

# Akut Romatizmal Ateş'te Nikotinamid Adenin Dinükleotidaz Enzimi ve Bunun Tanı Testleri Arasındaki Yeri

Dr. Nurten MERİÇ\*  
Dr. Semra GÜNGENÇ\*\*

## ÖZET

*Bu araştırmada Akut Romatizmal Ateş'te (ARA), hastalığın akut döneminde, A grubu beta hemolitik streptokokun ekstrasellüler bir ürünü olan Nikotinamid-Adenin Dinükleotidaz'a (NADase) karşı oluşan antikorların (Anti-NADase) serum değerleri incelendi. Anti-NADase antikorlarının bazı olgularda yükselmekle beraber hastaların büyük bir kısmında, normal değerlerde kaldığı gözlemlendi. Grup ortalamaları gözönüne alındığında, ARA grubundaki AntiNADase değerlerinin, Basit streptokoksik tonsillitli hastalardan daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ) saptandı.*

*Sonuçta bu testin akut faz reaktanı olarak kullanılamıyacağı, konvelesans periyodunda yakalanan hastalarda daha çok değerli olabileceği kanısına varıldı.*

## SUMMARY NICOTINEAMIDE ADENINE DINUCLEOTIDASE ENZYME TEST IN ACUTE RHEUMATIE FEVER and ITS DIAGNOSTIC VALUES

*In this study the antibodies of Nicotinamide Adenine Dinucleotidase (Anti-NADase) in 28 children with Rheumatic fever and 14 children with beta hemolitik streptococcal tonsillitis have been investigated. The levels of these antibodies were normal in majority of cases or moderately high in some in acute stage of the disease. We concluded that, this enzyme has not been used as a acute phase reactant.*

Klinik belirtileri kadar patogenezi, tanı ve tedavisi bakımından hekimliği hipokrat zamanından beri uğraştıran, özellikle çocukluk çağının önemli bir hastalığı olan Akut Romatizmal Ateş (ARA), çocuklardaki akkiz kalp hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir. Bıraktığı kardiyak sekeller dolayısı ile büyük önem taşımaktadır. Erken tanımı ve tedavisinin pediatriye gereği aşikardır.

Bugüne kadar yapılan yoğun çalışmalara rağmen ARA te tanı güçlüğü halen giderilememiştir. Henüz, hastalığa özel bir tanı testi bulunamamıştır. Günümüzde klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek tanıya gidilmektedir.

A grubu beta hemolitik streptokokların gerek intrasellüler gerek ekstrasellüler ürünlerine karşı oluşan antikorların serum düzeylerinin tayininden klinikte yararlanılmaktadır<sup>1</sup>.

A grubu beta hemolitik streptokokun diğer bir extra sellüler, ürünü olan Nikotinamid Adenin Dinükleotidaza (NADase) karşı oluşan antikorların (Anti-NADase), hastalığın akut dönemindeki miktarları

(\*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Öğretim Üyesi.

(\*\*) Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Uzmanı.

Bu çalışma XV.inci Milli Pediatri Kongresinde (28-30 Eylül 1976 İzmir) tebliğ edilmiştir.

nedir? Bunlardan akut faz reaktanı olarak yararlanılabilir mi? sorularının yanıtı için burada takdim ettiğimiz araştırma düzenlendi. Çalışmamızda, ARA olgularında Anti-NADase ölçümleri yapıldı. Bulunan değerler basit streptokoksik tonsillit geçiren hastaların Anti-NADase değerleri ile ve ayrıca normal sağlıklı kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma materyelini 1975 yılında Dr. Sâmi Ulus Çocuk Hastahanesinde yatan, Jones'un kriterlerine göre<sup>2</sup> A.R.A. tanısı olan 28 olgu ile, aynı hastanenin polikli-niğinde, takip edilen ve laboratuvar tarafından Beta hemolitik streptokoksik tonsillit geçirdiği doğrulanmış 14 olguyu kapsamaktadır. Bu 2 grupta Anti-NADase düzeyleri, tamamen sağlıklı kontrol grubunda 14 olgunun bulguları ile karşılaştırıldı.

Çalışma grubumuzun yaş dağılımı 5-14 arasında olup, 26'sı kız, 30'u erkekti.

A.R.A.'li olgularda karditli ve karditsiz oluşlarına göre ayrıca 2 grupta incelendiler. Karditli olanlarda şu kriterler arandı.

— Akut faz reaktanları ve A.R.A hikayesi yanında kalpte üfürüm duyulmayan ve fakat patolojik EKG bulguları gösterenler veya,

— Evvelce bulunmayan kuvvetli üfürüm bulunduranlar veya,

— A.R.A bulgularına ek olarak perikardit veya kalp yetmezliği klinik tablosu çizenler, karditli olarak kabul edildiler.

