

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ**  
**SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANILI HASTALARIN**  
**RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRLMESİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Prof. Dr. Şeref OLGAR**

**Dr. Nihal KARABEL**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KAHRAMANMARAŞ**

**2015**

## KABUL ve ONAY

### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>Araştırmanın Başlığı</b>	Akut Romatizmal Ateş Tanılı Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi		
	<b>Sorumlu Araştırmacı</b>	Prof. Dr. Şeref OLGAR		
	<b>Başvuru Tarihi</b>	13.03.2015		
	<b>Protokol No</b>	57		
<b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>	Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları			
<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Oturum No: 2015/05</b>	<b>Karar No: 10</b>	<b>Tarih: 23.03.2015</b>	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile <b>KABUL EDİLMİŞTİR.</b>			

<b>KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>	Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ekrem KİREÇÇİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nürten SERİNGEÇ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bu meslekte şekillenmemizde emeği olan, vizitleri ile pediatrik bakış açısını, sabrı ile insan olabilmeyi öğrendiğimiz, Anabilim dalı başkanımız, değerli hocam, sayın Prof. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU' na,

Sahip olduğu klinik deneyimlerini özveri ile paylaşan, bilimsel çalışma ruhunu ve pediatrik prensipleri ilk günden bize aşıl原因an, babacan kişiliği ile koruyup gözeten, tezimin her aşamasında ve istatistikleri konusunda benden yardımını esirgemeyen değerli hocam, sayın Prof. Dr. Şeref OLGAR'a,

İhtisas eğitimimde bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük emeği olan değerli hocam, sayın Prof. Dr. Cengiz DİLBER'e,

Zorlu pediatri eğitimini bilgisi, tecrübesi ve hoşgörüsü ile bizlere kolay kılan, asistanlarının iyiliğini her daim gözeten değerli hocam, sayın Doç. Dr. Ekrem GÜLER'e,

Öğretme yeteneğine ve zekasına hayran olduğumuz değerli hocam, sayın Doç. Dr. Fatih TEMİZ'e,

Hiç tükenmeyen okuma bilincini hepimize aşıl原因an değerli hocam, sayın Doç. Dr. Tevfik Demir'e,

Geldiği ilk günden itibaren hepimize abi gibi yaklaşan, hasta takip etmeyi öğrendiğimiz değerli hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇETİNKAYA'ya,

Gülyüzünü ve sıcaklığını her daim hissettiğim dosya düzeni ve arşivlemesine hayran olduğumuz değerli hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Can ACIPAYAM'a,

Bir ünite nasıl baştan kurulur, isteyince nelere sahip olunabilir bize gösteren, yenidoğan bakış açımızın mimarı değerli hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN'a,

İçimizden biri olan ve her zaman gurur duyduğumuz, ilk günden beri üzerimde emeği olan değerli hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Tahir DALKIRAN'a,

Hayatımın en zor yılında manevi desteğini hep hissettiğim, bıkmadan usanmadan tüm acılarımı dindiren, iyi şeyler olacağına inandıran, hayatımda karşıma çıkan en büyük şanslardan biri değerli hocam, sayın Uzm. Dr. Yöntem Yaman'a,

Nörolojinin en özverili, kızsız bile incitmeyen abisi değerli hocam, sayın Uzm. Dr. Olcay Güngör'e,

Çocuk acildeki ve poliklinikteki ilk danışmanım, poliklinik bakış açımı şekillendiren, iyi niyetinden her zaman emin olduğum değerli hocam, sayın Uzm. Dr. Ahmet Kağan Özkaya'ya,

Asistanlığım süresince güzel anılarla dolu yıllarımı birlikte geçirdiğim ve eğitimime büyük katkısı olan kıdemlilerim Uzm. Dr. Ayşe YILMAZ, Uzm. Dr. Adem SAYDAM, Uzm. Dr. Esen İSPIROĞLU, Uzm. Dr. Muhammed ÜDÜRGÜCÜ, Uzm. Dr. Emre ÖZDAMAR, Uzm. Dr. Oya Kıreker KÖYLÜ'e,

İhtisasım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Yalçın GÖKSUGÜR, Dr. Kadir SÖYLEMEZ, Dr. Fatih KARAOKUR, Dr. Ali Rıza NAMLI, Dr. Kübra DEMİR, Dr. Zehra KILIÇ, Dr. Pınar KESİK, Dr. Tuğba ÇETİNKAYA, Dr. Büşra SEĞMEN, Dr. Mahmut CESUR, Dr. Hatice ÇEVİRİCİ, Dr. Eda ÖZATA, Dr. Gökhan ÖZEL, Dr. Mustafa ÖZASLAN'a,

Sadece aynı ortamda çalışmak değil aynı zamanda hayatı paylaştığımız, tüm zor anlarımda ve mutluluklarımda yanımda olan, kalplerini kalbimde hissettiğim canım arkadaşlarım Dr. Elif ARIK, Dr. Derya CEVİZLİ, Dr. Burcu CANTAY, Hem. Lütfiye MANKIR'a

Daima işlerimizi kolaylaştıran hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Doğduğum günden beri sevgi ve sıcaklığını her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip, haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim, canım ailem; duasıyla herşeyi yapabileceğime kanaat ettiren, en büyük dayanağım birtanecik annem Fikriye DÜLÜOĞLU'na, sabrıyla benim canım örneklerim ablam ve abim Zuhale-Erdem ARTUVAN'a, ilk göz ağrım, sırdaşım, en iyi arkadaşım, kardeşim Saadet KARABEL'e,

Ve her zaman yüzümün gülmesinin asıl nedeni, mucizem, Çağan ARTUVAN'a

Tezim sırasında tüm teknik ve manevi desteği ile bitirmemde emeği çok olan sevgili arkadaşım; M. Tuğrul Boz'a,

Teşekkür etmekten şeref ve mutluluk duyarım.

Dr. Nihal KARABEL

Temmuz 2015

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL ve ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR .....	vi
TABLO İÇİNDEKİLER .....	vii
ŞEKİL İÇİNDEKİLER .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Romatizmal Ateş.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Patoloji .....	6
2.1.3.1. Kardiak Lezyonlar .....	7
2.1.3.2. Ekstrakardiyak Lezyonlar.....	8
2.1.4. Klinik Bulgular Ve Modifiye Jones Kriterleri .....	8
2.1.4.1. Major Kriterler.....	10
2.1.4.1.1. Poliartrit .....	10
2.1.4.1.1.2. Kardit .....	10
2.1.4.1.1.3. Kore .....	14
2.1.4.1.1.4. Subcutan Nodül.....	15
2.1.4.1.1.5. Eritema Marjınatum.....	16
2.1.4.2. Minör Bulgular .....	16
2.1.4.2.1. Ateş .....	16

2.1.4.2.2. Atrialji .....	16
2.1.4.2.3. EKG'de PR Aralığının Uzaması.....	16
2.1.4.3. Laboratuvar Bulgular.....	17
2.1.4.4. Destekleyici Bulgular .....	17
2.1.4.5. Ayırıcı Tanı .....	18
2.1.4.6. Tedavi.....	20
3. MATERYAL VE METOD .....	26
3.1. Hasta seçimi ve laboratuvar .....	26
3.2. İstatiksel Değerlendirme .....	28
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	48
7. KAYNAKLAR.....	51

## **KISALTMALAR**

- AGBHS** :A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok  
**AHA** :Amerikan Kalp Derneği  
**APSGN**: Akut Poststreptokokal Glomerülonefrit  
**ARA**: Akut Romatizmal Ateş  
**ASO**: Antistreptolizin O  
**CRP**: C-reaktif protein  
**EE**: Enfektif endokardit  
**EKG**: Elektrokardiyografi  
**EKO**: Ekokardiyografi  
**EM**; Eritema marjınatum  
**ESH**; Eritrosit sedimantasyon hızı  
**GAS**: Grup A streptokoklar  
**GBS**: Gullian-Barre sendromu  
**IVIG**; İntravenöz immunglobulin  
**İVS**: İnterventriküler septum  
**JİA**: Juvenil idiopatik artrit  
**KKY**; Konjestif kalp yetmezliği  
**MRG**; Manyetik Rezonans Grafisi  
**MSS**; Merkezi sinir sistemi  
**MVP**; Mitral Valv Prolapsusu  
**MY**; Mitral yetmezlik  
**PSRA**; Poststreptokoksik reaktif artrit  
**RKH**; Romatizmal kalp hastalığı  
**SK**; Sydenham köresi  
**WBC**; Lökosit sayısı

## TABLO İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Tablo 2.1. Romatizmal ateşin tedavisinde primer profilakside kullanılan ilaçlar .....	21
Tablo 2.2. Profilaksi süreleri tabloda belirtilmiştir .....	21
Tablo 2.3. Romatizmal ateşin sekonder profilaksisinde kullanılan ilaçlar .....	22
Tablo 4.1. ARA'lı olgulardaki Jones kriterlerine göre organ etkilenmeleri .....	31
Tablo 4.2. Jones kriterlerine göre ARA'lı olguların minor ve destekleyici bulguları..	32
Tablo 4.3. ARA'lı hastalarda kardiyak etkilenme ve demografik yapı.....	32
Tablo 4. 4. İzlemde mitral yetersizliği olan hastaların kapaktaki son durum.....	35



## ŞEKİL İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Şekil 2.1; Ağır kardit tedavi şeması .....	23
Şekil 2.2; Minör yada orta kardit tedavi şeması .....	23
Şekil 2.3 ;Akut romatizmal artrit tedavisi .....	24
Şekil 4.1. ARA tanısı ile izlenen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı .....	29
Şekil 4.2. Kardit olan hastaların kardit saptanmayan hastalarla yaş grubu değerlendirilmesi .....	30
Şekil 4.3. ARA bulguları olan hastaların major bulguları.....	31
Şekil 4.4. ARA'lı hastalarda başlangıçtaki mitral kapak tutulumu .....	33
Şekil 4.5. ARA'lı olgularda tanı anındaki aortik kapak tutulumu .....	34
Şekil 4.6. Mitral kapak yetersizlik derecesinin zamanla durumu.....	36
Şekil 4.7. Mitral kapak yetersizliğinin zamanla azalması .....	36
Şekil 4.8. Mitral kapak yetersizliğinin izlem süresi içinde değişimi.....	37
Şekil 4.9. Aortik kapak yetersizliğinin izlem süresi ile değişimi .....	38

