

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

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA PLAZMADA  
MİKRORNA PROFİLLEMESİ (MİR- 101, MİR-1183 VE MİR-1299)**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ECE KAYAALP**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES**

**DENİZLİ - 2018**

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

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA PLAZMADA  
MİKRORNA PROFİLLEMESİ (MİR- 101, MİR-1183 VE MİR-1299)**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ECE KAYAALP**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES**

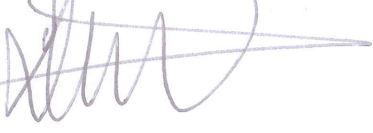
Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 21.09.2017 tarih ve 2017TIPF016 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2018**

Prof.Dr.Dolunay GÜRSES danışmanlığında Dr.Ece KAYAALP tarafından yapılan "Akut Romatizmal Ateşli Hastalarda Plazmada Mikrorna Profillemesi (Mir-101, Mir-1183 Ve Mir-1299)" başlıklı tez çalışması 27/11/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

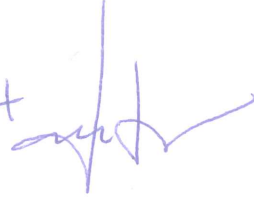
BAŞKAN

Prof. Dr. Dolunay Gürses



ÜYE

Prof. Dr. Ertürk Levent



ÜYE

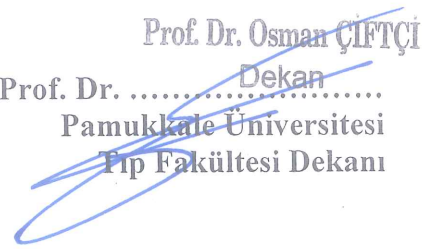
Doc. Dr. Bayram ÖZHAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 05/12/2018

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

Prof. Dr. ....  
Dekan  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı



## TEŞEKKÜR

Bu tezin yazımı sırasında bana tüm özverisi ve sabrıyla yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e,

Dört yıldır üzerimde sonsuz emeği olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL, Prof. Dr. Özmert ÖZDEMİR, Doç. Dr. Bayram ÖZHAN, Doç. Dr. Meltem POLAT ve tüm hocalarıma,

Sevgili Uzm. Dr. Ceren ÇIRALI, Uzm. Dr. Gülçin OTAR YENER, Uzm. Dr. Taner ATILGAN'a, tezin her aşamasında emeğini esirgemeyen Hande ŐENOL'a ve Samet TÜREL'e,

Teşrifleriyle bizi onurlandıran Prof. Dr. A. Ruhi ÖZYÜREK ve Prof. Dr. Ertürk LEVENT'e,

Çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Son olarak her zaman yanımda olan aileme

Ve hasreti uykularda anneciğime....

Sonsuz saygı ve teşekkürler

Dr. Ece KAYAALP

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IX
TABLolar DİZİNİ .....	X
ÖZET .....	XII
İNGİLİZCE ÖZET .....	XIV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
AKUT ROMATİZMAL ATEŞ .....	2
Tarihçe .....	2
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji ve patogenezi.....	6
Klinik bulgular.....	10
Ayırıcı tanı.....	17
Tedavi.....	18
Prognoz.....	22
MİKRORNALAR .....	22
MikroRNA sentezi.....	22
Protein sentezinin baskılanması.....	23
MiR-101.....	23
MiR-1183 ve miR-1299.....	24
MikroRNA'lar ve enfeksiyöz hastalıklar.....	25
MikroRNA'lar ve otoimmün hastalıklar.....	26
MikroRNA'lar ve kalp.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	58

<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>71</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>75</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AAA</b>	:Ailesel Akdeniz Ateşi
<b>AIDS</b>	:Edinsel immün yetmezlik sendromu
<b>ARA</b>	:Akut Romatizmal Ateş
<b>ASO</b>	:Anti streptolizin-O
<b>Ao</b>	:Aort
<b>AUC</b>	:Eğri altında kalan alan
<b>AV</b>	:Atriyoventriküler
<b>AVSD</b>	:Atriyoventriküler septal defekt
<b>AY</b>	:Aort yetmezliği
<b>CRP</b>	:C-reaktif protein
<b>EDTA</b>	:Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EKG</b>	:Elektrokardiyografi
<b>ESH</b>	:Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>GABHS</b>	:A grubu beta hemolitik streptokok
<b>HLA</b>	:İnsan lökosit antijeni
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>IVS</b>	:İnterventriküler septum
<b>İM</b>	:İntramusküler
<b>İVİG</b>	:İntravenöz immunglobulin
<b>JRA</b>	:Juvenil romatoid artrit
<b>KKY</b>	:Konjestif kalp yetersizliği
<b>LA</b>	:Sol atriyum
<b>LV</b>	:Sol ventrikül
<b>LVAD</b>	:Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
<b>LVEF</b>	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>LVFS</b>	:Sol ventrikül kısalma fraksiyonu
<b>MHC</b>	:Majör doku uygunluk kompleksi
<b>miRNA</b>	:MikroRNA
<b>MS</b>	:Mitral stenoz
<b>MY</b>	:Mitral yetmezlik
<b>NSAİ</b>	:Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

<b>PANDAS</b>	:Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar
<b>PSRA</b>	:Poststreptokoksik Reaktif Artrit
<b>RA</b>	:Romatoid artrit
<b>RKH</b>	:Romatizmal kalp hastalığı
<b>SLE</b>	:Sistemik lupus eritematozus
<b>SVT</b>	:Supraventriküler taşikardi
<b>Th</b>	:Yardımcı T hücre
<b>TLR</b>	:Toll like reseptör
<b>TNF</b>	:Tümör nekroz faktör
<b>VCAM</b>	:Damarsal hücre adezyon molekülü
<b>VKi</b>	:Vücut kitle indeksi
<b>VSD</b>	:Ventriküler septal defekt
<b>VT</b>	:Ventriküler taşikardi
<b>ΔCT</b>	:Delta Ct



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1 Streptokokların hücre içi ve hücre dışı ürünleri .....	7
Şekil 2 ARA ve kontrol grubunun miR-101 ekspresyonları .....	42
Şekil 3 ARA ve kontrol grubunun miR-1183 ekspresyonları.....	42
Şekil 4 ARA ve kontrol grubunun miR-1299 ekspresyonları.....	43
Şekil 5 ARA artrit, kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	46
Şekil 6 Akut atak sırasında karditin ağırlığına göre grupların miRNA ekspresyonları.....	49
Şekil 7 ARA orta-ağır karditli hasta grubunun miRNA ekspresyonları .	52
Şekil 8 MiR-101'in ARA için ROC eğrisi .....	53
Şekil 9 MiR-1183'ün ARA için ROC eğrisi .....	53
Şekil 10 RKH gelişen ve gelişmeyen grupta miRNA ekspresyonları.....	54
Şekil 11 MiR-101'in RKH için ROC eğrisi.....	56
Şekil 12 MiR-101'in RKH için ROC eğrisi .....	57

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> 2015 yılında güncellenen Jones kriterleri .....	11
<b>Tablo 2</b> Romatizmal valvulitin morfolojik bulguları .....	14
<b>Tablo 3</b> ARA ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar .....	17
<b>Tablo 4</b> Yatak istirahati ve ev istirahati için öneriler .....	18
<b>Tablo 5</b> Primer profilakside kullanılan antibiyotikler .....	19
<b>Tablo 6</b> Sekonder profilakside kullanılan antibiyotikler .....	20
<b>Tablo 7</b> Reverse Transkripsiyonda kullanılan malzemeler .....	34
<b>Tablo 8</b> Real time PCR’da kullanılan malzemeler.....	35
<b>Tablo 9</b> Isı döngüleri .....	36
<b>Tablo 10</b> Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik veriler.....	37
<b>Tablo 11</b> İzole artrit ve kardit grubuna ait demografik veriler.....	38
<b>Tablo 12</b> Akut atak sırasında karditin ağırlığına göre grupların demografik verileri.....	38
<b>Tablo 13</b> RKH gelişen ve kontrol gruplarına ait demografik veriler.....	39
<b>Tablo 14</b> RKH ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları.....	40
<b>Tablo 15</b> Çalışma ve kontrol gruplarında miRNA ekspresyon yüzdeleri...	41
<b>Tablo 16</b> ARA ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	41
<b>Tablo 17</b> Ailesinde ARA öyküsü olan ve olmayan hastaların miRNA ekspresyonları.....	44
<b>Tablo 18</b> Ailesinde ARA öyküsü olan hasta grubu ile kontrol grubunun miRNA ekspresyonları .....	44
<b>Tablo 19</b> Ailesinde ARA öyküsü olmayan hasta grubu ile kontrol grubunun miRNA ekspresyonları.....	44
<b>Tablo 20</b> Ailesinde ARA öyküsü olan ve olmayan hasta grubunun miRNA ekspresyonları.....	45
<b>Tablo 21</b> ARA artrit, kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	45

<b>Tablo 22</b>	ARA artrit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	47
<b>Tablo 23</b>	ARA kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	47
<b>Tablo 24</b>	Akut atak sırasında karditin ağırlığına göre grupların miRNA ekspresyonları.....	48
<b>Tablo 25</b>	ARA hafif kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	49
<b>Tablo 26</b>	ARA orta kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	50
<b>Tablo 27</b>	ARA ağır kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları.....	51
<b>Tablo 28</b>	ARA orta-ağır karditli hasta grubunun miRNA ekspresyonları.....	52
<b>Tablo 29</b>	RKH gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda miRNA ekspresyonları.....	54
<b>Tablo 30</b>	Akut atakta kardit olup, RKH gelişmeyen hasta grubunun miRNA ekspresyonları.....	55
<b>Tablo 31</b>	RKH gelişen hasta grubunun ve kontrol grubunun miRNA ekspresyonları.....	55
<b>Tablo 32</b>	RKH gelişen ve gelişmeyen hasta grubunun miRNA ekspresyonları.....	56

## ÖZET

### **Akut romatizmal ateşli hastalarda plazmada mikroRNA profillemesi (miR-101, miR-1183 ve miR-1299)**

Dr. Ece Kayaalp

Akut Romatizmal Ateş (ARA); genetik yatkınlığı olan bireylerde, romatizmal kalp hastalığına (RKH) yol açabilen enflamatuvar bir hastalıktır. MikroRNA'lar (miRNA) protein sentezini düzenleyen küçük RNA molekülleridir ve çok sayıda hastalığın patogeneğinde tanımlanmışlardır. Çalışmamızda; ARA ve RKH patogeneğinde miRNA'ların rolünün araştırılması amaçlandı.

Çalışmamız, ARA geçiren 69 çocuk ile 27 sağlıklı çocuk üzerinde kesitsel olarak yapıldı. Tüm çocukların ARA atağı sırasındaki bulguları kaydedilerek; izole artrit ve kardit varlığı ile karditin ağırlığı değerlendirildi. Çalışmaya alınan çocuklar, son kontrolde RKH açısından ekokardiyografi ile değerlendirildi. Periferik kandan miR-101, miR-1183 ve miR-1299 izolasyonu için kan örnekleri alındı. MiRNA ekspresyonları "Real-Time PCR" yöntemiyle çalışıldı.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). MiR-101 ve miR-1183 ekspresyonları ARA geçiren çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak 4,5 kat azalmıştı ( $p<0,05$ ). Hastaların 9'unun (%13) ailesinde ARA öyküsü vardı. Aile öyküsü olan hastalarda miR-1183 ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p<0,05$ ).

Akut ARA atağı sırasında hastaların; 15'inde (%21,7) izole artrit, 54'ünde (%78,2) kardit mevcuttu. İzole artriti olan çocuklar ile kontrol grubu arasında miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları açısından farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kardit grubunda miR-1183 ekspresyonu kontrol grubuna göre belirgin azalmıştı ( $p<0,05$ ). ARA akut atakta karditi olan çocukların; 17'si hafif kardit (%31,5), 21'i orta kardit (%38,9), ve 16'sı ağır kardit (%29,6) bulgularına sahipti. Orta-ağır kardit grubunda miR-101 ekspresyonu, sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak azalmış saptandı ( $p<0,05$ ). Akut atak sırasında karditi olan çocukların %66,7'sinde RKH geliştiği görüldü. RKH gelişen çocuklarda miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları sağlıklı çocuklara göre azalmış olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). MiR-101 ve miR-1183'ün; ARA ve RKH tanısında kullanılabilecek birer biyomarker olarak performansları ROC analizi ile değerlendirildi. Bu miRNA'ların ARA tanısı için AUC (eğri altında kalan alan)

değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

Sonuçlarımız ARA ve RKH patogeneğinde mir-101 ve miR-1183'ün rollerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha geniş serilerde ve daha farklı MiRNA' ları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut Romatizmal Ateş, mikroRNA, romatizmal kardit

## SUMMARY

### **Plasma microRNA profiling of patients with acute rheumatic fever (miR-101, miR-1183 and miR-1299)**

Dr. Ece Kayaalp

Acute Rheumatic Fever (ARF) is an inflammatory disease that can lead to rheumatic heart disease (RHD) in individuals with a genetic predisposition. MicroRNAs (miRNAs) are small RNA molecules that regulate protein synthesis, and they are also identified in the pathogenesis of many diseases. In our study, it was aimed to investigate the role of miRNAs in the pathogenesis of ARF and RHD.

Our study was conducted cross-sectionally on 69 children suffering from ARF and 27 children that were healthy. The findings of all children during the ARF attack were recorded; the presence of isolated arthritis and carditis, and the severity of the carditis were evaluated. The children who were included in the study were evaluated by echocardiography in terms of RHD at the last control. Blood samples were obtained for isolation of miR-101, miR-1183, and miR-1299 from peripheral blood. The miRNA expressions were studied with "*Real-Time PCR*" method.

There were no differences in terms of age and gender between groups ( $p>0,05$ ). MiR-101 and miR-1183 expressions had significantly decreased 4,5 times in children with ARF in comparison with healthy children ( $p<0,05$ ). 9 of the patients (13%) had a history of ARF in the family. The miR-1183 expression was significantly decreased in patients with a family history compared to the control group ( $p<0,05$ ).

During acute ARF attack, 15 (21,7%) of the patients had isolated arthritis and 54 (78,2%) of them had carditis. No differences were detected between children with isolated arthritis and the control group in terms of miR-101, miR-1183, and miR-1299 expressions ( $p>0,05$ ). The expression of miR-1183 was significantly decreased in the carditis group compared to the control group ( $p<0,05$ ). During acute ARF attack in children with carditis; 17 of them had mild carditis (31,5%), 21 of them had moderate carditis (38,9%), and 16 of them had severe carditis (29,6%) symptoms. The expression of miR-101 was found to have decreased significantly in the medium-heavy carditis group in comparison with healthy children ( $p<0,05$ ). RHD

was observed to develop in 66,7% of the children with carditis during an acute attack. Although miR-101, miR-1183, and miR-1299 expressions were decreased in children who developed RHD in comparison with healthy children, the difference was not statistically significant ( $p>0,05$ ). The performances of miR-101 and miR-1183 as possible biomarkers to be used in the diagnosis of ARF and RHD were evaluated by ROC analysis. The AUC (area under the curve) value of these two miRNAs for the diagnosis of ARF was found to be statistically significant ( $p<0,05$ ).

Our results suggest that miR-101 and miR-1183 may have roles in the pathogenesis of ARF and RHD. However, further studies with larger series and involving other varieties of miRNAs are needed on this subject.

Key words: Acute Rheumatic Fever, microRNA, rheumatic carditis

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokoklarla (GABHS) oluşan üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen ve çok sayıda sistemi etkileyen bir hastalıktır (1). ARA iyi tedavi edilmediğinde veya düzenli profilaksi uygulanmadığında, zamanla romatizmal kalp hastalığı (RKH) gelişebilir. RKH, gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve genç erişkinlerde doğumsal olmayan kalp hastalıklarının en sık nedenidir (1-3).

Akut Romatizmal Ateş ve romatizmal kalp hastalığı patogeneğinde; geçirilmiş A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu, genetik faktörler, immünite ve enflamasyon yer almaktadır (1). Literatürde ARA ve RKH ile genetik faktörler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (4-7).

MikroRNA (miRNA)'lar tek iplikçikli RNA molekülleridir ve hedef genin mRNA'sına etki ederek gen ekspresyonunu baskırlarlar (8). MiRNA'ların romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozis (SLE), ankilozan spondilit, diyabet gibi otoimmün hastalık ve çeşitli enfeksiyöz hastalıkların patogeneğinde rolleri olduğu bildirilmiştir (9-19). Kalbin gelişimi ve fonksiyonlarının sağlanması için önemli oldukları (20); birçok kardiyovasküler hastalıkla da ilişkili oldukları gösterilmiştir (21-24). MiRNA'ların plazmadan değerlendirilmesi, hastalıkların tanısında biyomarker olarak kullanılabileceği fikrini doğurmuştur (25).

Akut Romatizmal Ateş patogeneğinde immüntenin ve enflamasyonun yer alması; miRNA'ların da otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynadıklarının bilinmesi nedeniyle, çalışmamızda ARA patogeneğinde miRNA'ların rolünün, RKH gelişimi ile ilişkisinin ve bu hastalıkların tanısında biyomarker olarak değerinin araştırılması amaçlandı. Literatürde RKH'da miRNA ekspresyonlarının değerlendirildiği sadece dört çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda farklı miRNA ekspresyonları değerlendirilmiştir (26-29). Çalışmamızda; enflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabilecekleri düşünülen miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının ARA ve RKH'daki rolü araştırıldı.



## GENEL BİLGİLER

### AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Akut Romatizmal Ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokoklarla (GABHS) oluşan üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan; eklemleri, kalbi, santral sinir sistemini tutan ve tekrarlayan nitelikte bir hastalıktır. ARA ve romatizmal kalp hastalığı (RKH), gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalıklarının en önemli sebebidir (1-3).

#### TARİHÇE

ARA kliniği 1500'lü yıllardan beri bilinmektedir. Laseque tarafından 1884 yılında "*ARA eklemleri yalar, kalbi ısıtır*" şeklinde ifade edilmiş; Cheadle tarafından 1889 yılında ise, "*tonsillitten kardite*" şeklinde kliniği tanımlanmıştır. Lancefield'in çalışmaları ile 1930 yılında streptokokların subgrupları belirlenmiş ve penisilinin 1940 yılında bulunması ile etkin korunma sağlanmıştır. Ardından Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de dönemsel epidemik artışlarda ve Fransa'daki sporadik olgularda streptokoklara ait spesifik romatojenik tipler belirlenmiştir. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra, Hindistan ve diğer gelişmekte olan ülkelerde RKH prevalansı giderek artmıştır. ABD'de antibiyotiklerin zor elde edilebildiği 1950'li yıllarda 15.000 insanın ARA sebebiyle öldüğü bildirilmiştir. Son 50 yıl içinde ABD ve Batı Avrupa ülkelerinde ARA insidansında belirgin bir azalma görülse de tam olarak eradike edilememiştir (1,30-33).

ARA tanısı için Jones kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler ilk olarak T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. İlk tanımlandığında majör kriterler; klinik kardit (kardiyomegali, belirgin üfürüm varlığı), artralji, kore, subkutan nodüller, rekürren romatizmal ateş olarak; minör kriterler ise; ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, döküntü, burun kanaması, akciğer bulguları ve laboratuvar bulguları (lökositoz, sedim yüksekliği, mikrositer anemi) olarak belirlenmiştir (34). Ardından 1956 yılındaki güncelleme ile artralji, gereksiz yere fazla tanı koyulmasından kaçınmak amacıyla majör kriterlerden çıkarılmıştır (35). Jones kriterleri sırasıyla 1965, 1984 ve 1992 yıllarında Amerikan Kalp Birliği tarafından yeniden güncellenmiştir (36-38). Dünya Sağlık Örgütü tarafından da 2002 yılında düzenlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılındaki düzenlemesi ile; tekrarlayan ARA ataklarının tanısı için gerekli şartlar azaltılmıştır (39).

Son yıllarda ekokardiyografinin dünyada yaygın olarak kullanılması ile klinik bulgular olmadan ekokardiyografi ile saptanan subklinik (sessiz) kardit sayısında artış gözlenmiştir (40). Ek olarak; ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak antienflamatuvar ilaçların kullanımının, artritin klinik seyrini değiştirdiği ve tanıyı zorlaştırdığı bildirilmiştir (41,42). Yapılan çalışmalar (41,42), aseptik monoartritin yüksek riskli topluluklarda ARA için önemli bir bulgu olabileceğini desteklemiştir. Diğer taraftan; aynı coğrafi bölgede ARA insidansında farklılıklar olduğuna dair kanıtlar da bulunmuştur (43,44). Bu sebepler göz önüne alınarak; Jones Kriterleri Amerikan Kalp Birliği tarafından 2015 yılında yeniden güncellenmiştir. Son güncelleme ile; düşük insidanslı topluluklarda aşırı tanıdan kaçınmak ve yüksek insidanslı topluluklarda ise, tanı atlama olasılığını en aza indirmek amacıyla Avustralya ve Yeni Zelanda Kalp Birlikleri'nin kılavuzlarına benzer şekilde orta-yüksek riskli ve düşük riskli topluluklarda farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Okul çağı çocuklarında ARA insidansının  $\leq 2/100.000$  ve RKH prevalansının tüm yaş gruplarında  $\leq 1/1000$  olduğu topluluklar düşük riskli olarak kabul edilirken; diğer topluluklar orta-yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Güvenilir epidemiyolojik verilerin olmadığı topluluklarda da orta-yüksek riskli topluluklardaki tanı ölçütlerinin kullanılması önerilmiştir. Sessiz kardit, her iki toplulukta da major tanı kriterlerine eklenirken, aseptik monoartrit orta-yüksek riskli topluluklarda poliartritin yanında major kriterlere eklenmiştir (45).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Akut Romatizmal Ateş, gelişmekte olan bölgelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 470.000 yeni ARA olgusu görülmektedir. Her yaşta görülebilen bir hastalık olmakla birlikte; sıklıkla 5 ile 15 yaşları arasındaki çocukları etkilemektedir. Cinsiyet farkı gözetmemekle birlikte; çoğunlukla kış ve ilkbahar aylarında görülmektedir (1).

ARA insidansı her ne kadar Avrupa ve Kuzey Amerika'da son 4-6 dekada azalmış olsa da dünya nüfusunun büyük kısmını oluşturan gelişmekte olan ülkeler gibi dezavantajlı toplumlarda kardiyovasküler morbitidenin en önemli sebebi olarak halen yerini korumaktadır (1,2,45). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansı için 0,5-3/100.000 arasında (İsviçre'de 0,1/100.000, Yunanistan'da 0,95/100.000, İtalya'da 3,2-4,7/100.000 ABD'de 3,7/100.000) rakamlar bildirilirken; gelişmekte olan

bölgelerde insidansın 20-200/100.000 arasında (Pasifik adalarında 374/100.000, Güney Asya'da 54/100.000, Çin'de 24/100.000, Latin Amerika'da 20/100.000) olduğu bildirilmiştir (46,47). Tüm dünyada ARA insidansı ortalama 19/100.000 olarak bildirilmektedir (48).

Her ne kadar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklı insidanslar bildirilse de aynı coğrafi bölgedeki farklı ırklarda da farklı insidanslar bildirilmektedir (43,44,46,47). Avustralya yerli halkı dünyadaki en yüksek ARA insidansına sahipken (228-380/100.000); yerli olmayan Avustralya halkında bu oran Kuzey Amerika ve Avrupa ile benzer düzeydedir (0,9-1/100.000) (44). Bu durum etnik farklılıkların genetik yatkınlıktaki rolünü desteklemektedir.

Romatizmal kalp hastalığı gelişmekte olan ülkelerde görülen en sık kalp hastalığıdır. Son 20 yılda ARA insidansında görülen azalmaya rağmen RKH prevalansında artış olduğu bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı verilerinde tüm dünyada 15,6 milyon romatizmal kalp hastası olduğu bildirilirken; "Global Burden Disease" tarafından yapılan 1990-2013 yılları arasını içeren değerlendirmede dünyada 32,9 milyon romatizmal kalp hastası olduğu bildirilmiştir (46,49). Romatizmal kalp hastalığı prevalansındaki artışın nedeni gelişen cerrahi teknikler ile hastaların sağkalım süresinin artırılması ve sessiz kardit tanısındaki artıştır (40). Romatizmal kalp hastalığı prevalansı gelişmiş ülkelerde 0,5-1/1000 arasında bildirilirken; gelişmekte olan ülkelerde 20-40/1000 arasında değerler bildirilmektedir (46,50).

Son güncellenen Jones Kriterleri ile Akut Romatizmal Ateş tanısı için orta-yüksek riskli ve düşük riskli topluluklarda farklı tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir. ARA insidansının  $\leq 2/100.000$  (okul çağı çocuklarında) ve romatizmal kalp hastalığı prevalansının  $\leq 1/1000$  (tüm yaş gruplarında) olduğu topluluklar düşük riskli; diğer topluluklar ise, orta ve yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (45).

### **Epidemiyoloji-Türkiye**

Ülkemizde ARA insidansını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar bölgesel niteliktedir (51-55). Saraçlar ve arkadaşları Ankara'da yaptıkları bir çalışmada (51), 1972 ile 1976 yılları arasında, ARA insidansını 20/100.000 olarak bildirmişlerdir. Beyazova ve arkadaşlarının (52) 1970 ile 1973 yılları arasında aynı bölgede yaptıkları başka bir çalışmada insidans, 56,5/100.000 olarak bulunmuş ve 15 yıl

sonra insidansın 36,7/100.000'e düştüğü gösterilmiştir. Karademir ve arkadaşları tarafından Ankara'da yapılan başka bir çalışmada (53); ARA insidansı 1990-1992 yılları arasında 107,7/100.000 olarak bildirilmiştir. Örün ve arkadaşları ise 2012 yılında aynı bölgeden yaptıkları çalışmalarında (54), ARA insidansını 1980-1989 yılları arasında 37,6/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak bulmuşlardır. Narin ve arkadaşlarının 2014 yılında Kayseri'den yaptıkları çalışmalarında (55) ise; bu bölgedeki insidans 7,4/100.000 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde RKH prevelansına yönelik çalışmalar da bölgesel niteliktedir (51, 56-58). Saraçlar ve arkadaşları (51); 1972-1976 yılları arasında Ankara bölgesindeki prevelansı 2/1000 olarak bulmuşlardır. İmamoğlu ve Özen (56) ise aynı bölgedeki prevelansı 1976 yılında 2,1-10,7/1000 arasında; 1986 yılında ise 5,6/1000 olarak bildirmişlerdir. Olguntürk ve arkadaşları da (57), 1995 yılında aynı bölgedeki kümülatif RKH prevelansını 3,7/1000 olarak saptamışlardır. Havsa bölgesinden 2010 yılında Çakır ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (58); RKH prevelansı 2/1000 olarak bulunmuştur.

