



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

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
ROMATİZMAL KALP HASTALIĞININ
UZUN SÜRELİ İZLEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rifat Can ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
ROMATİZMAL KALP HASTALIĞININ
UZUN SÜRELİ İZLEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rifat Can ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Özlem Mehtap BOSTAN

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
1.Giriş.....	1
2.Genel bilgiler.....	1
2. 1. Tanım.....	3
2. 2. Epidemiyoloji.....	3
2. 3. Etiyoloji.....	5
2. 4. Patogenez.....	7
2 .5. Patoloji.....	9
2 .6. Klinik bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri.....	11
2 .7. Laboratuvar bulgular.....	16
2 .8. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	18
2.9. Klinik seyir.....	20
2.10. Tedavi.....	21
2.10.1a Streptokoksik Enfeksiyonun Tedavisi.....	21
2.10.1b Antiinflamatuvar Tedavi.....	22
2.10.1c Fizik Aktivite Düzenlenmesi.....	25
2.10.1d ikincil Proflaksi.....	25
2.10.2. Cerrahi Tedavi Endikasyonları.....	26
2.11. Komplikasyonlar.....	26
3.Gereç ve Yöntem.....	27
4. Bulgular.....	34
5. Tartışma ve Sonuç.....	46
6. Kaynaklar.....	56
7.Teşekkürler.....	64
8.Özgeçmiş.....	64

Özet

Çalışmanın amacı, ülkemizde hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam eden akut romatizmal ateş'in (ARA) Bursa ili ve çevresinde, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemek, yıllara göre görülme sıklığını saptamak ve karditli olgularda meydana gelen kapak hastalıklarının uzun süreli izlemde prognozunu değerlendirmektir.

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2000 ile Şubat 2011 tarihleri arasında, ARA tanısı alan 151 olgunun bilgileri retrospektif olarak incelendi. Başvuru tarihi, geliş şikayetleri, majör, minör ve destekleyici bulgular, laboratuvar bulguları, ekokardiyografik bulgular ve izlemde kapak tutulumundaki değişiklikler değerlendirildi. Kardit saptanan olguların ilk ekokardiyografik incelemeleri ve sırasıyla inflamasyon düzeldikten sonra ve izlemdeki son ekokardiyografik incelemeleri kapak yetersizlikleri açısından incelendi.

Olguların ilk başvuru yaşları $9,6 \pm 2,42$ (4-15) yaş olarak saptandı. Kız erkek oranı 1,2/1 olarak bulundu. Olguların 69'u (%45,7) 9 yaş ve altında, 82'si (%54,3) 10 yaş veya üzerinde idi. En sık başvuru şikayetlerinin ateş yüksekliği (%62,9) ve eklem yakınmaları (%36,6) olduğu tespit edildi. ARA'nın majör Jones kriterlerine göre dağılımı incelendiğinde, %76,8'inde kardit en sık görülen bulguydu. Birlikte görülme oranı en fazla (%30,4) artrit ve karditte tespit edildi. Majör kriterlerin cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımında fark yoktu.

İlk ekokardiyografik incelemede, en sık kapak tutulumu birlikte mitral ve aort yetersizliği (MY, AY) olarak saptandı (%59,8). Tek başına değerlendirildiğinde mitral kapağın (%36,2) en sık tutulan kapak olduğu görüldü. İnflamasyon düzeldikten sonra yapılan kontrol ekokardiyografik incelemede başlangıçta saptanan MY'lerin %15'inde, AY'lerin ise %20,4'ünde tamamen düzelme görüldü. Takip süresince yapılan son ekokardiyografik değerlendirmede, toplam düzelme oranı MY için %37,5 ve AY için %50 olarak saptanırken, olguların %39,5'inde kapak lezyonunda değişme olmadığı saptandı. Subklinik kardit (sessiz kardit) olguların %17,2'inde mevcuttu. Altı (%5,4) olguda cerrahi girişim yapıldığı tespit edildi.

Sonuç olarak, Bursa ili ve çevresinden başvuran hastalarda yapılan ve 10 yıllık bir süreyi kapsayan bu çalışmada, son yıllarda olgu sayısında bir miktar azalma olsa da, ARA'nın bölgemiz için bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği görüldü.

Anahtar kelimeler: Akut romatizmal ateş, romatizmal kalp hastalığı, kardit, sessiz kardit, mitral yetersizlik.

SUMMARY

Clinical characteristics of patients with acute rheumatic fever (ARF) and rheumatic heart disease, evaluation of the long-term follow-up results

The aim of the study, evaluate a major health problem acute rheumatic fever in and around the province of Bursa, epidemiological, clinical and laboratory characteristics and according to the years to determine the prevalence of carditis and evaluate the long-term follow-up prognosis of valve disease in patients.

☒ The medical records of 151 patients diagnosed with ARF who admitted to Uludag University Medical Faculty Hospital, Pediatric Cardiology Department, between January 2000 and February 2011, were retrospectively reviewed.

Application date, initial complaints, major, minor and supportive signs, laboratory findings, echocardiographic findings and follow-up involvement of the cover changes were evaluated. After the first echocardiographic studies of patients with carditis, echocardiographic studies were repeated after inflammation, respectively, and then correct the deficiencies recent echocardiographic studies were evaluated for cover.

During initial admission, patients age ranged between $9,6 \pm 2,42$ (4-15), male and female ratio is 1.2 /10. Sixty-nine of the cases (45.7%) were 9 years or under and 82 (54.3%) were aged 10 years or over. Admissions were most common in winter season (41%) and least in the spring season (16.5%).

The most common symptoms were fever (62.9%) and joint symptoms (36.6%) respectively. Distribution of Major Jones criteria was 76.8% carditis, 72.8% arthritis 72.8%, %3.1 Korea, 1.3% had subcutaneous nodules, none of the case had erythema marginatum. The most commonly association was, arthritis and carditis

(52.9%). There was no difference in distribution of major criteria according to gender and age groups.

The most common valvular lesion in the first echocardiography examination was combined mitral (MR) and aortic regurgitation (AR) (59.8%). When evaluated separately, mitral valve insufficiency (%36,2) was the most common valvular lesion. The most common failure for those valves was mild failure (mild MR 70,4%, mild AR 53,8%). Evaluation of the control echocardiography after acute inflammation ; 15% of MR and 20,4% of AR were seen completely improved. On the last echocardiographic examination total recovery rates were 37,5% for MR and %50 for AR, 39,5% of the cases ,there were no change for valvular lesions. Subclinical carditis (silent carditis) was detected 17.2% of the cases and the most common form of the carditis was mild (65.6%). As a result, covering a period of 10 years for the province of Bursa and the surrounding area, some decrease in the number of cases in recent years, but, ARF continued to be a health problem for our region.

Keywords: Acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, carditis, silent carditis, Mitral regurgitation

1.GİRİŞ

Akut romatizmal ateş (ARA) eklem, kalp ve beyin gibi yaygın sistemik tutulumu olan, konnektif dokunun kollajen liflerinde harabiyete sebep olabilen ve genellikle subakut veya kronik seyreden, kalp kapaklarında fibrozise neden olarak kapak hasarına neden olabilen, yavaş seyirli bir hastalıktır (1).

Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) ülkemiz gibi gelişmekte olan tüm ülkelerde önemli bir halk sağlık problemidir ve dünya genelinde çocuk ve genç adolesanlarda akkiz kalp hastalığının en sık sebebidir (2,3,4). Dünya üzerinde heryıl 10-20 milyon yeni vakanın ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (4,5).

Ancak günümüzde, etkin ve erken antibiyotik kullanımı, aşı çalışmaları, birincil ve ikincil penisilin profilaksisinin uygulanması sonucu gelişmiş ülkelerde özellikle son 20 yıl içinde hastalığın insidansında azalma vardır. (6,7).

Akut romatizmal ateşin en önemli bulgusu gerek akut dönemde gelişebilecek kalp yetersizliği, gerekse gelişebilecek kronik romatizmal kalp hastalığı nedeniyle sekellere ve ölüme yol açabilmesi nedeniyle kardittir (6).

Ülkemizde hastalıkla ilişkili net rakamlar mevcut değildir. Gürsan ve ark. (8) 1967 yılında İstanbul'da yaptıkları çalışmada, ARA prevelansını 70/100.000 saptarken, Beyazova ve ark.'larının (9) Ankara ilinde 1970-1973 yılları arasını kapsayan çalışmasında prevelans 56,5/100.000 olarak saptanmıştır. Karademir ve ark. (10) yine Ankara'da 1980-1989 yılları arasındaki çalışmasında prevelans 107/100.000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, özellikle 1980'li yılların ortalarından sonra ARA görülme sıklığındaki artışa dikkat çekilmiştir.

Bu çalışmada, ülkemizde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden ARA'nın Bursa ili ve çevresinde, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemek, yıllara göre görülme sıklığını saptamak ve karditli olgularda meydana gelen kapak hastalıklarının uzun süreli izlemde prognozunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

2.Genel Bilgiler

Tarihte ilk kez romatizma terimini kullanan Guillaume de Baillon'dur. Thomas Sydenham 1686 yılında Sydenham koresini tarif etmiş ancak diğer bulgularla

birliktelik hakkında bir ilişki bildirmemiştir. Lancini valvuler vejetasyonları keşfederek 1707 yılında otopsi bulguları halinde yayınlamıştır. Boğaz enfeksiyonu ve ARA arasındaki ilişkiyi ilk kez Cheadle 1889 yılında bildirmiştir. Subkutan nodüllerin tarifi 1812'de ilk olarak Wellin tarafından yapılmıştır ve 1875 yılında Mavret tarafından etraflı olarak değerlendirilmiştir.

1878 'de West ve 1879 yılında Goodhart çalışmalarında romatizmanın seyrinde miyokard tutulumu olduğunu ilk kez ortaya çıkarmışlardır. Aschoff cisimcikleri 1904 yılında Aschoff tarafından ilk kez tanımlanmış, Thelhimer ve Rothschild ise Aschoff nodüllerinin ARA tanısı için karakteristik olduğunu daha sonra belirtmişlerdir.

Cheadle endokardit, plörezi, kore, perikardit, eksudatif eritem, subkutan nodul ve tonsillit gibi romatizmanın değişik ve farklı belirtilerini ele alarak, bunları bir semptom olarak toplamıştır. Cheadlenin yaklaşımı, daha sonra T.Ducket Jones tarafından ARA tanısı için kabul edilen major ve minor kriterlere benzerdir.

Penislinin 1940 yılında bulunmasının ardından ARA'dan etkin şekilde korunulmaya başlanmıştır. Daha sonraları Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) dönemsel epidemik artışlarda ve Fransa'daki sporadik olgularda streptokoklara ait spesifik romatojenik tipler belirlenmiştir (11).

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan birçok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle karışıklıkların azaltılması amacıyla ilk kez 1945 yılında Jones tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir. Daha sonra bu kriterler, 1955'de Amerikan Kalp Derneği tarafından modifiye edilmiş, 1966'da WHO tarafından düzenlenmiştir, son olarak 1992'de güncelleştirilmiştir (19).

İkinci dünya savaşından sonra Hindistan ve diğer gelişmekte olan ülkelerde ARA prevalansı giderek artmıştır. ABD'de 1950'li yıllarda antibiyotiklerin elde edilmesinde zorlaşması sebebiyle yaklaşık 15.000 insanın ARA nedeniyle öldüğü bilinmektedir (12,13,14). ABD ve İngiltere'de 1950-51 yıllarında ARA'nın tedavisinde ACTH, kortizon ve aspirinin kullanılması ile birlikte ölüm oranlarında göreceli bir düzelme sağlanmıştır (13). Son 60 yıl içinde ABD ve Batı Avrupa'da ARA insidansında belirgin bir azalma görülmüş ise de, gelişmekte olan ülkelerin halen önemli bir sorunudur (15). 1985 yılından başlayarak, ABD'nin bazı eyaletlerinde ARA olgularının sayısında beklenmedik ani artışların görülmesi, hastalığın henüz tam eradike edilmediğini hatırlatmış ve hekimlerin ARA'nın klinik ve epidemiyolojik özelliklerine yeniden eğilmesine neden olmuştur. Bu bölgelerde alınan önlemler ve

proflaksi programları ile ARA prevelansında önemli oranda azalma sağlanabilmiştir (12,16,17). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki ARA'nın mortalite ve morbiditesi arasındaki farklılığın sadece artmış insidans ile ilgili olmayabileceği aralarındaki klinik özelliklerin farklılığından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir (18).

2.1. Tanım

Akut romatizmal ateş, A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonunun geç dönem sekeli olarak kalp, eklem, merkezi sinir sistemi gibi birçok organı tutan inflamatuvar bir reaksiyon olarak kabul edilir (2). Sosyoekonomik şartların iyileşmesi, okul ve ev yaşamında kalabalığın azalması, streptokok tonsillit ve farenjitin tedavisinde zamanında ve etkin antibiyotik kullanılmasıyla ARA gelişmiş ülkelerde daha nadir görülen bir hastalıkken, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde ciddi bir hastalık olmayı sürdürmektedir (19). Ağır kalp sekellerine sebep olarak ciddi sosyal ve ekonomik zararlara yol açmaktadır (20).

Epidemiyolojik, serolojik ve klinik özellikler geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu ile ARA arasında kuvvetli bir bağ olduğunu göstermektedir. Genellikle subakut veya kronik seyirlidir. Hastalığın patogenezi ve immunolojisi konusunda halen farklı görüşler mevcuttur. Anti-AGBHS aşı çalışmaları halen sürmektedir. Buna karşın hastalığın önüne geçilmesinde, en önemli hususlar; birincil (streptokok eradikasyonu) ve ikincil korunmada antibiyotiklerin doğru kullanımınıdır (19,20).

2.2 Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş atağından önce bu atağı tetikleyen, AGBHS'nin neden olduğu ve iyi tedavi edilmemiş farenjit enfeksiyonu vardır. Dolayısıyla ARA ile AGBHS'e bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) arasında nedensel ilişki olduğu için iki hastalığın epidemiyolojileri benzerdir (17). ARA olguların üçte biri, asemptomatik farenjiti izleyerek oluşabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, tedavi edilmemiş streptokok farenjitinin ardından ARA (ilk atak) insidansı %2-3 olarak bulunmuştur. Plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, belirgin farenjit geçiren olgularda ARA insidansının azaldığı gösterilmiştir. Bunun nedeni, bu olguların yoğun ve tam tedavi edilmeleri olarak gösterilmiştir (15).

Akut romatizmal ateş görülme sıklığı erkek ve kadınlarda eşittir. ARA' da ilk atak 6-15 yaş arasında olmaktadır (21). Dört yaşından önce ve elli yaşından sonra

nadirdir (1). Hastalık için riskli gruplar arasında; kalabalık ortamda yaşayanlar, askeri okul öğrencileri, öğrenci yurtlarında kalanlar ve kalabalık aileler yer alır. ARA'nın mevsimsel insidansın AGBHS enfeksiyonları ile paralel olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (2,22,23). Hastalık bahar aylarında artış göstermektedir.

Son yıllarda ARA ile bazı etnik gruplar arasındaki ilişki tanımlanmaya başlanmıştır. ABD'de zenci ve İspanyollarda, Amerikalı beyazlara oranla ARA insidansı daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte, hastalıkta ırka ait genetik faktörlerin yanı sıra, kişisel faktörlerde önemlidir. Sonuç olarak hastalık gelişimde, genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Bununla birlikte ARA insidansında cinsiyet, ırk ve etnik grup açısından fark olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur (24).

Akut romatizmal ateşin birçok hastalığı taklit edebilmesi ve henüz tedavisinin bulunamamış olması nedeniyle insidans bilgileri net değildir. Akut romatizmal ateş ile ilgili oldukça yüksek oranda tanı fazlalığı vardır (özellikle de sadece poliartrit olan tipinde) (15). Hastalığın çocukluk yaş grubundaki insidansı ABD'de 0.5-3.1 /100.000 olarak saptanmıştır. Benzer insidanslar Batı Avrupa ülkelerinde de bildirilmiştir. Bu oranlar, yüzyılın başlangıcındaki insidans oranlarıyla karşılaştırıldıklarında (100-200/100.000) belirgin olarak azaldığı görülmektedir (15). Ülkemizdeki kesin rakamlar bilinmemekle beraber, değişik zamanlarda yapılan çalışmalar mevcuttur. Beyazova ve ark. 1970-1973 yılları arasında ARA insidansını 56,5/100.000 , 1988 yılında ise 36,7/100.000 olarak bulmuştur (9). Saraçlar ve ark. 1972-1976 yılları arasında ARA sıklığını 20/100.000 olarak bildirmiştir (25). Son yirmi yıl içindeki çalışmalarda ise sıklık oranları, 42,5/100.000 ile 55,5/100.000 arasında bildirilmektedir (1,9,10).

Akut romatizmal ateş prevalansını etkileyen bir faktör de etken mikroorganizmadaki virulans değişikliğidir. Buradaki en önemli değişiklik M-protein gen ekspresyonundadır. Son yıllardaki ARA pikleri ile özellikle M3 ve M18 proteinlerindeki gen ekspresyon değişikliği arasında yakın ilişki bulunmuştur (17).

M proteinleriyle birlikte, streptokokal pirojenik ekzotoksin (SPE) gibi hücre dışı ürünlerin yapımında da son yıllarda değişiklik olduğu gösterilmiştir. Birkaç araştırmada, ağır invazif streptokokik hastalıklarda grup A streptokok serotiplerinin bu ekzotoksini daha çok ürettikleri gösterilmiştir. Ancak SPE'nin ARA patogeneziindeki rolü henüz belirlenememiştir (15).

2.3.Etiyoloji

Akut romatizmal ateşin, AGBHS'e oluşan üst solunum yolu enfeksiyonunun gecikmiş süpüratif olmayan sekeli olarak, immünolojik mekanizmalarla meydana geldiği artık açıkça biliniyor olsa da temelde yatan bir çok soru işaretleri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tam açıklanamayan bu patogenetik mekanizmalara rağmen Grup A beta hemolitik streptokoklar (GAS) ARA'in gelişimine yol açan ajan olarak suçlanmaktadır. A grubu beta hemolitik streptokok, beta hemolitik streptokokların 20 serogrubundan biridir. Yine ilginç olarak, GAS'ın hepsi ARA'ya sebep olmaz ve bazı streptokok türlerinden (örneğin M tip 4) sonra ARA rekürrensi olmaz. GABHS enfeksiyonu sonrası ARA gelişme riski yaklaşık %0.3 iken epidemiler sırasında bu risk %3'e ulaşmaktadır.

Grup A beta hemolitik streptokoklar tonsilitin en yaygın sebebi olmakla birlikte, akut otitis media, pnömoni, deri, yumuşak doku, kardiyovasküler sistem, kas iskelet sistemi, lenfatik sistem enfeksiyonları, bakteriyemi ve menenjit sebebi de olabilir (26).

Sadece grup A beta hemolitik streptokoklar tarafından oluşturulan ÜSYE'ye karşı immün cevap sonucunda ARA ortaya çıkmaktadır. Grup C ve G streptokoklarda farenjite neden olabilirler ancak C ya da G grup patojenler ARA'ya yol açmamaktadır.

Akut romatizmal ateşin ilk tanı ve rekürrenslerinde başlangıç ajanı olarak GAS'ın gösterilmesi indirekt yöntemlerle mümkündür. Bununla birlikte; tatmin edici deneysel modeller yapılamamaktadır. Çevre, konak ve bakteri gibi birkaç faktörün ARA gelişiminde ve hastalığın ağırlığında rol aldığı bildirilmiştir (13).

Streptokok doğada oldukça sık görülen Gram (+) bir mikroorganizmadır. Kapsül mikroorganizmanın en dış kısmını oluşturur, hyalürinad yapısındadır ve antijenik değildir. Sitoplazması ise üç tabakalı bir membran tarafından çevrelenir. Birinci bölüm peptidoglikandır, hücre duvarının rijiditesini sağlar. Hücre duvar polisakariti ile birlikte deney hayvanlarında cilt içine enjekte edildiğinde artrit ve nodüler reaksiyona yol açar.

