

Akut Romatizmal Ateş'in Akut ve Remisyon Dönemlerinde Süperoksit Dismutaz ve Katalaz Düzeyleri

Superoxide Dismutase and Catalase Levels in Acute and Remission Period in Rheumatic Fever

A.Ruhi Özyürek* Ertürk Levent* Hasan Güven**
Yasemin Delen*** Zülal Ülger* Taner Onat*** Aytül Parlar*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, İzmir

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, İzmir

*** SSK Tepecik Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı alan hastalarda, antiinflamatuvar tedavi öncesi ve sonrası, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) aktiviteleri değerlendirilerek, antioksidan dengenin saptanması ve bu değerlerin diğer akut faz reaktantları ile olan ilgisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu amaçla ARA'lı 20 hastadan akut ve remisyon döneminde, aynı yaş grubundaki kontrollerden SOD ve KAT aktiviteleri ile akut faz reaktantları çalışıldı.

Bulgular: Hasta grubunun 12'si erkek 8'i kızdı ve yaş ortalaması 10 ± 4.2 yıl iken, kontrol grubu 12 erkek ve 8 kızdan oluşuyordu, yaş ortalamaları 9.8 ± 2.1 idi. ARA'lı grupta aktivasyon ve remisyon değerleri ile kontrol grubu değerleri sırasıyla; eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat) ($82\pm 27, 10\pm 3, 12\pm 3$), C reaktif protein (mg/dl) ($7.8\pm 4.7, 0.23\pm 0.17, 0.17\pm 0.16$), SOD (Ug/Hb) ($4631\pm 685, 1388\pm 240, 1329\pm 194$), KAT (Ug/Hb) ($6938\pm 1070, 3655\pm 723, 3601\pm 551$) olarak saptandı. Kontrol grubu SOD ve KAT seviyeleri ile hasta grubunun remisyon dönemi seviyeleri arasında anlamlı fark yokken, hasta grubunda akut fazda SOD ve KAT aktivitelerinin belirgin yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: ARA etiopatogenezinde, bir çok önemli hastalıkta olduğu gibi oksidoradikal hasar ve antioksidan enzim sistemi önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: akut eklem romatizması, süperoksit dismutaz, katalaz

SUMMARY

Aim: To evaluate antioxidant status before and after anti-inflammatory treatment in children with rheumatic fever (RF) and to find out the relation between superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities and acute phase reactant levels.

Method: We studied SOD, CAT activities and acute phase reactant levels from 20 patients with RF in acute and remission period and a control group in the same ages.

Results: Study group consists of 20 patients with RF (12 male, 8 female) with average age of 10 ± 4.2 and a control group 20 healthy subjects (12 male, 8 female) with average age of 9.8 ± 2.1 . The activation and remission values of RF patients and control group values were ESR (mm/h) ($82\pm 27, 10\pm 3, 12\pm 3$), CRP (mg/dl) ($7.8\pm 4.7, 0.23\pm 0.17, 0.17\pm 0.16$), SOD (Ug/Hb) ($4631\pm 685, 1388\pm 240, 1329\pm 194$), CAT (Ug/Hb) ($6938\pm 1070, 3655\pm 723, 3601\pm 551$) consequently. No significant difference was determined in SOD and CAT activities in control group and the remission period of study group. However SOD and CAT activities were significantly higher in acute period of RF patients.

Conclusion: Oxyradical injury and antioxidant enzyme systems play an important role in patients with rheumatic fever.

Key Words: rheumatic fever, superoxide dismutase, catalase

Başvuru tarihi: 18.08.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(2):81-85

Hidrojen peroksit (H_2O_2), superoksid anyonu (O_2^-) ve hidroksil radikali, oksijen (O_2) molekülünün redüksiyonu ile ortaya çıkan biyolojik ürünlerdir. Bu radikaller oldukça reaktif olup, canlı organizma için toksiktir. Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzimler canlıyı bu radikallere karşı korurlar (1,2).

Serbest radikaller çeşitli sistemlere ait pek çok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmakta ve bu hastalıkların tedavilerinde serbest radikal oluşumunu önleyen ilaçlar ve antioksidanlar kullanılmaktadır. Bu hastalıklardan en önemlilerinden biri de romatizmal hastalıklardır (3-5).

