardiol* 1988,21:3-10
18. Ruttenberg HD. Acute rheumatic fever in the 1980s *Pediatrician* 1986,13:180-8
19. Bilgiç A. Romatizmanın doğal gidişi ve profilaksinin önemi XXXIX. Milli Pediatri Kongresi, Seminer Kitabı, S:155-158
20. İmamoğlu A. Ankara ilkokul çocuklarında romatizmal kalp hastalığı sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1975,28:3-29
21. Gibofsky A, Williams RC, Zabriskie JB. Immunologic aspects of acute rheumatic fever *Bailliere's Clinical Immunology and Allergy* 1987, 1:577-89
22. Zabriskie JB. Rheumatic Fever: the interplay between host, genetics and microbe. *Circulation* 1985, 71:1077-86
23. Maharaj B, Hammond MG, Appadoo B, Leary WP, Pudifin DJ. HLA-A, B, DR, DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease *Circulation* 1987, 76:259-61
24. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyt class II antigens with rheumatic

fever or rheumatic heart disease in Brazilian population. *Circulation* 1991,83:1995-8

25. Taneja V, Mehra NK, Reddy KS, Narula J, Tandon R, Vaidya MC, Bhatia ML. HLA-DR/DQ antigens and reactivity to B cell alloantigen D8/17 in Indian Patients with rheumatic heart disease. *Circulation* 1989, 80:335-40

26. Özkan M, Çarın M, Sönmez G, Şenocak M, Özdemir M, Yakut C. HLA Antigens in Turkish Race with Rheumatic Heart Disease. *Circulation* 1993, 87:1974-78

27. Ayoub EM, Barret DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class II histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986, 77:2019-26

28. Ertuğ MH. HLA-DR antigens in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Br J Rheumatol* 1993, 32:347-8

29. Feldman BM, Zabriskie JB, Silverman ED, Laxer RM. Diagnostic use of B-cell alloantigen D8/B17 in rheumatic chorea. *J Pediatr* 1993, 123:84-86

30. Patarrayo ME. Association of a B-cell alloantigen with a susceptibility to rheumatic fever. *Nature* 1979, 278:173-4

31. Naik S, Jambotkar S, Kamat JR, Joshi MK, Kandoth PW, Kinare SG. Polymorphonuclear leucocyte functions in patients with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Clin Lab Immunol* 1987, 24:189-92

32. Ertuğ H, Yeğin O, Ünal S, Gür Güven A. Akut eklem romatizmasında nötrofil, monosit ve lenfosit kemotaksisi. *Doğal Tr J Med Sciences* 1990, 14:208-14
33. Ertuğ H, Arman M, Yeğin O. Neutrophil, monocyte and lymphocyte locomotion in rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *Turk J Pediatr* 1990, 32:73-8
34. Zedan MM, el-Shennaway FA, Abou-Bakr HM, al-Basousy AM. Interleukin-2 in relation to T cell subpopulations in rheumatic heart disease *Arch Dis Child* 1992, 67:1373-5
35. Hacket SP, Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome: synthesis of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 by monocytes stimulated with Pyrogenic Exotoxin A and Streptolysin O. *J Infec Dis* 1992, 165:879-85
36. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL : Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Robbins Pathologic Basis of Diseases* WB Saunders 4th edition, Philadelphia 1989,629-33
37. Gordon EF, Gordon RC, Passal DB. Zinc metabolism:Basic, clinical, and behavioral aspects *J Pediatr* 1981,99:341-49
38. Good RA, Lorenz E. Nutrition and cellular immunity. *Int J Immunopharmacol* 1992,14:361-6
39. Chandra RK. Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious diseases in humans and rodents. *J Nutr* 1992,122:754-7