İkinci bölüm hücre duvarı polisakariti ya da grup spesifik karbohidrattır. Bu bölümün immünokimyasal yapısı çeşitli serogrupların serolojik özgünlüğünü belirler. Bu karbohidratın mitral kapak dokusunda varolan glikoprotein ile antijenik belirleyicileri paylaştığı gösterilmiştir.

Üçüncü bölüm, M,R,T proteinleridir. En önemli olanı grup A streptokokların tipe özgün antijeni olan M proteinidir. M proteini streptokokların antifagositik özelliğini sağlar ve primer virulans faktörüdür. Akut romatizmal ateşin yüksek oranda görüldüğü toplumlarda saptanan ve sıklıkla karşılaşılan tipler; M1, M3, M5, M6, M18 ,M19 ve M24'dür (16).

M proteini memelilerdeki tropomiyozine fizikokimyasal olarak oldukça yakın bir benzerlik gösterir (26). Bununla ilgili bir çalışmada streptokokal M proteinlerinin hayvan modelinde kalp kapaklarında otoimmün hücre aracılı atak başlattığı gösterilmiştir (27). M proteinine karşı oluşan bir antikor kalp kaslarındaki antijenik benzer yapıda olan hücrelerle çapraz reaksiyon gösterdiğine dair de deliller vardır (13). GAS'larının M tiplerinin çokluğundan dolayı oluşan immünitelerde farklı olacağından, günümüze kadar etkili bir aşı üretilmemiştir.

Beta hemolitik streptokoklar Lancefield tarafından, hücre duvarının içinde yer alan karbonhidrat tabakasındaki polisakkarit antijenlerin, alfabetik sırayla isimlendirilmesiyle sınıflandırılmıştır. GAS ayrıca streptokok pyogenes olarak adlandırılmıştır.

Streptokokların yapısındaki sitoplazmik membran antijenik bir lipoproteindir. Bir kaç memeli türünün dokuları ile çapraz reaksiyon gösterir (örneğin glomerüler bazal membran ve sarkolemmal antijen gibi). Streptokoklardaki sitoplazmik membran ve hücre duvarının yapısındaki antijenler ile insanlardaki moleküler benzerlikten dolayı antikorların çapraz reaksiyonları görülmektedir (29). ARA'li hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, kalp kapağı fibroblastlarına, bazal ganglionlardaki nöronlara, bağ dokusundaki bazı yapılar, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar saptanmıştır (28).

Grup A streptokoklar, hücre dışı enzimler olan iki adet hemolizin veya streptolizin (oksijen stabil streptolizin S ve oksijen labil streptolizin O) üretirler. Ayrıca A grubu beta hemolitik streptokokların çoğu, streptokoksik pirojenik ekzotoksin (SPE) salgılar. Bu ekzotoksinler İn vitro ortamda T hücre proliferasyonunu ve çeşitli sitokinlerin yapımını ve salgılanmasını sağlarlar (TNFa, IL1b, IL6). Diğer bir salgılanan enzim streptokinazdır ve fibrinolitik sistemin aktivasyonundan sorumludur. B izoenzimi en fazla yapılanıdır. Streptokok enfeksiyonu anında hasta serumunda bu enzimlere karşı oluşan nötralizan antikorlar tesbit edilebilir (ASO). Yüksek antikor titrasyonu varlığında veya akut ve konvelasan dönem arasında anlamlı düzeyde yükselme olursa grup A streptokok enfeksiyonu açısından test pozitif demektir (15).

Streptolizin O gibi sitotoksik maddeler tavşanlarda, ratlarda ve guinea (eski ingiliz) domuzlarının eritrositlerinde sitoliz ve kalplerinde şiddetli kardiyotoksik etkilere sebep olur. Bu patolojik etki deri lipidleri tarafından büyük bir alanda inhibe edilir. Bu sonuç deri enfeksiyonlarından sonra ARA görülmemesini açıklar (7).

2.4. Patogenez

Akut romatizmal ateş gelişmesinden sorumlu Grup A streptokok enfeksiyonlarının M tiplerinin küçük bir bölümü çok yaygındır. Çoğunluğu oluşturan tipleri ise nefritojenik olabilmektedir. Piyoderma ve ARA'nın sık görüldüğü Güney Amerika'da ki insanlarda, streptokokal piyodermanın yaygın olduğu yaz aylarında AGN görülürken, ARA görülme sebebi serotiplerinin farklı olmasındandır. Okulların başladığı sonbaharda AGN ve piyodermada hızla azalma olurken, ARA görülmeye başlar. Bu popülasyonda streptokok türleri arasında AGN ve ARA'in serotipleri arasında açık bir farklılık gösterilmiştir (7)

Akut romatizmal ateş patogenezini araştırmada en büyük zorluk hayvan deneyleri yapılamamasıdır. Çünkü A grubu streptokoklar insan için patojendir, hayvanlarda nadiren enfeksiyon yaparlar (29). Akut romatizmal ateşteki yaklaşık üç hafta kadar süren latent periyodun varlığı, doku zedelenmesinin immün aracılı olabileceğini destekler. Penisilin ile mikroorganizmanın ortadan kaldırılması ile hastalığın önlenmesi otoimmüniteyi destekleyen diğer bir delil olarak sayılabilir (31).

Antikor yapımı zayıf olan infantlarda ARA'nın nadiren gözlenmesi, ARA geçirenlerde streptokoklara karşı oluşan antikor titresinin geçirmeyenlere oranla daha fazla olması, çeşitli metodlar ile A grubu streptokok enfeksiyonu oluşturulan veya büyük miktarda antijen enjekte edilen hayvanlarda ARA'ya benzer lezyonların oluşması, otoimmüniteyi destekleyen diğer bulgular arasında sayılmaktadır.

İlk kez Kaplan ve ark. (15) tarafından miyokard dokusu ile grup A streptokok komponentleri arasında ortak bir antijenik determinant tanımlanmıştır. Ancak romatizmal karditin bu antikorların etkisi ile oluştuğu ispatlanamamıştır. Çünkü bunlar kalp lezyonlarının sebebi olabileceği gibi sonucu da olabilirler. Streptokok enfeksiyonu esnasında oluşan antikorlar konakçı doku ile çarpaz reaksiyona girer. Birkaç çalışmada da M-proteini ile miyokardiyal sarkolemma ve kardiyak miyozin proteini arasında immünolojik reaksiyon tanımlanmıştır. Ayrıca benzer çarpaz-reaksiyon protoplast membran antijeni ile miyokardiyal sarkolemmal membran

arasında da gösterilmiştir. Saptanan diğer reaksiyonlar; streptokok karbonhidrat ve valvüler glikoprotein arasında, streptokok protoplast membran ile subtalamik nöronal doku ve kaudat nukleus arasında, eklem kartilajı ile kapsüldeki hyalunorate arasındaki çapraz (15) reaksiyonlardır. Bu şekilde çoklu immünolojik çapraz reaksiyon ile birden fazla organ tutulumu açıklanabilir. Doku hasarına neden olan tek bir humoral mekanizma tanımlanmamıştır. İmmun kompleks hastalıklarında görülen otoantikörlerin (RF, anti DNA gibi) yükseklikleri ARA'da görülmez. Serum IgA ve IgG seviyeleri ARA ve RKH'ı olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu da ARA'da humoral cevabın artmakta olduğunu göstermektedir (32). Doku zedelenmesinde diğer bir alternatif mekanizma hücre aracılı sitotoksitedir. İnvitro olarak, insan miyokardiyal hücre kültüründe ARA'lı hastalardan elde edilen periferik kan lenfositlerinin sitotoksik olduğu görülmüştür. Akut romatizmal ateşin patogenezinde hem hümmoral hem de hüresel immün reaksiyonlar rol alır. Akut atak sırasında hümmoral faz daha hakimdir. İlk haftada kendini gösterir ve birkaç ay içinde normale döner. Akut atakta kalbin tüm katları tutulur. Akut atağın hemen başında ve kronik faza geçişte ise hüresel faz daha hakimdir. Hüresel yanıt erken dönemde görülür ve miyokardiyal Aschoff nodülünün yapımında görev alır. Ayrıca ARA'nın patogenezinde çok sayıda inflamatuvar sitokinin yer aldığı bilinmektedir. En fazla yer alan sitokinler, interlökin 1a (IL1a), interlökin 1b (IL1b), interlökin 6 (IL6), interlökin 8 (IL8) ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür. ARA'lı hastalarda tedavi öncesinde bu sitokinlerin yüksek olduğu ve tedavi sonrasında normal düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca karditli olgularda IL8 düzeyleri diğer sitokinlerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (32). CD4/CD8 oranında ise artış olur (8,14).

Son yıllarda, ARA'daki genetik temel duyarlanma ile ilgili deliller toplanmaya başlanmıştır ve bu konuda bir fikir birliği oluşturulmuştur. İnsan lenfositlerinin incelenmesi ile özgün B hücre alloantijen varlığı gösterilebilmiştir.

Akut romatizmal ateşli hastaların %99'unda, kontrol grubunun ise sadece %14'ünde özgün monoklonal antikörler tanımlanmıştır (33). Bu özgün monoklonal antikörler ve özgün lenfosit yüzey antijenleri duyarlı konakçıyı gösteren bir belirteç olarak kabul görmektedir (özellikle kalp tutulumu olanlarda %75-90 oranında saptanmıştır). Ayrıca ARA'dan şüphe edilen durumlarda ayırıcı tanıdaki önemi son dönem çalışmalarda vurgulanmaktadır (15,34,35).

Patogeneziyle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda mikroorganizma haricinde konakla ilgili çeşitli bulgular saptanmıştır. Çemek ve ark. tarafından (88) yapılan

çalışmada, ARA olan çocuklarda bazı iz elementlerin (Berilyum, aliminyum, selenyum) ve yine bazı majör elementlerin (Kalsiyum, Magnezyum, Potasyum) seviyelerinde kontrol grubuna göre değişiklikler olduğu bildirmiştir ve bu değişikliklerin patagonezde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

2.5. Patoloji

Akut romatizmal ateş multiorgan tutulumu ile giden bir sistemik hastalık olmasına karşın, öncelikle eklem, kalp ve beyin etkilenmektedir. ARA, patolojik açıdan küçük kan damarları ve çevresindeki konnektif dokuda iki temel lezyon ile karakterizedir. İlk ve en erken lezyon eksudatif ve dejeneratif enflamasyondur. Akut romatizmal ateş ile ilgili histolojik bulgular özgün değildir. Klinik bulguların ağırlığı ile histolojik tutulumun derecesi arasında korelasyon olmayabilir. İnflamatuvar reaksiyonun ilerlemesi ile eksudasyon ve proliferasyon görülür. Beraberinde dokularda ödematöz değişiklikler olur. İnflamatuvar yanıtta, lenfosit (en fazla CD4 lenfositleri) , plasma hücresi, az miktarda granülosit yer alır. Ayrıca fibrinoid, eosinifilik granüler artıklar, kollajen lifler doku içinde dağınık olarak bulunur. Bu kollajen liflerin parçalanması ve ödeminden meydana gelir. Burada T lenfositler, makrofajlar, B lenfositler ve mast hücreleri tarafından oluşturulan hücrel infiltrasyon vardır. Bu hücrelerde serbest oksijen radikallerinin üretiminin, kardiyak hastalıkların patogenezinde önemli bir rolü olabilir. Bu eksudatif ve dejeneratif inflamatuvar lezyon ARA'nın geçici bulgularına sebep olur. Anti inflamatuvar ajanlara cevap verir. Bu erken faz 2-3 haftada geçer, bunu ikinci lezyon takip eder. Akut romatizmal ateşin ikinci karakteristik lezyonu birkaç ay veya yıllarca devam edebilen proliferatif olan Aschoff noduludur. Antiinflamatuvar ajanlara cevap vermez. Miyokardiyal Aschoff nodülü genellikle ovaldir, sitoplazmada geniş multinükleer hücrelerin paravasküler agregasyonu vardır. Bu hücrelerin bazısı karakteristik baykuş gözü nükleusuna sahiptir, fibrinoid veya nekrotik protoplazmanın avasküler bir çekirdeği etrafında rozetler bulunur (36). Aschoff nodülleri 1904'te tanımlanmasına rağmen kardiyak kas hasarına yol açtığı 1960'ta saptanmıştır. Daha sonra Aschoff nodüllerinin sinir dokusundan kaynaklanabileceğini ve küçük sinirlerin sonlanımında bulunacağını ileri sürülmüştür (37). Nodüllerin kalp üzerine fonksiyonel etkisi ve romatizmal atakların ciddiyetiyle olan ilişkide tam olarak açıklanamamıştır.

Enfeksiyonun klinik veya laboratuvar bulguları olmayan hastalarda Aschoff nodüllerinin sebat ettiğinin gösterilmiştir (38).

Ciltte döküntü olması altta yatan vaskülit işareti eder. Vaskülitik tutulum vücudun her yerinde olabilir de öncelikle küçük damarları tutar. Damar duvarında endotelial hücrelerde proliferasyon görülür. Akut romatizmal ateşte subkutan nodül nadirdir. Daha sıklıkla kronik valvüler tutulumu olan hastalarda görülür (özellikle mitral stenozlu hastalarda). Subkutan nodül, kemik çıkıntısı üzerinde, tendonların ekstansör yüzeyinde kolaylıkla tanınır. Subkutan nodülün histolojisinde, santral fibrinoid nekroz, etrafında epitelial ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır.

Akut romatizmal ateşte iltihabi olay kalbin her üç tabakasını da içine alır. Yani bir pankardittir. Akut kardit esnasında en sıklıkla endokard ve miyokard tutulur. (40,41,42). Kardiyak disfonksiyon oluşmasında en önemli etken olarak kardit sorumlu tutulmaktadır (41). Endokardit genelde mitral ve aortik kapağı nadiren de triküspit ya da pulmoner kapağı etkiler. Aktif fazda kapaklar ödemlidir. Bu bölgedeki küçük vejetasyonlar, trombusun oluşturduğu bir yapıdır. İnflamasyonun azalmasını vaskülarizasyon, fibrozis ve kapakçıkların daralması izler. Aynı değişiklikler korda tendinea ve anulusuda etkiler. Hasarın yeri kapakların temas yerleridir. Mitral kapak sistemik basınca karşı en büyük stresi taşıdığı için en sık etkilenen yerdir.

Eğer inflamasyon şiddetli ise kapak hasarı yetmezlik gelişmesiyle sonuçlanır. Orta derece inflamasyonda kapaklar arasında kalınlaşma ve yapışıklık olur.

Miyokardial lezyonlar dört şekilde karşımıza çıkabilir bunlar ; fokal interstisyel miyokardit, diffüz interstisyel miyokardit, kas liflerinin direkt olarak zedelenmesi ve vakaların yaklaşık 2/3'ünde ileti sistemi lezyonlarına yol açan, İletim sistemini tutan lezyonlar olarak sayılabilir.

Perikarditin eşlik ettiği pankardit vakalarında, fibröz eksuda, visseral ve seröz yüzeyi çevreler, perikardiyal mesafede seroanjinöz sıvı birikir. Sabit olarak miyokardit ve valvulit ile beraber olup prognozun ciddi olduğunu gösterir. Nadiren konstriktif perikardite dönüşür.

Artrit patolojisinde de esas olan serozittir, kartilaj doku tutulmaz. Sinoviyal yüzeyde fibrinoid dejenerasyon vardır. Vaskülitik süreç ilerleyerek eritema marginatumu oluşturur. Sydenham Koresi ile ilişkili olabilecek patolojik bulgu, santral sinir sisteminde bazal ganglionlar düzeyinde lenfositten zengin perivasküler infiltrasyon olmasıdır.

2.6. Klinik Bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri

Akut romatizmal ateş tanısında saptanmış hiçbir spesifik klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan, çoklu organ tutulumuyla giden bir hastalıktır. Klinik bulgular, tutulan organa ve tutulumun şiddetine, ayrıca kişiye göre değişir. Artrit bazen hafif seyrederken ağır tutulumu olan olgularda poliomyeliti taklit eden pseudoparaliziler görülebilir. Ayrıca, yıllara ve ülkelere göre ARA'nın kliniği farklılık göstermektedir. Son on yıl içinde özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerden yapılan bildirimlerde kardit insidansında önemli oranda artış dikkati çekmektedir (15).

T.Duckett Jones 1944'de ARA'in tanı kriterlerini kendi adıyla bildirmiştir (43). Bu kriterler Amerikan Kalp Birliği tarafından gözden geçirilerek modifiye edilmiştir (44). Görülme sıklığı ve klinik önemlerine göre majör ve minör kriterler olarak sınıflandırılmışlardır.

Majör Kriterler:

- 1-Poliartrit
- 2-Kardit
- 3- Korea
- 4-Subkutan nodüller
- 5-Eritema marginatum

Minör Kriterler

- 1-Ateş
- 2-Artralji
- 3-Birinci dereceden A-V blok (EKG de PR uzaması)
- 4-Akut faz reaktanlarının yüksekliği (CRP, sedimentasyon, lökosit sayısı).

Destekleyici bulgular: Geçirilmiş boğaz enfeksiyonu veya kızıl öyküsü, artmış ASO titresini, pozitif boğaz kültürüdür.

Tanı için; iki majör kriterin birlikte olması veya bir majör kriter ile iki değişik minör kriterin bulunması gereklidir. Sydenham koresi tek başına ARA tanısı için yeterlidir. Buna ek olarak yüksek ASO titrelesini veya pozitif boğaz kültürü geçirilmiş enfeksiyonun kanıtı için gereklidir.

Artrit majör kriter olarak kabul edilirse artralji minör kriter olarak sayılamaz. Elektrokardiyogramda (EKG) uzamış P-R intervali karditi olan hastalarda minör bulgu

olarak sayılmaz. Streptokok enfeksiyonu ile ARA arasında 7 günden 35 güne kadar değişen (ortalama 18 gün) latent bir periyod çok tipik bir özelliktir. Latent periyod Sydenham kore'li hastalarda 2 -6 ay olabilir.

2.6.1 Majör Bulgular

2.6.1.a. Artrit

Akut romatizmal ateşli hastaların %70'inde vardır. En çok görülen majör bulgu olmasına karşın en az özgün olanıdır. Akut romatizmal ateş tanısında karışıklığa yol açan nedenlerin başında gelmektedir. Karakteristik olarak poliartiküler, büyük eklemlerde, gezici, asimetrik tutulum gözlenir (15).

Ancak son zamanlarda, monoartiküler eklem bulgusu olup izlemleri sırasında ARA kriterlerine uyduğu görülen birçok olgu bildirilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda ARA için tipik eklem bulgusu olmasa da, diğer kriterleri uyan hastaların romatizmal ateş artriti açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (16). Eklem bulgusu birkaç saat içinde, en geç bir hafta içinde düzelir. Çok nadir olarak iki-üç hafta sürebilir, deformite bırakmaz. Düşük doz salisilata dahi iyi yanıt verir. Salisilat artritin süresini kısaltır (18).

2.6.1.b. Kardit

Akut romatizmal ateşli hastaların %50'sinde görülür. Son yıllarda insidansında artış olduğu bildirilmektedir. Bazı merkezlerde sadece dinleme bulgusu ile yapılan taramalarda %75 oranında kardit saptanmıştır. Ekokardiyografinin (EKO) kullanımının artması sonucu sessiz karditlerin saptanması ile bu insidans %85-90'lara kadar yükselmiştir.

Klinik tanısı 4 majör kritere dayanarak konulur.

- 1)Yeni oluşan organik üfürümlerin saptanması
- 2)Kalp büyümesi
- 3)Konjestif kalp yetersizliği
- 4)Perikarditi tanımlayan frotman, perikardial sıvı veya EKG

Değişiklikleri (44,45,46).

Kalp yetmezliği İlk atakta %5-10 oranında görülür. Rekurrenslerde daha sık seyreder. Kalp yetmezliği 6 yaş altı çocuklarda daha sık gözlenmektedir (41). ARA geçirmiş genç bir hastada akut kalp yetmezliği gelişmesi daima ARA karditi düşündürmelidir (47). Akut romatizmal ateşli olgulardaki morbidite ve mortalitenin en ciddi nedeni kardittir. Akut hastalıktan sonra rezidüel kapak zedelenmesi, genellikle

cerrahi düzeltme gerektirir. Mortalitenin bir diğer nedeni de bu cerrahi işlem sonrası komplikasyonlar veya sonraki dönemde gelişen bakteriyel endokardittir.