Enzimin güç temin edilmesi, pahalı oluşu ve metodun komplike oluşu nedeni ile olgu sayısı daha fazla arttırılmadı.

Anti-NADase aktivitesini tayin etmek için kullanılan yöntem<sup>3</sup>, AntiNADase antikoranı tarafından parçalanmış veya inhibe edilen Nikotinamid-Adenin Dinükleotid'in Alkol dehidrogenaz (ADH) tarafından çevrilebilir miktarının fotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Bu amaçla gerekli araçlar Behringwerke firmasından temin edilmiştir<sup>3</sup>. Bu metoda göre 200 Ü/ml. kadar değerler normal kabul edildi.

Hasta gruplarında, hastalığın akut döneminde (1. ci -6. cı günler arası) kan örnekleri alınarak çalışıldı.

## BULGULAR

İncelediğimiz hasta gruplarında ve sağlıklı kontrol grubunda elde ettiğimiz ortalama Anti-NADase değerleri aşağıdaki tablo'da gösterilmiştir (Tablo: 1).

Gruplar	Olgu sayısı	Anti-NADase ort. Ü/ml	S.D.
A.R.A	28	196	± 110.7
Karditli	14	177	± 116
Karditsiz	14	207.6	± 106
Basit streptokoksik angın	14	125	± 112.6
Normal kontrol	14	114	± 87.8

TABLO: 1— İncelediğimiz olgularda Anti-NADase ortalama değerleri ve standart hata.

## TARTIŞMA

Olgularımız arasında Anti-NADase değerlerini normalin üstünde yüksek gösterenlerin, genellikle ASO değerlerinin en fazla yüksek olduğu gözlemlendi. Sedimentasyon değerleri ile Anti-NADase değerleri karşılaştırıldığında böyle bir ilişki bulunmadığı görüldü. Olgularımız içinde, karditli grupta ancak 5 hasta, hastalığın akut döneminde yüksek Anti-NADase değeri gösterdi (Tablo: 2). Bu grupta 1 olgu cevapsızdı. Karditsiz grupta 9 hasta normalin üstü değer gösterdi. Bu grupta cevapsız olgu yoktu. Basit streptokoksik anginli grupta 4 olgu, kontrol grubunda 5 olgu cevapsızdı.

İstatistiksel açıdan karşılaştırma yapıldığında; A.R.A'li grupta, basit streptokoksik angin ve kontrol gruplarına oranla anlamlı ( $p < 0.05$ ) derece anti-NADase düzeylerinde artma olduğu saptandı. Karditli ve karditsiz gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). (Tablo: 1) Basit streptokoksik tonsillitli hastalar ile kontrol grubu arasındaki farklar keza anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Nikotinamid-Adenin Dinükleotidaz (NADase), A grubu beta hemolitik streptokokun antijenik bir ürünüdür<sup>4</sup>. Buna karşı oluşan antikorların streptokok enfeksiyonunu izleyerek kanda önemli oranda yükseldiği bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Kellner, Freeman ve Carlson<sup>5</sup> (1958), yaptıkları bir araştırmada, yaşları 0-6 ay arasında olan normal çocuklarda serum Anti-NADase düzeyinin yetkindekine yakın değerlerde (ortalama 138 Ü/ml) olduğunu 6 ay ila 5 yaş arasında ise bunun çok düştüğünü (20 Ü/ml), 5 yaşından sonra giderek tekrar yükseldiğini (100 Ü/ml) saptamışlardır. Araştırmacılar 6 aya kadar olan Anti-NADase yüksekliğini anneden geçen antikorların varlığına bağlamışlardır. 5 yaşından sonra üst solunum yolu enfeksiyonları daha sık görüldüğü için serum Anti-NADase düzeyleri yükselmektedir. Bizim kontrol grubumuzda ortalama Anti-NADase düzeyi  $114 \pm 87.8$  Ü/ml bulunmuştur. Kontrol grubumuzdaki

### A. Romatizmal Ateş

Olgu No.	KARDİTLİ			KARDİTSİZ			Basit streptok. angin	Kontrol
	Anti-NADase	ASO	SED	Anti-NADase	ASO	SED	Anti-NADase	Anti-NADase
1	260	833	93	200	500	120	99	180
2	0	833	58	170	833	89	135	125
3	187	833	69	160	500	115	112	0
4	362	833	80	50	833	95	0	165
5	187	125	110	225	625	120	325	220
6	175	833	74	0	625	14	25	140
7	25	625	90	375	625	30	250	0
8	60	500	80	345	1200	35	180	65
9	335	333	80	260	833	28	235	0
10	275	833	40	295	625	100	0	112
11	70	500	93	160	833	97	0	200
12	200	833	80	212	833	60	50	0
13	270	833	138	225	833	70	285	145
14	75	500	84	330	625	87	55	250

TABLO: 2— Grupların tek tek Anti-NADase, ASO ve sedimentasyon değerleri.

