T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ROMATİZMAL KAPAK HASTALIKLARI İLE ROMATİZMAL OLMAYAN KAPAK HASTALIKLARININ AYIRT EDİLMESİNDE YENİ BİYOBELİRTEÇ OLARAK TWEAK/FN14 AKSININ ÖNGÖRÜ YETENEĞİ

Dr. Damla Didem ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fuat LALOĞLU

ERZURUM 2025

ONAY

"Romatizmal Kapak Hastalıkları ile Romatizmal Olmayan Kapak Hastalıklarının Ayırt Edilmesinde Yeni Biyobelirteç Olarak TWEAK/Fn14 Aksının Öngörü Yeteneği" konulu tez çalışmasını Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 22.05.2023 tarihli 1 no'lu oturumunun 1 no'lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 23.05.2023 tarihli ve 4 no'lu oturumunun 43 no'lu bölüm kurul kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 01.06.2023 tarih ve 4 no'lu oturumunun 56 no'lu kararı ile Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fuat LALOĞLU denetiminde araştırma görevlilerinden Dr. Damla Didem ŞENTÜRK tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup oy birliğiyle onay verilmiştir.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TTU-2024-13796).

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **x**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Akut Romatizmal Ateş 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Patogenez 4
2.1.4. Patoloji 7
2.1.5. ARA Tanısı ve Klinik Bulguları 8
2.1.5.1. Major Kriterler 11
2.1.5.1.1. Artrit 11
2.1.5.1.2. Kardit 12
2.1.5.1.3. Kore 19
2.1.5.1.4. Eritema Marginatum 21
2.1.5.1.5. Subkutan Nodüller 21
2.1.5.2. Minör Kriterler 21
2.1.5.2.1. Ateş 21
2.1.5.2.2. Artralji 22
2.1.5.2.3. Elektrokardiyografide PR Aralığının Uzaması 22
2.1.5.2.4. Yükselmiş Akut Faz Reaktanları 22
2.1.5.3. Jones Kriterleri Dışındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgular 23
2.1.5.4. Destekleyici Bulgular 23
2.1.6. ARA Tedavisi ve Önlenmesi 24
2.1.6.1. Primordiyal Profilaksi 24

2.1.6.2. Primer Profilaksi 25
2.1.6.3. Sekonder Profilaksi 26
2.1.6.4. Endokardit Profilaksisi 27
2.1.6.5. Antienflamatuvar Tedavi 28
2.1.6.6. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi 28
2.1.6.7. Cerrahi Tedavi 29
2.1.7. ARA Komplikasyonları 29
2.1.8. ARA Prognozu 29
2.2. Mitral Kapak Prolapsusu 30
2.3. Biküspit Aortik Kapak 31
2.3.1. Biküspit Aortik Kapak Anatomisi 31
2.3.2. Klinik Bulgular ve Tanı 33
2.3.3. Komplikasyonlar 34
2.2.4. Tedavi 35
2.4. TWEAK, TWEAK/Fn14 Reseptörü, TRAF2 ve NF-κB 36
2.4.1. TWEAK/Fn14 Reseptörünün Kardiyolojik Hastalıklardaki Yeri 39
3. MATERYAL VE METOD 43
3.1. Hastaların Çalışma Grubuna Dahil Olma Kriterleri 45
3.2. Hastaların Çalışma Grubuna Alınmama Kriterleri 46
3.3. İstatistiksel Analiz 47
4. BULGULAR 48
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 74
KAYNAKLAR 77

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akut romatizmal ateş tanısında modifiye Jones kriterleri, 2015 9
Tablo 2. Subklinik kardit tanısında ekokardiyografik kriterler 10
Tablo 3. Artrit ayırıcı tanısı 12
Tablo 4. 20 yaşın altındaki bireylerde romatizmal kalp hastalığı saptanmasında ekokardiyografik tarama kriterleri 16
Tablo 5. Patolojik kapak disfonksiyonu için doğrulayıcı kriterler. 17
Tablo 6. Romatizmal kalp hastalığının doğrulayıcı morfolojik özellikleri 18
Tablo 7. Kardit ayırıcı tanısı 19
Tablo 8. Kore ayırıcı tanısı 20
Tablo 9. ARA primer profilaksisinde risk grupları 26
Tablo 10. Akut romatizmal ateşte primer ve sekonder koruma amaçlı antibiyotik tedavisi 27
Tablo 11. sTWEAK düzeyini artıran ve azaltan durumlar 40
Tablo 12. Aort kapak yetersizliği bulunan hastalara ait TWEAK, Fn14, TRAF2 v e NF-κB ortanca değerlerinin karşılaştırılması 48
Tablo 13. Mitral kapak yetersizliği bulunan hastalara ait TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NF-Kb ortanca değerlerinin karşılaştırılması 53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut romatizmal ateş patogenezi 5
Şekil 2. Biküspit aort kapakları için anatomik sınıflandırma 32
Şekil 3. Biküspit aort kapağı ile birlikte aort kökü ve çıkan aort dilatasyonu 33
Şekil 4. TWEAK/Fn14 ekseninin pluripotent kök hücreler üzerindeki etkilerine ilişkin diyagram 37
Şekil 5. Fn14-TRAF2-TNFR ekseninin diyagramı 38
Şekil 6. TWEAK/Fn14sinyalinin kardiyak gelişim, miyokardiyal yeniden şekillenme ve kalp yetmezliğindeki potansiyel rolünü gösteren şema 42
Şekil 7. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun TWEAK düzeylerine ait Box-Plot grafiği 49
Şekil 8. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun Fn14 düzeylerine ait Box-Plot grafiği 50
Şekil 9. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun TRAF2 düzeylerine ait Box-Plot grafiği 51
Şekil 10. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun NF-κB düzeylerine ait Box-Plot grafiği 52
Şekil 11. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun TWEAK düzeylerine ait Box-Plot grafiği 54
Şekil 12. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun Fn14 düzeylerine ait Box-Plot grafiği 55
Şekil 13. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun TRAF2 düzeylerine ait Box-Plot grafiği 56
Şekil 14. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun NF-κB düzeylerine ait Box-Plot grafiği 57

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACC	American College of Cardiology
ACTA	Actin alpha
AD	Aort darlığı
AHA	American Heart Association
AKT	Protein kinaz B
AKT/S6K	Protein kinaz B/Ribozomal protein S6 kinaz
AMKY	Anterior Mitral Kapak Yaprakçığı
Anti-DNAZ B	Anti-deoksiribonükleaz B
AR	Aort regürjitasyonu
ARA	Akut romatizmal ateş
ASO	Antistreptolizin O
AV	Atriyoventriküler
AY	Aort yetersizliği
BAK	Biküspit aortik kapak
BAY	Biküspit aort yetersizliği
CAMK	Kalsiyum/Kalmodulin bağımlı protein kinaz tip 2
CD	Cluster of differentiation
CIAP1	cellular inhibitor of apoptosis protein-1
CRD	cysteine rich domain = sisteince zengin alan
CRP	C-reaktif protein
CTGF	bağ dokusu büyüme faktörü
Dll4	Delta like canonical NOTCH ligand-4
E	erkek
ECM	ekstrasellüler matrix
EE	enfektif endokardit
EGF	epidermal büyüme faktörü
EKG	elektrokardiyografi
EKH	embriyonik kök hücreler
EKO	ekokardiyografi
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMT	endotel-mezenkimal geçişi
ERK	Extracellular signal regulated kinase
FGF	fibroblast büyüme faktörü
Fl-TWEAK	tam uzunlukta TWEAK
FMY	fizyolojik mitral yetersizliği
Fn14	Fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14
GABHS	grup A beta hemolitik streptokok
GAS	grup A streptokok
HLA	human leucocyte antijeni
IAP	inhibitor of apoptosis
IFN	interferon
IL	interlökin
JAK	janus kinaz
JAK-STAT	janus kinaz-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon proteinleri
JİA	juvenil idiyopatik artrit
JNK	c-Jun N-terminal kinaz
K	kız
KVH	kardiyovasküler hastalık
LOX	lipooksijenaz
LV	sol ventrikül
MAPK	mitogen-activated protein kinaz
MAT2A	methionine adenosyltransferase 2A
MAX	maksimum
MHC	histo-uyumluluk kompleksi sınıfı
Micro-RNA	mikro-ribonükleik asit
MİN	minimum
MiR	mikroRNA
MKH	mezenkimal kök hücreler
MMP	matriks metalloproteinaz
m-RNA	Messenger RNA
MS	mitral stenoz
MVP	mitral valve prolapsus

MY	mitral yetersizlik
NAG	N-asetil glukozamin
NFκB	Nuclear Factor kappa B
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGC1α	ppar gamma coactivator 1 alpha
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
RAY	romatizmal aort yetersizliği
RhoA	Ras homolog gene family, member A
RKH	romatizmal kalp hastalığı
RMY	romatizmal mitral yetersizliği
ROCK	Rho-associated protein kinase
ROKH	romatizmal olmayan kapak hastalıkları
RV	sağ ventrikül
SaKA	sağ koroner arter
SaKK	sağ koroner kapakçık
SAP	sekonder antibiyotik profilaksisi
SLE	sistemik Lupus eritematöz
SoKA	sol koroner arter
SoKK	sol koroner kpakçık
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
STB	sinotübüler bileşke
sTWEAK	serum TWEAK
SVO	serebrovasküler olay
TAK	triküspit aortik kapak
TGF-β	Transforming growth factor -β
TH	T helper
TIMP	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri
TLR	Toll-like receptor
TN-C	tenascin-C
TNF	tümör nekrotizan faktör

TNFR	tümör nekrotizan faktör reseptör
TNFRSA	tümör nekrotizan faktör reseptör süper ailesi
TNFSA	tümör nekrotizan faktör süper ailesi
TRAF2	TNF receptor associated factor 2
TWEAK	TNF-like weak inducer of apoptosis
VEGF	vasküler endotelyal
WNT	Wingless-related integration site
α-SMA	fibroblastların α-düz kas aktini

TEŞEKKÜR

Çalışma konusunun seçimi, hazırlanması ve sonuçlandırılmasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hem asistanlık eğitimim boyunca hem de tez çalışmam sırasında üzerimde çok emeği olan değerli hocam Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı hocalarımızdan Sayın Doç. Dr. Fuat LALOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a ve onun şahsında tüm değerli hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve öğretim hayatımın en zorlu ve çokça özveri gerektiren bu döneminde her daim koşulsuz şartsız yanımda olan, bu süreci olabilecek en huzurlu, en mutlu şekilde geçirmemi sağlayan sevgili eşim Enes ŞENTÜRK'e;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimime başladığımda bu işi sevmemi sağlayan ve benden desteklerini esirgemeyen değerli abilerim Dr. Serhat DEMİR, Dr. Emre AKGÜNEŞ, Dr. İbrahim Halil BAŞASLAN'a ve her daim yanımda olan sevgili ablam Dr. Meral ÖZDEMİR'e;

Tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına;

Beni bugünlere getiren, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, dualarıyla hep yanımda olan canım anneme ve canımdan çok sevdiğim, en değerlim kız kardeşim Derya'ya;

Her ne kadar yanımda bulunamasa da şu an kendi ayaklarım üstünde duruyor olmamın sebebi canım babama;

Saygı, sevgi ve sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Damla Didem ŞENTÜRK

ÖZET

Romatizmal Kapak Hastalıkları ile Romatizmal Olmayan Kapak Hastalıklarının Ayırt Edilmesinde Yeni Biyobelirteç Olarak Tweak/Fn14 Aksının Öngörü Yeteneği

Amaç: Fibrotik sürecin etkili olduğu romatizmal kalp hastalıkları ile romatizmal olmayan kalp hastalıklarının ayırt edilmesinde TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NFκB aksının öngörü yeteneğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran, yapılan muayene ve ekokardiyografi sonucu romatizmal kalp hastalığı (Romatizmal aort kapak yetersizliği [n=40], Romatizmal mitral kapak yetersizliği [n=52]) ve romatizmal olmayan kalp hastalığı (Biküspit aortik kapağa bağlı aort yetersizliği [n=30], Fizyolojik mitral kapak yetersizliği [n=35], Mitral kapak prolapsusuna bağlı mitral yetersizliği [n=32]) tanısı konan çocuk hastalar çalışma grubuna alınırken, sağlık çocuklar kontrol grubuna (n=25) alındı. Serum TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NFκB düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Hem romatizmal hem de romatizmal olmayan kalp hastalıklarında serum TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NFκB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Aort kapak patolojilerini oluşturan gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında; biküspit aortik kapağa bağlı aort yetersizliğindeki serum TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NFκB düzeyleri romatizmal aort kapak yetersizliğindeki düzeylere göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Mitral kapak patolojilerini oluşturan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında mitral kapak prolapsusuna bağlı mitral yetersizliğindeki biyobelirteç düzeyleri hem fizyolojik mitral kapak yetersizliğindeki biyobelirteç düzeylerine hem de romatizmal mitral kapak yetersizliğindeki biyobelirteç düzeylerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Fizyolojik mitral kapak yetersizliğindeki biyobelirteç düzeyleri de romatizmal mitral kapak yetersizliğindeki biyobelirteç düzeylerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız fibrotik süreçte rol oynayan TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB aksının romatizmal kalp hastalıklarına kıyasla romatizmal olmayan kalp

hastalıklarında daha aktif olduğunu göstermiştir. Özellikle fizyolojik mitral kapak yetersizliğinde biyobelirteçlerin yüksek seyretmesi bu hasta grubunun fibrotik süreç gelişimi bakımından yakın takip altında olması gerektiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bu bulgular ışığında, etiyolojileri farklı olan kapak patolojilerini ayırt etmede aksın potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve bu sinyal yolunu hedef alan yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fn14, NF-κB, romatizmal kalp hastalığı, romatizmal olmayan kalp hastalığı, TRAF2, TWEAK

ABSTRACT

Predictive Ability of TWEAK/Fn14 Axis as a Novel Biomarker for Differentiating Rheumatic Valve Diseases from Non-Rheumatic Valve Diseases

Purpose: We aimed to investigate the predictive ability of TWEAK, Fn14, TRAF2 and NFκB axis in differentiating rheumatic heart diseases in which fibrotic process is effective from non-rheumatic heart diseases.

Materials and Methods: Children who applied to the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine and were diagnosed via clinical examination and echocardiography with rheumatic heart disease (Rheumatic aortic valve insufficiency [n=40], Rheumatic mitral valve insufficiency [n=52]) or non-rheumatic heart disease (Bicuspid aortic valve-related aortic insufficiency [n=30], Physiological mitral valve insufficiency [n=35], Mitral valve prolapse-related mitral insufficiency [n=32]) were included in the study group, while healthy children were included in the control group (n=25). Serum levels of TWEAK, Fn14, TRAF2, and NFκB were measured using the ELISA method.

Findings: Serum levels of TWEAK, Fn14, TRAF2, and NFκB were significantly higher in both rheumatic and non-rheumatic heart disease groups compared to the control group ($p<0.05$). When groups with aortic valve pathologies were compared with each other, serum TWEAK, Fn14, TRAF2, and NFκB levels in patients with bicuspid aortic valve-related aortic insufficiency were significantly higher than those with rheumatic aortic valve insufficiency ($p<0.05$). Among groups with mitral valve pathologies, biomarker levels in mitral valve prolapse-related mitral insufficiency were significantly higher compared to both physiological mitral valve insufficiency and rheumatic mitral valve insufficiency groups ($p<0.05$). Additionally, biomarker levels in physiological mitral valve insufficiency were significantly higher compared to rheumatic mitral valve insufficiency ($p<0.05$).

Result: Our study has demonstrated that the TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB axis, which plays a role in the fibrotic process, is more active in non-rheumatic heart diseases compared to rheumatic heart diseases. Particularly, elevated biomarkers in physiological mitral valve insufficiency suggest that patients in this group should be closely monitored for the development of fibrotic processes. In conclusion, based on these findings, we propose that this signaling axis could potentially serve as a biomarker to differentiate valve pathologies of varying etiologies and may contribute to the development of novel therapeutic strategies targeting this pathway.

Keywords: Fn14, NF-κB, rheumatic heart disease, non-rheumatic heart disease, TRAF2, TWEAK

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), grup A beta hemolitik streptokokların neden olduğu faringeal enfeksiyonun geç komplikasyonudur (1). Hastalık GABHS enfeksiyonu tarafından tetiklenen, hümoral veya hücresel reaksiyon veya her ikisini içeren bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir (2). Kalp, eklemler, santral sinir sistemi, deri ve deri altı doku etkilenir. Hastalığın morbidite ile mortalitesinde etkili olan en önemli durum kardiyak tutulumdur (3).

Kardit, ARA prognozunu etkileyen en önemli majör bulgudur. Hastaların %50–75'inde görülür (4,5). Endokard, miyokard ile perikardda değişen derecelerde içten dışa doğru bir tutulum mevcuttur. Mitral ile aortik kapak yaprakçıkları ve mitral kord inflamasyonu olan endokardit, romatizmal karditin en sık ve tipik bulgusudur.. Triküspit ile pulmoner kapaklar ise nadir olarak etkilenirler. Bu kapak tutulumları ile ağır ve kronik romatizmal kalp hastalığı (RKH) olan hastalarda karşılaşılır (6). Valvülit yaşamı tehdit eden komplikasyonlar arasında bulunur (7).

Akut romatizmal ateşte gelişen valvülit tablosu kronik dönemde kapağın hasarlanmasına ve fibrozise sebep olur. Bu akut dönemde ciddi kalp yetersizliğine, kronik dönemde kapaklarda darlığa ve nadiren de hastanın ölümüne sebep olabilir. Kardit kardiyak hasarı gösterse de, karditli hastaların hepsi RKH'na ilerlemez. Kardiyak hasarın gerilemesi veya çözülmesi zamanla ve sekonder antibiyotik profilaksisine uyumla mümkündür. İlk atak ARA'da genç yaş, ilk ARA'da şiddetli kardit ve hastalığın tekrarlaması gibi çeşitli faktörlerin tümü RKH riskini artırır (3). İlk atak ARA sırasında klinik karditi olmayan hastalarda da, muhtemelen bu arada ortaya çıkan teşhis edilmemiş veya tedavi edilmemiş subklinik ARA atakları nedeniyle RKH gelişebilir. Romatizmal atakların yinelenmesi kapaklardaki skar oluşumunu arttırır. İlk kardit atağından sonra kapaktaki skarlaşma sonucu neovaskülarizasyon hastalığın devam etmesine yol açar (2). Avustralya'da yapılan bir çalışmada, ARA tanısı konulan hastaların %35'inin bir yıl sonra RKH'na sahip olduğu ve %61'inin on yıl sonra RKH'na sahip olduğu gözlemlenmiştir (8). Akut romatizmal ateş tanısı, klinik ile laboratuvar bulgularına dayanılarak, en son 2015 yılında güncellenen 'Modifiye Jones kriterleri'nden faydalanılarak konulur (3).

Hastaların önemli bir kısmı akut dönemde tanı alırken bazı hastalar tanı almadan hayatlarına devam etmektedir. Bu hastalar da çoğu zaman tesadüfen yapılan muayenelerinde saptanan bulgular nedeniyle kapak yetersizlikleri ile tanınmaktadır. Böyle hastalarda kesin romatizmal etyolojiye işaret edecek biyokimyasal bir belirteç bugün mevcut değildir. Romatizmal ve romatizmal olmayan kapak hastalıkların (ROKH) ayrımında özellikle bu durum önem arz etmektedir. Proinflamatuar sitokin tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi (TWEAK) ve onun tek fonksiyonel reseptörü fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14 (Fn14) hücre büyümesi, göç, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez, iltihaplanma ve fibrozis gibi çeşitli biyolojik aktivitelere katılan tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin iki üyesidir (9). TWEAK ve Fn14, çoğu vücut organında düşük seviyelerde sentezlenir, ancak hasarlı veya iltihaplı dokuda sentezi artar (10).

Kardiyovasküler sistemde Fn14'ün kardiyak fibroblastlarda da saptanması dışında, hem TWEAK hem de Fn14 mRNA veya proteini kardiyomiyositlerde, endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde bulunur. TWEAK/Fn14 aksı kardiyomiyosit uzaması, arteriyel hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, ventriküler yeniden şekillenme, progresif dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler bozukluklarda önemli bir oyuncu olarak kabul edilmektedir (11). TWEAK/Fn14 bağlanması, Fn14 sitoplazmik kuyruğuna TNF reseptörü ile ilişkili faktörün (TRAF) bağlanmasını ve sinyal yollarının (örn. NFκB, MAPK, PI3K/Akt) aktivasyonunu destekler. Bu da proliferasyon ve diferansiyasyon gibi süreçlerin ortaya çıkmasını sağlayan farklı biyokimyasal yolların aktive olmasına sebep olur (12).

Bu çalışmada, romatizmal ve romatizmal olmayan kapak hastalıkları modelini kurarak TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB yolunun kalp kapaklarındaki fibrozisi düzenlemedeki etkilerini inceledik. Bu yolla romatizmal ve romatizmal olmayan kapak hastalıklarının ayrımında TWEAK/Fn14TRAF2/NF-κB yolunun kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş

2.1.1. Tanım

Akut romatizmal ateş, A grubu streptokokların neden olduğu farenjite karşı oluşan otoimmün yanıtın sonucu gelişir. Akut romatizmal ateşin kalp kapakçıkları üzerine uzun dönemde bıraktığı hasar da romatizmal kalp hastalığı olarak bilinir. Tek ciddi bir epizod gibi, pek çok tekrarlayan epizod da buna sebep olabilir. Akut romatizmal ateş; eklem ağrısı, eklemde şişlik, kardiyak valvüler regürjitasyon, kore, deri ve subkutanöz tutulum ve ateş ile karakterize bir hastalıktır. Akut hastalık ağır seyirli olabilir. Eklemlerde hareket kısıtlayıcı ağrı, kalp yetmezliği kaynaklı ödem, nefes darlığı, yüksek ateş ve günlük aktiviteleri kısıtlayıcı koreiform hareketler görülebilir (4). Akut romatizmal ateş; genellikle kalabalık, sosyoekonomik düzeyi düşük, hijyenin kötü olduğu toplumlarda daha sık görülen bir hastalıktır (4,13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş, tedavi edilmeyen veya eksik tedavi edilen grup A β-hemolitik streptokok enfeksiyonları sonrasında ortaya çıkar. İmmün sistemin GABHS'a karşı oluşturduğu cevap bazen vücudun kendi dokuları ile çapraz reaksiyona girerek, uzun dönemde, özellikle kalp, eklemler ve deri üzerinde kalıcı hasara yol açabilir. Bu otoimmün reaksiyon, özellikle kalpte uzun süreli hasara yol açarak yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan ve tedavi edilmezse erken ölümle sonuçlanabilen RKH'na neden olabilir (2).

Akut romatizmal ateşin risk faktörleri yaş, genetik yatkınlık ile sosyoekonomik şartlardır. 5-15 yaş arasındaki çocuklar en yüksek riskli grubu oluşturmakla beraber sekiz yaş civarında vakaların yoğunlaştığı ama nadir olarak 3 yaşın altındaki ve 35 yaşın üstündeki bireylerde de rastlanabileceği bilinmektedir (14). Sosyoekonomik faktörlerden yoksulluk, kalabalık ve kötü yaşam koşulları da enfeksiyonun yayılmasına ortam hazırlar (15). Mevsimsel faktörler de ARA salgınlarında rol oynar. Akut romatizmal ateş, respiratuar enfeksiyonların da yayıldığı soğuk havalarda daha sık görülmektedir. Ek olarak, yapılan genetik çalışmalar, GABHS enfeksiyonundan sonra daha yüksek ARA

gelişme riski ile bağlantılı spesifik HLA (insan lökosit antijeni) belirteçleri ile ARA duyarlılığında ailesel bir bileşen olduğunu göstermektedir (16,17). Mitral kapak yetersizliği bulunan hastalarda ARA ve HLA-DR2 ve HLA-DR4 doku grubu antijenleri arasında bariz bir pozitif ilişki gözlenmiştir. Akut romatizmal ateş hastalarının hemen hemen hepsinde B hücre alloantijenlerinden D8-17 saptanmıştır (18). Romatizmal kapak hastalığı vakaları kadınlarda daha sık görülmektedir (19). Ayrıca kadınlarda gebelik döneminde daha belirgin hala de gelebilir (4).

1950lerden beri, gelişmiş ülkelerde ARA insidansı yıllık yaklaşık olarak; okul çağındaki her 100.000 çocukta 0,5 vaka olacak şekilde azalmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal ateş, yıllık insidansı okul çağındaki her 100.000 çocukta 100-200 vaka olarak endemik bir hastalık olma özelliğini korumaktadır (1).

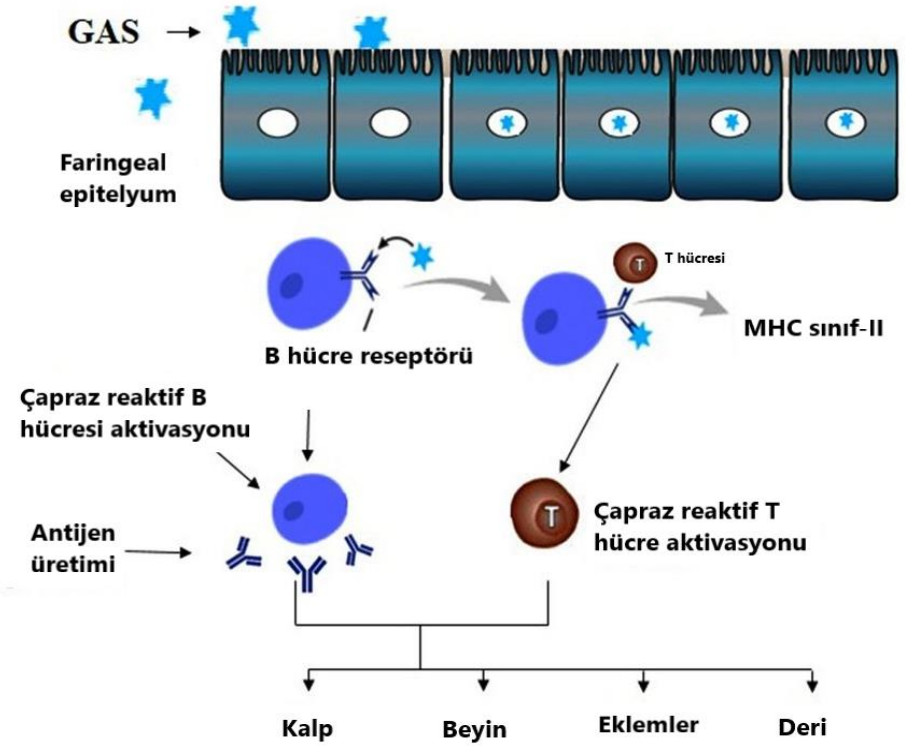
Her yıl ortalama 470,000 yeni ARA vakası ile 233,000 ARA ve RKH'na bağlı ölüm görülmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yıllık ARA insidansı 10/100.000 iken, Hindistan'daki yıllık insidans 51/100.000'dir. Avustralya'daki yerli nüfus, 5 ila 14 yaş arasındaki her 100.000 çocukta 150 ila 380 vaka arasında değişen, bildirilen en yüksek insidans oranlarından birine sahiptir (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde, ARA'ya bağlı hastaneye yatışlar erkek çocuklarda daha yaygındır ve en yüksek oranlar 6 ila 11 yaşındaki Asya ve Pasifik Adalı kökenli erkek çocuklarda görülmektedir (22). Akut romatizmal ateşin önemli sekeli RKH gelişimidir. Dünya çapında yaklaşık 39 milyon kişinin RKH ile yaşadığı tahmin edilmektedir (23).

2017 yılında Watkins ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada 1990-2015 seneleri arasında romatizmal kalp hastalığına bağlı ölümler ve hastalığın en sık görüldüğü yerler araştırılmıştır. Global Burden of Disease çalışmasından alınan verilere göre romatizmal kalp hastalıklarının ve bunlara bağlı ölümlerin en sık görüldüğü yerler Okyanusya, Güney Asya ve sahra altı Afrika olarak saptanmıştır (13).

2.1.3. Patogenez

Romatizmal kalp hastalığının patogenezine ilişkin kesin mekanizma belirsizdir, ancak en yaygın kabul gören hipotez, anormal bir immün yanıtla birlikte antijen taklidi

kavramıdır (24,25). Enfeksiyon, farengeal epitelin GABHS ile kolonizasyonu ve patojenin hücre yüzeyinde bulunan patojenle ilişkili moleküler kalıplar (pathogen-associated molecular patterns = PAMP) aracılığıyla Toll benzeri reseptörler 1 (TLR'ler) tarafından tanınmasıyla başlar. Bu, patojeni sindiren ve antijenik peptitler olarak majör histo-uyumluluk kompleksi sınıf II (MHC-II) molekülü aracılığıyla CD4+ T lenfositlerine sunan fagositik hücrelerin aktivasyonuna yol açar ve bu da CD8+ T lenfositleri ve B lenfositlerinin aktivasyonu ve farklılaşması ile birlikte CD4+ efektör hücrelerinin aktivasyonuna yol açar (Şekil 1) (4,25–27).



Şekil 1. Akut romatizmal ateş patogenezi (4,25–27)

Akut romatizmal ateşte, bu çapraz reaksiyona bağlı immün yanıtın, antikor bağlanması ile T hücre infiltrasyonu nedeniyle kardit; immün komplekslerin oluşumu sebebiyle gezici artrit; antikorların bazal gangliona bağlanması sebebiyle kore; ve gecikmiş bir aşırı duyarlılık reaksiyonu sebebiyle cilt belirtileri olmak üzere romatizmal ateşin klinik bulgularına yol açtığı ileri sürülmektedir. N-asetil glukozamin (NAG) ile birlikte α-helikal Streptokok M-proteinleri, kardiyak miyozin ile yapısal homolojiyi paylaşır ve bu nedenle Streptokok antijenine yönelik IgG ve IgM, kalp kapağının skarlaşmasıyla sonuçlanan normal endotelyal düzenlemede bozulmaya yol açan immün

infiltrasyonu başlatmak için kapak endoteli ile çapraz reaksiyona girer (4,28,29). Bu immün infiltrasyon, doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan inflamatuar yanıtın bir sonucudur ve inflamazom aktivasyonu aracılığı ile gerçekleşebilir (30).