Genç yetişkin ve çocukluk çağındaki kazanılmış mitral yetersizlik nedenlerinin başında ARA gelir. Altı yaşın altında başlayan karditler daha sinsi seyirlidir. Kardit izole veya diğer klinik formlarla birlikte olabilir. Bazen artrit başlangıcından bir-iki hafta sonra kardit bulguları ortaya çıkar. Bu sürenin daha uzun olması ARA dışı bir etyolojiyi akla getirmelidir. Karditin klinik bulguları ve şiddeti çok değişkenlik gösterir. Hafif mitral yetersizliği olan hastalar oskültasyonla farkedilmezse, ilerleme göstererek geç dönemde ağır karditle karşımıza çıkabilir.

Akut romatizmal ateşte kardit genelde kapak tutulumuyla seyreder. Mitral kapak çocukluk çağında en sık tutulan kapaktır. Genel istatistiklere göre olguların %50-70'inde görülür (48). Mitral yetersizliğin en sık sebeplerinden biri ARA'dır (49). Mitral kapak aort kapağından yaklaşık üç kez daha sık tutulur (7)

Tanıda: 1-Mitral yetmezlik gelişmesi ile birinci kalp sesini örtecek şekilde aksillaya yayılan, apikal, kaba,sistolik üfürüm gelişir ve vakaların %30'unda üçüncü kalp sesi duyulur (48). 2- Kalınlaşan ödemli kapakların mitral kapak ağzını daraltması ile sonuçlanan, apeks üzerinde middiastolik üfürüm oluşur. Bu üfürüm üçüncü kalp sesinden sonra başlar ve düşük akımlıdır ve apeks üzerinde lokalizedir (50). Bu üfürüm "Carey-Coombs" üfürümü olarak tanımlanır.

Aort kapak tutulumu: Daha nadir olup, 10 yılı kapsayan bir çalışmada %13 oranında görülmüştür. Bunların % 85'inde birlikte mitral yetersizliği de tespit edilmiş, izole aort yetersizliği karditli vakaların ancak %2'sinde görülmüştür. Hemodinamik olarak anlamlı aort yetersizliğinde nabızlar büyük ve sıçrayıcı tarzdadır, ağırlaştıkça diastolik basınç daha düşük bulunur. İkinci kalp sesini hemen takip eden, aort odağından sternumun sol kenarından aşağıya doğru yayılan dekresendo diastolik bir üfürüm karakteristiktir.

Miyokarditler: Genellikle valvülite eşlik eder. Semptom ve bulguları arasında, ateşle orantısız şekilde uyku sırasında saptanan taşikardi, özellikle sol ventrikül ve sol atriyumu tutan hızlı kalp büyümesi ve kalp yetersizliği sayılabilir. Konjestif kalp yetersizliği ARA'nın ciddi bir komplikasyonu olup miyokarditi işaret eder.

Perikarditler: ARA'de perikardite %10 civarında rastlanmaktadır. Oysa klinik belirtileriyle tespit edilemeyen perikarditin çok daha sık olduğu ekokardiografi çalışmaları ile gösterilmiştir. Perikardit iki şekilde görülür: Kuru olan fibrinöz perikardit'te göğüs ağrısı ve sürtünmeye ait sol 2-3. interkostal aralıkta bir frotman

duyulur. Radyolojik olarak kalbin sol kontürü düzleşmiştir. Fakat kardiyomegali ileri derecede değildir. Buna karşılık efüzyonu bol olan perikarditte kalp sesler derinden gelir, frotman olmadığı gibi bundan önce duyulan üfürümlerde duyulmayabilir ve perikarditin iyileşmesinden sonra ortaya çıkar. Radyolojik olarak, kalbin çabuk büyümesi veya süratle küçülmesi miyokarditin aleyhine ve perikarditin lehine delil teşkil eder.

Mitral stenoz: Çocukluk çağında nadir rastlanır (%5). Kardit kesinlikle mitral stenoz ile başlamaz ,mitral stenozun meydana gelmesi için 6-10 yıl gibi bir süre gereklidir. İki yıldan önce mitral stenozla rastlanılmamıştır. Mitral stenozda birinci kalp sesinin şiddetlenmesi, mitral açılma sesi, middiastolik ve presistolik üfürümün belirmesi, ikinci kalp sesinin şiddetlenmesi saptanır. Sol atriyal ve sağ ventrikül hipertrofisi bulgularının saptanması karakteristiktir. Buna karşın penisilin proflaksisi ile mitral stenoz gelişimi önlenabilir (48).

2.6.1.c Kore

Sydenham koresi, St. Vitus dansı veya korea minör olarak isimlendirilir. Kore ARA'in gecikmiş bir bulgusudur. Kore ARA'lı hastaların yaklaşık %20 kadarında ortaya çıkar (2). Kızlarda daha sık görülür. Genellikle kardit yada artrit olmaksızın oluşur (7). Hastalık İnflamasyonun merkezi olan sinir sisteminde bazal ganglia ve nukleus kaudatusun tutulmasının sonucudur. Genellikle streptokokal enfeksiyonun başlangıcından 2 ay veya daha uzun bir dönem sonra görülür. Bu durum kardit veya artrit latent periyodu olan 3 haftalık süreye zıttır. ARA tanısı Kore'li hastalarda diğer Jones kriterlerine bağlı kalmadan tek başına konulur.

Sydenham koresi klinik olarak manasız ve irade dışı hareketler, hipotoni ve emosyonel labilite ile karakterizedir. Bu bulgular stres altında ve uyarılma ile daha belirgindir. Uykuda kaybolur. Tüm kasları tutabilir, özellikle yüz kasları ve ekstremiteler tutulur (2,52). Duygu durum bozuklukları olabileceği için bu olgular, tanı kesinleşinceye kadar davranış bozukluğu olduğu düşünülebilir (52).

Fizik muayenelerinde istem dışı, amaçsız, jerkler şeklinde hareketler fark edilir. Hastanın dili dışarı çıkarıldığında, hızla geri çekebilir ve çenesini kilitleyebilir. Konuşma genellikle anlaşılabilir. Bilekte fleksiyon ve parmaklarda dorsofleksiyonla ellerin gerildiği görülür. Hastalığın tikler, atetoz, konversif reaksiyonlardan, hiperkinezi ve davranış problemlerinden ayırt edilmesi gereklidir. Semptomlar tedavisiz bile 1-2 haftada geriye dönebilir (2). Kore kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ortalama 3 ay

sürer, 6-12 aya kadar da uzayabilir (15). Sydenham koreli hastalar nöropsikiyatrik hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşırlar (54). Sydenham kore'li bir grup hastanın 30 yıllık takibinde %27 oranında kalp hastalığı geliştiği gösterilmiştir (21). Koreli hastaların kardiyak açıdan takipleri bu yüzden önemlidir.

2.6.1.d. Eritama Marginatum (EM)

Akut romatizmal ateşli hastalarda görülen, tek başına olduğu zaman tanısı zor konabilen bir majör kriterdir. ARA'da %5 den az görülür(2). Lezyonu tanımak için klinisyenin deneyim sahibi olması gerekir. Hastalığın erken döneminde genellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde görülür, yüzde hiç görülmez (2,21). Nonspesifik pembe maküler tarzdadır, daha sonra gelişmiş bir forma döner ,ortası beyazlar sınırları birleşebilir, sıcak (banyo sonrası) ortaya çıkışı hızlanır fakat çabuk sönüp kaybolur, kaşıntılı değildir. Lyme hastalığında görülen döküntü ile karıştırılabilir (21).

2.6.1.e. Subkutan Nodül

Akut romatizmal ateşli hastalarda nadiren (%3) görülürler, genellikle 0.5-2 cm çapında, sert, ağrısız, serbest, hareketli nodul şeklindedir, eklemlerin ekstansör yüzeylerinde (özellikle dirsek, diz, bilek, oksipital deride veya vertebraların spinöz çıkıntıları üzerinde lokalizedir. Deri üzerindeki nodüller serbest ve hareketlidir, ancak deride renk değişikliği yoktur (2). Aschoff cisimlerinin birikimiyle oluşur fakat gözden kaybolur. Subkutan noduller, ARA için patognomonik değildir, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusda da oluşabilir (7).

2.6.2. Minör Kriterler

Minör bulgular spesifik olmamasına rağmen ARA'nın tanısının doğrulanmasında gerekli olabilirler.

2.6.2.a. Ateş

Genellikle 38-38,5 °C derece civarında ve intermitanttır. Fakat perikardit ve miyokarditli ağır olgularda 39-40 °C'ye kadar yükselebilir. Karakteristik bir trasesi yoktur. Genelde antipiretik tedavi vermeden yaklaşık bir hafta içinde azalır ve diğer 1-2 hafta içerisinde de çok düşük derecede seyreder. Ateşle birlikte kırıklık, halsizlik, kilo kaybı ve iştahsızlık bulunabilir (1).

2.6.2.b. Artralji

Artralji objektif bulgular (ağrı, kızarıklık, sıcaklık) olmaksızın eklemler etrafında rahatsızlık olarak tarif edilmektedir. Tek başına karditli hastalarda tespit edilmiştir. Artralji, artritli hastaların tanısında minör kriter olarak kullanılmaz (7,21).

2.6.2.c PR uzaması

Başlangıçta ve seri olarak çekilen EKG, ARA'nın tanısında ve hastanın yönetiminde yardımcı olabilir. EKG' nin normal olması aktif karditin varlığını ekarte ettirmez. Akut romatizmal ateşte sıklıkla PR intervalinde uzama, birinci derece A-V blok ve kavşak taşikardisi olabilir. Diffüz nonspesifik ST-Tdeğişiklikleri, QRS-T mesafesinde değişiklikler ve miyokardit varlığında daha sıklıkla görülen T inversiyonu olabilir. Nadiren disritmi görülebilir.

2.7. Laboratuvar Bulguları

Günümüzde henüz tanı koydurucu spesifik bir test yoktur. Bu sebeple tanı koyarken hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirmek gerekir (15).

2.7.1 Eritrosit Sedimentasyon Hızı: Kardit veya poliartritli hastalarda, akut dönemde, hemen hemen daima yüksektir. Fakat koreli hastalarda ise genellikle normaldir, konjestif kalp yetmezliğinde normal sınırlara yakın ancak yüksektir. Sedimentasyon hızı tedavisiz hastalarda 6-12 hafta yüksek kalır. Antiinflatuar ajanlar, sedimentasyon hızı ile birlikte inflamasyonun klinik bulgularını da baskılayabilir (7). Kan proteinlerindeki değişiklikler, kırmızı kan hücrelerinin rulo şekline sebep olarak sedimentasyonu artırır, anemilerde sedimentasyon hızı belirgin şekilde yüksek bulunur. Sedimentasyonu yüksek hastalarda bunlar gözününde bulundurulmalıdır. Sedimentasyon hızı hastalığın gidişini izlemede çok yararlıdır. Romatik aktivite gerilediğinde ise genellikle normale döner. Ancak tedavi sırasında sedimentasyon hızındaki düşme her zaman romatizmal aktivasyonun sona erdiğini göstermez. Tedavi kesildikten sonra romatizmal hastalık hala aktif ise rebound fenomeni sonucunda tekrar yükselebilir. Sedimentasyon hızı akut dönemde, prognoz hakkında bilgi verdiği kadar haftada bir olarak kontrol edilmelidir (48).

2.7.2 C Reaktif Protein (CRP): Normalde kanda bulunmaz. En hafif iltihabi reaksiyonlarda hızla pozitifleşir. CRP testi sedimentasyon hızından daha hassastır. Koreli hastalar hariç hepsinde pozitif olabilir. Hastalığın aktif olup olmadığı hakkında bilgi verir. Romatizmal atağın erken iyileşme döneminde eritrosit sedimentasyon hızı normale dönmeden önce CRP'nin kanda kaybolduğu gözlenmiştir (55).

2.7.3 Lökositoz: ARA'in akut döneminde görülebilir fakat lökosit sayısı değişkendir ve güvenilir değildir. Sola kayma ve nötrofili hastalığın akut safhasında görülmektedir.

Jones Kriterleri Dışındaki Klinik Belirtiler:

Karın ağrısı: ARA'da majör kriterlerin oluşumundan önce görülebilir. Bu olgular yanlılıkla akut batın tanısı alabilir. Akut batın zannedilerek laparotomi yapıldığı zaman nadiren mezenter lenfadeniti dışında kesin değişiklik görülmez (40,41) Karın ağrısı salisilat kullanımı ile kaybolur. İnsidansı %5'den azdır (56).

Epistaksis: Daha önceden ARA seyrinde özellikle de şiddetli ve uzun süreli karditli hastalarda izlenen burun kanaması insidansının %48 gibi yüksek olduğu bildirilmesine rağmen, son zamanlarda yapılan araştırmalarda %4-9 oranında görüldüğü saptanmıştır (40,41,44). Bu değişiklik hastalığın şiddetinin azalması nedeniyle olduğu gibi önceki yıllarda salisilatların yüksek dozda kullanımına bağlıda olabilir. Bunun dışında burun kanamasının nedeni vasküler enflamatuvar yanıtıdır (41).

Destekleyici Bulgular

Önceden geçirilmiş streptokok enfeksiyon bulgularının tespiti ARA'nın başlangıç tanısının doğrulanması için gerekir (2). Bu delillerden en az biri tanı için olmalıdır.

Boğaz kültürü: Boğaz kültürü GAS varlığını göstermede, hızlı antijen testlerinin varlığına rağmen, altın standarttır. ARA şüphesi olan tüm hastalara antibiyotik tedavisinden önce en az bir kez boğaz kültürü yapılmalıdır. Eğer hızlı antijen testleri yapılabiliyorsa başlangıçta tanı için uygulanabilir. Hızlı antijen GAS'ların küçük bir kısmında yanlış sonuç verebilir. Diğer taraftan bu testlerin spesifitesi tamamen doğru olduğu için, hızlı antijen testlerinin pozitif sonuçları GAS tanısını kesinleştirir. Hızlı antijen tespit testleri negatif ise ARA şüphesi olan hastalarda boğaz kültürü ile tanı konmaya çalışılır. Hastaların yalnızca %11'inde tanı anında GAS için pozitif boğaz kültürü saptanır (2). Pozitif kültürün azlığı, bu grupta enfeksiyonun başlangıcı ile latent periyot arasındaki sürede, kişinin defansif mekanizmaları ile organizmanın eliminasyonuna bağlıdır.

ASO Yüksekliği: Streptokok enfeksiyonu tanısında kullanılan spesifik antikolar ASO, antihyaluronidaz, anti streptokinaz, anti DPNase ve anti DNase B'dir. En uygun ve ticari olanı ASO'dur. ASO titresi yaş, coğrafi alan ve streptokoksik

enfeksiyonlan sıklığına tesir eden faktörlere bağılı olarak değişir (56). 6-14 yaşı arası kalabalık şehirlerde yaşıyan sağılıklı çocuklarda ASO 200-300 Todd ünitesi düzeyindedir. ARA'nın erken döneminde hastaların %80'inde ASO yüksektir. Normal bireylerin %20'sinde de ASO yüksek saptanmıştır.

Yüksek streptokok antikor titresini önceden GAS enfeksiyonunun geçirildiğinin açık delili olmasına rağmen, erken enfeksiyonu göstermenin daha güvenilir yolu, akut ve iyileşen hasta serumları arasındaki titre artışının gösterilmesidir (26). Akut streptokok enfeksiyonu ile ARA'nın ortaya çıkışı arasındaki süre 2 aydan uzun ise; ASO düzeyinde artışı saptanmayabilir (60). Korede latent periyodun uzunluğundan dolayı ASO genelde normal saptanır.(46,59) ASO cevabı grup A streptokok enfeksiyonu ile oluşan deri enfeksiyonunda boğaz enfeksiyonuna göre daha düşüktür. Bunun ile birlikte Anti DNase B cevabı her iki enfeksiyonda da güçlüdür.(60) ASO testinin yüksekliği enfeksiyon sonrası 3-6 haftada pik yaparken, anti DNase B biraz daha geç olarak 6-8 haftaya kadar uzar (6). ASO titresini normal olsa da anti DNase B titreleri genellikle yükselmiştir. Yapılan bir çalışmada ARA'li 51 hastanın Anti DNase'leri yüksek iken bu hastaların 44'ünün ASO'su normal saptanmıştır (30). Serum lipoproteinlerinin inhibisyonu sonucu hiperlipideminin eşlik ettiği hepatit, biliyer siroz ve nefrotik sendrom gibi hastalıklarda ve myelomda monoklonal immunoglobulinlerden dolayı yüksek ASO düzeyi yüksektir (6).

Geçirilmiş boğaz enfeksiyonu veya kızıl hastalığı: Yeni geçirilmiş kızıl hastalığı, genellikle streptokok enfeksiyonlarının önde gelen güvenilir göstergesidir (7). Boğazda beta hemolitik streptokok üretme şansı ARA'da %33 iken, yurdumuzda sağlam okul çocuklarında ve kırsal bölgede genel toplumda yapılan çalışmalarda aynı oran %15-35 arasında saptanmıştır. Dolayısıyla beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı ile ARA'da bunu üretme şansı arasında anlamlı bir fark yoktur. Diğer bir deyişle boğaz kültüründe yanlış pozitiflik %15-35 iken, ARA'da yanlış negatiflik %67 civarındadır.

Radyolojik Bulgular: Kalp boyutlarını görmek için telekardiyografi yardımcı olabilir. Normal olması karditin varlığını ekarte ettirmez. Kardiyomegali ve çadır görünümü olduğunda perikardit akla gelmelidir. Pulmoner vaskülaritenin artması ve pulmoner ödem ilerleyici kalp yetersizliğinin delili olabilir. Sol atrial apendikte genişleme akut mitral yetersizlikten çok kronik mitral yetersizlikte görülür.

2.8.Tanı ve Ayırıcı Tanı

Kesin tanı koydurucu özgün bir laboratuvar testi olmadığı için Jones kriterleri tanıdaki önemini halen korumaktadır. Jones kriterlerinden tanı için en az iki majör kriter veya bir majör iki minör kriter bulunmalıdır. Minör ya da başka bir majör kriter olmaksızın tek başına Sydenham koresinin bulunması da ARA tanısını koydurur. Rekürrens tanısı için bir majör ve bir minör kriter bulunması yeterlidir. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu varlığı tanıyı önemli oranda destekler. Boğaz kültüründe AGBHS üretilmesi, geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunu gösteren serolojik testler tanı için destekleyici bulgulardır ve bunlardan en az birinin tanıda pozitif olması gereklidir. Jones kriterlerinin esas hedefi ARA tanısının fazladan koyulmasını önlemek ve tanı kriterlerini standardize etmektir.

Akut romatizmal ateş ile ortak klinik bulguları olan bazı hastalıklar şunlardır:

- Juvenil romatoid artrit (JRA)
- Sistemik lupus eritematozus (SLE)
- Vaskülitler dahil diğer bağ dokusu hastalıkları
- Enfektif endokardit (EE)
- Reaktif artrit
- Seronegatif spondiloartropatiler
- Enfeksiyonlar (Lyme, Yersinia)
- Ailevi akdeniz ateşi
- Antifosfolipid sendromu
- Lösemiler
- Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler
- Sarkoidoz
- Henoch Schoenlein Purpurası (HSP)

Bunlar arasında ayırıcı tanıda ARA ile en sık karışan hastalıklar JRA, SLE ve EE'tir. İzole perikardit, sistemik başlangıçlı JRA'da, ARA'da görülenden daha siktir. Juvenil romatoid artritte görülen fonksiyonel üfürümler yanlılıkla kapak hastalığı olarak algılanabilir. Juvenil romatoid artritte eklem tutulumu 6-12 hafta kadar uzun sürebilir. Juvenil romatoid artritte küçük eklemler ve simetrik olarak tutulur. Oysa ARA'da artrit çok daha erken düzelir ve daha ağırlıdır. Daha önceki bilgilerin aksine boyun omurga tutulumu bu iki hastalığı ayırt etmede anlamlı bir bulgu değildir, çünkü ARA'da da boyun omurga tutulumuna rastlanabilmektedir. Juvenil romatoid artritteki

maküler cilt bulguları eritema marginatumdan tamamen farklıdır. Eritema marginatumda döküntüler daha büyük ve daha uzun sürelidir (20).