Romatoid artritli hastalarda, hastalığın aktivitesi ile antioksidan denge araştırılmış, akut romatizmal ateş tanılı hastalarda bu durum yeterince sorgulanmamıştır (4,5). Hindistan'da yapılan bir çalışmada; ARA'lı olgularda monosit ve nötrofillerden salgılanan oksijen radikallerinin aktivitelerinde artma saptanmış ve özellikle fagositik hücrelerin sayıca artışının, bunların miyokardı infiltre etmesiyle, romatik kalp hastalığı etiyojisinde yeri olabileceği bildirilmiştir (15).

Bu çalışmada; Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı alan hastalarda, antiinflamatuvar tedavi öncesi (aktif dönem) ve sonrası (remisyon) SOD ve KAT aktiviteleri değerlendirilerek, antioksidan dengenin saptanması ve bu değerlerin diğer akut faz reaktantları ile olan ilgisinin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTA VE YÖNTEM

Bu amaçla Ege Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji Kliniğinin'de 1998-1999 yılları arasında ARA

tanısı alan 20 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı, son 6 ay boyunca herhangi bir hastalık geçirmemiş 20 çocuk alındı. Modifiye Jones kriterleri göz önüne alınarak ARA tanısı kondu ve bunların içinde karditli olanlar çalışmaya dahil edildi. Fizik bakı, EKG ve Ekokardiografi (Hewlett Packard Sonos 1000) tüm hastalara uygulandı. Tüm hastalardan aktif ve remisyon dönemlerinden SOD ve KAT aktiviteleri ve diğer akut faz reaktantları (eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein) için kan alındı. ARA'lı olgularda klinik bulgulara hakim olduğu, herhangi bir antiinflamatuvar ajanın kullanılmadığı ve akut faz reaktantlarının negatif olduğu dönem remisyon olarak kabul edildi. Kontrol grubunda çalışmanın başlangıcında bir kez kan alındı. Kan örnekleri, açlıkta alındıktan sonra serum hızla ayrıldı. C reaktif protein düzeyi nefelometrik metotla çalışıldı (Array protein system, Beckman Instruments Inc, USA). Serum KAT aktivitesi Goth'un tarif ettiği yöntemle çalışıldı (6). Serum SOD aktiviteleri ise ksantin ve nitroblue tetrazolium substratları kullanılarak formazon yapımını inhibisyonlarına göre hesaplandı (7).

İstatistiksel analizleri için student t testi (bağımlı), kontrol grubuyla karşılaştırmalarda Mann Whitney u testi (SPSS for Windows 9.0) uygulandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ve kontrol grubunun tüm değerleri Tablo 1'de verildi. Hasta grubunun 12'si erkek 8'i kızdı ve yaş ortalaması 10 ± 4.2 yaşdı. ARA'lı

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri.

	ARA hastaları		p (I-II)	Kontrol (III)	
	Aktif Periyod (I)	Remisyon Periyodu (II)		p (II-III)	
Yaş (Yıl)	10±4.2			9.8±2.1	
Cins (K/E)	8/12			8/12	
ESR (mm/h)	82±27	10±3	0.0001	12±3	>0.05
CRP (mg/dl)	7.8±4.7	0.23±0.17	0.0001	0.17±0.16	>0.05
SOD (Ug/Hb)	4631±685	1388±240	0.0001	1329±194	>0.05
KAT (Ug/Hb)	6938±1070	3655±723	0.001	3601±551	>0.05

grupta aktivasyon ve remisyon değerleri sırasıyla; eritrosit sedimantasyon hızı (ESR, mm/saat) (82±27, 10±3, p=0.000), C reaktif protein (CRP, mg/dl) (7.8±4.7, 0.23±0.17, p=0.000), SOD (Ug/Hb) (4631±685, 1388±240, p=0.000), KAT (Ug/Hb) (6938±1070, 3655±723, p=0.00) olarak saptandı. SOD ve KAT aktivitelerinin akut dönemde belirgin yüksek oldukları saptandı. Karşılaştırmaları Tablo 1'de verildi. Kontrol grubu da 12 erkek ve 8 kızdan oluşuyordu, yaş

ortalamaları 9.8±2.1 idi. Kontrol grubunda ESR: 12±3 mm/h, CRP: 0.17±0.16 mg/dl, SOD: 1329±194 Ug/Hb, KAT: 3601±551 Ug/Hb idi. Kontrol grubu SOD ve KAT seviyeleri ile hasta grubunun remisyon dönemi seviyeleri arasında anlamlı fark yokken, hasta grubunda akut fazda SOD ve KAT aktivitelerinin belirgin yüksek olduğu saptandı.