Romatizmal ateşte TNF-alfa, interlökin (IL)-8 ve IL-6 şeklindeki inflamatuar sitokinlerin de patojenik rolü tanımlanmıştır (1). Çeşitli çalışmalar, TNF süper aile proteinlerinin kardiyovasküler yeniden şekillenmedeki önemini desteklemektedir. TNF süper ailesinin ligandları esas olarak tip 2 transmembran proteinler olarak ifade edilir. Bu ligandlar, TNF reseptörlerinin sisteince zengin alanlarına (CRD'ler) bağlanan TNF homoloji bölgesi adı verilen ortak bir yapısal motifi paylaşmaktadır (11,31). Tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi ve tek işlevsel reseptörü fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14, TNF süper ailesinin (TNFSA) proliferasyon, göç, diferansiyasyon, apoptoz, anjiyogenez ve inflamasyon dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye katılan iki üyesidir (11,32). Tüm bu süreçler patolojik kardiyovasküler yeniden şekillenme ile yakından ilişkilidir ve RKH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Tümör nekroz faktörü reseptörü ilişkili faktör 2 ve nükleer faktör kappa B (NF-κB), inflamasyon ve hücre sağkalımı gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynayan moleküler yolaklarda kritik sinyal molekülleridir. Kardiyak hastalıkların patofizyolojisinde, inflamatuar süreçlerin merkezinde yer alan bu moleküllerin rolü, son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. TRAF2, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak sinyal transdüksiyonunu aktive eden önemli bir adaptör proteindir. TRAF2'nin aktivasyonu, hücre içi NF-κB yolunu tetikleyerek, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırmakta ve kardiyak inflamasyona yol açmaktadır (33).

NF-κB, hücrelerin inflamatuvar stres yanıtının temel düzenleyicisidir ve kardiyak dokuda patolojik remodelingi tetikleyebilir. NF-κB'nin kronik aktivasyonu, kalp dokusunda sitokin üretimini ve inflamasyonu artırarak, ventriküler yeniden şekillenme, fibrozis ve kardiyomiyosit apoptozu gibi süreçlere neden olur (34). Örneğin, miyokard infarktüsü sonrasında NF-κB aktivasyonunun inhibisyonunun kalp fonksiyonlarını iyileştirebildiği ve inflamasyonu azaltabildiği gösterilmiştir (35,36).

Öte yandan, TRAF2-NF-κB yolunun kronik aktivasyonu, uzun vadede kardiyak işlev bozukluğunu derinleştirebilir. Bu yolun hedeflenmesi, terapötik bir yaklaşım olarak değerlendirilmekte ve çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir. TRAF2 inhibisyonunun kalp yetmezliği modellerinde inflamasyonu azalttığı ve kardiyak fonksiyonu koruduğu bildirilmiştir (37).

Sonuç olarak, TRAF2 ve NF-κB yolakları kardiyak inflamasyon ve hücre ölümünün düzenlenmesinde kritik role sahiptir ve bu moleküllerin hedeflenmesi kardiyak hastalıkların tedavisinde potansiyel yeni stratejiler sunmaktadır (34–37).

2.1.4. Patoloji

Romatizmal ateşte akut kardit sırasında inflamatuar süreç çoğunlukla endokardiyum ve miyokardiyum ile sınırlıdır. Şiddetli miyokarditi olan hastalarda perikart da tutulabilir. Akut romatizmal ateş sırasında endokardit ile miyokardit olmaksızın perikardit görülmesi enderdir. Perikardit olması genelde pankarditin varlığına yani inflamatuar sürecin kalbin tüm katmanlarına yayıldığına işaret eder (3,5,38,39).

Akut romatizmal karditte histolojik değişimin derecesi klinik bulguların ciddiyeti ile mutlaka ilişkili değildir. İnflamatuar sürecin ilerlemesiyle eksüdatif ile proliferatif yolaklar aktif hale gelir. Bu düzey, dokuda ödemli değişikliklerin meydana gelmesi ve ardından lenfositler ve plazma hücreleri ile az sayıda granülositten oluşan CD4+ lenfositlerin baskın hücre fenotipi olduğu bir hücresel infiltrat ile karakterize olduğunu göstermektedir. Eozinofilik granüler bir madde olan fibrinoid, zemin dokusu boyunca dağılmış olarak görülür (5,38–40).

Aschoff cisimciğinin oluşumu bu aşamayı takip eder. Bu patognomonik lezyon, polimorf çekirdekli ve bazofilik sitoplazmalı büyük hücrelerin fibrinoid avasküler bir merkez etrafında bir rozet şeklinde dizildiği perivasküler bir infiltrattan oluşur. Aschoff cisimciği miyokardın herhangi bir bölgesinde bulunabilir ancak beyin veya eklemler gibi etkilenen diğer organlarda bulunmayabilir. En sık interventriküler septum, sol ventrikül duvarı ve sol atriyal uzantı dokularında görülür (3,5,41,42).

Romatizmal karditte en sık mitral kapak tutulumu görülürken, aort kapağının tutulumu ikinci sırada görülür. Triküspit kapağın tutulumu seyrek olarak görülür. Pulmoner kapak nadiren tutulur. Endokarditte başlangıçtaki enflamasyon kapak yetersizliğine yol açar. Endokarditin histolojik bulguları kapak dokusunda ve korda tendineada ödem ve hücresel infiltrasyondan oluşur. Romatizmal endokarditin karakteristik bir lezyonu, sol atriyumda arka mitral yaprakçık tabanının üzerinde görülen kalınlaşmış bir doku alanı olan MacCallum yamasıdır (5,43).

Etkilenen kapağın hiyalin dejenerasyonu, kenarında verrüka oluşumuna yol açarak yaprakçıkların tam olarak yaklaşmasını ve kapak ostiyumunun kapanmasını önler. İnatçı inflamasyon ile kapakta fibrozis ve kalsifikasyon meydana gelir. Romatizmal kapak hastalığı olan genç hastalarda mikroskobik kalsifikasyon oluşabilir. Sürecin tersine çevrilmesi ve iyileşme olmadığı sürece, bu süreç sonunda darlığa ve dokuya yapılan ilk saldırıdan birkaç yıl sonra ortaya çıkan kaba kalsifik değişikliklere yol açar. Pankarditli hastalarda endokardit ve miyokarditin yanı sıra perikardit de görülür. Fibrinli bir eksüda hem viseral hem de seröz yüzeyleri kaplar (serozit) ve perikardiyal boşlukta değişen miktarlarda serozanguinöz sıvı bulunur (3,5,39,42).

Perikardit gibi, artrit patolojisi de esasen serozit patolojisidir. Kıkırdak etkilenmez, ancak sinovyal astar fibrinoid dejenerasyon gösterir. Eritema multiformede temel patolojik mekanizma olan vaskülit, ARA'da zaman zaman ortaya çıkan böbrek ve akciğer tutulumu benzeri diğer ekstrakardiyak lezyonların gelişiminden de sorumludur. Buna benzer şekilde, Sydenham koresi ile ilişkili patolojik süreç de vaskülit olabilir. Patolojik değişikliklerin en sık görüldüğü yerler bazal gangliyonlar ile serebellumdur. Bunlar, lenfositik hücrelerde perivasküler infiltrasyon ile hücresel değişikliklerden oluşur (5,6,24–26,39,40,42).

2.1.5. ARA Tanısı ve Klinik Bulguları

Akut romatizmal ateşin klinik tablosu 1500'lü yıllardan beri bilinmektedir. 1800'lü yıllarda ARA ile kalp arasındaki ilişki "tonsillitten kardite" diye tanımlanmıştır. 1884 senesinde Laseque tarafından da "ARA eklemleri yalar ve kalbi ısırır" olarak tanımlanmıştır. Teşhisi zor olan başka hastalıklarda da olduğu gibi, 1944 yılında ARA

teşhisi için Jones kriterleri oluşturulmuş, bu kriterler 1965, 1984 ve 1992 yıllarında güncellenmiştir (3). Fakat ARA için yüksek riskli toplumlarda bu kriterler tanı koymada yeterince hassas olmamıştır. Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ARA'nın endemik olarak görüldüğü ülkeler kendi kılavuzlarını yayınlamak zorunda kalmıştır (44). Bunun üzerine 2015 yılında Jones kriterleri de güncellenmiştir (Tablo 1) (3,44,45).

Tablo 1. Akut romatizmal ateş tanısında modifiye Jones kriterleri, 2015 (3,45)

Öncesinde A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı olan tüm hasta popülasyonları için (kore dışında)	
Tanı: ARA başlangıcı	2 major veya 1 major + 2 minör kriter
Tanı: tekrarlayan ARA	2 major veya 1 major + 2 minör veya 3 minör
A. Major kriterler	
Düşük riskli toplumlarda[a] major kriterler	Orta ve yüksek riskli toplumlarda major kriterler
Kardit [b] (klinik ve/veya subklinik)	Kardit [b] (klinik veya subklinik)
Artrit (sadece poliartrit)	Artrit (monoartrit veya poliartrit veya poliartralji [c])
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Subkutan nodüller	Subkutan nodüller
B. Minör kriterler	
Düşük riskli toplumlarda[a] minör kriterler	Orta ve yüksek riskli toplumlarda minör kriterler
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ≥ 38,5 °C	Ateş ≥ 38 °C
ESH ≥ 60 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3mg/dL [d]	ESH ≥ 30 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3mg/dL [d]
EKG'de uzamış PR (yaşa göre) – kardit yoksa	EKG'de uzamış PR (yaşa göre) – kardit yoksa

ARA: akut romatizmal ateş, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, EKG: elektrokardiyografi

[a] Düşük riskli toplumlar: okul çağındaki her 100.000 çocukta ARA sıklığı yılda ≤2 ya da her yaşta romatizmal kalp hastalığı yılda ≤ 1/1000 olan toplumlar

[b] Patolojik ekokardiyografik valvülit = subklinik kardit

[c] Poliartralji, diğer nedenler dışlandıktan sonra yalnızca orta ile yüksek riskli popülasyonlarda major bir bulgu olarak düşünülmelidir. Kriterlerin geçmiş versiyonlarında olduğu gibi eritema marginatum ile subkutan nodüller "tek başına" major kriterlerdir. Ek olarak, eklem bulguları aynı hastada sadece major veya minör kategorilerinden birinde değerlendirilebilir. Ancak her ikisinde birden değerlendirilemez.

[d] CRP değerleri laboratuvar için normalin üst sınırından yüksek olmalıdır. Ayrıca ESH, ARA seyri sırasında değişebileceğinden, pik ESH değerleri kullanılmalıdır.

2015 revizyonunda, tanı kriterlerinde üç ana değişiklik olmuştur: risk grupları, subklinik karditin ekokardiyografi (EKO) ile tespiti ve eklem bulguları. Avustralya kılavuzları, yüksek riskli ve düşük riskli popülasyonları ayrı ayrı ele alan ilk kılavuzlar olup, yüksek riskli toplumlar arasında yüksek duyarlılığı ve daha düşük riskli toplumlar için yüksek özgüllüğü vurgulamaktadır. 2015 Jones kriterleri revizyonu da bu risk katmanlı yaklaşımı benimsemiştir. Düşük riskli toplumlar; okul çağındaki her 100.000 çocukta ARA sıklığı senede ≤2 ya da her yaşta RKH yılda ≤1/1000 olan popülasyonlar olarak tanımlanmıştır (3,40).

Klinik kardit klasik olarak aort yetersizliği (AY) veya mitral yetersizliği (MY) ile uyumlu duyulabilir bir üfürüm olarak tanımlanmıştır. 2015 revizyonunda klinik veya subklinik kardit (patolojik ekokardiyografik valvulit), düşük riskli ve yüksek riskli popülasyonlarda majör bir bulgu olarak nitelendirilmektedir. Kriterler, mümkün olduğunda, doğrulanmış veya şüpheli ARA olan tüm hastaların kardit açısından değerlendirilmek üzere ekokardiyografiye tabi tutulmasını ve ilk değerlendirmede negatif olanların gelişen kardiyak hastalığı değerlendirmek için tekrarlanan çalışmaya tabi tutulmasını önermektedir (Tablo 2) (40).

Tablo 2. Subklinik kardit tanısında ekokardiyografik kriterler (40)

Patolojik mitral yetersizliği (tüm 4 kriteri karşılamalı)	Patolojik aort yetersizliği (tüm 4 kriteri karşılamalı)
En az 2 açıdan görülmeli	En az 2 açıdan görülmeli
En az bir görüntüde jet uzunluğu ≥ 2cm	En az bir görüntüde jet uzunluğu ≥ 1cm
Tepe hızı > 3m/s	Tepe hızı > 3m/s
En az bir zarfta pansistolik jet	En az bir zarfta pandiyastolik jet
Subklinik kardit tanısı, patolojik mitral ve/veya patolojik aort yetersizliği kriterlerinin karşılanmasına dayanmaktadır. Romatizmal karditin ortak morfolojik özellikleri sağlansa ve ARA tanısını desteklese de, ARA sırasında izole olarak daha az görülürler ve tek başlarına ARA tanısı koymak için kullanılamazlar.	
ARA: akut romatizmal ateş	

Eklem bulgularından klasik gezici poliartritin (daha önce tek majör eklem belirtisi olarak kabul edilirdi) ARA hastalarında ortaya çıkabilecek tek eklem tutulumu şekli olmadığı fark edilerek, 2015 revizyonunda, orta ve yüksek riskli popülasyonlarda

poliartrit, poliartralji ile monoartrit majör kriter olarak ve monoartralji minör kriter olarak sayılmıştır (40).

Modifiye Jones kriterleri göz önüne alındığında Türkiye'nin epidemiyolojik verilerine göre, RKH ve ARA açısından orta ve yüksek riskli sınıfta olduğu anlaşılmaktadır (3).

2.1.5.1. Major Kriterler

2.1.5.1.1. Artrit

Artrit, ARA'da en sık saptanan ve ARA'ya en az spesifik olan bulgudur (3). Akut romatizmal ateşte artrit, artritin eklemden ekleme hareket ettiği veya "göç ettiği" izlenimini verdiği için "gezici" olarak tanımlanır. Kızarıklık, şişme, ısı, palpasyonda hassasiyet ve eklem hareket açıklığında kısıtlılık gibi belirti ve semptomlar çoğunlukla dizler, dirsekler ve bilekler gibi daha büyük eklemleri içerir (46). Fakat ARA hastalarının %3,5-17'sinde tek eklem tutulumu da bildirilmiştir (47).

Artrit semptomları her zaman eş zamanlı olarak ortaya çıkmaz ve başlangıçtaki artrit hafif ve kısa süreli olabilir. Bu nedenle hastalar artrit öyküsü vermeyebilir (48). Genellikle, ARA artriti, tedavi verilmeden bile yaklaşık 4 hafta süren, kendi kendini sınırlayan bir seyir izler (3). Akut romatizmal ateşte artrit salisilatlarla tedaviye çok iyi yanıt verir. Uygun dozda salisilat tedavisi altında 48 saatten uzun süren artrit durumunda başka bir tanı düşünülmelidir.

Son Modifiye Jones kriterlerinde, düşük riskli olarak nitelendirilen popülasyonlarda tek başına gezici poliartrit olması yine majör kriter sayılırken, ülkemizin de içinde bulunduğu orta ve yüksek riskli toplumlarda aseptik monoartrit, gezici poliartrit ya da poliartralji majör kriter sayılmıştır (3). Hastalığın yaygın olarak görüldüğü ülkelerde gerçekleştirilen araştırmalarda, ARA tanısı alan hastaların yaklaşık %17'sinde aseptik monoartrit geliştiği bildirilmiştir (49).

Artrit ayırıcı tanısında aşağıdaki tabloda yer alan hastalıklar düşünülmelidir (Tablo 3) (3,46,47,50).

Tablo 3. Artrit ayırıcı tanısı (3,46,47,50)

• Septik artrit (gonokokkal dahil)	• Reaktif artrit
• Bağ doku ve diğer otoimmün hastalıklar (JİA gibi)	• Lyme hastalığı
• Viral artropati	• Orak hücreli anemi
• Gut/psödogut	• Enfektif endokardit
• Poststreptokokkal reaktif artrit	• Lösemi/ lenfoma
• Henoch-schonlein purpurası	
JİA: juvenil idiyopatik artrit	

2.1.5.1.2. Kardit

Akut romatizmal ateş, grup A streptokok (GAS) enfeksiyonunun sebep olduğu multisistemik, otoimmün, inflamatuar bir hastalıktır. Akut romatizmal ateş, şiddeti ve organ tutulumu açısından hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterir. Diğer belirtiler kendi kendini sınırlayan ve sekel bırakmadan düzelen belirtiler olsa da kardit, asemptomatikten ağıra kadar değişen şiddette ortaya çıkabilir (42).

Kardit, hastaların %50–75'inde görülen ve hastalığın prognozunu belirleyen en önemli majör bulgudur (4,5). Endokardiyum, miyokardiyum ve perikardiyum dahil olmak üzere kalp dokularının iltihaplanması anlamına gelir. Akut romatizmal ateşte bağışıklık sistemi kalp kapakçıklarını ve dokularını hedef alarak şişmeye, işlev bozukluğuna ve ciddi vakalarda kalıcı hasara neden olur (1,17).

Kardit belirtileri genelde artrit bulgularını izleyen 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. Diğer ARA bulgularında olduğu gibi kardite ait semptomlar da oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, hastalığın klinik tablosundan bağımsız olarak elektrokardiyografi ile ekokardiyografi gibi tetkiklerin ARA'lı hastalarda başlangıç değerlendirmeleri arasında yer alması gerekmektedir. İlk değerlendirmelerde kardiyak

tutulum saptanamasa dahi, hastalar kardit gelişimi açısından ilk 2-3 hafta boyunca dikkatle izlenmelidir (3–5,14,40,42,46).

Akut romatizmal ateşte kalp tutulumu, endokarddan başlayarak miyokard ve perikarda doğru ilerleyen bir seyir izlemektedir. Endokardiyal yapılar etkilenmeden miyokard ya da perikard tutulumunun gerçekleşmediği bilinmektedir. Perikard, miyokard ve endokard farklı derecelerde tutulabilir. Neredeyse her zaman, ARA'ya bağlı gelişen kardit tablosuna, kalp kapakçıklarının iltihaplanmasını gösteren üfürüm eşlik etmektedir. Karditin ARA'ya sekonder olduğu düşünülen tabloda, üfürümün olmayışı tanı değerini azaltır. Klinik olarak kardit varlığı; üfürüm duyulması, kardiyomegali, kalp yetersizliği, perikardiyal efüzyon ya da frotman tespiti ile anlaşılmaktadır (3–5,14,39,40,42,46).

Romatizmal karditin en tipik özelliği, mitral ve aortik kapak yaprakları ile mitral kordda inflamasyonunun görüldüğü endokardit tablosudur. Pulmoner ve triküspit kapaklar ise nadiren etkilenmektedir. Bu kapaklara ait tutulumlar genellikle ağır ve kronik seyirli romatizmal kalp hastalıklarında ortaya çıkmaktadır (6).

Romatizmal karditte en sık etkilenen yapı mitral kapak olmaktadır. Mitral kapak tutulumunda iki çeşit üfürüm kendini göstermektedir. Tipik mitral yetersizlik üfürümü, hastanın sol yanına yatar pozisyonda en iyi duyulan, apeks noktasından sol koltuk altına doğru yayılan ve sistol süresince devam eden (pansistolik) karakterde duyulmaktadır. Ayrıca, mitral kapak yaprakçıklarındaki ödem nedeniyle oluşan rölatif darlığa bağlı mid-geç diyastolik dönemde duyulan "Carey Coombs üfürümü" saptanır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde gelişen fibrotik değişiklikler sonucunda en sık karşılaşılan kapak darlığı ise mitral darlığı olmaktadır (5,51).

Aort kapağı, en sık tutulan ikinci kapak olarak öne çıkmaktadır ve romatizmal karditi olan hastaların ortalama %20'sinde aort kapak yetersizliği gelişmektedir. Bu durumda, ikinci kalp sesiyle başlayan ve aort odağından sternumun sol yanına yayılan erken diyastolik, dekreşendo karakterinde bir üfürüm duyulmaktadır. Aort yetersizliği akımının, mitral kapak ön yaprakçığının hareketini kısıtlaması nedeniyle geç diyastolik Austin Flint üfürümü de işitilebilmektedir. Uyku halindeyken ve ateş

olmaksızın ortaya çıkan sinüs taşikardisi, miyokarditin önemli ve erken bir göstergesidir (5,51,52).

Bunun haricinde kalp yetersizliği, kardiyomegali, ileti ve ritim problemleri görülebilir. Romatizmal miyokardit, kalp yetersizliği kliniğiyle karşımıza çıkar. Bu klinik tablo, ciddi aortik veya mitral kapak yetersizliğine bağlı olarak gelişen sol ventrikül hacim yüklenmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Viral miyokarditte karşılaşılan hücre nekrozu ile kalıcı miyokard fonksiyon bozukluğu ise, romatizmal karditli hastalarda gözlenmemektedir (5,51,53,54).

Miyokardit, ileti sistemini tutarsa atriyoventriküler (AV) bloklar ya da ventriküler ritim bozuklukları görülebilir. En sık görülen ileti sistemi bozukluğu 1. derece AV bloktur. Bu bulgu, klinik açıdan kardit saptanmayan vakalarda minör kriter sayılır. 2. ve 3. derece AV bloklar literatürde nadir olarak bildirilmiştir (5,55,56). Perikardın tutulması durumunda, hastada göğüs ağrısı, derinden gelen kalp sesleri, perikardiyal sürtünme sesi (frotman) saptanabilir. Bu durumun tanısında, telekardiyogramda çadır kalp görünümü ile kardiyomegaliye rastlanabilir. Romatizmal karditi olan hastalarda diyastol veya sistolde saptanan sürtünme sesi neredeyse her zaman pankarditi gösterir. Perikard tutulumu genelde sekel bırakmaz. Tamponad ve konstriktif perikardite neden olmaz, fakat nadiren tamponad gelişen vakalar bildirilmiştir (5,57). Perikarditte tipik olarak elektrokardiyografide düşük voltaj izlenmektedir, buna ek olarak ST segment değişiklikleri de gözlenebilir. Kardit, yalnızca ateş, kilo kaybı ile halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlarla seyreden ve akut faz reaktanları ile antistreptolizin O (ASO) düzeylerinde artış görülmeyen sinsi bir tablo şeklinde ortaya çıkabilir. Tanı anında genellikle hastalık ilerlemiş olmakta ve ciddi kapak tutulumları gelişmiş bulunmaktadır. Bu klinik duruma “sinsi kardit” adı verilmekte olup, bu tablo tek başına ARA tanısı için yeterli kabul edilmektedir (3,5,58).

Bazı hastalarda romatizmal karditi düşündürecek belirgin klinik bulgular bulunmamakta, fakat EKO ile yapılan değerlendirmelerde kapak yetersizlikleri tespit edilmektedir. Bu duruma “sessiz kardit” adı verilmektedir. “Sessiz kardit” in görülme sıklığının %12–21 olduğu bildirilmiştir. Uzun dönemde sessiz kapak yetersizliğinin

ortaya çıkaracağı sonuçlar bilinmemektedir. Bu hastalara ikincil koruyucu tedavi de uygulanması nedeniyle, sessiz karditin kendi seyrinin nasıl olduğu ve ilerleyen dönemde hastaların kaçının romatizmal kalp hastası olacağı bilinmemektedir (3,5,59,60).

Akut romatizmal ateşin seyrinde görülen kalp tutulumu, hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere üç grupta değerlendirilmektedir. Hafif karditte; kalp yetersizliği bulgusu olmaksızın yalnızca hafif düzeyde aort ve/veya mitral kapak yetersizliği mevcuttur. Orta karditte ise, EKO'da orta derece kapak lezyonları ya da kalp boşluklarında genişleme gözlenmektedir. Ağır kardit durumunda ise, hastanın daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirmiş olması, klinik olarak ağır kapak yetersizliği (belirgin kalp yetersizliği ve/veya kardiyomegali bulgularının varlığı ya da EKO'da ağır düzeyde kapak lezyonlarının saptanması söz konusu olmaktadır (5,61). İlk ARA atağı esnasında kalp tutulumu olan hastaların, bundan sonraki tekrarlayan ataklar esnasında da kardit olma ihtimali daha yüksektir. İlk atakta kardit yok görülmemişse, tekrarlayan ataklarda da kalp tutulumu nadirdir. Ataklar genelde en çok ilk beş yıl içinde olmaktadır (5). Romatizmal kardit, çocuklarda ve genç yetişkinlerde önemli bir kardiyovasküler sorun olan romatizmal kalp hastalığına yol açabilir (42). Genellikle, ARA'daki romatizmal kardit ile kronik kapak hastalığı olan RKH arasında bir geçiş dönemi vardır.

Romatizmal kalp hastalığı ve kalıcı kalp kapağı hasarı genellikle tek veya tekrarlayan ARA ataklarından sonra yıllar içinde gelişir. Romatizmal kalp hastalığı, özellikle akut dekompanse kalp yetmezliği, kapak anormallikleri, iletim anomalileri ve artmış morbidite ve mortalite gibi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir (62,63).

Dünya Kalp Federasyonu RKH'nın EKO ile tanısı için RKH'nın oldukça yaygın olduğu, ekipman ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının sınırlı olduğu ortamlarda olası hastalıkları hızla tespit etmeyi amaçlayan tarama kriterlerini içeren "Romatizmal kalp hastalığının ekokardiyografik tanısı için 2023 Dünya Kalp Federasyonu kılavuzunu" yayınlamıştır. Bu kılavuz, en iyi mevcut kanıtlara göre RKH tanısı için minimum ekokardiyografik kriterleri tanımlamayı amaçlamaktadır. Yine bu kılavuzda

yalnızca 20 yaş ve altı bireyler için geçerli olan RKH'nın ekokardiyografik tespiti için tarama kriterleri belirlenmiştir (Tablo 4) (64).

Tablo 4. 20 yaşın altındaki bireylerde romatizmal kalp hastalığı saptanmasında ekokardiyografik tarama kriterleri (64)

Mitral yetersizlik (MY) aşağıdakilerin tamamını sağlamalı • 30 kg altındaki bireylerde: MY jet uzunluğu ≥ 1.5 cm ; ≥ 30 kg bireylerde ; MY jet uzunluğu ≥ 2.0 cm[a] • En az bir görüntüde MY jet gözlenmeli • MY jetinin en az iki ardışık karede görünmesi
Aort yetersizliği (AY) aşağıdakilerin hepsini sağlamalı • Herhangi bir AY • En az bir görüntüde gözlenmeli • En az iki ardışık karede görünmesi
Mitral stenoz (MS) • Azalmış kapak açıklığı ile kısıtlı yaprakçık hareketi
Pozitif tarama • Herhangi bir tanımlanmış MY, AY veya MS varlığı
Negatif tarama • Herhangi bir tanımlanmış MY, AY veya MS yokluğu
[a] sınır değeri uzman görüşlerinden elde edilmiştir. Eğer bireylerin vücut ağırlığı bilinmiyorsa yaş sınır değeri olarak < 10 yaş veya ≥ 10 yaş uygulanabilir.

Kılavuzda patolojik kapak disfonksiyonu için doğrulayıcı kriterlerde güncellenmiştir (Tablo 5) (64).

Tablo 5. Patolojik kapak disfonksiyonu için doğrulayıcı kriterler (64).

Patolojik (en azından hafif) MY (aşağıdaki bütün kriterler karşılanmalı) • En az iki karede gözlenmeli • En az bir karede, 30 kg altındaki bireylerde: MY jet uzunluğu ≥ 1.5 cm; ≥ 30 kg bireylerde; MY jet uzunluğu ≥ 2.0 cm ölçülmeli [a,b] • Tam bir zarf için hız ≥ 3,0 m/s[c,d] • En az bir zarfta pansistolik jet görünmeli[d,e]
Patolojik (en azından hafif) AY (aşağıdaki bütün kriterler karşılanmalı) • En az iki karede gözlenmeli • En az bir karede AY jet uzunluğu ≥ 1.0 cm[b] • Erken diyastolde hız ≥ 3,0 m/s[d] • En az bir zarfta pandiyastolik jet görünmeli[d]
Mitral stenoz (aşağıdaki bütün kriterler karşılanmalı)[f] • Azalmış kapak açıklığı ile kısıtlı yaprakçık hareketi • Ortalama tepe gradiyenti ≥ 4.0 mmHg
Romatizmal kalp hastalığı tanısı konulmadan önce mitral kapak prolapsusu ve biküspit aortik kapak dahil olmak üzere diğer hafif kapak yetersizliği sebepleri dışlanmalı. MY: Mitral yetersizlik, AY: Aort yetersizliği [a] Sınır değeri uzman görüşlerinden elde edilmiştir. Eğer bireylerin vücut ağırlığı bilinmiyorsa yaş sınır değeri olarak < 10 yaş veya ≥ 10 yaş uygulanabilir. [b] Regürjitan jet uzunluğu vena kontraktadan regürjitan rengin son pikseline kadar ölçülmelidir (mavi veya kırmızı) [c] Pansistolik zarfın tamamı ≥ 3.0 m/s olmalı [d] Jet hızı ve pansistolik veya pandiyastolik zarfı belgelemek için renkli Doppler görüntüleme kullanılabilir. [e] Spektral Doppler görüntülemenin eksantrik regürjitan jetlerle hizalanmasındaki zorluk göz önüne alındığında, sistol boyunca gözlenen renkli jet gibi nitel değerlendirmeye dayalı olarak bir jetin pan-sistolik olduğu görünümünü kullanmak makuldür [f] Spektral Doppler görüntülemenin mevcut olmadığı durumlarda mitral kapak orifis alanının azaldığına dair iki boyutlu kanıt yeterlidir.

Romatizmal kalp hastalığının doğrulayıcı morfolojik özellikleri bu kılavuzda belirtilmiştir (Tablo 6) (64).

Tablo 6. Romatizmal kalp hastalığının doğrulayıcı morfolojik özellikleri (64)

Mitral kapağın morfolojik özellikleri:
• Kapak aparatı kalınlaşması (aşağıdakilerden herhangi biri veya ikisinin birden varlığı ile tanımlanmış):
  • Anterior kapakçık kalınlaşması [a,b]
  • Kordal kalınlaşma [c]
• Kapak mobilitesinde anormallik (aşağıdakilerden herhangi biri veya ikisinin birden varlığı ile tanımlanmış):
  • Diyastolde kısıtlanmış anterior veya posterior kapakçık hareketi [d]
  • Sistol boyunca aşırı anterior kapakçık ucu hareketi [e]

Aort kapağının morfolojik özellikleri: • Kapakçık kalınlaşması [f] • Kapakçık prolapsusu • Kısıtlanmış kapakçık hareketi • Diyastolde coaptation defekti
[a] Anterior mitral kapak yaprakçığı (AMKY) kalınlığı diyastol sırasında tam ekskürsiyonda ölçülmelidir. Ölçüm, fokal kalınlaşma, boncuklanma ve nodülarite dahil olmak üzere yaprakçığın en kalın kısmından alınmalıdır. İdeal olarak, ölçüm korda ile yaprakçık dokusunun maksimum düzeyde ayrıldığı bir çerçeve üzerinde yapılmalıdır. [b] AMKY'nin anormal kalınlaşması yaşa özgüdür ve şu şekilde tanımlanır: ≤20 yaş bireyler için ≥3,0 mm, 21-40 yaş bireyler için ≥4,0 mm ve >40 yaş bireyler için ≥5,0 mm. [c] Kordal kalınlaşma tek tek korda tendinalarından çoklu korda tendinaları füzyonu ve kalsifikasyonuna kadar değişebilir. Papiller kasların yapıları, korda tendinalar ve yaprakçıkların kenarları net olarak ayırt edilemeyebilir. Değerlendirme subjektiftir; ancak çoğu vakada, kordal kalınlaşma iki veya daha fazla korda füzyonuna bağlıdır ve yaprakçık ucu insersiyonuna yakın eko-parlak bir yapı olarak görülür. Kordal kalınlaşma tipik olarak diğer morfolojik özelliklerle ilişkilidir. [d] AMKY veya posterior mitral kapak yaprakçığının kısıtlı yaprakçık hareketi; genellikle kordal kısalma veya füzyon ya da komissural füzyon veya yaprakçık kalınlaşmasının sonucudur. [e] Aşırı yaprakçık ucu hareketi, birincil kordların uzamasından kaynaklanır ve ilgili bir yaprakçığın ucunun veya kenarının sol atriyuma doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanır ve anormal koaptasyon ve regürjitasyonla sonuçlanır. Aşırı yaprakçık ucu hareketinin mitral kapak prolapsusu hastalığının standart ekokardiyografik tanımını karşılaması gerekmez, çünkü bunlar farklı hastalık süreçlerini ifade eder. Bu özellik yalnızca 35 yaşından küçük bireyler için geçerlidir. [f] Parasternal kısa eksen görünümünde, sağ ve koroner olmayan aortik cusp kapanma çizgisi sağlıklı bireylerde genellikle ekojenik (kalınlaşmış) olarak görülür ve bu normal kabul edilmelidir. Harmonik görüntüleme de dahil olmak üzere kapak kalınlığı ve morfolojisi için görüntü optimizasyonu, ekokardiyografi cihazları ve ekokardiyogramları gerçekleştiren kişiler temelinde bireyselleştirilmelidir.