çocukların yaş ortalaması yüksektir. Bunların içinde 3 olguda normalin üstü Anti-NADase serum değerleri saptanmıştır. Muhtemelen sık geçirilen streptokok enfeksiyonları, bu grup bireylerin kanlarında Anti-NADase antikorlarının artmasına yol açmaktadır. Bu grupta incelediğimiz 5 yaşın altındaki 3 olguda serum Anti-NADase düzeyi titre edilemeyecek kadar düşüktü. Kontrol grubumuzda yüksek Anti-NADase düzeyi gösteren çocuklar, muhtemelen Kellner ve arkadaşlarının<sup>5</sup> ifade ettikleri gibi yüksek oranda beta hemolitik streptokok üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmişlerdir.

Bernhard ve Stollerman<sup>6</sup> (1959), 70 streptokoksik farenjitli olguda hastalığın 1, 21, 35 ve 60. inci günlerinde serum Anti-NADase miktarlarını ölçerek bunu aynı hastanın ASO titreleri ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılara göre, akut fazda gözlenen orta dereceden yükselmeleri (ortalama 227 Ü/ml) kovelesans fazında daha yüksek değerler izlemektedir (ortalama 468 Ü/ml). Araştırmacılar kendi gözlemlerine göre, 200 Ü/ml olan Anti-NADase düzeyinin yaklaşık 500 Todd ASO değerine paralel olduğunu ifade etmektedirler. Aynı araştırmada bu gruptaki olguların % 28'nin hiç Anti-NADase cevabı vermediği bildirilmektedir. Bizim streptokoksik Tonsillitli olgularımızda, kontrol grubuna oranla daha yüksek Anti-NADase değerleri elde edildi. Bu hastalarımızın en çok 2'inde longitüdünel inceleme yapılabilir ve konvelesans fazında 3. cü ve 5. inci haftalarda bu titrelerin çok fazla yükseldiği gözlemlendi. Bu grupta % 22 olguda hiç Anti-NADase cevabı alınmadı. Bu bulgumuz Bernhard ve Stollerman'ın bulgusuna uyum göstermiştir.

Akut Romatizmal Ateşli 31 hastada aynı araştırmacılar söz konusu enzim düzeyini yüksek buldular<sup>6</sup>. Bizim A.R.A'li hastalarımızda (karditli + karditsiz), Anti-

NADase aktivitesi (ortalama 196 Ü/ml), basit A grubu hemolitik streptokoksik tonsillitli hastalardan (ortalama 125 Ü/ml) yüksek bulunmuştur. ( $p < 0.05$ ). Ölçümler hastalığın akut fazında yapıldığından bulunan değerler normal veya orta dereceden yüksektir. Bu hastaların iyileşme periyodunda tekrar Anti-NADase ölçümleri maalesef yapılamamıştır.

## SONUÇ

Sonuçta bu testin akut faz reaktanı olarak kullanılmayacağı, kovelesans periyodunda yakalanan hastalarda daha çok değerli olabileceği kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. MARCOWITZ, A.B., and KUTTNER, A.G.: Rheumatic fever, Major problems in clinical pediatrics V: II, 1967, p. 10.
2. American Heart Assosiation. Council of Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease: Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of Rheumatic fever. Circulation, 32: 664, 1965.
3. AYAUB, E.M., and WANNAMAKER, L.W.: Evaluation of the streptococcal desoxyribonuclease B and Diphosphopyridine nucleotidase antibody test in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. Pediatrics 29: 527, 1962.
4. Reagents for Determining Anti-Streptococcal-NADase, Behringwerke A.G. Marburglahn.
5. KELLNER, A., FREEMAN, E.B., CARLSON, A.S.: Neutralizing Antibodies to streptococcal Diphosphopyridine Nucleotidase in the serum of experimental animals and human beings. J. Exp. Med. 108: 299, 1958.

6. BERNHARD, C.G., STOLLERMAN, H.G.: Serum inhibition of streptococcal diphosphopyridine Nucleotidaz in

uncomplicated streptococcal pharyngitis and in Rheumatic fever J. Clin. Invest. 38:1942, 1959.