Ülkemizden yapılan bölgesel nitelikteki epidemiyolojik çalışmalar eşliğinde ülkemizin ARA açısından orta riskli topluluklara uyduğu kabul edilebilir. Ülkemiz genelinde ARA insidansının belirlenmesine yönelik olarak Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 2016 yılında bir çalışma yapılmış ve sonuçları Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu'nun 10 Mart 2017 tarihli toplantısında sunulmuştur. Bu çalışmada; ülke genelindeki derneğe kayıtlı pediatrik kardiyologlara ulaşılmış ve 2016 yılı ARA verileri toplanarak değerlendirilmiştir. Ege, Akdeniz, Karadeniz, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölge'lerine ait verilerin tamamına ulaşılmıştır. İç Anadolu Bölgesi'nde bulunan toplam 5 il, 29 merkez, 78 hekimden Ankara'da bulunan 5 hekime ulaşılamamış; Marmara Bölgesi'nde bulunan toplam 7 il, 51 merkez ve 110 hekimden ise; İstanbul'da bulunan toplam 39 merkezin 7'sinin, Çanakkale'de 1 merkezin ve Bursa'da 1 merkezin verilerine ulaşılamamıştır. Ülke genelinde 2016 yılı içinde toplam 1104 akut atak ARA olgusuna ulaşılmış ve tüm Türkiye'de ARA insidansını 8,9/100.000 olarak bulmuştur. Bölgesel olarak bakıldığında ARA insidanslarını; Doğu Anadolu Bölgesi'nde 14,4/100.000,

Karadeniz Bölgesi'nde 3,3/100.000, Ege Bölgesi'nde 8,7/100.000, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 10,1/100.000, Akdeniz Bölgesi'nde 6,2/100.000, İç Anadolu Bölgesi'nde 13,4/100.000 ve Marmara Bölgesi'nde 6,84/100.000 olarak bildirmiştir (59).

### **ETİYOLOJİ- PATOGENEZ**

Akut Romatizmal Ateş, A grubu beta hemolitik streptokok, duyarlı konak ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi sonucu oluşmaktadır. Streptokoksik boğaz enfeksiyonunun patogenezdaki yeri bilinmektedir ancak ARA oluşumuna sebep olan mekanizmalar, henüz tam anlamıyla anlaşılabilmemiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ARA insidansının ve RKH prevalansının gelişmiş ülkelere göre yüksek olması, çevresel etkenlere bağlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde; kalabalık, kötü hijyen, kötü beslenme ve sağlık hizmetlerine ulaşımın zor olması GABHS'lerin kolay yayılmasına ve virulansının artmasına sebep olur. Bu bölgelerde GABHS farenjitlerinin tanı ve tedavisinin gecikmesi de ARA insidansını artırmaktadır (1).

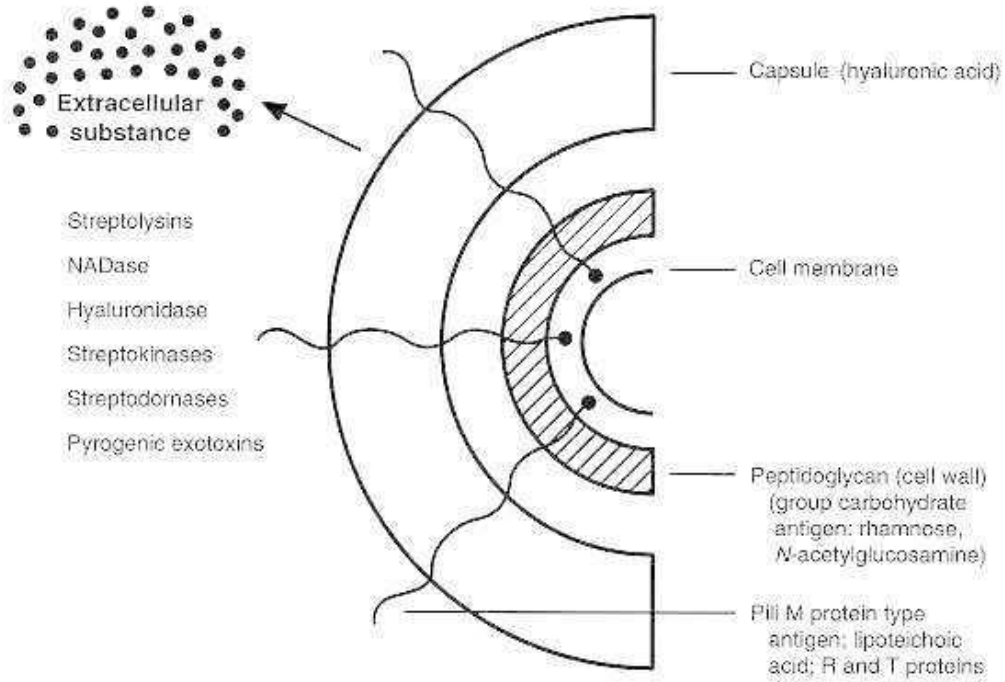
Akut romatizmal ateş, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarına karşı gecikmiş bir immun yanıt sonucu gelişir. ARA kliniğinin gelişmesinden önceki ortalama 3 haftalık latent periyodun varlığı, gecikmiş immun yanıtı desteklemektedir. Latent periyod sonrası kalp, eklemler, subkutanöz doku ve beyinde bazal gangliyonlarda immünolojik hasar gelişmektedir. Etyopatogeneizde önemli üç unsur: *streptokokun virulansı, duyarlı kişi ve doku hasarıdır* (1).

#### *Streptokokun virulansı*

Streptokoklar, doğada oldukça sık görülen, oval şekilli, gram pozitif, kültür ortamında zincir şeklinde üreyen bakterilerdir. Kanlı agar besi yerine ekildiklerinde hemoliz yapma yeteneklerine göre; alfa, beta ve gama olarak sınıflandırılırlar. Beta hemolitik streptokoklar, patojenin hücre duvarında bulunan polisakkaritlere göre gruplara ayrılmıştır. A'dan T'ye kadar sınıflandırılmış ve 20'den fazla grup tanımlanmıştır. Farengial enfeksiyon yapan streptokoklar tipik olarak A ve C paternine sahipken; impetigo yapanlar D ve E paterni gösterirler. B, C, G ve F grubu streptokokların farenjit yaptığı ve konakta immün cevabı tetiklediği ancak, ARA veya RKH etiyolojisinde yer almadıkları bildirilmiştir. ARA'lı hastalarda GABHS antikör titrelerinin yükselmesi, GABHS farenjiti tedavisinin ARA gelişimini ve

antibiyotik profilaksisinin ARA rekürrensini önlemesi gibi epidemiyolojik kanıtlar; ARA temelinde GABHS'nin varlığını göstermektedir (1,60).

A grubu beta hemolitik streptokokların bakteri virulansından sorumlu olan hücre içi ve hücre dışı ürünleri bulunmaktadır (Şekil 1) (60).



**Şekil 1.** Streptokokların hücre içi ve hücre dışı ürünleri (60)

Streptokokların hücre içi ürünleri: Streptokokların hücre duvarı bakteri dış yüzeyini oluşturan bir kapsül tarafından çevrelenmiştir. Hyaluronik asit yapıdaki bu kapsül fagositoza direnç sağlamaktadır. GABHS'lerin sitoplazmik membranını çevreleyen hücre duvarının temel yapısını peptidoglikan tabaka oluşturur. A grubu için spesifik olarak; N-asetilglikozamin, rhamnose ve N-asetilmuramik asit de hücre duvarında bulunmaktadır. Hücre duvarının diğer bir bölümü; M, R ve T proteinleridir. GABHS'lerin M proteinine göre 150'den fazla tipi bildirilmiştir. M tiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarından (3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları da cilt enfeksiyonlarından (49, 55, 57, 60, 63) sorumludur. Bazı M proteini tipleri glomerülonefrite yol açıklarından nefritojenik (12 ve 49); bazıları ise romatojenik (1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır. M proteini virülansda rol alan en önemli protein olarak kabul edilmektedir. M

proteininin antifagositik özellikleri bulunur. Streptokok enfeksiyonuna karşı oluşan immün yanıt, M proteininin antifagositik kısmına karşı gelişen opsonik antikorlar aracılığıyla oluşur. M proteini ile insan tropomiyozini, kapsül yapısındaki hiyaluronik asit ile eklem dokusu ve streptokokların sitoplazmik membranında bulunan protein lipid ve karbonhidratlar ile bazal gangliyonlar benzer antijenik yapıya sahiptir. M proteini ile insan kalp ve beyin dokusu arasında çapraz reaksiyon geliştiği gösterilmiştir (1,60,61).

Streptokokların hücre dışı ürünleri: GABHS'ların çok sayıda hücre dışı ürünü vardır. Bu ürünlerin bir kısmı; eritrojenik toksinler, hemolizinler, streptokinaz, DNaz, NADaz ve hyaluronidazdır. Eritrojenik toksinlerin A, B, C ve F tipleri vardır. Bu toksinler süperantijen olarak rol oynarlar ve MHC Sınıf 2 moleküllerine bağlanarak T lenfosit ve sitokin salınımını uyarırlar. Hemolizinler ise Streptolizin S ve Streptolizin O'dur. Streptolizin O, oksidasyon ile inaktive olan bir hemolizindir ve kanlı agar besiyerindeki beta hemolizden sorumludur. Antijenik özelliği vardır ve streptolizin O'ya karşı gelişen antikor titresi (Anti streptolizin O-ASO) ARA tanısında önemlidir. DNaz'ın A, B, C ve D olmak üzere dört değişik antijenik varyantı vardır. Anti-DNaz B ARA tanısında kullanılmaktadır. Streptokinaz, NADaz ve hiyaluronidaza karşı oluşan antikorlar (anti-NADaz, anti-hyaluronidaz, anti-streptokinaz) da geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun gösterilmesinde kullanılırlar (60,61).

GABHS farenjiti, ARA ile net bir şekilde ilişkilendirilmiş tek streptokoksik enfeksiyondur. Tropik bölgelerde yapılan çalışmalarda (62), streptokoksik piyodermilerin de hastalığı tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Aborjinler'de yapılan çalışmalar (63,64), ARA'nın GABHS kökenli piyodermiler ve GABHS kökenli olmayan farenjitler nedeniyle de gelişebileceğini göstermiştir. Hafif ve asemptomatik farenjit sonrası da ARA görüldüğü bildirilmiştir (1, 65).

Duyarlı Konak:

Akut Romatizmal Ateş'te GABHS sonrası gelişen anormal immün yanıt genetik olarak düzenlenmektedir. Genetik faktörler ARA yatkınlığını etkilemektedir. ARA'da görülen immün yanıtın önemli komponentlerinden biri MHC Sınıf 2 insan lökosit antijeni (HLA) molekülleridir. HLA molekülleri antijen sunan hücre yüzeyinden sentezlenir ve belirli streptokok antijenlerine karşı humoral ve hücreyel

bağışık yanıtta rol alırlar. Bu moleküller, T hücrelerinin uygunsuz aktivasyonuna ve streptokok antijenleri ile benzerlik gösteren dokulara karşı çapraz reaksiyona neden olurlar (1,3).

ARA'lı hastalarda HLA geni ile ilgili yapılan çalışmalarda (66-69); DR4 beyaz ırkta, DR2 Afrikan-Amerikalılarda, DR1 ve DRw6 Güney Afrika'da, DR3 Hindistan'da, DQW2 Asya'da daha sık saptanmıştır. Bir çalışmada; DRB1\*0701, DR6 ve DQB1\*0201 allellerinin mitral kapak hastalığına duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (70). Ülkemizde yapılan çalışmalarda (4,5); DR3, DR7, DRB16, A10, B35 ve DRW11 HLA allelleri ile ARA ve RKH yatkınlığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Akut romatizmal ateş ve RKH'ya yatkınlık açısından hastaların %99'unda özgün bir B lenfosit alloantijeni tanımlanmıştır. Bir çalışmada (71); monoklonal D8/17 antikörünün B lenfositlerine bağlanma oranının ARA öyküsü olanlarda %33-40 arasında, kontrol grubunda ise %5-7 olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (72) da farklı monoklonal antikörlerin (PG-12A, PG-13A ve PG-20A), ARA yatkınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

ARA ve RKH ile HLA-G 3 UTR, IL-10-1082 ve TNF- $\alpha$ -308 gen polimorfizmlerinin de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (73-75). Shen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (76); RKH olan hastaların mitral kapak dokularında saptanan DNA metilasyonundaki bozuklukların RKH gelişmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Teker ve arkadaşları ise, 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında (6); interferon- $\gamma$  874 T/A polimorfizminin RKH riski ve ağırlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

#### *Doku Hasarı*

Genetik olarak yatkın konakta GABHS farenjiti sonrası streptokokal antijenler kalp dokusu ile çapraz reaksiyona girer. GABHS'ye karşı oluşan kontrolsüz immün yanıt, sitokin sentezine ve otoimmüniteye neden olur. En çok, alfa heliks yapısındaki myozin, laminin ve vimentine karşı antikor geliştiğine dair kanıt mevcuttur. Antikorlar kapak endoteline bağlanır ve enflamatuvar hücrelerin çoğalmasına; damarsal hücre adhezyon molekülünün (VCAM1) aktive olmasına ve hasara neden olur. Damarsal hücre adhezyon molekülü 1, kapak endoteli yüzeyindeki humoral ve hücrel bağışıklığın arasındaki bağlantıyı oluşturur ve T hücrelerinin (ağırlıklı



olarak CD4+) kapak hücrelerine sızmasına neden olur. Endotelin ardından subendotelyal yapısal proteinler; vimentin (kardiyak fibroblast hücrelerinde bulunur) ve laminin (ekstraselüler matriks proteini, bazal membran ve endotel çevresinde bulunur) de hasarlanır. Enflamasyon sonucu neovaskülarizasyon, T hücrelerinin daha çok artmasına, granulomatöz enflamasyona ve RKH'na neden olur. Kapak hücrelerine sızan T hücreleri, B hücreleri, monosit ve makrofajlar endokardın altında Aschoff cisimciklerini oluşturur. Aschoff cisimcikleri içinde bulunan aktive B lenfositleri ve makrofajlar yüzeylerinde yüksek miktarda HLA Sınıf 2 molekülü sentezler ve T hücrelerine antijen sunarak romatizmal kapak hastalığına yol açarlar. Streptokokal M proteinleri ve myozin ile laminin arasındaki çapraz reaksiyon RKH'na sebep olan major etkidir. Genetik yatkın bireyde RKH geliştiğinde enflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ ) yüksek, anti-enflamatuvar sitokinlerin (IL-4) düşük bulunması hastalığın progresyonu açısından önemlidir. *Epitop transferi* adı verilen bir mekanizma ile T hücreleri tropomyozin ve vimentin gibi diğer alfa helikal proteinlere de etki edebilir (1,77).

### **Patoloji**

Kalp, eklemlerde ve subkutan dokuda enflamasyon görülür. Akut dönemde, eksüdatif, dejeneratif ve enflamatuvar lezyon gelişir. T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ve ödem vardır. Kronik dönemde ise; kalp dokusunda Aschoff nodülleri, kapaklarda fibrozis, kordal elongasyon ve Mc Callum plakları görülür (1,3).

### **KLİNİK BULGULAR**

ARA tanısı Jones kriterleri ile koyulur. Jones kriterleri ilk kez 1944'te (34) geliştirilmiş ve son olarak 2015 (45) yılında güncellenmiştir. Bu güncelleme ile, Avustralya ve Yeni Zelanda Kalp Birlikleri'nin kılavuzlarına benzer şekilde orta-yüksek riskli ve düşük riskli topluluklarda farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur. ARA insidansı  $\leq 2/100.000$  (okul çağı çocuklarında), romatizmal kalp hastalığı prevalansı  $\leq 1/1000$  (tüm yaşlarda) olan topluluklar düşük riskli; bu kriterlere uymayan topluluklar ise, orta-yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Ayrıca güvenilir epidemiyolojik çalışmaların olmadığı topluluklarda da orta-yüksek riskli topluluklardaki tanı ölçütlerinin kullanılması önerilmiştir. Poliartraljinin de sadece

orta-yüksek riskli topluluklarda diğer nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra majör kriter olarak kullanılması kabul edilmiştir. İlk atak için; geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtına ek olarak, 2 major veya 1 major 2 minör kriterin varlığı ARA tanısı koymak için yeterlidir (Tablo 1) (45).

**Tablo 1.** 2015 yılında güncellenen Jones kriterleri (45)

Düşük riskli topluluklar	Orta-yüksek riskli topluluklar
<b>Majör kriterler</b>	
Kardit (klinik ve subklinik kardit)	Kardit (klinik ve subklinik kardit)
Artrit (poliartrit)	Artrit (poliartrit, monoartrit, poliartralji)
Kore	Kore
Eritema Marginatum	Eritema Marginatum
Deri altı nodülleri	Deri altı nodülleri
<b>Minör kriterler</b>	
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )	Ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
ESH $\geq 60$ mm/sa, CRP $\geq 3$ mg/dl	ESH $\geq 30$ mm/sa, CRP $\geq 3$ mg/dl
PR uzaması (yaşa göre hesaplanan)	PR uzaması (yaşa göre hesaplanan)
Geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtı olan tüm topluluklardaki hastalar için;	
İlk atak ARA	2 major veya 1 majör + 2 minör bulgu
Tekrarlayan ARA atağı	2 major veya 1 majör + 2 minör veya 3 minör

\*ARA: Akut Romatizmal Ateş; CRP: C-reaktif protein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı ve GABHS: grup A streptokok.

### ***Major Bulgular***

#### ***Artrit***

Artrit hastaların %40-70'inde görülür. En sık etkilenen eklemler diz, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleridir. Genellikle bir eklemdaki artrit bitmeden başka bir eklemdaki artrit başlar. Bu nedenle ARA sebebiyle oluşan artrite “gezici artrit” adı verilir. Salisilat tedavisine dramatik olarak yanıt verir ve 48-72 saat içinde artrit

bulguları düzelir. ARA artrit tedavisi edilmese bile, dört hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Kalıcı bir eklem hasarı bırakmaz (1,45).

#### *Aseptik Monoartrit – Poliartralji*

Aseptik monoartrit yüksek riskli topluluklarda %13-17 oranında bildirilmiştir (41,42). Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada, ülkemizde görülme sıklığı %10,6 olarak bulunmuştur (59).

Jones kriterleri ilk tanımlandığında artralji, majör kriterler arasında yer alırken; 1956 yılındaki güncelleme ile gereksiz yere fazla tanı koyulmasından kaçınmak için majör kriterlerden çıkarılmıştır. Son güncellenen Jones kriterleri ile aseptik monoartrit ve poliartralji sadece orta-yüksek riskli topluluklar için majör kriterlere dahil edilmiştir. Ancak, aseptik monoartrit ve poliartraljiye yol açabilecek diğer sebeplerin ayırıcı tanıda ekarte edilmesi şartı getirilmiştir. Aseptik monoartrit ve poliartralji ayırıcı tanısında; septik artrit, reaktif artrit, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, vaskülitler, orak hücre anemisi, enfektif endokardit, henoch-schonlein purpurası, gut, maligniteler ve poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) göz önünde bulundurulmalıdır (1,3,35,45).

#### *Kardit*

Kardit ARA'da %30-70 oranında görülür. ARA'nın en ciddi major bulgusudur. ARA karditi endokard miyokard ve perikard olmak üzere kalbin tüm tabakalarını tutan bir pankardittir. Tutulum içten dışa olur. Endokard tutulmadan miyokard ve perikard tutulmaz. Endokard tutulumu valvulite yol açar. Valvulit erken dönemde kapak yetmezliği şeklinde görülürken, kronik fazda kapaklarda fibrozis ve kalsifikasyon oluşması sonucu stenoz ile karşımıza çıkar. En sık tutulan kapak mitral kapaktır ve mitral kapak yetersizliği %95 oranında görülür. Aort kapağı ikinci sıklıkta tutulur ve aort kapak yetersizliği %20-25 oranında görülür. Aort kapak yetersizliği genellikle mitral yetersizliğe eşlik eder. İzole aort yetersizliği %4-5 oranında görülebilmektedir. Mitral yetersizliğe bağlı olarak klinikte; en iyi sol dekübit pozisyonda, apekte, sol koltuk altına yayılan pansistolik üfürüm duyulur. Akut dönemde mitral stenoz görülmesi de mitral kapaktan yüksek volümde kan akışına bağlı olarak middiyastolik "Carey Coombs üfürümü" duyulabilir. Aort kapak yetersizliğinde akut dönemde nabız basıncı genellikle normal bulunur. Ciddi aort

yetersizliğinde hastalarda takipne, taşikardi görülür. Aort yetersizliği üfürümü; aort odağında duyulan, diyastolik bir üfürümdür. Aort yetersizliğine bağlı apekte rölatif mitral darlık üfürümü “*Austin Flint üfürümü*” de duyulabilir (1).

Miyokardit varlığında ateşten bağımsız dinlemekle sinüs taşikardisi duyulması erken ve önemli bir bulgudur. Miyokardit ileti sistemini tutabilir ve atriyoventriküler (AV) bloğa yol açabilir. Birinci derece AV blok, major bulgu olarak kardit saptanmayan olgularda minör kriterdir (45). ARA seyri sırasında 2. ve 3. derece AV bloklar da bildirilmiştir (78,79). ARA’da kapak tutulumu yokluğunda kalp yetersizliği olması beklenmez (1).

Perikardit, olguların %4-11’inde görülür. Göğüs ağrısı, derinden gelen kalp sesleri, sürtünme sesi veya frotman duyulabilir. ARA perikarditi serofibrinöz karakterdedir. Sekel bırakmaz, restriktif perikardit ve tamponada nadiren yol açar (1).

Akut romatizmal ateş seyri sırasında kalp tutulumu hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere derecelendirilmektedir. Hafif karditte, kalp yetersizliği bulguları olmaksızın, hafif mitral ve/veya aort kapak yetersizliği vardır. Orta karditte, ekokardiyografide kalp boşluklarında genişleme olması veya orta derecede kapak lezyonu bulgusu bulunur. Ağır karditte ise, daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirmiş olma veya klinik olarak ağır kapak yetersizliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği) ya da ekokardiyografide ağır kapak lezyonu bulguları vardır (80).

ARA ve RKH tanısı alan olguların tümüne ekokardiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografi, karditin tanısında önemli bir yöntemdir. Klinik olarak yalancı pozitif kardit tanısına neden olan; masum üfürümlerin ve doğumsal kalp hastalıklarının ayırt edilmesini sağlar (1).

#### *Sessiz (Subklinik) Kardit*

Klinik olarak kardit bulguları saptanmadan ekokardiyografi ile saptanan patolojik kapak tutulumları sessiz kardit olarak adlandırılır (40). 2015 yılında güncellenen Jones kriterlerinden önce kullanılan kriterlerde ARA karditi sadece klinik kardit idi (38). Ancak ekokardiyografinin yaygın kullanıma girmesi ile giderek artan oranlarda sessiz kardit varlığı bildirilmiştir (40). Tubridy-Clark ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan ve ülkemizden de dört çalışmanın yer aldığı bir

Federasyonu'nun 2012 yılında yayınladığı ve romatizmal kalp hastalığına bağlı kapak tutulumunu saptamada kullanılan kılavuza bağlı kalınması belirtilmiştir (45). Bu kılavuza göre romatizmal valvulitin Doppler bulguları: patolojik mitral yetmezlik için; mitral kapak yetersizlik jetlerinin en az iki farklı kesitte görülmesi, jet uzunluğunun 2 cm'den fazla olması (en az bir kesitte), sistol boyunca süren tepe akım hızının 3 m/s'nin üzerinde olması ve patolojik aort yetersizliği için; aort kapak yetersizlik jetlerinin en az iki kesitte görülmesi, jet uzunluğunun 1 cm'den fazla olması (en az bir kesitte), diyastol boyunca süren tepe akım hızının 3 m/s'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlerin sağlanmadığı ekokardiyografi bulguları fizyolojik yetmezlik olarak tanımlanmıştır. Dünya Kalp Federasyonu'nun kılavuzuna göre romatizmal valvulitin morfolojik bulguları ise, Tablo 2'de verilmiştir (81).

**Tablo 2.** Romatizmal valvulitin morfolojik bulguları (81)

<b>Mitral kapak (akut)</b>	<b>Mitral kapak (kronik)</b>	<b>Aort kapağı</b>
Annuler dilatasyon	Lifletlerde kalınlaşma	Lifletlerde düzensiz veya
Kordal elongasyon	≥3 mm (20 yaş altında)	fokal kalınlaşma
Kordal rüptür	≥4 mm (21-40 yaş)	Koaptasyon defekti
Anteriyör liflet ucunda	Kordal kalınlaşma ve	Sınırlı liflet hareketleri
prolapsus ve aşırı hareket	füzyon	Liflet prolapsusu
Liflet ucunda nodülarite	Sınırlı liflet hareketi	

### ***Sydenham Kore***

Bazal gangliyonlarda, serebral kortekste ve serebellumda enflamasyona bağlı görülen nöropatolojik değişiklikler sonucu oluştuğu bilinmektedir. ARA olgularının %10-30'unda görülür (1). Gürses D ve arkadaşları tarafından, Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu bünyesinde 2016 yılında ülkemizde yapılan çalışmada; görülme oranı %8 olarak bulunmuştur (59). Prepubertal kız çocuklarında daha sık görülür. İstemsiz hareketler, kaslarda koordinasyon bozukluğu ve/veya güçsüzlük ve emosyonel labilite ile karakterizedir. Genellikle yüz ve ekstremitelerde ani ve düzensiz hareketler görülür. Yerinde duramama, yüz buruşturma, patlayıcı tarzda konuşma, dilde istemsiz

Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu bünyesinde 2016 yılında ülkemizde yapılan çalışmada; görülme oranı %8 olarak bulunmuştur (59). Prepubertal kız çocuklarında daha sık görülür. İstemsiz hareketler, kaslarda koordinasyon bozukluğu ve/veya güçsüzlük ve emosyonel labilite ile karakterizedir. Genellikle yüz ve ekstremitte kaslarında ani ve düzensiz hareketler görülür. Yerinde duramama, yüz buruşturma, patlayıcı tarzda konuşma, dilde istemsiz hareketler ve sakarlık görülebilir. Sydenham koresi geçiren çocuklarda, okul başarısında düşme, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluklara daha sık rastlandığı bildirilmiştir (1).