## ÖZET

Akut romatizmal ateş (ARA) A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokokların (AGBHS) oluşturduğu immün reaksiyon sonucu gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. En sık klinik bulgular eklem, merkezi sinir sistemi, cilt ve kalbin etkilenmesi olsa da en ciddi bulguları kalpte oluşturduğu hasara bağlıdır. Hastalık gelişmekte olan dünyada hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ARA insidansında belirgin düşüş gözlenirken endemik olarak kabul edilen ülkemiz ve bölgemizde hala görülme sıklığı yüksektir. Ancak ülkemizde ve bölgemizde gerçek sıklığı ile ilişkili bir ulusal veri olmadığından bu çalışmada bir kardiyoloji merkezi olan hastanemize başvuran hastaların sıklığının ve demografik yapılarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-Metod; Lokal etik kurul onayından sonra merkezimize başvurarak izleme alınan hastaların bilgileri bölüm arşivinden taranarak özellikleri değerlendirildi. Başka merkezden izleme alınan ve merkezimize başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta bulguları SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile istatistiksel incelemeye tabi tutuldu

Bulgular: Çalışma süresince 9300 adet poliklinik arşivinde muhafaza edilen dosya verilerine ulaşılarak çalışma gerçekleştirildi. Başvuruda bulunan bu hastalardan 672'sinin ARA tanısı ile izlendiği saptandı. Hastaların ortalama yaşlarının  $10,57 \pm 2,92$  yıl olduğu saptandı. Sadece artrit bulgusu ile başvuran ve kardit bulgusu olmayan akut romatizmal ateşli hastaların tanı anındaki yaşının karditi olan hastalara göre daha küçük olduğu görüldü. ARA'lı hastaların %8,2'sinin yakın akrabalarında ARA öyküsünün olduğu ve hasta ebeveynleri arasında % 18,3 oranında akrabalık olduğu tespit edildi. Hastalar arasında cinsiyet farklılığı saptanmadı ( $p > 0,05$ ). ARA'lı olguların % 93,4'ünde yalnızca kardit, %28,4'ünde yalnızca artrit, %6,4'ünde yalnızca kore olduğu tespit edildi. Ayrıca olguların %22,6'sinde kardit ile birlikte artrit, %4,8'inde kardit ile birlikte kore ve %0,9'inde kardit-artrit ve kore birlikteliği saptandı.

ARA'lı hastalardan %7.2'sinde mitral kapak tutulumu saptanmazken %42.2'sinde birinci dereceden, %31.5'sinde ikinci dereceden ve %19 oranında ise 3.cü dereceden mitral kapak yetersizliği tespit edildi. Ayrıca karditli olgulardaki mitral kapak yetersizliği olan olguların %34'ünde aortik kapak yetersizliğinin de eşlik etmiş olduğu

saptandı. Aortik kapak tutulumu olan hastaların %30.6'sında birinci dereceden ve %8.2'sinde ise ikinci dereceden aortik kapak yetersizliği tespit edildi.

İzlemde 32 hastada kore ile birlikte kardit varlığı saptandı. Bu hastaların %65.6'sını kızların oluşturduğu, %43.8'inde aortik ve mitral kapak yetersizliklerinin birlikte görüldüğü tespit edildi. Ayrıca artit-kore ve kardit öyküsü olan 6 hasta saptandı ve bu hastaların nüks için riskli oldukları ve bu hastaların %33.3'ünde rekürrens atakları tespit edildi.

Toplamda 19 olguda reaktivasyon olduğu ve bu hastaların %57.9'unun kız çocuklarından oluştuğu tespit edildi. Reaktivasyon gözlemlenen hastaların %79.9'unda hem aortik hem de mitral kapağın etkilenmiş olduğu saptandı. Nüks saptanan hastalardan 12'sinin artrit ve kardit tanısı ile, 2'sinin ise artrit, kardit ve kore tanısı ile izlenmiş olan hastalardan oluştuğu tespit edildi.

ARA tanısı almış olan hastaların ortalama  $4.67 \pm 2.04$  yıl izlendiği ve bu süre içinde olguların %64.9'unda kardit bulgularının hala devam etmekte olduğu saptandı. Ayrıca bu süre içinde üçüncü dereceden mitral kapak yetersizliği olan 98 hastadan sadece 31'inde (%31.6) ciddi mitral yetersizliğin, 2.ci dereceden mitral kapak yetersizliği olan 148 hastadan %31.8'inin 2. dereceden kapak yetersizliğinin ve 1. dereceden yetersizliği olan 199 hastadan %53'ünde birinci dereceden kapak yetersizliğinin hala devam etmekte olduğu tespit edildi. Ancak verilerine ulaşılan hastalardan 98'inde (%58.0) her iki kapak tutulumunun kaybolarak normale veya tek kapak yetersizliğinin devam etmekte olduğu saptandı. Geriye kalan 71 vakada ise (%42.0) her iki kapak yetersizliğinin birlikte devam etmekte olduğu tespit edildi. Teşhiste aortik kapak yetersizliği ikinci dereceden 28 olguda (%58.3) kapak yetersizliğinin kaybolduğu veya birinci dereceye düştüğü saptandı. Birinci dereceden aortik kapak yetersizliği 139 olgudan 90'ında (%64.7) bu süre içinde aortik kapak yetersizliğinin kaybolduğu tespit edilmiştir.

İzlem süresi içinde 9 hastanın enfektif endokardit geçirmiş olduğu ve 3 hastada aortik ve mitral kapak replasmanı, bir hastaya mitral stenoz gelişimi nedeniyle rekürren balon valvüloplasti uygulandığı saptandı.

Sonuç olarak; Bölgemizin sosyoekonomik durumdaki iyileşmelere, eğitim imkan ve metodlarının iyileşmesine rağmen ARA sıklığı bölgemizde devam etmektedir. Bu endeminin devam etmesinde her ne kadar primer koruyucu önlemler arttırılmış olsa da; bölgemizin sosyoekonomik, sosyocoğrafik yapıları, köyden kente göçlerin artması, sağlık eğitiminin ilk ve ortaöğretim kurumlarında

yaygınlaştırılmaması, sevk zincirindeki yetersizlikler, romatolojik hastalığı olan çocukların ortopedi, fizik tedavi ünitelerinde tutulmuş olması, ailelerin çocuklarının sağlık bulgularını önemsemesi, proflekside uygulanan antibiyotiklerin uygulama aşamasındaki ağrıdan dolayı çocukların profalaksiden kaçınmalarına, profleksinin kısa süre ile sınırlandırılmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmaya göre bu hastaların izlemlerinin komplikeliği nedeniyle kardiyolojik merkezlerinde takipte tutulması, bu hastaların romatizmal kalp hastalığı gelişme riskinin yüksek olmasından dolayı yakın takip edilmelerinin gerektiği, primer ve sekonder profleksisinin önemli olduğu ve endeminin devam ettiği anlaşılmıştır. Ancak bu çalışma bölgemiz ve ülkemizdeki gerçek bilgiyi vermediğinden ulusal bazlı çalışmaların planlanması gerekmektedir.

## ABSTRACT

Acute rheumatic fever (ARF), is the result of the reaction of the immune being formed by A group of  $\beta$ -hemolytic streptococcus developing an inflammatory disease. Although the most common clinical findings are joints, central nervous system, skin and affecting of heart, the most serious findings depends on the damage caused by heart. The disease in the developing world is still recognized as an important cause of morbidity and mortality. While the significant reduction of ARF incidence is observed in developed countries, it is considered to be endemic and in our country and our region, frequency of incidence is still seen high. However, there are no national data related to actual frequency at our country and our region, so we aimed to evaluate frequency and the demographic structure of the patients which applied to our hospital with a cardiology center on this study.

Materials and Methods; after the approval received from the local ethics committee, the information of monitoring received the patients by applying to our center, scanning characteristics of the patients from the archives section were evaluated. Monitoring received from other centers and the patients applied to our center were excluded from the study. Findings of the patients was subjected to statistical analysis with SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results: During the study, reaching the data of 9300 files preserved at polyclinic archives, the study was realized. Applied 672 of the patients were determined with being followed by ARF diagnosis .The average age of these patients being  $10,57 \pm 2,92$  years was determined. Only acute rheumatic fever patients applying for arthritis symptom and without carditis symptom, the age of these patients during diagnosis moment are lesser than the age of the patients with carditis were seen. The close relative of 8,2% of the patients with ARF have ARF history and there is the kinship as 18,3 % among the parents of the patients was found. There were no gender differences among patients ( $p > 0.05$ ). On the rewieved; 93,4% of the cases with ARF have carditis, 28,4% of them have arthritis, 6,4 % of them have Chorea. In addition, 22,6% of the cases have cartidis with arthritis, 4,8% of the cases have cartidis with Chorea and 0,9% of the cases have cartidis, arthritis, Chorea together were detected.

As 7,2% of the patients with ARF have no mitral valve involvement are not determined, 42,2% of the patients have from first degree, 31,5% of the patients have from second degree, 19% of the patients have mitral valve insufficiency from third degree was detected. 30,6 % of the patients having aortic valve involvement have aortic valve deficiency from first degree and 8,2 % of the patients having aortic valve involvement have aortic valve deficiency from second degree were detected.

At follow-up, 32 patients having chorea with the presence of carditis were determined. 65.6% of these patients being girls, 43,8% of them have aortic and mitral valve deficiencies were seen together, were determined. In addition, 6 patients having arthritis-chorea and carditis history were detected and these patients were at risk for reactivation and 33.3 % of these patients having recurrence attacks were determined.

In total of 19 cases, there are reactivation and 57.9% of these patients were composed of female children. 79.9% of the reactivation observed patients being affected in both the aortic and mitral valve were detected. 12 of the patients who are detected a relapse followed with arthritis and carditis diagnosis, 2 of them followed with arthritis, carditis, chorea diagnosis, it is composed of these patients was determined.