Kardit ayırıcı tanısı aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 7) (3).

Tablo 7. Kardit ayırıcı tanısı (3)

Fizyolojik mitral yetersizlik	Konjenital aort kapak hastalığı
Mitral kapak prolapsusu	Enfektif endokardit
Miksömatöz mitral kapak	Kardiyomiyopati
Fibroelastom	Miyokardit
Konjenital mitral kapak hastalığı	Kawasaki hastalığı

2.1.5.1.3. Kore

Sydenham koresi, romatizmal ateşi olan hastaların ortalama %15'ini etkiler.

Zaman içinde bu belirtinin daha yüksek bir insidansı (%30) olduğu saptanmıştır. Ergen kızlarda daha sıktır. Streptokok enfeksiyonu ile kore semptomlarının başlangıcı arasındaki süre yaklaşık 3 ay veya daha uzundur (3,6,65).

Sydenham koresinde, bazal gangliyonlardaki nöronlar, nöron yüzeyiyle

reaksiyona giren Streptococcus spp. grup A karbonhidratına karşı antikorlar tarafından saldırıya uğrar. Bu reaksiyon, dopaminerjik nöronlarda tirozin hidroksilaz artışını içeren kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz tip II (CAMK2) yoluyla sinyalleşmeyi aktive eder. D1 ve D2 dopamin reseptörleri ve lizogangliosid gibi reseptörler nöronal hücre üzerinde otoantikor hedefleri olabilir. Bu hedefleme, hücre sinyallerinin değişmesine ve dopamin seviyelerinin artmasına yol açarak anormal hareketlere ve davranışlara neden olabilir (4).

Bu klinik tablo, duygusal dengesizlik, okul başarısızlığı ve özellikle gövde ile üst ekstremitelerde genellikle tek taraflı olarak ortaya çıkan istemsiz, düzensiz, amaçsız, sürekli ve hızlı koreatetoik hareketler ve ayrıca kas koordinasyon bozukluğu ile karakterize edilmektedir. İstemsiz hareketlerin stres altında artış göstermesi ve uyku sırasında kaybolması bu durumun tipik özellikleri arasında yer almaktadır. Tüm kaslar etkilenmekle birlikte, belirtiler en çok yüz kasları ve ekstremitelerde belirgin olmaktadır. Ayrıca dilde kasılmalar da gözlenebilmektedir. Hasta sürekli hareket hâlinde olup, yüzünü sık sık buruşturur. Dil, ağız içine dışına doğru istemsiz şekilde

hareket eder. Kısa süreler dışında sabit duramayan hastada konuşma ise kekeleme ve patlayıcı bir tarzda gerçekleşmektedir.

Hastanın kollarını başının üzerine ekstansiyon pozisyonunda getirmesiyle elinde “pronasyon belirtisi” oluşur. Ayrıca, "süt sağma hareketi belirtisi" (hastanın avucunda sıktığı parmaklarını düzensiz kasılmalarla gevşetmek zorunda kalması ile) gözlenmektedir. Eller ileriye doğru uzatıldığında ise parmaklar hiperekstansiyona uğrayarak “kaşık belirtisi” ortaya çıkmaktadır. El yazısında belirgin bir beceriksizlik fark edilmektedir. Duygusal dengesizlik bu tabloda karakteristik olup, hastalar kolayca ağlamakta ve zaman zaman uygunsuz davranışlar sergilemektedir. Aileler genellikle çocuğun ani gelişen sakarlığından şikâyet etmekte, öğretmenler ise dikkat dağınıklığı ve iş birliği eksikliğinden yakınmaktadır. Bu durum, çocuğun okula devamını olumsuz etkileyebilmekte ve iş gücü kaybına neden olabilmektedir. Kore tanısı konulana kadar bazı olgular, davranış bozukluğu ön tanısıyla izlenebilmektedir (5,6).

Sydenham koresi, kendini sınırlar. Klinik bulgular genelde 2–3 hafta içinde kendiliğinden düzelir. Fakat ağır vakalarda belirtiler birkaç aydan iki yıla kadar uzayabilir. Bulguların tekrarlaması da görülebilir. Latent periyodun uzunluğu, C-reaktif protein (CRP) pozitifliği, ASO yüksekliği ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artışı gibi aktivasyon bulgularının kaçırılmasına neden olabilir. Böylece kore, tek başına tanı koyduran bir majör bulgu olarak kabul edilir (3,5,6,46).

Kore ayırıcı tanısı aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 8) (3).

Tablo 8. Kore ayırıcı tanısı (3)

İlaç intoksu	İntrakraniyal tümör
Wilson hastalığı	Hormonal bozukluklar
Koreatoid serebral palsi	Metabolik hastalıklar (Lesch-Nyhan, hiperalaninemi, ataksi telenjiektazi)
Ensefalit	Antifosfolipid antikor sendromu
Ailesel kore	Otoimmün hastalıklar: SLE, sistemik vaskülit
Hipertiroidi	Sarkoidoz
SLE: sistemik lupus eritematos	

2.1.5.1.4. Eritema Marginatum

Eritema marginatum, ARA'nın karakteristik döküntüsüdür ve nadiren başka bir hastalıkta görülür. Spesifikliği nedeniyle başlıca belirtiler arasında yer alır. Hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Eritema marginatum, normal görünümlü deriyi çevreleyen serpiginöz eritematöz bir sınıra sahip maküler, kaşıntısız bir döküntüdür. Lezyonlar yaklaşık 1 inç çapındadır. En sık gövde ve proksimal uzuvlarda görülür ve yüzü tutmaz (3,5,6,40).

2.1.5.1.5. Subkutan Nodüller

Subkutan nodüller, vakaların %5'inden daha azında görülmektedir (28). Romatizmal kalp hastalığı olanlar haricinde oldukça nadir görülür. Genelde diz, dirsek, bilek ve vertebraların spinoz çıkıntıları gibi tendonların ekstansör yüzeyleri ile kemik çıkıntılarına yakın alanlarda yer almaktadır. Bu nodüller yaklaşık 0,5-2 cm çapında olup, sert, hareketli, ağrısız ve serbest yapıdadır. Nodülün bulunduğu cilt yüzeyinde renk değişikliği gözlenmemektedir ve ilk muayenede birkaç adet nodül saptanabilir. Akut romatizmal ateşin patognomonik bulgusu değildir, çünkü benzer yapılar romatolojik hastalıkların bazılarında da görülebilmektedir (3,5).

Eritema marginatum, keratin ile çapraz reaksiyona giren A grubu karbonhidratlara karşı antikorlardan kaynaklanabilir ve subkutan nodüller A grubu streptokok antijenlerine karşı gecikmiş aşırı duyarlılıktan kaynaklanabilir (4).

2.1.5.2. Minör Kriterler

2.1.5.2.1. Ateş

Akut romatizmal ateş vakalarında ateş, giderek daha seyrek rastlanan bir bulgu haline gelmektedir. Eski Jones kriterlerinde 39 °C ve üzeri vücut sıcaklığı minör kriter olarak kullanılırken, son Jones kriterlerinde düşük riskli popülasyonlarda 38,5 °C ve üzere vücut sıcaklığı, orta ve yüksek riskli popülasyonlarda ise 38 °C ve üzeri vücut sıcaklığı minör kriter olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde 38 °C ve üzeri vücut ısısı

minör kriter olarak kullanılmalıdır. Hastalığın başlangıcında bulunan ateş, birkaç gün içinde düşer. Ateşin herhangi bir karakteristik paterni yoktur (3,5,6).

2.1.5.2.2. Artralji

Eklemde şişlik ve kızarıklık gibi iltihabi bulgular olmadan yalnızca ağrı hissedilmesi durumu tanımlanmaktadır. Bu durum, artritli hastalarda minör kriter olarak değerlendirilmez. Artralji genellikle büyük eklemleri tutar. Nadiren ağrı şiddetli ve güçsüzleştiricidir (3,5,6,58).

2.1.5.2.3. Elektrokardiyografide PR Aralığının Uzaması

Bu durum, birinci derece AV blok sebebiyle ortaya çıkmaktadır. PR aralığı, hastanın yaşı ve kalp hızına bağlı olarak değişiklik göstermektedir, bu nedenle değerlendirme sırasında dikkatli olunması gerekmektedir. Ateş ve miyokardit gibi eşlik eden durumlar taşikardiye neden olabilmektedir, bu yüzden uzun PR süresi minör bir kriter olarak kabul edilmektedir. Ancak kardit görülen vakalarda bu bulgu minör kriter olarak kabul edilmez. PR aralığındaki uzama az sayıda hastada akut dönemden sonra uzun süre devam edebilir. Spesifik olmayan bir bulgudur. Bazı enfeksiyon hastalıklarında da saptanabilir (3,5,66).

2.1.5.2.4. Yükselmiş Akut Faz Reaktanları

İki laboratuvar minör kriteri, düşük riskli popülasyonlarda en az 60 mm/saat ESH ve/veya en az 3,0 mg/dl CRP ve orta-yüksek riskli popülasyonlarda en az 30 mm/saat ESH ve/veya en az 3,0 mg/dl CRP olarak tanımlanan yüksek akut faz reaktanları ve elektrokardiyografide uzamış P-R aralığıdır (kardit majör bir kriter değilse). Bununla birlikte, uzamış P-R aralığı tek başına kardit belirtisi oluşturmaz veya uzun vadeli kardiyak sekeli öngörmez (3,66).

2.1.5.3. Jones Kriterleri Dışındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Başlıca klinik semptomlar aktivite, dinlenme veya yatma sırasında nefes darlığı, vücutta şişme, çarpıntı ve göğüs ağrısıdır. Muayene özellikleri arasında kardiyak üfürümler ve kalp seslerinde değişiklikler, aşırı sıvı yüklenmesi özellikleri ve kardiyak odacık genişlemesi yer alır (67).

Karın ağrısı, hızlı uyku nabzı, ateşle orantısız taşikardi, halsizlik, anemi, lökositoz, burun kanaması ve prekordiyal ağrı da ARA'lı hastalarda görülebilir. Bu klinik ve laboratuvar özellikleri tanı koydurucu olmamakla birlikte, kesinlikle ARA varlığı ile uyumludur. Bu belirti ve semptomlar birçok hastalıkta sıklıkla görüldüğünden, yararlılıkları daha azdır (3,68–70).

2.1.5.4. Destekleyici Bulgular

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren veriler, tanıyı destekleyen bulgular arasında yer almaktadır. Akut romatizmal ateş tanısı konulabilmesi için bu bulgulardan en az birinin varlığı gerekmektedir. Boğaz kültüründe GAS üremesi ile antistreptokokkal antikorların pozitif bulunması, güncellenmiş Jones kriterlerine göre geçirilmiş GAS enfeksiyonunun kanıtı olarak değerlendirilmektedir (3,39,71).

Streptokok enfeksiyonunun saptanmasında altın standart yöntem boğaz kültürüdür. Fakat mikroorganizma, hastalığın uzun latent dönemi sebebiyle ortadan kaybolmakta ve buna bağlı olarak, vakaların yaklaşık üçte ikisinde boğaz kültüründe üreme olmamaktadır (3,66).

Antistreptokokkal antikorlar içinde ilk keşfedilen ASO testi, en yaygın kullanılan ve standardize edilmiş metod olarak öne çıkmaktadır. Anti-DNAz B (anti-deoksiribonükleaz B) testi de hemen hemen benzer sonuçlar vermekte olup, antihyaluronidaz ve antistreptokinaz testlerine göre daha yüksek hassasiyet göstermektedir. Ayrıca, tanıda Streptozim testi de kullanılmaktadır (3,5,39,66).

Akut romatizmal ateş hastalarında ASO düzeyleri %80–85 oranında yüksek bulunmaktadır. Üç antikordan en az bir tanesinin hastalarda yüksek çıkma oranı ise %95–100 civarındadır. Streptolizin O'ya karşı gelişen antikorlar, streptokok enfeksiyonu sonrası yaklaşık birinci haftada yükselmeye başlayarak, 3–5 hafta içinde en yüksek seviyeye ulaşır. İki yıl kadar bu seviyelerde kalabilir. Bu nedenle ASO, sağlıklı çocuklarda da yüksek bulunabilmektedir. Söz konusu testler ARA için doğrudan tanısal olmamakla birlikte, ARA tanısının konulabilmesi için gerekli klinik kriterlerin yanı sıra geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun da kanıtlanması gerekmektedir (3,5,66).

Özet olarak son AHA (American Heart Association) açıklamalarına göre aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması yakın tarihte geçirilmiş GAS enfeksiyonunu gösterebilir;

1. Artmış veya yükselen anti-streptolizin O titresi veya diğer streptokok antikorları (anti-DNASE B) (Sınıf I; Kanıt Düzeyi B). Titrede yükselme, tek bir titre sonucundan daha iyi bir kanıttır.
2. A grubu β-hemolitik streptokoklar için pozitif boğaz kültürü (Sınıf I; Kanıt Düzeyi B)
3. Klinik prezentasyonu streptokok farenjiti olasılığının yüksek olduğunu düşündüren bir çocukta pozitif hızlı A grubu streptokok karbonhidrat antijen testi (Sınıf I; Kanıt Düzeyi B) (3).

Ancak hala geçirilmiş enfeksiyonu kesin olarak kanıtlayacak bir biyobelirteç bulunamamıştır.

2.1.6. ARA Tedavisi ve Önlenmesi

2.1.6.1. Primordiyal Profilaksi

Primordiyal profilaksi, GAS enfeksiyonundan kaçınmak için profilaktik stratejileri içerir. Akut romatizmal ateş, GAS farenjiti tarafından tetiklenir ve GAS bulaşması riski insanlar arasındaki yakın temas ile artar. Bu nedenle, yaşam

koşullarında temizlik kurallarına uyulması, kalabalık ortamlardan kaçınılması gibi değişiklikler yapılması ve buna yönelik olarak sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (4,44,72).

Özellikle ARA'nın yaygın görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde, GAS enfeksiyonundan korunmada en etkili bulunan yöntem streptokok aşısıdır. Bu yaklaşıma temel (primordial) koruma denilmektedir. Ancak günümüzde insanlar üzerinde uygulanabilecek onaylı bir streptokok aşısı henüz geliştirilememiştir (5,67,73,74).

2.1.6.2. Primer Profilaksi

Birincil önleme (primer profilaksi), bir GAS enfeksiyonunun ARA'ya neden olmasını engellemeyi amaçlar. GAS farenjitinden önce antibiyotiklerle tedavi edilerek uygun sağlık bakımı ile ARA önlenebilir. Boğaz kültürü, GAS farenjitini doğru bir şekilde teşhis etmenin ve ARA'yı önlemek için antibiyotik tedavisini başlamanın en iyi yoludur (4).

Boğaz kültürü numunesi alındıktan sonra hemen tedavi başlanmalıdır. Streptokok farenjitinin semptomları başladıktan sonra 9 gün içerisinde uygun tedavi alınması ile ARA ortaya çıkma riski belirgin olarak azalır. Fakat GAS farenjiti, vakaların üçte ikisinden fazlasında subklinik seyirlidir. Bu sebeple hastalara, etkili birincil koruma yapılamamaktadır. Boğaz kültürü negatif sonuçlansa bile bu tedavinin uygulanması gerekir (3,5). Bazı rehberlerde tedavi başlanması kararının verilmesinde risk sınıflandırılması yapılması önerilmiştir. Yüksek riskli olabilecek gruplara primer profilaksi başlanması önerilmiştir (Tablo 9) (44,75).

Tablo 9. ARA primer profilaksisinde risk grupları (44,75)

Yüksek riskli grup	- ARA' nın endemik olduğu* bir ortamda yaşamak - Kırsal veya uzak bölgelerde yaşayan Aborijin ve/ veya Torres Boğazı Adalı halklar - Kalabalıktan veya düşük sosyo ekonomik statüden etkilenen büyük şehirlerde yaşayan Aborijin ve/ veya Torres Boğazı Adalı halklar ve Maori veya Pasifik adalı halklar - Kişisel ARA-RKH öyküsü bulunması ve 40 yaş altı olmak
Yüksek riskli olabilecek grup	- Ailede veya hanede yakın zamanda ARA/RKH öyküsü - Aşırı kalabalık hane halkı (yatak odası başına ≥ 2 kişi) veya düşük sosyoekonomik durum - Düşük veya orta gelirli ülkelerden göçmen veya mülteciler ve onların çocukları
Riski arttıran diğer hususlar	- Daha önce yüksek ARA riskli bir ortamda ikamet etmiş olmak - ARA riski yüksek bir ortama sık veya yakın zamanda seyahat - 5-20 yaş arası olmak (ARA'nın en çok görüldüğü yaşlar)
*bu, toplumda ARA/RKH oranlarının yüksek olduğu bilinen popülasyonları ifade eder, örneğin 5-14 yaş grubunda ARA insidansı > 30/100.000/yıl veya tüm yaşlarda RKH prevalansı > 2/1.000 ARA: Akut romatizmal ateş, RKH: Romatizmal kalp hastalığı	

Akut romatizmal ateşin tekrarlama riski, kardiyak tutulumu olanlarda %40-60 saptanmıştır. Bu risk ARA atağından sonraki ilk birkaç yılda en yüksek olup zaman içinde azalır. Tekrarlayan ARA'da hastanın klinik bulguları sıklıkla ilk ataktaki bulgulara benzerdir. Buna bağlı olarak karditli hastaların tekrarlayan atakları da kalp tutulumu ile seyreder ve her atak sonrası daha ağır RKH gelişir (3,5).

2.1.6.3. Sekonder Profilaksi

İkincil korumadaki amaç streptokokların kolonize olmasını ve ARA'nın tekrarlamasını önlemektir. Hem primer hem sekonder koruma için de Tablo 10'daki tedavi şemalarından biri kullanılır (3,5,74).

Tablo 10. Akut romatizmal ateşte primer ve sekonder koruma amaçlı antibiyotik tedavisi (5)

İlaç	Uygulama Kriteri	Doz / Uygulama şekli	Birincil koruma süresi	İkincil koruma süresi
Benzatin penisilin G	> 27 kg ≤ 27 kg	1.200.000 ünite, IM 600.000 ünite, IM	Tek doz Tek doz	21 günde bir *
Penisilin V	Birincil koruma İkincil koruma	3 x 250 mg/gün, PO 2 x 250 mg/gün, PO	10 gün	Her gün
Sülfadiazin veya Sülfisoksazol	> 27 kg ≤ 27 kg	1 x 1 gr/gün, PO 1 x 0.5 gr/gün, PO	--	Her gün
Eritromisin**	Birincil koruma İkincil koruma	20-40 mg/kg/gün,2-4 doz, PO 2 x 250 mg/gün, PO	10 gün	Her gün
Birinci kuşak sefalosporin***	Birincil koruma	İlaca göre değişken	10 gün	--

* Romatizmal ateşin endemik olmadığı bölgelerde bu süre 28 güne kadar uzatılabilir.
** Penisilin alerjisi olanlara verilir.
*** Penisilin alerjisi olanların yaklaşık %15 inde sefalosporinlere de alerjik reaksiyon gelişir.
IM: İntra musküler enjeksiyon, PO: ağız yoluyla

İkincil profilaksi RKH'si olan olgularda hayat boyu, karditi düzelen ARA hastalarında son ataktan 10 yıl sonrasına kadar ve kardit hiç geçirmeyen diğer vakalarda 21 yaşına ya da son ataktan 5 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) verilmelidir. Kapak replasmanı yapılan RKH'lı hastalarda, tekrarlayan ataklarla gelişebilecek kapak hasarlarını engelleyebilmek için ikincil korumaya devam edilmelidir (3,5,74).

2.1.6.4. Endokardit Profilaksisi

Endokardit, RKHlı bireylerde önemli bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer kapak hastalıklarındaki gibi, RKH'lı vakalara da endokardit profilaksisi uygulanması gerekmektedir. Ancak bu hastalar uzun süreli kronik penisilin koruması altında olduklarından, amoksisiline dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon gelişebilmektedir. Bu nedenle, endikasyon bulunduğunda endokardit profilaksisi amacıyla klindamisin, azitromisin ya da klaritromisin tercih edilmelidir (5).

2.1.6.5. Antienflamatuvar Tedavi

Antienflamatuvar tedavi tanı kesinleşinceye kadar ertelenebilir, çünkü bu ilaçlar artrit bulgularını maskeleyebilir ve tanıda karışıklığa neden olabilir. Çok ağrılı hastalarda kodein ya da parasetamol kullanılabilir. Bu ilaçlar, hastalığın gidişatını etkilemez (5,66).

En çok kullanılan antienflamatuvar ilaçlar kortikosteroidler ve salisilatlardır. Salisilatlar, özellikle poliartrit tedavisinde tercih edilir. Yan etkiler görüldüğünde doz azaltılarak tedaviye devam edilir. Hafif-orta karditte de salisilat kullanılabilir, ancak karditin ilerleme riski nedeniyle steroid tedavisi genellikle tercih edilir. Prednizon gibi steroidler, akut dönemde morbidite ve mortaliteyi azaltır, ancak kapak hastalığı gelişimini önlediği gösterilememiştir (1,5,58,76).

Tedavi genellikle akut inflamasyonun düzeldiği ESH ve CRP değerlerinin normale dönmesine kadar sürdürülür. Kalp yetmezliği olan olgularda su-tuz kısıtlaması, digoksin ve diüretiklerin eklenmesi gerekebilir. Ancak digoksin dikkatle kullanılmalı, çünkü miyokard toksisitesi ve kalp bloklarına yol açabilir (5,77).

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, poliartritte salisilatlara alternatif olabilir ancak karditte önerilmez. Salisilat ve steroidlerin uzun dönem prognozu değiştirdiğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak steroidlerin hastalık seyrini hızla düzelterek cerrahi gereksinimi azaltabileceği belirtilmiştir (1,5,61).

2.1.6.6. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş tanısı alan her hasta için yatak istirahatı zorunludur. Sadece artrit olan vakalarda, akut faz reaktanları ve artrit bulguları normale dönene dek istirahat yeterlidir. Hastalar, kardit açısından bu dönemde yakından takip edilmelidir (1,5,73).

Mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül hacmi ve basıncının etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kardit bulgusu saptanan her vakada en az

dört haftalık yatak istirahati önerilmektedir. Şayet kalp yetersizliği bulguları mevcutsa, bu bulgular düzelene dek mutlak istirahat gerekliliği doğmaktadır. Takip eden dört haftalık süreçte ise aşırı fiziksel aktivitelerden kaçınılması önerilmektedir (5,58,61).

2.1.6.7. Cerrahi Tedavi

Akut atak sırasında genellikle tercih edilmemekle birlikte, kardite bağlı gelişen ağır kalp yetersizliğinin tıbbi tedaviye yanıt vermediği durumlarda nadiren de olsa cerrahi müdahale gerekebilmektedir. Bu gibi olgularda uygulanacak valvuloplasti ya da kapak replasmanı, yaşamı tehdit eden tabloyu kontrol altına alarak hayat kurtarıcı bir rol oynayabilmektedir (3,5,61).

2.1.7. ARA Komplikasyonları

Akut romatizmal ateşin en önemli komplikasyonu romatizmal kapak hastalıklarıdır. Ağır olgularda bu durum kalp yetersizliğine ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Aritmiler, romatizmal pnömoni, perikardit, pulmoner enfarkt ile pulmoner emboli görülebilir. Ayrıca cerrahi olarak kapak operasyonu geçiren hastalarda, antikoagülan tedaviye bağlı tromboembolik olaylar, kanama, endokardit riski ve gebelik döneminde çeşitli sağlık sorunları ile karşılaşılabilmektedir (3).

2.1.8. ARA Prognozu

Kalıcı kapak lezyonları, romatizmal kalp hastalığının seyrini belirleyen en önemli prognostik faktörüdür. Hafif dereceli kapak lezyonlarında zamanla gerileme ihtimali yüksektir. Başlangıçta yalnızca artrit ya da kore ile seyreden ve kalp tutulumu bulunmayan olgularda prognoz oldukça iyidir. Bu hastalarda kalıcı sekel gelişimi beklenmemektedir. Kötü prognoz göstergelerinden biri ise EKO'da posterior kapakçıkta prolapsus saptanmasıdır. Akut atak dönemlerinde yeterli tedavi almayan ya da önerilen ikincil koruma tedavisini düzenli olarak uygulamayan hastalarda ilerleyen dönemlerde ağır RKH gelişebilmektedir. Bu olgularda cerrahi tedavi gerekliliği, ciddi kalp yetersizliği ve hatta mortalite gibi olumsuz sonuçlar görülebilmektedir. Kapak replasmanı yapılan bireylerde tromboembolik olaylar ve

endokardit gibi ciddi komplikasyonların gelişme riski bulunduğundan, bu hastaların ikincil koruma tedavisi alması hayati önem taşımaktadır. Sonuç olarak, ARA'nın komplikasyonlarından korunmada ikincil tedavinin önemi göz ardı edilmemelidir (5,6,78,79).

2.2. Mitral Kapak Prolapsusu

Mitral kapak prolapsusu (MKP); kalp kapak anomalilerinin içinde gelişmiş ülkelerde mitral kapak cerrahisine en sık sebep olanıdır. Mitral kapak prolapsusu, mitral yapraklardan birinin veya her ikisinin sistol esnasında mitral anulus düzleminden sol atriuma doğru yer değiştirmesini ifade eder. Mitral kapak yapraklarının koaptasyon düzleminin sol atriyuma doğru yer değiştirmesi, koaptasyon kusurunun derecesine bağlı olarak değişen şiddette MY ile sonuçlanmaktadır. Mitral kapak prolapsusu, mitral kapak yapraklarının yalnızca biri ya da her ikisinde olabileceği gibi, korda tendinea, papiller kas yapıları ve mitral anulusu da içeren daha yaygın bir tutulum şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (80–82).

Mitral kapak prolapsusu, toplumda %3-6 oranında görülür. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Kalıtsal geçiş farklılık göstermekle birlikte otozomal dominant olduğu bildirilmektedir (82,83).

Genelde atipik kliniği olan vakalarda fizik muayenede sistolik klik üfürümünün duyulmasıyla şüphelenilir ve kesin tanı EKO ile konulur. Ekokardiyografi hastalığın tanısının konulmasının yanında, risk derecelendirmesi yapılmasında da yardımcı olur. Elektrokardiyografi özellikleri arasında ST-segment depresyonu, T dalgası inversiyonu veya alt derivasyonlarda bifazik T dalgaları ve papiller kaslardan ve fasiküler sistemden kaynaklanan erken ventriküler kasılmalar yer alır. Ekokardiyografi MKP'yi ve MKP'de önemli negatif prognostik değeri olan bir özellik olan mitral anüler ayrışmayı tanımlayabilir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, fibrozisi tanımlamak için endikedir. Yüksek riskli özellikleri olan hastalar ileri değerlendirme için sevk edilmelidir. Kateter ablasyonu ve mitral kapak onarımı malign aritmi riskini azaltabilir. Yüksek riskli özelliklere ve klinik olarak belgelenmiş ventriküler aritmiye sahip MKP hastaları da internal kardiyak defibrilatör için düşünülebilir (84).

Hastaların çoğu iyi prognoza sahiptir. Ancak ileri yaşı, MY ve kapakçıklarda aşırı kalınlaşması olan hastalar enfektif endokardit (EE) ile ani kardiyak ölüm benzeri ciddi komplikasyon riski artar. Tedavide hastayı bilgilendirerek güven vermek ve EE proflaksisi başlamak çoğunlukla yeterlidir. Semptomatik aritmilere yönelik antiaritmikler ve/veya beta bloker ajanlar verilebilir. Ciddi MY sebebiyle cerrahi girişim düşünülen hastalarda kapak değişiminden ziyade kapak onarımı öncelikle düşünülmelidir (81,85).

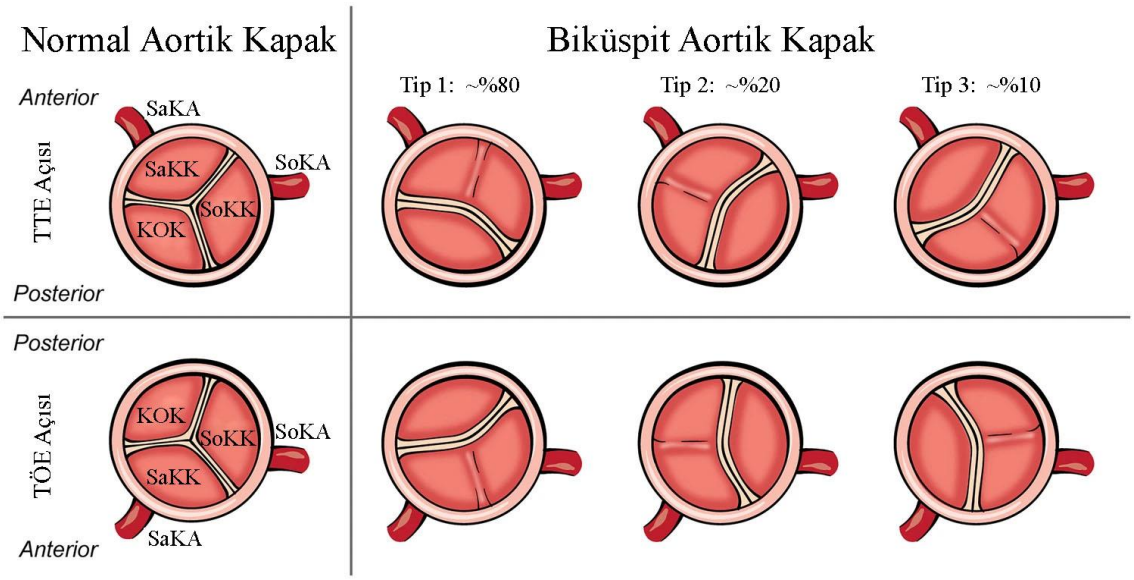
2.3. Biküspit Aortik Kapak

Biküspit aort kapağı (BAK), tahmini %1-2 prevalansı ile en sık görülen konjenital kardiyak anomalidir. Erkeklerde kızlara göre neredeyse 3 kat daha yaygındır. Biküspit aort kapaklarının oluşumunun patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle BAK'ın aort koarktasyonu gibi diğer konjenital anomalilerle ilişkisi göz önüne alındığında, kesinlikle genetik bir bileşen olduğu düşünülmektedir (86–88). Bildirilen ilk genetik BAK vakası Anderson sendromudur (ek olarak ventriküler aritmiler, periyodik paralizi, dismorfik yüz görünümü, yarık damak ve skolyoz ile karakterizedir). Bununla birlikte, sendrom olmaksızın genetik nedenler de tanımlanmıştır (88–91). Garg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, sinyal ve transkripsiyonel regülatördeki NOTCH1 mutasyonunun BAK gelişiminden sorumlu olduğunu göstermiştir (89).