Latent süresi 1-6 aydır. Latent sürenin uzun olması, bu hastalarda diğer aktivasyon bulgularının saptanmamasına yol açar. ASO düzeyi ve akut faz reaktanları normal olabilir. Bu nedenle Sydenham kore, tek başına tanı koyduran bir major bulgudur. Kore ile kardit birlikteliği fazladır. Kardit genellikle hafif seyirlidir ancak; nadiren kronikleşerek RKH'na da sebep olabilir. İzole kore ile başvuran hastalarda dahi ileride RKH gelişme riski artmaktadır (1,45).

#### ***Eritema marginatum***

Eritema marginatum, ARA'da %5'ten az oranda görülür. Gövde ve ekstremitelerin proksimal kısmına yerleşmiş, büyük, maküler, kaşıntısız, eritematöz, halka şeklinde, haritamsı lezyonlardır. Yüzde görülmezler. Sıcak ortamda artarlar. Artrit gibi gezicidirler. Birkaç gün devam ederek kendiliğinden kaybolurlar. Kardit ile birliktelikleri fazladır. Tek başlarına tanı koydurmazlar (1,45).

#### ***Subkutan nodüller***

Subkutan nodüller, ARA'da %0-10 oranında görülürler. Diz, dirsek ve bilek eklemlerinin ekstensör yüzeylerinde ve vertebraların oksiput ve spinoz çıkıntılarında görülen sert, ağrısız, mobil 0,5-2 cm çapında nodüllerdir. Subkutan nodüller genellikle karditle birliktelik gösterirler. ARA tanısı için major kriter olmakla birlikte, tek başlarına tanı koydurmazlar (1,45).

#### ***Minör Bulgular***

##### ***Ateş***

Yüksek riskli topluluklarda minör bulgu olarak ateşin 38°C ve üstü olarak kabul edilmesinin, ARA tanısı için duyarlılığı arttıracığı ve RKH prevalansını azaltacağı bildirilmiştir (42). Son Jones kriterleri ile ateşin orta-yüksek riskli

topluluklarda 38°C ve üzerinde olması, düşük riskli topluluklarda ise, 38,5°C ve üzerinde olması yüksek ateş sınırı olarak kabul edilmiştir (45).

### ***Artralji***

Poliartralji pek çok romatizmal hastalıkta görülebilen oldukça nonspesifik bir bulgudur. Son Jones kriterleri ile; yüksek riskli topluluklarda tanı atlamamak amacıyla, diğer nedenler dışlanmak kaydı ile major kriter olarak eklenmiştir (45).

### ***Akut faz reaktanlarında artış***

Akut Romatizmal Ateş'te eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri, kore ve antienflamatuvar ilaç kullanımı dışında her zaman yüksektir. Son Jones kriterleri ile düşük riskli topluluklarda ESH 60 mm/saat ve üzeri, CRP 3 mg/dL ve üzerinde olması; yüksek riskli topluluklarda ise, CRP düzeyi aynı kalırken ESH'nin 30 mm/saat ve üzerinde olması minör kriter olarak kabul edilmiştir (45).

### ***Elektrokardiyografide (EKG) uzamış PR aralığı***

PR aralığı yaşa göre değişir. EKG'de PR aralığındaki uzama miyokard tutulumuna işaret etmektedir. Bu nedenle major kriter olarak kardit saptanmayan olgularda 1. derece AV bloğun saptanması minör kriter olarak kabul edilmektedir (1,45).

### ***Destekleyici Bulgular***

#### ***Geçirilmiş GABHS enfeksiyonu***

Akut Romatizmal Ateş tanısı için; major ve minör kriterlere ek olarak geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtı gerekmektedir. Boğaz kültürü ve hızlı streptokok antijen testleri GABHS enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilmektedir. Ancak latent periyod nedeniyle olguların sadece %10-20'sinde boğaz kültüründe üreme olmaktadır ve GABHS taşıyıcılarında da bu testler pozitif bulunabilmektedir. Streptokok antikor testleri, yakın zamanda geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun en değerli laboratuvar kanıtıdır. Çünkü ARA klinik bulgularının ortaya çıkmasıyla streptokokal antikorların tepe yapması eş zamanlıdır. Anti streptolizin-O en yaygın kullanılan testtir ve olguların %80-85'inde yüksek bulunur. Çocuklarda 333 Todd ünitesi ve erişkinlerde 250 Todd ünitesi üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. ASO; streptokok enfeksiyonundan 1 hafta sonra yükselmeye başlar, 3-6 hafta sonra zirve yapar ve 6 ay süreyle yüksek kalabilir. Diğer antistreptokokal antikorlar anti-

DNaz B ve anti-hyaluronidazdır. Hastaların %95'inde ASO, anti DNaz B ve anti-hyaloridaz antikorlarından en az biri yüksek bulunur. Son Jones kriterleri ile antikor titresindeki tek bir yüksek değerden ziyade, titredeki artışın daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (1-3,45).

### AYIRICI TANI

ARA ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar Tablo 3'te gösterilmiştir (1,45).

**Tablo 3.** ARA ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (1,45).

Artrit	Kardit	Kore
Septik artrit	Masum üfürüm	SLE
Reaktif artrit	Mitral kapak prolapsusu	İlaç kullanımı
Bağ dokusu hastalıkları	Doğumsal kalp hastalığı	Wilson hastalığı
Orak hücre anemisi	Enfektif endokardit	Tik bozukluğu
Enfektif endokardit	Hipertrofik kardiyomiyopati	Serebral palsy
Lösemi/lenfoma	Miyokardit (viral veya	Kern ikterus
Gut/psödogut	idiyopatik)	Ensefalit
Henoch-Schonlein purpurası	Perikardit (viral veya	Ailesel kore
PSRA	idiyopatik)	İntrakranial kitle
Diğer (AIDS vs.)		Endokrin sebepler
		Metabolik hastalıklar
		Antifosfolipid antikor sendromu
		PANDAS

\*PSRA: Poststreptokoksik Reaktif Artrit, AIDS: edinsel immün yetmezlik sendromu, SLE: sistemik lupus eritematozis, PANDAS: streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar.

Poststreptokoksik Reaktif Artrit, ARA ayırıcı tanıları arasında yer almaktadır. ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan, streptokok enfeksiyonundan sonra gelişen, daha kısa latent dönem, uzamış artrit süresi, salisilata zayıf yanıt ve atipik eklem tutulumu ile seyreden tablo poststreptokoksik reaktif artrit olarak adlandırılmaktadır. Özellikle ARA'nın sık görüldüğü bölgelerde poststreptokoksik reaktif artrit tanısı koyulursa ARA gibi uzun süreli profilaksi verilmesi önerilmektedir. Profilaksi verilmeyen poststreptokoksik reaktif artritli olguların



yaklaşık %5’inde RKH benzeri kazanılmış kapak hastalıkları geliştiği bildirilmiştir (82).

PANDAS (Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar), sendromu ani başlangıçlı obsesif kompulsif bozukluk belirtileri ve/veya tikler ile ortaya çıkan bir hastalıktır. PANDAS ve Sydenham kore ayırıcı tanısı, tedavi ve prognozları tamamen farklı olduğundan önemlidir. PANDAS tanılı hastalarda ARA’nın diğer bulguları görülmez (1).

## **TEDAVİ**

Tedavinin ana hedefleri: aktivite kısıtlaması, akut hastalık belirtilerinin (artrit gibi) semptomatik tedavisi, GABHS tedavisi, gelecekte oluşabilecek GABHS enfeksiyonlarına karşı korunma yoluyla kalp hastalığının ilerlemesinin önlenmesi ve hastanın ve hastaya bakım sağlayan kişilerin eğitilmesidir (1,2).

### **1. Aktivite kısıtlaması**

ARA tanılı her hastada yatak istirahati zorunludur. İzole artriti olan hastalarda klinik bulgular düzelene ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat gereklidir. Hastalar bu dönemde kardit açısından yakın takip edilmelidir. Kardit olan hastalarda daha uzun süreli yatak istirahati gerekmektedir. ARA tedavisinde önerilen istirahat süreleri Tablo 4’te verilmiştir (1,2).

**Tablo 4.** Yatak istirahati ve ev istirahati için öneriler (1,2)

	<b>Artrit</b>	<b>Hafif kardit</b>	<b>Orta kardit</b>	<b>Ağır kardit</b>
<b>Yatak istirahati</b>	1-2 hafta	3-4 hafta	4-6 hafta	KKY* devam ettiği sürece
<b>Ev istirahati</b>	1-2 hafta	3-4 hafta	4-6 hafta	2-3 ay

\*KKY: konjestif kalp yetersizliği.

### **2. Antienflamatuvar tedavi**

Antienflamatuvar tedavi olarak, salisilat ve steroid kullanılması önerilmektedir. Uzun dönemde steroidlerin salisilatlara üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak karditli hastalarda steroidlerin salisilatlara göre enflamasyonu daha çok baskıladığı, daha önce olan üfürümün kaybolmasını sağladığı ve yeni üfürüm gelişmesini engellediği gösterilmiştir. Hafif karditte aspirin 80–100 mg/kg/gün 4-6 doza bölünmüş olarak

başlanır. Kan salisilat düzeyi 20–30 mg/dl arasında tutulmalıdır. Orta-ağır karditte prednizon 2 mg/kg/gün dozunda başlanarak 2 hafta kullanılır ve azaltılarak kesilir. Steroid dozu azaltılırken tedavinin son haftasında, salisilat tedavisi eklenir. Tedaviye 4-6 hafta veya akut faz reaktanları gerileyene kadar devam edilir. Tedavide IVIG ve pentoksifilinin yararı gösterilememiştir. ARA artrit, salisilat tedavisine iyi yanıt verir; 48-72 saat sonra halen yanıt alınmamış ise ARA tanısı gözden geçirilmelidir (1,3,83).

Asetil salisilik asit dışında diğer NSAİ'ler de tedavide kullanılabilir. Naproksen'in etkisinin, artrit düzelmesine kadar geçen süre açısından aspirine benzer olduğu; aynı zamanda kullanımının daha kolay ve daha güvenli olduğu bildirilmiştir (84). Karademir ve arkadaşları (85) ARA tedavisinde kullanılacak diğer bir NSAİ olan Tolmetin'in de, salisilatlarla göre daha az yan etkiye neden olduğunu bildirmişlerdir.

### **3. Profilaksi**

#### ***Primer profilaksi***

ARA gelişiminin önlenmesi, GABHS'ye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunun tedavisiyle mümkündür. Uygun antibiyotiklerle 9 gün içinde başlanan tedavi, çoğu vakada ARA oluşumunu engellemekte yeterlidir. Primer profilakside kullanılan antibiyotikler Tablo 5'te verilmiştir (1-3).

**Tablo 5.** Primer profilakside kullanılan antibiyotikler (1-3).

---

Benzatin penisilin: 600.000 Ü. (<27 kg) 1.200.000 Ü. (>27 kg) tek doz İM

Penisilin V: 2-3x250mg (<27 kg), 2-3x500 mg (>27 kg) p.o. on gün

Amoksisilin: 50 mg/kg tek doz, on gün, penisilin allerjisi olanlarda ise:

Sefalekssin: 2x20 mg/kg, on gün

Sefadroksil: 1x30 mg/kg, on gün

Azitromisin: 12 mg/kg, günde tek doz, on gün

Klaritromisin: 15 mg/kg/gün, iki dozda, on gün

---

\*İM: intramuskuler, Ü: ünite.

#### ***Sekonder profilaksi***

Sekonder profilakside amaç streptokokların yeniden kolonize olmasını ve ARA rekürrensini önlemektir. Sekonder profilaksi, RKH'si olanlarda hayat boyu, karditi düzelen ARA'lı hastalarda son ataktan 10 yıl sonrasına kadar ve kardit geçirmeyen

diğer olgularda 21 yaşına veya son ataktan 5 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) yapılmalıdır. Sekonder profilakside kullanılan antibiyotikler Tablo 6’da verilmiştir (1-3).

**Tablo 6.** Sekonder profilakside kullanılan antibiyotikler (1-3).

---

Benzatin penisilin: 600.000 Ü (<27 kg) 1.200.000 Ü (>27 kg) tek doz İM. 21 günde bir
Penisilin V: 2x250mg, oral
Penisilin alerjisi olanlarda ise:
Makrolid veya Azalid: değişken dozda

---

\*İM: intramuskuler, Ü: ünite.

#### **4. Diğer**

##### ***Sydenham kore tedavisi***

Sydenham kore hastalığı, genellikle kendini sınırlayan ve antibiyotik profilaksisi dışında ek bir tedavi gerektirmeyen bir durumdur. Tedavinin önemli öğeleri arasında stresten uzaklaşma, psikolojik ve sosyal destek bulunur. Semptomatik tedavide valproik asit, fenobarbital, haloperidol, gibi ajanlar kullanılabilir (1).

##### ***Kalp yetersizliği tedavisi***

Hafif ve orta yetersizlikte sıvı ve tuz kısıtlaması, diüretikler kullanılabilir. Daha ağır kalp yetersizliğinde, pozitif inotrop ajanlar özellikle aort yetmezliği varlığında ACE inhibitörleri önerilmektedir (1).

##### ***Cerrahi Tedavi***

Kardite bağlı ağır kalp yetmezliği tıbbi tedaviye yanıt vermeyen olgularda, valvuloplasti veya kapak replasmanı hayat kurtarıcı olabilir (1).

#### **PROGNOZ**

Prognozu belirleyen en önemli faktör kardittir. Karditi olmayan hastalarda prognoz iyidir ve sekel beklenmez. Artrit, tedavi edilmese bile birkaç gün ile haftalar içerisinde düzelir ve kalıcı sekele neden olmaz. Sydenham kore de; 6-7 ay veya daha uzun süre içinde yavaşça düzelir ve genellikle kalıcı nörolojik sekele yol açmaz (2).

Hafif dereceli kapak tutulumlarının düzelme oranı yüksektir. Hafif kardit bulguları haftalar içerisinde hızla düzelebilir. Akut atak sırasında mitral yetmezliği olan olguların %30-40’ında, 6 aylık izlem sonrası kalıcı üfürümün devam ettiği

gösterilmiştir. Akut atakta ağır karditi olan olgular ile aort kapak yetmezliği varlığında RKH gelişme olasılığı daha yüksektir (1).

Akut Romatizmal Ateş, rekürren ataklarla seyreden bir hastalıktır. Rekürrens riski, ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda en yüksek olup, zamanla azalır. İlk atakta karditi olan hastalarda tekrarlayan atakların kardit ile seyretme ve ciddi kardit olma olasılığı fazladır. ARA rekürrensini önleyen en önemli faktör, düzenli profilaksi uygulanmasıdır (1,2).

İyi tedavi edilmemiş veya düzenli profilaksi uygulanmayan hastalarda ilerleyen zamanlarda ağır RKH tablosu gelişebilir. Cerrahi gerektiren kapak lezyonu, ağır kalp yetmezliği hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Cerrahi sonrası kanama bozuklukları, aritmiler, tromboembolik olaylar, endokardit gibi komplikasyonlar görülebilir (1,2).

Yaş ve cinsiyet de prognozu etkilemektedir. İlk atak ne kadar erken geçirilirse (5 yaşından önce), karditin ağırlığı o kadar fazladır. Hasta ilk görüldüğünde ne kadar ağır kalp tutulumu varsa, RKH gelişme oranı da o kadar artar. ARA rekürrensi, RKH gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Her rekürrense, kapak tutulumunun ağırlığı daha da artar (1,2).

Kapak hastalığının düzelmesinde, düzgün uygulanan profilaksi en önemli belirleyicidir. Düzenli profilaksi ile ilk ataktan 10 yıl sonra hastaların %10-25'inde kalp tutulumuna ait bulguların kaybolduğu bildirilmiştir (1,2).

### ***Romatizmal Kalp Hastalığı***

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), gelişmekte olan ülkelerde doğumsal olmayan kalp hastalıklarının en önemli sebebidir. Romatizmal kalp hastalığı çocuklarda ve genç erişkinlerde sıklıkla mitral ve aort kapağı yetmezliği olarak görülür. İlerleyen yaş ve tekrarlayan ataklar sonrası kapaklarda kalınlaşma ve fibrozise bağlı olarak kapak stenozları meydana gelir. Romatizmal kalp hastalığı edinsel mitral stenozun en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde akut atak sonrası mitral stenoz gelişme süresi 15-40 yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde rekürren ataklar nedeniyle daha erken (2. dekatta) RKH'na bağlı mitral stenoz görülebilmektedir. Triküspit ve pulmoner kapak tutulumları daha nadir görülür (1,2).

RKH'na bağlı olarak kalp yetmezliği, ritim bozuklukları, pulmoner hipertansiyon ve tromboembolik komplikasyonlar görülebilir. Komplikasyonların görülme oranları, tanı sırasında hastalığın hangi derecede olduğuna bağlı olarak

değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hastalığa daha geç dönemde tanı koyulabildiğinden bu hastalarda, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, pulmoner hipertansiyon ve tromboembolik komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1,86).

## MİKRORNA'LAR

MikroRNA'lar (miRNA) küçük, tek iplikçikli RNA molekülleridir. Etkilerini hedef genler üzerinden gösterirler. Hedef genin mRNA'sına karşılık gelen gen dizilimine sahiptirler. Hedef genin mRNA'sına etki ederek gen ekspresyonunu inhibe ederler. İnsan genomunda miRNA'ların çok sayıda hedef gen bölgesi keşfedilmiştir. Güncel miRNA veritabanında şu ana kadar 38589 miRNA tanımlanmıştır (8,87).

İlk mikroRNA, Lee ve arkadaşları tarafından 1993 yılında Victor Ambros laboratuvarında keşfedilmiş olup, mikroRNA terimi 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Lee ve arkadaşları 1993 yılında yuvarlak solucan olan "*Caenorhabditis elegans*"ı gen içeriği bakımından taramışlar, lin-4 olarak adlandırdıkları genin hiçbir protein kodlamamasına karşın 22 nükleotid uzunluğunda küçük bir RNA transkribe ettiğini göstermişlerdir (8).

### MikroRNA Sentezi

MikroRNA sentezi primer miRNA'ların transkripsiyonu, pre-miRNA oluşumu ve miRNA'nın aktif halinin oluşumu basamakları ile gerçekleşmektedir. MikroRNA'lar primer transkript olarak RNA polimeraz enzimi tarafından genomik DNA'da sentezlenir. Primer miRNA "*cap*" ve "*poli A*" kuyruğuna sahip ilmiç yapısındadır. Nükleusta primer miRNA, "*RNAaz III*" enzim ailesinin bir endonükleazı olan "*Drosha*" ve kofakörü "*Pasha*" (DGCR8) tarafından yaklaşık 70 nükleotid uzunluğunda pre-miRNA'ya dönüştürülür. Pre-miRNA molekülü "*Exportin 5*" ve "*RAN-GTP*"ye bağlı olarak sitoplazmaya taşınır. Pre-miRNA'lar sitoplazmada RNaz enzim ailesinde "*Dicer*" adlı nükleaz ile kesilerek 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA-miRNA dubleksine çevrilir. "*Dicer*" ve partner proteini çift iplikli miRNA molekülünü keserek çift iplikçığı açar ve miRNA sentezi gerçekleşir (8).

### Protein Sentezinin Baskılanması

MiRNA'lar hedef gene etkilerini mRNA üzerinden gösterirler. Protein sentezini çeşitli yollardan inhibe ederler. RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi

(RNA induced silencing complex: R S) “*Dicer*” enzimi tarafından başlatılır. MiRNA’lar aktif R S kompleksine entegre olduktan sonra “*argonaute*” proteinleri yardımı ile mRNA yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olur. Matur miRNA’lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. MikroRNA’lar kendi nükleotid dizilerine tamamlayıcı hedef genleri tanıma özelliğine sahiptirler. MikroRNA, “R S” ile kompleks oluşturarak mRNA’ya bağlanır ve protein translasyonunun inhibisyonu veya mRNA’nın yıkımına neden olur. MikroRNA’nın hedef mRNA’ya bağlanma şekli sonucunda mRNA yıkımı ya da translasyonun inhibisyonu gelişir. MiRNA hedef mRNA’nın 3’ ucundaki translasyona uğramayan bölgeye bağlanırsa tam olmayan komplementerlik oluşur ve bu translasyon baskılanır. Ancak tam komplementasyon var ise, miRNA hedef mRNA’nın “*open reading frame*” bölgesine bağlanır ve “*Argonaute 2*” tarafından mRNA yıkımı gerçekleşir. Etkilenen mRNA’lar p-cisimcikleri adı verilen yapılarda birikir ve mRNA miktarı azalır. Hedef genin mRNA düzeyi ölçülerek miRNA aktivitesi değerlendirilebilir (8).

Her bir miRNA birden fazla mRNA ekspresyonunu düzenlerken, mRNA’ların da birden fazla miRNA tarafından hedef olabildiği saptanmıştır. MikroRNA’lar; embriyogenez, hücre farklılaşması, organogenez, metabolizma, apoptozis gibi biyolojik süreçlerde ve kanserin de yer aldığı birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadırlar (8).

### **MİR-101**

Literatürde miR-101 ekspresyonları çok sayıda hastalığın patogenezi açısından araştırılmıştır (26, 88-95). Mir-101 ekspresyonları; mide kanseri, hepatoselüler karsinom, servikal kanser, meme kanseri gibi malignitelerde çalışılmış ve miR-101’in bu hastalıkların patogenezinde yeri olabileceği bildirilmiştir (88-91).

Kardiyovasküler hastalıklarda da miR-101 ile ilgili çalışmalar (26, 92-97) mevcuttur. Miyokard enfarktüsli fare modelinde yapılan çalışmalarda (96,98), miR-101’in miyokardiyal fibrozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (97), miR-101’in kardiyak fibroblast hücrelerini hipoksi ilişkili hasardan koruduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi, TGF- $\beta$  sinyal yolu üzerinden gerçekleştirdiği, kardiyak hasar için bu yolağın ileride tedavi hedefi olabileceği bildirilmiştir. Ikeda ve arkadaşları, iskemik kardiyomyopati, dilate kardiyomyopati

ve aort stenozlu hastaların sol ventrikül miyokard dokularında birçok farklı mikroRNA ile birlikte miR-101 ekspresyonlarını araştırmışlar (92) ve miR-101 ekspresyonunun dilate kardiyomyopati ve aort stenozu olan gruplarda azaldığını saptamışlardır. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (93), bir alfa 2 agonist olan Deksmetomidin verilen 3 hastanın miRNA profilleri incelenmiş, miR-101 dahil olmak üzere 7 miRNA ekspresyonunun anlamlı azaldığı bulunmuştur. Deksmetomidinin kardiyoprotektif etkilerinin olduğu, miR-101'in de bu etkide rolü olabileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (94) ise, kalp transplantasyonu sonrası doku reddi gelişen ve gelişmeyen gruplarda miRNA ekspresyonları karşılaştırılmış, miR-101 ekspresyonu doku reddi gelişen grupta anlamlı yüksek saptanmıştır. MiR-101 ekspresyonunun kalp transplantasyonu gereken hastalarda doku rejeksiyonunu gösteren noninvaziv bir biyomarker olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Mayr ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada (95) ise, koroner arter hastalığı olan hastalarda egzersiz sonrası miR-101, miR-141 ve miR-200'ün ekspresyonlarında azalma saptamışlar ve bu miRNA'ların; koroner arter hastalığında egzersizin kardiyak olayları indüklediğinin belirlenmesinde bir biyomarker olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

MiR-101'in SLE benzeri otoimmün sendroma yol açan genler üzerine etki ettiği gösterilmiş ve T hücreleri üzerinden otoimmüniteyi düzenleyici rolü olabileceği bildirilmiştir (15). MiR-101'in "*MKP-1*" üzerinden makrofaj immün yanıtında düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (99).

Literatürde RKH'da miR-101'in etkisini inceleyen sadece bir çalışma bulunmaktadır (26). Dong ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bu çalışmada (26), miR-101 ekspresyonu RKH gelişen hastaların mitral kapak dokusunda düşük saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada miR-101'in hedef geni "*Toll like reseptör-2*" (TLR-2) olarak belirlenmiş ve miR-101'in TLR-2 genine etki ederek streptokoklara karşı gelişen immün yanıtı bozmuş olabileceği bildirilmiştir.

### **MİR-1183 VE MİR-1299**

MiR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları ile ilgili olarak az sayıda çalışma vardır (27,100-107). MiR-1183 ekspresyonunun Kaposi Sarkomu olan hastaların dokularında azaldığı; hepatoselüler karsinomlu hastaların plazmalarında ise, arttığı bildirilmiştir (103,106). Liao ve arkadaşları (100), miR-1183'ün ROCK2 isimli bir

hedef geni olduğunu göstermişlerdir. ROCK2 isimli bu genin, düz kas aktivitesi, hipertansiyon, iskemi ve miyokard enfarktüsü ile ilişkili olduğunu, ileride bu hastalıkların tedavilerinde önemli bir hedef gen olarak rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. MiR-1183'ün ekspresyonundaki azalmanın, bu gen aktivitesini arttırdığını saptamışlardır. Rainer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (101); aritmojenik sağ ventrikül displazisi tanısı alan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun ventrikül dokularında miRNA ekspresyonları incelenmiş, miR-1183 ekspresyonunun hasta grupta 3 kat arttığı saptanmıştır. MiR-1183'ün aritmojenik sağ ventrikül displazisi oluşumunda rolü olabileceği bildirilmiştir.

MiR-1299 ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda (104,105,107); miR-1299 ekspresyonunun hepatoselüler karsinomda, kolon kanserinde ve retinoblastomda azaldığı gösterilmiştir. Hücre düzeyinde yapılan bir çalışmada (102), miR-1299'un enflamatuvar Th17 farklılaşması üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Literatürde RKH'da miR-1299 ve miR1183'ün ekspresyonlarını değerlendiren bir çalışma bulunmaktadır (27). Li ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bu çalışmada (27); RKH olan hastaların plazma ve dokularında miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının arttığı saptanmıştır. MiR-1299 için Bcl-2 geni, MiR-1183 için CXCR4, EGF ve EGFR genleri hedef gen olarak belirlenmiştir. Daha önce Bcl-2 geninin kardiyak apoptozisle ilişkili olduğu bildirildiğinden, miR-1299'un bu gene etki ederek patogeneizde yeri olabileceği sonucuna varılmıştır.

### **MİKRORNA'LAR VE ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR**

MiRNA'lar enfeksiyöz hastalıklarda da incelenmiştir. Sepsiste miR-223 ekspresyonunun arttığı, miR-150 ekspresyonunun ise, azaldığı; miR-150 ekspresyonundaki azalma ile IL-10, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ve sepsis şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (9,108). MiR-155 ve miR-146'nın bakteriyel enfeksiyon sırasında immünite ve enflamasyonda rolü olduğu gösterilmiştir (109). MiR-146a'nın *S.pneumoniae* enfeksiyonu sonrası makrofaj aktivasyonuna etki ettiği bu şekilde enflamasyonu durdurduğu bildirilmiştir (110).