Sistemik lupus eritematozus, ARA'nın sık görüldüğü ülkelerde gözden kaçabilmektedir. Kore ve kardit her iki hastalıkta da görülebilen bulgulardır. Sistemik lupus eritematozus birden fazla organı tutar ve tek başına kore görülmesi nadirdir. Sistemik lupus eritematozusta cilt lezyonları tipik vaskülitik lezyonlardır. Böbrek ve beyin, beyin sapı, medulla spinalis gibi santral sinir sistemi tutulumu SLE için karakteristik olup ARA için değildir. Ayrıca ANA ve antiDNA gibi serolojik tetkikler bu iki durumu ayırt etmede yardımcıdırlar (20).

Poststreptokoksik reaktif artrit bazı araştırmacılar tarafından atipik bir ARA formu olarak nitelendirilmektedir. Bu hastalarda latent dönem daha kısadır. Tenosinovit gibi beklenmedik klinik bulguları olabilir (43,44). Salisillatlara cevapları iyi değildir. Bu olguların ARA ile ilişkilendirilmesindeki en önemli sebep, poststreptokoksik reaktif artrit tanısı konulan hastaların takiplerinde kardit gelişme riskinin yüksek olduğunun saptanmasıdır (45,46).

Enfektif endokardit (EE) bulguları, ARA'nın tekrarlayan ataklarındaki klinik bulgulara benzerlik göstermektedir. Kronik kapak hasarı olan, opere edilmiş kapak hasarı olan veya doğuştan kalp hastalığı olan her hastada uzun süren sebebi bilinmeyen ateş varsa mutlaka EE'den şüphelenilmelidir. Dalak büyüklüğü, peteşi bulunması, invaziv girişim yapılmış olması, ekokardiyografide kalbin duvarlarında ve kapak çevresinde vejetasyonların saptanması ve kan kültürlerinde üreme olması, EE'nin lehine yorumlanan bulgulardır (20,61).

Gairdner ilk olarak HSP ile romatizmal ateş arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (63). HSP kliniğinde tetiği çeken GABHS enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir (64). Her iki hastalıkta eklemler ve kalp dahil olmak üzere bir çok sistemi tutulmaktadır. Artrit ve artralji HSP de bulunabilir, fakat HSP'de artrit gezici değildir.

2.9.Klinik Seyir

Akut romatizmal ateşli hastaların klinik gidişi son derece değişkendir. Karditin varlığı ya da yokluğu, ARA'nın prognozunu belirlemede önemlidir. Karditin sıklığı yaşa bağlıdır. Bir çalışmada 3 yaşından önce ARA tanısı alan hastaların %90'nın kardit olduğu saptanmıştır. 3-6 yaş arası grupta kardit sıklığı %50'ye düşer. 14-17 yaş arası grupta %32'ye iner. 25 yaşından sonra, kardit ARA'nın ilk atağında çok

daha nadirdir. Romatik aktivitenin süresi, kardiyak tutulum olmayanlara göre, kardiyak tutulum olanlarda daha uzundur. Olağan süre, şiddetli kardit varlığında bile nadiren 3 aydan uzun sürer.

Akut romatizmal ateş tekrarlayan ataklar halinde seyreder. Bu ataklar romatizmal kalp hastalığından en önemli nedenidir. Son yıllarda atakların sıklığında azalma saptanmıştır. Profilaksi ve sosyoekonomik durum, romatizmal atakların sıklığına etki eden faktörlerdir. Profilaksi yapılmadan önce birinci ataktan sonraki ilk yılda %19, ikinci 5 yıllık sürede %11 ve üçüncü 5 yıllık sürede %6 oranında ikinci atak gözlenirken, sosyoekonomik durumu yüksek ve profilaksi altındaki grupta bu değerler sırası ile %2.6, %1.3 ve %0.4 olarak bulunmuştur (43,18).

Prognoz ARA'nın ilk atağında, karditi olmayan olgularda iyidir. Karditli olgularda ise, ilk atağın şiddetine ve rekürrenlerin olmasıyla prognostan kötüleşir. ARA'lı toplam 1000 hastanın 20 yıllık takiplerinin değerlendirildiği bir metanalizde (67), olgularda üçte birinin ilk ataktan sonra kalp hastalığı oluşmadan düzeldiği saptanmıştır. Diğer üçte ikilik hasta grubunda ise ilk ataktan sonraki iyileşme döneminde romatizmal kalp hastalığı oluşmuş ancak bunların %16'sında kalp hastalığına ait belirtiler sonradan kaybolmuştur. Olguların %20'sinde ilk 10 yıl içerisinde, %30'unda 20 yıl içinde ölüm görülmüş, ölüm nedenleri ise %80'inde RKH ve %10'unda enfektif endokardit olarak saptanmıştır (62).

Romatizmal kalp hastalığı olan herhangi bir hastada, sebebi bilinmeyen ateş varsa, özellikle de streptokok enfeksiyonu mevcut ise rekürren romatik aktiviteden şüphelenilmelidir (7).

2.10. Tedavi

Tedavinin hedefi:

- Streptokok enfeksiyonunu ortadan kaldırmak
- Klinik bulgularda semptomatik düzelmenin sağlanması
- Romatizmal karditin erken tanınması
- Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisidir.

2.10.1a. Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi (Birincil Önlem)

ARA'nın başlangıç atağının önlenmesi (birincil önlem), GAS'un farinksten eradikasyonu ile olur. Bunun için uygulanan tedavi protokolü Tablo 1'de

görülmektedir (68). ARA'nın tedavisinin bir parçası olarak, GAS'un eradikasyonuna önem verilmelidir.

Tablo 1: Romatizmal ateşin tedavisinde streptokok enfeksiyonunun tedavisi

İlaç	Terapötik uygulama şeması
Benzatin penisilin G > 27 kg, 1 200 000 U	< 27 kg, 600 000 U; IM, tek doz veya,
Penisilin V	Çocuklarda, 250 mg 2-3 defa/gün, PO (10 gün) Adölesanlarda, 500 mg 2-3 defa/gün, PO (10 gün)

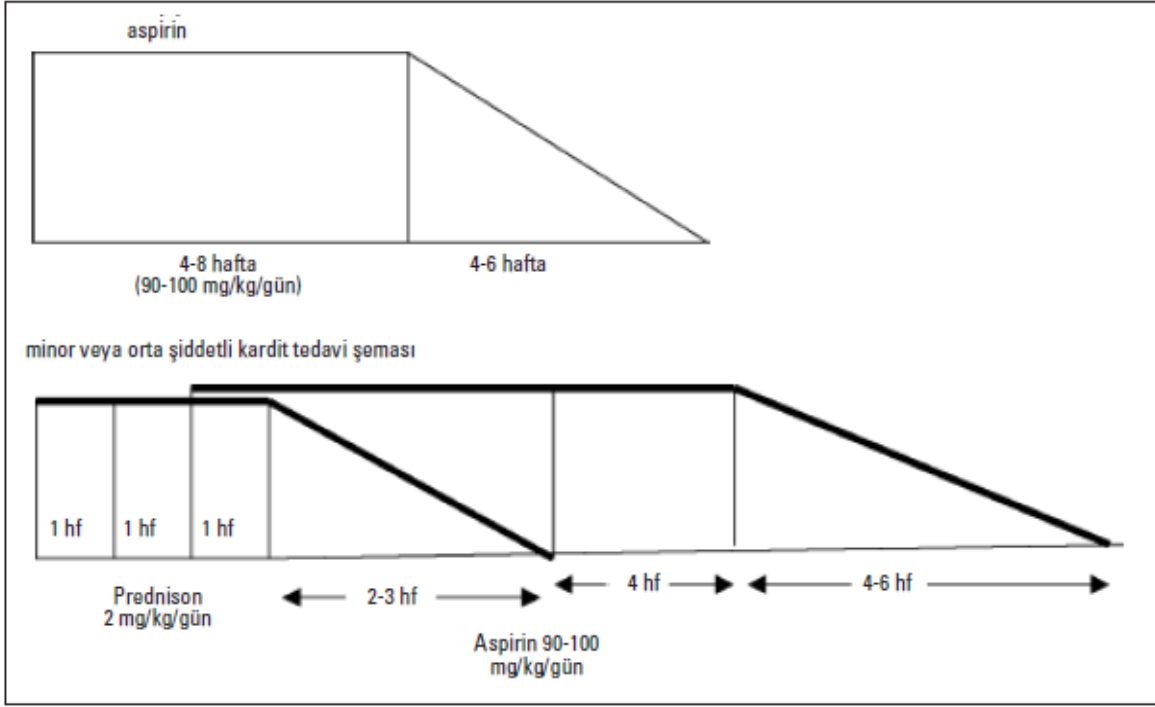
Penisilin alerjisi olan hastalarda,

Eritromisin	
Estolate	20-40 mg/kg/gün 2-4 defa/gün, PO (10 gün) veya
Etilsuksinate	40 mg/kg/gün 2-4 defa/gün, PO (10 gün) (maksimum 1g/gün)

Tedaviye boğaz kültürü negatif sonuç verse dahi başlanmalıdır. Çünkü negatif kültüre rağmen streptokokların dokuda bulunabildiği saptanmıştır (21,69). Bu nedenle tedavi geciktirilmemeli, boğaz kültürü alınır alınmaz antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (67).

2.10.1b. Antiromatizmal Tedavi:

Kardit tedavisi: ARA tedavisinde önemli bir yer tutan antiinflamatuvar tedavi protokolü klinik bulgulara göre farklı şekillerde planlanır. Kardit olmaksızın tek başına artritli vakalarda ya da konjestif kalp yetmezliği olmadan hafif kardit ve artrit birlikte gözlemlendiği vakalarda, tedavide tek başına salisilatlar yeterlidir (66). Aspirin alan hastalar toksisite açısından yakın takip edilmeli ve sık sık karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır. Aspirin tedavisinde en çok beklenen yan etkiler kulak çınlaması, gastrik irritasyon, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuvar alkaloz ve hipoglisemi olarak sıralanabilir (62). Konjestif kalp yetmezliği bulguları olmayan hafif karditli hastalar için salisilatlar kullanılır. Bununla birlikte konjestif kalp yetmezliği olan ve karditin önemli diğer bulguları mevcut olan hastalarda kortikosteroid kullanımı gerekir. Karditli olguların tedavi şeması şekil 1' de özetlenmiştir.

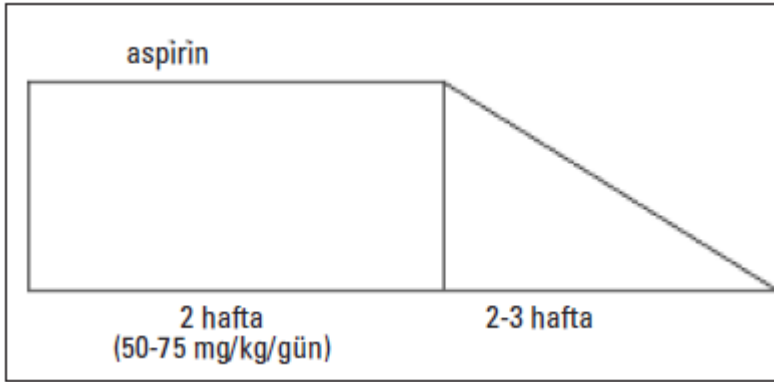


Şekil 1: Akut romatizmal kardit tedavi şeması

Salisilat, karditi olan hastalarda, 90-100 mg/kg/gün, dörde bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Serum düzeyi 25 mg/dL'de tutulmalı ve düzey 30 mg/dL'yi aşmamalıdır. Salisilat bu tedavi dozunda, 4-8 hafta, klinik yanıt takip edilerek uygulanır. Hastanın kliniğinde düzelme gözlenmesi halinde, tedavi, takip eden 4-6 haftalık sürede azaltılarak kesilir. Akut faz reaktanları, tedavinin ne zaman azaltılacağı ve kesileceği konusunda, hekime yardımcı tetkiklerdir. Oral prednison, 2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/m²/gün), dörde bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Bu dozda steroid tercihen 2 hafta (hastanın kliniği ve akut faz reaktanlarına göre bazen 3 hafta olabilir) kullanıldıktan sonra, takip eden 2-3 haftalık süre içerisinde, azaltılarak (tercihen iki günde bir tablet olacak şekilde) kesilir. Steroid dozunun azaltılmasından 1 hafta önce, hızlı steroid kesimine bağlı olarak ortaya çıkabilecek klinik reboundu önlemek amacı ile, tedaviye, tedavi edici dozda, yukarıda tarif edilen şekilde, salisilat tedavisi eklenir (şekil 1). Salisilatların ve steroidlerin kullanımının RKH gelişimini önlediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (65). Steroidlerin romatizmal kardit sekeli insidansını azaltmadığı bildirilmiştir (66).

Artrit Tedavisi: Kardit yokluğunda artrit sadece salisilat ile tedavi edilmelidir. Romatizmal artrit salisilata çok hassas olduğu için, kardit için kullanılan dozdan daha az dozda tedavi önerilir. Tedaviye, 50-75 mg/kg/gün (maksimum 3,5 gr/gün), dörde

bölünmüş dozlar şeklinde başlanır. Eğer bu dozlarda yanıt alınamazsa, doz, 100mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Bu dozlarda salisilat tedavisi ile klinik yanıt 48-72 saatte alınamaz ise, akut romatizmal ateş tanısının doğruluğu sorgulanmalıdır. Salisilat tedavisi 2 hafta devam eder ve sonrasında takip eden 2-3 haftalık süre içerisinde azaltılarak kesilir (Şekil 2). Tedaviye yanıtın takibinde ESR yardımcıdır. Naproksen salisilata alternatif ilaç olup, 10-15 mg/kg/gün, iki doz olarak, salisilat tedavisi alamayan, ya da salisilat tedavisi sırasında yan etki görülen hastalarda, uygulanabilir.



Şekil 2: akut romatizmal artrit tedavi şeması

Kore tedavisi: Bu hastaların öncelikli olarak sakin ve sessiz bir ortamda bulunması sağlanmalı, kendine zarar vermesi engellenmelidir. Tedavide ilk olarak fenobarbital ve klorpromazine kullanılmıştır. Günümüzde hafif kore vakalarında diazepam, ağır vakalarda ise haloperidol kullanılmaktadır. Haloperidol (butirifenon) santral etkili koreyi büyük ölçüde kontrol altına alan bir ilaçtır. Ancak toksisite ve extrapiramidal yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Klordiazepoxide ve fenobarbital tedavide tercih edilen diğer ajanlardır (66). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada romatik kore tedavisinde karbamazepin ilk sırada kullanılabileceği önerilmiştir (70). Yine koreli olgularda ilk sıra ilaçlar arasında valproik asit kullanılabilmektedir (70). Dirençli vakalarda plazmaferez, intravenöz gamaglobulin, reserpin kullanımına başvurulabilir (66).

Eritama marginatumun ve subkutan nodüllerin spesifik tedavisi yoktur (66).

Antienflamatuvar tedavi kesildikten veya azaltıldıktan birkaç gün sonra oluşan, nadiren 2 haftaya kadarda ortaya çıkabilen ateş, artralji veya hafif artrit, eritrosit sedimentasyon hızında tekrar yükselme, CRP pozitifleşmesi gibi laboratuvar bulguları

ile kendini belli eden duruma rebound fenomeni denir, geçicidir ve spontan düzelir ,çok az vakada tedaviye yeniden başlamak gerekir.

2.10.1c. Fizik aktivitenin Düzenlenmesi: Geçmişte yatak istirahati artrit ve karditli hastalar için primer olarak önerilirdi. Artritler genellikle tedaviye hızla cevap verir ve salisilat tedavisinden 24 saat sonra artritin anlamlı bulguları bulunmaz. Sıkı yatak istirahatine bu nedenle ihtiyaç yoktur. Yatak istirahati, karditli ve kalp yetmezlikli hastaların tedavisi için gereklidir. Sedimantasyon hızı normale dönene kadar ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) kontrolü sağlanana kadar yatak istirahati tercih edilmelidir. İzole poliartritli vakalarda eklem belirtileri tedaviden birkaç gün sonra düzelmeye başlar. Yatak istirahati maksimum 3 haftadır. RKH olup kardiyomegali ve kalp yetmezliği olmayan ancak üfürümü olan hastalarda 1 ay yatak istirahati uygulanmalıdır. Karditi ve kardiyomegalisi olan ancak kalp yetmezliği olmayan hastalarda en az 6 hafta yatak istirahati uygulanmalıdır.

2.10.1d. İkincil Proflaksi: Tekrarlayan atakların önlenmesi için antibiotik profilaksisi (ikincil önlem) en güvenli yoldur. Tablo 2’de önerilen tedavi protokolleri görülmektedir (21,66).

Tablo 2: Romatizmal ateş tedavisinde ikincil önlem

İlaç	Terapötik şema
Benzatin penisilin G	1 200 000 U, 3 haftada bir, IM
Penisilin V	250 mg, 2 defa/gün, PO
Sulfadiazin	<27 kg, 500 mg, 1 defa/gün, >27 kg, 1 g, 1 defa/gün, PO

Penisilin ve sulfadiazin alerjisi olan hastalarda

Eritromisin	250 mg, 2 defa/gün, PO
-------------	------------------------

İkinci koruma uygulamasında 1979-1989 yılları arasında 249 ARA’lı hastayı kapsayan bir çalışmada 3 hafta aralarla uygulanan proflaksinın streptokok enfeksiyonu ve ARA rekürrensini azaltmada daha etkili olduğu bildirilmiştir ve koruma başarısızlığının 4 haftalık programda 3 haftalık programa göre 5 kat fazla olduğu saptanmıştır (70). Sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte uzun dönem penisilin

kullanımının DNA hasarına yol açabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur(72). En etkin profilaksi İM benzatin penisilin ile olur. Çünkü direnç gelişimi çok azdır, oral profilaksiye göre uyum sağlama ve uygulama kolaylığı vardır.

Profilaksi karditi olmayan hastalarda 5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa o önerilir) Karditi olan ancak reziduel kalp hastalığı olmayan hastalarda profilaksi 10 yıl veya en iyisi 21 yaşına kadar kadardır. Reziduel kalp hastalığı olanlar en az 40 yaşına kadar veya ömür boyu profilaksi almalıdırlar(42). RKH'da profilaksiye cerrahi tedaviden sonra hatta prostetik kapak takılsa dahi devam edilmelidir. GAS enfeksiyonu geçirme riski yüksek, toplumla içice yaşayan (öğretmen, sağlık personeli gibi) RKH'lı hastalarda da profilaksi uzun tutulmalıdır. Valvüler hasarı olan RKH'lı ve koreli hastalarda profilaksiye ömür boyunca devam edilmelidir (66).

Şu ana kadar yapılan çalışmalarla henüz etkili bir streptokok aşısı üretmek mümkün olmamıştır. Bunun nedeni streptokokların yüzden fazla serotipinin olması ve her bir suşun farklı immün cevaba yol açmasıdır (73). Bu kadar çok antijenik epitopun aynı aşı altında toplanması immünolojik açıdan oldukça risklidir.

2.10.2. Cerrahi tedavi endikasyonları: Karditli vakalarda gelişen kapak disfonksiyonu ve deformasyonunun ciddi boyutlara ulaşması durumunda cerrahi girişimlere başvurulmaktadır. Mitral yetmezliğine bağlı sol ventrikül genişlemesi bulunan, semptomatik hastalarda, mitral kapak için cerrahi tedavi önerilmektedir. Progresif sol ventrikül genişlemesi bulunan, ileri sol ventrikül dilatasyonu bulunan hastalar asemptomatik olsalar da, sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuluyorsa cerrahi tedavi uygulanmalıdır Çocuklarda mitral kapak cerrahisinde replasmandan ziyade rekonstrüktif tedavi önerilmektedir.