2.3.1. Biküspit Aortik Kapak Anatomisi

Biküspit kapak, genellikle biri daha büyük olan iki yaprakçıktan oluşur (86).

Biküspit kapağın en yaygın konfigürasyonunda iki komissür anteroposterior yönde yerleşerek sol ve sağ kapakçıkları oluştururken, biraz daha az yaygın olanı komissürlerin anterior ve posterior kapakçıklara yol açacak şekilde anülüsün sağ ve sol taraflarında yer almasıdır. Hastaların %1'inden azında görülen en nadir durum ise sol ve non-koroner kapakçıkların füzyonudur. Yeni bir sınıflandırma bunları tip 1, 2 ve 3 biküspit aort kapakları olarak tanımlamıştır (Şekil 2).

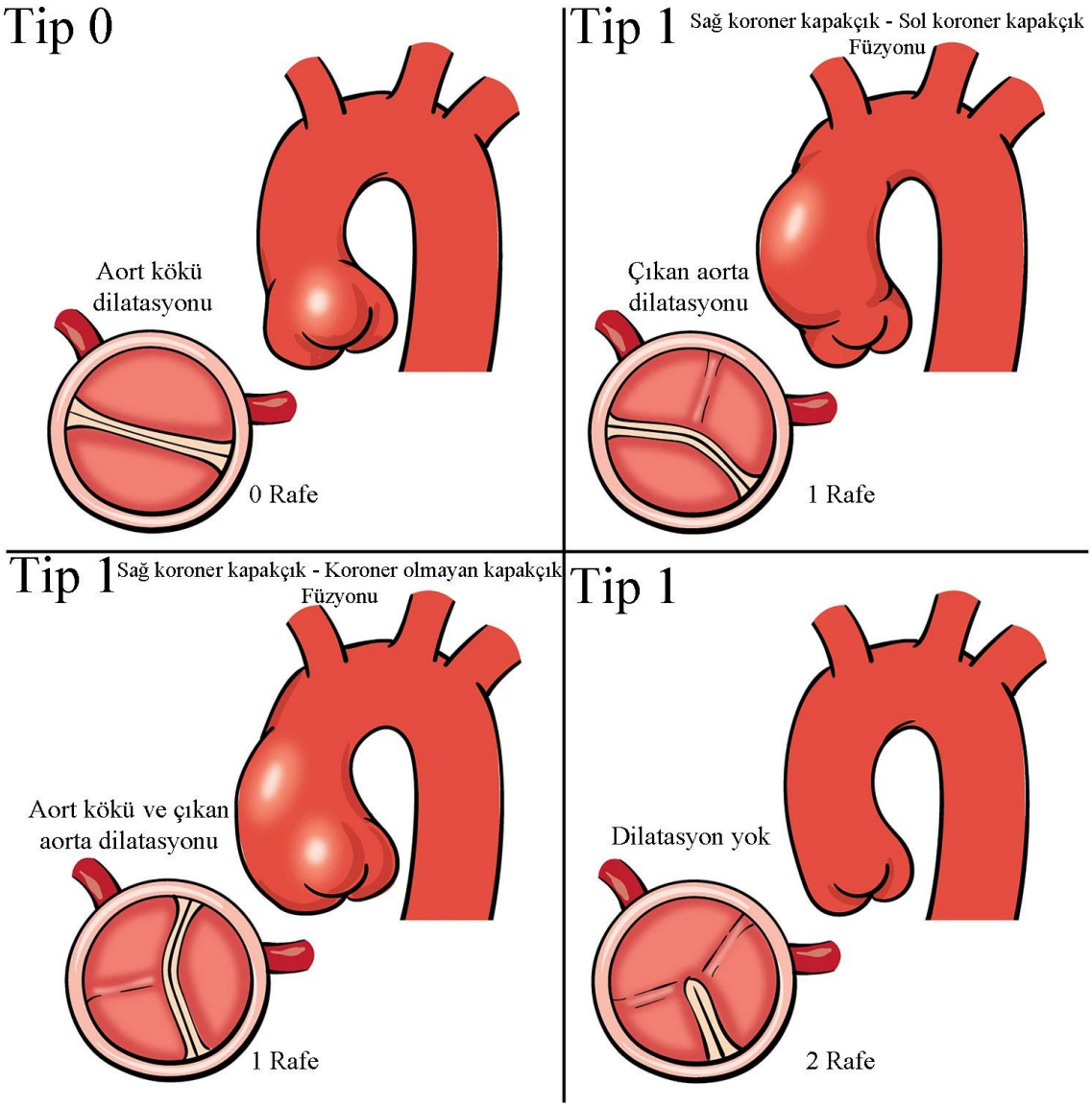


Şekil 2. Biküspit aort kapakları için anatomik sınıflandırma. (92)

SaKK, sağ koroner kapakçık; SoKK, sol koroner kapakçık; KOK, koroner olmayan kapakçık; SoKA, sol koroner arter; SaKA, sağ koroner arter

Sırasıyla sağ ve anterior kapakçıklarda bir rafe mevcuttur ve bu durum EKO'da kapağın triküspit görünmesine neden olabilir. Kapakçık füzyonunun yeri BAK'ın prognozu üzerinde etkili olabilir; tip 1 BAK'ların yetişkinlikte daralma olasılığı daha yüksekken, tip 2 BAK'ların daha genç yaşta komplikasyonlara sahip olacağı öne sürülmektedir. Biküspit aortik kapakta kaynaşmış kapak yaprakçığı, aslında kapak triküspit olsaydı ayrı olacak 2 yaprakçığın toplam alanından daha küçüktür (86,92).

Biküspit aortik kapak ile ilişkili aortopati de çeşitli ve heterojen bir görünüme sahiptir. Sadece çıkan aorta dilatasyonunu (en yaygın olarak) içerebilir, ancak aort kökünü veya transvers aortik arkı da içerebilir. Çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir, ancak en basit sınıflandırma spektrumu iki sınıfa ayırır: aort kökü fenotipi (dilatasyon alanı sinotübüler bileşkenin (STB) altında yer alır) ve tübüler aortopati (dilatasyon alanı STB'nin üzerinde yer alır) (Şekil 3) (92).



Şekil 3. Biküspit aort kapağı ile birlikte aort kökü ve çıkan aort dilatasyonu (92)

Tübüler çıkan aort dilatasyonu en yaygın fenotiptir (dilate aortların %60-70'i) ve yetişkinlerde en hızlı büyüme oranına sahiptir (≈ 0,4-0,6 mm/yıl) (92).

2.3.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Klinik bulgular genellikle oskültasyonla sınırlıdır ve çoğu hastada apekste en yüksek sesle duyulan bir ejeksiyon sistolik üfürümü vardır. İlişkili ise aort darlığı ve aort koarktasyonu bulguları da olabilir. Elektrokardiyogram genellikle normaldir; ancak sol ventrikül hipertrofisi bulguları olabilir. Tanıda temel dayanak, hastaların çoğunda kesin tanı sağlayabilen EKO'dur (transtorasik veya transözofageal) (86,93).

Transtorasik ekokardiyografi genellikle %92 duyarlılık ve %96 özgüllük ile tanıyı doğrulayabilir (91,94).

2.3.3. Komplikasyonlar

Komplikasyonlardan biri distrofik kalsifikasyona bağlı stenozdur. Kalsifik aort darlığının cerrahi patoloji serilerinde BAK, %31 ila %46 arasında bir orana sahiptir. Ameliyatla çıkarılan 181 ardışık stenotik aort kapağının son cerrahi patoloji incelemesinde, senil triküspit aort kapağı (TAK) stenozu %63, BAK %22 ve romatizmal %15 olarak bulunmuştur (95).

Biküspit aortik kapak, aortta, özellikle aort kökü ve çıkan aortta dilatasyon gelişimi ile ilişkilidir. Kapağın malformasyonu nedeniyle aort duvarındaki anormal hemodinamik yüke bağlı bir genişleme mi olduğu yoksa aort kapağı ve duvarının gelişimindeki ortak bir kusurdan mı kaynaklandığı tartışılmaktadır. Aort koarktasyonu ve BAK sıklıkla eş zamanlı olarak ortaya çıkar, bu nedenle aort koarktasyonu ayrı bir hastalık olarak ele alınmamalı ve bunun yerine genelleştirilmiş bir aortopatinin parçası olarak değerlendirilmelidir. Biküspit aortik kapağın kendisi genellikle aort dilatasyonu ve anevrizma oluşumuna yatkınlık sağlayan anormal bir aortik yapı ile ilişkilidir.

Ayrıca aort diseksiyonu da komplikasyonlar arasındadır. Şaşırtıcı bir şekilde, genç hastalarda aort diseksiyonunda mortalite riski yaşlı hastalardan daha az değildir. Hayatı tehdit eden bir komplikasyon olan anevrizma diseksiyonu, TAK'a göre dokuz kat daha yüksek risk taşır (91,95–98).

Aort kapak darlığı BAK'ın en yaygın komplikasyonudur. Biküspit aortik kapaklı hastalarda stenoz insidansı çeşitli çalışmalara göre %59 ile %81 arasındadır (91). Eşit büyüklükte, simetrik olarak düzenlenmiş iki yaprakçık ile karakterize edilen bir BAK bile darlık gelişimi veya fonksiyonel darlık için anatomi ve morfoloji açısından risk altındadır.

Kapağın tam olarak kapanmaması nedeniyle, aort kapak yetmezliği diyastolik akışın tersine dönmesine neden olur. Bunun nedenleri halka dilatasyonu veya

prolapsusu, aort kökünün dilatasyonu veya EE'dir. Akut aort kapak yetmezliği çoğu vakada EE'nin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bazı tanı almamış endokardit vakalarında iyileştikten sonra kronik yetmezlik görülür. Biküspit aortik kapaklı hastalar EE geliştirmeye yatkındır; bazı tahminlere göre BAK'da yaşam boyu EE gelişme riski TAK'a göre 23 kat daha fazladır. Biküspit aortik kapak EE'i tipik olarak nispeten az komorbiditesi olan genç hastalarda görülür. Biküspit aortik kapak EE'nden sorumlu patojenler çoğunlukla viridans grubu Streptokoklar (ağız boşluğu en sık giriş kapısı olarak tanımlanmıştır) ve Stafilokoklardır. Biküspit aortik kapak, siyanotik olmayan konjenital kalp hastalığı grubuna aittir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin endokarditin önlenmesi, teşhisi ve tedavisine ilişkin kılavuzlarına göre, diş prosedürleri veya diğer risk manevraları veya bakteriyemi sırasında BAK'lı kişiler için antimikrobiyal profilaksi önerilmektedir. (91,95–99). Biküspit aortik kapak komplikasyonları özet olarak aortopati ve valvülopati olarak iki başlıkta toplanabilir. Valvülopatiler; aort stenozu, AY, EE ve sol ventrikül disfonksiyonudur. Aortopatiler ise aort dilatasyonu, aort anevrizması ve aort diseksiyonudur (87).

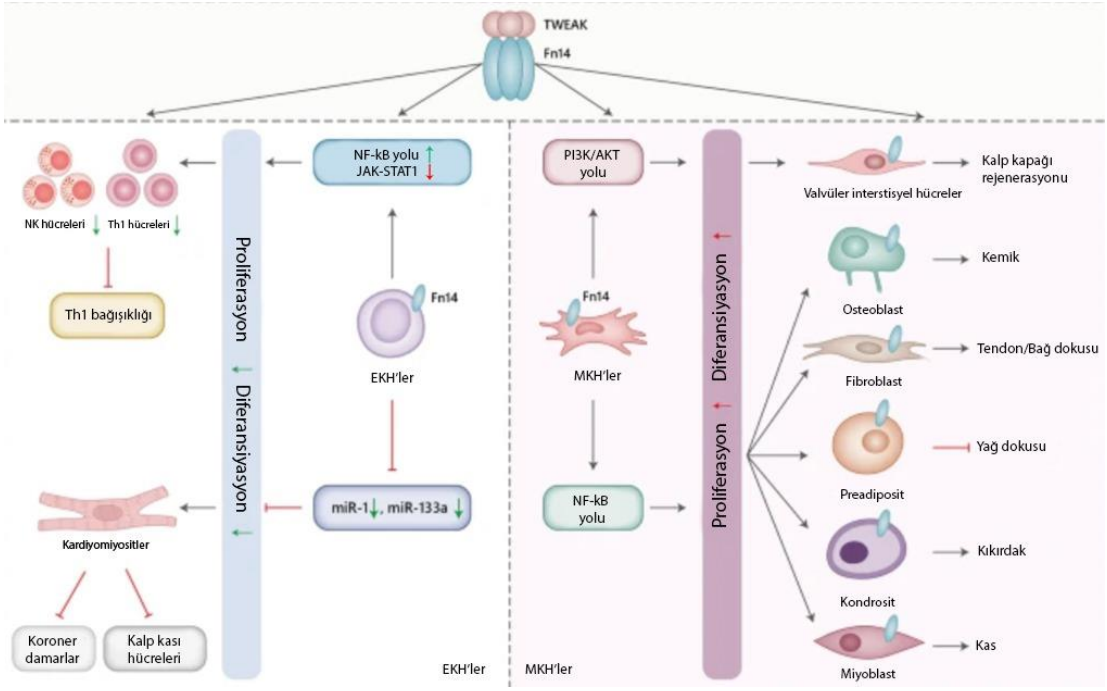
2.2.4. Tedavi

Herhangi bir iyileştirici seçenek sunan tek tedavi yöntemi cerrahidir. Tıbbi tedaviler semptomları hafifletmeye ve ilerlemeyi yavaşlatmaya yöneliktir. Genellikle aortopatinin ilerlemesini yavaşlatmak için kan basıncının agresif bir şekilde kontrol edilmesi gerektiği düşünülmektedir. American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) ortak kılavuzları bu hastalarda ilk basamak tedavi olarak beta-blokerlerin kullanılmasını önermiştir. Marfan sendromunda aortopatisi olan hastalardan yola çıkarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin de bir rolü olabileceği öne sürülmektedir; ancak BAK'daki kanıtlar hala eksiktir. Tabii ki, eşlik eden durumlar ve risk faktörleri normal popülasyonda olduğu gibi tedavi edilmelidir. Biküspit aortik kapak hastalarında kapak cerrahisi endikasyonları triküspit aort kapakları ile benzerdir. Çocuklarda protez kapak büyüdüğü için aort kapak replasmanı yapmak genellikle pratik değildir. Çocuklarda kapak kalsifikasyonunun olmaması nedeniyle balon valvüloplasti mümkündür ve tercih edilen yönetim stratejisidir. Çalışmalar hem yakın hem de orta vadede iyi bir takip olduğunu göstermiştir; bir seride hastaların %50'si (çoğunluğu BAK olan) 38

ayda hiçbir müdahaleye ihtiyaç duymamıştır (100). 2022 AHA/ACC kılavuzları, Multidisipliner Aort Ekibinde çalışan deneyimli cerrahlar tarafından ≥4,5 cm çapta eşzamanlı anevrizma onarımı yapılmasının güvenli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, aort komplikasyonları için daha iyi öngörücüler bulunana kadar, genel olarak aort kapağı onarımı veya replasmanı yapılan hastalarda, daha hızlı büyüme oranı ve daha yüksek aort diseksiyonu riski nedeniyle ≥5,0 cm anevrizması olanlara eşzamanlı anevrizma cerrahisi önerilmektedir (101).

2.4. TWEAK, TWEAK/Fn14 Reseptörü, TRAF2 ve NF-κB

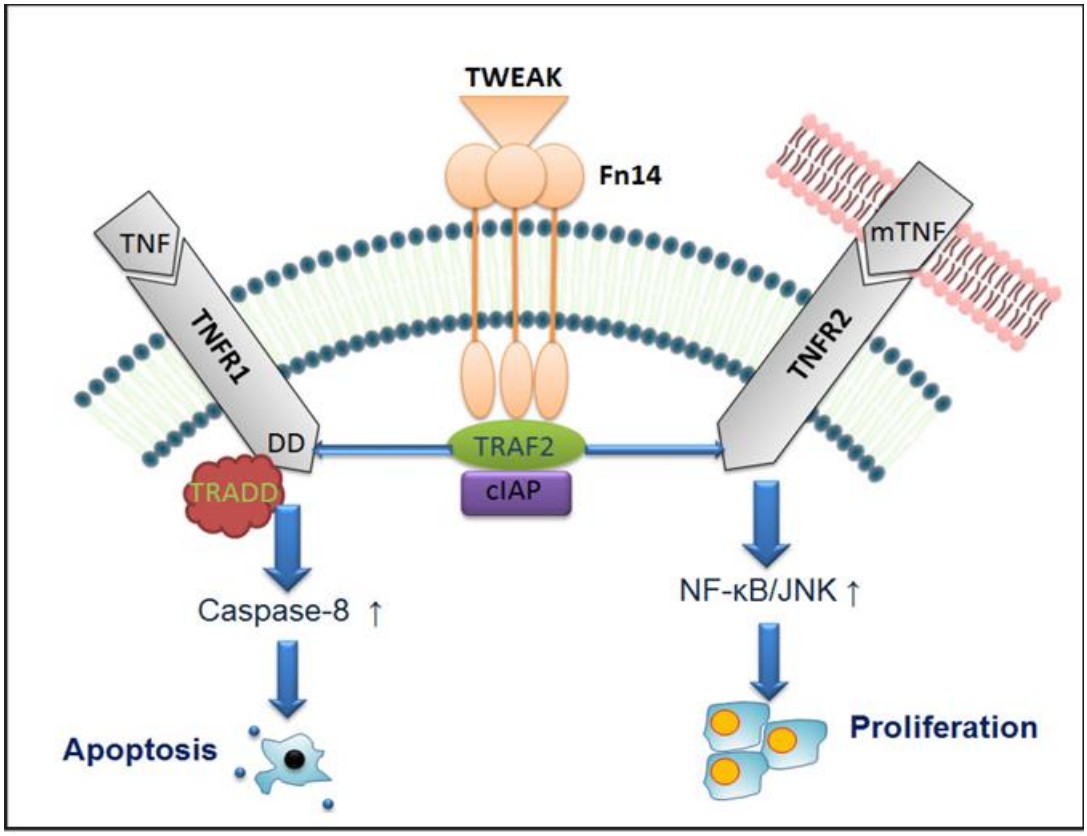
TWEAK (tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici), yapısal olarak ilişkili sitokinlerin bir üyesi olan TNFSA'nın bir parçasıdır (102). Tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, öncelikle lenfoid hücreler tarafından, biyolojik olarak aktif sitokin üretmek için parçalanan bir tip II transmembran proteini olarak yapılır (103). Tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, proliferasyon, migrasyon, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez ve inflamasyon dahil olmak üzere birçok hücresel aktiviteyi kontrol eden çok işlevli bir sitokindir (104). Tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, üç kısımda toplam 249 amino asit içeren bir glikoproteindir: C-terminal ekstraselüler bölge 206 amino asit, transmembran alan 25 ve N-terminal intraselüler bölge 18 amino asit içerir. Şimdiye kadar tanımlanan TNF reseptör süper aile (TNFRSA) üyeleri arasında en küçük reseptör, sadece 102 amino asit uzunluğunda olan Fn14'tür; bu, TWEAK bağlanma bölgesini içeren hücre dışı alanı (53 amino asit) ve sinyal iletimi için gerekli olan sitoplazmik kuyruk bölgesini (28 amino asit) içerir. TWEAK ve Fn14, TNF/TNFR süper aile üyeleri arasında birbirleri için tek ligand ve reseptördür (105). Tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, nükleer faktör-κB (NF-κB) yolu da dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarına bağlı olan yüksek oranda indüklenebilir bir hücre yüzeyi reseptörü olan Fn14'e bağlanarak etki eder (Şekil 4) (104).



Şekil 4. TWEAK/Fn14 ekseninin pluripotent kök hücreler üzerindeki etkilerine ilişkin diyagram. TWEAK, embriyonik kök hücreler (EKH'ler) veya mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) üzerindeki Fn14 reseptörüne bağlanarak farklılaşma üzerinde farklı etkilere yol açar. TWEAK, artmış NF-κB ve azalmış JAK-STAT1 sinyali yoluyla Th1 bağışıklığını, koroner damar oluşumunu veya kalp kası oluşumunu engellemek için EKH'ler üzerinde etkilidir. Bununla birlikte, TWEAK, NF-κB veya PI3K/Akt yoluyla MKH'nin mezenkimal soy hücrelerine farklılaşmasını teşvik eder. Miyoblast, kondrosit, preadiposit, fibroblast ve osteoblast dahil olmak üzere tüm soy hücreleri Fn14 eksprese eder ve TWEAK'a duyarlıdır. TWEAK uygulaması, mezenkimal soy hücrelerinin preadiposit hariç ilgili dokulara farklılaşmasını indükleyebilir. Akt, protein kinaz B; EKHs, embriyonik kök hücreler; Fn14, fbroblast büyüme faktörü-indüklenebilir 14; JAK, janus kinaz; miR, mikroRNA; MKHs, mezenkimal kök hücreler; NK, doğal öldürücü; NF-κB, aktive B hücrelerinin nükleer faktör kappa-ışık zinciri arttırıcısı; PI3K, fosfatidilinositol 3-kinaz; STAT1, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 1; Th1, T yardımcı 1; TWEAK, tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi (104).

Sitoplazmik sinyal yolları, tek bir TRAF bağlanma bölgesi içeren Fn14'ün sitoplazmik kuyruğunda başlar; TRAF1, TRAF2, TRAF3 ve TRAF5'in tümü bu motifle birleşebilir. Fn14 ile tetiklenen etki, Fn14 sitoplazmik kuyruğunda tam bir TRAF bağlanma motifi gerektirir. Ayrıca TRAF2, TNFR1 veya TNFR2'ye de bağlanabilir ve TNF-α tarafından uyarıldığında TRAF2'yi yanına alır, böylece aşağı akış sinyallerini indükler. Bununla birlikte, her iki reseptör de TRAF2 ile birleşmiş olsa da, TNFR1- ve TNFR2 ile indüklenen sinyaller genellikle hücre kaderinde farklıdır. TWEAK, hem TRAF2 hem de cIAP1'i (cellular inhibitor of apoptosis protein-1) işe almak için Fn14 ile birleşir. Bu, endojen cIAP1'in TRAF2'ye bağlandığını ve TRAF2 ile birleşerek dolaylı olarak Fn14 ile birleştiğini gösterir. Fn14 sinyali, cIAP1'e bağımlı bir şekilde cIAP1-TRAF2'nin lizozomal degradasyonunu indükler. Bu, cIAP1'in hızlı proteazomal

degradasyonuna neden olan IAP antagonistlerine benzemez. cIAP1'de, IAP tekrar bölgesi 1 alanının TRAF'a bağlı olduğu üç baculovirus IAP tekrar bölgesi vardır. TRAF2'de TRAF-N ve TRAF-C alanları vardır. Sarmal sarmallara sahip TRAF-N alanı cIAP1/2 ile birleşirken, TRAF-C alanı TNFR2 gibi TNF reseptörlerine bağlanma bölgesine sahiptir. TWEAK, cIAP1-TRAF2 kompleksini azaltarak TNF-α'ya duyarlı ölümsüzleştirilmiş ve minimal pasajlanmış tümör hücrelerine yol açarken, birincil hücreler dirençli kalır. Buna karşılık, cIAP1-TRAF2 kompleksinin aşırı ekspresyonu Fn14 sinyalini sınırlar ve tümör hücrelerini TWEAK tarafından indüklenen TNF-α duyarlılığından korur. Bu nedenle, TWEAK/Fn14 etkileşimi cIAP1-TRAF2'nin lizozomal degradasyonunu indükler ve bu da hücrelerdeki TNF reseptörlerinden kaynaklanan proliferasyon/ölüm sinyallerinin dengesini doğru bir şekilde etkileyebilir. TRAF1 ve TRAF2'nin başlangıçta cIAP1/2 ile ilişkili olduğu ve daha sonra TNFR2'nin sitoplazmik alanına bağlandığı tespit edilmiştir (Şekil 5) (105).



Şekil 5. Fn14-TRAF2-TNFR ekseninin diyagramı. TWEAK Fn14'e bağlanarak TRAF2-cIAP1 kompleksini Fn14 ile birleştirir. TRAF2 ayrıca TNFR ile de birleştirilebilir. TNFR1'in ölüm alanının aktivasyonu, TNF reseptörü ile ilişkili proteinin ölüm alanına (TRADD) bağlanmasını tetikler ve kaspaz 8'i aktive ederek apoptozu teşvik eder. Buna karşılık, TRAF2 TNFR2'ye bağlandığında, hücre proliferasyon sinyalleri NF-κB ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolakları aracılığıyla aktive edilir (105).

TWEAK-Fn14 ekseni normalde çeşitli fizyolojik süreçleri düzenler, özellikle de akut yaralanmayı takiben doku onarımında önemli ve faydalı bir rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca, son çalışmalar TWEAK-Fn14 ekseni sinyalizasyonunun kansere, kronik otoimmün hastalıklara ve akut iskemik inmeye katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Fn14-TRAF2-TNFR eksenindeki bazı konular belirsizliğini korumakta ve doğrulama için deneysel çalışmalar gerektirmektedir (9,32,105–107).

2.4.1. TWEAK/Fn14 Reseptörünün Kardiyolojik Hastalıklardaki Yeri

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) çoğu, kalp kası hücreleri olan kardiyomiyositlerin ölümü nedeniyle kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Bu da patolojik yeniden şekillenmeye yol açarak ek kardiyomiyosit kaybını tetikler ve nihayetinde yaşam kalitesinin düşmesine ve kalp yetmezliğinin kaçınılmaz hale gelmesine neden olur. Dolayısıyla, KVH'lerin çoğunu önlemenin en etkili yolu kardiyomiyosit kaybını önlemek gibi görünmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler tıbbın bir amacı da risk faktörlerinin izlenmesi ve hedeflenmesidir. Ancak tıptaki tüm bu ilerlemelere rağmen, kalp yetmezliği prevalansı son yıllarda artmıştır ve tüm dünyada sık görülen ölüm sebeplerinden biri olmaya devam etmiştir. Bu durum, bu tedavi rejiminin kalp yetmezliğindeki tüm patolojik mekanizmaları hedef almadığını göstermektedir. Yirmi yıl önce, kalp yetmezliği olan hastalarda TNF seviyelerinin arttığının gözlemlenmesi; enflamasyonu, KVH'lerle ilişkilendirmiştir. Bu arada, çok sayıda rapor, kalp yetmezliğinin ilerlemesinde inflamatuar sitokinlerin kardiyak hipertrofi, fibroz ve apoptoz süreçlerine katkıda bulunan temel rolünü ortaya koymuştur. Son zamanlarda, TNF dışındaki diğer TNFSA/TNFRSA üyeleri de kalp yetmezliğinin patofizyolojisine dahil edilmiştir (11,108,109).

Tümör nekrozis faktörü süper ailesinin TWEAK üyesi 1997 yılında keşfedilmiştir. Tümör nekrozis faktörü süper ailesinin diğer ligandları gibi TWEAK de öncelikle tip II transmembran reseptörü olarak sentezlenir ve daha sonra bir furin endoproteaz tarafından işlenerek çözünür sitokin sTWEAK'e dönüştürülür. Hücreler hem plazma membranına bağlı hem de sTWEAK'i birlikte eksprese edebilir. sTWEAK

düzeyini artıran ve azaltan durumlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 11) (110–116).

Tablo 11. sTWEAK düzeyini artıran ve azaltan durumlar (110–116).

sTWEAK düzeyini artıran durumlar	Miyokard infarktüsü SVO
sTWEAK düzeyini azaltan durumlar	Koroner arter hastalığı Karotis stenozu Kalp yetmezliği Abdominal aort anevrizması Hipertansiyon Diyabetes mellitus Kronik böbrek yetmezliği Periferik arter hastalığı

Bununla birlikte, membranlı TWEAK, nadiren tespit edilebilen (örneğin, monositlerde ve makrofajlarda) etkili bölünmesinden kaynaklanmaktadır. TWEAK ekspresyonu, tümör hücre hatları ve örnekleri de dahil olmak üzere çok çeşitli farklı doku ve hücrelerde rapor edilmiştir. TWEAK'in, alışılmadık küçük bir TNFRSF üyesi olan hücre yüzeyi reseptörü Fn14 aracılığıyla sinyal veren tek TNFSF olduğu bilinmektedir. Fn14, 1999 yılında murin NIH3T3 fibroblastlarında Fibroblast Büyüme Faktörü 1 (FGF1) indüklenebilir, erken yanıt geni olarak keşfedilmiştir. Ayrıca FGF2, Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün (VEGF) yanında tümör nekroz faktörü alfa (TNFa), İnterlökin-1beta (IL-1b), İnterferon gama (IFNg) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-b) gibi sitokinler dahil olmak üzere çok çeşitli diğer büyüme faktörleri tarafından indüklenir (108,117,118).

Ektodomaininde tek bir sisteince zengin alan içerirken, diğer TNF reseptörlerinin çoğunda bu karakteristik motifin iki ila altı kopyası bulunur. Fn14'ün sitoplazmik alanı, ölüm alanı içermeyen sadece 28 aminoasit kalıntısı içerir. Ölüm alanı bulunmayan diğer TNFRSA üyeleri, Fn14 ligand bağlandıktan sonra trimerize olarak sitoplazmik alanına TRAF ailesinin E3 ligaz/adaptör proteinlerini bağlar.