ARF diagnosis received patients were followed averagely  $4.67 \pm 2.04$  years and during this period, at 64.9% of the cases, carditis symptoms still ongoing were detected. In addition, 98 patients having mitral valve deficiency from third degrees, 31 of them (31.6%) have serious mitral deficiency, 148 patients having mitral valve deficiency from second degrees, 31.8 % of them have valve deficiency from second degrees, 199 patients having mitral valve deficiency from first degree, 53 % of them have valve deficiency from first degree that going on were determined.

However; at 98 of the patients reached their data (58.0%) by disappearing both two valves involvement, converting to normal or a single valve deficiency were detected. In remaining 71 cases (42.0%), both two valves deficiencies continuing were determined. At the diagnosis, aortic valve deficiencies are at 28 cases (58.3%) from second degree, losing of valve deficiency or going down first degree were detected. At 90 of 139 cases. (64.7%) Having aortic valve deficiency from first degree, during this period, the loss of aortic valve deficiency was determined.

In the follow-up period, 9 patients having infective endocarditis and 3 patients having aortic and mitral valve replacement, recurrent balloon valvuloplasty applied by the reason of mitral stenosis development against a patient were detected.

Consequently; although improvements of socioeconomic status in our regions, educational opportunities and the improvement in the method, ARF frequency continues in our region. At the continuation of this endemic , whenever the primary enhanced protective precautions were increased, not wide spreading in primary and secondary schools health education, inefficiencies in the delivery chain, keeping children with rheumatic diseases in orthopedics, physical therapy unit, caring healthy symptoms by the families of the children, the antibiotics applied in the prophylaxis, duration of prophylaxis stage, children avoiding from prophylaxis due to the pain, caused by being limited in short time of prophylaxis. According to this study, due to be complexity on monitoring of these patients, keeping follow-up of these patients at cardiology centers, because of higher risk of developing rheumatic heart disease of these patients, that need to be monitored closely, being an important of primary and secondary prophylaxis and the continuation of this endemic were understood. However, since this study does not give real information about our region and our country, the planning of national-based studies should be needed.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş (ARA), A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokokların boğaz infeksiyonundan birkaç hafta sonra gelişen, temelinde immünolojik reaksiyonların rol aldığı, kalp, eklem ve beyin gibi organlarda harabiyete yol açarak sistemik tutulum yapan, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) ülkemiz de dahil olmak üzere gelişmekte olan ülkelerdeki önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca en önemli edinsel kalp hastalığı nedenlerinden birisi olarak değerlendirilmekte ve her yıl dünya üzerinde 10-20 milyon yeni vakanın ortaya çıktığı vurgulanmaktadır (2,3). Bu sık görülen hastalıkta başlıca kalp, eklem, subkutanöz doku ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkilenmektedir (4).

ARA'nın en önemli bulgusu gerek akut dönemde gelişebilecek kalp yetersizliği nedeniyle öldürücü olabilmesi, gerekse gelişebilecek kronik romatizmal kalp hastalığı nedeniyle sekellere ve ölüme götürebilmesi açısından kardit olarak kabul edilmektedir. Hastaların %50-60'ında kardit geliştiği ve kalbin yalnızca bir tabakasını etkilemeyip tüm tabakalarında enflamasyona yol açtığı ileri sürülmektedir (5,6). Ancak klinik olarak eklem tutulumu sıklıkla görülse de prognozu belirleyen asıl patolojinin miyokardit ve buna bağlı sol atriyum ve sol ventrikül disfonksiyonu sonucu gelişen konjestif kalp yetersizliği olduğu vurgulanmaktadır (KKY). KKY, karditin en önemli özelliği olup ARA'ya bağlı karditlerin ilk atağında görülme oranı %5-10 arasında değişmektedir (7). Gelişmekte olan ülkelerde yıllık ARA gelişme insidansının ise 50/100.000'nin üzerinde iken gelişmemiş ülkelerde ise 150/100.000 civarında olduğu ileri sürülmektedir (8,9). Ülkemizde ise kesin rakamlar bilinmemekle beraber yapılan çalışmalarda 50-100/100.000 arasında değiştiğine inanılmaktadır (10). Son yıllarda bildirilen yayınlarda ise ülkemizdeki bu oranın daha azaldığı yönündedir. Ancak yayınlarda azaldığı ifade edilse de bölgemizde bu hastalığa hala sık rastlanmaktadır. Sosyal, kültürel, bölgesel ve etnik farklılığın etyopatogenezde rol oynadığı bu hastalığa ait bölgemizden literatür bilgisine ulaşılamadığından bu çalışma ile bölgemizde kliniğimize başvurmuş ARA hastalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi, sıklığının ve klinik bulgularının farklılık oluşturup oluşturmadığının gösterilmesi amaçlandı.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Akut Romatizmal Ateş**

ARA, A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokokların (AGBHS) oluşturduğu immün reaksiyon sonucu gelişen artrit, kardit, eritema marjinalum, subkutan nodüller ve kore ile karakterize sistemik, inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (11). Klinik A grubu beta hemolitik streptokoklar ile boğaz enfeksiyonunu takiben 2-5 haftalık bir latent periyoddan sonra ortaya çıkmaktadır(12). Çocukluk çağında görülen kazanılmış kalp hastalıklarının en sık nedeni olarak bilinmektedir (2). Genellikle subakut veya kronik seyirli iki farklı tabloya neden olmaktadır. En önemli klinik bulgularından birisi eklemlerde sekel bırakmaması ve kalpte kalıcı hasara neden olabilmesidir (13).

Gelişmiş ülkelerde ARA insidansında belirgin düşüş gözlenirken; gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise üst solunum yolu enfeksiyonlarının yetersiz tedavisi ve profilaksi gibi primer sağlık hizmetlerindeki yetersizlikler nedeniyle romatizmal kalp hastalıkları (RKH) prevalansının yüksek kalmasına neden olmaktadır (14,15)

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Dünyada gelişmekte olan ülkelerde, akut romatizmal ateş (ARA) ve romatizmal kalp hastalığının yaklaşık 20 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir ve yaşamın ilk beş dekadında kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında önemli bir yere sahip olduğuna inanılmaktadır (16). Ancak hastalık genellikle 5 ila 15 yaş arasında meydana gelmesine rağmen, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. (17-18) Bildirilen çalışmalarda genel ortalama sıklığı 100000'de 19'dur (19) Bu Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde 100.000'de 2 ila 14 arasında değişmektedir. Değişimin bu farklılığın hijyenik standartlara ve akut farenjit için düzenli antibiyotik kullanımına bağlanmaktadır (20,21). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle birlikte 1970-1973 yılları arasında yapılan bir taramada 50-100/100.000 arasında olduğu raporlanmıştır (10). Aynı araştırmacılar 15 yıl sonra yaptıkları ikinci bir çalışmada bu oranı 36.7/100.000 olarak saptamışlardır (10).

Cinsiyet farklılığı dikkat çekmemekle birlikte mevsimsel farklılık mevcuttur. Bu farklılık streptokoksik farenjitin sıklığı ile bağlantılıdır ancak sıcak iklim hastalığı olarak da bilinmektedir. Ülkemizde bahar aylarında daha sık görülmektedir.

### 2.1.2. Etiyoloji

Hastalığın etkeni A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokoklar olup doğada yaygın olarak bulunan gram (+) mikroorganizmalardır. Streptokoklar duvar yapısında bulunan glikoprotein yapısındaki grup karbohidratının antijenik özelliklerine göre A, B, C, D, G grupları tanımlanmıştır. Kanlı agar besi yerinde hemoliz yapma özelliklerine göre alfa, beta, gamma olarak da sınıflandırılmaktadırlar (13).

A grubu streptokoklar "*streptokokus pyogenes*" olarak bilinir ve çocukluk çağındaki bakteriyel enfeksiyonlarının %90'ından sorumlu tutulmaktadır (22, 23). *S. pyogenes*, zincir yapmış kok şeklinde bir bakter olup beta-hemoliz oluşturan, fakültatif anaerob bakterilerdir.

Streptokokların sitoplazma membranının çevresinde hücre duvarı bulunmaktadır ve hücre duvarı kabaca üç kısımdan oluşmaktadır;

1. En iç kısımdaki peptidoglikan (Mukopeptid) tabaka; özellikle duvarın sertliğinden

sorumlu tutulmaktadır.

2. Polisakkarid veya grup spesifik karbonhidratların olduğu kısımdır. Hücre duvarının bu komponenti insan kalp kapaklarındaki glikoprotein ile benzer bir antijenik yapı gösterir.

3. Hücre duvarının üçüncü ve en dış kısmında M, T, R proteinleri bulunmaktadır. M proteini tip belirlemede ve virülansta rol alan en önemli protein olarak kabul edilmektedir.

Antifagositik özelliğinin yanında komplemanların streptokoklarla etkileşmesini engellediği sanılmaktadır. Streptokokların enfeksiyonuna karşı oluşan akkiz bağışıklık, M proteininin antifagositik kısmına karşı gelişen opsonik antikorlar aracılığıyla oluştuğuna inanılmaktadır. Grup A streptokoklar (GAS) hücre duvarlarındaki M-proteinine göre belirlenen 150'den fazla tipi tespit edilmiştir. M tiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarından (M tipleri 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları da cilt enfeksiyonlarından (M tipleri 49, 55, 57, 60, 63) elde edilmiştir. Bazı M tipleri akut poststreptokoksik glomerulonefrite yol açtıklarından nefritojenik (M tipleri 12, 49), bazıları romatojenik (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak

adlandırılmıştır (24). Romatojenik serotipler bazı topluluklarda daha nadir görülmesine karşın, ARA'nın salgınlar şeklinde ortaya çıkması genellikle cilt enfeksiyonlarına bağlı yeni tanımlanan serotiplerle de olduğunu düşündürmektedir (25-26). Ancak en yaygın görülen romatojenik tip M 5 serotipidir (27). M proteini streptokoklara antifagositik özelliği sağlamakta ve primer virulans faktörü olarak rol oynadığına inanılmaktadır. M proteini lipoteikoik asit içerir ve memelilerdeki tropomiyozine oldukça yakın bir benzerlik göstermektedir (28). M proteinlerinin hayvan modeli çalışmalarında, kalp kapaklarında otoimmün hücre aracılı enflamatuar atak başlamasında rol oynadığı gösterilmiştir (29). Ayrıca M proteinine karşı oluşan bir antikor ile kalp kaslarındaki antijenik yapıya benzer olan hücrelerle "cross" reaksiyon geliştiği ileri sürülmektedir (30).