2.11. Komplikasyonlar

Ağır olgularda KKY gelişebilir. Mortalite kalp yetersizliğinden dolayıdır (41). Profilaksi nedeni ile mortalite hızının %20'lerden %4'e düştüğü gösterilmiştir (67). Diğer komplikasyonları: aritmiler, efüzyonlu perikardit, romatik pnömoni, pulmoner emboli, enfarktüs, erken veya geç valvüler hasarın gelişmesidir (1). Romatik valvüler kalp hastalığı gelişimi ARA'nın majör komplikasyonudur. Diğer bulguların hiçbiri kronik hastalıkla sonuçlanmaz. Şiddetli kardit ve komplikasyonları sonucu (pnömoni, bakteriyel endokardit,pulmoner emboli) %1.2 oranında ölüm görüldüğü ifade edilmektedir(41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2000 ile Şubat 2011 tarihleri arasında ARA tanısı alan 151 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tanısı şüpheli olup ARA tedavisi başlanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamız için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izinler alındı (onam tarihi:09/06/2009, onam no:2009-11/98)

Hastaların ARA tanısı, 1992 de gözden geçirilmiş Jones kriterlerine göre konuldu. Çalışmaya alınan olgular, başvuru tarihi (ay, mevsim, yıl), klinik yakınmalar (eklem ağrısı, istemsiz hareket, nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı), majör bulgular, minör ve destekleyici bulgular, tutulan eklemler (diz, dirsek, ayak bileği, diğer), ekokardiyografi bulguları, kardit şiddeti, karditli olgularda kapak tutulumunun yeri ve derecesine göre değerlendirildi. İzlem süresi boyunca kapak yetersizliğinin progresyonun değerlendirilmesi, kardiyak cerrahi uygulanması açılarından retrospektif olarak incelendi. Tüm olguların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, ASO ve CRP düzeyleri, 12 derivasyonlu EKG' leri retrospektif olarak değerlendirildi.

Ekokardiyografik değerlendirme: Tüm olgulara ekokardiyografik değerlendirme, Hewlett-Packard Sonos 5500 ve Vivid S6 ekokardiyografi cihazlarıyla yapıldı.

2D, M Mod, CW Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografik inceleme yöntemleriyle kardit derecelendirilmesi ve kapak yetmezlikleri değerlendirildi. Mitral yetersizliği ve aort yetersizliği, jet uzunluğunun ölçülmesine dayanılarak yapıldı. Mitral yetmezlik (MY); en az 2 görüntüde görülen ve sol atriuma >1 cm uzanan sistolik renk akımı, aort yetmezliği (AY); en az 2 görüntüde sol ventrikül çıkış yolunda görülen >0.5 cmlik diastolik renk akımı, triküspit yetmezliği (TY); en az 2 görüntüde sağ atriuma uzanan >1 cmlik sistolik renk akımı olarak tanımlandı. Bu değer; ≤ 1,5 cm ise 1.derece, 1,5-2,9 cm 2. derece, 3-4,4 cm 3. derece, ≥ 4,5cm 4. derece olarak tanımlandı (74). 1.derece hafif, 2.derece orta, 3-4.dereceler ağır yetersizlik olarak kabul edildi Ekokardiyografi kayıtları, tanı anında yapılan EKO (EKO1) , akut inflamasyon sonrası yapılan EKO (EKO2) ve izlem sırasındaki en son yapılan EKO (EKO3) olarak üç grupta değerlendirildi. Sessiz kardit, oskültasyonda üfürüm

duyulmayan olgularda ekokardiyografik Doppler inceleme ile yetmezlik saptanması durumu olarak nitelendirildi. EKO'da saptanan yetmezlik akımının normal popülasyonda rastlanan fizyolojik yetmezliklerden ayırt edilmesi için ekokardiyografi ile saptanan yetmezlik jetinin kapak seviyesini 1 cm'den fazla geçmesi, devamlı ya da pulse Doppler incelemede yetmezlik akımının mitral kapak için holosistolik, aort kapağı için holodiastolik olması ve pik velositenin 2.5 m/sn'den yüksek olması ve mozaik posterolateral jetin en az iki planda görülebilmesi, değerlendirmede tanısal kriterler olarak alındı.

Majör kriterler: Kardit hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 klinik grupta incelendi. Hafif kardit; kardiyomegali olmadan kapak yetmezliği, orta kardit; hafif-orta kardiyomegali, ciddi kardit; konjestif kalp yetmezliğiyle birlikte ya da birlikte olmadan ciddi kardiyomegali olması olarak tanımlandı.

Minör kriterler: Ateş yüksekliği, aksiller ısının 38 °C derece ve üzerinde olması olarak. PR mesafesinde uzama, EKG'de PR mesafesinin yaş ve kalp hızına göre üst sınırın üzerinde olması olarak kabul edildi. CRP değerleri 0,5 mg/dL'nin üstünde olduğunda pozitif kabul edildi. Lökositoz ise beyaz küre sayısının 10,000/mm³' ün üstünde olması olarak kabul edildi. ESR için referans aralığı 0-20 mm/saat olarak belirlendi.

ASO değerleri 250 todd ünitenin üzerinde olduğunda pozitif kabul edildi

Tedavi: Hastalara uygulanan tedavi protokolü üç ana grupta toplanmıştır. Antibakteriyel tedavide; hangi klinik bulgu ile gelirse gelsin tanı alan tüm hastalara benzatin penisilin G 600.000-1.200.000 Ü İM yapıldı. Anti enflamatuvar tedavide; artritli olan olgularda, 90-100 mg/kg/gün (maksimum 3,5 gr/gün), dörde bölünmüş dozlar şeklinde salisilat başlandı. Salisilat tedavisi 2 hafta tam doz devam edildikten sonra, takip eden 2-3 haftalık süre içerisinde azaltılarak kesildi. Karditi olan olgulara oral prednizon, 2 mg/kg/gün, dörde bölünmüş dozlar halinde başlandı. Steroid tercihen 2-3 hafta tam doz kullanıldıktan sonra, takip eden 2 haftalık süre içerisinde azaltılarak kesildi. Steroid azaltılırken, 100 mg/kg/gün, dörde bölünmüş dozlar halinde salisilat tedavisi başlandı. Salisilat tedavisi takip eden 4-6 haftalık sürede azaltılarak kesildi. Karditli hastalar mutlak yatak istirahatine alındı. Orta ve ağır kalp yetmezliği gelişen olgular yatırılarak tedavilerine devam edildi. Bu olguların antibakteriyel ve antiinflamatuvar tedaviye ek olarak, digital ve diüretikler, hipotansiyon ve/veya hemodinamik bozukluk oluşan olgularda ise dopamin tedaviye eklendi.

Karditi olan olgulara ömür boyu penisilin proflaksisi verildi, izole artrit veya koresi olan olgulara ise 21 yaşına kadar proflaksi verildi. Proflaksi programı 3 haftada bir intramuskuler Benzatin Penisilin G (27 kg üzerindeki hastalarda 1,200,000 Ü, 27 kg altındaki hastalarda 600,000 Ü) ile yapıldı.

İstatiksel Değerlendirme:

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilirken, istatiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin yanı sıra (ortalama, standart sapma, frekans), sabit değişkenlerin olduğu iki grubun farklılıklarının analizinde T-test kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında varyant analizi yapıldı. Kategorisel parametreler için, iki değişken arasındaki ilişkinin analizi ki-kare test ile yapıldı. Tıbbi testlerin performanslarının değerlendirilmesinde en önemli ve kullanışlı teknik olan "Receiver Operating Characteric" (ROC) eğrisi yöntemiyle laboratuvar bulgularının tanı güçleri değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Ocak 2000-Şubat 2011 tarihleri arasında, 151 olgunun akut romatizmal ateş tanısı aldığı saptandı. Olguların tanı anındaki yaşları $9,6 \pm 2,7$ yaş (min:4, max:15) olarak bulundu. Ortalama izlem süresi $4,4 \pm 2,9$ yıl (min:1 yıl, max: 11 yıl) olarak saptandı.

Tablo 3: Hastaların yaşlara göre dağılımı

Yaş	n	%
4	3	2,0
5	14	9,3
6	4	2,6
7	9	6,0
8	19	12,6
9	20	13,2
10	28	18,5
11	14	9,3
12	8	5,3
13	23	15,2
14	6	4,0
15	3	2,0
Toplam	151	100

Olguların % 2 'si 4 yaşında (n=3), % 9,3 ü 5 yaşında (n=14) , % 2,6'sı 6 yaşında (n=4), %6 'sı 7 yaşında (n=9), % 12,6' sı 8 yaşında (n=19), % 13.2'si 9 yaşında (n=20), %18,5 'i 10 yaşında (n=28), % 9,3'ü 11 yaşında (n=14), % 5,3 'u 12 yaşında (n=8), % 15,2's'i 13 yaşında (n=23), % 4'ü 14 yaşında (n=6), % 3' ü 15 yaşındaydı (Tablo 3).

Tablo 4: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

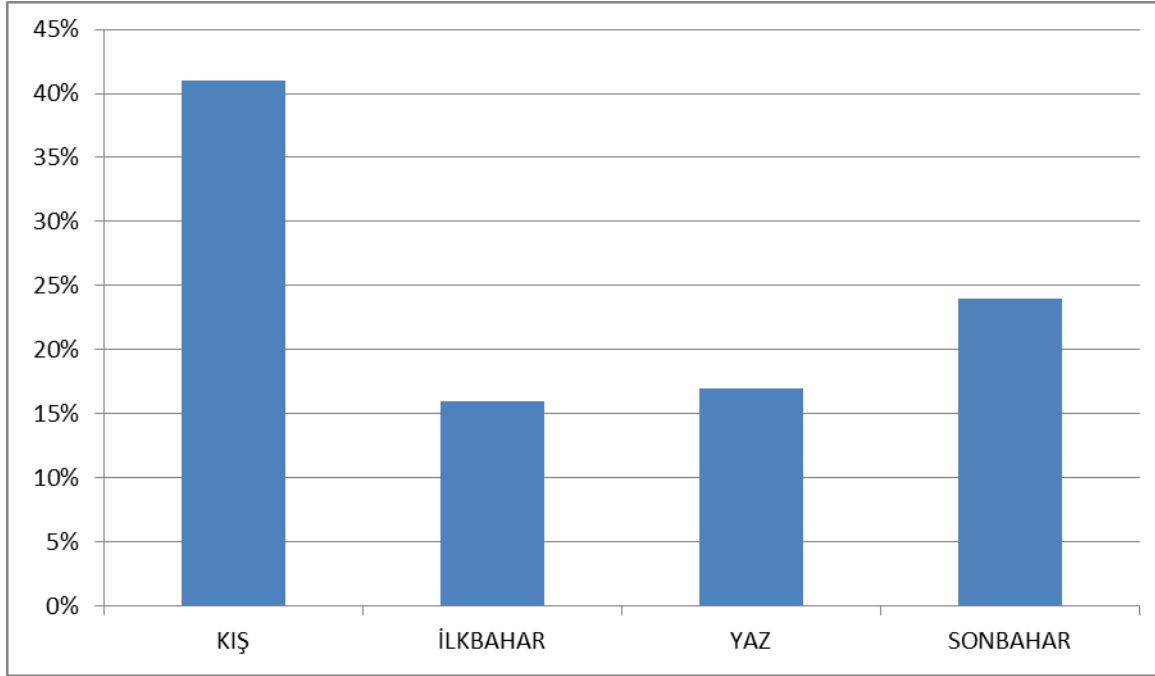
Yaş	n	%
5 yaş altı	3	2
5-9 yaş	66	43,7
10-15 yaş	82	54,3

5 yaş altı olgu oranı % 2.0 (n=3), 5-9 yaş arası olgu oranı % 43,7 (n=66) ve 10-15 yaş arası olgu oranı % 54,3 (n=82) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 5: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

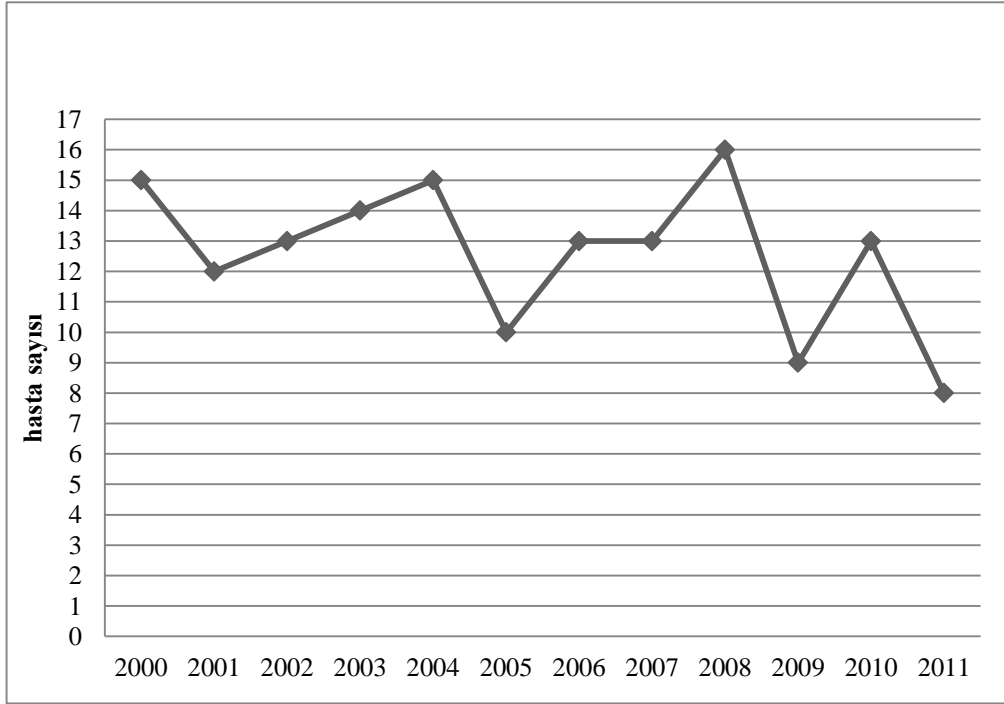
Cinsiyet	n	%
Erkek	69	45,1
Kız	82	54,3

Hastaların 82'i kız, 69'u erkekti. Hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).



Şekil 3: Hastalığın mevsime göre dağılımı

Hastalığın mevsimlere göre dağılımına bakıldığında, %16,5 (n=25) ilkbahar mevsiminde, %17,9 (n=27) yaz mevsiminde, %24,6 (n=37 olgu) sonbahar mevsiminde ve %41 (n=62) olgunun kış mevsiminde tanı aldığı görüldü. saptandı (Şekil 3).



Şekil 4: Hastaların yıllara göre dağılımı

Hastaların yıllara göre dağılımına bakıldığında 2008 yılında olgu sayısında hafif bir artma olsada son yıllarda azaldığı saptandı (Şekil 4).

Tablo 6 : Olguların ilk başvurdaki şikayetleri

YAKINMA	n	%
Eklem yakınmaları	99	65,6
Göğüs ağrısı	37	24,5
Ateş yüksekliği	95	62,9
Çarpıntı	5	3,3

Olguların ilk başvuru şikayeti olarak, en sık ateş yüksekliği (%62,9) tespit edildi. Eklem ağrısı (%65,6), göğüs ağrısı (%24,5) ve çarpıntı (%53,3) bunu izlemekteydi (Tablo 6).

Tablo 7: Tanı anında majör kriter sayısı

Major Kriter Sayısı	n	%
1	73	48,3
2	78	51,7

Tanısında bir majör kriteri olan %48,3 (n=73), iki majör kriteri olan %51,7 (n=78) olgu vardı, üç veya daha fazla kriteri olan olgu yoktu (Tablo 7).

Tablo 8: Major bulguların tek başına ve birlikte görülme oranları

Tek başına	n	%
Kardit	28	18,5
Artrit	70	46,3
Kore	3	1,9
Subkutan Nodül	0	0,0
Eritama Marginatum	0	0,0
Birlikte		
Artrit-Kardit	46	30,4
Kardit-Kore	2	1,3
Subkutan Nodül-Kardit	2	1,3

Olguların % 18,5' inde yalnızca kardit, %46,3' ünde yalnızca artrit, %1,9' unda yalnızca kore görüldü. Olguların %30,4'ünde kardit + artrit birlikte görülürken, %1,3 'ünde kardit + kore birlikteliği ve %1,3'ünde subkutan nodül+kardit birlikteliği saptandı (Tablo 8).

Tablo 9: Majör kriterlerin cinsiyetlere göre dağılımı

Majör Kriterler	ERKEK		KIZ		p değeri
	n	%	n	%	
KARDİT	57	82,6	59	72,0	0,087
ARTRİT	57	82,6	53	64,6	0,169
KORE	3	4,3	2	2,4	0,563
SUBKUTAN NODÜL	1	1,4	1	1,2	0,523

Majör bulguların cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 9).

Tablo 10: Majör kriterlerin yaş gruplarına göre dağılımı

Majör kriterler	5 yaş altı		5–9 yaş		10 – 15 yaş		p
	n	%	n	%	n	%	
KARDİT	0	0	47	71,2	69	84,1	0,123
ARTRİT	3	100	44	66,6	63	76,8	0,236
KORE	0	0	6	9	1	1,2	0,092
SUBKUTAN NODÜL	0	0	1	1,5	1	1,2	0,563

Majör bulgular ile yaş grupları arasında da, cinsiyete göre dağılımda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 10).

Tablo 11: Artritli olgularda Eklem tutulumlarının dağılımı

Tutulan Eklem	n	%
DİZ	70	56,3
AYAK BİLEĞİ	55	36,4
DİRSEK	20	13,2
EL BİLEĞİ	12	7,9

Eklem tutulumu olan olgularda, en sık diz eklemine tutulduğu (%56,3), daha sonra sırasıyla ayak (%36,4), dirsek (%13,2) ve el bileği (%7,9) eklemlerinin tutulduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 12: Minör kriterlerin dağılımı

Minör Kriter	n	%
Artralji	92	60,9
Ateş	95	62,9
PR uzunluğu	12	7,9
Akut Faz reaktanları		
CRP yüksekliği	110	72,8
ESR yüksekliği	112	74,2
Lökositoz	116	76,8

Minör kriterlerin dağılımına bakıldığında; olguların %60,9'unda artralji, %62,9'unda ateş ve %7,9 olguda EKG'de PR uzaması vardı. Akut faz reaktanları değerlendirildiğinde ise; olguların %72,8'inde CRP yüksekliği, %74,2'inde ESR yüksekliği ve %76,8'inde lökositoz saptandı (Tablo 12).

Tablo 13: Minör kriterlerin cinsiyetlere göre dağılımı

Minör Kriter	Kız		Erkek		p
	n	%	n	%	
Artralji	50	60,9	42	60,8	0,156
Ateş	42	51,2	53	76,8	0,063
PR uzunluğu	8	9,7	4	5,7	0,076
Akut Faz reaktanları					
CRP yüksekliği	52	63,4	58	84,0	0,063
ESR yüksekliği	60	73,1	52	75,3	0,696
Lökositoz	66	80,4	50	72,4	0,097

Cinsiyetler ile minör kriterlerin görülme oranları arasında i istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi (tablo 13).

Tablo 14: Lökosit sayılarının dağılımı

Lökosit Değeri	n	%
5,000-9,999	62	41,1
10,000-14,999	77	51,0
15,000 ve üzeri	12	7,9

Olguların başvuru anındaki lökosit sayılarının dağılımına bakıldığında; 5,000 – 9,999 arasında %41,1, 10,000-14,999 arasında %51 ve 15,000 üzerinde lökosit sayısı olan %7,9 hasta mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 15: CRP,ESR, ASO ve Lökosit değerleri

Bulgu	Minimum	Maksimum	Ortalama	St. Sapma
CRP	0,50	32,00	5,3	5,7
ESR	10,00	120,00	44,4	29,0
ASO	120,00	2370,00	564,7	489,2
Lökosit	6580,00	15800,00	11027	2312

Olguların ilk başvuru anında bakılan akut faz reaktanlarından CRP için ortalama değer 5,3 mg/dl (\pm 5,7), ESR içinse 44,4 mm/h (\pm 29,0) olarak saptandı. ASO ve WBC için bu değerler sırasıyla, 564,7 ToddU (\pm 489,2) ve 11027 mm³ (\pm 2312) olarak saptandı (Tablo 15).