### **MİKRORNA'LAR VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR**

MikroRNA'ların osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, diyabet, ailesel akdeniz ateşi (AAA) ve sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün



hastalıkların patogeneğinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (10-19, 111). MiRNA'lar hematopoez, immün yanıt ve enflamasyonda rol alırlar. MiRNA disregülasyonu ile bu süreçlerin bozulduğu ve otoimmün hastalıkların geliştiği düşünölmektedir. MiRNA'ların enflamasyonla ilişkilerinin araştırılmasında en çok miR-146 ve miR-155 üzerinde yoğunlaşölmüştür. Bu iki miRNA'nın IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar uyarıcılar tarafından indöklendiği, enflamasyonda önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. MiRNA'ların T hücre farklılaşması ve aktivasyonu, dentritik hücreler, monosit, nötrofil, plazma hücresi mast hücresi oluşumu üzerine de etkisi olduğu bildirilmiştir (112).

Osteoartritte miR-146, miR-95 ve miR-9 ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir (16,17). Romatoid artrit tanılı hastalarda ise; miR-16, miR-155, miR-146 ekspresyonlarının arttığı; akut dönemde miR-346 ve miR-214 ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (10,11,14). Li ve arkadaşları (12) ;ankilozan spondilitte miR-let7i ve miR-124 ekspresyonlarının arttığını; miR-130a ekspresyonunun ise, azaldığını bildirmişlerdir. Ailesel akdeniz ateşö olan hastalarda da; miR-144, miR-21, miR-4454, miR-451, ekspresyonları artmış; miR-107, let-7d ve miR-148 ekspresyonları azalmış olarak saptanmıştır. Mir-204 ekspresyonunun ise, AAA'da akut dönemde azaldığı bu nedenle ileride biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (18,19). SLE'de de plazmada miR-146a ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (13).

## **MİKRORNA'LAR VE KALP**

### ***MikroRNA'lar ve Doğumsal Kalp Hastalığı***

MiRNA'ların kalbin embriyolojik gelişimindeki rolü ilk olarak MiRNA sentez basamaklarındaki enzimlerdeki mutasyonlar yoluyla gösterilmiştir. Bu enzimlerin eksikliklerinde proliferasyon defektleri ortaya çıktığı görölmüştür. “*Dicer*” enzimi tüm miRNA'ların olgunlaşması için gerekli olan enzimdir ve miRNA'ların kardiyak embriyolojideki rolünü anlamak için önemlidir. “*Dicer*” enzimi embriyogenezde ve embriyonik mezoderm formasyonunda yer alır. Fare embriyonik kök hücrelerinde “*Dicer*” yokluğu, proliferasyon defektlerine neden olur (113). Bu enzimin yokluğunda embriyogenezde yer alan miRNA'lar sentezlenemez ve kalp gelişiminde defektler ve hatta ölüm gerçekleşir (20).

“*DGCR8*” enzimi de miRNA sentez basamaklarında yer alır ve eksikliği proliferasyon defektlerine yol açar. “*DGCR8*” enzimi inhibe edilen farelerde kalp dokusunda kayıp, kalp yetmezliği ve dilate kardiyomyopati izlenmiştir (114). “*DGCR8*” eksikliğinde “*Dicer*” enzimi eksikliğinden farklı olarak embriyogenez tamamen durmaz, farklılaşma tam olmasa da devam eder (20).

Doğumsal kalp hastalıkları ile ilgili 16 miRNA ve 52 hedef gen bildirilmiş; miR-218, miR-138, miR-1-2, miR-133, miR-17/92, miR-15, miR-208, miR-499, miR-143 ve miR-130’un kalbin embriyolojik gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (20,115).

Chen ve arkadaşları farelerde “*Dicer*” enzimini delesyona uğratmışlar ve farelerde ciddi kalp yetmezliğine bağlı ölüm gözlemlemişlerdir (116). Zhao ve arkadaşları ise (117); kas spesifik miRNA’ların (mir-1-2) sentezini engelledikleri farelerin yarısında ventriküler septal defekt (VSD), %15’inde dilate kardiyomyopati görüldüğü ve kalpte sinyal iletiminin bozulduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma ile miRNA’ların; kalpte sinyal iletimi, kardiyak morfogenez ve hücre siklusunda önemli rolleri olduğunu göstermişlerdir.

VSD’li hastaların kalp dokularında miRNA ekspresyonlarının araştırıldığı bir çalışmada (21), miR-1-1 ve miR-181c’nin VSD patogenezinde önemli olduğu bildirilmiştir. MiR-1-1 ekspresyonundaki azalmanın GJA1 ve SOX9 genlerine; miR-181c ekspresyonundaki artışın ise, BMPR2 genine etki ettiği gösterilmiştir. VSD’li hastaların plazmalarından miRNA ekspresyonlarının incelendiği başka bir çalışmada (118), 7 miRNA’nın ekspresyonun arttığı 1 miRNA’nın da ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bu miRNA’ların hedef genlerinin sağ ventrikül morfogenezinde rol aldığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise (119); VSD ve pulmoner hipertansiyon olan hastalarda MiR-509-3p ekspresyonunun pulmoner hipertansiyon olmayan hastalara göre anlamlı azaldığı gösterilmiştir. MiR-509-3p’nin pulmoner hipertansiyon tanısı için ileride ekokardiyografiye ek olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. MiR-1 ve MiR-133 ekspresyonları farelerde ve insanlarda kardiyak hipertrofi ile ilişkili bulunmuştur (120). Zloto ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (121); siyanotik ve asiyanotik doğumsal kalp hastalıkları nedeniyle opere olan hastalardan operasyondan 6,12 ve 24 saat sonra kan örnekleri alınmış ve miRNA ekspresyonları incelenmiştir. Operasyon sonrası miR-208a/b ve miR-499

ekspresyonlarının arttığı, 6. saatte alınan kandan çalışılan miR-208a ekspresyonunun postoperatif komplikasyonların tahmin edilebilmesi için biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Down sendromlu hastalarda miR-518a, miR-518e, miR-518f, miR-528a ve miR-96'nın atriyoventriküler septal defekt (AVSD) gelişiminde rolü olabileceği bildirilmiştir (122). Fallot tetralojili hastalarda da; miR-421, miR-1233, miR-625 ve miR-766 ekspresyonlarının azaldığı, miR-99b ekspresyonunun ise, arttığı bildirilmiştir. MiR-421, miR-1233 ve miR-625'in hastalığın progresyonunda etkisi olabileceği gösterilmiştir (123,124). MiR-518f, miR-454, miR-618, miR-875-3p, miR-205, miR-194-5p, miR-302a, miR-147, miR-544, miR-99b, miR-155, ve miR-218 ekspresyonlarının dilate kardiyomiyopati tanısı için biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (125).

#### ***MikroRNA'lar ve Miyokardit***

Miyokarditli hastalarda; miR-1 ve miR-146b'nin biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (126). MiR-208 ve miR-21'in miyokarditin akut fazında ekspresyonlarının arttığı; miR-208'in ise, kronik fazda ventrikül fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). MiR-381'in viral miyokarditten koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir (127).

#### ***MikroRNA'lar ve Ritim Bozukluğu***

Farelerde miR-1-2 sentezi engellendiğinde; kalp hızında azalma, AV iletide gecikme (PR uzaması) ve ventriküler iletide gecikme (QRS genişlemesi) olduğu bildirilmiştir (117). Yine fare modelinde ritim bozukluğu ile miR-206 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (128). Atrial fibrilasyon olan hastalarda, 28 miRNA'nın farklı eksprese olduğu bildirilmiştir (23). Ritim bozukluğu olan çocuklarda kanda miRNA ekspresyonları değerlendirilmiş; supraventriküler taşikardili (SVT) çocuklarda miR-1 ekspresyonunun azaldığı; ventriküler taşikardili (VT) çocuklarda ise, miR-133 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (129).

#### ***MikroRNA'lar ve Kalp Yetmezliği***

Kalp yetmezliği ile ilgili yapılan bir çalışmada (130); plazmada miR-660-3p, miR-665, miR-1285-3p ve miR-4491 ekspresyonlarının azaldığı, miR-660-3p, miR-665 ve miR-1285- 3p'nin ise, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada (131) miR-3135b, miR3908 ve miR5571-

5p ekspresyonlarında artış olduğu ve bu miRNA'ların kalp yetmezliğinin belirlenmesi için biyomarker olarak kullanılabilceği bildirilmiştir.

#### ***MikroRNA'lar ve Koroner Arter Hastalığı***

Miyokard enfarktüsünde insan ve fare plazmalarında miR-1, miR-133a, miR-133b ve miR-499-5p ekspresyonlarının arttığı; bu miRNA'ların miyokard enfarktüsünün belirlenmesi için biyomarker olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (132). Mir-92a ve miR-133 ekspresyonları ile koroner arterlerde endotel disfonksiyonu ilişkili bulunmuştur (133). Miyokard enfarktüsü geçiren 820 hastada yapılan bir çalışmada (134); miR-223 ve miR-197 ekspresyonlarındaki azalma ile hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir.

#### ***MikroRNA'lar ve Kapak Hastalıkları***

Aort stenozu olan hastalarda kanda miR-21 ekspresyonunun biyomarker olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (135,136). MiR-122, miR-130a ve miR-486'nın biküspid aortik kapak, miR-718'in aort dilatasyonu ile ilişkisi gösterilmiş, bu miRNA'ların vasküler remodelingde rol aldığı sonucuna varılmıştır (137).

Vacchi-Suzzi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (138); sıçan, köpek, maymun ve insan kalp kapağı dokularında miR-125-5p ve miR-204'ün daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. MiR-125-5p ve miR-204'ün, kapak hastalıklarının öngörülmesinde ve takibinde kullanılabilceği bildirilmiştir.

Mitral yetmezlikli hastalarda MiR-148b-3p ekspresyonunun ileride gelişebilecek kalp yetersizliği göstergesi; miR-409-3p ekspresyonunun ise, ani gelişen kalp yetersizliği göstergesi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (139). MiR-27a'nın, mitral kapağı TNF- $\alpha$  aracılı enflamasyondan koruduğu gösterilmiştir (140). Miksamatöz mitral kapak prolapsusu ve fibroelastik eksiklik nedeniyle MY gelişen hastalarda mitral kapak dokularında miRNA ekspresyonları karşılaştırılmıştır. Miksamatöz mitral kapak prolapsusu olan hastalarda mir-19b, miR-3174, miR-3652, miR-3671, miR-423-5p, miR-4319, miR-500 ve miR-543 ekspresyonları; fibroelastik eksiklik olan hastalarda ise; miR-17, miR-1193, miR-1273e, miR-203, miR-28, miR-3065-5p, miR-4298, miR-505, miR-532, miR-646, miR-770 ve miR-939 ekspresyonları daha yüksek bulunmuştur (141).

Literatürde mikroRNA'lar ve romatizmal kalp hastalığı ile ilgili 3 çalışma vardır (26-28). Dong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (26), erişkin RKH

olan hastalarda kapak dokusunda miR-101 ekspresyonu kontrol grubuna göre azalmış olarak saptanmıştır. Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (27); erişkin RKH olan hastalarda plazma ve dokuda miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının arttığı saptanmıştır. Lu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (28); romatizmal kalp hastalığı olan 40, doğumsal kapak hastalığı olan 20 yetişkin hasta ile 20 sağlıklı erişkinde miRNA ekspresyonları değerlendirilmiştir. Romatizmal kalp hastalığı olan grupta kontrol grubuna göre; miR-205-3p, ve miR-3909 ekspresyonlarının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. MiR-205-3p ve miR-3909 için hedef genler sırasıyla; enflamasyonla ilişkili interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin 1 reseptör 1 (IL1R1) olarak belirlenmiştir. Doğumsal ve romatizmal kapak hastalığı olan hastaların mitral kapak dokularında IL-1 $\beta$  ve IL1R1 ekspresyon düzeylerine bakılmış ve RKH olan hastalarda ekspresyonlarının arttığı görülmüştür. RKH'lı hastalarda IL-1 $\beta$  ve IL1R1 ekspresyonlarındaki artışın RKH'da kronik dönemde de enflamasyonun devam etmesine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Literatürde ARA'lı çocuklarda miRNA ekspresyonlarının incelendiği sadece bir çalışma mevcuttur (29). Gümüş ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada (29), ARA karditli 36 çocuk ve 35 sağlıklı çocuğun miRNA ekspresyonları karşılaştırılmıştır. ARA karditli ve sağlıklı gruplarda daha önce enflamasyon ve kalp hastalıkları ile ilişkili bulunan miRNA ekspresyonları araştırılmıştır. ARA karditli grupta; miR-16-5p, miR-223-3p ve miR-92a-3p ekspresyonları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Sonuç olarak; miR-16-5p, miR-223-3p ve miR-92a-3p'nin ARA karditten koruyucu rolü olabileceği bildirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından, ARA geçiren çocuklarda kesitsel olarak yapıldı. Çalışma grubu; Ocak 2008-Aralık 2017 tarihleri arasında Akut Romatizmal Ateş tanısı ile yatırılarak izlenen ve tedavisi yapılan hastalar arasından oluşturuldu. Akut Romatizmal Ateş tanısı modifiye Jones kriterleri ile koyuldu. Modifiye Jones Kriterleri'nin 2015 yılında güncellenmesi (45) nedeniyle, 2016 yılına kadar 2002 yılında güncellenen Jones kriterleri (39), 2016 yılından sonra ise, 2015 yılında güncellenen Jones kriterleri (45) kullanıldı.

Hastane kayıtlarından Ocak 2008-Aralık 2017 tarihleri arasında Akut Romatizmal Ateş tanısı ile yatırılarak tedavi alan toplam 173 hastanın olduğu görüldü. Çalışma öncesi yapılan güç analizi sonrası, çalışmada orta düzey etki büyüklüğüne ( $d=0,6$ ) ulaşılabileceği varsayılarak en az 72 olgu (her grup için en az 36 olmak üzere) alındığında %95 güvenle, %80 güce ulaşılabileceği belirlendi. Bu nedenle, çalışmanın 70 ARA ve kontrol grubunu oluşturan 35 sağlıklı çocukta yapılması planlandı.

Akut Romatizmal Ateş tanısı ile yatırılarak tedavi verilen tüm çocukların dosyaları tarandı. Eşlik eden doğumsal kalp hastalığı, ritim bozukluğu, SLE, AAA, romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit diyabet gibi otoimmün hastalığı veya karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi kronik hastalığı olan, ailede erken miyokard enfarktüsü, ölüm öyküsü olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Tekrarlayan Akut Romatizmal Ateş atakları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastalar, telefonla aranarak çalışma konusunda bilgilendirildi. Çalışmayı kabul eden toplam 70 hasta çalışmaya alındı.

Kontrol grubu olarak; çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi yakınmalarla başvuran ve fizik muayene, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile kardiyak patoloji saptanmayan, bilinen kronik ve otoimmün bir hastalığı olmayan, çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetteki 35 sağlıklı çocuk alındı.

Çalışma grubuna alınan tüm çocukların dosyalarından akut ARA atağı sırasındaki klinik, fizik bakı, laboratuvar elektrokardiyografi ve ekokardiyografi verileri kaydedildi. Akut Romatizmal Ateş atağı sırasında karditi olan hastalar, klinik

ve ekokardiyografide kapak tutulumlarının durumlarına göre hafif kardit, orta kardit ve ağır kardit olarak ayrıldı. Klinik olarak kalp yetmezliği bulguları olan ve ekokardiyografide ağır kapak tutulumu olan hastalar ağır kardit; kapak tutulumu belirgin olmasına rağmen kalp yetmezliği bulguları olmayan hastalar orta kardit; ekokardiyografide hafif kapak tutulumu olan hastalar hafif kardit olarak sınıflandırıldı (80). Tüm çocukların miRNA izolasyonu için kan alınmadan önce son ekokardiyografileri tekrarlandı. Son ekokardiyografi kayıtları romatizmal kalp hastalığının varlığı açısından değerlendirildi. Dünya Kalp Federasyonu'nun 2012 yılında yayınlanan kılavuzunda bulunan romatizmal kapak hastalığı kriterleri kullanıldı (81). Son kontrolde RKH saptanan 36 hasta ile kontrol grubundan yaş ve cinsiyeti uyumlu olan 23 çocuğun verileri; RKH olan ve sağlıklı grup olarak değerlendirildi.

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Belge numarası: 020/55125, Tarih: 22/08/2017). Çalışmaya başlanmadan önce çalışmaya alınan tüm çocuklar ve ebeveynlerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve ailelerden bilgilendirilmiş gönüllü aile olur formu imzalatılarak izin alındı. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Belge numarası: 2017TIPF016, Tarih: 21/09/2017).

Çalışmaya alınan tüm çocuklardan EDTA'lı tüpe 2,5 ml venöz kan örneği alınarak, 6000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar miRNA izolasyonu yapılabildiği kadar -80°C'de buzdolabında saklandı. Çalışma grubu tamamlandığında tüm örneklerle, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvar'ında miRNA izolasyonu yapıldı. Çalışma grubuna alınan 70 örneğin birinde ve kontrol grubuna alınan 35 örneğin ise, 7'sinde numune uygunsuzluğu nedeniyle miRNA izolasyonu yapılamadı. Bu nedenle çalışma; Akut Romatizmal Ateş geçiren 69 hasta ile kontrol grubu olarak 27 sağlıklı çocuk üzerinde gerçekleştirildi.

### **Ekokardiyografik Çalışma**

Ekokardiyografik çalışmalar GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norway) Eko cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak yapıldı. İnceleme esnasında hastalar sırtı üstü yatar veya sol lateral pozisyonda idi. Hiçbir hastaya sedatif verilmedi. Tüm olgulara standart ekokardiyografik değerlendirme

yapıldı. Standart ekokardiyografik değerlendirme; 2D (iki boyutlu), pulsed-Doppler, renkli akım Doppler ve M-mode ekokardiyografiden oluşuyordu. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı (142).

M-Mode ekokardiyografik ölçümler Amerika Ekokardiyografi Derneğinin m-mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı (143). M-Mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyedeyken yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları (İVSd, LVADd) ile sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd-LVs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Aort çapı ve sol atriyum boyutunun ölçümü paraseternal uzun ekseninde aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi.

Sistolik kasılma ve sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren kısalma fraksiyonu (FS) aşağıdaki formül ile hesaplandı (2):

$$FS (\%) = \frac{LVd-LVs}{LVd} \times 100$$

Ventriküllerden vücuda pompalanan kanın diyastol sonunda ventriküllerde bulunan toplam kana oranlamasını gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) aşağıdaki formül ile hesaplandı (2):

$$EF (\%) = \frac{(LVd^3)-(LVs)^3}{(LVd)^3} \times 100$$

### **MİKRORNA İZOLASYONU**

Venöz kan örneklerinden elde edilen serumlardan, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvar'ında miRNA izolasyonu yapıldı.

### **RNA İzolasyonu**

Quick-RNA Mini prepplus (Zymo, USA) kiti kullanılarak total RNA elde edildi. RNA izolasyonunda aşağıdaki sıra izlendi.

1. 200 µl serum örneği üzerine 200 µl DNA RNA shield solüsyonu konuldu. Üzerine 8 µl Proteinaz K ilave edildi ve yarım saat oda sıcaklığında bekletildi.
2. Üzerine 400 mikrolitre izopropanol eklendi ve iyice karıştırıldı.
3. Sıvı kolona aktarıldı, 14000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi ve kolon yeni bir tüpe alındı.
4. Kolona 400 µl yıkama tamponu ilave edildi, 1 dakika santrifüj edildi.



5. Daha sonra DNaz enzimi ilave edildi, yarım saat beklendi.
6. Kolonun üzerine 400 µl RNA prebuffer solüsyonu eklendi, 1 dakika santrifüj edildi.
7. Kolona 700 µl RNA yıkama tamponu ilave edildi, tekrar santrifüj edildi, 400 µl yıkama solüsyonu eklendi ve 2 dakika santrifüj edildi.
8. RNA örnekleri 50 µl nükleaz içermeyen su ile toplandı ve kullanılabildiği kadar -80 °C’de bekletildi.

#### **cDNA sentezi (Reverse Transkripsiyon)**

ID3EAL miRNAqPCR ASSAY kiti (MIRXES, Singapur) kullanılarak gerçekleştirildi.

1. İncelenen miRNA’lar kendine özgü primer içeren cDNA kiti kullanılarak çalışıldı.
2. Her RNA örneğinden 500 nanogram olacak şekilde reaksiyona başlandı.
3. Reverse transkripsiyonda 10 µl Template RNA, 5 µl ID3EAL RT Buffer, 1 µl ID3EAL RT Primer, 1 µl ID3EAL Reverse Transkriptaz, 20 µl nükleaz içermeyen su kullanıldı (Tablo 7).
4. Hazırlanan örnekler terminalcycler cihazında 42°C’de 30 dakika, 95 °C’de 5 dakika inkübe edildi.

**Tablo 7.** Reverse Transkripsiyonda kullanılan malzemeler

Template RNA	10 µl
ID3EAL RT Buffer	5 µl
ID3EAL RT Primer I-plex I (20x)	1 µl
ID3EAL Reverse Transkriptaz	1 µl
Nükleaz içermeyen su	20 µl

### Real Time PCR

ID3EAL miRNAqPCR ASSAY kiti (MIRXES, Singapur) kullanılarak gerçekleştirildi.

1. Elde edilen cDNA örnekleri 1:10 oranında sulandırılarak kullanıldı.
2. Kontrol olarak U6 kullanıldı.
3. Real time PCR karışımı oluştururken 10 µl ID3EAL qPCR Master Mix, 3 µl nükleaz içermeyen su, 2 µl ID3EAL qPCR assay ve 5 µl dilüe edilmiş cDNA kullanıldı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Real time PCR’da kullanılan malzemeler

Reaktif	Miktar (µl)
ID3EAL qPCR Master Mix (2x)	10
Nükleaz içermeyen su	3
ID3EAL qPCR assay (10x)	2
Dilüe edilmiş cDNA	5

Hazırlanan örnekler Qiagen Rotargene 6000 real time PCR cihazı kullanılarak analiz edildi. PCR reaksiyonu; ilk olarak 95°C’de 10 dakika ve 40°C’de 5 dakika, sonrasında 40 döngü olacak şekilde 95°C’de 10 saniye ve 40°C’de 30 saniye sıcaklık aralıklarında gerçekleştirildi (Tablo 9). Sonuçların değerlendirilmesi delta-delta Ct yöntemi kullanılarak yapıldı.

**Tablo 9.** Isı döngüleri

<b>Döngü</b>	<b>Isı</b>	<b>Zaman</b>
<b>1x</b>	95°C	10 dk
	40°C	5 dk
<b>40x</b>	95°C	10 sn
	40°C	30 sn

### **SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ (İSTATİSTİKSEL ANALİZ)**

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (ikili incelemeler için Tukey testi) kullanıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi (ikili incelemeler için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Bonferroni düzeltmesi inceleme yapılan grupların ikili karşılaştırma sayısına göre ayarlandı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise, Ki-kare testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanısal performans incelemesi için ROC analizi yöntemi kullanıldı. ROC analizi ile eğri altında kalan alanlar incelendi. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 69 hastanın akut atak sırasındaki ortalama yaşları  $10,6 \pm 2,5$  (5-16) yıl olarak saptandı. Hastaların 37'si erkek (%54), 32'si kız (%46) idi. Çalışma sırasındaki ortalama yaş ise,  $13,4 \pm 2,8$  (6-20) yıldır. Kontrol grubuna alınan 27 çocuğun 17'si erkek (%63), 10'u kız (%37) ve ortalama yaş  $11,8 \pm 3,3$  (6-18) yıl idi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 10'da gösterilmiştir. Çalışma grubunda yer alan 69 hastanın 9'unda (%13), ailede ARA öyküsü vardı. Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocukların hiçbirinde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü saptanmadı.

**Tablo 10.** Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik veriler

		ARA (n:69)	Kontrol (n:27)	p
Yaş (yıl)	• Atak anında	$10,6 \pm 2,5$		$>0,05$
	• Çalışma anında	$13,4 \pm 2,8$	$11,8 \pm 3,3$	
Cinsiyet (E/K)		37/32	17/10	$>0,05$

Akut Romatizmal Ateş tanılı toplam 69 hastanın, akut atak sırasındaki majör klinik bulgularına bakıldığında; 15'inde (%21,7) izole artrit, 54'ünde (%78,2) kardit, 1'inde (%1,4) eritema marginatum mevcuttu. Subkutan nodül hiçbir hastada saptanmadı. Beş hastada (%7,2) ise, Sydenham Kore mevcuttu. İzole artrit olan 15 hastada ortalama yaş  $10,8 \pm 2,6$  (5-16) yıl, karditi olan 54 hastada  $10 \pm 2,1$  (6-13) yıl idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ), (Tablo 11).

**Tablo 11.** İzole artrit ve kardit grubuna ait demografik veriler

	<b>Artrit (n:15)</b>	<b>Kardit (n:54)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	10,8±2,6	10±2,1	>0,05
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	9/6	28/26	>0,05

Akut atakta karditi olan hastalar, klinik ve ekokardiyografide kapak tutulumlarının durumuna göre hafif kardit, orta kardit ve ağır kardit olarak üç gruba ayrıldı. Karditi olan toplam 54 hastanın 17'si hafif kardit (%31,5), 21'i orta kardit (%38,9), ve 16'sı ağır kardit (%29,6) şeklindeydi. Hafif kardit grubunda ortalama yaş 10,3±2,8 (5-14) yıl, orta kardit grubunda 11,5±2,3 (7-16) yıl ve ağır kardit grubunda 10,4±2,5 (6-14) yıl olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık yoktu ( $p>0,05$ ), (Tablo 12).

**Tablo 12.** Akut atak sırasında karditin ağırlığına göre grupların demografik verileri

	<b>Hafif kardit (n:17)</b>	<b>Orta kardit (n:21)</b>	<b>Ağır kardit (n:16)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	10,3±2,8	11,5±2,3	10,4±2,5	>0,05
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	9/8	11/10	8/8	>0,05

Akut atak sırasında karditi olan 54 hastanın 36'sında (%66,7) mitral kapak ve aort kapak tutulumu birlikteyken, 17 hastada (%31,5) izole mitral kapak tutulumu, 1 hastada (%1,8) ise, izole aort kapağı tutulumu vardı.