ARA'lı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, kalp kapağı fibroblastlara, bazal ganglionlardaki nöronlara, bağ dokusundaki bazı yapılar, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar da saptanmıştır. ARA'lı hastalarda bu antikor düzeylerinin, komplike olmayan streptokok enfeksiyonlu hastalara nazaran oldukça yüksek oranda olduğu iddia edilmiştir (31).

ARA patogenezinde mikroorganizmaya ait olan faktörler, konakçıya ait faktörler ile anormal immün cevap ile ilgili hipotezler de bulunmaktadır (32). Romatojenik suşlarla oluşan ARA; epidemilerden sonra %3 oranda görülmektedir (33). Bu da romatojen suşlarla enfekte olmanın hastalık gelişimi için yeterli olmayacağını, ARA gelişmesi için konakçıya ait faktörlerinde çok önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir.

**Konakçı Faktörleri;** genetik yatkınlığı ile ilgili araştırmaların sonucu olarak kalıtımın kısmen otozomal dominant kısmen de otozomal resesif olduğu varsayılmaktadır (34). İnsan lenfositlerinin incelenmesi ile özgün B hücre alloantijen varlığı gösterilebilmiştir (34). Kontrol grubu ile kıyaslandığında; akut romatizmal ateşli hastaların %99'unda, kontrol grubunun ise sadece %14'ünde özgün monoklonal antikorlar tespit edilmiştir (34). Bu özgün monoklonal antikorlar ve özgün lenfosit yüzey antijenleri duyarlı konakçıyı gösteren bir belirteç olarak kabul görmektedir (özellikle kalp tutulumu olanlarda %75-90 oranında saptanmıştır). Yapılan bir çalışmada ARA'lı hastaların B hücrelerinde D8/17 antikoruna yüksek düzeyde tespit edilmiştir.(35). Aynı zamanda D8/17 antikorunun B hücrelerin yüzeyindeki non-HLA proteinlere bağlanarak kardiyak, iskelet ve düz kaslar ile çapraz reaksiyona girdiğine dair görüşler de bulunmaktadır (36). Günümüzde ARA ile HLA antijenleri arasında bir

ilişki olduğu ve bunun daha çok HLA-DR lokusunda yer aldığı bilinmektedir (37). Bunlar içerisinde ise en sık HLA-DR4, daha az sıklıkla HLA-DR2, DR3, Drw53, DR1.7 ve DW10 arasında ilişki olduğu saptanmıştır (37). Hayvan deneyleri ile bu antijene karşı verilen immün yanıtın yönetimi genetik kontrol altında olduğu ve bu immün yanıtın modülasyonunda HLA molekülünün rolü çok önemli olduğu ileri sürülmektedir (38,39).

Streptokok antijenleri ile HLA antijenleri arasındaki gerçekleşen çapraz reaksiyon bu hastalıktaki genetik duyarlanmayı desteklediğine inanılmaktadır. Bazı çalışmalarda, ARA'da streptokok antijenine karşı immün hiperreaktivite olduğu da öne sürülmektedir. Ayoubin ve ark. HLA DR2 ile siyah ırk ve HLA DR4 ile beyaz ırk arasındaki ilişkiyi bildirmektedir (28). Türk toplumunda yapılan çalışmalarda HLA 10 ve HLA-B23 antijenlerinin ARA'lı olgularda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Ayrıca Hallıoğlu ve ark. (41) Türk çocuklarına yaptığı çalışmada HLA DQA1\*03 allelinin koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada DRB1\*04 ve DQA1\*03 allellerinin birlikte bulunmasının, tek başına DQA1\*03 allel varlığından daha yüksek düzeyde koruyuculuğa sahip olabildiği de iddia edilmiştir (41). Kudat ve ark. (35) tarafından ise Türk çocuklarında DRB1\*13, DRB5\* ve DRB3\* allellerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koruyucu olduğu bildirilmiştir.

**İmmün Cevap;** ARA'daki doku zedelenmesinin immün aracılı olması yaklaşık üç hafta kadar süren latent periyodun varlığı ile düşünülmektedir. İlk kez Kaplan ve ark. (42) tarafından grup A streptokok ile myokard dokusu arasında ortak bir antijenik determinant tanımlanmıştır (38). İmmünolojik çapraz reaksiyon kavramı ile ARA patogenezinde primer olarak humoral immünitinin rol oynadığı ve ARA olan hastalarda, AGBHS antijenlerine karşı antikor geliştirdiği ileri sürülmüştür (32). Ayrıca AGBHS'ların sahip olduğu antijenler immünolojik olarak insan dokuları ile benzerlik göstermesi nedeniyle kalp, eklem, deri ve beyinde hasara yol açtıkları kanaatine varılmıştır. Buna delil olarak AGBHS'un M-proteini ve N-acetyl-beta-D-glucosamine ile miyokardiyal sarkolemma ve kardiyak miyozin proteini arasında immünolojik reaksiyon varlığı gösterilmektedir (42,43). Hatta rekombinant streptokok M proteini tip 6 ile karşılaşmış kemirgenlerle yapılan rat çalışmasında valvülit ve fokal kardiyak miyozit geliştiği gösterilmiştir (29). Bundan başka benzer çapraz-reaksiyon protoplast membran antijeni ile miyokardiyal sarkolemmal membran arasında da saptanmıştır (42).

Diğer klinik tablodan sorumlu reaksiyonlar ise streptokok karbonhidrat ve valvüler glikoprotein arasında, streptokok protoplast membran ile sublamik nöronal doku ve kaudat nukleus arasında, eklem kartilajı ile kapsüldeki hyalunorate arasındaki çapraz reaksiyonlar olarak vurgulanmaktadır (44). Ayrıca ARA'lı hastaların serumunda bu dokular ile çapraz reaksiyon gösteren anti-AGBHS antikorlarının arttığı da düşünülmektedir (44). ARA'lı hastaların kalp dokusunda immünglobulin ve kompleman düzey ile konfigürasyonundaki değişikliklerin varlığı da doku hasarından sorumlu tutulmuştur (45). Her ne kadar doku hasarından humoral immünite sorumlu tutulmuşsa da hücrel immünitenin de ciddi etkisinin olduğu ileri sürülmektedir (46). Buna delili olarak ARA'lı olgularda dolaşan CD4 lenfositler, IL-1, IL-2 reseptörü pozitif T lenfositler, neopterin, TNF-a reseptörü, NK sitotoksitesi, mononükleer hücre sitotoksitesi, AGBHS antijenine karşı T lenfosit cevabı ve fagositler vasıtasıyla serbest oksijen radikal üretimi artmış olması gösterilmektedir (47,48). Bunlardan başka IL-6 ve IL-8 plazma konsantrasyonlarının artması (49). Epitel proliferasyonunda rol oynayan TGF- $\beta$ 1 konsantrasyonunun yüksekliği de gösterilmiştir (50). Hücrel immünitenin önemli kısımlarından birisi olan CD8 lenfositlerin hastalığın erken döneminde azaldığı, daha sonraki dönemde ise arttığı saptanmıştır (51). Ayrıca ARA'lı hastalarda CD4+, CD16+, CD56+, CD25+ ile CD4/CD8 hücre oranında artışların varlığı da gösterilmiştir (52). Kronik romatizmal kalp hastalığı olanlarda ise CD22+'nin artmış olduğu tespit edilmiştir (53,54).

**Mikroorganizma Faktörleri;** AGBS'ların yüzey M proteininin ARA patogeneğinde önemli yeri olduğu bilinmekle birlikte ankapsüle hyalunorik asidin de ARA'nın patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (55,56). Ayrıca AGBS'ların diğer komponentleri olan hyalunorik asit kapsülü, hücre duvarı ile ilişkili grup spesifik karbonhidrat ve hücre duvarının kendisi hastalıkla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Bu yapılar insan dokularının bir kısmı ile çapraz reaksiyon göstermektedir. Hatta ARA'lı hastalarda insan fibroblastlarına bağlanan streptokoksik hyaluronat sentaz proteinlerine karşı antikorlar da tespit edilmiştir (57).

### 2.1.3. Patoloji

ARA'nın küçük kan damarları ve çevresindeki konnektif dokuda iki temel patolojik lezyona neden olduğu saptanmıştır. Bu değişikliklerin erken dönemde eksudatif, dejeneratif ve inflamatuvar olduğu gösterilmiştir. Sonuçta kollajen liflerde parçalanma ve ödem meydana gelişmektedir. Erken dönem lezyonları ARA'nın geçici

bulguları olarak kabul edilmektedir ve bunların iyileşme döneminde tamamen kaybolduğu ve anti-inflamatuvar tedaviye iyi yanıt verdiklerine inanılmaktadır (28). Ayrıca bu erken fazın 2-3 haftada kaybolduğu ve bunu 2. fazın takip ettiği gösterilmiştir. İkinci dönem ise geç dönemdeki proliferatif lezyon geliştiği dönemdir. Bu dönemin tipik lezyonu "*Aschoff*" cisimcikleridir (Resim 2-2). "*Aschoff*" cisimcikleri çevrelerinde yer yer "*anitschkow*" hücreleri olarak adlandırılan bazofilik sitoplazmalı, veziküler nukleuslu büyük histiyosit içeren kronik mononükleer inflamatuvar infiltrasyon, ortalarında fibrinoz nekrozdan oluşan patolojik bulgulardır (6). "*Aschoff*" cisimcikleri kalbin konnektif dokusunun her yerinde gösterilmiştir ancak diğer enflamasyona uğrayan eklem ve beyinde saptanmamıştır. En sıklıkla interventriküler septum, sol ventrikül duvarı ve sol atriyumda yer aldığı bilinmektedir (58). Bu "*Aschoff*" cisimcikleri aylarca ya da yıllarca sürebilir. Özellikle kalpte sekel bırakır ve anti-inflamatuvar tedaviye yanıt vermez.