Tablo 16: Hastaların ESR ve CRP yüksekliğinin dağılımı

		n	%
CRP Yüksekliği	VAR	112	74,2
	YOK	39	25,8
ESR Yüksekliği	VAR	110	72,8
	YOK	41	27,2

Olguların %74,2'sinde CRP yüksek bulunurken, ESR yüksekliği %72,8 olguda mevcuttu (Tablo 16).

Tablo 17: CRP yüksekliğinin majör kriterlere göre dağılımı

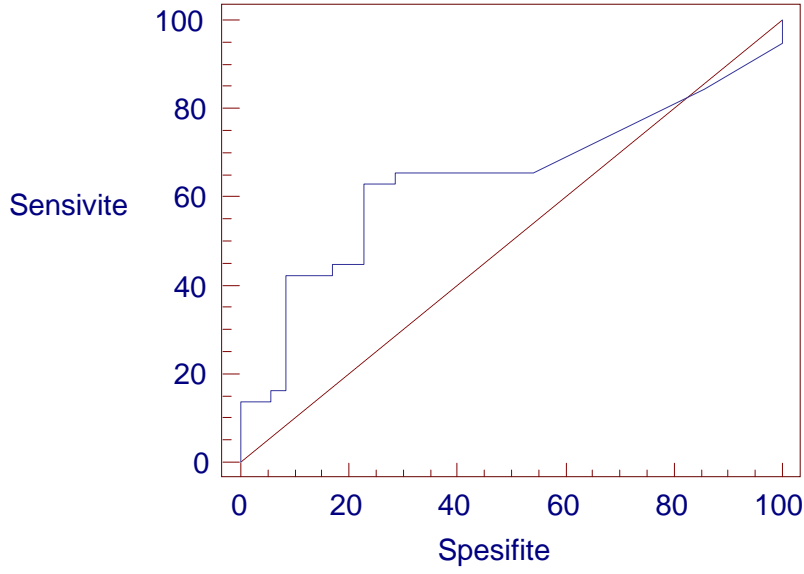
	CRP YÜKSEKLİĞİ				p değeri
	YOK		VAR		
	n	%	n	%	
KARDİT	26	44,0	82	49,3	0,066
ARTRİT	26	44,0	84	50,7	0,301
KORE	5	6,0	0	0,0	1,000
SUBKUTAN NODÜL	2	4,0	0	0,0	1,000

Majör bulguların CRP yüksekliğine göre dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 18: ESR yüksekliğinin majör kriterlere göre dağılımı

	ESR yüksekliği				p değeri
	YOK		VAR		
	n	%	n	%	
KARDİT	34	50,7	82	49,3	0,386
ARTRİT	27	40,9	83	50,0	0,304
KORE	5	8	0	0	1,000
SUBKUTAN NODÜL	1	0,4	1	0,7	0,653

Majör bulguların ESR yüksekliğine göre dağılımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 18).



Şekil 5: ASO'nun karditli olgularda tanı değeri gücü

ASO, lökosit değeri ve ESR ile kardit saptanan hastalar arasında ilişki incelendiğinde, anlamlılık taşıyan parametre olarak sadece ASO saptanmıştır. ASO'nun tanı değerinin gücü en yüksek olan değeri 330 ToddU (%62,3 sensivite, 56,1-74,1 %95 CI; %77,1 spesifite, 59,9-85,3 %95 CI) olarak bulunmuştur (şekil 5). Ancak bu değer için bile sensivite ve spesifitesinin düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 19: Kardit saptanan hastaların 1.Ekokardiyografi bulgularına göre dağılımı

EKO 1	n	%
İzole aort yetersizliği	5	4,0
İzole mitral yetersizliği	45	36,2
Mitral ve aort yetersizliği	74	59,8
1.eko aort yetersizlik derecesi		
Hafif	31	70,4
Orta	10	22,8
Ağır	3	6,8
1.eko mitral yetersizliği derecesi		
Hafif	43	53,8
Orta	26	32,5
Ağır	11	13,7

Kardit saptanan olguların birinci EKO'sunda %5'inde izole AY, %45' inde izole MY , %59,8'inde MY+AY saptandı.

Aort kapak yetersizliği saptanan hastaların %70,4'ü hafif, %22,8'i orta ve %3'ü ağır yetmezlik olarak derecelendirildi.

Mitral kapak yetersizliği saptanan hastaların %53,8'i hafif, %32,5'i orta ve %13,7'i ağır olarak değerlendirildi (Tablo 19).

Tablo 20: Kardit saptanan hastaların 2.Ekokardiyografi bulgularına göre dağılımı

EKO 2	n	%
İzole aort yetersizliği	3	2,4
İzole mitral yetersizliği	40	32,3
Mitral ve aort yetersizliği	66	53,3
Patoloji yok	15	13,0
2.eko aort yetersizlik derecesi		
Yok	9	20,4
Hafif	25	56,8
Orta	8	18,1
Ağır	2	4,7
2.eko mitral yetersizliği derecesi		
Yok	12	15
Hafif	38	47,5
Orta	20	25
Ağır	10	12,5

Kardit saptanan olguların ikinci EKO'sunda %2,4'ünde izole AY, %32,3'ünde izole MY , %53,3'ünde MY+AY saptandı ve %13'ünde düzelme saptandı.

Aort kapak yetersizliği saptanan hastaların %56,8'i hafif, %18.1'i orta, %4,7'si ağır yetmezlik olarak derecelendirildi, %20,7'sinde düzelme görüldü.

Mitral kapak yetersizliği saptanan hastaların %47,5'inde hafif, %25'inde orta ve %12,5'inde ağır yetmezlik mevcuttu ve %15'inde düzelme saptandı (Tablo 20).

Tablo 21: Kardit saptanan hastaların 3.Ekokardiyografi bulgularına göre dağılımı

EKO 3	n	%
İzole aort yetersizliği	3	2,4
İzole mitral yetersizliği	44	35,5
Mitral ve aort yetersizliği	48	38,7
Patoloji yok	29	23,4
3.eko aort yetersizlik derecesi		
Yok	18	41
Hafif	19	43,1
Orta	6	13,6
Ağır	1	2,3
3.eko mitral yetersizliği derecesi		
Yok	22	27,5
Hafif	32	40
Orta	18	22,5
Ağır	8	10

Kardit saptanan olguların üçüncü EKO'sunda %2,4'ünde izole AY, %35,5'inde izole MY , %38,7'sinde MY+AY ve %23,4'ünde düzelme saptandı.

Aort kapak yetersizliği saptanan hastaların %43,1'i hafif, %13,6'sı orta ve %2,3'ü ağır yetmezlik olarak derecelendirildi ve %41'inde düzelme saptandı.

Mitral kapak yetersizliği saptanan hastaların %40'ı hafif, %22,5'i orta, %10'u ağır olarak derecelendirildi ve %27,5'inde düzelme saptandı (Tablo 21).

Tablo 22: Ekokardiyografik değerlendirmelerin karşılaştırmalı dağılımı

1.EKO' ya göre 2.'de iyileşme	n	%
Aort yetersizliğinde iyileşme	13	29,5
Mitral yetersizliğinde iyileşme	16	20
Değişme yok	95	77,8
2.EKO' ya göre 3.'de iyileşme		
Aort yetersizliğinde iyileşme	12	34,2
Mitral yetersizliğinde iyileşme	17	25,0
Değişme yok	62	56,8
1.EKO' ya göre 3.'de iyileşme		
Aort yetersizliğinde iyileşme	22	50
Mitral yetersizliğinde iyileşme	30	37,5
Değişme yok	49	39,5

Karditli hastaların ekokardiyografik inceleme sonucunda akut inflamasyon sonrası (EKO2) AY'de %29,5, MY'de %20 oranında iyileşme saptanırken %77,8'inde değişme saptanmadı.

İzlem sırasında yapılan en son EKO'da (EKO3) AY'de %50, MY'de %37,5 oranında iyileşme saptanırken, %39,5'inde değişme saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 23: ARA'lı olgularda sessiz kardit görülme sıklığı

Sessiz kardit	n	%
Var	19	17,2
Yok	91	82,8

Kardit saptanan olgularımızın %17,2'sinde sessiz kardit görülmüştür (Tablo 23).

Tablo 24: Sessiz karditli olguların başvuru anındaki kapak lezyonu dağılımları

Ekokardiyografi bulgusu	n	%
İzole aort yetersizliği	4	21
İzole mitral yetersizliği	10	52,6
Mitral ve aort yetersizliği	5	26,3
1.eko aort yetersizlik derecesi		
Hafif	3	60
Orta	1	40
1.eko mitral yetersizliği derecesi		
Hafif	7	70
Orta	3	30

Sessiz kardit saptanan 19 olgunun başvuru anındaki kapak lezyonları değerlendirildiğinde, %21 olguda izole aort yetmezliği, %52,6 olguda izole mitral yetmezliği ve %26,3 olguda mitral ve aort yetmezliği olduğu saptandı.

Aort kapak yetersizliği saptanan hastaların %60'ı hafif, %40'ı orta yetmezlik olarak derecelendirildi.

Mitral kapak yetersizliği saptanan hastaların %70'i hafif, %30' u orta yetmezlik olarak derecelendirildi (Tablo 25).

Bu olgularda izlem süresinde, MY saptanan olguların %54,6'da ve AY saptanan olgularda ise %39,6'da tamamen düzelme olduğu saptandı. Bu düzelme oranları aktif karditli olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 25: Karditli olgularda kardit şiddetine göre dağılım

KARDİT ŞİDDETİ	n	%
Hafif	76	65,6
Orta	19	16,3
Ağır	21	18,1
Toplam	116	100

Karditli olguların %65,6'sında hafif, %16,3'ünde orta ve %18,1'inde ağır kardit saptandı (tablo 25).

Artriti olan tüm olgulara salisilat tedavisi verildi. Karditi olan tüm olguların ise tedavilerine öncelikli olarak steroidle başlandığı ve tedavi şemasına uygun olarak salisilat eklendiği saptandı.

İzlem süresi boyunca 6 (%5,4) hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Bu hastalardan birine mitral ve aort kapak replasmanı yapılırken, diğer tüm hastalarımıza mitral kapak replasmanı uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan hastalardan sadece biri düzenli profilaksi alırken (ağır mitral yetmezliği mevcuttu), diğer 5 hastanın düzensiz profilaksi aldığı saptandı (bir hastada ağır AY+MY, dört hastada ağır MY mevcuttu. İzlem süresi boyunca ARA nedeniyle ölen hastamız olmadı.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut romatizmal ateş, duyarlı konaklarda tedavisiz ya da yeterli tedavi edilmemiş AGBHS tarafından oluşturulan boğaz enfeksiyonunu takiben gelişen otoimmün, multi sistemik bir hastalıktır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı coğrafyalarda ve salgınlar sırasında farklı suşlar üretilebilmektedir. Bu nedenle ARA'nın mikroorganizmanın tipinden çok konağa ait etmenlerle geliştiği düşünülmektedir. Aynı aile bireyleri arasında ARA görülme sıklığının artmış olmasında genetik etmenlerin varlığını desteklemektedir (79,104,105). Guilherme ve ark.'nın (129) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, hastalığın daha çok hücrel immünite aracılı mekanizmalarla, özellikle Th-1,Th-2 ve Th17 hücrelerince, tetkiklenen otoimmün bir süreç olduğu saptanmıştır. Hücrel immün yanıtındaki farklılığın, romatizmal kalp hastalığı gelişimde konağa ait en önemli mekanizmalardan biri olabileceği yorumunu yapmışlardır

Hastalığın sıklığı, morbiditesi ve mortalitesi sosyoekonomik faktörlerle yakından ilgilidir ve hastalarda izlemleri süresinde akut veya kronik kalp hastalığına neden olabilmektedir. Potansiyel olarak önlenabilir bir hastalıktır ve sanayileşmiş ülkelerde nadir görülmeye başlamıştır. Bununla birlikte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala kazanılmış kalp hastalıklarının en önemli nedeni olmayı sürdürmektedir (78,79).

Grassi ve arkadaşları (75) 2009 yılında İtalya' da yapılan bir çalışmada 15 yıllık bir süre içinde yıllık yeni vaka sayısını ortalama dokuz olarak saptamıştır. Karaarslan ve ark.'nın 2001 yılında Konya ilinde yürüttükleri çalışmalarında yıllık insidans %3,4 olarak bildirirken, insidansdaki artışa dikkat çekilmiştir (76). Olguntürk ve ark.'nın (77) 1988-2002 yılları arasında 609 hastayı kapsayan çalışmalarında ise 1990 yılından sonra olgu sayısında bir miktar azalma olduğu bildirilmiştir.

Akut romatizmal ateş dünya üzerinde insanların yaşadığı her yerde görülür. Ancak sosyoekonomik koşulları iyi olan gelişmiş ülkelerde özellikle son 25-30 yıl içinde gerek ilk atakta, gerekse reaktivasyonların oluşumunda belirgin bir azalma olmuştur (80). Benzer şekilde romatizmal kalp hastalığı prevalansında belirgin bir gerileme saptanmıştır (41). Bu durum hayat standartlarındaki yükselme, üst solunum yolu enfeksiyonlarında penisilin yaygın olarak kullanılması, hastalığın erken dönemde tanınması ve tekrarlayan atakların önlenmesi ile açıklanabilir (81).

Oysa gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde ÜSYE'nin yetersiz tedavisi, profilaksinin tam olarak uygulanamaması ve halkın büyük bir çoğunluğunun primer sağlık hizmetlerinden yararlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak, ARA ve RKH için hala yüksek insidans ve prevalans değerleri saptanmaktadır (5).

Dünyada hastalığın genel seyrine bakıldığında, 2005 yılında dünya üzerinde 15 600 000 romatizmal kalp hastası bulunduğu, her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görüldüğü, 300 000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıktığı ve 233 000 kişinin ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedildiği görülmektedir (82).

ABD'de ARA sıklığı yüzyılın büyük bölümünde giderek azalmasına rağmen son yıllardaki romatizmal kalp hastalıklarındaki artışın sebebi; ülkeye giren göçmenlerin sayısındaki artışa ve yeni streptokok türlerinin ortaya çıkmasına bağlanmıştır (101). Yine ABD'de son 8 ARA salgınından 4'ünde hastaların çoğu erişkinler olup, birçok hastada streptokoksik farenjit öyküsü alınmamıştır. Bazı hastalarda farenjitin antibiyotik tedavisi yapılmış olmasına rağmen ARA gelişmesi ilginçtir. Çemek ve ark. tarafından (88) yapılan çalışmada, ARA olan çocuklarda bazı iz elementlerin (Berilyum, aliminyum, selenyum) ve yine bazı majör elementlerin (Kalsiyum, Magnezyum, Potasyum) seviyelerinde kontrol grubuna göre değişiklikler olduğu bildirmiştir, bu tip konağa ait faktörler hastalık görülme oranlarını değiştirebilmektedir.

Toplum tabanlı on çalışmanın sistematik olarak gözden geçirildiği, 1967-1996 yılları arasını kapsayan çalışmada, ARA insidansı ortaya konulmaya çalışılmıştır (86). En yüksek insidans Kuzey Hindistan bölgesinde yapılan çalışmada 100,000' de 51 olarak bildirirken, diğer çalışmaların ortalamaları 100,000'de 19 olarak saptanmıştır. Elde edilen tüm sonuçlar incelenirken göz önünde tutulması gereken nokta; hastalığın çoğunlukla geri kalmış ülkelerde gözlenmesi ve bu ülkelerde kısıtlı kaynaklar nedeniyle doğru insidans, prevalans ve hastalık verilerine ulaşmanın zor olduğudur. Bununla birlikte son yıllarda dünyanın geri kalmış bölgelerinde konu ile ilgili araştırma ve yayınların artmış olması toplumların kendi sorunlarına sahip çıkmaya başladığını göstermektedir (83-85).

Akut romatizmal ateş ülkelerin gelişmişlik seviyesiyle ilişkili olmasından dolayı (83,84), insidans ve prevalansı düşük olan gelişmiş ülkelerdeki çalışmalarda, maddi

kaynak yeterliliğine rağmen, elde edilen verilerin değerlendirilmesi için istatistiksel anlamlılık oluşturabilecek popülasyonlara ulaşılmakta zorlanılmaktadır (80).

Ülkemizde de ARA ve RKH'nın pediatrik yaş grubundaki hasta popülasyonunda sık görüldüğü bilinmekle beraber bu konuda yapılan araştırmalar daha çok bölgesel veya yerel çalışmalardır. Bu çalışmalarda hastalık görülme hızlarında belirgin bir değişim bildirilmemektedir (72). Daha önce yine Bursa ilinde Bostan ve ark.'ın (119) tarafından, 1994- 2000 yılları arasında ARA tanısı alan 207 vakanın retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada, yıllık vaka sayısı bizim çalışmamızdaki sayılarla karşılaştırıldığında bir miktar daha fazla olduğu saptanırken, 1998 yılında sonra çalışmamıza benzer oranda hafif bir gerileme saptanmıştır. Çalışmamızda saptadığımız bu gerilemenin olası nedenleri arasında; Bursa ili ve çevresinde, yaşam koşullarının iyileşmesi, üst solunum yolu infeksiyonlarının etkin biçimde tedavi edilmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, penisilin profilaksisinin tam olarak uygulanarak yineleyen atakların önüne geçilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca çocuklarda farenjit etkeni olarak; streptokokların romatojenik suşlarının yerine, artık nonromatojenik suşların daha sık görülüyor olmasının da rolü olabilir. Yine ülkelerin gelişmişlik düzeyiyle hastalık görülme seyri arasındaki ilişki göz önüne alınırsa, araştırmanın ilk beş yılı içerisinde (2000-05) son beş yıla göre (2006-11) gelişmişlik düzeyinde artış olabileceği düşünülebilir. Benzer bir azalma Olguntürk ve ark.'ın (102) yaptığı toplam 609 hastayı kapsayan çalışmalarında da saptanmıştır.

Beyazova ve ark. tarafından (9) 1975 yılında Ankara bölgesinde yaptıkları çalışmada ARA insidansının 56,5/100,000 olarak saptanırken, 15 yıl sonra aynı bölgede insidan 36,7/100,000 olarak tespit edilmiştir ve yıllar arasındaki azalmaya dikkat çekmişlerdir. Tokel ve ark.'ın (100) çalışmalarında, 1980-1984 yılları arasında hastalık insidansı yüzde 28.3 olarak saptanmıştır. Yine Çakır ve ark.'ın (87) 2011 yılında yayınladıkları ve Türkiye' nin batı bölgesini kapsayan geniş çaplı çalışmalarında ARA için prevalans 31,8/100,000 olarak saptanmıştır.

Literatürde ARA'nın insidansının %90 oranında 5-15 yaş arasındaki çocuklarda görüldüğü bildirilmektedir (89,90). Ancak 2 yaş ile 65 yaş arasında atak bildirilen yayınlarda mevcuttur (69,91-93). Beş yaş altındaki olgular toplam sayının % 3-5'ini oluşturmaktadır (91). Hastalık en sık 8-9 yaşlarında saptanır (94). Bizim çalışmamızda olguların %98'i 5-15 yaş arasındaydı, 5 yaşından küçük %2 olgu saptanırken, yaş gruplarının içerisinde %12,6 olgunun 8 yaşında, %13,2 olgunun 9

yaşında ve %18,5 olgunun 10 yaşında olduğu tespit edildi. Bu sıklık ve yaş dağılımı literatürle uyumlu olarak saptandı.

Literatürde ARA'lı hastalarda cinsiyet açısından fark tespit edilmediğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte (24,90,95), kızlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü, bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (82,96). Çalışmamızda (kız 82, erkek 69) cinsiyete göre dağılımda anlamlı bir farklılık saptandı ve bu bulgu literatürle uyumlu olarak saptandı.