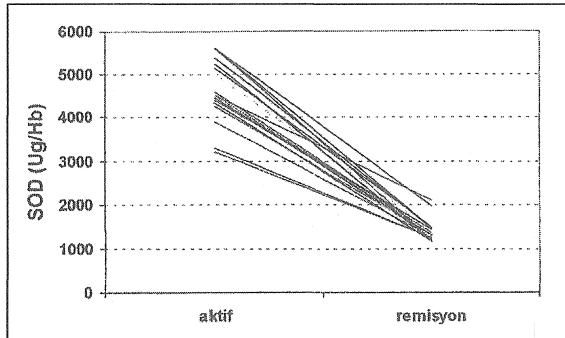
TARTIŞMA

Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzimler ve bunların aktiviteleri canlıya hidrojen peroksit, superoksit anyonu ve hidroksil gibi radikallere karşı koruyan en önemli sistemlerdir (1,2).

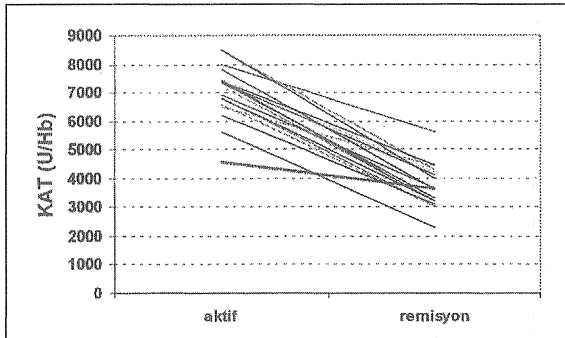
Birçok kritik hastalığın etiopatogenezinde oksijen radikal sistemi yer almaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar da; sepsis sendromu, miyokardial infarktüs, inme, perinatal hipoksik beyin hasarı, glomerulonefrit, üveit, kardiyopulmoner bypass, böbrek transplantasyonu ve artrit gibi durumlarda oksidoradikal hasarın önemli olduğu görülmüştür (8-11).

Oksijenden oluşan serbest radikaller (özellikle de süperoksit ve hidroksil radikalleri) inflamatuvar ve romatizmal hastalıklarda doku destrüksiyonundan da sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca romatoid artrit'in akut döneminde antioksidan sistemin bozulduğu ve bu dönemde antioksidanlarının kullanımının yararlı olabileceği bildirilmektedir (3,4,12-14).

Kumar ve ark. (15)'leri yaptıkları çalışmada; ARA'lı olgularda monosit ve nötrofillerden salgı-



Şekil 1. ARA'lı hastalarda aktif ve remisyon döneminde SOD düzeyleri.



Şekil 2. ARA'lı hastalarda aktif ve remisyon döneminde KAT düzeyleri.

lanan oksijen radikallerinin aktivitelerinde artma saptamışlar ve özellikle fagositik hücrelerin sayıca artışının, bunların miyokardı infiltre etmesiyle, romatik kalp hastalığı etiyojijisinde yeri olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ARA'nın akut döneminde oksijen radikallerinin düzenlenmesinde önemli olan SOD ve KAT aktiviteleri çalışıldı. Akut dönemde SOD ve KAT aktivitelerinde artma izlenirken remisyona döneminde belirgin düşüş dikkati çekti. Remisyon dönemi enzim aktiviteleri kontrol grubuyla aynı olarak saptandı. Özellikle akut faz reaktanlarının yüksek olduğu dönemde bu iki enzimin aktivitelerinde artma dikkat çekiciydi. Bu bulgular ARA'nın aktif periyodunda SOD ve KAT'ın önemli rol aldığını göstermekteydi. Bununda aynı zamanda hastalığın etiyojijenezi'nde oksidoradikal hasar ve antioksidan durumun gösterilmesi açısından anlamlı olabileceği düşünüldü.