### **2.1.3.1. Kardiak Lezyonlar**

ARA'da miyokard tutulumu ile Aschoff cisimcikleri, endokard tutulumu ile valvüler lezyonlar, perikard tutulumu ile serofibrinöz perikardit oluşur (59). Endokardit genelde mitral ve aortik kapağı daha az sıklıkla triküspit ya da pulmoner kapağı etkilemektedir (5). Endokarditte kapak inflamasyonu nedeniyle başlangıçta kapak yetmezliği ortaya çıkar (5). Romatizmal endokardit için "*MacCallum yaması*" karakteristik bir lezyon olarak kabul edilmekte ve sol atriyumun içerisinde arka mitral yaprakçığın üzerinde dokunun kalınlaştığı bir bölge olarak tanımlanmaktadır (60). Etkilenen kapağın hiyalen dejenerasyonu, kenarlarında verrü gelişmesine yol açar ve yaprakçıkların birbirine yaklaşmasını engelleyerek kapağın tam kapanmasını önler (61,62). İnflamasyonun devamı ile kapakta fibrozis ve kalsifikasyon gelişebilir (61). Kronik RKH oluşmasının nedeni tekrarlayan atakların sonucunda gelişen iltihabi değişikliklerin yerini doku proliferasyonu ve fibrozisin alması olarak kabul edilmektedir (61,62).

### 2.1.3.2. Ekstrakardiyak Lezyonlar

**Eklem Tutulumu:** Artrit patolojisinde esas olan seröz dokudaki inflamasyondur, kartilaj doku tutulumu eşlik etmez. Sinoviyal yüzeyde fibrinoid dejenerasyon görülür (63)

**Sydenham Koresi:** Santral sinir sisteminde patolojik bulgu olarak bazal ganglionlar, korteks ve serebellumda lenfositten zengin perivasküler infiltrasyon görülmektedir (64). Ayrıca hücresel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon nadiren peteşiyal kanamalarda meydana gelmektedir. Bir hayvan modelinde, korenin N-acetyl-beta-D-glucosamine ve memeli lysoganglioside karşı oluşan monoklonal antiorlara bağlı olduğu gösterilmiştir. (44)

**Subkutan nodül:** Kemik çıkıntısı üzerinde, tendonların ekstansör yüzeyinde kolaylıkla palpe edilen nodullerdir. Santral fibrinoid nekroz ile etrafında epitelyal ve mononükleer hücre infiltrasyonu varlığı ile karakterizedir. Bu histolojik yapı Aschoff cisimciklerine benzetilmektedir (33).

Ayrıca ARA'da geçici ve non-spesifik komponentler arasında “*romatik nefrit*” olarak adlandırılan birkaç farklı renal patoloji de tanımlanmıştır (65). Grishman ve ark. (65) ARA'lı 22 hastada yaptıkları böbrek biyopsisinde; 2 hastada fokal glomerülonefrit, 4 hastada diffüz glomerülonefrit saptamış ve inceledikleri böbrek lezyonlarının tipik akut poststreptokokal glomerülonefrit (APSGN) bulgularından farklı olduğu iddia edilmiştir. Gibney ve ark. (66) ARA ve nefrit tablosu birlikteliği olan hastalarda yaptıkları böbrek biyopsisinde dört vakadan yalnız birinde tipik APSGN biyopsi bulguları saptarken, diğer üç hastada nonspesifik nefrit bulguları tespit etmişlerdir. Bu veriler ışığında ARA tanılı hastalarda ödem, hematüri ve proteinüri varlığında APSGN açısından diğer non-spesifik renal lezyonların da akla getirilmesi gerektiği önerilmektedir (61).

### 2.1.4. Klinik Bulgular Ve Modifiye Jones Kriterleri

ARA bulgu ve belirtileri oldukça değişkenlik göstermekle birlikte bulgular tutulan sisteme, lezyonların şiddetine ve hastanın doktora başvurduğu andaki hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. İlk kez 1944 yılında ARA'nın temel klinik özellikleri *Jones kriterleri* adı altında yayınlanmıştır ve sonrasında bu bilgiler 2 kez modifiye edilerek Amerikan Kalp Birliği tarafından güncellenmiştir (67,68).

Ancak son olarak 1992 yılında WHO tarafından yapılan güncelleme ile son halini almıştır.

**Majör Kriterler:**

- Migratuar artrit (Daha çok büyük eklemleri tutar)
- Kardit ve kapak tutulumu
- Santral sinir sistemi tutulumu (Korea)
- Subkutan nodüller
- Eritema marginatum

**Minör Kriterler:**

- Geçirilmiş ARA öyküsü
- Ateş
- Atralji
- Birinci dereceden A. V blok(EKG de PR uzaması)
- Akut faz reaktanlarının yüksekliği (CRP, sedimentasyon, beyaz küre sayısı)

**Destekleyici bulgular**

- Geçirilmiş boğaz enfeksiyonu veya kızıl öyküsü
- artmış ASO titresi
- Pozitif boğaz kültürü

Hastalık tanısı için iki majör kriterin birlikte olması veya bir majör kriter ile iki değişik minör kriterin bulunması ve bunlara ek olarak GAS enfeksiyonunun geçirilmiş olduğunun tespiti teşhis için yeterli kabul edilmektedir (69).

Sydenham koresi ise sıklıkla ARA'in tek semptomu olup tek başına ARA tanısı için yeterlidir. Elektrokardiyogramda (EKG) uzamış P-R intervali; karditi olan hastalarda minör bulgu olarak kabul edilmemektedir.

Streptokok enfeksiyonu ile ARA arasındaki 7 günden 35 güne kadar değişen (ortalama 18 gün) latent bir periyod çok tipik bir özelliktir. Latent periyod Sydenham korea'lı hastalarda 2 -6 ay olabilir.



## **2.1.4.1. Major Kriterler**

### **2.1.4.1.1. Poliartrit**

ARA'lı hastaların en sık görülen majör bulgusudur ancak ARA'ya özgünlüğü azdır (50). Genellikle diz (%76), dirsek, ayak (%50) ve el bilekleri gibi periferik büyük eklemler, daha az sıklıkla da ise küçük eklem (%7-8) ve aksiyal iskelet sistemi tutulumu görülmektedir (70). ARA'da aritinin özelliği asimetrik, birden fazla eklem tutabilen, gezici (migratuvar) tiptedir. Fakat % 3,5-17 arası olguda tek eklem tutulumu olabileceği de gösterilmiştir (71). Ayrıca aritisi son derece ağrılı olup çocuklar teması bile tolere edemeyebilmektedir. Salisilatlar ve benzeri anti-enflamatuvar ilaçlar başlandığında ise 24-48 saat içinde yanıt alınmaktadır.

Artrit akut başlangıçlıdır ve tutulan eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı gibi enflamasyon bulgularına neden olmaktadır. Eklemlerdeki inflamasyon sıklıkla 2-3 haftada spontan olarak kaybolmaktadır. Hatta bazı olgularda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif seyirli olabildiğinden hasta artrit geçirdiğinin farkında olmayabilmektedir (72). Aksiyel tutulum sık görülmesine de küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi olağan olmayan olgular da bildirilmiştir (73).

ARA aritisi poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) tablosu ile karışabilmektedir, ancak PSRA'da aritide daha çok küçük eklemler tutulmakta ve iyileşme süresinin ise daha uzun olduğu kabul edilmektedir (74) PSRA; geçirilen streptokok enfeksiyonu sonrası ARA'nın tipik artrit bulgularının mevcut olmaması ile tanımlanmaktadır. Uygun salisilat tedavisine rağmen 48. saatten sonra yakınmaların halen devam etmesi PSRA lehine kabul edilmektedir. Ancak PSRA ile ARA ayrımının için kesin kriterler konulamamıştır ve bu nedenle PSRA tanısı konulurken ARA riskinin yüksek olduğu toplumlarda daha dikkatli davranılması önerilmektedir (75).

### **2.1.4.1.2. Kardit**

ARA'lı olguların %50-60'ında kardit geliştiği kabul edilmektedir (5). Bu oranın gelişmiş ülkelerde %40-51, gelişmekte olan ülkelerde ise %64 ile 80 oranında değiştiği ileri sürülmektedir (76). Kardiyak etkilenme endokard, miyokard ve perikard tutulabilir ve içeriden dışarıya doğru bir etkilenme saptanmaktadır. Kalbin tüm tabakaları etkilenmesi nedeniyle ARA'da pankardit geliştiği kabul edilmektedir (8). Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmadığı ileri sürülmektedir (77). Endokard tutulumuna bağlı mitral kapak yetersizliği en sık görülen

erken kapak tutulumudur. Bu yetersizliğe aortik kapak yetersizliği de eşlik edebilmektedir. İzole aort yetmezliği daha az sıklıkla görülür. (8) Birlikte mitral kapakta prolapsusa da rastlanmaktadır ancak bu daha sık posterior kapakçıkta gelişmektedir (78).

Erken dönemde aort veya mitral kapak darlığı başvuru sırasında alışılmadık bir durum olup daha çok skar ve hasarlı kapakların kireçlenmesinden dolayı oluşan geç bulgulardır (79). Sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği ciddi kapak hastalığı olan hastalarda sıklıkla gözlemlenmektedir. EKG’de atriyoventriküler blok, akciğer grafisinde kardiyomegali gösterilebilir (80). Ekokardiyografik değerlendirilmede kapak lezyonlarının seri değerlendirmesinde, perikard sıvısı, ventriküler ve atriyal dilatasyon ve ventriküler fonksiyonu gösterebilmekte etkilidir (81). Hastaların yüzde altmış beşinde romatizmal ateşin akut atağı iyileştikten sonra kalp kapak hastalığının kaldığı ve bu hastaların yaklaşık 20 yıl sonunda yüzde 17’sinde romatizmal kapak hastalığı belirtileri ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (82). Kalan yüzde 35’lik kısımda ise akut ataktan sonra kalp kapak hastalığının kaybolduğu ancak, izlemde 20 yılın sonunda, bu hastaların yüzde 44’ünde kalp kapak hastalığına ait açık işaretler ortaya çıktığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ARA'dan ölüm oranının yılda yüzde 1,5 olduğu iddi edilmiştir. Bu hastalarda ölüm nedeninin olguların %80’inde tekrarlayan romatizmal ateş, bakteriyel endokardit ve kalp yetersizliğine bağlı geliştiği bildirilmektedir. Ayrıca saf mitral darlığının hastalarının yüzde 12’sinde geliştiği 1000 çocuk ve ergenden olan çalışmada gösterilmiştir (82). Farklı bir çalışmada ise 258 olgunun yüzde 72’sinde kronik kapak hastalığı geliştiği ve yüzde 16’sında ciddi aort ve/veya mitral hastalığı geliştiği gösterilmiştir (83).