Akut romatizmal ateşin en sık görüldüğü mevsim kış ve erken bahar dönemidir (97,98). ARA'nın kış ve ilkbahar aylarında artmasının nedeni GABHS'lerle oluşan ÜSYE'lerin artmasıdır (21,98,99). Çalışmamızda ARA %41 oranında kış aylarında, %24,6 oranında sonbahar aylarında saptandı. Aylara göre dağılım incelendiğinde sırasıyla, şubat, ocak, mart, nisan aylarında belirgin olarak daha sık bulundu, bu bulgular literatür ile uyumluydu (97,98).

Akut romatizmal ateşin klinik bulguları, tonsillit ya da farenjiti takip eden sessiz (latent) dönem sonrası ortaya çıkmaktadır, bu süre 1-5 hafta arasında değişir. Bu süre sonrasında, gezici poliartrit, kardit ya da kore bulguları ortaya çıkar, bu bulgular ARA'nın majör bulgularıdır (78-65,83,84).

Hastalarımızda tanı esnasında bir adet majör bulgusu olan hasta oranı % 48,3 (73 hasta), iki tane majör bulgusu olanların oranı % 52.3 (78 hasta) olarak saptandı. Hiçbir olguda 3 veya daha fazla majör bulgu görülmedi. Bu veriler literatürle benzerdir, literatürde de 2 tane majör bulgusu olan hastaların sayısı 1 majör bulgusu olanlardan daha fazladır (21,39,111).

Literatürde major bulguların dağılımıyla ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. ABD'de Utah'da (1985-1986) yapılan 95 vakalık bir çalışmada kardit %77, artrit %67, kore %28 oranında görülürken, EM ve subkutan nodüle rastlanmamıştır. Yine ABD'de Utah'da (1985-1992) 274 vakalık yapılan bir çalışmada kardite %68, artrite %36, koreye %36, EM'a %2.5, subkutan nodüle %4 oranında rastlanmıştır. Hindistan'da yapılan 168 vakalık bir çalışmada kardit %57, artrit %32, kore %14, subkutan nodul %3 görülürken, EM tespit edilmemişlerdir. Kenya'da 104 vaka ile yapılan bir çalışmada kardit %79, artrit %72, kore %24, EM %2, subkutan nodul %6 oranında saptanmıştır. Brezilyada 186 vakalık bir çalışmada ise kardit %71.3, artrit %81.9, kore %12.8 görülürken, EM ve subkutan nodüle rastlanmamıştır (5,14,106,107). Suudi Arabistan'da yapılan 34'ü ilk atak, 12'si rekürrens vakası olmak üzere 46 olguda yapılan bir çalışmada artrit %84.8, kardit %65.2 bulunurken, kore, EM ve

subkutan nodulun sık olmadığı belirtilmiştir (108). Avusturalya yerlileri Aborijinlerde yapılan bir çalışmada ise 96 vakanın 59'u ilk atak, 37'si rekürrens atak olarak tespit edilmiş, kardit %50, poliartrit %59, kore %22, subkutan nodul %1 olarak saptanmıştır (110). Yunanistanda yapılan 66 vakalık bir çalışmada kardit %70, artrit %68 olarak tespit edilmiştir (109). Literatürle uyumlu olarak olgularımızda ek sık görülen major bulgular %76,8 ile kardit ve %72,8 ile artrit olarak tespit edilmiştir. Bunları sırasıyla %3,1 ile kore ve %1,3 oranında subkutan takip etmektedir, hiçbir olgumuzda eritama marginatum saptanmamıştır. Yine Bursa ilinde Bostan ve ark. (119) tarafından yapılan çalışmada, % 22 vakada yalnızca artrit, % 27 vakada yalnızca kardit, % 37 vakada artrit ve kardit beraber görülmüştür.

Literatürde, tanı sırasında birden fazla majör bulgusu olan olgularda, en sık birliktelik artrit ve kardit olarak saptanmıştır (21,39,111). Çalışmamızda da en sık gördüğümüz birliktelik %30,4 ile artrit ve karditti ve literatürle uyumluydu. Bu birlikteliğin nedenleri arasında, tek başlarına değerlendirildiğinde iki majör kriterinde sıklığının fazla olması ve ekokardiyografik değerlendirmenin artık mümkün olduğunca, kardit olsun olmasın tüm ARA düşünülen hastalara uygulanması ve kardit açısından ayrıntılı muayene edilmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bilindiği gibi genellikle kardit, ARA'li hastalarda sessiz seyrebilmektedir (7), bu durum sessiz kardit olarak isimlendirilmektedir ve subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 olarak bildirilmiştir (120). Özdemir ve ark. (120) tarafından Ankara ilinde yapılan çalışmada, artrit ve kore ile ARA tanısı olan 80 olgunun ekokardiyografik incelemesi sonucunda 25 hastada subklinik kardit saptanmıştır. Bu ARA ile başvuran hastalarda ekokardiyografik inceleme yapmanın gerekliliğini göstermektedir. Son zamanlarda ABD'de kardit sıklığı geleneksel rapor edilenlerden daha sık bulunmuştur. Bunun nedeni daha deneyimli tanısal metotlara bağlanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ARA'lı her hastanın EKO ile değerlendirilmesi sessiz karditlerin saptanmasını kolaylaştırdığı görülmektedir.

Olgularımızda en sık iki majör kriterin cinsiyetlere göre dağılımlarına bakıldığında, kardit (%82,6'sı erkek, %72'si kız) ve artrit (%82,6'sı erkek, %64,6'sı kız) için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine cinsiyetle kore ve subkutan nodül görülme oranları arasında anlamlı farklılık yoktu ve çalışmamızda eritama marginatumu olan olguya rastlanmadı.

Literatüre bakıldığında, artritin en sık majör kriter olduğu görülmektedir ve cinsiyetlere göre sıklık açısından fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışma

sonuçlarımızda literatürle benzer şekilde artrit (%72,8) en sık görülen ikinci major kriter olmakla birlikte kardit (%76,8) sıklığımız artritten daha fazlaydı. Literatürle oluşan bu farkın nedeni merkezimin Bursa ili ve çevresinde hem kardit hem artrit açısından başvuru alan bir merkezdir. Bunun gibi ülkemizde kardiyoloji üniteleri olan merkezlerde yapılan çalışmalarda, majör bulgulardan kardit görülme oranı daha fazla, genel pediatri servislerinde ise artrit görülme oranı daha fazla bildirilmiştir(111-113). Bunun nedeni karditli hastaların hastane dışında takip ve tedavisinin güç olması, ve hekimlerin bu tür vakaları pediatrik kardiyoloji merkezlerine sevk etmeleri ile açıklanabilir.

Yaş dağılımlarına bakıldığında artrit ile başvuran hastaların yaş dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı. Artrit görülme sıklığı cinsiyetlere göre farklılık içermektedir ve literatürde bu konuda kesin bir görüş yoktur. Çalışmamızdaki erkeklerin %82,6'sında (57 hasta) kızların ise %72'sinde (71 hasta) artrit saptandı, erkek hastalarda artrit görülme sıklığında kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Artritte tipik olarak diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemler tutulur. Birden fazla eklem tutulumu vardır ve gezici özellik gösterir. Akut romatizmal ateşin % 3,5-17 arasında tek eklem tutulumu ile de gidebileceği bildirilmiştir (77). Bazı hastalarda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği hatırlanmayabilir (114). Olgularımızın %56,3'ünde (70 hasta) diz, %36,4'ünde ayak bileği, %13,2 (20 hasta) dirsek ve %7,9 el bileği tutulumu olduğu saptandı.

Hastaların %45-50'sinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen majör bulgu kardit olup kalbin tüm tabakalarını tutar. Tutulum endokarddan perikarda doğrudur, endokardial tutulum olmadan perikard ya da miyokard tutulmaz (121). Endokard tutulumu kapak yetersizlikleri ile kendini gösterir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken ilerleyen yıllarda fibrozis nedeni ile stenozlar ortaya çıkar. En sık tutulan kapak mitral kapaktır.

Klinikte mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apikal pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak "leaflet" lerinin ödemli olmasına bağlı olarak Carey-Coombs üfürümü duyulur. İkinci sıklıkta aort kapağı tutulur. Bu kapağın tutulumuna bağlı olarak da erken diyastolik dekresendo tarzındaki yetersizlik üfürümü ve Austin-Flint üfürümü duyulur. Triküspit ve pulmoner kapaklar daha nadir olarak etkilenirler (26,78).

Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik işlevlerin korunması ve kardiyak enzimlerde artış olmaması nedeni ile gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür (106,121). Ancak biyopsi örneklerinde enflamasyon varlığının gösterilmiş olması ve bir çalışmada QT dispersiyonunun arttığına saptanması miyokard tutulumunun kanıtları olarak düşünülebilir (122). Miyokardit ileti sistemini tutabilir. Bu tutulum sonucu oluşan atrioventriküler (AV) blok klinik olarak kardit saptanmayan hastalarda minör kriter olarak kabul edilir, nadir de olsa 2. 3. derece geçici AV bloklar bildirilmiştir (123-124).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kardit sıklığı %76,8 (116 hasta) olarak saptandı. Hastaların %18,5'inde (28 hasta) yalnızca kardit saptanırken, %30,4'ünde (46 hasta) artrit, %1,3'ünde (2 hastada) koreyle ve % 1,3'ünde (0 hastada) subkutan nodül ile beraber görüldü. Cinsiyete göre erkek ve kızlarda kardit varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Karditli olgularda ilk başvuru anında göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetleri daha fazlaydı.

Özellikle son on yıllık süre incelendiğinde, kardit/artrit/kore oranlarının değiştiği daha az sayıda karditli olgu saptanırken, göreceli olarak artrit ve koreli olguların sayısının arttığı dikkati çekmektedir (77). Kardit oranlarındaki bu gerileme düşük rekkürrens oranlarıyla paralellik göstermektedir (102).

Kore ve subkutan nodülü olan vakalarımız literatürle uyumlu olarak saptanmıştır (75,76,79). Çalışmamızda eritama marginatumlu olguya saptanmamıştır.

Literatürdeki bazı çalışmalarda artralji en sık görülen minör bulgu iken bazı çalışmalarda da akut faz reaktanlarında artış en sık görülen minör bulgu olarak bildirilmiştir ve tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (3,18,24,66,99,100). Ateş yüksekliği görülme oranı literatürde %47-%61 arasında değişmekte olup ülkemizde yapılan bir çalışmada %40-%66 arasında bulunmuştur (115-117). Başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olan olgularda başvuru anında ateş yüksekliği saptanma oranında azalma olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda akut faz reaktanlarının yüksekliği (%74,2 ESR, %72,8 CRP yüksekliği) en sık rastlanılan minör bulgu olarak saptandı. Ateş ve artralji görülme oranları ise %62 ve %60,9 ile birbirlerine yakın olarak tespit edildi.

Literatürde akut faz reaktanlarında artış %50-%90 oranında bildirilmektedir. Çalışmamızdaki akut faz reaktanlarındaki artış (%74,2 ESR, %72,8 CRP yüksekliği) en sık minör bulguyken bu oran literatürle uyumludur. ARA'lı hastalarda artralji oranı

literatürde %13-%76 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (111). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %58.8-%94.4 arasında bildirilmektedir (25,99). Çalışmamızda olgularımızın %60,9'unda artralji vardı. EKG'de P-R uzaması ise olguların % 7,9'unda saptandı.

Çalışmamızda olguların %58,9'unda lökositoz saptandı. Literatürdeki verilerde lökositoz %45-65 arasında bildirilmiştir ve bu sonuç literatürle uyumludur (81,90,118).

Hastaların ilk başvuru anında laboratuvar verileri için literatür incelendiğinde, farklı sonuçlar mevcuttur (111,112,117). Çalışmalar arasındaki farklılıklar, olguların başvuru sırasındaki hastalık dereceleri ile ilgili olabilir. Karditin subakut seyri ve korenin latent süresinin uzun olmasından dolayı başvuru anında, özellikle akut faz reaktanları düşük saptanabilir. Olgularımızın ilk başvuru anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama değerler CRP için $5,3 \pm 5,7$ mg/dl (32-0,5 mg/dl), ESR için $44,4 \pm 29$ (10-120 mm/h), ASO için $567,7 \pm 489,2$ ToddU (120-2370 ToddU) ve lökosit sayımı $11,027 \pm 2312$ (6580-15,800 mm³) olarak saptandı. ASO yüksekliğiyle kardit arasındaki ilişki incelendiğinde en yüksek sensitivite (%62,3) ve spesifite (%77,1) değeri 330 ToddU olduğu saptandı. Bu konuda Machado ve ark.'ın (125) yaptıkları çalışmada, ASO için ortalama değer 534 ToddU olarak saptamıştır. Sensitivite ve spesifite içinse sınır değer 380 ToddU olarak bulunmuştur. Artan ASO değerleriyle birlikte, spesifitede artış olurken, sensitivitede düşüş gözlenmektedir. Yine aynı çalışmada en yüksek spesifitenin %93,2 ile 960 ToddU üzerindeki değerlerde olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda en yüksek spesifite %90,8 ile 1010 ToddU üzerindeki değerlerde bulunmuştur.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP oranlarında yükseklik literatürde %75-94 arasında bildirilmiştir (2,24,95). Hastalarımızda ESR yüksekliği görülme oranı %92.5 ve CRP yüksekliği görülme oranı % 82.2 olarak saptanmıştır ve bulgularımız literatürle uyumluydu. Çalışmamızda ESR ve CRP yüksekliğiyle majör kriterler karşılaştırılmıştır. Kore ve subkutan nodül görülen olgularda akut faz reaktanlarında yükselik tespit edilemedi. Literatürdeki verilerde genellikle koreli hastalarda sedimentasyon normal olarak bildirilmiştir. (2,111,112). Bunun nedeni kore genellikle streptokok enfeksiyonunun başlangıcından 3 ay veya daha uzun bir dönem sonra görülür. Bu durum kardit veya artritin latent periyodu olan 3 haftalık süreden uzundur. Bu uzun sürede akut faz reaktanları azalır. Yine çalışmamızda CRP yüksekliği ile majör kriterlerin görülme sıklığını karşılaştırıldı. Tüm majör kriterlerin görülme sıklığı

ile CRP yüksekliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde yapılan çalışmalarda artrit, kardit ve EM'la CRP yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Buna rağmen rağmen koreli hastalarda CRP dūřuk saptanmıştır (112,113).

Tanı anında karditli olguların ekokardiyografik bulguları açısından literatür incelendiğinde, Tantchou ve ark. tarafından (126) 2009 yılında yapılan ve 262 hastayı kapsayan çalışmada karditli olgularda en sık kapak lezyonu %31,5'lik oranla MY olarak bildirilmiştir. Aynı alışmada AY oranı %6,5 olarak saptanmıştır. Aurakzai ve ark.'ın (127) alışmasında MY oranı %41,4, AY oranı %7,1 olarak saptanırken, AY MY birlikteliği %39,8 olarak bildirilmiştir. Sani ve ark.'ın (128) alışmalarında MY için oran %28,9, AY için % 7,1 olarak saptanırken MY ve AY birlikteliği %42,3 olarak bildirilmiştir. Kardit ağırlık derecesine baktığımızda hastalarımızın %40.2'sinde hafif kardit, % 9.3'inde orta kardit ve % 4.7'inde ağır kardit bulunmuştur. Literatürde veriler benzer olup hastalarda en sık gürülen form, hafif kardittir (3,98,48,144). Çalışmamızda karditle gelen hastalarda en sık gürülen kapak lezyonu %36,2 (45 hasta) ile MY olarak saptandı. Bu sonuç literatür ile uyumluydu. Hastaların %4' ünde (9 hastada) AY saptandı. Mitral ve aort yetersizliğinin birlikte olduğu olguların oranı %59,8 (74 hasta) olarak tespit edildi.

Literatürde MY %55-80'lik oranlarda, en sık birinci derece gürülürken, üç ve üzeri derecede yetersizlik %8-15 oranında bildirilmiştir (129,130,133). AY'de ise, birinci derece yetersizlik %55-75, orta ve ağır derece yetersizlik ise sırasıyla, %10-16 ve %4,8-11,2 olarak bildirilmektedir (130,131) Riberio ve ark.'ın (128) yaptıkları çalışmada hafif ve orta MY oranları sırasıyla, %49,5 ve %15,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, mitral yetersizliği saptanan hastaların %53,8'i (43 hasta) hafif derecede, %32,5'i (26 hasta) orta derecede, %13,7'si (11 hasta) ağır yetmezlik olarak saptandı. Aort yetersizliklerinin ise %70,4'ü (31 hastada) hafif derecede, %22,8'inde (10 hastada) orta derecede ve %6,8'i (3 hastada) ağır derece yetersizlik olarak tespit edildi.

. Özer ve ark.'ın (135) alışmasında başlangıçta saptanan kapak lezyonlarının akut inflamasyon fazından sonra azaldığı saptanmıştır. Yine Vasan ve ark.'ın (134) alışmasında izole MY için iyileşme oranı %22,9 saptanırken, %18,6 hastada mitral yetersizliğin kaybolduğu saptanmıştır. Çalışmamızda akut inflamasyon tedavisi sonrasında (EKO 2) izole AY'li olguların oranı %2,4'e (3 hastada), izole MY'li olguların oranı %32,3'e (40 hastada) gerilemiştir ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyip ortadan kaybolmaktadır (136,137). Meira ve ark. (136) hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay-7 yıllık izlem süreci içinde % 61 oranında gerileme saptamışlardır. Literatürde, mitral kapak için takip süresince düzelme oranları %31,8-44,6 olarak bildirilken, aort kapağında düzelme ise %39,5-49,6 olarak bildirilmektedir (62,77,78). Çalışmamızda kapak lezyonu olan olgular kendi içlerinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde, başlangıçtaki EKO'da (EKO1) mitral kapak yetersizliğinin 12 hastada (%15) kaybolduğu görüldü, mitral kapak lezyonunda ise iyileşme oranının %20 (16 hastada) olduğu. AY li olgularda aynı oranların sırasıyla %20,4 ve %29,5 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda antiinflamatuvar tedaviye yanıtın mitral kapağa göre aort kapağında daha iyi olduğu ve bu durumun literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (127,130,133,134). Çalışmamızda kapak lezyonlarında iyileşme oranlarına bakıldığında, değerlendirilen son EKO'da (EKO 3) AY'li olgularda %50 (22 hasta), MY'li olgularda %37,5 (30 hasta) oranında düzelme saptanırken, %39,5'lik (49 hasta) kesimde başlangıca göre değişiklik olmadığı saptandı.

Ekokardiografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının ayırt edilmesini sağlamaktadır (138). Vijayalaxmi ve ark.ı (143) kore tanısı alan hastaların %75'inde EKO ile kardit ya da kapak tutulumu olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada artrit tanısı alan hastaların %47'sinde kardit görüldüğü bildirilmiştir. Bunların sadece %17'si klinik bulgu veren kardit saptanırken, diğerleri sessiz kardit olarak bildirilmiştir. Özdemir ve ark.'ın (123) çalışmasında arritli olan olguların %26,6'sında, koreli olguların ise %50'sinde sessiz kardit olduğu bildirilmiştir. Beg ve ark.'ın (144) çalışmasında oranlar benzer şekilde artritli ve koreli olgular için %37 ve %68 olarak saptanmıştır. Özellikle son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, ARA tanısı için sessiz karditin majör kriter olarak kabul edilmesi gerektiği üzerine görüşler giderek artış göstermektedir. Çalışmamızda sessiz kardit oranı %17,2'lik oranla literatürle uyumlu olarak saptandı. Sessiz karditi olan olgularda en sık kapak yetmezliği %52,6 ile MY olarak saptanırken bu oran literatürle uyumluydu (120,143,144).

Kazanılmış kalp hastalığının en sık sebepleri arasında yer alan RKH'ında kronik dönemde kapak replasmanlarına ihtiyaç duyulabilmektedir. Literatüre bakıldığında toplam cerrahi oranları %4,8-6,9 olarak bildirilmektedir (145-146). Çalışmamızda cerrahiye giden olguların oranı %5,4 saptanırken, olguların hepsinde kapaklarda ağır yetersizlik mevcuttu.