Antienflamatuvar tedavi olarak; 27 hastaya (%39,1) aspirin, 37 hastaya (%53,6) steroid tedavisi verilmişti. Akut atak sırasında izole artrit ve hafif karditi olan toplam 32 hastanın 27'sinin (%84,3) aspirin tedavisi aldığı görüldü. Sydenham koresi ile başvuran 5 hastaya (%7,3) ise, antienflamatuvar tedavi verilmemişti.

İzole artrit ve hafif karditi olan toplam 32 hastanın 27'sine (%39,1) aspirin verilmişti. Otuz yedi hasta (%53,6) ise, steroid tedavisi almıştı.

ARA geçiren hastalarımızın, ortalama izlem süresi 3,7±2,4 yıl (10 ay-10 yıl) idi. İzlemde; akut atak sırasında karditi olan 54 hastanın 18'inde (%33,3) karditin

iyileştiği görüldü. Hastaların 36'sında (%66,7) ise, kapak tutulumlarının devam ettiği ve RKH geliştiği görüldü.

Akut atak sırasında ağır karditi olan 16 hastanın tamamında RKH gelişmişti. Başlangıçta ağır kapak tutulumu ve ciddi kalp yetmezliği olan iki hastaya (%2,9) izlemde kapak replasmanı yapılmak zorunda kalındı. Bu hastaların birine akut ataktan 5 yıl sonra; diğerine ise, 4 yıl sonra aort kapak replasmanı yapılmıştı. Akut atak sırasında orta kardit olan 21 hastanın 14'ünde (%66,7) ve hafif karditi olan 17 hastanın 6'sında (%35,3) RKH gelişmişti. Başlangıçta hafif kardit olan 11 hasta (%64,7) ile orta karditi olan 7 hastanın (%33,3) ise, sekelsiz olarak iyileştiği görüldü.

Romatizmal kalp hastalığı gelişen toplam 36 hastanın ortalama yaşı 14,1±3,1 (8-20) yıl, akut atakta karditi olup RKH gelişmeyen 18 hastanın ise, ortalama yaşı 13±2,7 (5-16) yıl idi. Romatizmal kalp hastalığı gelişen hastaların 19'u erkek (%52,8), 18'i kız (%47,2); RKH gelişmeyen hastaların ise, 10'u erkek (%55,6) 8'i kız (%44,4) idi.

RKH olan 36 hasta ile sağlıklı çocuklar arasından, yaş grubu RKH olan çocuklara uygun olan 23 çocuğun verileri karşılaştırıldığında; kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ağırsından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Romatizmal kalp hastalığı gelişen hastalar ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13.** RKH gelişen ve kontrol gruplarına ait demografik veriler

	<b>RKH (+) (n:36)</b> <b>(ort±SD), (min-maks)</b>	<b>Kontrol (n:23)</b> <b>(ort±SD), (min-maks)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	14,1±3,1 (8-20)	12,6±2,9 (9-18)	>0,05
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	19/17	15/8	>0,05
<b>Kilo (kg)</b>	55,9±15,8 (28,3-88)	49,3±16 (22,6-80)	>0,05
<b>Boy (cm)</b>	156,4±11,1 (130-180)	148,8±29 (118-188)	>0,05
<b>VKİ* (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,8±4,9 (12,7-31,5)	20,1±4,4 (14,5-25,8)	>0,05

\*VKİ: vücut kitle indeksi.

Romatizmal kalp hastalığı gelişen hastalarda kapak tutulumlarına bakıldığında; 21 hastada (%58,3) izole mitral kapak tutulumu, 11 hastada (%30,6) mitral kapak ve aort kapak tutulumunun birlikteliği, 4 hastada (%11,1) ise, izole aort kapağı tutulumu olduğu görüldü. Toplam 21 hasta (%58,3) antikonjestif tedavi almaktaydı. Ekokardiyografide; 11 (%30,6) hastada sol kalp boşluklarında genişleme mevcuttu. RKH gelişen hastalar ile kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında; sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol atriyum çapı ve sol atriyum/aort çapı oranı RKH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artmış olarak bulundu ( $p<0,05$ ). RKH olan ve sağlıklı çocukların ekokardiyografi bulguları Tablo 14'te verilmiştir.

**Tablo 14.** RKH ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları

	<b>RKH (+)</b> <b>(n:36)</b> <b>(ortalama±SD)</b>	<b>Kontrol</b> <b>(n:23)</b> <b>(ortalama±SD)</b>	<b>p</b>
<b>LVADd (cm)</b>	0,82±0,12 (0,6-1)	0,80±0,11 (0,6-1)	>0,05
<b>LVd (cm)</b>	4,73±0,53 (3,4-6)	4,12±0,48 (3,1-5)	<b>&lt;0,05</b>
<b>IVSd (cm)</b>	0,84±0,12 (0,7-1)	0,79±0,09 (0,6-1)	>0,05
<b>LVs (cm)</b>	2,84±0,41 (2,1-3,8)	2,57±0,38 (1,9-3,4)	<b>&lt;0,05</b>
<b>LVEF (%)</b>	77,8±5,5 (68,7-90,3)	75,6±4 (68,5-83,1)	>0,05
<b>LVFS (%)</b>	39,9±5,3 (32,1-54,1)	37,7±3,5 (32-44,7)	>0,05
<b>LA (cm)</b>	3,63±0,34 (3,1-4,6)	3,17±0,3 (2,5-3,6)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Ao (cm)</b>	2,45±0,25(1,5-2,9)	2,38±0,23 (1,9-2,8)	>0,05
<b>LA/Ao</b>	1,49±0,2 (1,1-2,4)	1,33±0,08 (1,1-1,5)	<b>&lt;0,05</b>

\* LA: sol atriyum çapı, Ao: aort çapı, LVADd: sol ventrikül arka duvar diyastol sonu çapı, LVd: sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSd: septum diyastol sonu çapı, LVs:sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVFS: sol ventrikül kısalma fraksiyonu.

## MİRNA SONUÇLARI

Çalışmaya alınan toplam 69 Akut Romatizmal Ateş tanılı hastanın 51'inde (%74) miR-101 ekspresyonu, 56'sında (%81) miR-1183 ekspresyonu, 52'sinde

(%75) miR-1299 ekspresyonu saptandı. Kontrol grubundaki çocukların ise, 23'ünde (%85) miR-101 ekspresyonu, 24'ünde (%88,8) miR-1183 ekspresyonu, 23'ünde (%85) miR-1299 ekspresyonu vardı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Çalışma ve kontrol gruplarında miRNA ekspresyon yüzdeleri

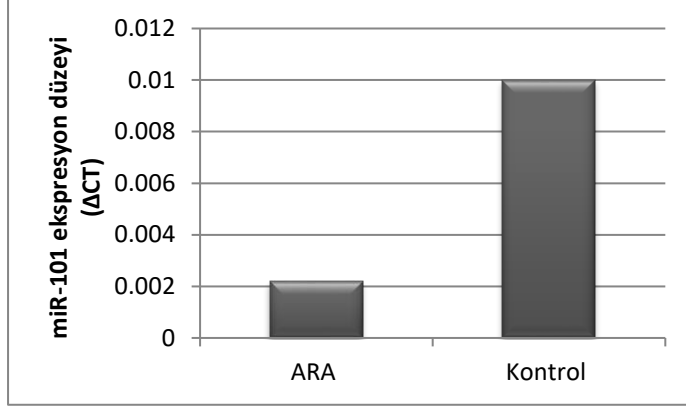
	<b>ARA (n:69)</b>	<b>Kontrol (n:27)</b>	<b>P</b>
<b>miR-101 (%)</b>	74	85	>0,05
<b>miR-1183 (%)</b>	81	88,8	>0,05
<b>miR-1299 (%)</b>	75	85	>0,05

MiRNA ekspresyon değerlerine bakıldığında; miR-101 ekspresyonu Akut Romatizmal Ateş grubunda median 0,0022 (0-1)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda ise, 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT olarak bulundu ( $p<0,05$ ). MiR-1183 ekspresyonu Akut Romatizmal Ateş grubunda 0,0002 (0-1)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT idi ( $p<0,05$ ). ARA ve kontrol grubu arasında miR-101 ve miR-1183 ekspresyonları karşılaştırıldığında; miR-101 ve miR-1183 ekspresyonlarının her ikisinin de ARA grubunda kontrol grubuna göre 4,5 kat azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ). Akut Romatizmal Ateş grubunda miR-1299 ekspresyonunun median değeri 0,0006 (0-1,34)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda ise; 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT olarak saptandı ( $p>0,05$ ). MiR-1299 ekspresyonu ARA grubunda kontrol grubuna göre 1,7 kat azalmış olmakla birlikte farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16), (Şekil 2, 3, 4).

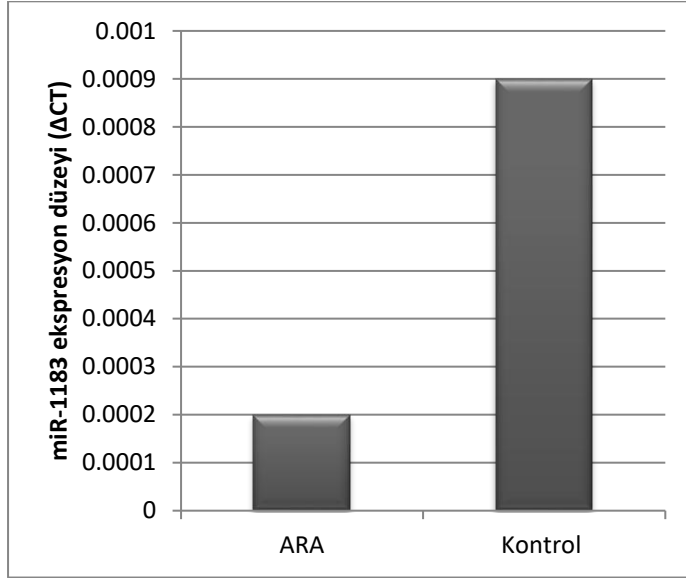
**Tablo 16.** ARA ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

		<b>Median (min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p</b>
<b>miR-101</b>	ARA (n:69)	0,0022 (0-1)	4,5	<b>0,029</b>
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	ARA (n:69)	0,0002 (0-1)	4,5	<b>0,024</b>
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	ARA (n:69)	0,0006 (0-1,34)	1,7	>0,05
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

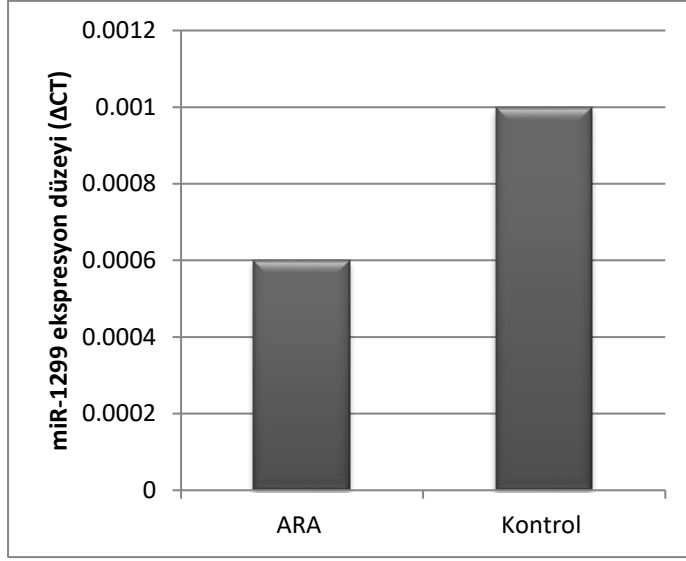




Şekil 2. ARA ve kontrol grubunun miR-101 ekspresyonları



Şekil 3. ARA ve kontrol grubunun miR-1183 ekspresyonları



**Şekil 4.** ARA ve kontrol grubunun miR-1299 ekspresyonları

Akut Romatizmal Ateş tanılı hastaların 9'unun (%13) ailesinde ARA öyküsü vardı. Ailede ARA öyküsü olan ve olmayan hastalar ile kontrol grubunun miRNA ekspresyonları karşılaştırıldı. MiR-101 ekspresyonunun median değeri aile öyküsü olan grupta 0,0046 (0-0,01)  $\Delta$ CT, olmayan grupta 0,0029 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT idi ( $p > 0,05$ ). MiR-1183 ekspresyonu; aile öyküsü olan grupta 0,0001 (0-0,001)  $\Delta$ CT, aile öyküsü olmayan grupta 0,0002 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT olarak saptandı ( $p < 0,05$ ). MiR-1299 ekspresyonu ise; aile öyküsü olan grupta 0,0036 (0-0,02)  $\Delta$ CT, olmayan grupta 0,0005 (0-1,3)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT olarak bulundu ( $p > 0,05$ ). MiR-1183 ekspresyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık mevcuttu ( $p < 0,05$ ). Üç grubun karşılaştırılmasında; miR-1183'ün aile öyküsü olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı azaldığı görüldü ( $p < 0,05$ ), (Tablo 17). İkili gruplar halinde miRNA ekspresyonlarının karşılaştırmaları Tablo 18, 19 ve 20'de verilmiştir.

**Tablo 17.** Ailesinde ARA öyküsü olan ve olmayan hastaların miRNA ekspresyonları

	<b>Aile öyküsü (+)</b> <b>(n:9)</b>	<b>Aile öyküsü (-)</b> <b>(n:60)</b>	<b>Kontrol</b> <b>(n:27)</b>	<b>p</b>
<b>miR-101*</b>	0,0046 (0-0,01)	0,0029 (0-1)	0,01 (0-0,09)	>0,05
<b>miR-1183*</b>	0,0001 (0-0,001)	0,0002 (0-1)	0,0009 (0-0,2)	<b>0,037</b>
<b>miR-1299*</b>	0,0036 (0-0,02)	0,0005 (0-1,3)	0,0010 (0-0,4)	>0,05

\*Median (min-max)  $\Delta$ CT

**Tablo 18.** Ailesinde ARA öyküsü olan hasta grubu ile kontrol grubunun miRNA ekspresyonları

		<b>Median</b> <b>(min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	Aile öyküsü (+) (n:9)	0,0046 (0-0,01)	2,2	0,36 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	Aile öyküsü (+) (n:9)	0,0001 (0-0,001)	9	<b>0,005</b>
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	Aile öyküsü (+) (n:9)	0,0036 (0-0,02)	0,3	0,97 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 19.** Ailesinde ARA öyküsü olmayan hasta grubu ile kontrol grubunun miRNA ekspresyonları

		<b>Median (min- max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	Aile öyküsü (-) (n:60)	0,0029 (0-1)	3,4	0,06 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	Aile öyküsü (-) (n:60)	0,0002 (0-1)	4,5	0,02 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	Aile öyküsü (-) (n:60)	0,0005 (0-1,3)	2	0,19 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 20.** Ailesinde ARA öyküsü olan ve olmayan hasta grubunun miRNA ekspresyonları

		<b>Median (min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	Aile öyküsü (+) (n:9)	0,0046 (0-0,01)	1,6	0,055 (p>0,05)
	Aile öyküsü (-) (n:60)	0,0029 (0-1)		
<b>miR-1183</b>	Aile öyküsü (+) (n:9)	0,0001 (0-0,001)	0,5	0,254 (p>0,05)
	Aile öyküsü (-) (n:60)	0,0002 (0-1)		
<b>miR-1299</b>	Aile öyküsü (+) (n:9)	0,0036 (0-0,02)	7,2	0,027 (p>0,05)
	Aile öyküsü (-) (n:60)	0,0005 (0-1,3)		

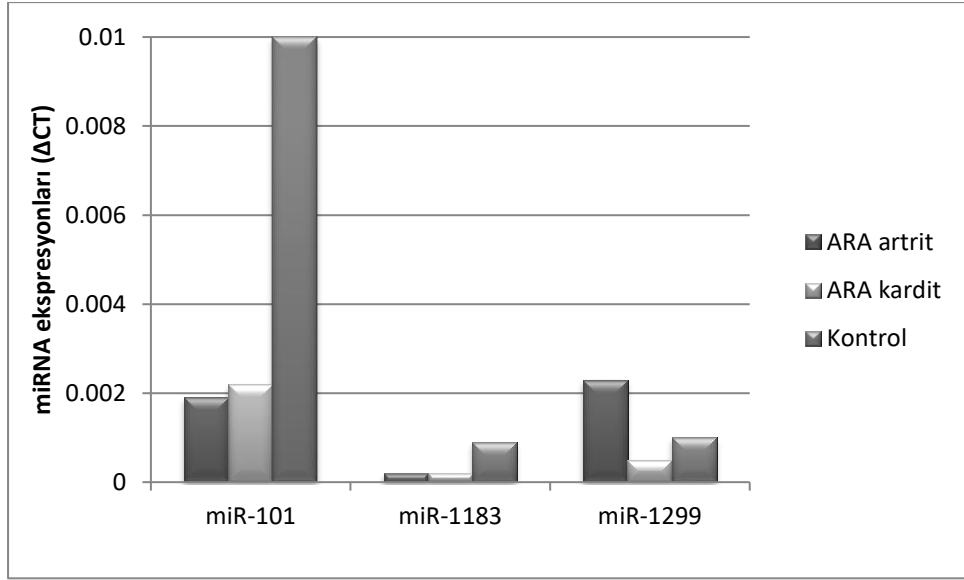
\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı, p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

Hastalar Akut Romatizmal Ateş atağı sırasında kardit olup olmamasına göre; izole artrit (grup 1) ve kardit (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. İzole artrit, kardit ve kontrol grubunda miRNA ekspresyonları karşılaştırıldı. Üç grup arasında miRNA ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). MiR-101 ekspresyonunun izole artrit grubunda median değeri 0,0019 (0-0,08)  $\Delta$ CT, kardit grubunda 0,0022 (0-1)  $\Delta$ CT kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT olarak bulundu. MiR-1183 ekspresyonu; izole artrit grubunda median 0,0002 (0-1)  $\Delta$ CT, kardit grubunda 0,0002 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT idi. MiR-1299 ekspresyonu ise; izole artrit grubunda median 0,0023 (0-1)  $\Delta$ CT, kardit grubunda 0,0005 (0-1,34)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT olarak saptandı (Tablo 21), (Şekil 5).

**Tablo 21.** ARA artrit, kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

	<b>ARA artrit (n:15)</b>	<b>ARA kardit (n:54)</b>	<b>Kontrol (n:27)</b>	<b>p</b>
<b>miR-101*</b>	0,0019 (0-0,08)	0,0022 (0-1)	0,01 (0-0,09)	>0,05
<b>miR-1183*</b>	0,0002 (0-1)	0,0002 (0-1)	0,0009 (0-0,25)	>0,05
<b>miR-1299*</b>	0,0023 (0-1)	0,0005 (0-1,34)	0,0010 (0-0,4)	>0,05

\*Median (min-max)  $\Delta$ CT.



**Şekil 5.** ARA artrit, kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

Akut atak sırasında artrit olan grup (grup 1) ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasında; miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). MiR-101 ekspresyonunun izole artrit grubunda median değeri 0,0019 (0-0,08)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT idi. MiR-1183 ekspresyonu; izole artrit grubunda 0,0002 (0-1)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT olarak saptandı. MiR-1299 ekspresyonu ise; izole artrit grubunda median 0,0023 (0-1)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT idi. İzole artrit grubunda miR-101 ve miR-1183 ekspresyonları kontrol grubuna göre sırasıyla 5,3 ve 4,5 kat azalmış olmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 22).

**Tablo 22.** ARA artrit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

		<b>Median (min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	ARA artrit (n:15)	0,0019 (0-0,08)	5,3	0,13 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	ARA artrit (n:15)	0,0002 (0-1)	4,5	0,17 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	ARA artrit (n:15)	0,0023 (0-1)	0,4	0,99 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

Akut atak sırasında karditi olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki miRNA ekspresyonlarının ikili karşılaştırılmasında; miR-101 ve miR-1183 ekspresyonlarının ARA kardit olan grupta sağlıklı çocuklara göre 4,5 kat azaldığı ve miR-1183 ekspresyonundaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,05). Kardit grubunda miR-101 ekspresyonunun median değeri 0,0022 (0-1)  $\Delta$ CT kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT idi (p>0,05). MiR-1183 ekspresyonu; kardit grubunda 0,0002 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT olarak bulundu (p<0,05). MiR-1299 ekspresyonu ise; kardit grubunda median 0,0005 (0-1,34)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT olarak saptandı (p>0,05), (Tablo 23).

**Tablo 23.** ARA kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

		<b>Median (min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	ARA kardit (n:54)	0,0022 (0-1)	4,5	0,035 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	ARA kardit (n:54)	0,0002 (0-1)	4,5	<b>0,024</b>
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	ARA kardit (n:54)	0,0005 (0-1,34)	2	0,15 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

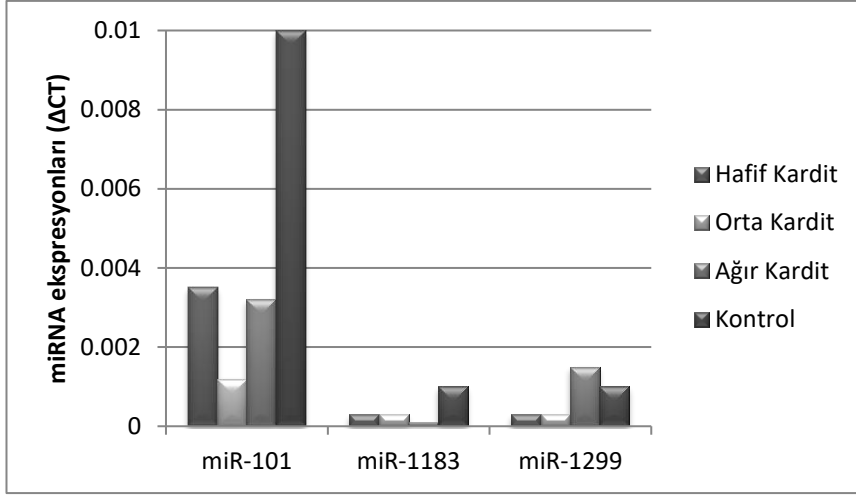
\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

Akut atakta kardit olan hastalar, karditin derecesine göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplara ayrıldı. Hafif kardit grubunda miR-101 ekspresyonunun median değeri 0,0035 (0-1)  $\Delta$ CT, orta kardit grubunda 0,0012 (0-0,09)  $\Delta$ CT, ağır kardit grubunda 0,0032 (0-0,06)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT idi. MiR-1183 ekspresyonu hafif kardit grubunda 0,0003 (0-1)  $\Delta$ CT, orta kardit grubunda 0,0003 (0-1)  $\Delta$ CT, ağır kardit grubunda 0,0001 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT olarak saptandı. MiR-1299 ekspresyonu ise; hafif kardit grubunda median 0,0003(0-0,01)  $\Delta$ CT, orta kardit grubunda 0,0003 (0-1)  $\Delta$ CT, ağır kardit grubunda 0,0015 (0-1,3)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT idi. Gruplar arasında miRNA ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 24), (Şekil 6).

**Tablo 24.** Akut atak sırasında karditin ağırlığına göre grupların miRNA ekspresyonları

	<b>Hafif Kardit</b>	<b>Orta Kardit</b>	<b>Ağır Kardit</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>(n:17)</b>	<b>(n:21)</b>	<b>(n:16)</b>	<b>(n:27)</b>	
<b>miR-101*</b>	0,0035 (0-1)	0,0012 (0-0,09)	0,0032 (0-0,06)	0,01 (0-0,09)	>0,05
<b>miR-1183*</b>	0,0003 (0-1)	0,0003 (0-1)	0,0001 (0-1)	0,0009 (0-0,2)	>0,05
<b>miR-1299*</b>	0,0003 (0-0,01)	0,0003 (0-1)	0,0015 (0-1,3)	0,0010 (0-0,4)	>0,05

\*Median (min-max)  $\Delta$ CT



**Şekil 6.** Akut atak sırasında karditin ağırlığına göre grupların miRNA ekspresyonları

Hafif, orta ve ağır kardit grupları kontrol grubu ile ikili olarak karşılaştırıldı. Hafif kardit grubunda miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları kontrol grubuna göre sırasıyla 2,8, 3 ve 3,3 kat azalmış olmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hafif kardit grubunda miR-101 ekspresyonunun median değeri 0,0035 (0-1)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT idi. MiR-1183 ekspresyonu; hafif kardit grubunda median 0,0003 (0-1)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT olarak saptandı. MiR-1299 ekspresyonu ise; hafif kardit grubunda median 0,0003 (0-0,01)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT idi (Tablo 25).

**Tablo 25.** ARA hafif kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

		Median (min-max) $\Delta$ CT	Katlı Değişim	p*
<b>miR-101</b>	Hafif Kardit (n:17)	0,0035 (0-1)	2,8	0,43 ( $p>0,05$ )
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	Hafif Kardit (n:17)	0,0003 (0-1)	3	0,12 ( $p>0,05$ )
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	Hafif Kardit (n:17)	0,0003(0-0,01)	3,3	0,16 ( $p>0,05$ )
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 3 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı  $p<0,016$  olarak kabul edilmiştir.



Orta kardit grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında; orta kardit grubunda miR-101 ekspresyonunun median değeri 0,0012 (0-0,09)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT olarak bulundu. MiR-1183 ekspresyonu; orta kardit grubunda median 0,0003 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT idi. MiR-1299 ekspresyonu ise; orta kardit grubunda 0,0003 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT olarak saptandı. Orta kardit grubunda kontrol grubuna göre miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları sırasıyla 8,3, 3 ve 3,3 kat azalmış saptanmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 26).

**Tablo 26.** ARA orta kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

		<b>Median</b> <b>(min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı</b> <b>Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	Orta Kardit (n:21)	0,0012 (0-0,09)	8,3	0,02 ( $p>0,05$ )
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	Orta Kardit (n:21)	0,0003 (0-1)	3	0,27 ( $p>0,05$ )
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	Orta Kardit (n:21)	0,0003 (0-1)	3,3	0,10 ( $p>0,05$ )
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 3 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı  $p<0,016$  olarak kabul edilmiştir.

Ağır kardit grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında; ağır kardit grubunda miR-101 ekspresyonunun median değeri 0,0032 (0-0,06)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,01 (0-0,09)  $\Delta$ CT idi ( $p>0,05$ ). MiR-1183 ekspresyonu; ağır kardit grubunda 0,0001 (0-1)  $\Delta$ CT, kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25)  $\Delta$ CT olarak bulundu ( $p<0,05$ ). MiR-1299 ekspresyonu ise; ağır kardit grubunda 0,0015 (0-1,3)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT olarak saptandı ( $p>0,05$ ). Ağır kardit grubunda miR-1183 ekspresyonu kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak, 9 kat azalmıştı ( $p<0,05$ ). MiR-101 ekspresyonu kontrol grubuna göre 3 kat azalmış bulunmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ), (Tablo 27).