40. Prasad AS, Miale V, Farid Z, Sanstead H, Schulert AA. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, heptosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963, 61:537
41. Say B, Özsoylu Ş, Berkel AI. Geophagia associated with iron deficiency anemia, heptosplenomegaly, hypogonadism and dwarfism (A syndrome probably associated with zinc deficiency) *Clin Ped* 1969, 8:661
42. Çavdar AO, Arcasoy A. Hematologic and biochemical studies of Turkish Children with pica. *Clin Ped* 1972, 11:215
43. Sanstead H. Zinc Deficiency :A public Health Problem ? *Am J Dis Child* 1991,145:853-9
44. Fontana A, Bodmer S, Frei K. Interleukin -1 Schweiz Med Wochenschr 1985, 115:1424-8
45. Cousins RJ, Leinart AS. Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin -1. *FASEB J* 1988, 2:2884-90
46. Bui LM, Dressendorfer RH, Keen CL, Summary JJ, Dubick MA. Zinc status and interleukin-1 beta induced alterations in mineral metabolism in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994, 206:438-44
47. Klassing KC. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J Nutr* 1988, 118:1436-46

48. Miller GG, Strittmatter WJ. Identification of human T cells that require zinc for growth. *Scand J Immunol* 1992,36:269-77
49. Fraker PJ, Haas SM, Luecke RW. Effect of zinc deficiency on the immun response of the young adult A/J mouse. *J Nutr* 1977, 107:1889
50. Golden MHN, Golden BE, Harland PSEG, Jackson AA. Zinc and immunocompetence in protein-energy malnutrition. *Lancet* 1978, 1:1226
51. Fernandes G, Nair M, Once K, Tanaka T, Floyd R, Good RA. Impairment of cell-mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. *Immunology* 1979, 76:457
52. Kruse JD. The significance of zinc for humoral and cellular immunity *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989,3:1-8
53. Maleva I, Rodriguez J, Araujo Z, Rojas I. Effect of zinc on the proliferative response of human lymphocytes mechanism of its mitogenic action. *Immunopharmacology* 1990,20:1-10.
54. Singh KP, Zaidi SI, Raussidin S, Saxena AK, Murthy RC, Ray PK. Effect of zinc on immune functions and host resistance against infection and tumor challenge. *Immunopharmacol-Immunotoxicol* 1992, 14:813-40
55. Duchateau J, Delepese G, Vriens R, et al. Beneficial effects of oral zinc supplementantation on the immun response of old people. *Am J Med* 1981,70:1001

56. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer GJ, Bach JF, Dardenne M. Serum Thymulin in human zinc deficiency. *J Clin Invest* 1988, 82:1202-1210
57. Dowd PS, Kelleher J, Guillou PJ. T lymphocyte subsets and interleukin -2 production in zinc deficient rats. *Br J Nutr* 1986, 55:59-69
58. Tanaka Y, Shiozawa S, Morimoto I, Fujita T. Role of the zinc in interleukin 2(IL-2)-mediated T cell activation. *Scand J Immunol* 1990, 31:547-52
59. Sherman AR. Zinc, copper, and iron nutrition and immunity. *J Nutr* 1992, 122:604-9
60. Çakmak İ, Kalaycı M, Yılmaz A, Ekiz H. Türkiye'de Toprak ve Bitkilerde Çinko Noksanlığı. XXXIX. Milli Pediatri Kongre Özet kitabı 1995,91-92
61. Erkeller-Yüksel FM, Deneys V, Yüksel B, Lydyard P, De Bruyere M et al. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1992, 120:216-21
62. Immunologic Disorders In Infants And Children. Edit by Stiehm ER. WB Saunders Company, 3rd edition, Philadelphia 1989,p:171
63. Sturaro A, Parvoli G, Doretta L, Allegri G, Costa C. The influence of color, age and sex on the content of zinc, copper,

nickel, manganese and lead in human hair. *Biological Trace Element Research* 1994,40:1-8.

64. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood *Scand. J Clin Lab Invest* 1968, 21(suppl) 97:77

65. Bhatia R, Narula J, Reedy KS, Koicha M, Malaviya AN, Pothineni RB, Tandon R. Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Cardiol* 1989, 12(1):34-8

66. Morris K, Mohan C, Wahi PL, Anand IS, Ganguly NK. Increased in activated T cells and reduction in supressor /cytotoxic T cells in acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease a longitudinal study. *J Infect Dis* 1993,167:979-83