Sonuç olarak, Bursa ili ve çevresinden başvuran hastalarda yapılan ve 10 yıllık bir süreyi kapsayan bu çalışmada, son yıllarda olgu sayısında bir miktar azalma olsa da, ARA'nın bölgemiz için bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği görüldü. Romatizmal kalp hastalığı izleminde ise, özellikle hafif ve orta dereceli kapak tutulumlarında zamanla yetersizlik derecelerinin azaldığı veya tamamen kaybolabildiği saptandı. Ayrıca ARA'nın önlenmesinde, çocuk hekimlerinin tonsillit ve farenjit tedavilerini uygun dozda ve sürede uygulamalarının da büyük bir katkı sağlayabileceği söylenebilir.

6.KAYNAKLAR

1. Gök H (editör). Klinik Kardiyoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. 327-36.
2. Braunwald E. Rheumatic fever in heart disease. In: Dajani AS (ed). Cardiovascular Problems. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. 1769-75.
3. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 1995;7:299-305.
4. Amigo MC, Martinez L, Reyes PA et al. Acute rheumatic fever. Rheumatic Disease Clin North Am 1996;19:333-50.
5. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention and control. Eur Heart J 1993;14:122-8.
6. Rullan E, Sigal LH. Rheumatic fever. Curr Rheumatol Rep 2001;3:445-52.
7. El Said GM, Sorour KA. Acute Rheumatic Fever. In: Garson A, Bricker JT, Mcnamara DG (eds). The Science and practice of pediatric cardiology. London: Lea and Febiger Press; 1990. 1485-500.
8. Gürsan CT, Neyzi O. İstanbul'un Rami gecekondu bölgesinde çocuk sağlığı konusunda araştırmalar. İstanbul: Kağıt ve Basın İşleri AŞ; 1967.
9. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1987;2:78-80.
10. Karademir S, Demirçeken F. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. Acta Paediatr 1994;83: 862-5.
11. Olivier C. Rheumatic fever-is it still a problem? J Antimicrob Chemother 2000;45:13-21.
12. Veasy LG, Robert E, Herbert D. Rheumatic fever reports increasing in the Utah area. American Heart Association;1998;11:8-11.
13. Rutstein DD, Dorfman A, Keith JD, et al. The evolution of rheumatic heart disease in children. Circulation 1960;22:503-15.
14. Padmavati S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. Historical data. Bulletin of the World Health Organization 1978; 56:543-50.

15. Emmannouilides G, Adams S, Moss G (eds). Heart disease in infants children and adolescents. 5th edition. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
16. Asay A, Giles R, Veasy L, et al. Acute rheumatic fever in Utah. *MMWR* 1987;36:108-115.
17. Veasy LG, Wiedmeier SE. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Eng J Med* 1987;316:421-7.
18. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85:223-7.
19. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992;268: 2069-73.
20. Antonio da Silva N, Pereira BAF. Acute rheumatic fever. *Rheumatological Disease Clinic of North America* 1998;23:545-68.
21. Behrman RE Kliegman RM, Jenson HB. Acute rheumatic fever. In: Todd JK (ed). *Nelson textbook of pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. Press; 2000. 806-10.
22. Dougherty SC, Schmidt WC. Current considerations regarding the prevention of primary and recurrent rheumatic fever. *Med Clin North Am* 1963;47:1261-14.
23. Rheumatic fever and streptococcal infection. *Br Med J* 1977;2:717-8.
24. Braunwald E. Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart. In: Libby P., Bonow RO, Mann DL (eds). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. New York: Neaven Press; 1992. 1721-30.
25. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Dergisi* 1978;7:50-4
26. Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:306-10.
27. Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, et al. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. *Infect Immunol* 2001;69:4072-8.
28. Daie JB, and Beachey EH. Multiple heart cross- reactive epitopes of streptococcal M-proteins. *J of Expl Med* 1985;161:113-5.
29. Ölmez U, Turgay M, Ozenirler S, et al. Association of HLA class I and II antigens with rheumatic fever in Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993;22:49-52.
30. Hoffan TM, Rhodes LA, Pyles LA, et al. Childhood acute rheumatic fever: a comparison of recent resurgence areas to cases in West Virginia. *W V Med J* 1997;93:260-3.
31. Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21. century. *Indian Heart J* 2001;3:25-34.
32. Gene H, Stolleman A. Rheumatic fever in the 21. century. *Clin Infect Dis* 2001;33:806-814.
33. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC Jr, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989;83:1710-6.
34. Kaur S, Kumar D, Grover A. Ethnic differences in expression of susceptibility marker(s) in rheumatic fever/rheumatic heart disease patients. *Int J Cardiol* 1998;64:9-14.

35. Kumar D, Kaur S, Grover A, et al. Further observation and characterization of monoclonal antibodies reacting with B cell alloantigens associated with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *J Lab Clin Med* 2000; 131:287-93.
36. Wedu BG, McGuire JW. Origin of the Aschoff body. *Ann Rheum Dis* 1963;22:123-31.
37. Hutchins GM, Paige KT. Possible origin of cardiac Aschoff bodies of rheumatic fever from nerves. *Johns Hopkins Med J* 1973;128:315-19.
38. Saal AK, Gross BW, Franklin DW, Pearlman AS. Noninvasive detection of aortic insufficiency in patients with mitral stenosis by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:176-81.
39. Andy JJ, Soo RM. The changing incidence of juvenile mitral stenosis and natural history of rheumatic mitral valvulitis in Al Baha, Saudi Arabia. *Ann Trop Padiatr* 2001;21:105-9.
40. Silber E.N, Katz L.N. *The Heart Disease*. Virginia: McMillan Publishing Co; 1975. 211-24.
41. Feinstein AR, Mossa R. Prognostic significance of valvular involvement in acute rheumatic fever. *N Eng J Med* 1959;260: 1001-7.
42. Wilson MG, Lubschez R. Recurrence rates in rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:477-80.
43. Laura Mirkinson, MD. The diagnosis of rheumatic fever. *Pediatrics* 1998;19:9.
44. Feinstein A.R., Spagnuolo M. The clinical patterns of acute rheumatic fever. *Medicine* 1962;41:279-80.
45. Jones TD. Jones Criteria (Revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965;32:108-16.
46. Kuitner AG, Florence F. Carditis during second attacks of rheumatic fever. *N Eng J Med* 1963;268:1259-61.
47. Özcan R (editör). *Romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı*. İstanbul: İstanbul Basım AŞ; 1983. 601-19.
48. Onat T (editör). *Çocuk sağlığı ve hastalıkları kitabı*. İstanbul: Eksen Basın Yayın; 1996. 588-595.
49. Wood HF, McCarty M. Laboratory aids in the diagnosis of rheumatic fever evolution of disease activity. *Am J Med* 1954;9:768-74.
50. Öztürk M, Öztürk E. Sivas'da ilk ve orta öğretim öğrencilerinde kalp hastalıkları prevalansı. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1974;5:225-231.
51. Roy SB, Sturgis GP, Mossel BF, et al. Application of the antistreptolysin-O titer in the evolution of joint pain and in the diagnosis of rheumatic fever. *N Eng J Med* 1956;254:95-102.
52. Marques-Dias MJ, Mercadante M, Tucker D, et al. Sydenham's chorea. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20: 809-20.
53. Malmberg P, Dahlstrom K, Kendahl GC, Lundell B, Eriksson B, Hildebrand H. Rheumatic fever behind acute chorea in a young girl. A case report. *Lakartidningen* 2001;22:3545-9.
54. Kaplan EL, Antony B, Chapman SS, et al. The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970;49:1365-17.
55. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, et al. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989;262:2557-63.
56. Ben-Dov E, Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: analysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980;10:100-10.

57. Toronto A, Kleinberg E, Feinstein A.R.Wood et al. A long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections and clinical sequelae. *Ann Intern Med* 1964;60:58-63.
58. Padmavatti S. Present status of rheumatic fever and rheumatic heart disease in India . *Indian Heart J* 1995;47:395-8.
59. Bont L, Brus F, Dijkman RH, et al. The clinical spectrum of post streptococcal syndromes with arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:750-2.
60. Birdi N, Hosking M, Clulow MK, Duffy CM, Allen U, Petty RE. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic and treatment practices of pediatric subspecialists in Canada. *J Rheumatol* 2001;28:1681-8.
61. Kelley WN, Harris Jr ED, Ruddy S. Textbook of Rheumatology. In: Bisno AL (eds). *Acute rheumatic fever manifestations*. 4th edition. Philadelphia:WB Saunders; 2000. 993-1209.
62. Sanyal SK, Topar MK, Ahmed SH, Hooja V. The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in India: a prospective study of the clinical profile. *Circulation* 1974;49:7-12.
63. Gairdner D. The Schoenlein-Henoch syndrome (Anaphylactoid purpura). *Medical Journal of rheumatology* 1948;17:95-122.
64. Lodha R, Annie L, Courtner HJ. Henoch Schoenlein Purpura and Acute Rheumatic Fever. *Pediatrics* 1989;26:55-61.
65. Morkowitz M, Kuttner AG, Massel B.F et al. A comparison of the effect of prednisone and acetylsalicylic acid on the incidence of residual rheumatic heart disease. *N Eng J Med* 1960;260:895-902.
66. United Kingdom and United States joint report on rheumatic heart disease: The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease ten year report of a cooperative-clinical trial of ACTH, cortizone and aspirine. *Circulation* 1965;32:457-76.
67. Bland Ef, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A – twentyyear report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1961;4:836-43.
68. Fodster FP, Mc Eachern GC, Miller JH et al. The treatment of acute rheumatic fever with penicillin. *JAMA* 1944;126:281-2.
69. Watson RF, Rothbord S, Swift HF et al. The use penicillin in rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:74-280.
70. Hung-Chi Lue, Mei-Hwan Wu, Jou Kou Wang MD et al. Three versus four week administration of benzathine penicilline G: Effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Paediatrics* 1996;46:984-8.
71. Dundaroz R, Ulucan H, Denli M, Karapinar K, Aydin HI, Baltaci V. Evaluation of DNA damage using the comet assay in children on long-term benzathine penicillin for secondary prophylaxis of rheumatic fever. *Pediatr Int* 2001;43:276-80.
72. Miyatake K, Izumi S, Okamoto M. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by realtime two-dimensional doppler flow imaging doppler technique. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:82-8.
73. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunol Res* 1999;19:89-103.
74. Otto CM. Valvular regurgitation: diagnosis quantitation and clinical approach. In: Otto CM (ed). *Textbook of clinical echocardiography*. 2nd edition. Washington: Saunders Company; 2000. 265-300.

75. Grassi A, Fesslovà V, Carnelli V, Boati E, Dell'era L, Salice J. Clinical characteristics and cardiac outcome of acute rheumatic fever in Italy in the last 15 years. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:366-72.
76. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int* 2000;42:71-75
77. Olguntürk R, Berna C, Tunaoğlu S, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8.
78. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). *The science and practice of pediatric cardiology*. 2nd edition. Baltimore:Williams and Wilkins; 1998. 1691-24.
79. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-66.
80. Koloğlu F, Yaprak I, Kansay S, Çağlayan S. Çocuk yaş grubunda A grubu hemolitik streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonlarının penisilin deriveleri ile tedavisi. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 1991;s1:109-14.
81. Iglesias -Gamarra A, Mendez E, Cuellar ML et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: long-term follow-up. *Am J Med Sci* 2001;321:173-7.
82. Aron AM, Freeman JM, Carter S, et al. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Am J Med* 1965;38:83-95.
83. Myosi BM. Aproposal for eradication of rheumatic fever in our lifetime. *SAMJ* 2006;96:229-30.
84. Mbewu AD. Rheumatic heart disease is a neglected disease of poverty requiring a multisectoral approach for control and eradication *SAMJ* 2006; 96:231-2.
85. Yuko-Jowi C, Bakari M. Echocardiographic patterns of juvenile rheumatic heart disease at the Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 2005; 82: 514-9.
86. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008;94:1534–40.
87. [Necati Ç](#), [Ömer P](#), [Emine D](#), [Neşe İ](#), [Haşim U](#). The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. [Rheumatol Int](#) 2011;13:96-103.
88. [Cemek M](#), [Büyükokuroğlu ME](#), [Büyükben A](#), [Aymelek F](#), [Yılmaz F](#), [Doğan M](#). [Bio-element status in children with acute rheumatic fever: before treatment and after clinical improvement](#). *Pediatr Cardiol* 2010;31:102-10
89. Sason Z, Hatle L, Appleton CP, Jewett M, Alderman AL. Intraventricular flow during isovolumic relaxation: description and characterization by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1987;10:539-546
90. Park MK (ed). *Pediatric cardiology for practitioners: Normal Pediatric Electrocardiograms*. 3rd edition. Texas: Wilks Co. Press; 1984.
91. Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years old. Is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112: 1065-8.
92. Canter B, Olguntürk R, Tunaoğlu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics* 2004;114:329-30.
93. Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult-onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. *J Clin Rheumatol* 2005;11: 146-9.

94. Cleonice de C, Coellio M, Zilda A. Rheumatic fever. *Cardiol Young* 1999;9:239-48.
95. Alacartey A. Acute and chronic rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol* 1987;50:1179-95.
96. Achutti A, Achutti VR. Epidemiology of rheumatic fever in the developing world. *Cardiol Young* 1992;2:206-15.
97. Madhuri V, Mathai E, Brahmadathan KN, Korula RJ, John TJ. An outbreak of post-streptococcal reactive arthritis. *Indian J Med Res* 1997;105:249-53.
98. Jain N, Lodha R, Kabara SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr* 2001;68:1131-8.
99. Özkutlu S. Romatizmal aktif kardit tanılı hastaların retrospektif incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1987;24;53-61.
100. Tokel K. 1980-1984 ve 1985-1989 dönemleri akut romatizmal ateş olgularının karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Dr. Sami Ulus Çocuk Hastalıkları Hastanesi; 1991.
101. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis. *JAMA* 1993;270:1731-6.
102. Olguntürk R, Berna C, Tunaoğlu S, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8.
103. Martin JM, Barbadora KA, Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. *J Pediatr* 2006;149:58-63.
104. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ* 2006; 333:1153-6.
105. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, et al. HLA Class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999;99:2784-90.
106. Veasy LG, Tani LY, and Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9-15.
107. Sukumar IP, Cherian G, Vytilingam K. Acute and chronic rheumatic heart disease. *Pediatric Cardiology* 1987;2:117-122.
108. Abbag F, Benjamin B, Kardash MM, al Barki A. Acute rheumatic fever in southern Saudi Arabia. *East Afr Med J* 1998;75:279-81.
109. Giannoulia-Karantana A, Anagnostopoulos G, Kostaridou S, et al. Childhood acute rheumatic fever in Greece: experience of the past 18 years. *Acta Paediatr* 2001;90:809-12.
110. Richmond P, Harris L. Rheumatic fever in the Kimberley region of Western Australia. *J Trop Pediatr* 1998;44:148-52.
111. Oğuz A, Gökalp A, Gültekin A, Tanzer F, İçağasıoğlu D, Gümüşer C. Sivas yöresinde saptanan akut romatizmal ateş olgularının gözden geçirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak Dergisi* 1989;11:12-7.
112. İmamoğlu A, Tutar HE, Atalay S, Öcal B, Altuğ N, Koçak G, Türkay S. Akut ateşli romatizmal hastaların retrospektif incelenmesi ve Klinik ve ekokardiyoğrafik bulguların karşılaştırılması. *Türk Kardiyoloji Derneği Dergisi* 1999;27:325-33.
113. Guilherme L, Weidenback W, Kiss M, Snitcovsky R, Kalil J. Association human leukocyte 2 antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991;83:1995-8.

114. Williams L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever and arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000;320:362-5.
115. Topaç H. 1982-1984 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi'nde tedavi edilen akut romatizmal ateşli 54 vakanın değerlendirilmesi. Ankara Numune hastanesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Numune Hastanesi 1985.
116. Ünal N. Romatizmal ateş reaktivasyonuna etki eden faktörlerin incelenmesi ve korunmanın önemi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi; 1981.
117. Saltık L. 1974-1976 ve 1984-1986 dönemi akut romatizmal ateş olgularının karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi; 1989.
118. Imamoğlu A. Ankara'da ilkokul çocuklarında romatizmal kalp hastalığı insidansı. *Türk Kardioioji Derneği Arşivi* 1978;7:63-71.
119. Özlem B, Ergün Ç. Bursa ilindeki çocuklarda akut romatizmal ateş'in değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology* 2001;14:276-81.
120. Ozdemir O, Işık S, Abacı A, et al. Silent enemy in acute rheumatic fever: subclinical carditis. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:41-6.
121. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. *Circulation* 1999;100:1576-81.
122. Polat TB, Yalçın Y, Akdeniz C et al. QT dispersion in acute rheumatic fever. *Cardiology in the Young* 2006;16:140-6.
123. Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2004;56:668-9.
124. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-6.
125. Claudia S, Katya O, Alessandra L, BudinsM. ASO titer profile in acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2001;77:105-11.
126. Tantchou Tchoumi JC, Butera G. Rheumatic valvulopathies occurrence, pattern and follow-up in rural area: the experience of the Shisong Hospital, Cameroon. *Bull Soc Pathol Exot* 2009;102:155-8.
127. Aurakzai HA, Hameed S, Shahbaz A, Gohar S. Echocardiographic profile of rheumatic heart disease at a tertiary cardiac centre. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21:122-6.
128. Ribeiro MC, Markman Filho B, Santos CC, Mello CP. Clinical and Functional characterisation of rheumatic mitral regurgitation in children and adolescents. *Cardiol Young* 2010;20:66-72.
129. Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. [J Clin Immunol](#) 2010;30:17-23.
130. Maheu B, Costes PO, Lionet P, Kamblock J, Papouin G, Mansourati J. Contribution of doppler echocardiography to the diagnosis of the first attack of acute rheumatic fever. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88:1833-9.
131. Agarwal BL. Rheumatic fever: decline and resurgence. *Journal of Association Physicians* 1994;42:820-1
132. Minch L, Tani L, Pagotto L, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic silent mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997;20:924-6.
133. Folger G, Hajar R, Hajar A. Occurrence of valvar herat disease in acute rheumatic fever. *Br Heart J* 1992;67:434-8.

134. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996;94:73-82.
135. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, Celiker A. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005;47:120-124.
136. Meira ZM, Goulart E, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents *Heart* 2005;91:1019-22.
137. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Cardiology* 2006;86:32-8.
138. Özkutlu S, Hallioğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003;13: 495-9.
139. Vijaylakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:583-8.
140. Onwuchekura AL, Uguawa EC. Pattern of rheumatic heart disease in Nigeria. *Trop Doct* 1997;26:67-69.
141. Emery RW, Krogh CC, McAdams S, Emery AM, Holter AR. Long-term follow up of patients undergoing reoperative surgery with aortic or mitral valve replacement using a St. Jude Medical prosthesis. *J Heart Valve Dis* 2010;19:473-84
142. Krogh CC, Jones DJ, Nicoloff DM, Blake DP, Arom KV. Five-year follow up of the ATS mechanical heart valve. *J Heart Valve Dis* 2004;13:231-8.

7. TEŞEKKÜRLER

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük emeği olan tüm değerli hocalarıma Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Nihat SAPAN nezinde saygılarımı sunarım. Tezimin hazırlanmasındaki her aşamada tüm olanak ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Özlem Mehtap BOSTAN hocama ve saygı ve şükranlarımı sunarım. Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma içten teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren annem ve babama ve hem asistanlığım hemde yoğun tez sürecim boyunca desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim ve oğluma sonsuz şükranlarımı sunarım.

8. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Bursa'da doğdum. İlköğretimi Balıkesir 6 Eylül ilköğretim okulunda tamamladım. Daha sonra orta ve lise öğretimimi ise Ankara Anıttepe lisesinde bitirdim. 1999 yılında Konya Üniversitesi Meram Tıp fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi 2005 yılında bitirdikten sonra 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir erkek çocuk babasıyım.