Kardiyak tutulum üfürümler, telekardiyografide kardiyomegali, klinik olarak konjestif kalp yetersizliği ve perikardial sürtünme sesi veya efüzyon saptanması ile konulmaktadır (81).

***Akut Romatizmal Karditteki Üfürümler*** çoğunlukla duyulur. En sık tutulan kapak mitral kapak (%65-70) olup sıklıkla aortik (%25) tutulum ile birlikteliği görülmektedir. Sağ kalp kapakları ise daha nadir etkilenmektedir (61). Kapak tutulumu sonucunda kapakların kapanma yüzeylerinde fibrinoid nekroz meydana gelir ve bunlar 1-2 mm ile kardiyak fonksiyonlarda az bir etkiye neden olan *vegetasyonlara (verruka)* yol açar (6).

a- **Apikal sistolik üfürüm:** Akut atak sırasında apikal, pansistolik, mitral kapak yetersizlik üfürümü en sık duyulmaktadır (84). Sistolik üfürüm en iyi apekte işitilmektedir. Mitral kapaktaki inflamasyon (valvülit), ödem, kalınlaşma ve verrü oluşumu sonucu olarak erken dönemde kalp tutulumu hafif bile olsa mitral yetmezliğe sebep olmaktadır.

b- **Apikal Middiyastolik Üfürüm:** Üçüncü kalp sesinin başlamasından sonra duyulur ve ilk kalp sesinden önce kaybolmaktadır. Middiastolik üfürüm sıklıkla geçici olarak kabul edilmekte ve düşük perdeli bir üfürüm olduğundan kolaylıkla atlanabileceği vurgulanmaktadır. Bu üfürümün varlığı mitral valvülit tanısını sağlamlaştırdığı ifade edilmektedir. Mitral kapak “*leaflet*” lerinin ödemli olmasına bağlı olarak diyastol ortasında duyulan bu üfürüm *Carey-Coombs* üfürümü olarak anılmaktadır (85).

c- **Aortik Diyastolik Üfürüm:** Aort kapak yetersizliği nedeniyle erken diyastolik üfürüm olarak en iyi sol 3-4. interkostal aralıkta duyulmaktadır (84). Aortik valvülitten dolayı erken dönemde duyulmakta olup yumuşak, yüksek perdeden, dekresendo ve 2. kalp sesinden hemen sonra duyulmaktadır. Ağır aort yetmezliğinde ise “*Austin Flint*” adı verilen orta veya geç diyastolik üfürüm duyulabilir. Çoğu kez mitral valvülitte veya yalnız başına bulunabilir (86).

ARA olgularda kapak lezyonları sıklıkla rezidüel hasara yol açmaktadır (13). Ancak hafif kardit formlarında ise kapak tutulumu sekel bırakmadan iyileşmektedir. İlk atakta kapak halkasının dilatasyonu, şişmiş kapaklar, korda rüptürü veya papiller kas disfonksiyonuna bağlı kapak lezyonları sıklıkla mitral kapak prolapsusu (MVP) ve kapak yetersizliğine neden olurken, kronik dönemde fibrozis eklenmesiyle kapak darlıkları meydana gelmektedir (87,88).

**2- Kardiyomegali ve Kalp Yetersizliği:** Prognoz açısından en önemli özellik, miyokardite bağlı gelişen sol atriyum ve sol ventrikül disfonksiyonudur. Miyokardın tutulmasına bağlı olarak sinüs taşikardisi görülür. Ateşle orantısız taşikardi gözlenmesi miyokarditi düşündürmektedir. Bunun dışında ARA’da kardiyomegali, kalp yetersizliği ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir. Kardit gelişen çocukların yarısında kardiyomegali meydana gelir. Telekardiyografide kardiyomegali karditin etkilenme derecesine göre farklılık gösterir ve kardit ne kadar ağır ise kalpteki büyüme o kadar fazladır(67). KKY’i, karditin en az görülen ancak en önemli özelliği olarak kabul edilmekte ve ARA’ya bağlı karditlerin ilk atağında konjestif kalp yetmezliği görülme sıklığı %5-10 arasında değişmektedir (89). Konjestif kalp yetersizliği ilk ataktan çok

rekürrensler esnasında meydana geldiği kabul edilmektedir (89). Daha önce ARA geçirmiş bir hastada akut kalp yetersizliği gelişmesi halinde ARA kardit rekürrensinin düşünülmesi tavsiye edilmektedir (7).

### **3- Perikardit:**

Olguların yaklaşık %5-10 oranında görülmektedir (84). Perikarditte hastaların en önemli semptomu göğüs ağrısı olup, oskültasyonda sürtünmeye ait sol 2-3. interkostal aralıkta frotman duyulabilmektedir. Perikarditte kalp sesleri örtülü duyulup, sesler derinden gelmektedir. Ayakta çekilen grafide çadır manzarası, yatarken alınan grafilerde küreye benzer bir görünüm perikarditi düşündürmektedir (90). EKG’de perikardit belirtileri olarak düşük voltaj tipiktir. ARA’da perikard tutulumu fibrinöz veya serofibrinöz eksudaya neden olurken genellikle sekel bırakmaz, tamponad ve konstriktif perikardite yol açmamaktadır (91). Ancak nadiren kardiyak tamponada yol açabileceği de olgu sunumları ile göstermiştir (92). ARA’da perikardiyal effüzyon nadirdir, effüzyonu olan olgularda boyun venlerinde distansiyon, frotman üfürümü, hepatomegali, azalmış nabız basıncı ve pulsus paradoksus eşlik edebilmektedir (67). Kardit uzun süre sinsi bir seyir gösterebileceği gibi hasta tanı alındığında hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumları meydana gelmiş olabilir. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında artış, antistreptolizin-O (ASO) düzeyinde yükseklik gibi bulgular kaybolmuştur. Bu duruma “*sinsi kardit*” adı verilmekte olup tek başına ARA tanısı için yeterli olarak kabul edilmektedir (67,85). Ayrıca artrit ve kore tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri ile karşılaşılabilir. Bu durum da “*sessiz kardit (subklinik kardit)*” olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir (85). *Sessiz karditin* saptanması için tanı yöntemi olarak kullanılan ekokardiyografinin gerekliliği kabul edilmiştir (85). Ekokardiyografi ile tespit edilen sessiz karditin ARA’nın tanı kriterleri arasına alınabileceğine dair görüşler de bulunmaktadır (81,93). Ayrıca sadece kore’si olan ARA vakaların % 93’ünde, izole artrit vakalarının ise % 63’ünde sessiz kardit olduğu sonucuna varmışlardır (94). Hatta Vijayalakshmi ve ark. (95) çalışmasında ise kore tanısı alan hastaların %75’inde kardit ya da valvülit görüldüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada artrit tanısı alan hastaların %47’sinde kardit görüldüğü bildirilmiştir ve bunların sadece %17’si klinik bulgu veren kardit, diğerleri ise sessiz kardit olarak değerlendirilmiştir.

### 2.1.4.1.3. Kore

Sydenham koresi (SK) ARA'nın major komponentlerinden birisidir. Antistreptokokal antikorların beyinde, özellikle bazal ganglionlarda çapraz reaksiyon yapması sonrasında oluşturduğu inflamasyon sonucu ortaya çıkan hareket bozukluğudur (96). ARA atağından 1-9 ay sonra kore ortaya çıkar ve çoğunlukla 6 içerisinde kendini gösterir (97).

**Korede Etyopatogenezi;** etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır, ancak AGBHS'lardaki M proteininin beyin dokusu ile çapraz reaksiyonu sonucunda oluşan anormal immün cevaptan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (98). Tedavide steroid, plazmaferez ve intravenöz immünglobulinlere yanıt alınması, primer antifosfolipid antikor sendromu ve SLE ile birlikte görülmesi de patogeneze immün faktörlerin yer aldığına göstergesi olarak kabul edilmiştir (99).