**Tablo 27.** ARA ağır kardit ve kontrol gruplarının miRNA ekspresyonları

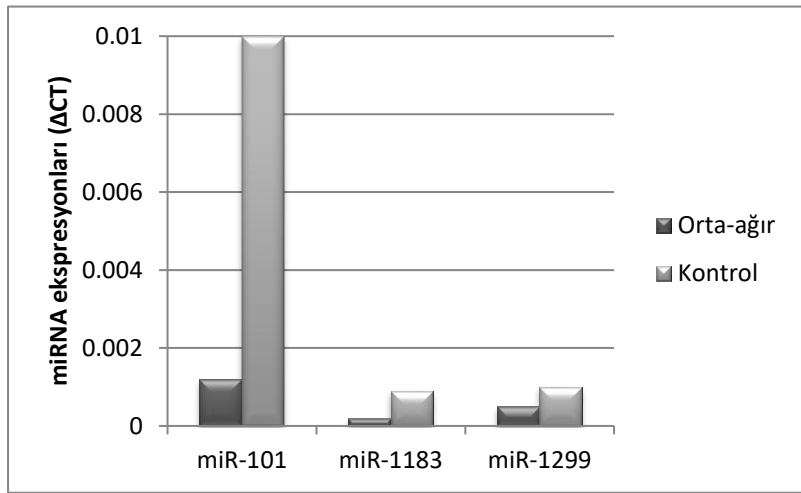
		<b>Median (min-max)</b> <b>ΔCT</b>	<b>Katlı</b> <b>Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	Ağır Kardit (n:16)	0,0032 (0-0,06)	3,1	0,093 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	Ağır Kardit (n:16)	0,0001 (0-1)	9	<b>0,007</b>
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	Ağır Kardit (n:16)	0,0015 (0-1,3)	0,7	0,9 (p>0,05)
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 3 adet 2’li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,016 olarak kabul edilmiştir.

Akut atak sırasında orta ve ağır karditi olan toplam 37 hasta vardı. Orta ve ağır karditi olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun miRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında; miR-101 ekspresyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak 8,3 kat azalmış olduğu görüldü (p<0,05). Orta-ağır kardit grubunda, miR-101 ekspresyonunun median değeri 0,0012 (0-0,09) ΔCT ve kontrol grubunda 0,01 (0-0,09) ΔCT idi (p<0,05). MiR-1183 ekspresyonu ise; orta-ağır kardit grubunda kontrole göre 4,5 kat azalmış olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). MiR-1183 ekspresyonunun median değeri orta-ağır kardit grubunda 0,0002 (0-1) ΔCT ve kontrol grubunda 0,0009 (0-0,25) ΔCT olarak bulundu (p>0,05). MiR-1299 ekspresyonu ise; orta-ağır kardit grubunda; median 0,0005 (0-1,3) ΔCT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4) ΔCT olarak saptandı (p>0,05), (Tablo 28), (Şekil 7).

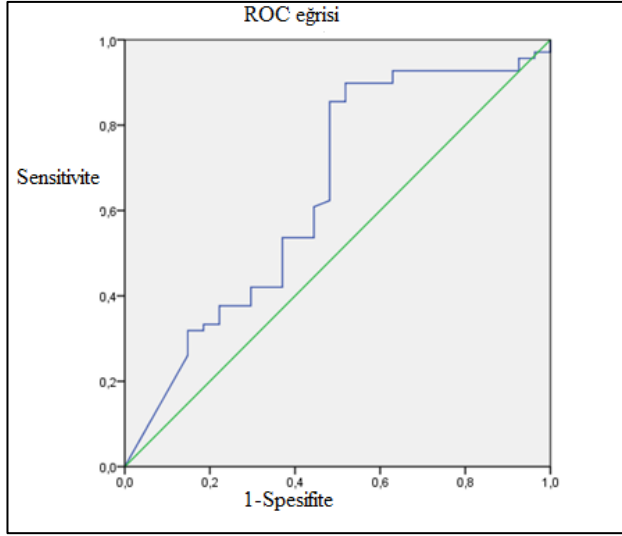
**Tablo 28.** ARA orta-ağır karditli hasta grubunun miRNAekspresyonları

		Median (min-max) $\Delta$ CT	Katlı Değişim	p
<b>miR-101</b>	Orta-ağır (n:37)	0,0012 (0-0,09)	8,3	<b>0,015</b>
	Kontrol (n:27)	0,01 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	Orta-ağır (n:37)	0,0002 (0-1)	4,5	>0,05
	Kontrol (n:27)	0,0009 (0-0,25)		
<b>miR-1299</b>	Orta-ağır (n:37)	0,0005 (0-1,3)	2	>0,05
	Kontrol (n:27)	0,0010 (0-0,4)		

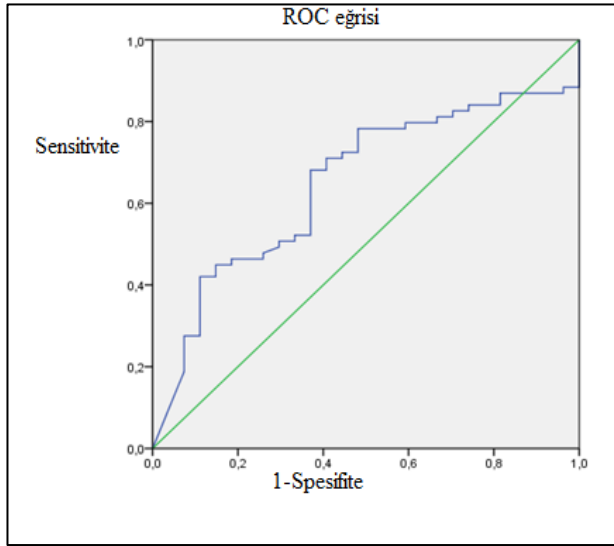


**Şekil 7.** ARA orta-ağır karditli hasta grubunun miRNA ekspresyonları

Akut Romatizmal Ateş tanısı için miR-1183 ve miR-101 ekspresyonlarının biyomarker olarak kullanılma potansiyellerinin değerlendirilmesi için ROC eğrileri kullanıldı. Çalışmamızda miR-101 ekspresyonu için AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0,64 ve istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ), (Şekil 8). MiR-1183 için AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0,64 ve istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ), (Şekil 9). MiR-101 ve miR-1183'ün ekspresyon değerlerinin hasta-sağlıklı ayırt etme performansları istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ( $p<0,05$ ) yüksek değildi.



**Şekil 8.** MiR-101'in ARA için ROC eğrisi



**Şekil 9.** MiR-1183'ün ARA için ROC eğrisi

Akut atak sırasında kardit olan 54 hastanın, son kontrollerine göre 36'sında (%66,7) izlemde RKH geliştiği görüldü. Akut atak döneminde ağır karditi olan 16 hastanın hepsinde RKH gelişmişti. Orta kardit olan toplam 21 hastanın 14'ünde (%66,7) ve hafif kardit olan 17 hastanın 6'sında (%35,3) RKH geliştiği görüldü.

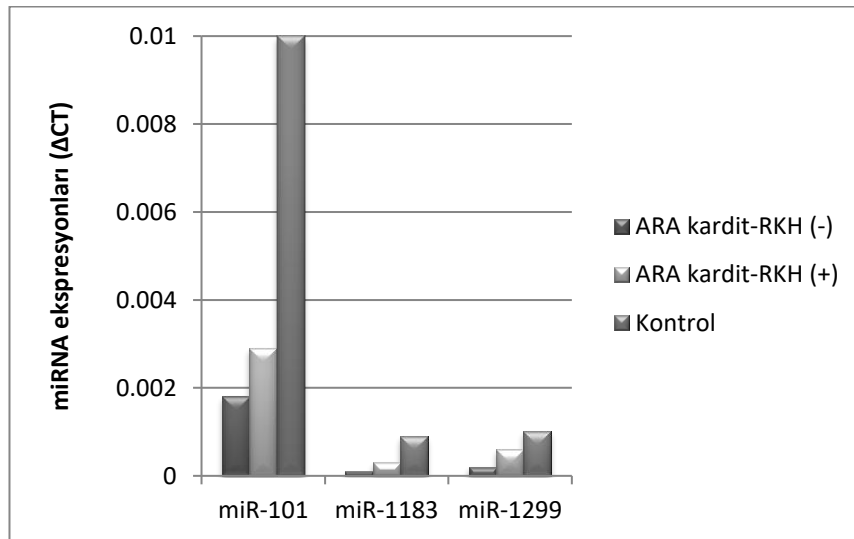
ARA kardit geçiren ancak RKH gelişmeyen 18 hasta ile RKH gelişen 36 hastanın ve sağlıklı kontrol grubunun miRNA ekspresyonları karşılaştırıldı. RKH gelişmeyen grupta, miR-101 ekspresyonunun median değeri 0,0018 (0-0,1)  $\Delta$ CT, RKH gelişen grupta 0,0029 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,015 (0-0,09)  $\Delta$ CT idi

( $p > 0,05$ ). MiR-1183 ekspresyonu RKH gelişmeyen grupta median 0,0001 (0-1)  $\Delta$ CT, RKH gelişen grupta 0,0003 (0-1)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0009 (0-0,09)  $\Delta$ CT olarak saptandı ( $p < 0,05$ ). MiR-1299 ekspresyonu ise; RKH gelişmeyen grupta median 0,0002 (0-0,04)  $\Delta$ CT, RKH gelişen grupta 0,0006 (0-1,3)  $\Delta$ CT ve kontrol grubunda 0,0010 (0-0,4)  $\Delta$ CT olarak bulundu ( $p > 0,05$ ). Üç grup arasında miR-1183 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ). Bu farklılığın RKH gelişmeyen grup ile kontrol grubu arasından kaynaklandığı görüldü ( $p < 0,05$ ), (Tablo 29), (Şekil 10). Romatizmal kalp hastalığı gelişen, gelişmeyen ve kontrol gruplarının, ikili gruplar halinde miRNA ekspresyonlarının karşılaştırmaları Tablo 30, 31 ve 32’de verilmiştir.

**Tablo 29.** RKH gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda miRNA ekspresyonları

	<b>RKH (-)</b> <b>(n:18)</b>	<b>RKH (+)</b> <b>(n:36)</b>	<b>Kontrol</b> <b>(n:23)</b>	<b>p</b>
<b>miR-101*</b>	0,0018 (0-0,1)	0,0029 (0-1)	0,015 (0-0,09)	$> 0,05$
<b>miR-1183*</b>	0,0001 (0-1)	0,0003 (0-1)	0,0009 (0-0,09)	<b>0,023</b>
<b>miR-1299*</b>	0,0002 (0-0,04)	0,0006 (0-1,3)	0,0010 (0-0,4)	$> 0,05$

\*Median (min-max)  $\Delta$ CT



**Şekil 10.** RKH gelişen ve gelişmeyen grupta miRNA ekspresyonları

**Tablo 30.** Akut atakta kardit olup, RKH gelişmeyen hasta grubunun miRNA ekspresyonları

		<b>Median (min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	RKH (-) (n:18)	0,0018 (0-0,1)	8,3	0,04 (p>0,05)
	Kontrol (n:23)	0,015 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	RKH (-) (n:18)	0,0001 (0-1)	9	<b>0,019</b>
	Kontrol (n:23)	0,0009 (0-0,09)		
<b>miR-1299</b>	RKH (-) (n:18)	0,0002 (0-0,04)	5	0,1 (p>0,05)
	Kontrol (n:23)	0,0010 (0-0,4)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 31.** RKH gelişen hasta grubunun ve kontrol grubunun miRNA ekspresyonları

		<b>Median (min-max) <math>\Delta</math>CT</b>	<b>Katlı Değişim</b>	<b>p*</b>
<b>miR-101</b>	RKH (+) (n:36)	0,0029 (0-1)	5,2	0,04 (p>0,05)
	Kontrol (n:23)	0,015 (0-0,09)		
<b>miR-1183</b>	RKH (+) (n:36)	0,0003 (0-1)	3	0,17 (p>0,05)
	Kontrol (n:23)	0,0009 (0-0,09)		
<b>miR-1299</b>	RKH (+) (n:36)	0,0006 (0-1,3)	1,7	0,21 (p>0,05)
	Kontrol (n:23)	0,0010 (0-0,4)		

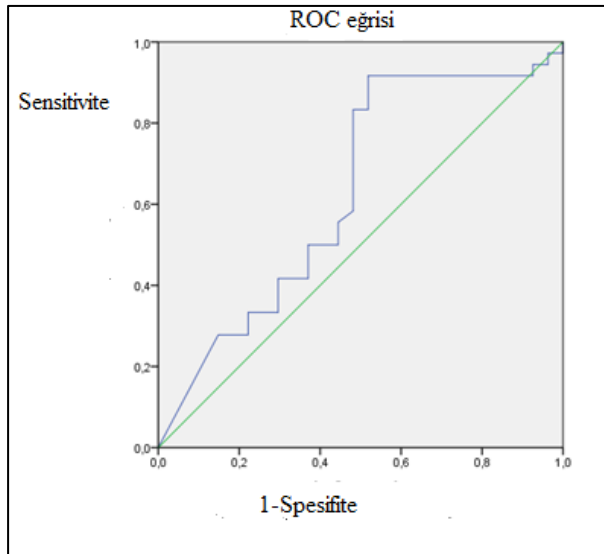
\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 32.** RKH gelişen ve gelişmeyen hasta grubunun ve kontrol grubunun miRNA ekspresyonları

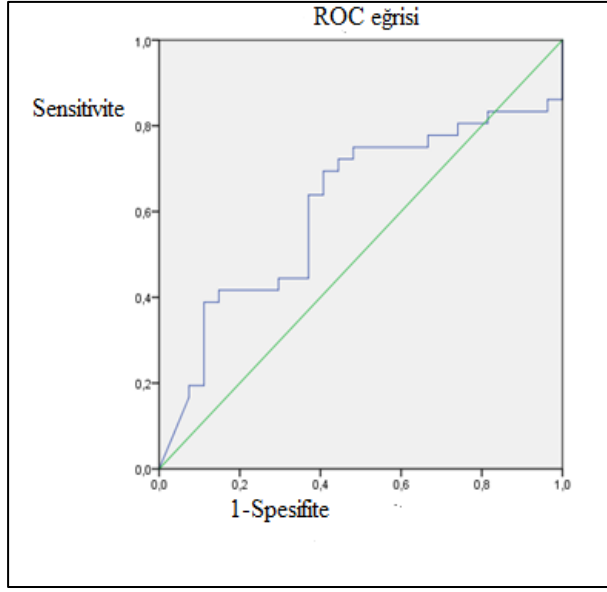
		Median (min-max) $\Delta$ CT	Kath Değişim	p*
<b>miR-101</b>	RKH (+) (n:36)	0,0029 (0-1)	1,6	0,93 (p>0,05)
	RKH (-) (n:18)	0,0018 (0-0,1)		
<b>miR-1183</b>	RKH (+) (n:36)	0,0003 (0-1)	3	0,75 (p>0,05)
	RKH (-) (n:18)	0,0001 (0-1)		
<b>miR-1299</b>	RKH (+) (n:36)	0,0006 (0-1,3)	3	0,75 (p>0,05)
	RKH (-) (n:18)	0,0002 (0-0,04)		

\*Bonferroni düzeltmesine göre 2 adet 2'li inceleme yapılmış olduğu için istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,025 olarak kabul edilmiştir.

Romatizmal kalp hastalığı tanısı için miR-1183 ve miR-101 ekspresyonlarının biyomarker olarak kullanılma potansiyellerinin değerlendirilmesi için ROC eğrileri kullanıldı. MiR-101 ekspresyonu için AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0,63 ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05), (Şekil 11). MiR-1183 için AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0,61 bulundu (p>0,05), (Şekil 12). MiR-101 ve miR-1183'ün ekspresyon değerlerinin hasta-sağlıklı ayırt etme performansları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



**Şekil 11.** MiR-101'in RKH için ROC eğrisi



Şekil 12. MiR-1183'ün RKH için ROC eğrisi



## TARTIŞMA

Akut Romatizmal Ateş, eklemleri, kalbi, santral sinir sistemini tutan, tekrarlayıcı nitelikte, enflamatuvar bir hastalıktır (1,3).

ARA gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir ve doğumsal olmayan kalp hastalıklarının en önemli nedenidir (1). Gelişmiş ülkelerde ARA insidansı için 0,5-3/100.000 arasında rakamlar bildirilirken; gelişmekte olan ülkelerde insidansın 20-200/100.000 arasında olduğu bildirilmiştir (46,47). Tüm dünyada ARA insidansı ortalama 19/100.000 olarak bildirilmektedir (48). Aynı coğrafi bölgedeki farklı ırklarda farklı insidanslar bildirilmesi (43,44,46,47) genetik yatkınlıkta etnik farklılıkların rolünü desteklemektedir.

Türkiye’de ARA insidansını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar bölgesel niteliktedir (51-55). Saraçlar ve arkadaşları Ankara’da yaptıkları bir çalışmada (51); 1972 ile 1976 yılları arasında, ARA insidansını 20/100.000 olarak bildirmişlerdir. Beyazova ve arkadaşlarının 1970 ile 1973 yılları arasında aynı bölgede yaptıkları başka bir çalışmada (52) insidans, 56,5/100.000 olarak bulunmuş ve 15 yıl sonra insidansın 36,7/100.000’e düştüğü gösterilmiştir. Karademir ve arkadaşları tarafından Ankara’da yapılan başka bir çalışmada (53); ARA insidansı 1990-1992 yılları arasında 107,7/100.000 olarak bildirilmiştir. Örün ve arkadaşları ise 2012 yılında aynı bölgeden yaptıkları çalışmalarında (54), ARA insidansını 1980-1989 yılları arasında 37,6/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak bulmuşlardır. Narin ve arkadaşlarının 2014 yılında Kayseri’den yaptıkları çalışmalarında (55) ise; bu bölgedeki insidans 7,4/100.000 olarak bulunmuştur. Ülkemiz genelinde ARA insidansının belirlenmesine yönelik olarak, Gürses ve arkadaşları tarafından Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu bünyesinde 2016 yılında bir çalışma yapılmış ve sonuçları Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu’nun 10 Mart 2017 tarihli toplantısında sunulmuştur. Ülke genelinde 2016 yılı içinde toplam 1104 akut atak ARA hastası saptanmış ve tüm Türkiye’de ARA insidansı 8,9/100.000 olarak bulunmuştur (59).

Edinsel kapak hastalıklarının çoğunun etyolojisi romatizmaldir. Romatizmal kalp hastalığı; endüstrileşmiş ülkelerde nadir görülse de gelişmekte olan ülkelerde hala sık görülmektedir (2). Romatizmal kalp hastalığı prevalansı gelişmiş ülkelerde

0,5-1/1000 arasında bildirilirken; gelişmekte olan ülkelerde 20-40/1000 arasında değerler bildirilmektedir (46,50).

Ülkemizde RKH prevelansına yönelik çalışmalar bölgesel niteliktedir (51, 56-58) Saraçlar ve arkadaşları (51); 1972-1976 yılları arasında Ankara bölgesindeki prevelansı 2/1000 olarak bulmuşlardır. İmamoğlu ve Özen (56) ise, aynı bölgedeki prevelansı 1976 yılında 2,1-10,7/1000 arasında; 1986 yılında ise, 5,6/1000 olarak bildirmişlerdir. Olguntürk ve arkadaşları da (57), 1995 yılında aynı bölgedeki kümülatif RKH prevelansını 3,7/1000 olarak saptamışlardır. Havsa bölgesinden 2010 yılında Çakır ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (58); RKH prevelansı 2/1000 olarak bulunmuştur.

Akut Romatizmal Ateş; çoğunlukla 5 ile 15 yaş arasındaki çocukları etkilemekle birlikte, nadir de olsa her yaş grubunda görülebilir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda (54,57) ARA tanılı çocuklarda akut atakta yaş 5-15 yıl arasında bildirilmiştir. Gürses ve arkadaşları tarafından Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu bünyesinde 2016 yılında yapılan çalışmada (59); akut atak sırasında ortalama yaş  $11 \pm 2,8$  yıl bulunmuştur. Çalışmamızda da akut atak sırasında ortalama yaş  $10,6 \pm 2,5$  yıl idi.

Ailede ARA hikayesi varlığı hastalık gelişimi için önemli bir predispozan faktördür (2). Olguntürk ve arkadaşları (57), ARA tanısı alan hastaların %12,5'inde ailede ARA öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Pirinççioğlu ve arkadaşları (144) 255 ARA tanılı hastanın 4'ünde (%1,5) ailede ARA öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Gürses ve arkadaşları ise, 2016 yılında ülke genelinde yaptıkları çalışmalarında (59); ailede ARA öyküsünü %12,3 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da ailede ARA öyküsü görülme oranı %13 idi.

ARA tanısı Jones kriterleri ile koyulur. Jones kriterleri son olarak 2015(45) yılında güncellenmiştir. Bu güncelleme ile; orta-yüksek riskli ve düşük riskli topluluklarda farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur. ARA insidansı  $\leq 2/100\ 000$  (okul çağı çocuklarında), romatizmal kalp hastalığı prevelansı  $\leq 1/1000$  (tüm yaşlarda) olan topluluklar düşük riskli; bu kriterlere uymayan topluluklar ise, orta-yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Ayrıca güvenilir epidemiyolojik çalışmaların olmadığı topluluklarda da orta-yüksek riskli topluluklardaki tanı ölçütlerinin kullanılması önerilmiştir. Sessiz kardit, her iki toplulukta da major tanı kriterlerine eklenirken,

aseptik monoartrit orta-yüksek riskli topluluklarda poliartritin yanında major kriterlere eklenmiştir. İlk atak için; geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtına ek olarak, 2 major veya 1 major 2 minör kriterin varlığının ARA tanısı koymak için yeterli olacağı belirtilmiştir (45).

Majör kriterlerin görülme oranları; kardit %30-70, artrit %40-70, kore %10-30, eritema marginatum %5'in altında ve subkutan nodül %0-10 olarak bildirilmiştir (1). Ukrayna'da 2017 yılında yapılan 85 merkezin dahil edildiği bir çalışmada (145); kardit %84,7, poliartrit %54,7, kore %25,9, subkutan nodül %8,2 eritema marginatum %5,9 oranında bildirilmiştir. Japonya'da 2017 yılında yapılan 323 sağlık merkezinin dahil edildiği bir çalışmada (146) ise; kardit %61,4, poliartrit %50, eritema marginatum %15,9, kore %6,8, subkutan nodül %2,3 oranında saptanmıştır. Gürses ve arkadaşları tarafından Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği bünyesinde 2016 yılında yapılan çalışmada (59); klinik kardit %53,6, sessiz kardit %29,2, poliartrit %53, poliartralji %19,2, monoartrit %10,4, kore %8, eritema marginatum %0,4 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda ARA tanılı olguların, akut atak sırasındaki majör klinik bulgularına bakıldığında; 15'inde (%21,7) izole artrit, 54'ünde (%78,2) kardit ve 1'inde (%1,4) eritema marginatum mevcuttu. Subkutan nodül hiçbir hastamızda saptanmamıştı.

Akut Romatizmal Ateş'te prognozu belirleyen en önemli faktör, kalp tutulumudur. İzole artrit ve korede prognoz iyidir ve sekel beklenmez. Uygun tedavi edilmemiş veya düzenli profilaksi uygulanmayan, akut atakta ağır karditle başvuran olgularda ve tekrarlayan ataklarda zamanla ağır RKH tablosu gelişebilmektedir (1,2). Brezilya'da yapılan bir çalışmada (147); ARA'lı olguların %78'inde kronik kapak hastalığı görüldüğü, %16'sında ciddi aort ve/veya mitral hastalık geliştiği bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda (57,148); ARA geçiren olgularda 1 yıllık izlem sonrası %69,4, 2 yıllık izlem sonrası %52,4 ve 5 yıllık izlem sonrasında %38,9 oranında RKH geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda olgularımızın RKH gelişme oranı, akut ataktan ortalama 4 yıllık izlem sonrası %66,7 olarak bulundu.

Akut Romatizmal Ateş patogenezinde, A grubu beta hemolitik streptokoklara karşı oluşan kontrolsüz bir immün yanıt mekanizması rol oynamaktadır. Genetik olarak yatkın bireyde, geçirilen GABHS farenjitisi sonrası oluşan streptokokal antijenler yapısal olarak benzerlik gösterdikleri insan dokuları ile çapraz reaksiyona

girerler. Buna bağlı olarak kalp, eklemler subkutanöz doku ve bazal gangliyonlarda immünolojik hasar gelişmektedir (1,3).

ARA'da GABHS sonrası gelişen anormal immün yanıt genetik faktörlerden etkilenmektedir. MHC Sınıf 2 insan lökosit antijeni (HLA) molekülleri immün yanıtın önemli bir bölümünü oluştururlar. HLA molekülleri belirli streptokok antijenlerine karşı hüneral ve hüneresel yanıtta rol alırlar (1,3). HLA molekülleri ile ilgili yapılan çalışmalarda (66-69); DR4 beyaz ırkta, DR2 Afrikan-Amerikalılarda daha sık görülürken; Güney Afrika'da DR1 ve DRw6'nın, Hindistan'da DR3'ün, Asya'da DQW2'nin daha sık saptandığı bildirilmiştir. Ülkemizde ise; DR3, DR7, DRB16, A10, B35, DRW11 HLA allelleri ile ARA ve RKH yatkınlığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (4,5).

ARA ve RKH'ya yatkınlık açısından bir B lenfosit alloantijeni (D8/17) tanımlanmıştır. Monoklonal D8/17 antikorunun B lenfositlerine bağlanma oranının ARA öyküsü olanlarda %33-40; kontrol grubunda ise, %5-7 oranında olduğu bildirilmiştir (71).

Çok sayıda gen polimorfizminin ARA ve RKH ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bunlardan bazıları; HLA-G 3'UTR, IL-10-1082 ve TNF- $\alpha$ -308 polimorfizimleridir (73-75). Romatizmal kalp hastalığı olan hastaların mitral kapak dokularında saptanan DNA metilasyonundaki bozuklukların RKH gelişmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (76). Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada (6); interferon- $\gamma$  874 T/A polimorfizminin RKH riski ve ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

MikroRNA'lar; 22 nükleotid uzunluğunda, tek iplikçikli RNA molekülleridir. Hedef genler üzerinden etkilerini gösterirler. Hedef genin mRNA'sına etki ederek gen ekspresyonunu baskırlar. Her bir miRNA birden fazla mRNA ekspresyonunu düzenlerken, mRNA'ların da birden fazla miRNA tarafından hedef olabildiği gösterilmiştir. İnsanlarda protein kodlayan genlerin %60'ından fazlasının miRNA'larla düzenlendiği tahmin edilmektedir. Bu nedenle miRNA'ların başta çeşitli kanser türleri olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (8).