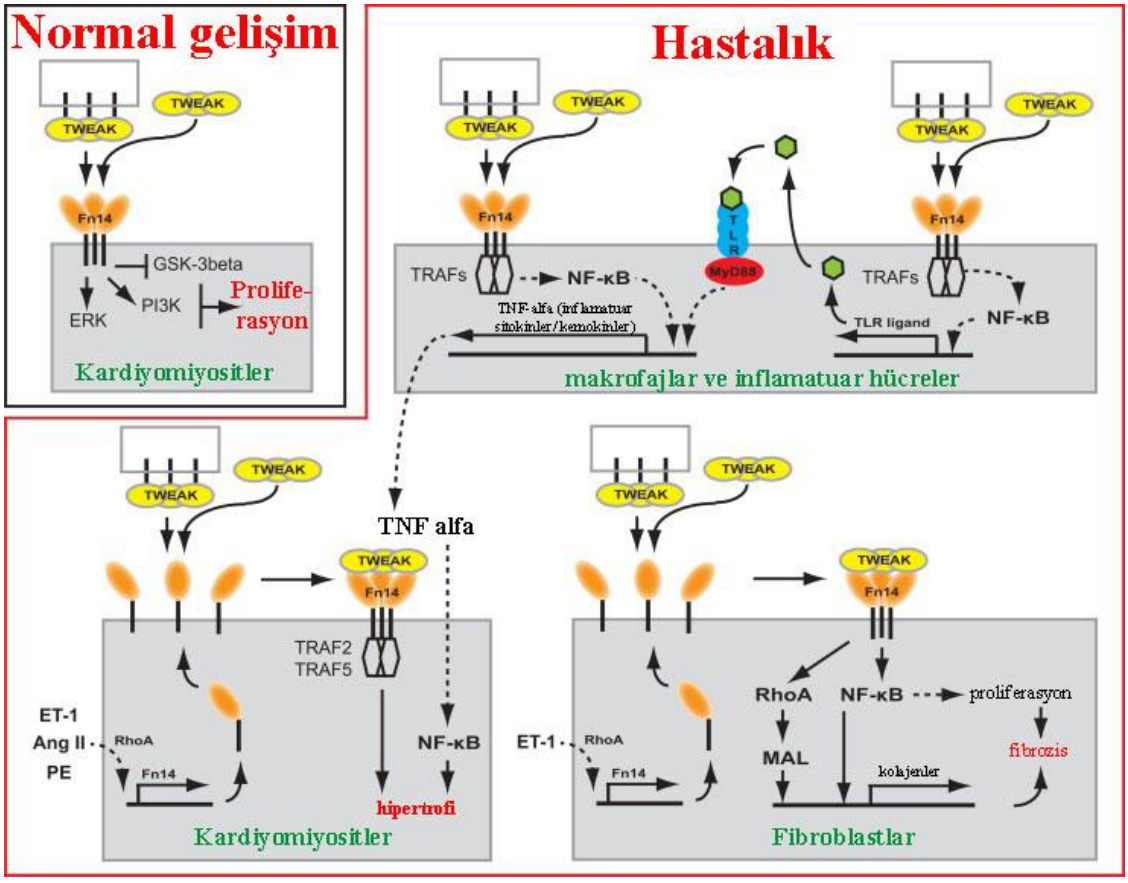
Tümör nekroz faktörü reseptör-ilişkili faktör ailesinin çeşitli üyelerinin (TRAF1, TRAF2, TRAF3 veTRAF5) Fn14'e bağlanabildiği gösterilmiştir (108,119–121).

TWEAK/Fn14 aksı neonatal kardiyomiyositlerin in vitro proliferasyonunu pozitif yönde düzenleyebilir ve erişkin kardiyomiyositlerde hücre döngüsüne yeniden girişi indükleyebilirken, normal kalp gelişimi ve kardiyomiyosit proliferasyonu için elzem değildir. Bu aksın erişkin kardiyomiyosit proliferasyonunu indüklemedeki potansiyeli, kardiyovasküler hastalıklar için gelecekteki terapötik yaklaşımlar açısından önemlidir.

TWEAK/Fn14 sinyali kardiyak hipertrofiyi ve kalp yetmezliğini teşvik etmektedir. TWEAK/Fn14 sinyali patolojik kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği için önemli bir risk faktörüdür. Tam uzunlukta TWEAK'ın (fl-TWEAK) farelerde transgenik olarak aşırı ekspresyonu, belirgin şekilde artmış kalp/vücut ağırlığı oranı ve ciddi kardiyak disfonksiyon ile karakterize dilate kardiyomiyopatiye yol açmıştır (108,109,119).

fl-TWEAK aşırı eksprese eden farelerden elde edilen kardiyomiyositler, belirgin hücresel uzama ile karakterize hücresel hipertrofi göstermiştir. Endojen Fn14'ün kardiyak hipertrofi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Fn14 delesyonu, pulmoner arter bantlaması ile indüklenen sağ ventrikül (RV) hipertrofisini hafifletmiştir.

İn vitro çalışmalar, TWEAK/Fn14 sinyalinin kardiyomiyosit hipertrofisini desteklediğini göstermiştir. Anjiyotensin II, Fenilefrin ve Endotelin-1 gibi hipertrofik agonistlerin Fn14 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. TWEAK/Fn14 sinyalinin olası hedefleri olan TRAF2 ve TRAF5'in de kardiyak hipertrofi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Şekil 6) (108,117–124).



Şekil 6. TWEAK/Fn14sinyalinin kardiyak gelişim, miyokardiyal yeniden şekillenme ve kalp yetmezliğindeki potansiyel rolünü gösteren şema (108). TWEAK: TNF-like weak inducer of apoptosis, ERK:extracellular signal-regulated kinase, PI3K:phosphatidylinositol 3-kinase, GSK-3 beta:glycogen synthase kinase-3beta, TRAF: TNF receptor associated factor, NFκB:Nuclear Factor kappa B, TNF: tumor necrosis factor, TLR:Toll like receptor, Fn14: Fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14, ET-1:Endothelin-1, AngII:Angiotensin II, PE:Phenylephrine, RhoA:Ras homolog gene family member A

Kardiyomiyosit-spesifik TRAF2 transgenik fareleri, zamana bağlı olarak kardiyak hipertrofi, sol ventrikül (LV) dilatasyonu, olumsuz LV yeniden yapılanması ve kalp fonksiyonunda önemli bir azalma geliştirmiştir. Ayrıca, TRAF5 eksikliği, transvers aort koarktasyonu sonrası basınç yüklenmesine yanıt olarak kardiyak hipertrofi ve kardiyak disfonksiyonu önemli ölçüde kötüleştirmiştir. Bu bulgular toplu olarak, TWEAK/Fn14 sinyal yolunun kardiyak hipertrofi gelişiminde ve sonuç olarak kalp yetmezliğinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (108).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran, yapılan muayene ve ekokardiyografi sonucu romatizmal kalp hastalığı (Romatizmal aort kapak yetersizliği, Romatizmal mitral kapak yetersizliği) ve romatizmal olmayan kalp hastalığı (Biküspit aortik kapağa bağlı aort yetersizliği, Mitral kapak prolapsusuna bağlı mitral yetersizliği, Fizyolojik mitral kapak yetersizliği) tanısı konan çocuk hastalar çalışma grubuna alınırken, sağlık çocuklar kontrol grubuna alındı.

Romatizmal kalp hastalığı tanısı için Amerikan Kalp Cemiyeti'nin ve Dünya Kalp Federasyonunun konu ile ilgili yayınladığı son kılavuzlar kullanıldı (3,64,101,125,126). Akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastaların tümü kronik dönemlerinde çalışmaya dahil edildiler.

Kapak patolojilerine ilişkin tanımlamalar aşağıdaki gibidir.

Patolojik mitral yetersizliği (3,64)

- En az iki kesitte görülmesi
- En az bir görünümde jet uzunluğu ≥2 cm olması
- Tepe hızı >3 m/s olması
- En az bir zarfta pansistolik jet olması

Patolojik aort yetersizliği (3,64)

- En az iki görünümde gözlemlenmesi
- En az bir görünümde gözlemlendiğinde, aort yetersizliği jet uzunluğu ≥ 1,0 cm olması
- Erken diyastolde hız ≥ 3,0 m/s olması
- En az bir zarfta pandiyastolik jet olması

Biküspit aortik yetersizlik (101)

- Transtorasik kısa eksen görüntülemede herhangi iki kuspın yapışık olması.
- En az bir görünümde aort yetersizliğinin görülmesi

Mitral kapak prolapsusu (125)

- Mitral kapağın transtorasik uzun eksen görünümünde mitral anulus düzleminin ≥ 2 mm yukarısında bir veya her iki mitral kapakçığın sistolik yer değiştirmesi.
- Geç sistolik bir zarf alınması.

Amerikan Kalp Derneği'nin (3) patolojik mitral yetersizliği için önerdiği kriterlerin tümünün bulunmadığı mitral yetersizliği varlığı fizyolojik mitral yetersizliği olarak tanımlandı.

Kontrol grubuna üfürüm veya nonspesifik göğüs ağrısı gibi nedenlerle Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvurup fizik muayene, elektrokardiyografi ve ekokardiyografide kardiyak patoloji saptanmayan, hikayesinde ARA ile uyumlu hastalık hikayesi bulunmayan, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından çalışma grubu hastaları ile benzer çocuk hastalar alındı. Herhangi bir kronik hastalığı olan, eşlik eden başka hemodinamik olarak önemli konjenital ve/veya edinsel kalp hastalığı olan veya başvuru anında yapılan muayene ve tetkiklerinde patolojik bulgu saptanan bireyler kontrol grubuna alınmadı.

Hastalar kapak lezyonlarına göre aşağıdaki şekilde gruplandırıldı.

- Aort kapak patolojisi
  - Grup 1:
    - Romatizmal aort yetersizliği (Öncesinde ilk atak ARA tanısı konulmuş)
    - Borderline romatizmal aort yetersizliği (Öncesinde ilk atak ARA hikayesi olmayan)

- Grup 2:
  - Biküspit aortik kapak+aort yetersizliği (hafif aort darlığı olsun veya olmasın)
- Mitral kapak patolojisi

- Grup 3:
  - Romatizmal mitral yetersizliği (Öncesinde ilk atak ARA tanısı konulmuş)
  - Borderline romatizmal mitral yetersizliği (Öncesinde ilk atak ARA hikayesi olmayan)

- Grup 4:
  - Fizyolojik Mitral yetersizliği

- Grup 5:
  - Mitral kapak prolapsusu+mitral yetersizliği
- Grup 6: Kontrol grubu (Her iki kapak patolojisi için)

Her hastaların ve kontrol grubana alınan çocukların ailelerinden ve anlayabilecek düzeydeki çocuklardan gönüllü bilgilendirme onamı alındı.

3.1. Hastaların Çalışma Grubuna Dahil Olma Kriterleri

1. 0-18 yaş arası kesin veya borderline romatizmal aort veya mitral kapak yetersizliği tanısı almış olmak
2. 0-18 yaş arası biküspit aortik kapak+aort yetersizliği tanısı almış olmak
3. 0-18 yaş arası mitral kapak prolapsuslu +mitral yetersizliği tanısı almış olmak
4. 0-18 yaş arası fizyolojik mitral kapak yetersizliği tanısı almış olmak
5. Mitral kapak yetersizliği ve aort kapak yetersizliği yapacak kardiyovasküler (romatizmal kalp hastalığı, biküspit aortik kapak, mitral kapak prolapsusu ve fizyolojik mitral kapak yetersizliği hariç), renal, sistemik, kronik inflamatuar hastalık tanısı almamak.

3.2. Hastaların Çalışma Grubuna Alınmama Kriterleri

1. 18 yaş üzeri olmak
2. Mitral kapak yetersizliği ve aort kapak yetersizliği yapacak kardiyovasküler (romatizmal kalp hastalığı, biküspit aortik kapak, mitral kapak prolapsusu ve fizyolojik mitral kapak yetersizliği hariç), renal, sistemik, kronik inflamatuar hastalık tanısı almak.
3. Serum örneğinin alındığı dönemde Akut romatizmal ateş tanısı almak (akut faz reaktanlarının pozitif olması).

Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından rutin olarak istenen biyokimya tetkikleri için alınan kan örnekleri pıhtılaşma işlemi 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildi. Daha sonra +4°C'de, 4000 rpm' de 15 dk santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80˚C'de analiz işleminin yapılacağı güne kadar bekletildi.

Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NFκB düzeyleri ELISA yöntemiyle, "Human Tweak ELISA Kit" (Cat No: 201-12-1821, Sunred, China), Human Fn14 ELISA Kit" (Cat No: 201-12-8006, Sunred, China), Human TRAF2 ELISA Kit" (Cat No: 201-12-5297, Sunred, China) ve Human NF-kB ELISA Kit" (Cat No: 201-12-7254, Sunred, China) kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü.

Ölçüm sırasında uygulanan basamaklar özetle şöyledir: İnsan TWEAK, Fn14, NFκB ve TRAF2'a karşı geliştirilen spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanmış olan 96 kuyucuktan meydana gelen mikroplate'lere serum ve seri dilüsyon yapılarak azalan konsantrasyonlarla hazırlanan standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan TWEAK, Fn14, NFκB ve TRAF2 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı.

TWEAK, Fn14, NFκB ve TRAF2 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki TWEAK, Fn14, NFκB ve TRAF2 konsantrasyonları ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki TWEAK, Fn14, NFκB ve TRAF2 konsantrasyonları hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Versiyon 20) istatistik paket programına girildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler ile (KolmogorovSmirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken, sayı, yüzde, ortanca, minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler, iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

Araştırma Yöntemi

Araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan çocuklar 18 yaş altında olmaları sebebiyle bilgilendirilmiş gönüllü olur formu anne/babalarına okutulduktan sonra imzalatılmıştır. Araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonundan 01.06.2023 tarih ve 4 no'lu oturumunun 56 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra düzenlenmiştir. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TTU-2024-13796).

4. BULGULAR

Grup 1'e 40 hasta, Grup 2'ye 30 hasta ve Grup 6'ya (kontrol grubu) 25 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların ortanca yaşları Grup 1'de 14 yıl (aralık 7-17 yıl), Grup 2 'de 13 yıl (aralık 5-17 yıl) ve Grup 6'da 12 yıl (aralık 5-17 yıl) olup, Erkek/Kız oranları sırasıyla 0,74:1, 2,75:1 ve 1,1:1 idi.

Grup 3'e 52 hasta, Grup 4'e 35 hasta ve Grup 5'e 32 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşları Grup 3'de 15 yıl (aralık 7-18 yıl), Grup 4'de 11 yıl (aralık 6-17 yıl), Grup 5'de 11,5 yıl (aralık 6-17 yıl) olup, Erkek/Kız oranı sırasıyla 1,36:1, 1,18:1 ve 0,18:1 idi.

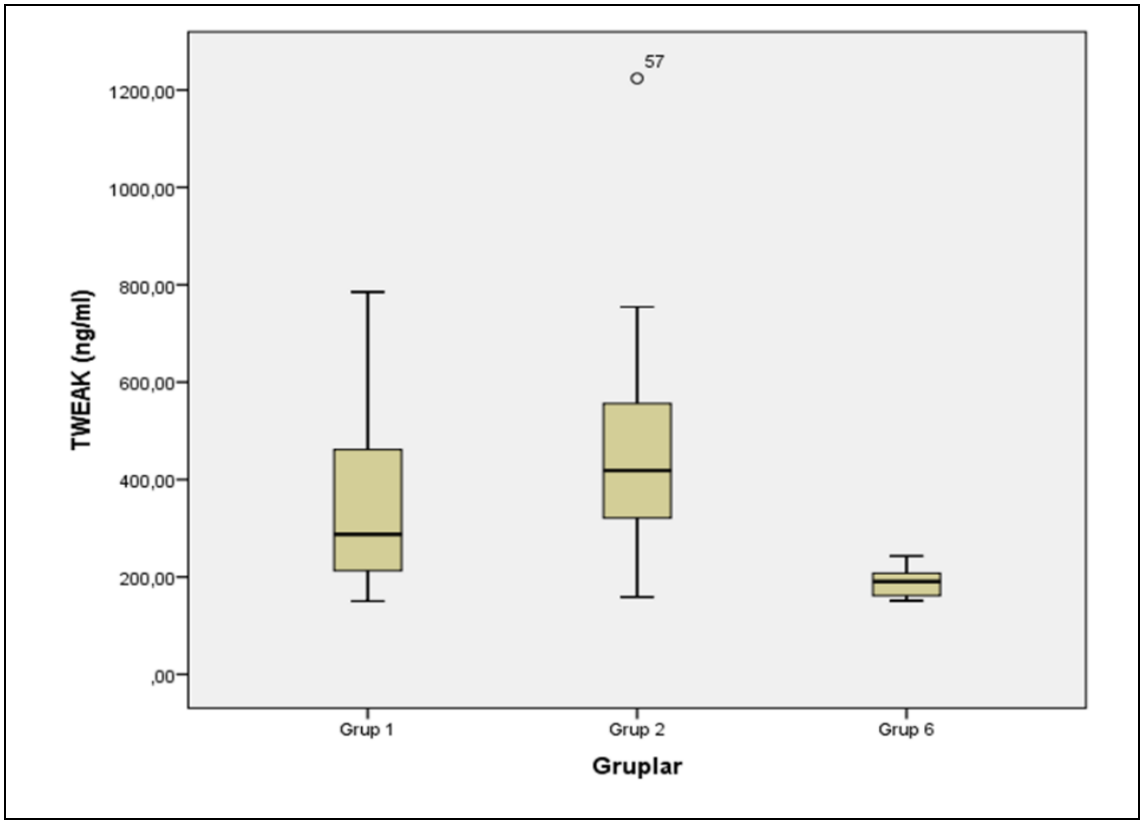
Aort kapak yetersizliği bulunan hastalara ait ortanca TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NF-κB değerleri ve karşılaştırılma sonuçları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Aort kapak yetersizliği bulunan hastalara ait TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NF-κB ortanca değerlerinin karşılaştırılması

	TWEAK (ng/ml)	**Fn14 (ng/ml)**	**TRAF2 (pg/ml)**	**NF-κB (ng/ml)**
	Ortanca (min.-max.)			
Grup 1 (RAY)	287,7350 (150,16- 785,39)	3,24 (2,00- 7,80)	892,15 (390,75- 1572,36)	3,12 (1,87- 6,53)
Grup 2 (BAY)	418,3750 (158,59- 1223,81)	4,64 (2,64- 9,74)	1086,56 (552,38- 1987,32)	5,11 (3,90- 11,87)
Grup 3 (Kontrol)	190,65 (151,23- 243,12)	1,78 (1,07- 2,50)	283,36 (214,04- 568,71)	1,32 (0,78- 2,25)
	p			
Grup 1-2	0,010	0,000	0,013	0,000
Grup 1-3	0,000	0,000	0,000	0,000
Grup 2-3	0,000	0,000	0,000	0,000

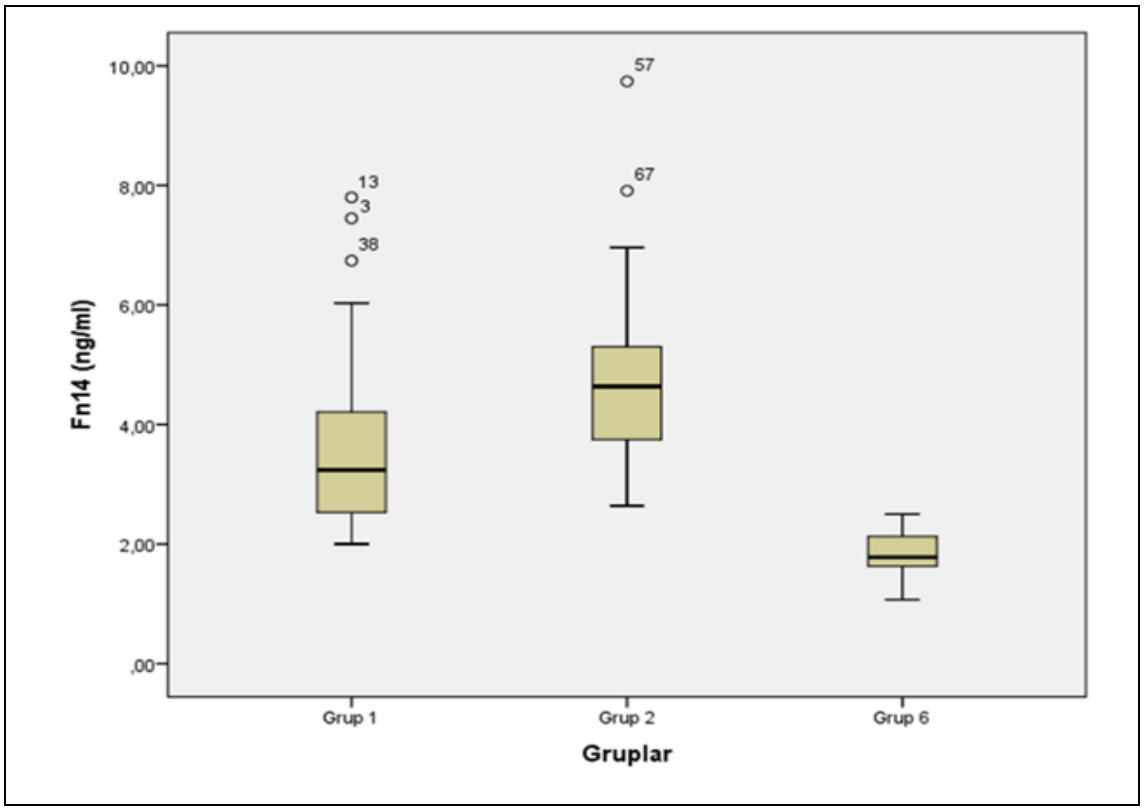
TWEAK: Tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, Fn14: indüklenebilir fibroblast büyüme faktörü- 14 TRAF2: Tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili faktör 2 NF-κB: Nükleeer faktör kappa B, min: Minimum, max: Maksimum, RAY: Romatizmal aort yetersizliği, BAY: Biküspit aort yetersizliği

Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun TWEAK düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 7'de gösterilmiştir.



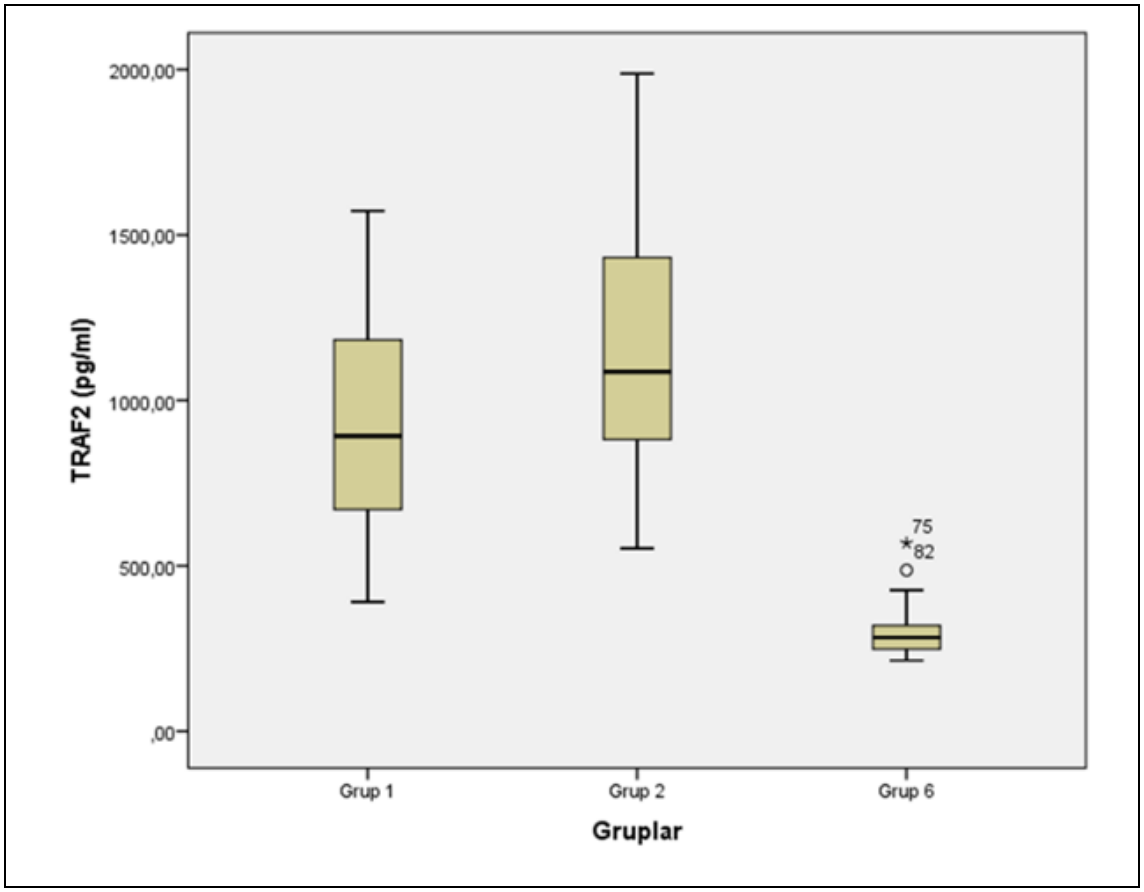
Şekil 7. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun TWEAK düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun Fn14 düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 8'de gösterilmiştir.



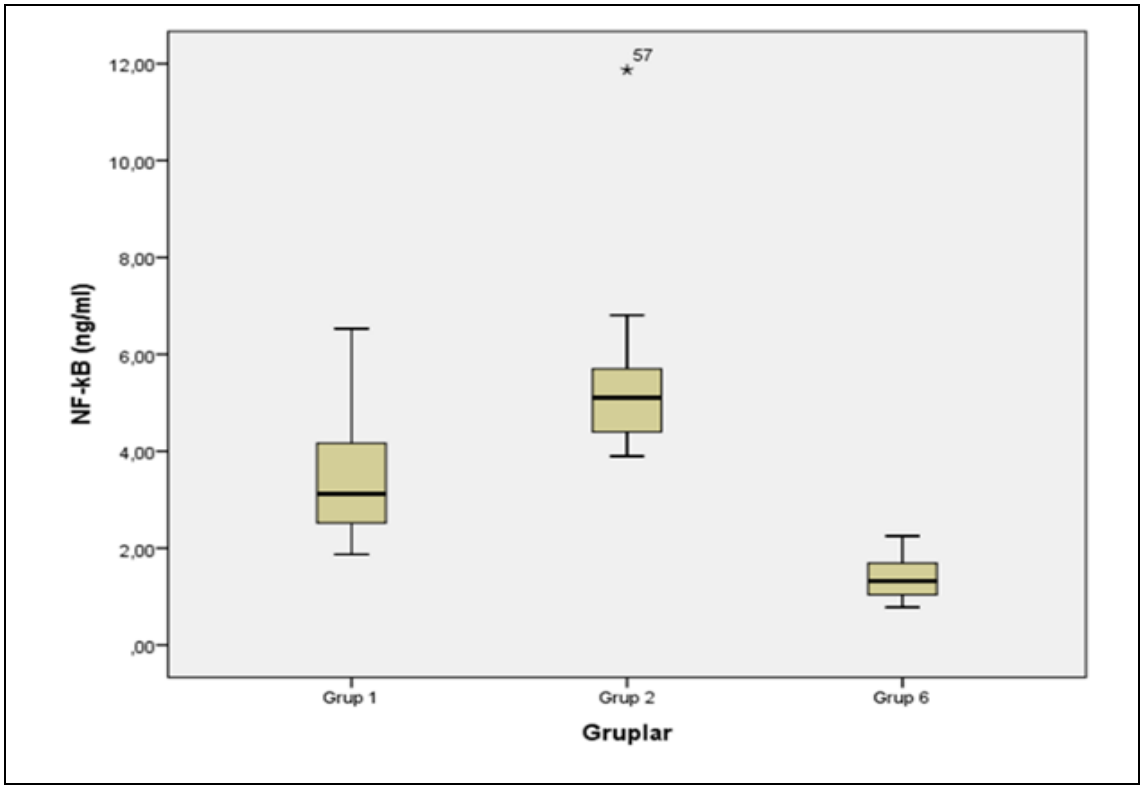
Şekil 8. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun Fn14 düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun TRAF2 düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun TRAF2 düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun NF-κB düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Aort kapak patolojileri ve kontrol grubunun NF-κB düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Aort kapak patolojilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında;

TWEAK düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

Fn14 düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

TRAF2 düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

NF-κB düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

Aort kapak patolojilerinin birbirleri ile karşılaştırılmasında;

TWEAK düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,010).

Fn14 düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

TRAF2 düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,013).