**Korede Klinik:** Koreik hareketler başlangıçta parmakları ve elleri tutan, sonrasında kol, bacak ve gövdeye yayılan, yüz ve dili de etkileyen hızlı, düzensiz, amaçsız, istemsiz, önceden tahmin edilemeyen, vücudun bir yarısından diğer yarısına doğru yönelen, nonstereotipik kısa amplitüdümlü hareketler olarak kabul edilmektedir (100). Ekstremitelerdeki bu hareketler tek yada her iki taraflı olabilir (14). Kol ve bacaklardaki koreik hareketler sonucu hareket bozuklukları ortaya çıkar. İstemli bir hareket yapıldığında antagonist kasın istemsiz hareketi ile koordinasyon bozulabilir bunun sonucunda düşme, elindeki düşürme, ayak sürçmesi gibi sakarlıklar meydana gelebilir (101). Bazı vakalarda kol ve bacaklar devamlı hareket halindedir ve ince motor hareketlerde bozulma, düğme ilikleyememe, el yazısının bozulması, dilde istemsiz kas kasılmalarının bulunması, duygulanım bozuklukları da görülebilir. Bu istemsiz hareketler stres durumlarında ve dış uyarılarla artabilmektedir. Hasta yatağında sakince yatabilir ve uyuyunca istemsiz hareketleri kaybolur. Uyanırken sedatiflerle bu hareketler azalmaktadır (101). Çocuklarda tabloya sıklıkla, obsesif-kompulsif bozukluk, artmış duygusal labilite, hiperaktivite, irritabilite gibi psikolojik disfonksiyonlar da eklenmektedir (99). Bu açıdan kore çocukluk çağı otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar arasında anılmaktadır (102). Genellikle romatizmal ateşin başlangıcını izleyen ilk 2 aydan sonra obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Rekürrenslerin obsesif kompulsif bozukluğu artırdığı bildirilmiştir (103,104). Tüm olgularda zeka korunmuştur (105). Bazı olgularda istemsiz saç yolma, elle saç düzeltme gibi hareketler ile vokal tikler de saptanabilmektedir (106). ARA ve

koreli hastalar karşılaştırıldığında koreli hastalarda migren sıklığının arttığı da iddia edilmektedir (107). Sydenam kore tanısı akut korenin görülmesi ve altta yatan başka bir nedenin olmadığı gösterilmesi ile tanı konulur. ARA'nın diğer komponentlerinin varlığı kore tanısını desteklemesine rağmen zorunlu değildir (96). Laboratuvar incelemelerinde; antistreptolizin O (ASO) sık kullanılan bir serolojik testtir. Vakaların 2/3'ünde yüksek bulunur ve çoğunlukla geçicidir. Antideoksiribonükleaz ise kalıcı olarak yükselebilir. Ancak SK'nde bu testler daha az faydalıdır. Çünkü ARA ile SK arasındaki geçen süre uzun olması bu antikorların seviyesinin azalmasına yol açacaktır (101). Genellikle latent periyoddan dolayı akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit sayısı (WBC) ve C-reaktif protein (CRP) genellikle normal düzeydedir (97,101). Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın mikroskopik incelemesi normaldir. Fakat hafif bir lenfosit artışı ile EEG'de nonspesifik değişiklikler saptanabilir. Oksipitalde, teta ve delta frekanslarında yavaş aktivitenin varlığı görülebilir. Seyrek olarak epileptiform deşarjlar meydana gelebilir (87). Beyin tomografisi bulguları genellikle normaldir ve Manyetik Rezonans ile (MRG) daha fazla bulgu edinilebilir (96). Beyin MRG sıklıkla normal olmasına rağmen nükleus kaudatus, putamen ve globus pallidumun büyümesi, korenin aktif olduğu zamanlarda reversibl hiperintensite, sinyal artışı ve klinik düzelmeye birlikte sinyal artışında azalma farklı çalışmalarla bildirilmiştir (100). MRG ile kalıcı bazal ganglion hasarı da bildirilmektedir (26).

Koredeki klinik bulguların sonlanma süresi 1 haftadan 2 yıla kadar değişebilmektedir. Semptomların görülme süresi ortalama 2-4 aydır. Ancak % 20-35 vakada genellikle 2 yıl içinde nüks ettiği bildirilmektedir (99). Bir çalışmada koreli bir grup hastanın 30 yıllık takibinde kalp hastalığı gelişme oranı % 27 olarak bildirilmiştir (108).

#### **2.1.4.1.4. Subcutan Nodül**

Büyüklüğü birkaç milimetre ile 2 cm arasında değişen ağrısız lezyonlar olup genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeyinde, tendonlara yakın kısımlarda yer alır ve sıklıkla simetrikdir (109).

Üzerindeki ciltte inflamasyon yoktur ve nodüller genellikle hareket ettirilebilir. Sayıları tek bir tane ile bir düzine arasında değişmekle birlikte sıklıkla 3-4 adettir. Romatizmal subkutan nodüller nispeten ağır karditli olan hastalarda, hastalığın ilk haftasından sonra görünür (110). Tipik olarak bir yada birkaç hafta içerisinde

kaybolur, nadiren bir aydan fazla devam eder. Subkutan nodüller ARA için patognomonik değildir, juvenil romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusda da görülebilir (111). ARA'da görülen romatoid nodüller romatoid artrite göre daha küçüktür ve daha kısa sürede kaybolur. Romatoid artrit ve romatizmal ateş daha çok dirsekleri tutmasına karşın romatizmal ateş nodülü daha çok olecranon üzerinde iken romatoid nodüller daha çok 3-4 cm distalde bulunur.

#### **2.1.4.1.5. Eritema Marjınatum**

Gövde ve bacakları daha çok tutan, pembe yada hafif kırmızı renkli, kaşıntısız, makuler tarzda, ortası soluk, kenarları harita gibi girintili çıkıntılı döküntülerdir. Yüzü hiç tutmaz ve basmakla solmaz. Sıcak duş veya üzerine yapılan basınç ile daha görünür hale gelir (112). Genellikle erken akut kardit döneminde görülür, ancak tüm belirtilerin kaybolduğu zamana kadarda devam ettiği yada tekrarladığı gösterilmiştir. Kronik karditte de gösterilmiştir.

#### **2.1.4.2. Minör Bulgular**

##### **2.1.4.2.1. Ateş**

Genellikle 38-38,5 derece civarında seyrederek ve intermitanttır. Perikardit ve miyokardit gibi ağır olgularda 39-40 C 'ye kadar yükselebilir. Karakteristik bir özelliği yoktur. Genelde antipiretik tedavi vermeden yaklaşık bir hafta içinde azalır ve diğer 1-2 hafta içerisinde de subfebril seyrederek. Ateşle birlikte kırıklık, kilo kaybı ve iştahsızlık bulunabilir (113).

##### **2.1.4.2.2. Artralji**

Büyük eklemlerde ve gezicidir. Tek başına karditli hastalarda tespit edilmiştir. Artralji, artritli hastaların tanısında minör kriter olarak kabul edilmez (76).

##### **2.1.4.2.3. EKG'de PR Aralığının Uzaması**

EKG'de PR süresinin uzaması, ARA'nın birinci derece A-V bloka bağlı minör belirtisidir. Karditi bulunmayanlarda anlamlıdır. Karditi bulunan birinde görülürse ayrıca bir minör belirti olarak kabul edilmemelidir (110). Vakaların yaklaşık %20'sinde gözlemlenir ve nonspesifik olup diğer enfeksiyon hastalıklarında da gözlemlenebilir. EKG'de PR mesafesi dışında ritm bozuklukları, ventriküler aritmiler, long QT, akselere nodal ritm dibi değişiklikler de saptanmaktadır (114).

### 2.1.4.3. Laboratuvar Bulgular

**Akut faz reaktanlarında yükseklik:** ESR ya da CRP düzeyleri genellikle artmaktadır. ESR 60 mm/h üzerinde olması minör kriter olarak kabul edilir (115). ESR kalp yetersizliği ve anemiden etkilenir, ancak karaciğerde sentez edilen CRP kalp yetersizliği ve anemiden etkilenmez (116). Koreli hastalarda ESR, CRP ve lökosit sayısı sıklıkla normaldir (117).

### 2.1.4.4. Destekleyici Bulgular

Önceden geçirilmiş streptokoksik enfeksiyonun bulgularını tespit edebilmek ARA'in başlangıç tanısının doğrulanması için gereklidir (118). Bu delillerden en az birisinin varlığının ARA tanısı için gerekli olduğu kabul edilmektedir.

**Boğaz kültürü:** Boğaz kültürü GAS varlığını göstermede altın standarttır (11). ARA şüphesi olan tüm hastalara antibiyotik tedavisinden önce en az bir kez boğaz kültürü yapılması önerilmektedir. Hızlı antijen testleri ise erken tanı için yapılır, özgüllüğü %95'in üzerinde olduğu ifade edilmektedir (119). Hızlı antijen tespit testlerinin pozitif sonuçları GAS tanısını kesinleştirir. Hızlı antijen tespit testleri negatif ise ARA şüphesi yinede mevcutsa boğaz kültürü ile tanı konmaya çalışılır. Boğaz kültürü hastaların yalnızca %11'inde tanısı anında pozitif olarak değerlendirilmiştir (118).

**ASO Yüksekliği:** Streptokoksik enfeksiyon teşhisinde kullanılan spesifik antikolar ASO, antihyaluronidaz. Anti-streptokinaz, anti-DPNase ve anti-DNase B'dir. En uygun ve ticari olanı ise ASO'dur. ASO titresi yaş, coğrafi alan ve streptokoksik enfeksiyonların sıklığına etki eden faktörlere bağlı olarak değişmektedir (120). ARA'nın erken döneminde hastaların %80'inde ASO yüksektir. Normal bireylerin %20'sinde de ASO yüksektir (121). Yüksek streptokok antikor titresi önceden GAS enfeksiyonunun geçirildiğinin kanıtı olmasına rağmen, erken enfeksiyonu göstermenin daha güvenilir yolu akut ve iyileşen hasta serumları arasındaki titre artışının gösterilmesi olarak ifade edilmektedir (76). Korede latent periyodun uzunluğundan dolayı ASO genelde normal seviyededir (122). ASO cevabı grup A streptokoka bağlı deri enfeksiyonunda boğaz enfeksiyonundaki titrelerine göre



daha düşüktür. Ancak Anti-DNAaz-B titresi hem boğaz enfeksiyonları hem de cilt enfeksiyonlarında yanıt olarak artmıştır (123). ASO yüksekliği enfeksiyon sonrası 3-6 haftada pik yaparken Anti DNAaz-B biraz daha geç olarak 6-8 haftaya kadar uzayabilmektedir (123). ASO titresi normal olsa da anti-DNAse-B titreleri genellikle yükselmiştir. Yapılan bir çalışmada ARA'li 51 hastanın Anti-DNAse'leri yüksek iken 44'ünün ASO'su normal saptanmıştır (124). Serum lipoproteinlerinin inhibisyonu sonucu hiperlipideminin eşlik ettiği hepatit, biliyer siroz ve nefrotik sendrom gibi hastalıklarda, ayrıca myelomda monoklonal immunoglobulinlerden dolayı ASO düzeyinde yükseklik görülebilir (125).