MikroRNA'lar enfeksiyöz süreçlerde de görev alırlar. Sepsiste miR-223 ekspresyonunun arttığı, hastalık şiddeti ve akut faz reaktanları ile pozitif ilişkili

olduğu saptanmıştır (108). MiR-150 ekspresyonunun ise; IL-10, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ve sepsis şiddeti ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (9).

MiRNA'ların vücut sıvılarında bulunduğunun keşfedilmesi, hastalıkların tanısında biyomarker olarak kullanılabilceği fikrini doğurmuştur (25). Birçok hastalık için ilerleyen yıllarda biyomarker olarak kullanılabilceği yönünde yapılan çalışmalar vardır (22,89,132).

MikroRNA'ların immün cevabın ve enflamasyonun düzenlenmesinde rolleri olduğu bilinmektedir (112). Bu nedenle miRNA disregülasyonları otoimmün hastalıklarla sonuçlanabilmektedir. Osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, diyabet, AAA ve SLE gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde miRNA'ların önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (10-19, 111). Hücre düzeyinde miR-101'in SLE benzeri otoimmün sendroma yol açan genler üzerine etki ettiği gösterilmiş, ekspresyonundaki azalmanın otoimmüniteye neden olabileceği bildirilmiştir (15). SLE'li hastalarda miR-146a ekspresyonunun azaldığı ve miR-146a'nın hastalık aktivitesi ve interferon düzeyleri ile negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır (13). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde akut dönemde kanda miR-204 ekspresyonunun azaldığı bu nedenle ileride biyomarker olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (19). Romatoid artritte mir-16, miR-155, ve miR-146 ekspresyonlarının arttığı; romatoid artrit akut atağı sırasında ise, miR-346 ve miR-214 ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (10,11,14). Ankilozan spondilitte miR-let7i ve miR-124 ekspresyonlarının arttığı; miR-130a ekspresyonunun ise, azaldığı bildirilmiştir (12).

MiRNA'lar kalbin embriyolojik gelişiminde ve bu nedenle doğumsal kalp hastalıklarının patogenezinde de rol oynamaktadırlar (8). MiRNA sentez basamaklarındaki enzimlerdeki mutasyonlar, proliferasyon defektlerine yol açabilmektedir. Bu basamaklarda görevli enzimler "*Dicer*" ve "*DGCR8*" enzimleridir (20). Farelerde "*Dicer*" yokluğunun proliferasyon defektlerine neden olduğu bildirilmiştir (113). "*DGCR8*" enzimi inhibe edilen farelerde kalp dokusunda kayıp, kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopati izlenmiştir (114). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (125), dilate kardiyomiyopatili çocuklarda kanda bakılan; miR-518f, miR-454, miR-618, miR-875-3p, miR-205, miR-194-5p, miR-302a, miR-147, miR-544, miR-99b, miR-155, ve miR-218 ekspresyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuş; bu miRNA'ların dilate kardiyomiyopati tanısı için

biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. MiR-1 ve MiR-133 ekspresyonlarındaki azalma da, kardiyak hipertrofi ile ilişkili bulunmuştur (120). MiR-1-1, miR-181c, miR-let-7e-5p, miR-222-3p ve miR-433'ün VSD patogenezinde rol oynayabilecekleri (21,118); MiR-509-3p'nin ise, VSD'li hastalarda pulmoner hipertansiyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (119). MiR-518a, miR-518e, miR-518f, miR-528a ve miR-96'nın; AVSD ile ilişkili olabilecekleri gösterilmiştir (122). MiR-421, miR-1233 ve miR-625 ekspresyonlarının da Fallot tetralojisinde hastalığın progresyonunda etkili olabilecekleri bildirilmiştir (123).

Miyokardit ve miRNA'larla ilgili de çalışmalar mevcuttur (22,126,127). MiR-381'in COX-2 ekspresyonuna etki ederek, viral miyokarditten koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir (127). Wang ve arkadaşları (126); viral miyokarditte miR-1'in kalbin kasılma gücü ile negatif ilişkili, miR-146b'nin ise Troponin I, IL-18 ve TNF- $\alpha$  ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. MiR-1 ve miR-146b'nin viral miyokardit tanısında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (126). MiR-208 ve miR-21 ekspresyonlarının miyokarditin akut fazında arttığı, kronik fazda ise, miR-208 ekspresyonunun ventrikül fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

Farelerde yapılan çalışmalarda (117,128); miR-1-2 ve miR-206; ritim bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Supraventriküler taşikardili hastalarda miR-1 ekspresyonunun azaldığı; ventriküler taşikardili hastalarda ise, miR-133 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş; bu miRNA'ların ileride tedavi hedefi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (129).

MikroRNA'lar ve kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalarda; miR-660-3p, miR-665, miR-1285-3p, miR-4491 ekspresyonlarında azalma (130), miR-3135b, miR-3908 ve miR5571-5p ekspresyonlarında artış olduğu (131); miR-660-3p, miR-665 ve miR-1285-3p'nin ise, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (130).

Miyokard enfarktüsünde miR-1, miR-133a, miR-133b ve miR-499-5p ekspresyonlarının arttığı; bu miRNA'ların miyokard enfarktüsünün belirlenmesinde biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (132). Zampetaki ve arkadaşlarının miyokard enfarktüsü geçiren 820 hastada yaptıkları bir çalışmada (134); miR-126

ekspresyonundaki artış ile miR-223 ve miR-197 ekspresyonlarındaki azalmanın hastalık riskini arttırdığı bildirilmiştir.

MiRNA'lar kapak hastalıklarının patogeneğinde de araştırılmışlardır. Vacchi-Suzzi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (138); sıçan, köpek, maymun ve insan kalp dokusunda miRNA profilleri karşılaştırılmıştır. MiR-125-5p ve miR-204'ün kapak dokusunda, miR-1 ve miR-208b'nin ise, miyokard dokusunda daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Bu miRNA'lar için hedef genler araştırılmıştır. MiR-1'in; miyokard enfarktüsünde fibrozis ve remodeling patogeneğinde yer aldığı gösterilen "*Timp3*" geni üzerinden etkili olduğu saptanmıştır. MiR-125-5p'nin; iskelet kası farklılaşması ile ilişkisi bildirilen, "*Rbm24*" geni üzerinden etkili olduğu; miR-204'ün ise, kardiyak patolojilerle ilişkisi gösterilen "*TGF- $\beta$  reseptör 2*" geni üzerinden etkili olduğu bildirilmiştir. MiR-125-5p ve miR-204'ün, kapak hastalıklarının öngörülmesinde ve takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

Hücre düzeyinde yapılan başka bir çalışmada (140); miR-27a'nın mitral kapağı TNF- $\alpha$  aracılı enflamasyondan koruduğu gösterilmiştir. Mitral kapak üzerine olan koruyucu etkiyi, antienflamatuvar özelliği olan "*NELL-1*" üzerinden gösterdiği bildirilmiştir (140).

Chen ve arkadaşları kalp yetersizliği olan ve olmayan mitral yetmezlikli hastalarda miRNA ekspresyonlarını karşılaştırmışlardır (139). Çalışmaya; ağır MY'ye eşlik eden kalp yetersizliği olan 32 hasta, kalp yetersizliği olmayan 16 hasta ve sağlıklı 12 yetişkin dahil edilmiştir. Çalışma, RKH olmayan yetişkin hastalarda yapılmıştır. MY'ye eşlik eden kalp yetersizliği olan hastalar ile kontrol grubu arasında, serumda 25 miRNA'nın ekspresyonunda farklılık saptanmıştır. MY'ye eşlik eden kalp yetersizliği olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında ise, serumda 26 miRNA'nın ekspresyonunda farklılık olduğu görülmüştür. MiR-409-3p ve miR-148b-3p'nin ekspresyonlarının MY'ye eşlik eden kalp yetersizliği olan hastalarda azaldığı; eşlik eden kalp yetersizliği olmayan hastalarda ise, sadece miR-148b-3p ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Doku miRNA değerlendirilmelerinde ise; miR-409-3p ve miR-148b-3p ekspresyonlarının kalp yetersizliği olan MY'li hastalarda belirgin azaldığı gösterilmiştir. MiR-148b-3p'nin MY'li hastalarda ileride gelişebilecek kalp yetersizliği göstergesi olarak; miR-409-3p'nin ise, ani gelişen kalp yetersizliği göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (139).

Chen ve arkadaşları (141); dejeneratif mitral kapak hastalığının iki farklı tipi olan miksamatöz mitral kapak prolapsusu ve fibroelastik eksiklik nedeniyle MY gelişen erişkin hastalarda mitral kapak dokularında miRNA ekspresyonlarını araştırmışlardır. Gruplar arasında 20 miRNA'nın ekspresyonunda farklılık olduğunu saptamışlardır. Miksamatoz mitral kapak prolapsusu olan grupta mir-19b, miR-3174, miR-3652, miR-3671, miR-423-5p, miR-4319, miR-500 ve miR-543 ekspresyonlarını daha yüksek; fibroelastik eksiklik olan grupta ise; miR-17, miR-1193, miR-1273e, miR-203, miR-28, miR-3065-5p, miR-4298, miR-505, miR-532, miR-646, miR-770 ve miR-939 ekspresyonlarını daha yüksek bulmuşlardır. MiRNA'ların gelecekte tanı ve tedavi amaçlı bir biyomarker olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

ARA ve RKH patogenezinde; geçirilmiş GABHS enfeksiyonu, genetik faktörler, immünite ve enflamasyon rol oynamaktadır. Genetik olarak yatkın bir bireyde RKH geliştiğinde; TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi enflamatuvar sitokinlerin yüksek, IL-4 gibi antienflamatuvar sitokinlerin düşük bulunması da kronik enflamasyonun varlığını desteklemektedir (1). MiRNA'ların romatoid artrit, SLE, ankilozan spondilit, diyabet gibi otoimmün hastalık ve çeşitli enfeksiyöz hastalıkların patogenezinde rolleri olduğu bildirilmiştir (9-13). Ayrıca miRNA'ların kalp-damar gelişimi ve normal kardiyak fonksiyonların sağlanması için önemli oldukları (20); doğumsal kalp hastalığı, miyokardit, koroner arter hastalığı, ritim bozuklukları, kapak hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta disregüle oldukları da gösterilmiştir (21-24). Çalışmamızda; ARA patogenezinde immünitinin ve enflamasyonun rol oynaması; miRNA'ların da otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarda etkili olması nedeniyle, ARA'da miRNA'ların rolünü ve RKH gelişimi ile ilişkisini araştırmak istedik. Bu amaçla ARA geçiren çocuklarda periferik kandan; miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarını değerlendirdik. Literatürde ARA ve RKH ile miRNA ilişkisinin araştırıldığı sadece dört çalışma (26-29) bulunmaktadır. Bu çalışmaların üçü RKH olan erişkinlerde; biri ise, ARA geçiren ve romatizmal karditi olan çocuklarda yapılmıştır.

Lu ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada (28); romatizmal kalp hastalığı olan 40 hasta (20 hasta ağır mitral stenozlu, 20 hasta hafif-orta mitral stenozlu) ile doğumsal kapak hastalığı olan 20 yetişkin hasta ve 20 sağlıklı erişkinde



miRNA ekspresyonlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmanın ilk aşamasında; ağır mitral stenozlu 2 olgu, hafif-orta mitral stenozlu 2 olgu ve sağlıklı 1 olgunun serumlarında miRNA ekspresyonlarını incelemişlerdir. RKH olan grupta kontrol grubuna göre; 13 miRNA'nın ekspresyonunun anlamlı olarak arttığını, 91 miRNA'nın ekspresyonunun ise, anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır. Çalışmanın devamında; ekspresyonları aynı şekilde artan veya azalan 9 miRNA belirlenmiş ve tüm hasta ve kontrol grubunda bu miRNA'lar çalışılmıştır. Romatizmal kalp hastalığı olan gruplarda, kontrol grubuna göre; miR-329-3p, miR-205-3p, miR-181d-5p, miR-181d-3p, miR-3940-3p, miR-136-3p ve miR-3909 ekspresyonlarının anlamlı olarak azaldığı; miR-1-5p ve miR-1-3p ekspresyonlarının ise, anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. MiR-205-3p ve miR-3909'un RKH'na spesifik olup olmadığını anlamak için, bu iki miRNA ekspresyonunu doğumsal kapak hastalığı olan grupta da çalışmışlardır. Doğumsal kapak hastalığı olan grup ve kontrol grubu arasında miR-205-3p ve miR-3909 ekspresyonları açısından farklılık saptanmamıştır. MiR-205-3p ve miR-3909 için hedef genler sırasıyla; enflamasyonla ilişkili interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin 1 reseptör 1 (IL1R1) olarak tahmin edilmiştir. MiR-205-3p ve miR-3909'un bu genlere etkilerini incelemek için "luziferaz" aktivitesi analizi yapılmış, her iki miRNA'nın da bu genlerde "luziferaz" aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. MiR-205-3p ve miR-3909 için hedef genler sırasıyla; IL-1 $\beta$  ve IL1R1 olarak belirlendiğinden bu iki miRNA'nın ekspresyonlarındaki azalmanın bu genlerin ekspresyonunu arttıracacağı düşünülmüştür. Bu nedenle, doğumsal ve romatizmal kapak hastalığı olan altışar hastanın mitral kapak dokularında IL-1 $\beta$  ve IL1R1 ekspresyon düzeylerine bakılmış ve doğumsal kapak hastalığı olan grupta IL-1 $\beta$  ekspresyonu izlenmediği; RKH olan hastalarda ise, IL-1 $\beta$  ekspresyonunun hafif arttığı görülmüştür. IL1R1 ekspresyonu, her iki grupta mevcut olmakla birlikte; RKH'lı hastalarda daha yüksek saptanmıştır. IL-1 $\beta$  ve IL1R1'in enflamasyonda, doku hasarında, fibroziste ve remodelingte rol oynadıkları gösterildiğinden; RKH'lı hastalarda IL-1 $\beta$  ve IL1R1 ekspresyonlarındaki artışın RKH'da kronik dönemde de enflamasyonun devam etmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışma ile IL-1 yolağının aktivasyonunun RKH gelişiminde rolü olabileceği gösterilmiştir (28).

Dong ve arkadaşları (26); RKH nedeniyle kapak değişimi yapılan 11 yetişkin hasta (9 hasta mitral stenozlu, 2 hasta mitral yetmezlikli) ile başka nedenlerle kapak değişimi yapılan 11 yetişkin hastanın mitral kapak dokularında miRNA ekspresyonları karşılaştırmışlardır. Her iki grubun papiller kas dokularında 11 farklı miRNA'nın ekspresyonları değerlendirmişler ve RKH olan grupta miR-101 ekspresyonu diğer gruba göre anlamlı olarak 1,7 kat düşük bulmuşlardır. MiR-101'in hedef genini belirlemek için "*lusiferaz*" aktivitesi analizi yapmışlar ve "*Toll like reseptör-2*" (TLR-2) gen ifadesini baskıladığını saptamışlardır. MiR-101'in hedef genini TLR-2 olarak belirlemişlerdir. Kalp dokusunda miR-101 ekspresyonundaki azalmanın, kanda ve dokuda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak miR-101'in, TLR-2 genine etki ederek streptokok enfeksiyonuna karşı gelişen immun yanıtı bozmuş olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda, Dong ve arkadaşlarının çalışmasından (26) farklı olarak miR-101 ekspresyonu romatizmal kalp hastalığı gelişen erişkinlerde değil, Akut Romatizmal Ateş geçiren çocuklarda ve dokudan değil, periferik kandan çalışıldı. Romatizmal kalp hastalığı gelişen çocukların hiçbirinde kapak darlığı yoktu. Bu çalışmayla benzer olarak; ARA geçiren çocuklarda miR-101 ekspresyonu sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak 4,5 kat azalmış; RKH gelişen çocuklarda ise, 5,2 kat azalmış olarak saptandı.

Li ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada (27); RKH olan 50 hasta ile 50 sağlıklı erişkinde plazma miRNA ekspresyonlarını araştırmışlardır. Ek olarak; RKH nedeniyle kapak değişimi yapılan 12 hasta ile travma nedeniyle kaybedilen ve daha öncesinde sağlıklı olan 6 olgunun mitral kapak dokularında da miRNA ekspresyonlarını incelemişlerdir. Çalışmanın ilk aşamasında her iki gruptan üçer olgunun plazmalarından "*mikroarray analizi*" ile tüm miRNA ekspresyonları değerlendirilmiştir. RKH olan grupta 133 miRNA ekspresyonunun arttığı; 137 miRNA ekspresyonunun ise, azaldığı saptanmıştır. MiR-1183 ve miR-1299'un ekspresyonlarının belirgin arttığı; miR-4423-3p ve miR-218-1-3p ekspresyonunun ise belirgin azaldığı görülmesi üzerine, ileri araştırma için miR-1183 ve miR-1299 seçilmiştir. Çalışma grubunda plazma miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının kontrol grubuna göre belirgin arttığını (yaklaşık 3,5 kat); doku miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının plazmaya göre daha az olmakla birlikte istatistiksel olarak

anlamli derecede arttiğini saptamışlardır. Ek olarak RKH'ya eşlik eden pulmoner arter sistolik basıncı 40 mmHg'nın üstünde olan 10 hasta ile altında olan 10 hastanın, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları değerlendirilmiştir; her iki grupta da kontrol grubuna göre miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının anlamlı arttığı; miR-1183 ekspresyonunun pulmoner arter sistolik basıncı yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, miR-1183'ün pulmoner hipertansiyon patogenezinde daha etkili olabileceğini düşünmüşlerdir. MiR-1183 ve miR-1299 için ayrı ayrı hedef gen tahminleri yapılmış; miR-1299 için Bcl-2 geni, MiR-1183 için CXCR4, EGF ve EGFR genleri hedef gen olarak belirlenmiştir. Bcl-2 geninin kardiyak apoptozisle ilişkisi gösterildiğinden, miR-1299'un bu gene etki ederek patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. MiR-1183 ve miR-1299'un RKH patogenezinde rol oynayabileceğini, RKH tanısı ve prognozunun belirlenebilmesi için bir biyomarker olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir (27). Çalışmamızda Akut Romatizmal Ateş geçiren çocuklarda; miR-1183 ekspresyonunun sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak 4,5 kat azaldığı; RKH gelişen çocuklarda ise, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3 kat azaldığı görüldü. MiR-1299 ekspresyonu ise; hem ARA hem RKH grubunda azalmış bulunmakla birlikte farklılık, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda bu çalışmalardan (26-28) farklı olarak ARA ve RKH ile ilişkili olabileceği düşünülen üç miRNA'nın da ekspresyonları incelendi. Çalışmamız RKH'lı erişkinlerde değil, ARA geçiren çocuklarda yapıldı. Diğer taraftan, miRNA'ların enflamasyonla ilişkileri bilindiğinden hastalar ARA atağını kardit eşlik etmeksizin izole artrit ile geçiren ve eşlik eden kardit ile geçiren grup olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. İzole artritli çocuklarda miR-101 ve miR-1183 ekspresyonları sağlıklı çocuklara göre azalmış olmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Karditli çocuklarda ise; miR-101 ve miR-1183 ekspresyonlarının 4,5 kat azaldığı görüldü. Sonuçlarımız; miR-101 ve miR-1183'ün romatizmal kardit ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Akut atak sırasında karditi olan hastalar karditin ağırlığına göre gruplara ayrılarak incelendiğinde; orta-ağır karditi olan çocuklarda miR-101 ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığının saptanması, miR-101 ekspresyonunun kardit ağırlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürdeki en son çalışma Gümüş ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılmıştır (29). Bu çalışma; literatürdeki romatizmal karditli çocuklarda yapılan ilk ve tek çalışmadır. Bu çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde ortalama yaşları 12 olan 36 çocukta enflamasyon ve kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülen 20 farklı miRNA ekspresyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada çalışmamızda değerlendirdiğimiz miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları araştırılmamıştır. Romatizmal karditli grupta; miR-16-5p, miR-223-3p ve miR-92a-3p ekspresyonları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş ve bu miRNA'ların ARA karditten koruyucu rolü olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamız, literatürdeki ARA ve RKH'lı çocuklarda miRNA ekspresyonlarının değerlendirildiği ikinci çalışmadır. Gümüş ve arkadaşlarının çalışmasından (29) farklı olarak çalışmamızda; enflamasyon ve/veya kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilen (26, 92-102) ve RKH patogenezinde de rolleri olduğu düşünülen (26,27) miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları değerlendirildi.

Dong ve arkadaşları (26), 11 erişkin hastanın romatizmal mitral kapak dokusunda, miR-101 ekspresyonunu sağlam dokuya göre anlamlı olarak 1,7 kat azalmış olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da ARA geçiren 69 çocukta, plazmada miR-101 ekspresyonu sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak 4,5 kat azalmış olarak saptandı. Akut atakta karditi olan ve RKH gelişen çocuklarda ise, miR-101 ekspresyonu anlamlı olmasa da azalmıştı. Farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması hastaların gruplara ayrılarak değerlendirilmesi nedeniyle p değerinin anlamlılık sınırının azalmasından veya olgu sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Sonuçlarımız bu çalışma ile benzer olarak; miR-101 ekspresyonundaki azalmanın, ARA ve RKH ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda orta-ağır kardit olan çocuklarda miR-101 ekspresyonunun anlamlı olarak azalması, miR-101'in kardit ağırlığı ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız; miR-101 ekspresyonunun plazmadan değerlendirildiği tek çalışma olması nedeniyle, miR-101'in ileride ARA ve RKH tanısında biyomarker olarak kullanılabilceğini göstermesi açısından önemlidir.

Li ve arkadaşları (27), RKH olan erişkin hastalarda kanda ve dokuda miR-1183 ve mir-1299 ekspresyonlarının azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise; ARA

geçiren çocuklarda, plazma miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları azalmış olarak saptandı. Bu çalışma mitral kapak değişim ihtiyacı olan erişkinlerde yapılmış ve miR-1299'un kardiyak apoptozisle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, hastalarımızda henüz fibrozis gelişmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Diğer taraftan; miRNA'lar birden fazla hedef gen üzerinden etki göstermektedirler. Bu nedenle miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarındaki azalma farklı bir hedef gen üzerinden ARA ile ilişkili olabilir. MiR-1299 enflamatuvar T hücre farklılaşması üzerine negatif etkilidir ve ekspresyonundaki azalma da enflamasyonla ilişkili olabilir. MiR-1299 ve miR-1183 ile ilgili oldukça az sayıda çalışma vardır. İleride yapılacak çalışmalarla; miR-1183 ve miR-1299 ile ilgili hedef genlerin belirlenmesi, ARA ve RKH patogenezin aydınlatılması açısından faydalı olacaktır.

Sonuç olarak; çalışmamızda akut romatizmal ateş geçiren çocuklarda plazmada bakılan miR-101 ve miR-1183 ekspresyonları anlamlı olarak azalmış bulundu. Bu azalma, özellikle orta-ağır kardit geçiren çocuklarda daha belirgindi. Sonuçlarımız miR-101 ve miR-1183 ekspresyonlarının ARA ve RKH patogenezinde rolü olabileceğini ve romatizmal kardit tanısında biyomarker olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Ancak miRNA'ların ARA ve RKH patogenezindeki rolünü anlayabilmek için daha geniş serilerde, farklı miRNA'larla yapılacak çalışmalara ve hedef genlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Akut Romatizmal Ateş geçiren çocuklarda miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Çalışmaya alınan toplam 69 ARA'lı hastanın akut atak sırasındaki ortalama yaşları  $10,6 \pm 2,5$  yıl ve 37'si erkek (%54), 32'si kız (%46) idi. Çalışma sırasındaki ortalama yaş ise,  $13,4 \pm 2,8$  yıldır. Kontrol grubuna alınan 27 sağlıklı çocuğun 17'si erkek (%63), 10'u kız (%37) ve ortalama yaşları  $11,8 \pm 3,3$  yıl idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).
- ARA geçiren çocukların 9'unda (%13), ailede ARA öyküsü vardı. ARA ve kontrol grubuna alınan çocukların hiçbirinde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü saptanmadı.
- Akut Romatizmal Ateş tanılı hastalarımızın; 15'inde (%21,7) izole artrit, 54'ünde (%78,2) kardit, 1'inde (%1,4) eritema marginatum mevcuttu. Subkutan nodül hiçbir hastada saptanmadı. Beş hastada ise (%7,2), Sydenham Kore mevcuttu.
- Akut atak sırasında karditi olan toplam 54 hastanın 17'si hafif kardit (%31,5), 21'i orta kardit (%38,9), ve 16'sı ağır kardit (%29,6) idi.
- Karditi olan 54 hastanın 36'sında (%66,7) mitral kapak ve aort kapak tutulumu birlikteyken, 17 hastada (%31,5) izole mitral kapak tutulumu, 1 hastada (%1,8) ise izole aort kapağı tutulumu vardı.
- Akut atak sırasında antienflamatuvar tedavi olarak; 27 hastaya (%39,1) aspirin, 37 hastaya (%53,6) steroid tedavisi verilmişti. Sydenham koresi ile başvuran 5 hastaya (%7,3) ise, antienflamatuvar tedavi verilmemişti.
- ARA geçiren hastalarımızın, ortalama izlem süresi  $3,7 \pm 2,4$  yıl (10 ay-10 yıl) idi. İzlemede; 36 hastada (%66,7) kapak tutulumlarının devam ettiği ve romatizmal kalp hastalığı geliştiği görüldü.
- Romatizmal kalp hastalığı gelişen toplam 36 hastanın ortalama yaşı  $14,1 \pm 3,1$  yıl; akut atakta karditi olup RKH gelişmeyen 18 hastanın ise, ortalama yaşı  $13 \pm 2,7$  yıl idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

- Romatizmal kalp hastalığı gelişen hastalarda kapak tutulumlarına bakıldığında; 21 hastada (%58,3) izole mitral kapak tutulumu, 11 hastada (%30,6) mitral kapak ve aort kapak tutulumunun birlikteliği, 4 hastada (%11,1) ise izole aort kapağı tutulumu olduğu görüldü.
- RKH gelişen toplam 21 hasta (%58,3) antikonjestif tedavi almaktaydı.
- RKH olan çocukların %30,6'sında; ekokardiyografide, sol kalp boşluklarında genişleme mevcuttu.
- RKH olan 36 hasta ile sağlıklı çocuklar arasından, yaş grubu RKH olan çocuklara uygun olan 23 çocuğun verileri karşılaştırıldığında; kilo, boy ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- RKH gelişen hastalar ile kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında; sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol atriyum çapı ve sol atriyum/aort çapı oranı RKH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artmış olarak bulundu ( $p<0,05$ ).
- Ağır kapak tutulumu ve ciddi kalp yetmezliği olan iki hastaya (%2,9) izlemde kapak replasmanı yapılmıştı.