NF-κB düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

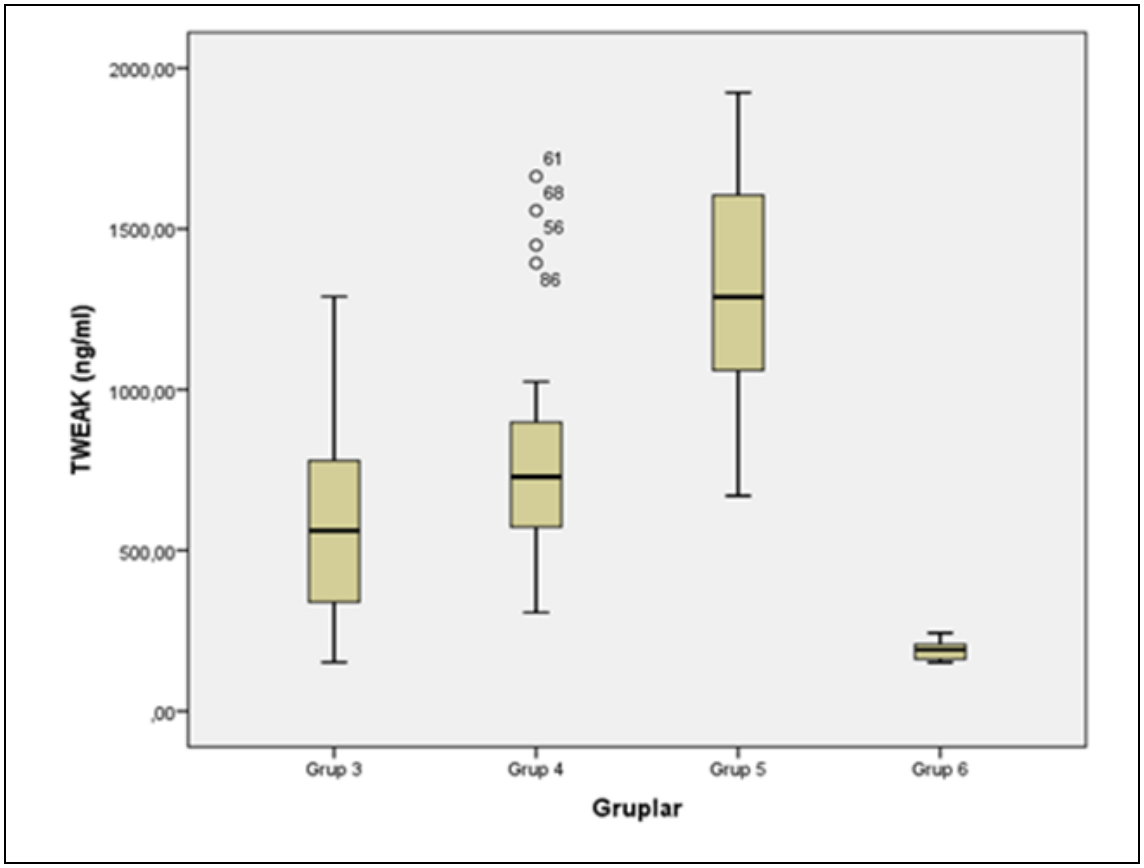
Mitral kapak yetersizliği bulunan hastalara ait ortanca TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NF-κB değerleri ve karşılaştırılma sonuçları Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Mitral kapak yetersizliği bulunan hastalara ait TWEAK, Fn14, TRAF2 ve NF-Kb ortanca değerlerinin karşılaştırılması

	TWEAK	**Fn14**	**TRAF2**	**NF-κB**
	Ortanca (min.-max.)			
Grup 1 (RMY)	561,48 (152,36- 1289,65)	5,24 (3,16- 8,63)	492,54 (276,45- 1175,02)	2,92 (0,98- 6,54)
Grup 2 (FMY)	728,70 (306,99- 1663,27)	6,03 (3,72- 11,45)	707,38 (400,00- 1647,32)	5,61 (3,69-9,45)
Grup 3 (MVP)	1288,48 (669,65-1923,68)	8,93 (5,23-12,62)	966,76 (325,28-1786,94)	7,60 (6,36-12,89)
Grup 4 (Kontrol)	190,65 (151,23- 243,12)	1,78 (1,07- 2,50)	283,36 (214,04- 568,71)	1,32 (0,78- 2,25)
	p			
Grup 1-2	0,004	0,001	0,000	0,000
Grup 1-3	0,000	0,000	0,000	0,000
Grup 1-4	0,000	0,000	0,003	0,000
Grup 2-3	0,000	0,000	0,000	0,000
Grup 2-4	0,000	0,000	0,000	0,000
Grup 3-4	0,000	0,000	0,000	0,000

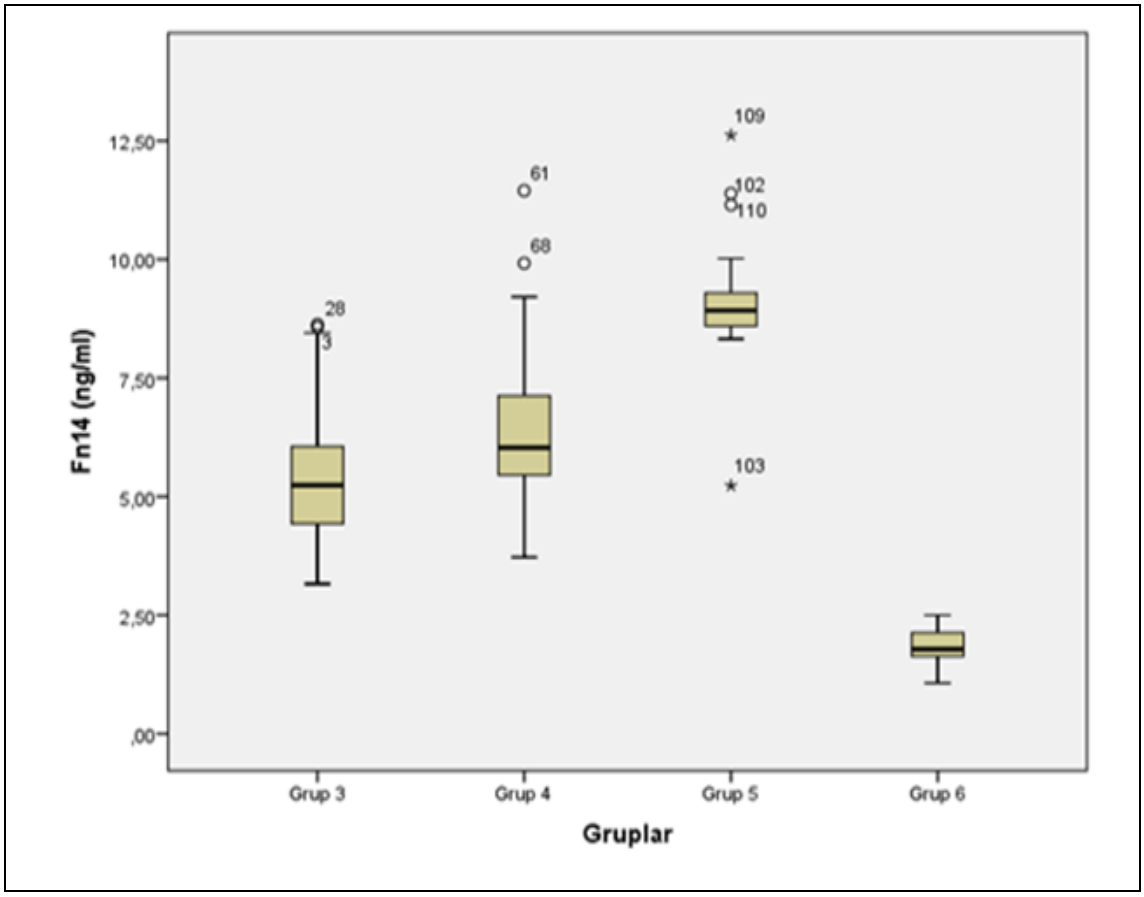
TWEAK: Tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyici, Fn14: indüklenebilir fibroblast büyüme faktörü- 14 TRAF2: Tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili faktör 2 NF-κB: Nükleeer faktör kappa B, min: Minimum, max: Maksimum, RAY: Romatizmal aort yetersizliği, BAY: Biküspit aort yetersizliği

Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun TWEAK düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 11'de gösterilmiştir.



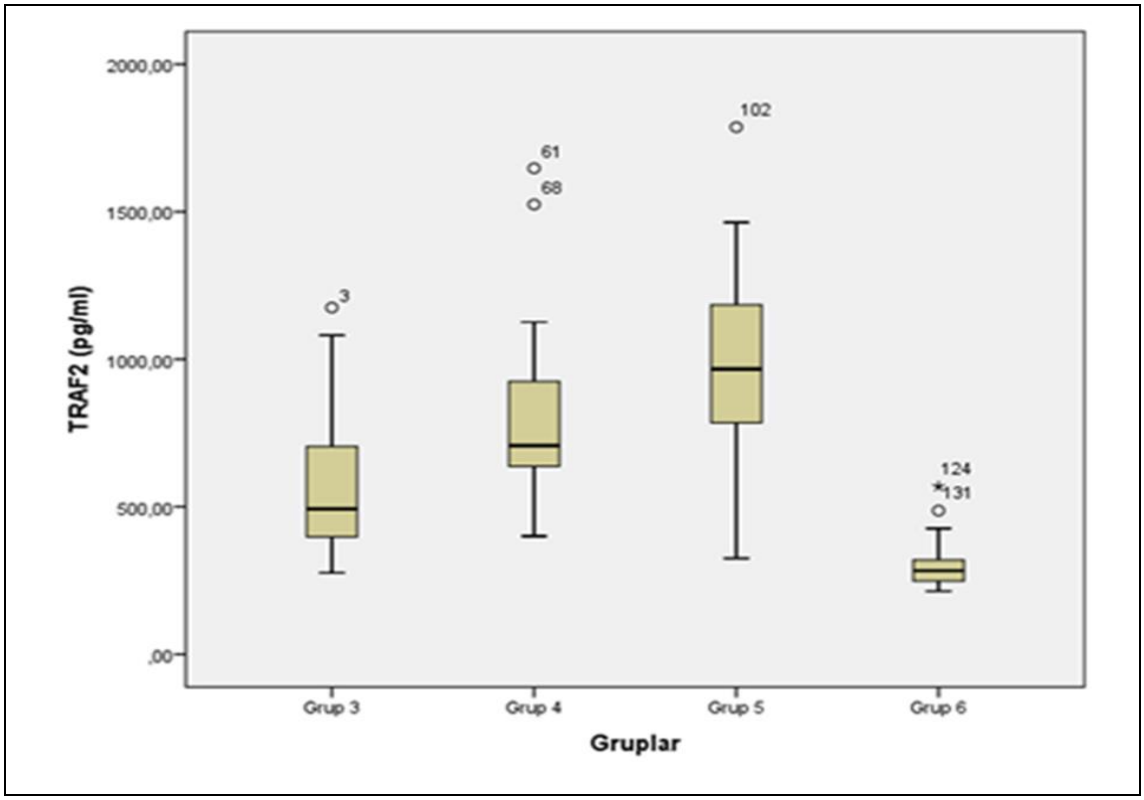
Şekil 11. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun TWEAK düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun Fn14 düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 12'de gösterilmiştir.



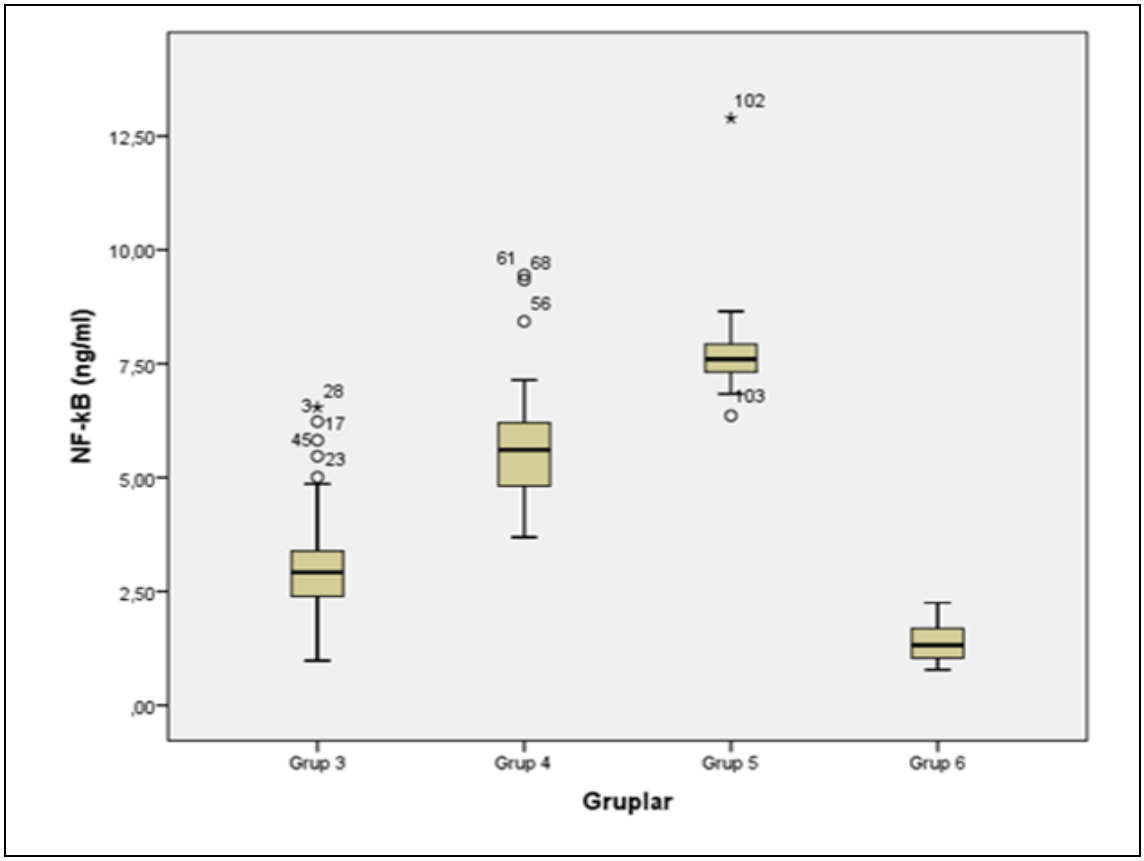
Şekil 12. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun Fn14 düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun TRAF2 düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun TRAF2 düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun NF-κB düzeylerine ait Box-Plot grafiği Şekil 14'de gösterilmiştir.



Şekil 14. Mitral kapak patolojileri ve kontrol grubunun NF-κB düzeylerine ait Box-Plot grafiği

Mitral kapak patolojilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında; TWEAK düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000, p=0,000).

Fn14 düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000, p=0,000).

TRAF2 düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,003, p=0,000, p=0,000).

NF-κB düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000, p=0,000).

Mitral kapak patolojilerinin birbirleri ile karşılaştırılmasında;

TWEAK düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,004).

Fn14 düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,001).

TRAF2 düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

NF-κB düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

TWEAK düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

Fn14 düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

TRAF2 düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

NF-κB düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş/Romatizmal kalp hastalığı, GABHS enfeksiyonu tarafından tetiklenen, hümoral veya hücresel reaksiyon veya her ikisini içeren bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanmaktadır (4).

A grubu beta hemolitik streptokok yıkım ürünleri ve antijenlerine karşı antikorlar oluşmaktadır. Bu antikorlar konakdaki bazı dokularla (kalp, beyin, eklem) moleküler benzerlik göstermesi nedeni ile çapraz reaksiyona girmektedir. Bağışıklık tepkisine bağlı oluşan bu çapraz reaksiyon sitokin yapımına yol açmakta, endotelyal kapak yüzeyine bağlanan antikorlar zedelenmeye, inflamatuar hücrelerin infiltrasyonuna, vasküler adezyon moleküllerinin uyarılarak T hücre ve makrofaj infiltrasyonunun sürmesine neden olmaktadır. Sonuçta bu çapraz reaktif antikorların endotel yüzeyine bağlanabilmeleri inflamasyonun artmasına, subendotelyal yapı ve proteinlerin açığa çıkmasına, zedelenmenin daha da artmasına ve kapak fibrozisine neden olmaktadır. Hem kapaklarda hem de miyokardda zamanla gelişen fibroziste TGF β-1'in de dahil olduğu profibrotik ve proinflamatuar genlerin transkripsiyonel aktivitesinin artması sonucu fibroblastların çoğalmasının artması ve patolojik ekstraselüler matris bileşenleri oluşturması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (127). Romatizmal atakların yinelenmesi kapaklardaki skar oluşumunu arttırır. İlk kardit atağından sonra kapaktaki skarlaşma sonucu neovaskülarizasyon hastalığın devam etmesine yol açar. Zamanla kapaklar kalınlaşır ve fizyolojik işlevlerini sürdüremeyecek duruma gelene kadar uç kısımlarda fibrin birikir (128). Romatizmal kalp hastalığındaki patolojik değişiklikler ağırlıklı olarak kapak komissürlerini, yaprakçık çıkıntılarını ve korda tendinealarını etkileyerek tekrarlayan kapakçık skarlaşmasıyla birlikte komissüral füzyona ve kordal kısalmaya yol açar (129). Tekrarlayan ataklar ve transvalvüler basınç gradyanlarına maruz kalma TGF-β1 sinyallemesini şiddetlendirir ve bu da her defasında fibro-inflamatuar yanıtı başlatır ve sürdürür. Fibro-inflamatuar yanıt farklı yolaklar üzerinden ilerleyerek fibrotik süreci devam ettirir (127).

Xian ve Zeng'in (130) romatizmal kalp hastalıklarının patogenezinde rol oynayan sinyal yolları üzerine yazdıkları derlemede patogenezde rol oynayan altı ana sinyal yolunu incelemişlerdir.

RhoA/ROCK (Ras homolog gen ailesi, üye A/ Rho-ilişkili protein kinaz) sinyal yolunun TNF-α ve interferon-gama (IFN-γ) gibi sitokinlerin etkisiyle ekstrasellüler matriksin (ECM) yeniden şekillenmesini düzenlediği. TNF-α ve IFN-γ, RhoA/ROCK sinyal yolunu aktive ederek ECM bileşeni olan tenascin-C'nin (TN-C) ekspresyonunu artırdığı ve bunun da RKH'de valvüler hasara katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.

AKT/S6K (Protein kinaz B/Ribozomal protein S6 kinaz) sinyal yolunun TGF-β1 tarafından indüklenen fibroblastların α-düz kas aktini (α-SMA) ekspresyonunu artırarak atriyal fibrozise yol açtığı ve bu sürecin RKH'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür.

Sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) sinyal yolunun T yardımcı hücre 17 (Th17) hücrelerinin farklılaşmasını ve ilgili sitokinlerin salınımını düzenlediği, STAT3'ün fosforilasyonu, Th17 hücrelerinin aktivasyonunu artırarak inflamatuar yanıtı şiddetlendirdiği ve valvüler hasarı tetiklediği öne sürülmüştür.

TGF-β1/Smad sinyal yolunun Endotel-mezenkimal geçişi (EMT) teşvik ederek valvüler fibrozise katkıda bulunduğu ve bu yolun aktivasyonu, valvüler lezyonların oluşumunda kritik bir faktör olduğu belirtilmiştir.

Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) sinyal yolunun ECM proteinlerinin ekspresyonunu ve hücresel proliferasyonu düzenleyerek inflamasyon ve fibrozis süreçlerine etki ettiği ve MAPK yolunun aktivasyonu, valvüler dokularda inflamatuar yanıtı artırdığı gösterilmiştir.

Wnt (Wingless-related integration site) sinyal yolunun EMT'yi ve fibroblast aktivasyonunu düzenleyerek valvüler fibrozise katkıda bulunduğu ve Wnt yolunun düzensizliğinin, RKH'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Akut romatizmal ateş en sık mitral kapağı etkiler. İkinci sıklıkta aort kapağı ve seyrek olarak da triküspit ve pulmoner kapaklar etkilenebilir. Başka aort ve mitral kapak patolojileri de aort yetersizliği ile sonuçlanabilir. Ekokardiyografi alanında meydana gelen gelişmeler kalbin daha detaylı incelenmesine olanak vermektedir. Ancak renkli Doppler inceleme alanında meydana gelen gelişmeler sağlıklı çocukların bir kısmında klinik hiçbir sebep yokken fizyolojik özelliklerde mitral (%30) ve aort (%10) yetersizliği saptanabildiğini göstermiştir (64,131–134).

Halen bireyin geçmişte ARA geçirip geçirmediğini gösterecek bir analiz elimizde mevcut değildir. Buna karşın tesadüfen yakalanan aort ve mitral kapak yetersizliklerinin RKH'na bağlı olup olmadığını değerlendirmekte Dünya kalp federasyonu tarafından belirlenen morfolojik kriterler yol göstericidir. Bu morfolojik kriterler yanında kapaktaki yetersizliği romatizmal olmayan kapak yetersizliğinden ayırt etmeye yarayan biyokimyasal bir marker henüz daha mevcut değildir. Bu konu ile ilgili olarak yapılmış tek çalışmada (135) serum endokan düzeylerinin romatizmal etyolojiyi non-romatizmal etyolojiden ayırt etmede faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Aort kapağında romatizmal kapak hastalığına bağlı yetersizlik haricinde BAK, doğumsal aort kapak patolojileri ve EE'e bağlı olarak ta aort kapak yetersizliği gelişebilir (136–139).

Bu kapak patolojilerinden biri olan BAK'ın kesin nedeninin tam olarak bilinmemesine rağmen, embriyonik gelişim sırasında kapak füzyonunun tamamlanamamasına bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (140). Nöral krest hücrelerinin göç etme yeteneğindeki anormalliklerin hem kapak hem de aort patolojilerinin ortaya çıktığı ortak bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür. BAK'lı hastaların çoğunda genetik bir varyant bulunmasa da, bazı kalıtsal torasik aort hastalıkları yüksek oranda görülmektedir. Bunlar arasında Loeys-Dietz sendromu (TGFBT1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, TGFB3 mutasyonları) ve NOTCH1, ACTA2, MAT2A, SMAD6 ve LOX genlerini içeren diğer varyantlar yer almaktadır (101). BAK erkeklerde kadınlara göre üç ila dört kat daha yaygın olarak görülmektedir (141,142). Çalışmamızda da erkek kız oranı 2,75:1 olarak erkekler lehine yüksek idi.

Biküspit aortik kapak, aort yetersizliği (%13-30), aort darlığı (AD) (%12-37) ve karma kapak hastalığı (hem AD hem de AR) ile ortaya çıkabilir ve hastayı aort genişlemesi (%20-50) veya enfektif endokardit (%2-5) gibi çeşitli klinik sekellere yatkın hale getirir (143–145).

Biküspit kapakların açılımı simetrik özellikte olmadığı zaman AD ve AY gelişme riski artmıştır (136). Yine stenotik kapaktan geçen anormal kan akımı nedeniyle aort duvarında meydana gelen mekanik stres zamanla aort dilatasyonuna sebep olabilir (146). Aort kökü ve çıkan aorta dilatasyonu zamanla aort diseksiyonu riskini artırabilir (147). Aortopati ve anevrizma gelişimi süreçlerinde histolojik olarak elastik lif fragmentasyonu, düz kas hücre kaybı ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonunda artışın gözlendiği belirtilmiştir (148). Asimetrik hareket ve daha yüksek komissüral yükseklik, kapak boyunca kayma stresini artırır ve erken yaştan itibaren hızlanmış bir kalsifikasyon sürecine yol açar. Kapak yapısının biküspit olmasının triküspit kapak yapısına göre erken dönemde kalsifikasyon ve fibrotik değişikliklerin daha yaygın görülmesine sebep olduğu gösterilmiştir (149,150). Valvüler kalsifikasyon riskinin artmasında NOTCH1 mutasyonlarının BAK ile ilişkili olduğu bulunmuştur (151).

Farklı yaşlardaki BAK'lı bireylerde, mesela küçük yaştaki bir çocukta neden şiddetli BAK disfonksiyonu geliştiği (152), orta düzeyde BAK disfonksiyonu olan bir yetişkinde aort diseksiyonu geliştiği (153) ve yine sağlıklı yetişkin bir bireyde tesadüfen saptanan minimal disfonksiyonlu bir BAK'ın gelişmesinin (154) nedeni temel olarak bilinmemektedir. BAK'a ve komplikasyonlarına yol açan henüz daha tespit edilmemiş, karmaşık genetik ve çevresel patojenik faktörlerin rol oynadığı açıktır.

Mitral kapakta romatizmal mitral kapak yetersizliğinden başka konjenital mitral kapak anomalilerine bağlı yetersizlik (Atriyoventriküler septal defekte, paraşüt mitral kapak v.b.), EE' e bağlı kapak yetersizliği, mitral kapak prolapsusuna bağlı yetersizlik ve genellikle asemptomatik, normal mitral kapak anatomisine sahip bireylerde görülen fizyolojik özellikte kapak yetersizliği de görülebilir.

Bu kapak patolojilerinden biri olan MKP'da mitral yaprakçıklardan birinin veya her ikisinin sol atriyuma doğru sarkması söz konusudur. Kızlarda erkeklere oranla daha sık olarak görülmektedir. Çalışmamızda da erkek kız oranı 0,2:1 olarak kızlar lehine yüksek idi.

Mitral kapak prolapsusu, mitral kapak yapısında belirgin histopatolojik değişikliklerle karakterizedir. Bu değişikliklerin başında, kapak yaprakçıklarının spongiosa tabakasında belirgin bir genişleme ve fibrosa tabakasında incelme veya kaybolma gelir. Özellikle, spongiosa tabakasındaki miksomatöz dejenerasyon, mukopolisakkarit birikimiyle ve kollajen ve elastin liflerinin parçalanması ile ilişkilidir. Bu durum kapak yaprakçıklarının kalınlaşmasına ve esnekliğinin azalmasına neden olur (155–157). Doğuştan kapak malformasyonları, ekstraselüler matriks genlerindeki patojenik varyantlar gibi genetik anormallikler nedeniyle de oluşabilir (158,159). Ayrıca miksomatoz kapaklar, inflamatuar bir mikro çevre ile uyumlu olarak artmış proinflamatuar makrofajları ve yeniden şekillenmiş, immünojenik ECM'in artmış bir katılımını da gösterebilir (160). Bu bulgular makrofajların miksomatoz kapakçık hastalığının başlamasında ve ilerlemesinde rol oynadığını düşündürmektedir. MKP'de kapak yaprakçıklarının atriyal yüzeyinde ve korda tendinealarn çevresinde fibrotik doku birikimi gözlemlenmiştir. Bu fibrotik değişiklikler, kapak yaprakçıklarının hareketliliğini kısıtlayarak prolapsusa katkıda bulunur (156). Yine MKP'li hastaların sol ventrikülünde interstisyel ve yer değiştirme fibrozisi gibi histopatolojik değişiklikler bildirilmiştir. MKP'de gözlenen fibrozisin, prolabe kapak yaprakçıklarının kordatendinalar üzerindeki gerilimi artırması ve bu durumun papiller kaslar ile sol ventrikül duvarında mekanik strese yol açması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu mekanik stres, inflamatuar yanıtları tetikleyerek fibrozis oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu fibrotik değişiklikler, kapak yetersizliği, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm riskini artırabilir (161).

Mitral kapak prolapsusuna (MKP) bağlı mitral kapak yetersizliği, kapak yaprakçıklarının düzgün kapanamaması sonucu kanın sol atriyuma geri kaçmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum, zamanla sol atriyum ve sol ventrikül üzerinde hacim yükü oluşturarak kardiyak yeniden şekillenmeye (remodeling) yol açabilir. Kronik mitral yetersizliği, sol ventrikül dilatasyonu, pulmoner hipertansiyon ve atriyal

fibrilasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (162). Sol atriyum genişledikçe atriyal fibrilasyon riski artar ve bu durum kardiyoembolik inme riskini artırır (163,164). Mitral kapak prolapsusu, endokardit gelişimi için de predispozan bir faktör olarak kabul edilmekte olup, kapak yüzeyinde bakteriyel kolonizasyon riskini artırmaktadır (165).

Mitral kapak prolapsusu birçok sendromik bozuklukla beraber ya da sendrom olmadan ortaya çıkabilir. Marfan sendromu, Loeys-Dietz sendromu, juvenil polipozis sendromu, Down sendromu, Williams-Beuren sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, osteogenesis imperfecta MKP'nin eşlik ettiği sendromlardan bazılarıdır. Herhangi bir sendromun parçası olmayan MKP'ler daha sık olarak görülmektedir. Bu grupta FilaminA-MVD/MVP, Dachsous1-MVP, DZIP1-MVP gibi farklı genetik patolojiler tanımlanmıştır (166,167).

Hem MKP'de hem de BAK'ta aort kapak yapısının biküspit ya da triküspit olmasına bakılmaksızın ortaya çıkabilmesi muhtemel bu durumlar (kapak yetersizliği, darlığı gibi) romatizmal kalp hastalığındaki kapak tutulumuna bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Tanı almamış bir RKH'da tekrarlayan GAS enfeksiyonları bu patolojik süreçlerin gelişmesini hızlandırabilir ve mevcut durumu daha da kötüleştirebilir. Her iki durumda da devam eden fibrotik bir süreç söz konusudur. Bu durumların önlenebilmesi açısından erken tanı ve sekonder proflaksi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda, ARA'ya bağlı romatizmal kalp hastalığı ve romatizmal olmayan kapak hastalıkları modelleri oluşturularak, TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB sinyal yolunun fibrotik süreçteki rolü incelenmiştir. Literatürde RKH ve ROKH ile TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB sinyal yolu arasındaki doğrudan bir ilişkiyi ortaya koyan spesifik çalışmalar bulunmamaktadır. Elde edilen veriler, bu yolun kapaklarda gelişen ve kronik dönemde de devam eden yetersizlik gelişmesi sürecinde anjiyogenez, inflamasyon ve fibrozis gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri düzenlemede kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Ancak gözlenen bu fibrotik değişikliklerin TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB sinyal yoluyla mı yoksa diğer mekanizmalarla mı ilişkili olduğu konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi, TNF süper ailesine aittir ve reseptörü olan Fn14'e bağlanarak etki eden pro-inflamatuar bir sitokindir (168). TWEAK'in Fn14 üzerinden TRAF2'ye bağlandığı, TRAF2'ninde NF-κB aktivasyonunu başlatabildiği gösterilmiştir (169–171).

TWEAK ve Fn14'ün serum seviyeleri sağlıklı dokularda, nispeten düşüktür (172). Dokular hasar gördüğünde veya inflamasyon altında olduğunda ifadeleri artar (173). Hücre içi gerçekleşen olaylarda ilk olarak TWEAK tek reseptörü Fn14'e bağlanır ve Fn14 ile TRAF2-cIAP1 kompleksini uyarır. Aktive olan TRAF2-cIAP1 kompleksi kanonik olmayan NF-κB yolunu aktive eder. Son olarak, TRAF-cIAP1 kompleksi TNFR1 veya TNFR2'ye bağlanabilir ve hücrelerde ölüm veya çoğalma sinyallerini tetikleyebilir. Eğer TRAF2 TNFR2'ye bağlanırsa, hücre çoğalmasının sinyalleri NF-κB ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolları aracılığıyla aktive edilir ve böylece hücre içi proliferasyon süreci başlar. Bu da farklı inflamatuar yollar ile fibrotik süreci başlatır. TWEAK/Fn14 yolunda hücre içi sinyallerin iletildiği Fn14-TRAF2-TNFR ekseni proliferasyon sürecinin etkin olduğu kronik inflamatuar hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde önemli bir yoldur (105).

Farklı dokularda veya organlarda yaygın olarak bulunan TWEAK esas olarak inflamatuar dokudaki makrofajlar/monositler tarafından salgılanır ve böylece çeşitli hücre tiplerinde çeşitli hücre içi sinyal iletim yollarını aktive eder. Transmembran protein ve tümör nekroz faktörü reseptör süper ailesinin bir üyesi olan Fn14, başta epitel hücreleri ve endotel hücreleri olmak üzere birçok farklı hücreler tarafından ifade edilir (105). Büyüme faktörlerinin ekspresyonunu teşvik etmenin yanı sıra, doku hasarından sonra TWEAK/Fn14 sinyallemesinin aktivasyonu, bağışıklık tepkisini tetikleyen ve böylece hasarı şiddetlendiren proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu teşvik edebilir. Şiddetli veya tekrarlayan hasar, TWEAK/Fn14 ekseninin miyofibroblastların aktivasyonunu ve çoğalmasını teşvik ettiği, hücre dışı matrisin salgılanmasını indüklediği ve fibrotik süreci daha da devam ettirmek için profibrotik medyatörleri düzenlediği düzensiz bir doku onarım sürecine yol açar (168).

TWEAK/Fn14 sinyal yolunun, çeşitli kardiyovasküler patolojilerde etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle miyokardiyal hasar ve

fibrozis süreçlerinde Fn14'ün aşırı ekspresyonu ile inflamatuar yanıtın şiddetlenmesi arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (174–178). Başka bir çalışmada TWEAK'in FN14-TRAF2-NFκB-bağımlı sinyalleme yoluyla PGC1α'nın (ppar gamma coactivator 1 alpha) aşağı regülasyonunun kardiyak disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (179).

TWEAK'in, Fn14 reseptörüne bağlanarak TRAF2 aracılığıyla NF-κB sinyalini aktive etmesi fibrotik süreci başlatıp devam ettirir (180).