Araştırmalar oksidoradikal hasarı oksijen radikallerinin yanı sıra, SOD ve KAT'ın bölgesel kombinasyonunun ortaya çıkardığını göstermektedir (1,5,8). ARA'daki akut dönemdeki bu artış hasar açısından çok önemli olabilir. Aynı araştırmacılar antioksidan kullanımının bu tür hastalıkların tedavilerinde önemli olduğunu bildirmekte idiler. Bu da özellikle karditli hastalarda antioksidanların tedavide faydalı olabileceğini akla getirmektedir.

Bu oksijen radikallerinin hyalürinik asidi bozduğu, kollajeni ve muhtemelen proteoglikanın yapısını değiştirdiği, immunoglobülinlerle ilişkiye girdikleri ve kemotaksiste etkili oldukları bilinmektedir. Bu radikaller bir çok durumda ve hastalıkta etkilerini göstermektedirler (12). Aynı zamanda da bu radikaller hedeflere ulaşmadan önce kendilerini detoksifike eden enzimlerce yok edilmektedirler. Bazı romatizma ilaçları da bunların oluşumunu ve etkilerini nötralize etmektedirler (11,14). ARA'da bu ilaçların kullanımında gündeme gelebilecektir.

Bizim çalışmamız, kronik döneme geçiş olabileceği için sadece karditli hastalarda yapılmış ve değerler kesitsel olarak alınmıştır. Artritli hasta-

ların içine alındığı, prognozla bu enzimlerin ilişkisinin araştırıldığı yeni çalışmalar yapılabilir. Bu aynı zamanda SOD ve KAT'ın kronik süreçteki etkilerini anlamakta faydalı olabilecektir.

Sonuç olarak; ARA etiyojijenezisinde oksidoradikal hasar ve antioksidan enzim sistemi önemli bir rol oynamaktadır. Bunlar üstünde yapılacak yeni çalışmalarla takip ve tedavide önemli aşamalar kaydedilecektir.

KAYNAKLAR

1. Zimmerman JJ. Oxyradical species and their relationship to pathphysiology in pediatric critical care illness. *Crit Care Clin* 1988;4:645-60.
2. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-26.
3. Gamphir JK, Lali P, Jain AK. Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1997;30:351-5.
4. Kiziltunc A, Cogalgil S, Cerrahoglu L. Carnitine and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:441-5.
5. Aaseth J, Haugen M, Forre O. Rheumatoid arthritis and metal compounds-perspectives on the role of oxygen radical detoxification. *Analyst* 1998;123:3-6.
6. Goth J. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991;196:143-52.
7. Sun Y, Larry W, Oberley W, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
8. Zimmerman JJ. Therapeutic application of oxygen radical scavengers. *Chest* 1991;100(3):189-92.
9. Palmer C, Vannucci RC, Towfighi J. Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol. *Ped Resc* 1990;27(4):332-36.
10. Schneeberger H, Illner WD, Abendroth D, Bulkley G, Rutili F, Williams M, et al. First clinical experiences with superoxide dismutase in kidney transplantation. Results of a double blind randomized study. *Transpl Proc* 1989;21(1):1245-46.
11. El Kossi MM, Zakhary MM. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. *Stroke* 2000; 31(8):1889-92.
12. Saari H. Oxygen derived free radicals and synovial fluid hyaluronate. *Ann Rheum Dis* 1991;50:389-92.
13. Çimen MY, Çimen OB, Kaçmaz M, Öztürk HS, Yorgancıoğlu R, Durak I. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19(4):275-7.

14. Greenwald RA. Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20(4):219-40.
15. Kumar V, Ganguly NK, Sethi AK, Anand IS, Verna J, Wahi PL. Role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Moll Cell Cardiol* 1990;22:645-51.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. A. Ruhi ÖZYÜREK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı
35100 Bornova, İzmir
Tel: 0.232. 343 43 43/3702
e-mail: ozyurek@med.ege.edu.tr