### **MiRNA Sonuçları**

- ARA geçiren çocuklarda sağlıklı çocuklara göre miR-101 ve miR-1183 ekspresyonları istatistiksel anlamlı olarak 4,5 kat azalmış olarak bulundu ( $p<0,05$ ). MiR-1299 ekspresyonu ise, 1,6 kat azalmıştı ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).
- MiR-1183'ün aile öyküsü olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ).
- Akut atak sırasındaki klinik bulgulara göre hastalar izole artrit ve eşlik eden kardit olan hastalar olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirildiğinde;
  - İzole artrit, kardit ve kontrol grubu arasında miRNA ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
  - İzole artrit grubunda miR-101 ve miR-1183 ekspresyonları kontrol grubuna göre azalmış olmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

- Kardit grubunda miR-101 ve miR-1183 ekspresyonları kontrol grubuna göre 4,5 kat azalmıştı ve miR-1183 ekspresyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).
- Akut atak sırasında karditi olan hastalar, karditin ağırlığına göre gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde;
  - Hafif kardit grubunda miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları kontrol grubuna göre sırasıyla 2,8, 3 ve 3,3 kat azalmış olmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).
  - Orta kardit grubunda kontrol grubuna göre miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları sırasıyla 8,3, 3 ve 3,3 kat azalmış saptanmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).
  - Ağır kardit grubunda miR-1183 ekspresyonu kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak, 9 kat azalmıştı ( $p<0,05$ ). MiR-101 ekspresyonu ise, kontrol grubuna göre 3 kat azalmış bulunmakla birlikte; farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).
  - Orta ve ağır karditi olan hastalarda; miR-101 ekspresyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak 8,3 kat azalmıştı ( $p<0,05$ ). MiR-1183 ekspresyonu ise; 4,5 kat azalmış olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- Akut Romatizmal Ateş tanısı için miR-1183 ve miR-101 ekspresyonlarının biyomarker olarak kullanılma potansiyellerinin değerlendirilmesi için ROC eğrileri kullanıldı. MiR-101 ve miR-1183 ekspresyonları için AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0,64 ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).
- ARA kardit geçiren ancak RKH gelişmeyen 18 hasta ile RKH gelişen 36 hastanın ve sağlıklı kontrol grubunun miRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;
  - RKH gelişen hastalarda miR-101, miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonlarının, sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığı görüldü ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).
  - ARA kardit geçiren ancak RKH gelişmeyen grupta miR-1183 ve miR-1299 ekspresyonları RKH gelişen gruba göre 3 kat azalmıştı ancak



farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

- Romatizmal kalp hastalığı gelişen çocuklarda miR-101 ve miR-1183'ün tanı koymadaki performanlarının belirlenmesi için ROC eğrileri kullanıldı. MiR-101 ekspresyonu için AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0,63, MiR-1183 için 0.61 bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Tani LY. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Allen HD, Driscoll MD, Shaddy RE, Feltes TF, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:1303-30.
2. Park MK. Acute rheumatic fever. In: Park MK, eds. Pediatric cardiology for Practitioners. 6 th ed. St. Louis: Mosby, 2014:604-13.
3. Shulman ST. Rheumatic fever. In: Behrman RE and Kliegman RM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. W.B. Saunders Company, publishers 2016:1332-37.
4. Özkan M, Carin M, Sönmez G, Şenocak M.E, Özdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. Circulation 1993;87:1974-8.
5. Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S, Tutkak H, Düzgün N, et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population Scand J Rheumatol 1993;22:49-52.
6. Teker E, Akadam-Teker AB, Öztürk O, Eronat AP, Yalın K, et al. Association Between the Interferon Gamma 874 T/A Polymorphism and the Severity of Valvular Damage in Patients with Rheumatic Heart Disease. Biochem Genet 2018;56:225-34.
7. Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin FcγRIIA and FcγRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. Clin Biochem 2004;37:925-9.
8. Humphreys D, Westman B, Martin D, Preiss T. 'Inhibition of translation initiation by a miRNA', In: Appasani K ed, MicroRNAs: from Basic Science to Disease Biology, Cambridge University Press, UK, 2008:85-101.
9. Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, Tudor S, Veronese A, Ferracin M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in

- patients with sepsis. *PLoS One* 2009;4:e7405.
10. Wu YH, Liu W, Xue B, Zhang L, Liu XY, Liu B, et al. Upregulated Expression of microRNA-16 Correlates with Th17/Treg Cell Imbalance in Patients with Rheumatoid Arthritis. *DNA Cell Biol* 2016;35:853-60.
  11. Alivernini S, Tolusso B, Petricca L, Bui L, Di Mario C, Gigante MR, et al. Synovial Predictors of Differentiation to Definite Arthritis in Patients With Seronegative Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: microRNA Signature, Histological, and Ultrasound Features. *Front Med* 2018;5:186.
  12. Li Z, Wong SH, Shen J, Chan MT, Wu WK. The Role of MicroRNAs in Ankylosing Spondylitis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3325.
  13. Tang Y, Luo X, Cui H, Ni X, Yuan M, Guo Y, et al. MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum* 2009;60:1065-75.
  14. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, Sanchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1001-9.
  15. Yu D, Tan AH, Hu X, Athanasopoulos V, Simpson N, Silva DG, et al. Roquin represses autoimmunity by limiting inducible T-cell co-stimulator messenger RNA. *Nature* 2007;450:299-303.
  16. Jones SW, Watkins G, Le Good N, Roberts S, Murphy CL, Brockbank SM, et al. The identification of differentially expressed microRNA in osteoarthritic tissue that modulate the production of TNF- $\alpha$  and MMP13. *Osteoarthr Cartil* 2009;17:464-72.
  17. Yamasaki K, Nakasa T, Miyaki S, Ishikawa M, Deie M, Adachi N, et al. Expression of MicroRNA-146a in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum* 2009;60:1035-41.
  18. Amarilyo G, Pillar N, Ben-Zvi I, Weissglas-Volkov D, Zalcman J, Harel L, et

- al. Analysis of microRNAs in familial Mediterranean fever. *PLoS One* 2018;13:e0197829.
19. Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, et al. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase  $\gamma$  pathway. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:718-26.
  20. Katz MG, Fargnoli AS, Kendle AP, Hajjar RJ & Bridges CR. The role of microRNAs in cardiac development and regenerative capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H528-41.
  21. Li J, Cao Y, Ma XJ, Wang HJ, Zhang J, Luo X, et al. Roles of miR-1-1 and miR-181c in ventricular septal defects. *Int J Cardiol* 2013;168:1441-6.
  22. Goldberg L, Tirosh-Wagner T, Vardi A, Abbas H, Pillar N, Shomron N, Nevo Caspi Y, Paret G. Circulating MicroRNAs: a Potential Biomarker for Cardiac Damage, Inflammatory Response, and Left Ventricular Function Recovery in Pediatric Viral Myocarditis. *J Cardiovasc Transl Res* 2018;11:319-28.
  23. Kim GH. MicroRNA regulation of cardiac conduction and arrhythmias. *Transl Res* 2013;161:381-92.
  24. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res* 2010;107:677-84.
  25. Cortez MA, Calin GA MicroRNA identification in plasma and serum: a new tool to diagnose and monitor diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:703-11.
  26. Dong H, Sun Y, Shan F, Sun Q, Yang B. Down-Regulation of miR-101 Contributes to Rheumatic Heart Disease Through Up-Regulating TLR2. *Med Sci Monit* 2015;21:1500-6.
  27. Li N, Lian J, Zhao S, Zheng D, Yang X, Huang X et al. Detection of Differentially Expressed MicroRNAs in Rheumatic Heart Disease : miR-1183

and miR-1299 as Potential Diagnostic Biomarkers. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 524519, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/524519>

28. Lu Q, Sun Y, Duan Y, Li B, Xia J, Yu S, et al. Comprehensive microRNA profiling reveals potential augmentation of the IL1 pathway in rheumatic heart valve disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:53.
29. Gumus G, Giray D, Babuşoglu O, Tamer L, Karpuz D, Hallıoglu O, et al. MicroRNA values in children with rheumatic carditis: a preliminary study. *Rheumatol Int* 2018;38:1199-205.
30. Hajar, R. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease a Historical Perspective. *Heart Views* 2016;17:120-6.
31. Olivier C. Rheumatic fever--is it still a problem? *Antimicrob Chemother* 2000;45:13-21.
32. Padmavati S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. *Bull World Health Organ* 1978;56:543-50.
33. Veasy L G, Robert E, Herbert D. Rheumatic fever reports increasing in the Utah area. *American Heart Association*, 1998; 8-11.
34. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:481-4.
35. Jones Criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Public Health Rep* 1956;71:672-4.
36. Stollerman GH, Markowitz M, Taranta A et al. Report of the ad hoc Committee on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease of American Heart Association: Jones' Criteria (Revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965; 32: 664-8.
37. Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1984;204A-8A.
38. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update.

Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069-73.

39. Ferrieri P; Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002;106:2521-3.
40. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol* 2007;119:54-8.
41. Cann MP, Sive AA, Norton RE, McBride WJ, Ketheesan N. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. *Arch Dis Child* 2010;95:455-7.
42. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: The importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85:223-7.
43. Milne RJ, Lennon DR, Stewart JM, Hoorn S, Vander, Scuffham PA. Incidence of acute rheumatic fever in New Zealand children. *J Paediatr Child Health* 2012;48:685-91.
44. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in Indigenous Australian children. *J Paediatr Child Health* 2010;46:527-33.
45. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2015;131:1806-18.
46. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94.
47. Oliver J, Baker MG, Pierse N, Carapetis J. Comparison of approaches to rheumatic fever surveillance across Organisation for Economic Co-operation and Development countries. *J Paediatr Child Health* 2015;51:1071-7.

48. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008;94:1534-40.
49. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England) 2015;386:743-800.
50. Weinberg J, Beaton A, Aliku T, Lwabi P, Sable C. Prevalence of rheumatic heart disease in African school-aged population: Extrapolation from echocardiography screening using the 2012 World Heart Federation Guidelines. *Int J Cardiol* 2016;202: 238-9.
51. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Turk Kardiyol Dern Ars* 1978;7:50-52
52. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. ARA görülme sıklığı. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 1987;2:76-80.
53. Karademir S, Demirgeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T , Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. *Acta Paediatr* 1994;83:862-5.
54. Örün UA, Ceylan O, Bilici M, Karademir S, Ocal B, Senocak F, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr* 2012;171:361-8.
55. Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, Pamukçu Ö, Baykan A, et al. Original Article Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998 - 2011. 2015;25:745-51.
56. Imamoglu A, Ozen S Epidemiology of rheumatic heart disease. *Arch Dis Child* 1988;63:1501-3.
57. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with

- rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8.
58. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32:895-908.
  59. Gürses D. Türkiye'de akut romatizmal ateş, neredeyiz? Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu Toplantısı (10 Mart 2017, Ankara) <http://turkpedkar.org.tr/>
  60. Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron S, ed. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996: Chapter 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7611/>
  61. Cunningham, MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:470-511.
  62. Parks T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:145-53.
  63. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004;4:240-5.
  64. Steer AC, Adams J, Carlin J, Nolan T, Shann F. Rheumatic heart disease in school children in Samoa. *Arch Dis Child* 1999;81:372.
  65. Veasy LG, Tani L Y, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9-16.
  66. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986;77:2019-26.
  67. Maharaj B, Hammond M, Appadoo B, Leary P, Pudifin D. Pathophysiology and natural history HLA-A, B, DR, and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. 1987;5:259-61.



68. Jhinghan B, Mehra NK, Reddy KS, Taneja V, Vaidya MC, Bhatia ML. HLA, blood groups and secretor status in patients with established rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Tissue Antigens* 1986;27:172-8.
69. 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.
70. Guédez Y, Kotby A, El-Demellawy M, Galal A, Thomson G, Zaher S, Kassem S, Kotb M. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999;99:2784-90.
71. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC, Gibofsky A, Crow MK, Menon A, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989;83:1710-6.
72. Kaur S, Kumar D, Grover A, Khanduja KL, Kaplan EL, Gray ED, et al. Ethnic differences in expression of susceptibility marker(s) in rheumatic fever/rheumatic heart disease patients. *Int J Cardiol* 1998;64:9-14.
73. Poomarimuthu M, Elango S, Soundrapandian S, Mariakuttikan J. HLA-G 3'UTR gene polymorphisms and rheumatic heart disease: A familial study among South Indian population. *Pediatr Rheumatol* 2017;15:10.
74. Abdallah AM, Alnuzha A, Al-Mazroea AH, Eldardear AE, AlSamman AY, Almohammadi Y, et al. IL10 Promoter Polymorphisms are Associated with Rheumatic Heart Disease in Saudi Arabian Patients. *Pediatric Cardiology* 2016;37:99-105.
75. Settin A, Abdel-Hady H, El-Baz R, Saber I. Gene polymorphisms of TNF- $\alpha$ -308, IL-10-1082, IL-6-174, and IL-1RaVNTR related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol* 2007;28:363-71.
76. Shen K, Liu H, Jing R, Yi J, Zhou X. DNA methylation dysregulations in rheumatic heart valve disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:159.

77. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis* 2001;183:507-11.
78. Aslan N, Serdaroğlu F, Saltık F, Kaşıkara Ç, Pektaş A. Acute Rheumatic Fever Associated with Prolonged Second Degree Heart Block Case Report. *Gazi Medical Journal* 2015;26:115-6.
79. Reeves BM. Complete heart block complicating acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health* 2011;11:844-5.
80. Algorithm based on the New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever: Diagnosis, Management and Secondary Prevention of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: 2014 Update produced by the Heart Foundation of New Zealand and the Cardiac Society of Australia and New Zealand <http://www.heartfoundation.org.nz>
81. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:297-309.
82. Barash J. Rheumatic Fever and post-group a streptococcal arthritis in children. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:263-8.
83. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD003176.
84. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M, Harel L, et al. Pediatric Rheumatology Study Group of Israel. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr* 2003;143:399-401.
85. Karademir S, Oğuz D, Senocak F, Ocal B, Karakurt C, Cabuk F. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: Comparison of clinical efficacy and side-effects. *Pediatr Int* 2003;45:676-9.
86. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al.

Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015;36:1115-22a.

87. Kozomara A, Griffiths-Jones S. MiRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2014;D68-D73.
88. Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, et al. Low plasma levels of miR-101 are associated with tumor progression in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8:106538-50.
89. Moshiri F, Salvi A, Gramantieri L, Sangiovanni A, Guerriero P, De Petro G, et al. Circulating miR-106b-3p, miR-101-3p and miR-1246 as diagnostic biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2018;9:15350-64.
90. Jiang W, Pan JJ, Deng YH, Liang MR, Yao LH. Down-regulated serum microRNA-101 is associated with aggressive progression and poor prognosis of cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e75.
91. Pollard J, Burns PA, Hughes TA, Ho-Yen C, Jones JL, Mukherjee G, et al. Differential Expression of MicroRNAs in Breast Cancers from Four Different Ethnicities. *Pathobiology* 2018;85:220-6.
92. Ikeda S, Kong SW, Lu J, Bisping E, Zhang H, Allen PD, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics* 2007;31:367-73.
93. Yang X, Chen H, Chen Y, Birnbaum Y, Liang R, Ye Y, et al. Circulating miRNA Expression Profiling and Target Prediction in Patients Receiving Dexmedetomidine. *Cell Physiol Biochem* 2018;50:552-68.
94. Sukma Dewi I, Hollander Z, Lam KK, McManus JW, Tebbutt SJ, Ng RT, et al. Association of Serum MiR-142-3p and MiR-101-3p Levels with Acute Cellular Rejection after Heart Transplantation. *PloS one* 2017;12:e0170842.
95. Mayr B, Müller EE, Schäfer C, Droese S, Breitenbach-Koller H, Schönfelder M, et al. Exercise responsive micro ribonucleic acids identify patients with

- coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2018;2047487318808014.
96. Pan Z, Sun X, Shan H, Wang N, Wang J, Ren J, et al. MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor- $\beta$ 1 pathway. *Circulation* 2012;126:840-50.
  97. Zhao X, Wang K, Hu F, Qian C, Guan H, Feng K, et al. MicroRNA-101 protects cardiac fibroblasts from hypoxia-induced apoptosis via inhibition of the TGF- $\beta$  signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2015;65:155-64.
  98. Xiao L, He H, Ma L, Da M, Cheng S, Duan Y, et al. Effects of miR-29a and miR-101a Expression on Myocardial Interstitial Collagen Generation After Aerobic Exercise in Myocardial-infarcted Rats. *Arch Med Res* 2017;48:27-34.
  99. Zhu QY, Liu Q, Chen JX, Lan K, Ge BX. MicroRNA-101 Targets MAPK Phosphatase-1 To Regulate the Activation of MAPKs in Macrophages. *J Immunol* 2010;185:7435-42.
  100. Liao YC, Liu PY, Lin HF, Lin WY, Liao JK, Juo SH. Two functional polymorphisms of ROCK2 enhance arterial stiffening through inhibiting its activity and expression. *J Mol Cell Cardiol* 2014;79:180-6.
  101. Rainer J, Meraviglia V, Blankenburg H, Piubelli C, Pramstaller PP, Paolin A, et al. The arrhythmogenic cardiomyopathy-specific coding and non-coding transcriptome in human cardiac stromal cells. *BMC Genomics* 2018;19:491.
  102. Schiavinato JLDS, Haddad R, Saldanha-Araujo F, Baiocchi J, Araujo AG, Santos Scheucher P, et al. TGF-beta/atRA-induced Tregs express a selected set of microRNAs involved in the repression of transcripts related to Th17 differentiation. *Sci Rep* 2017;7:3627.
  103. Wu X, Pu X, Zhao Z, Zhao Y. The expression profiles of microRNAs in Kaposi's sarcoma. *Tumour Biol* 2015;36:437-46.
  104. Zhu H, Wang G, Zhou X, Song X, Gao H, Ma C, et al. miR-1299 suppresses cell proliferation of hepatocellular carcinoma (HCC) by targeting CDK6.

Biomed Pharmacother 2016;83:792-7.

105. Wang Y, Lu Z, Wang N, Zhang M, Zeng X, Zhao W. MicroRNA-1299 is a negative regulator of STAT3 in colon cancer. *Oncol Rep* 2017;37:3227-34.
106. Zhang EL, Gu J, Zhang ZY, Dong KS, Liang BY, Huang ZY. MicroRNA expression profiling in patients with hepatocellular carcinoma of familial aggregation and hepatitis B virus infection. *Oncol Lett* 2017;14:971-6.
107. Venkatesan N, Deepa PR., Khetan V, Krishnakumar S. Computational and in vitro Investigation of miRNA-Gene Regulations in Retinoblastoma Pathogenesis: miRNA Mimics Strategy. *Bioinform Biol Insights* 2015;9:89-101.
108. Wu X, Yang J, Yu L, Long D. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11352.
109. Zhou X, Li X, Wu M. miRNAs reshape immunity and inflammatory responses in bacterial infection. *Signal Transduct Target Ther* 2018;3:14.
110. Griss K, Bertrams W, Sittka-Stark A, Seidel K, Stielow C, Hippenstiel S, et al. MicroRNAs Constitute a Negative Feedback Loop in Streptococcus pneumoniae-Induced Macrophage Activation. *J Infect Dis* 2016;214:288-99.
111. Pauley KM, Cha S, Chan EKL. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009;32:189-94.
112. Sheedy FJ, O'Neill LA. Adding fuel to fire: microRNAs as a new class of mediators of inflammation. *Ann Rheum Dis* 2008;67:50-5.
113. Murchison EP, Partridge JF, Tam OH, Cheloufi S, Hannon GJ. Characterization of Dicer-deficient murine embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:12135-40.
114. Rao PK, Toyama Y, Chiang HR, Gupta S, Bauer M, Medvid R, et al. Loss of cardiac microRNA-mediated regulation leads to dilated cardiomyopathy and

- heart failure. *Circ Res* 2009;105:585-94.
115. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103:18255-60.
  116. Chen JF, Murchison EP, Tang R, Callis TE, Tatsuguchi M, Deng Z, et al. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2111-6.
  117. Zhao Y, Ransom JF, Li A, Vedantham V, von Drehle M, Muth AN, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell* 2007;129:303-17.
  118. Li D, Ji L, Liu L, Liu Y, Hou H, Yu K, et al. Characterization of circulating microRNA expression in patients with a ventricular septal defect. *PLoS One* 2014;9:e106318.
  119. Tang P. Clinical diagnostic value of circulating serum miR-509-3p in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Hellenic J Cardiol* 2018; S1109-9666:30070-8.
  120. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2007;13:613-8.
  121. Zloto K, Tirosh-Wagner T, Bolkier Y, Bar-Yosef O, Vardi A, Mishali D, et al. MiRNA-208a as a Sensitive Early Biomarker for the Postoperative Course Following Congenital Heart Defect Surgery. *Pediatr Cardiol* 2018;39:1565-71.
  122. Wang L, Li Z, Song X, Liu L, Su G, Cui Y. Bioinformatic Analysis of Genes and MicroRNAs Associated With Atrioventricular Septal Defect in Down Syndrome Patients. *Int Heart J* 2016;57:490-5.
  123. Abu-Halima M, Meese E, Keller A, Abdul-Khaliq H, Rädle-Hurst T. Analysis of circulating microRNAs in patients with repaired Tetralogy of Fallot with and without heart failure. *J Transl Med* 2017;15:156.

124. Lai CTM, Ng EKO, Chow P, Kwong A, Cheung Y. Circulating MicroRNA in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Eur J Clin Invest* 2017;47:574-82.
125. Coşkun E, Kervancıoğlu M, Öztuzcu S, Yılmaz Coşkun F, Ergün S, Başpınar O, et al. Plasma microRNA profiling of children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Biomarkers* 2016;21:56-61.
126. Wang D, Li T, Cui H, Zhang Y. Analysis of the Indicating Value of Cardiac Troponin I, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-18, Mir-1 and Mir-146b for Viral Myocarditis among Children. *Cell Physiol Biochem* 2016;40:1325-33.
127. Zhang Y, Sun L, Sun H, Yu Z, Liu X, Luo X, et al. MicroRNA-381 protects myocardial cell function in children and mice with viral myocarditis via targeting cyclooxygenase-2 expression. *Exp Ther Med* 2018;15:5510-16.
128. Jin Y, Zhou TY, Cao JN, Feng QT, Fu YJ, Xu X, et al. MicroRNA-206 Downregulates Connexin43 in Cardiomyocytes to Induce Cardiac Arrhythmias in a Transgenic Mouse Model. *Heart Lung Circ* 2018;S1443-9506:31917-6.
129. Sun L, Sun S, Zeng S, Li Y, Pan W, Zhang Z. Expression of circulating microRNA-1 and microRNA-133 in pediatric patients with tachycardia. *Mol Med Rep* 2015;11:4039-46.
130. Li H, Fan J, Yin Z, Wang F, Chen C, Wang DW. Identification of cardiac-related circulating microRNA profile in human chronic heart failure. *Oncotarget* 2016;7:33-45.
131. Chen F, Yang J, Li Y, Wang H. Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart failure. *Hell J Cardiol* 2018;59:209-14.
132. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *European heart journal* 2010;31:2765-73.
133. Widmer RJ, Chung WY, Herrmann J, Jordan KL, Lerman LO, Lerman A. The association between circulating microRNA levels and coronary endothelial

function. PLoS One 2014;9:e109650.

134. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard JM, et al. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 24;60:290-9.
135. Fabiani I, Scatena C, Mazzanti CM, Conte L, Pugliese NR, Franceschi S, et al. Micro-RNA-21 (biomarker) and global longitudinal strain (functional marker) in detection of myocardial fibrotic burden in severe aortic valve stenosis: a pilot study. *J Transl Med* 2016;14:248.
136. Villar AV, García R, Merino D, Llano M, Cobo M, Montalvo C, et al. Myocardial and circulating levels of microRNA-21 reflect left ventricular fibrosis in aortic stenosis patients. *Int J Cardiol* 2013;167:2875-81.
137. Martínez-Micaelo N, Beltrán-Debón R, Baiges I, Faiges M, Alegret JM. Specific circulating microRNA signature of bicuspid aortic valve disease. *J Transl Med* 2017;15:76.
138. Vacchi-Suzzi C, Hahne F, Scheubel P, Marcellin M, Dubost V, Westphal M, et al. Heart structure-specific transcriptomic atlas reveals conserved microRNA-mRNA interactions. *PloS one* 2013;8:e52442.
139. Chen MC, Chang TH, Chang JP, Huang HD, Ho WC, Lin YS, et al. Circulating miR-148b-3p and miR-409-3p as biomarkers for heart failure in patients with mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2016;222:148-54.
140. Chen H, Zhang Z, Zhang L, Wang J, Zhang M, Zhu B. miR-27a protects human mitral valve interstitial cell from TNF- $\alpha$ -induced inflammatory injury via up-regulation of NELL-1. *Braz J Med Biol Res* 2018;51:e6997.
141. Chen YT, Wang J, Wee AS, Yong QW, Tay EL, Woo CC, et al. Differential MicroRNA Expression Profile in Myxomatous Mitral Valve Prolapse and Fibroelastic Deficiency Valves. *Int J Mol Sci* 2016;17:753.
142. Roge CL, Silverman NH, Hart PA. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 1978;57:285-90.



143. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
144. Pirinçcioğlu AG, Alyan Ö, Kanđın M, Taşkesen M, Fidan M, Mermutoğlu N, et al. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumunun araştırılması. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:427-35.
145. Boyarchuk O, Boytsanyuk S, Hariyan T. Acute rheumatic fever : clinical profile in children in western Ukraine. *J Med Life* 2017;10:122-6.
146. Sato S, Uejima Y, Suganuma E, Takano T, Kawano Y. A retrospective study: Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis in Japan. *Allergol Int* 2017;66:617-20.
147. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005;91:1019-22.
148. Gungor S, Doksoz O, Nacaroglu FA, Tekin H, Orun U, Karademir S. Retrospective evaluation of the patients with the diagnosis of acute rheumatic fever: A single center experience of 5 years. *J Dr Behcet Uz Child Hosp* 2014;4:87-96.