TRAF2/NF-κB sinyal yolu hücre içinde çok çeşitli biyolojik süreçleri düzenlemektedir. Bu yol, inflamasyon, hücre hayatta kalımı, apoptoz, hücre proliferasyonu ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi kritik işlevlerde rol oynar. NF-κB aktivasyonu, proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-1β, IL-6) üretimini artırarak bağışıklık sisteminin aktivasyonunu sağlar (181,182). Bunun yanı sıra, hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyerek doku onarımında ve fibrogenezde etkili olmaktadır (183). NF-κB aktivasyonu, fibroblast proliferasyonu ve ekstraselüler matriks proteinlerinin (kollajen, fibronektin) üretimini artırarak fibrozis süreçlerine katkıda bulunur (184). Ayrıca TRAF2, TNF reseptör ailesinin aracılık ettiği sinyaller yoluyla hücre hayatta kalımını destekler. Ancak, sinyal yolunun dengesiz aktivasyonu apoptoz veya nekroz gibi hücre ölüm yollarını tetikleyebilir (185). NF-κB aktivasyonunun monosit kemotaktik protein-1 ekspresyonunu artırdığı, bunun da damarlar ve yağ dokusu gibi organlarda makrofajların birikmesine ve proinflamatuar aktivasyonuna yol açtığı belirtilmiştir. Aktif makrofajların birikmesi, aterosklerotik vasküler hastalıklar ve insülin direnci dahil kardiyometabolik bozuklukların patogenezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (183,186).

Çalışmamızda TWEAK/Fn14 seviyeleri aort kapak patolojilerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Yine çalışmamızda romatizmal olmayan biküspit aortik kapağına bağlı yetersizlikte romatizmal aort yetersizliğindeki değerlere göre daha yüksek değerler tespit edildi. Çalışmamızda TWEAK/Fn14 yolunun aktifliği mitral kapak patolojilerinde de gösterildi. Hem romatizmal hem de romatizmal olmayan mitral kapak yetersizliklerindeki değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Özellikle MKP'ye bağlı mitral kapak yetersizliği

olan hastalarda TWEAK/Fn14 değerleri hem romatizmal kapak hastalığına bağlı MY'den hem de fizyolojik özellikteki MY'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Yine çalışmamızda fizyolojik özellikteki MY'de TWEAK/Fn14 değerleri romatizmal kapak hastalığına bağlı MY'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuçlar devam eden fibrotik sürecin bilinmeyen farklı nedenler ile birlikte (genetik, çevresel faktörler) özellikle MKP'de daha etkili bir şekilde TWEAK aşırı uyarımına bağlı olarak devam ettiğini göstermektedir.

Sonuçlarımız hem aort hem de mitral kapak patolojileri için TWEAK/Fn14 düzeylerinin romatizmal olmayan kapak hastalıklarında daha fazla etkilendiklerini göstermektedir. Bu durum RKH ve ROKH'da farklı mekanizmalar üzerinden fibrotik sürecin başlayıp devam etmesi sonucu ortaya çıktıklarına işaret ediyor olabilir. Bizim açımızdan fizyolojik MY'de TWEAK/Fn14 düzeylerinin romatizmal MY grubundan daha yüksek çıkmış olması beklemediğimiz bir bulgu idi. Bu bulgu fizyolojik MY'nin aslında "fizyolojik" olmayabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Fizyolojik mitral kapak yetersizliği her ne kadar patolojik mitral kapak yetersizliğinden ekokardiyografi ile belirli morfolojik bulgular ile ayırt edilse de bu tip kapak yetersizliğinin bazılarının ileride patolojik yetersizliklere dönüşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Mitral yetersizliği RKH tanısı için tespit edilen en yaygın lezyondur. Bazı çalışmalarda minimal mitral yetersizlik jet uzunluklarının pozitif bir tarama olarak raporlanmasının, RKH'nı tespit etmek için yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (64,133,134). Ancak, başka bir çalışmada bu protokolün klinik uygulamada üreteceği yüksek orandaki yanlış pozitif sonuçların bu stratejiyi uygulanamaz hale getireceği belirtilmiştir (187). Dünya kalp federasyonunun 2023 RKH kılavuzunda (64) endemik bölgelerde ≤20 yaşındaki bireylerde tarama kriterlerinde <30 kg ağırlığındaki bireylerde: MY jet uzunluğu ≥ 1,5 cm; ≥ 30 kg ağırlığındaki bireylerde: MY jet uzunluğu ≥ 2,0 cm olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda bu gruptaki hastalarda MY jet uzunluğu 1-2 cm aralığında idi. Bu grup hastalarımızda herhangi bir semptom ve klinik bir bulgu olmamasına rağmen (akut faz reaktanları negatif) TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB sinyal yolunda diğer hasta gruplarımızda olduğu gibi kontrol grubuna göre belirgin yükseklik tespit ettik. Daha da ötesi bu gruptaki hastalarımızın TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB değerleri RMY'li hastaların

değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Sekonder antibiyotik proflaksisi (SAP) alan RMY'li hastalarda tekrarlayan GAS enfeksiyonlarının olmaması belli bir seviyede fibrotik süreci baskılamış ve TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB değerlerinin yükselmesini engellemiş olabilir. Eğer FMY'li hastaların bir kısmı patolojik mitral yetersizliğinin ön safhası olarak düşünülürse belki de yakın zamanda geçirdiği bir GAS enfeksiyonuna sekonder başlayan fibrotik sürecin bir parçası olabilir. Bu da tekrarlayan ataklarla kapaktaki yetersizliğin artmasına sebep olabilir. Beaton ve ark. (188) yapmış oldukları bir çalışmada; SAP'ın RHD için minimum ekokardiyografik kriterleri taşıyan, hastalığın ilerleme riski altında olan ve risk puanına göre düşük 5-17 yaş arasındaki çocuklarda RHD ilerlemesi riskini azalttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar bize fizyolojik mitral kapak yetersizliklerinin de çokta masum olmadığını, ilerleyen zamanlarda belki de patolojik bir karakter alabileceğini düşündürmektedir. Bu da mitral kapak yetersizliğinin patolojik durumlarda karşılaşabileceğimiz komplikasyonlarını önceden belirleyebilme, tedbir alma ve hastaları belirli aralıklarla takibe alma noktasında uyarıcı olacaktır.

TRAF2/NF-κB sinyal yolunun aktivasyonu kemoterapötik ilaç kullanımı ve nöronal kaynaklı patolojilerle birlikteliği farklı çalışmalarla da gösterilmiştir (189,190). Başka bir çalışmada TRAF2 kardiyak hipertrofide rol oynayan inflamasyonun sinyal iletiminde önemli roller oynadığı, özellikle hipertrofik kardiyomiyopatide NF-κB gibi inflamasyon sinyal yollarının aktivasyonunun söz konusu olduğu belirtilmiştir (191,192).

Yapılan bir çalışma triküspit aort kapak stenozunun patogenezinde anjiyogenez, fibroz ve kalsifikasyon içeren aktif bir inflamatuar sürecin yer aldığını göstermektedir (193). TRAF2/NF-κB sinyal yolu, inflamasyon, oksidatif stres ve pro-fibrotik mediyatörlerin düzenlenmesi yoluyla valvüler kalsifikasyon ve fibroziste merkezi bir rol oynar. Kalsifikasyon ve fibrozis süreci ile TRAF2/NF-κB sinyal yolu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır (194).

Çalışmamızda TRAF2/NF-κB değerleri hem RKH'da hem de ROKH bağlı aort kapak yetersizliklerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Yine çalışmamızda romatizmal olmayan biküspit aortik kapağına bağlı yetersizlikteki

TRAF2/NF-κB değerleri romatizmal aort yetersizliğindeki değerlere göre daha yüksek idi. İstatistiksel olarak anlamlı bu yükseklik BAK'ın farklı genetik geçişleri de göz önüne alındığı BAK ve BAK ile birlikteliği olan aortopatiye bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açışından geliştirilecek ilaçlar için yol gösterici olacaktır.

NF-κB sinyal yolu, inflamasyon, hücre proliferasyonu, apoptoz ve doku onarımını düzenleyen merkezi bir yolaktır ve patolojik koşullarda valvüler kalsifikasyon ve fibrozis süreçlerini hızlandırabilir. Biküspit aortik kapak ve diğer valvüler patolojilerde, kalsifikasyon sürecinde inflamatuar sitokinlerin artışı önemli bir rol oynar. TRAF2, TNF reseptörleri aracılığıyla NF-κB yolunu aktive ederek proinflamatuar yanıtı başlatır (194). NF-κB aktivasyonunun değişik organlarda farklı yollar üzerinden fibrotik süreci arttırdığı gösterilmiştir. NF-κB aktivasyonunun böbreklerde IL-1β ve TNF-α uyarıları ile (195), akciğer fibroblastların da ise daha yüksek yüzey TLR4 ekspresyonu ile TGF-β1, bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve IL-8 ekspresyonunu artırarak (196) fibroblast proliferasyonunu ve kollajen birikimini teşvik ettiği gösterilmiştir.

Literatürde, TWEAK'in Fn14 üzerinden TRAF2/NF-κB sinyal yolunu aktive ederek proinflamatuar sitokinlerin salınımını artırdığı ve bunun da vasküler hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetiklediği bilinmektedir (197).

Farklı mekanizmalarla ortaya çıkan NF-κB aktivasyonu, matriks metalloproteinazların, özellikle MMP-2 ve MMP-9'nin ekspresyonunu artırarak valvüler dokularda ekstrasellüler matriksin yıkımına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu ilişki, çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bir çalışmada, NF-κB'nin vasküler düz kas hücrelerinde MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'un ekspresyonunu artırdığı ve NF-κB inhibisyonunun bu MMP'lerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (198). Başka bir çalışmada ise, NF-κB'nin MMP-9 üretimini artırarak kardiyak yeniden şekillenmeye katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, inflamatuar sinyallerin NF-κB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek MMP-2 ve MMP-9 gen ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (199). Bu bulgular, NF-κB aktivasyonunun MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu artırarak valvüler ECM yıkımına katkıda

bulunduğunu düşündürmektedir. ECM bozulması, fibrotik süreci hızlandırarak kapaklarda ilerleyici skarlaşmaya neden olur. Bu süreç, fibrotik skar dokusunun artmasına neden olur ve kalp kapaklarının esnekliğini kaybetmesine yol açar.

Mitral kapak yetersizliği olan hastalarda MMP'lerin ve inhibitörlerinin artmış ekspresyonunun ve hem enfeksiyöz hem de dejeneratif etiyopatogenez için doku yeniden şekillenme fenomeninin erken tespit edilebilir olduğunu ve hafif dereceli kapak yetersizliği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kanıtlar, mitral kapak yetmezliğinin potansiyel erken bir belirteci olarak MMP-9'un oynadığı özel role odaklanmaktadır (200). Ekstraselüler matriksin kalp kapağı hastalıklarının gelişmesi ve ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir (201).

Çalışmamızda hem RKH'ya hem de ROKH'ya bağlı mitral kapak yetersizliklerinde de TRAF2/NF-κB yolunun aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. MKP'na bağlı kapak yetersizliğindeki değerler romatizmal mitral kapak yetersizliği ve fizyolojik mitral kapak yetersizliğindeki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi. Yine TRAF2/NF-κB değerleri fizyolojik mitral kapak yetersizliğinde romatizmal mitral kapak yetersizliğine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi.

Her iki kapak (aort, mitral) patolojilerinde de TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB sinyal yolunun aktif olduğu çalışmamızda gösterildi. Bu biyo-belirteçlerin çalışmamızdaki kapak patolojilerine göre değerlerinin farklılık göstermesi bu yolaklar üzerinde TWEAK ve TRAF2'ye etki ederek düzeylerini artıran başta genetik faktörler olmak üzere kapaklardaki bu fibrotik sürecin devamını sağlayan farklı mekanizmalar olduğunu da düşündürmektedir.

Karthikeyan ve ark. (127) RKH'da GAS enfeksiyonunun inflamatuar sinyalizasyonu tetiklediğini ve kalp kapaklarının endotel ve interstisyel hücrelerinde gen ekspresyonunu başlatan epigenetik modifikasyonlar oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Hem kapak dokusunun epigenetik olarak hazırlanması hem de transvalvüler basınç gradyanlarına atfedilebilen hemodinamik strese maruz kalmanın, kapak hastalığının başlaması ve ilerlemesi için gerekli ön koşul olduğunu

belirtmişlerdir. Aynı çalışmada kapakların transvalvüler basınç gradyanlarına maruz kalmasının sol taraflı kalp kapakçıklarında TGF-β1 sinyallemesini şiddetlendirdiği ve bunun da fibro-inflamatuar yanıtı başlatıp sürdürdüğü ifade edilmiştir (127,202). Fibro-inflamatuar yanıtın da kapak fibrozuna yol açan fibrojenik genleri indüklediği belirtilmiştir. Torasik aorta hastalıklarında birlikteliği yüksek olan BAK'ta Notch1 ligandlarının, Notch sinyallemesini ve NF-κB aktivasyonu dahil olmak üzere onun aşağı akış yollarını indükleyerek bu süreci arttırdığı gösterilmiştir (183). Çalışmamızda tüm kapak patolojilerinde TWEAK/Fn14/TRAF2/ NF-κB değerlerinin yüksek olmasında hasara uğramış bu kapakların strese maruz kalmasının devamlı olarak bu yolun aktif olmasında önemli bir tetikleyici olduğunu düşündürmektedir.

TWEAK/Fn14 sinyal yolunun TRAF2/ NF-κB yolu ile etkileşiminin yanı sıra TRAF2-cIAP1 kompleksinin TNFR2'ye bağlanması ile, hücre çoğalması sinyallerinin NF-κB ve JNK yolları aracılığıyla aktive edildiği ve böylece hücre içi proliferasyon sürecinin başladığı ileri sürülmüştür (105). Çalışmamızda özellikle aort kapak patolojilerindeki fibrotik süreçte TRAF2 düzeylerinin yüksek olmasında bu yolun daha aktif olabileceği düşünülmüştür.

Romatizmal kalp hastalığında sekonder proflaksi büyük önem arz etmektedir. Ancak proflaksi altındayken bile bazı hastalarda takipte kapak patolojilerinde artış ya da ikinci bir kapak tutulumu görülmektedir. Yine aynı şekilde bazı ROKH'da takipte kapak patolojilerinde artış görülmektedir. Her iki durumda da ilerleyerek devam eden bu süreçlerin önlenmesinde alternatif tedavi seçeneklerinin olması noktasında farklı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın hem RKH hem de ROKH'ında fibrotik sürecin gerçekleştiği sinyal yollarına etki edecek tedavi seçeneklerine ışık tutacağı kanaatindeyiz. Farklı hastalık gruplarında bu sinyal yoluna etki eden tedaviler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Xia ve arkadaşları (203) yaptıkları bir çalışmada, nefrotoksik serum nefritinde TWEAK/Fn14 yolunun farmakolojik inhibisyonunun makrofaj infiltratlarında ve tübülointerstisyel fibrozda önemli bir azalmaya sebep olduğu ve bu yolun inhibisyonunun fibrotik hastalıklarda terapötik bir yaklaşım olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamız, bu hipotezi destekleyerek,

TWEAK/Fn14 eksenine yönelik spesifik hedeflerin geliştirilmesinin hem RKH'da hem de ROKH'da patolojik durumların ilerleyişini yavaşlatmada etkili olabileceğini göstermektedir.

Bartko ve ark. Losartan'ın nörohormonal antagonistler üzerinde spesifik antiapoptotik ve antifibrotik etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Losartanın etkisi, TGF-β'nin aşırı ekspresyonuyla yönlendirilen büyüme faktörü (TGF)-β'nin inhibisyonuyla sonuçlanır. Bu nedenle ilaç, aşırı endotel-mezenkimal geçiş nedeniyle mitral kapakta gelişen fibrozise müdahale eder. Losartan'ın yaprakçıkların kalınlığını azalttığını ve tedavinin olumlu sonuçlarının, adaptif büyümeyi ortadan kaldırmadan hem dejeneratif hem de post-iskemik patolojik süreçlerle ilişkili mitral kapakçıklarının profibrotik değişikliklerinin modülasyonuyla vurgulandığını gösteren önemli kanıtlar vardır (204).

Notch ligandı Delta benzeri 4'ün (Dll4) inhibitörü kullanılarak yapılan bir çalışmada NF-κB aktivasyonunun, monosit kemotaktik protein-1 ekspresyonunun azaltılmasının aterosklerozu ve metabolik bozuklukları hafiflettiği gösterilmiştir (183). Bu sinyal yolunun farmakolojik inhibisyonu, fibrozis ve kalsifikasyon süreçlerinin yavaşlatılması açısından potansiyel bir tedavi stratejisi olabilir.

Başka bir çalışmada Kapsaisinin, redoks duyarlı NFκB/AKT/ERK1/2 sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla aort kapak kalsifikasyonunu hafiflettiği gösterilmiştir (205).

Trescher ve arkadaşlarının (206) sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada miyokard infarktüsü sonrası NF-κB inhibitörü IkappaB aşırı ekspresyonu yoluyla NF-κB aktivitesini azaltmanın, MMP-2 ve -9 seviyelerini azalttığı ve TIMP-1, -2, -3 ve -4 seviyelerini artırarak ECM yeniden şekillenmesini olumlu yönde etki ettiğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle, IkappaB aşırı ekspresyonunun ventriküler dilatasyonu önlediğini ve sonuç olarak kardiyak fonksiyonu koruduğunu göstermişlerdir.

Başka bir çalışmada atriyal natriüretik peptid/natriüretik peptid reseptörü-A sinyal sisteminin, MMP-2, MMP-9, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve NF-κB

nükleer translokasyon mekanizmasının aktivitelerini baskılayarak agonist kaynaklı kolajen sentezini antagonize ettiği gösterilmiştir (207).

Sonuç olarak, hem RKH'da hem de romatizmal olmayan kalp hastalıklarında devam eden bu kapak yetersizliklerinin mikrovasküler düzeyde devam eden fibrotik sürecin bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız, RKH ve ROKH arasında TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB yolunun aktivasyon farklılıklarını ortaya koyarak, bu yolun fibrotik süreçlerdeki merkezi rolünü vurgulamaktadır. Doğumsal (BAK, MVP) ve edinsel (RKH) kapak hastalığı ile ilişkili fibrotik değişikliklerin değerlendirilmesinde TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB sinyal yolunun potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünmekteyiz. Çalışmamızda, bu yolun hem RKH'da hem de ROKH'da belirgin şekilde aktif olduğu, özellikle TRAF2 aracılığıyla NF-κB sinyalleşmesini destekleyerek fibrotik süreçleri güçlendirdiği görülmüştür. Bu durum, kalp kapaklarında gözlenen skarlaşmanın yalnızca tekrar eden inflamatuar ataklarla değil, aynı zamanda TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB yolunun sürekli aktivasyonu ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle fizyolojik özellikteki mitral kapak yetersizliğinin de takipte farklı bir kapak patolojisine evrilebileceğini göz önünde tutmalıyız. Ayrıca, farklı organ sistemlerindeki fibrotik hastalıklarla yapılan karşılaştırmalar, bu sinyal yolunun fibrogenez üzerindeki yaygın etkisini ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak daha geniş kapsamlı translasyonel çalışmalar, bu sinyal yolunu hedef alan yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Çalışmaya romatizmal ve romatizmal olmayan aort ve mitral kapak yetersizliği bulunan hastalar ile birlikte karşılaştırmada kullanılmak üzere sağlıklı çocukların oluşturduğu kontrol grubu alındı.

2- Romatizmal aort kapak yetersizliği bulunan 40 hasta, biküspit aort yetersizliği olan 30 hasta ve kontrol grubu içinde 25 sağlıklı çocuk alındı.

3- Romatizmal aort kapak yetersizliği bulunan hastaların ortanca yaşları 14 (7-17) ve E/K oranı ise 0,74:1 idi.

4- Biküspit aort yetersizliği bulunan hastaların ortanca yaşları 13 (5-17) ve E/K oranı ise 2,75:1 idi.

5- Kontrol grubunun ortanca yaşları 12 (5-17) ve E/K oranı ise 1,1:1 idi.

6- Romatizmal mitral yetersizliği bulunan 52 hasta, fizyolojik mitral yetersizliği olan 35 hasta, mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliği bulunan 32 hasta ve kontrol grubu içinde 25 sağlıklı çocuk alındı.

7- Romatizmal mitral yetersizliği bulunan hastaların ortanca yaşları 15 (7-18) ve E/K oranı ise 1,4:1 idi.

8- Fizyolojik mitral yetersizliği bulunan hastaların ortanca yaşları 11(6-17) ve E/K oranı ise 0,6:1 idi.

9- Mitral kapak prolapsusuna bağlı mitral yetersizliği bulunan hastaların ortanca yaşları 11,5 (6-17) ve E/K oranı ise 0,2:1 idi.

10- Aort kapak patolojilerinde TWEAK düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

11- Fn14 düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

12- TRAF2 düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

13- NF-κB düzeyleri hem romatizmal aort yetersizliğinde hem de biküspit aort yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

14- TWEAK düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,010).

15- Fn14 düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

16- TRAF2 düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,013).

17- NF-κB düzeyleri biküspit aort yetersizliğinde romatizmal aort yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

18- Mitral kapak patolojilerinde TWEAK düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000, p=0,000).

19- Fn14 düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000, p=0,000).

20- TRAF2 düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,003, p=0,000, p=0,000).

21- NF-κB düzeyleri hem romatizmal mitral yetersizliğinde hem fizyolojik mitral yetersizliğinde hem de mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000, p=0,000).

22- TWEAK düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,004).

23- Fn14 düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,001).

24- TRAF2 düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

25- NF-κB düzeyleri fizyolojik mitral yetersizliğinde romatizmal mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000).

26- TWEAK düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

27- Fn14 düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

28- TRAF2 düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

29- NF-κB düzeyleri mitral kapak prolapsusuna bağlı kapak yetersizliğinde hem romatizmal mitral yetersizliğine hem de fizyolojik mitral yetersizliğine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,000, p=0,000).

30- Aort kapak patolojilerinde TRAF2/TWEAK oranı mitral kapak patolojilerine göre daha yüksek idi.

31- Mitral kapak patolojilerinde TWEAK/TRAF2 oranı aort kapak patolojilerine göre daha yüksek idi.

32- Çalışmamız, RKH ve ROKH arasında TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB yolunun aktivasyon farklılıklarını ortaya koyarak, bu yolun fibrotik süreçlerdeki merkezi rolünü vurgulamaktadır.

33- Doğumsal (BAK, MVP) ve edinsel (RKH) kapak hastalığı ile ilişkili fibrotik değişikliklerin değerlendirilmesinde TWEAK/Fn14/TRAF2/NF-κB sinyal yolunun potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünmekteyiz.

34- Fizyolojik özellikteki mitral kapak yetersizliğinin de takipte farklı bir kapak patolojisine evrilebileceği göz önünde tutulmalı ve takibi bu çerçevede yapılmalıdır.

35- Çalışmamızın bu sinyal yolunu hedef alan yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
2. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005 Nov 1;5(11):685–94.
3. 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(20):1806–18.
4. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Vol. 2, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2016.
5. KÖKSAL AO, GÜLTEKİN SOYLU A, ÖZDEMİR O. Acute Rheumatıc Fever. Turkish J Pediatr Dis. 2015 Oct 26;
6. Hugh Allen BD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll By By Lippincott Williams DJ, Publishers By OkDoKeY W. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult 6th edition (November 2000): Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents CONTENTS Contributing Authors Preface Acknowledgments.
7. Liu M, Lu L, Sun RR, Zheng Y, Zhang P. Rheumatic Heart Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. Cell Biochem Biophys [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Nov 9];72(3):861–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638346/
8. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, Edwards K, Condon JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. Circulation [Internet]. 2013 Jul 30 [cited 2025 Mar 30];128(5):492–501. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794730/
9. Wiley SR, Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor. Cytokine

Growth Factor Rev [Internet]. 2003 [cited 2024 Nov 9];14(3–4):241–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12787562/

10. Burkly LC. TWEAK/Fn14 axis: the current paradigm of tissue injury-inducible function in the midst of complexities. Semin Immunol [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 9];26(3):229–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636536/
11. Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Blázquez-Serra R, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/fibroblast growth factor-inducible 14 (fn14) axis in cardiovascular diseases: Progress and challenges. Vol. 9, Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.
12. Ando T, Ichikawa J, Wako M, Hatsushika K, Watanabe Y, Sakuma M, et al. TWEAK/Fn14 interaction regulates RANTES production, BMP-2-induced differentiation, and RANKL expression in mouse osteoblastic MC3T3-E1 cells. Arthritis Res Ther. 2006 Sep 1;8(5).
13. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):713–22.
14. Hilal Yilmaz F, Cimen D. Araştırma Yazısı SELÇUK TIP DERGİSİ Selçuk Tıp Derg 2015;31(2): 73-76 Akut Romatizmal Ateş Tanısı Konulan Hastaların Klinik Özellikleri ve Ekokardiyografik Bulguları Clinical [Internet]. 2018. Available from: https://www.researchgate.net/publication/326231312
15. Parks T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. Curr Opin Infect Dis [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Nov 9];25(2):145–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327467/
16. Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: A systematic review and meta-analysis of twin studies. Vol. 6, PLoS ONE. 2011.
17. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. Lancet (London, England) [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 9];379(9819):953–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405798/
18. Ceviz N. Akut romatizmal ateşli çocuklarda sınıf I ve II HLA antijenlerinin

dağılımı [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/292966070

19. Zühlke LJ, Engel ME. The Importance of Awareness and Education in Prevention and Control of RHD. Glob Heart. 2013 Sep 1;8(3):235–9.
20. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. N Engl J Med [Internet]. 2007 Aug 2 [cited 2024 Nov 10];357(5):439–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17671252/
21. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in indigenous Australian children. J Paediatr Child Health [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Nov 10];46(9):527–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854325/
22. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, Sundel RP, Newburger JW. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. Pediatrics [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Nov 10];120(3):503–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17766522/
23. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, 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) [Internet]. 2015 Aug 22 [cited 2024 Nov 10];386(9995):743. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4561509/
24. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. Heart [Internet]. 2005 Jan [cited 2024 Nov 10];91(1):3–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604318/
25. Rani A, Toor D. Plausible Role of NLRP3 Inflammasome and Associated Cytokines in Pathogenesis of Rheumatic Heart Disease [Internet]. 2023. Available from: www.begellhouse.com
26. Sujhithra A, Jayanthi S, Chokkalingam M, Vijay DD, Vidhya R, Rajaratnam SA. Streptococcal Pharyngitis and Rheumatic Fever. Vol. 16, Journal of Pure and Applied Microbiology. Journal of Pure and Applied Microbiology; 2022. p. 55–62.

27. Wirth S, Sika-Paotonu D, Beaton A, Raghu A, Steer A, Carapetis J. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. 2nd edition. 2022.
28. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 10];39(1):31–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455580/
29. Cunningham MW. Molecular Mimicry, Autoimmunity, and Infection: The Cross-Reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae. Microbiol Spectr [Internet]. 2019 Jul 19 [cited 2024 Nov 10];7(4):10.1128/microbiolspec.gpp3-0045–2018. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6684244/
30. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: Mechanism of Action, Role in Disease, and Therapeutics. Nat Med [Internet]. 2015 Jul 9 [cited 2024 Nov 10];21(7):677. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4519035/
31. Bodmer JL, Schneider P, Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. Trends Biochem Sci [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2024 Nov 10];27(1):19–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796220/
32. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2008 May [cited 2024 Nov 10];7(5):411–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404150/
33. Wajant H, Scheurich P. TNFR1-induced activation of the classical NF-κB pathway. FEBS J [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Mar 30];278(6):862–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21232017/
34. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF-κB in the heart: to be or not to NF-κB. Circ Res [Internet]. 2011 Apr 29 [cited 2025 Mar 30];108(9):1122–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527742/
35. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. Eur Heart J [Internet]. 2022 Jul 14 [cited 2025 Mar

30];43(27):2549–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511857/

36. Marrugo MP, David J, Rojano B, Camila Benítez Escobar M, Daniela Páez Ortiz M, Elías A, et al. Cardiac Remodeling: Pathophysiology And Current Management Strategies. AJMCRR. 2024;3(10):16.
37. Haudek SB, Gupta D, Dewald O, Schwartz RJ, Wei L, Trial J, et al. Rho kinase-1 mediates cardiac fibrosis by regulating fibroblast precursor cell differentiation. Cardiovasc Res [Internet]. 2009 Aug [cited 2025 Mar 30];83(3):511–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406912/
38. Özdemir Çocuk O, Uzmanı K, Ankara T. Acute Rheumatic Fever. Türkiye Çocuk Hast Derg [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Mar 30];10(4):283–96. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd/issue/44319/547430
39. Eroğlu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. Vol. 51, Turk Pediatri Arsivi. Galenos; 2016. p. 1–7.
40. Beaton A, Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: Implications for practice in low-income and middle-income countries. Vol. 7, Heart Asia. BMJ Publishing Group; 2015. p. 7–11.
41. KM A, Goldman Z and DA, RM K, RE B, HB J, BF S. Rheumatic fever. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. WB Saunders Company; 2007. p. 1140–5.
42. Kaewpechsanguan A, Kanjanauthai S, Chungsomprasong P, Pacharakornpong T, Durongpisitkul K, Thammasate P, et al. Manifestations of Rheumatic Carditis, Regression of Valvular Regurgitation, and Independent Predictors of Mitral Regurgitation Improvement After Rheumatic Carditis in Thai Children. Glob Heart. 2024;19(1).
43. Şimşek-yavuz S, Rüçhan Akar A, Aydoğdu S, Berzeg-Deniz D, Demir H, Hazirolan T, et al. Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis: Turkish consensus report. Klimik Derg. 2019;32:2–116.
44. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease.
45. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N, New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary

prevention: a New Zealand guideline. N Z Med J. 2008 Apr 4;121(1271):59–69.

46. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. Vol. 13, Autoimmunity Reviews. Elsevier; 2014. p. 503–7.
47. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 Nov 29];25(8):743–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16874177/
48. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Lesson of the week Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent [Internet]. Available from: www.bmj.com
49. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2024 Nov 30];85(3):223–7. Available from: https://adc.bmj.com/content/85/3/223
50. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever,Endocarditis,and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young,the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology,and the Interdisciplinary Council on Quality of Care. Circulation. 2009 Mar 24;119(11):1541–51.
51. Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yildirim A, Olgunturk R. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. Pediatr Cardiol [Internet]. 2011 Jan 19 [cited 2024 Dec 9];32(1):55–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-010-9814-6
52. Cagatay D, Yildiz F, Temel O, Arslan O, İnalhan M. Rheumatic Fever: A Clinical Experience. Tuberculin Ski Test Child. 2013 Mar 13;10(4):183–9.
53. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasan RS, Tandon R, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? Circulation [Internet]. 1993 [cited 2024 Dec 9];88(5 Pt 1):2198–205. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8222115/
54. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J.

Echocardiographic Evaluation of Patients with Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Carditis. Circulation. 1996 Jul 1;94(1):73–82.

55. Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, Kumar N, Dhooria HS, Sehgal A, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. Indian Heart J. 2004;56(6):668–9.
56. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. Cardiol Young [Internet]. 2005 Oct [cited 2024 Dec 10];15(5):514–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16164791/
57. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kir M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. Int J Cardiol [Internet]. 2005 Aug 18 [cited 2024 Dec 10];103(2):217–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080986/
58. Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler Derleme. Türk Pediatr Arşivi [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2024 Dec 10];42(3):85–93. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/tpedar/issue/13199/159465
59. Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. Cardiol Young. 2003 Dec;13(6):495–9.
60. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Int J Cardiol [Internet]. 2007 Jun 25 [cited 2024 Dec 10];119(1):54–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17034886/
61. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, Celiker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr. 2005;47(2):120–4.
62. Hayee S, Maliha M, Chowdhury S, Bismee NN, Dam B, Naurin SA, et al. Unmasking Rheumatic Heart Disease Decades Later in a Patient With a Remote History of Rheumatic Fever Despite Prolonged Antibiotic Prophylaxis. Cureus [Internet]. 2024 Sep 13; Available from: https://www.cureus.com/articles/288292-unmasking-rheumatic-heart-disease-decades-later-in-a-patient-with-a-remote-history-of-rheumatic-fever-despite-prolonged-antibiotic-prophylaxis
63. Reményi B, Steer A, Cheung M. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease. Wiley; 2016. p. 750–62.

64. Rwebembera J, Marangou J, Mwita JC, Mocumbi AO, Mota C, Okello E, et al. 2023 World Heart Federation guidelines for the echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Mar 30];21(4):250–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37914787/
65. S W, D SP, A B, A R, A S, J C. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Echocardiogr Pediatr Congenit Hear Dis From Fetus to Adult Third Ed [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Sep 18];856–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39190740/
66. Shulman ST, Patel AB. Rheumatic fever. In: Kliegman RM, ST Geme III JW, Blum NJ, Tasker RC, Wilson KM, Schuh AM, et al., editors. Nelson textbook of peadiatrics. 22nd ed. Elsevier; 2024. p. 1711–5.
67. Auala T, Zavale BG, Mbakwem AÇ, Mocumbi AO. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Highlighting the Role of Group A Streptococcus in the Global Burden of Cardiovascular Disease. Vol. 11, Pathogens. MDPI; 2022.
68. Karacan M, Işikay S, Olgun H, Ceviz N. Asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in children with acute rheumatic fever: 24-hour electrocardiography study. Cardiol Young [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Dec 12];20(6):620–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584349/
69. Ceviz N, Celik V, Olgun H, Karacan M. Accelerated junctional rhythm in children with acute rheumatic fever: is it specific to the disease? Cardiol Young [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 12];24(3):464–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23694767/
70. Balli S, Oflaz MB, Kibar AE, Ece I. Rhythm and conduction analysis of patients with acute rheumatic fever. Pediatr Cardiol. 2013 Feb;34(2):383–9.
71. ARI ME, ERTUĞRUL İ, YOLDAŞ T, KARADEMİR S, ÖRÜN UA. 2015 Revised Jones Criteria of Acute Rheumatic Fever. Turkish J Pediatr Dis. 2016 Jul 30;
72. Baker MG, Masterson MY, Shung-King M, Beaton A, Bowen AC, Bansal GP, et al. Research priorities for the primordial prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease by modifying the social determinants of health. Vol. 8, BMJ Global Health. BMJ Publishing Group; 2023.
73. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. Immunol

Res [Internet]. 1999 [cited 2024 Dec 14];19(1):89–103. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10374697/

74. Park HS, Cleary PP. Active and Passive Intranasal Immunizations with Streptococcal Surface Protein C5a Peptidase Prevent Infection of Murine Nasal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, a Functional Homologue of Human Tonsils. Infect Immun [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Dec 14];73(12):7878. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1307028/
75. Wyber R, Bowen AC, Ralph AP, Peiris D. Focus | Clinical. Vol. 50, Reprinted from AJGP. 2021.
76. Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines for the Treatment of Patients with Rheumatic Fever. Drugs. 1999;57(4):545–55.
77. Akalın F, Ünver T, Başaran M. CARDIAC TROPONIN-T IN ACUTE RHEUMATIC FEVER. Marmara Med J [Internet]. 2016 Dec 3 [cited 2024 Dec 15];14(2):84–8. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/marumj/issue/25796/272056
78. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota C de CC. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2024 Dec 12];86(1):32–8. Available from: https://www.scielo.br/j/abc/a/TYgHbpgbY76SXGpDMyNYpbP/?lang=en
79. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpinar O, Uçar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis. Cardiol Young. 2003 Dec;13(6):500–5.
80. Kaymaz C. Ekokardiografik tanı kriterleri.
81. ÜLGEN MS, KOÇ F. Mitral Kapak Prolapsusu. Turkiye Klin J Intern Med Sci [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar 9];2(15):14–21. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-mitral-kapak-prolapsusu-45559.html
82. Van der Bijl P, Stassen J, Haugaa KH, Essayagh B, Basso C, Thiene G, et al. Mitral Annular Disjunction in the Context of Mitral Valve Prolapse: Identifying the At-Risk Patient. JACC: Cardiovascular Imaging. Elsevier Inc.; 2024.
83. Babaoğlu K, Karaçayır N, Binnetoğlu K. Çocuklarda mitral kapak prolapsusu:

113 olgunun klinik özellikleri. Kocaeli, Türkiye;

84. Korovesis TG, Koutrolou-Sotiropoulou P, Katritsis DG. Arrhythmogenic Mitral Valve Prolapse. Vol. 11, Arrhythmia and Electrophysiology Review. Radcliffe Medical Media; 2022.
85. Türk Kardiyoloji Derneği Genç Kardiyologlar Bülteni - Mitral Kapak Prolapsusu: Yeni Mekanizmalardan Tanısal Zorluklara (Dr. İnci Tuğçe Çöllüoğlu) [Internet]. [cited 2025 Mar 9]. Available from: https://tkd.org.tr/tkdgenc/?makale=162
86. Mordi I, Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: A comprehensive review. Vol. 1, Cardiology Research and Practice. 2012.
87. Liu T, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Zhang L, et al. Bicuspid aortic valve: An update in morphology, genetics, biomarker, complications, imaging diagnosis and treatment. Front Physiol. 2019;10(JAN).
88. Bravo-Jaimes K, Prakash SK. Genetics in bicuspid aortic valve disease: Where are we? Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 8];63(4):398–406. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599026/
89. Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease. Curr Opin Cardiol [Internet]. 2006 May [cited 2025 Mar 8];21(3):180–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601454/
90. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Aug;134(2):290–6.
91. Sakellaropoulos S, Mohammed M, Svab S, Lekaditi D, Sakellaropoulos P, Mitsis A. Causes, Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Bicuspid Aortic Valve Disease: An Updated Review. Cardiol Res. 2020;11(4):205–12.
92. Rashed ER, Dembar A, Riasat M, Zaidi AN. Bicuspid Aortic Valves: an Up-to-Date Review on Genetics, Natural History, and Management. Curr Cardiol Rep [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Mar 8];24(8):1021–30. Available from: https://www.researchgate.net/publication/362202541_Bicuspid_Aortic_Valves_an_Up-to-Date_Review_on_Genetics_Natural_History_and_Management
93. Aortic Valve Disease 1 - MalaCards [Internet]. [cited 2025 Mar 8]. Available from: https://www.malacards.org/card/aortic_valve_disease_1

94. Clinical significance of the bicuspid aortic valve C Ward.
95. Thiene G, Rizzo S, Basso C. Bicuspid aortic valve: The most frequent and not so benign congenital heart disease. Vol. 70, Cardiovascular Pathology. Elsevier Inc.; 2024.
96. Yang LT, Ye Z, Ullah MW, Maleszewski JJ, Scott CG, Padang R, et al. Bicuspid aortic valve: long-term morbidity and mortality. Eur Heart J [Internet]. 2023 Nov 14 [cited 2025 Mar 9];44(43):4549–62. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad477
97. De Backer J, Prakash SK. Refining the course: long-term outcome in patients with bicuspid aortic valve. Eur Heart J. 2023 Nov 14;44(43):4563–5.
98. Corte A Della, Presti F Lo. La bicuspidia aortica e le sue complicanze: dalle molecole al bisturi. G Ital Cardiol [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Mar 9];23(7):542–52. Available from: https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/3831/articoli/38172/
99. Kusner JJ, Brown JY, Gleason TG, Edelman ER. The Natural History of Bicuspid Aortic Valve Disease. Struct Hear [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Mar 9];7(2):100119. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10236785/
100. Rosenfeld HM, Landzberg MJ, Perry SB, Colan SD, Keane JF, Lock JE. Balloon aortic valvuloplasty in the young adult with congenital aortic stenosis. Am J Cardiol. 1994 Jun 1;73(15):1112–7.
101. Isselbacher EM, Preventza O, Black JH, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2022 Dec 13 [cited 2025 Mar 30];146(24):E334–482. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322642/
102. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF Receptor Review Superfamilies: Integrating Mammalian Biology The receptors and ligands in this superfamily have unique structural attributes that couple them directly to signaling pathways for cell proliferation, survival, and differentiation. Thus, they have assumed prominent roles in the generation of tissues and transient microen

[Internet]. Vol. 104, Cell. 2001. Available from: http://www.gene.

103. Han ES, Mekasha S, Ingalls RR. Fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) is expressed in the lower genital tract and may play a role in amplifying inflammation during infection. J Reprod Immunol. 2010 Jan;84(1):16–23.
104. Wang S, Li L, Cook C, Zhang Y, Xia Y, Liu Y. A potential fate decision landscape of the TWEAK/Fn14 axis on stem and progenitor cells: a systematic review. Vol. 13, Stem Cell Research and Therapy. BioMed Central Ltd; 2022.
105. Wang X, Xiao S, Xia Y. Tumor Necrosis Factor Receptor Mediates Fibroblast Growth Factor-Inducible 14 Signaling. Cell Physiol Biochem [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Apr 7];43(2):579–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934756/
106. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, et al. A Novel TNF Receptor Family Member Binds TWEAK and Is Implicated in Angiogenesis. Vol. 15, Immunity. 2001.
107. Bertin D, Stephan D, Khrestchatisky M, Desplat-Jégo S. Is TWEAK a biomarker for autoimmune/chronic inflammatory diseases? Vol. 4, Frontiers in Immunology. Frontiers Media SA; 2013.
108. Novoyatleva T, Sajjad A, Engel FB. TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: A new player of myocardial remodeling and cardiac failure. Vol. 5, Frontiers in Immunology. Frontiers Research Foundation; 2014.
109. Bradley JR, Pober JS. Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs) [Internet]. Available from: www.nature.com/onc
110. Chorianopoulos E, Rosenberg M, Zugck C, Wolf J, Katus HA, Frey N. Decreased soluble TWEAK levels predict an adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure. Eur J Heart Fail [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2025 Mar 14];11(11):1050–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1093/eurjhf/hfp139
111. Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, Giannitsis E, Frey N, Katus HA. Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome. Atherosclerosis [Internet]. 2010 [cited 2025 Mar 14];211(1):322–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303491/

112. Inta I, Frauenknecht K, Dörr H, Kohlhof P, Rabsilber T, Auffarth GU, et al. Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic stroke. J Neurol Sci [Internet]. 2008 Dec 15 [cited 2025 Mar 14];275(1–2):117–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793781/
113. Martín-Ventura JL, Lindholt JS, Moreno JA, Vega de Céniga M, Meilhac O, Michel JB, et al. Soluble TWEAK plasma levels predict expansion of human abdominal aortic aneurysms. Atherosclerosis [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Mar 14];214(2):486–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21130992/
114. Fernández-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Betriu A, Fernández E, Egido J, et al. Soluble TWEAK and major adverse cardiovascular events in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Mar 7;11(3):413–22.
115. Moreno JA, Dejouvencel T, Labreuche J, Smadja DM, Dussiot M, Martin-Ventura JL, et al. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2010 Jun [cited 2025 Mar 14];30(6):1253–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299688/
116. Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, et al. Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 14];4(11):1716–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19820131/
117. Wu H. TNF Receptor Associated Factors (TRAFs) [Internet]. Wu H, editor. New York, NY: Springer New York; 2007 [cited 2025 Mar 11]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 597). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-70630-6
118. Bradley JR, Pober JS. Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs). Oncogene [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2025 Mar 11];20(44):6482–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11607847/
119. Poveda J, Tabara LC, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, Sanz AB, Selgas R, et al. TWEAK/Fn14 and non-canonical NF-kappaB signaling in kidney disease. Front Immunol [Internet]. 2013 Dec 10 [cited 2025 Mar

11];4(DEC):70673. Available from: www.frontiersin.org

120. Enwere EK, LaCasse EC, Adam NJ, Korneluk RG. Role of the TWEAK-Fn14-cIAP1-NF-κB signaling axis in the regulation of myogenesis and muscle homeostasis. Front Immunol [Internet]. 2014 Feb 5 [cited 2025 Mar 11];5(FEB):74288. Available from: www.frontiersin.org
121. Chen J, Jia F, Ren K, Luo M, Min X, Wang P, et al. Inhibition of suppressor of cytokine signaling 1 mediates the profibrotic effect of TWEAK/Fn14 signaling on kidney cells. Cell Signal. 2020 Jul 1;71:109615.
122. Borghi A, Verstrepen L, Beyaert R. TRAF2 multitasking in TNF receptor-induced signaling to NF-κB, MAP kinases and cell death. Biochem Pharmacol. 2016 Sep 15;116:1–10.
123. Siegmund D, Zaitseva O, Wajant H. Fn14 and TNFR2 as regulators of cytotoxic TNFR1 signaling. Front cell Dev Biol [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 11];11:1267837. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38020877
124. Siegmund D, Wagner J, Wajant H. TNF Receptor Associated Factor 2 (TRAF2) Signaling in Cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Mar 11];14(16). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36011046/
125. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, Basso C, Berni A, Cosyns B, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed cby the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. Europace [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 17];24(12):1981–2003. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35951656/
126. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med [Internet]. 1999 Jul [cited 2025 Apr 17];341(1):1–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10387935/
127. Karthikeyan G, Fung E, Foo RSY. Alternative Hypothesis to Explain Disease Progression in Rheumatic Heart Disease. Circulation [Internet]. 2020 Dec 1

[cited 2025 Apr 17];142(22):2091–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253001/

128. Hou Y, Ma Q. Rheumatic Heart Disease. Radiol Infect Inflamm Dis - Vol 3 Hear Chest [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Apr 17];387–94. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-99-4614-3_36
129. Putra TMH, Rodriguez-Fernandez R, Widodo WA, Elfiana M, Laksono S, Nguyen QN, et al. Myocardial fibrosis in rheumatic heart disease: emerging concepts and clinical implications. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 17];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37564912/
130. Xian S, Zeng Z. Signalling pathways implicated in the pathogenesis of rheumatic heart disease (Review). Exp Ther Med [Internet]. 2021 Nov 25 [cited 2025 Apr 17];21(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33365076/
131. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 22];148(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24939033/
132. Joyce JJ, Joyce TR, Ferns SJ. Trivial aortic valve regurgitation in children and adolescents with structurally normal hearts: physiologic or pathologic? Cardiol Young [Internet]. 2024 Jan 31 [cited 2025 Jul 22];34(1):131–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37254631/
133. Diamantino A, Beaton A, Aliku T, Oliveira K, Oliveira C, Xavier L, et al. A focussed single-view hand-held echocardiography protocol for the detection of rheumatic heart disease. Cardiol Young [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Apr 17];28(1):108–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889812/
134. Zühlke LJ, Engel ME, Nkepu S, Mayosi BM. Evaluation of a focussed protocol for hand-held echocardiography and computer-assisted auscultation in detecting latent rheumatic heart disease in scholars. Cardiol Young [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Apr 17];26(6):1097–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423122/
135. Laloğlu F, Laloğlu E, Ceviz N, Güler MA. Serum endocan levels in children

with rheumatic aortic insufficiency: can it differentiate bicuspid aortic valve disease from rheumatic heart disease? Cardiol Young [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2025 Apr 17];33(8):1396–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102262/

136. Michelena HI, Prakash SK, Corte A Della, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). Circulation [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2025 Apr 17];129(25):2691–704. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958752/
137. Rosillo N, Vicent L, Martín de la Mota Sanz D, Elola FJ, Moreno G, Bueno H. Time trends in the epidemiology of nonrheumatic aortic valve disease in Spain, 2003-2018. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) [Internet]. 2022 Dec [cited 2025 Apr 17];75(12):1020–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35662678/
138. Egidy Assenza G, Krieger E V., Baumgartner H, Cupido B, Dimopoulos K, Louis C, et al. AHA/ACC vs ESC Guidelines for Management of Adults With Congenital Heart Disease: JACC Guideline Comparison. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Nov 9 [cited 2025 Apr 17];78(19):1904–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34736567/
139. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, Lockhart PB, et al. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2025 Apr 17];132(15):1487–515. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373317/
140. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2002 Jun 19 [cited 2025 Apr 17];39(12):1890–900. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084585/
141. Kong WKF, Regeer M V., Ng ACT, McCormack L, Poh KK, Yeo TC, et al. Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Apr 17];10(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28251911/

142. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2010 Jun 22 [cited 2025 Apr 17];55(25):2789–800. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20579534/
143. Cecconi M, Nistri S, Quarti A, Manfrin M, Colonna PL, Molini E, et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. J Cardiovasc Med (Hagerstown) [Internet]. 2006 [cited 2025 Apr 17];7(1):11–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645355/
144. Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, Dialetto G, Covino FE, Manduca S, et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 17];6(12):1301–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269260/
145. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. Heart [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 17];103(17):1323–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490615/
146. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 Apr 17];39(6):809–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21342769/
147. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. N Engl J Med [Internet]. 2014 May 15 [cited 2025 Apr 17];370(20):1920–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827036/
148. Fedak PWM, David TE, Borger M, Verma S, Butany J, Weisel RD. Bicuspid aortic valve disease: recent insights in pathophysiology and treatment. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2005 Mar [cited 2025 Apr 17];3(2):295–308. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15853603/
149. Katsaros O, Ktenopoulos N, Korovesis T, Benetos G, Apostolos A, Koliastasis L, et al. Bicuspid Aortic Valve Disease: From Pathophysiology to Treatment. J Clin Med [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Apr 17];13(17). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39274183/

150. G T, CY C, DS O, JG S, AV S, GM P, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. N Engl J Med [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 Apr 17];368(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23388002/
151. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. Nature [Internet]. 2005 Sep 8 [cited 2025 Apr 17];437(7056):270–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16025100/
152. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2007 Jun 5 [cited 2025 Apr 17];49(22):2211–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17543642/
153. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. JAMA [Internet]. 2011 Sep 14 [cited 2025 Apr 17];306(10):1104–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917581/
154. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. Circulation [Internet]. 2008 May [cited 2025 Apr 17];117(21):2776–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506017/
155. Kim AJ, Xu N, Yutzey KE. Macrophage lineages in heart valve development and disease. Cardiovasc Res [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Apr 17];117(3):663–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170926/
156. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Hebeler RF. Gross and histological features of excised portions of posterior mitral leaflet in patients having operative repair of mitral valve prolapse and comments on the concept of missing (= ruptured) chordae tendineae. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 Apr 29 [cited 2025 Apr 17];63(16):1667–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24316086/
157. Watanabe C, Sugiura M, Ohkawa S, Ito Y, Toku A, Maeda S, et al. [Pathology and histochemistry of mitral valve prolapse]. J Cardiol. 1993;23(1):69–77.

158. Levine RA, Hagége AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease--morphology and mechanisms. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Apr 17];12(12):689–710. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483167/
159. Yasuhara J, Schultz K, Bigelow AM, Garg V. Congenital aortic valve stenosis: from pathophysiology to molecular genetics and the need for novel therapeutics. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 17];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37187784/
160. Kim AJ, Xu N, Umeyama K, Hulin A, Ponny SR, Vagnozzi RJ, et al. Deficiency of Circulating Monocytes Ameliorates the Progression of Myxomatous Valve Degeneration in Marfan Syndrome. Circulation [Internet]. 2020 Jan 14 [cited 2025 Apr 17];141(2):132–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928435/
161. Dieterlen MT, Klaeske K, Spampinato R, Marin-Cuartas M, Wiesner K, Morningstar J, et al. Histopathological insights into mitral valve prolapse-induced fibrosis. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 17];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36960475/
162. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Mitral valve prolapse in the general population: The benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2002 Oct 2 [cited 2025 Apr 17];40(7):1298–304. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383578/
163. Constant Dit Beaufils AL, Huttin O, Jobbe-Duval A, Senage T, Filippetti L, Piriou N, et al. Replacement Myocardial Fibrosis in Patients With Mitral Valve Prolapse: Relation to Mitral Regurgitation, Ventricular Remodeling, and Arrhythmia. Circulation [Internet]. 2021 May 4 [cited 2025 Apr 17];143(18):1763–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706538/
164. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. Circulation [Internet]. 2014 May 27 [cited 2025 Apr 17];129(21):2158–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24867995/

165. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, Dolara A, Roman MJ, Fishman D, et al. “Natural histories” of mitral valve prolapse. Influence of patient selection on cardiovascular event rates. Ital Heart J. 2001 Feb;2(2):107–14.
166. Delwarde C, Capoulade R, Mérot J, Le Scouarnec S, Bouatia-Naji N, Yu M, et al. Genetics and pathophysiology of mitral valve prolapse. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 17];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873395/
167. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbert A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. Heart [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Apr 17];104(12):978–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352010/
168. Zhang Y, Zeng W, Xia Y. TWEAK/Fn14 axis is an important player in fibrosis. J Cell Physiol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Apr 17];236(5):3304–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000480/
169. Brown SAN, Richards CM, Hanscom HN, Feng SLY, Winkles JA. The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation. Biochem J [Internet]. 2003 Apr 15 [cited 2025 Apr 17];371(Pt 2):395–403. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529173/
170. Saitoh T, Nakayama M, Nakano H, Yagita H, Yamamoto N, Yamaoka S. TWEAK induces NF-kappaB2 p100 processing and long lasting NF-kappaB activation. J Biol Chem [Internet]. 2003 Sep 19 [cited 2025 Apr 17];278(38):36005–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12840022/
171. Brown SAN, Hanscom HN, Vu H, Brew SA, Winkles JA. TWEAK binding to the Fn14 cysteine-rich domain depends on charged residues located in both the A1 and D2 modules. Biochem J [Internet]. 2006 Jul 15 [cited 2025 Apr 17];397(2):297–304. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16526941/
172. Sanz AB, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Ucero AC, Egido J, Ruiz-Ortega M, et al. TWEAK and the progression of renal disease: clinical translation. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 17];29 Suppl 1(Suppl

1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24493870/

173. Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, Jakubowski A, Zheng TS. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. Cytokine [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 Apr 17];40(1):1–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17981048/

174. Chen HN, Wang DJ, Ren MY, Wang QL, Sui SJ. TWEAK/Fn14 promotes the proliferation and collagen synthesis of rat cardiac fibroblasts via the NF-κB pathway. Mol Biol Rep [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 Apr 17];39(8):8231–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555979/

175. Das NA, Carpenter AJ, Yoshida T, Kumar SA, Gautam S, Mostany R, et al. TRAF3IP2 mediates TWEAK/TWEAKR-induced pro-fibrotic responses in cultured cardiac fibroblasts and the heart. J Mol Cell Cardiol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Apr 17];121:107–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981796/

176. Unudurthi SD, Nassal DM, Patel NJ, Thomas E, Yu J, Pierson CG, et al. Fibroblast growth factor-inducible 14 mediates macrophage infiltration in heart to promote pressure overload-induced cardiac dysfunction. Life Sci [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2025 Apr 17];247. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070706/

177. Novoyatleva T, Diehl F, Van Amerongen MJ, Patra C, Ferrazzi F, Bellazzi R, et al. TWEAK is a positive regulator of cardiomyocyte proliferation. Cardiovasc Res [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Apr 17];85(4):681–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19887380/

178. Chorianopoulos E, Heger T, Lutz M, Frank D, Bea F, Katus HA, et al. FGF-inducible 14-kDa protein (Fn14) is regulated via the RhoA/ROCK kinase pathway in cardiomyocytes and mediates nuclear factor-kappaB activation by TWEAK. Basic Res Cardiol [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Apr 17];105(2):301–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19629561/

179. Shi J, Jiang B, Qiu Y, Guan J, Jain M, Cao X, et al. PGC1α plays a critical role in TWEAK-induced cardiac dysfunction. PLoS One [Internet]. 2013 Jan 16 [cited 2025 Apr 17];8(1). Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342071/

180. Burkly LC, Michaelson JS, Zheng TS. TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. Immunol Rev [Internet]. 2011 Nov [cited 2025 Apr 17];244(1):99–114. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017434/
181. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. Physiol Rev [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 17];81(2):807–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274345/
182. Lai J lun, Liu Y hui, Liu C, Qi M pu, Liu R ning, Zhu X fang, et al. Indirubin Inhibits LPS-Induced Inflammation via TLR4 Abrogation Mediated by the NF-kB and MAPK Signaling Pathways. Inflammation [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Apr 17];40(1):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718095/
183. Fukuda D, Aikawa E, Swirski FK, Novobrantseva TI, Kotelianski V, Gorgun CZ, et al. Notch ligand delta-like 4 blockade attenuates atherosclerosis and metabolic disorders. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2012 Jul 3 [cited 2025 Apr 17];109(27). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699504/
184. Qiu D, Song S, Chen N, Bian Y, Yuan C, Zhang W, et al. NQO1 alleviates renal fibrosis by inhibiting the TLR4/NF-κB and TGF-β/Smad signaling pathways in diabetic nephropathy. Cell Signal [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Apr 17];108. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37196773/
185. Wertz IE, Dixit VM. Signaling to NF-kappaB: regulation by ubiquitination. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 17];2(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20300215/
186. Nakano T, Fukuda D, Koga JI, Aikawa M. Delta-Like Ligand 4-Notch Signaling in Macrophage Activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Apr 17];36(10):2038–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27562914/
187. Francis JR, Whalley GA, Kaethner A, Fairhurst H, Hardefeldt H, Reeves B, et al. Single-View Echocardiography by Nonexpert Practitioners to Detect Rheumatic Heart Disease: A Prospective Study of Diagnostic Accuracy. Circ

Cardiovasc Imaging [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Apr 17];14(8):E011790. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384239/

188. Beaton A, Okello E, Rwebembera J, Grobler A, Engelman D, Alepere J, et al. Secondary Antibiotic Prophylaxis for Latent Rheumatic Heart Disease. N Engl J Med [Internet]. 2022 Jan 20 [cited 2025 Apr 17];386(3):230–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767321/
189. Manna SK, Babajan B, Raghavendra PB, Raviprakash N, Sureshkumar C. Inhibiting TRAF2-mediated activation of NF-kappaB facilitates induction of AP-1. J Biol Chem [Internet]. 2010 Apr 9 [cited 2025 Apr 17];285(15):11617–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20133937/
190. Su D, Cheng Y, Li S, Dai D, Zhang W, Lv M. Sphk1 mediates neuroinflammation and neuronal injury via TRAF2/NF-κB pathways in activated microglia in cerebral ischemia reperfusion. J Neuroimmunol [Internet]. 2017 Apr 15 [cited 2025 Apr 17];305:35–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284343/
191. Wang Z, Gao L, Xiao L, Kong L, Shi H, Tian X, et al. Bakuchiol protects against pathological cardiac hypertrophy by blocking NF-κB signaling pathway. Biosci Rep [Internet]. 2018 Oct 31 [cited 2025 Apr 17];38(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242058/
192. Kuusisto J, Kärjä V, Sipola P, Kholová I, Peuhkurinen K, Jääskeläinen P, et al. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. Heart [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 Apr 17];98(13):1007–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22447464/
193. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012 Nov 6 [cited 2025 Apr 17];60(19):1854–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062541/
194. Sun SC. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation. Nat Rev Immunol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Apr 17];17(9):545–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580957/
195. Li R, Guo Y, Zhang Y, Zhang X, Zhu L, Yan T. Salidroside Ameliorates Renal

Interstitial Fibrosis by Inhibiting the TLR4/NF-κB and MAPK Signaling Pathways. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Apr 17];20(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836660/

196. Jun F, Surolia R, Li H, Wang Z, Liu G, Kulkarni T, et al. Citrullinated vimentin mediates development and progression of lung fibrosis. Sci Transl Med [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2025 Apr 17];13(585). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33731433/
197. Nazeri A, Heydarpour P, Sadaghiani S, Sahraian MA, Burkly LC, Bar-Or A. A further TWEAK to multiple sclerosis pathophysiology. Mol Neurobiol [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 17];49(1):78–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873135/
198. Bond M, Chase AJ, Baker AH, Newby AC. Inhibition of transcription factor NF-kappaB reduces matrix metalloproteinase-1, -3 and -9 production by vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Res [Internet]. 2001 Jun [cited 2025 Apr 17];50(3):556–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11376631/
199. Wang Y, Zheng L, Zhang L, Tai Y, Lin X, Cai Z. Roles of MMP-2 and MMP-9 and their associated molecules in the pathogenesis of keloids: a comprehensive review. Front Pharmacol [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 17];15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39654616/
200. Irqsusi M, Mansouri AL, Ramaswamy A, Rexin P, Salman M, Mahmood S, et al. Role of matrix metalloproteinases in mitral valve regurgitation: Association between the of MMP-1, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 expression, degree of mitral valve insufficiency, and pathologic etiology. J Card Surg [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 17];37(6):1613–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35343608/
201. Nappi F. The role of the extracellular matrix in the development of heart valve disease: Underestimation or undercomprehension? J Card Surg [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 17];37(6):1623–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35352851/
202. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. FASEB J [Internet]. 2004 May [cited 2025 Apr 17];18(7):816–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117886/

203. Xia Y, Campbell SR, Broder A, Herlitz L, Abadi M, Wu P, et al. Inhibition of the TWEAK/Fn14 pathway attenuates renal disease in nephrotoxic serum nephritis. Clin Immunol [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Apr 17];145(2):108–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982296/
204. Bartko PE, Dal-Bianco JP, Guerrero JL, Beaudoin J, Szymanski C, Kim DH, et al. Effect of Losartan on Mitral Valve Changes After Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017 Sep 5 [cited 2025 Apr 17];70(10):1232–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859786/
205. Adhikari R, Jung J, Shiwakoti S, Park EY, Kim HJ, Ko JY, et al. Capsaicin inhibits aortic valvular interstitial cell calcification via the redox-sensitive NFκB/AKT/ERK1/2 pathway. Biochem Pharmacol [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Apr 17];212. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37028459/
206. Trescher K, Bernecker O, Fellner B, Gyöngyösi M, Schäfer R, Aharinejad S, et al. Inflammation and postinfarct remodeling: overexpression of IkappaB prevents ventricular dilation via increasing TIMP levels. Cardiovasc Res [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2025 Apr 17];69(3):746–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388787/
207. Parthasarathy A, Gopi V, Umadevi S, Simna A, Sheik MJY, Divya H, et al. Suppression of atrial natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A-mediated signaling upregulates angiotensin-II-induced collagen synthesis in adult cardiac fibroblasts. Mol Cell Biochem [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2025 Apr 17];378(1–2):217–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23526266/