**Geçirilmiş boğaz enfeksiyonu veya kızıl hastalığı:** Yeni geçirilmiş kızıl hastalığı, genellikle streptokok enfeksiyonunu gösteren güvenilir bir göstergedir (126). Boğazda beta hemolitik streptokok üretme şansı ARA'da %33 iken, yurdumuzda sağlam okul çocuklarında ve kırsal bölgede genel toplumda yapılan çalışmalarda %15-35 arasında olduğu bilinmektedir (14). Dolayısıyla beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı ile ARA'te kültürde üretme açısından anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmektedir (14).

#### **2.1.4.5. Ayırıcı Tanı**

Hastalığın ayırıcı tanısında Juvenil romatoid artrit (JRA), SLE, mikst konnektif doku hastalıkları, Henoch-schönlein purpurası, infektif endokardit, reaktif artrit, seronegatif spondiloartropatiler, enfeksiyonlar (Lyme, yersinia, rubella, parvo, hepatit B, herpes ve enterovirus), Ailevi akdeniz ateşi, antifosfolipid sendromu, lösemiler, tüberküloz artrit, perikarditi, sarkoidoz, septik artrit, serum hastalığı, Kawasaki hastalığı, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler akla getirilmelidir (127).

**Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA);** ARA, poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) tablosu ile karışabilir (128). PSRA; ARA ile kıyaslanığında ise streptokok enfeksiyonu sonrası hastalığın oluşmasına kadar geçen latent evresi daha kısadır (1-2 hafta) ve salisilatlara yanıt kötüdür (129). PSRA'li olgularda kardit neredeyse eşlik etmez, tenosinovit ve böbrek anormallikleri ile birlikte bulunabilir, akut faz reaktanları daha düşük olma eğilimindedir (74,130). Ayrıca PSRA'in antibiyotik profilaksisine gerek duyulmayan benign bir durum olduğu düşünülmektedir (131). Öte yandan 1992 ve 2002 kılavuzlarına göre; PSRA ve ARA arasındaki ilişki tam netliğe kavuşmamıştır. Jones kriterlerine uygun olanlar ARA kabul edilmesi, PSRA diyebilmek için Lyme, Romatoid artrit gibi hastalıkların dışlanması önerilmektedir

(132). Ancak PSRA için, azda olsa kardit görülme riski nedeniyle antibiyotik profilaksisine alınması önermiştir (133).

**Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA);** JIA'in sistemik formunda intermittant ateş ile birlikte hepatomegali, splenomegali, döküntü, lenfadenopati gibi sistemik bulgular görülür (134). Artrit en az 6 hafta sürerek defomasyonlara yol açar. Sonuçta ankiloza götürür ve akut dönemde aspirine cevap iyi değildir. Mikro-poliadenit ve hepatosplenomegali olmasına rağmen. EKG' de PR uzaması, endokardit ve miyokardit bulunmaz (135). RF ve ANA testi pozitif olabilir (136).

**Septik Artrit;** daha çok monoartikülerdir ve toksik belirtiler mevcuttur. Aspire edilen eklem sıvısında patojen ajan ve bol lökositler gösterilmesi ile tanı konulur (137).

**Ailevi Akdeniz Ateşi (poliserozitis rekürrens);** artralji, ateş, karın ağrısı, kanda sedimentasyonun hızlanması ve lökositoz gibi bulgular yüzünden ayırıcı tanıda karışıklık yaratabilir ancak hastalığın sadece 2-3 gün sürmesi ve belirli aralıklarla tekrarlanması bakımından kolaylıkla ARA'ten ayrılmaktadır (138).

**Sistemik Lupus Eritematozis;** Endokardit, miyokardit, perikardit, arterit, ekzantem ve artrit yapması bakımından benzeyebilirse de, daha ziyade 15-40 yaşlarında, kızlarda rastlanması ve özellikle böbrek bozukluğu, antinükleer antikolar ve LE hücrelerinin bulunması ile ayırılmaktadır (139).

**Serum hastalığı;** Ateş, artrit ve ürtikeryal ekzantem ile ARA'yi taklit edebilir. Anamnezde 8-10 gün önce serum yapılmış olması kanda eozinofillerin bulunması ve ARA'in diğer belirtilerinin eksikliği ile kolaylıkla ayırılmaktadır (140).

**Henoch-schönlein Purpurası;** Eklem ağrısı, karın ağrısı ve ateş gibi belirtilerle ARA'yi taklit edebilir. Fakat peteşi ve purpurik lezyonların simetrik olarak ekstremitelerde görülmesi, renal bozukluğun olabilmesi ve karditin bulunmaması ile ayırılmaktadır (141).

**Akut lösemiler;** Bazen ekstremitte ağrıları ve artrit, artralji ile başlayabilir. Kanda sedimentasyonun hızlanması karışıklık yaratabilirse de anemi, hepatosplenomegali ve lökositlerdeki tipik değişikliklerle kolayca ayırılır (142).

**Orak hücreli anemi;** mikrovasküler tromboza sebep olan orak hücreli anemi, eklem ağrısı, kalpte üfürüm, kardiak büyüme ve karın ağrısı gibi ARA'e benzerlik gösterebilir. Hemogloblin elektroforezi tanı koydurucudur (126).

**Konjenital kalp anomalileri;** endokard yastıkçık defektlerinde mitral kleftin bulunması, EKG'de PR-uzaması ve sol ventrikül hipertrofisi ile kalp yetersizliği ve

mitral yetmezlik (MY) gibi bulguların eşlik etmesi, MY ile giden karditle karışabilir. Bunlarda akciğer dolaşımının arttığını gösteren akciğer vasküler yapısındaki değişiklik ile EKG'de ve patolojik sol aks deviasyonunun bulunması ve sedimantasyon hızının normal olmasıyla tanısı ayrılır (142).

#### **2.1.4.6. Tedavi**

Akut romatizmal ateş tedavisinin hedefi; Streptokok enfeksiyonunun ortadan kaldırılması, klinik bulgularda semptomatik düzelmenin sağlanması, romatizmal karditin erken tanınması, tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının engellenmesi için profilaksi uygulaması, kardiyak tutulumu olan hastalarda bakteriyal endokardite yönelik profilaksi uygulanması ve bu konunun önemi ile ilgili hasta ve ailesinin aydınlatılmasından oluşmaktadır (61,143).

##### ***Streptokok Enfeksiyonunun Ortadan Kaldırılması;***

Primer profilakside ARA'yı önlemek için üst solunum yollarının streptokokal enfeksiyonlarının erkenden ve etkin bir şekilde tedavi etmek amaçlanmaktadır. Önerilen 10 gün süreli penisilin tedavisidir. Bu şekilde sadece enfeksiyon tedavi edilmek ile kalmaz bulaşma da önlenmiş olmasıdır (144). Primer profilakside kullanılan ilaçlar tablo (2.1) da verilmiştir (11).

Sekonder profilaksiden amaç ise ARA geçiren hastalardaki rekürrenslerin önlenmesidir (145). Karditi olan hastalar, daha yüksek oranda tekrarlayan kardit atağı ile karşılaşma riski taşırlar (89). Tekrarlayan atağa bağlı olarak da kümülatif kardiyak hasarlanmada artış görülür. Kardiyak tutulumu olmayan, izole artrit ile gelen hastalarda, tekrarlayan ataklar ile kardiyak tutulum riski düşük olup, düşük risk grubuna dahil edilirler (145). Akut romatizmal ateşli hastalara tanı koyulduğunda, organizma tespit edilsede edilmese de, AGBHS enfeksiyonu için tedavi verilmelidir (76). Amaç hastanın immün sisteminin kronik olarak streptokoksik antijenlerle maruziyetini engellemektir. Atak sırasında kardit saptanmayan hastalarda korunma süresi 21 yaşına kadar ya da en az beş yıl olması önerilmektedir (146).

Tablo 2.1. Romatizmal ateşin tedavisinde primer profilaksisinde kullanılan ilaçlar (146)

Romatizmal ateşin tedavisinde primer profilaksisinde uygulanan ilaçlar	
İlaç	Terapotik uygulama şeması
Benzatin pensilin G	<27 kg, 600 000 U >27 kg, 1 200 000 U
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  Etilsüksinate	20-40 mg/kg/gün 2-4 defa/gün, PO (10 gün) Veya 40 mg/kg/gün 2-4 defa/gün, PO (10 gün, max 1 gr/gün)

Kardit geçiren ve kapak tutulumu olan hastalarda ise ömür boyu koruma tavsiye edilmektedir (146). Akut atak sırasında kardit geçiren ancak kalıcı sekel kalmayan kapak lezyonları düzelen hastalarda ise 10 yıl ya da 25 yaşına kadar koruma verilmesi önerilmektedir (Tablo 2.2) (78,147).

Tablo 2.2. Profilaksi süreleri tabloda belirtilmiştir (146).

Kategori	Süre
Kardit ile birlikte olan romatizmal ateş ve rezidü kalp hastalığı varlığı	Son ataktan sonra 10 yıl yada daha uzun süre ve en az 40 yaşına kadar (bazen ömür boyu)
Kardit ile birlikte romatizmal ateş ama rezidü kalp hastalığı yok	10 yıl veya erişkin dönem herhangi biri
Karditsiz romatizmal ateş	5 yıl yada 21 yaşına kadar

Sekonder profilaksizde önerilen tedavi seçenekleri ve süreleri Tablo 2.3. de görülmektedir.

**Enfektif endokardit profilaksisi:** kardit sekeli varsa romatizmal ateş profilaksisine ek olarak enfektif endokardit profilaksisi de önerilmektedir. Etkin enfektif endokardit profilaksisi uygun antibiyotiğin, uygun zamanda ve dozda verilmesi ile gerçekleştirilebilir. Böylece bakteriyemiye neden olan girişim süresince

ve sonrasında serumda yeterli konsantrasyonda antibiyotik bulunması sağlanabilir.

Enfektif endokardit profilaksisi gereken işlemler:

- Diş eti kanamasına yol açan tüm diş girişimleri
- Tonsillektomi ve adenoidektomi
- Solunum sistemi mukozası biyopsisi ve cerrahi girişimleri
- Rijit bronkoskopi
- Enfekte bir dokuda insizyon veya drenaj (abse açılması gibi)
- Gastrointestinal ve ürogenital sistem girişimleri (endoskopi ve ameliyatlar)
- Kalp ameliyatları

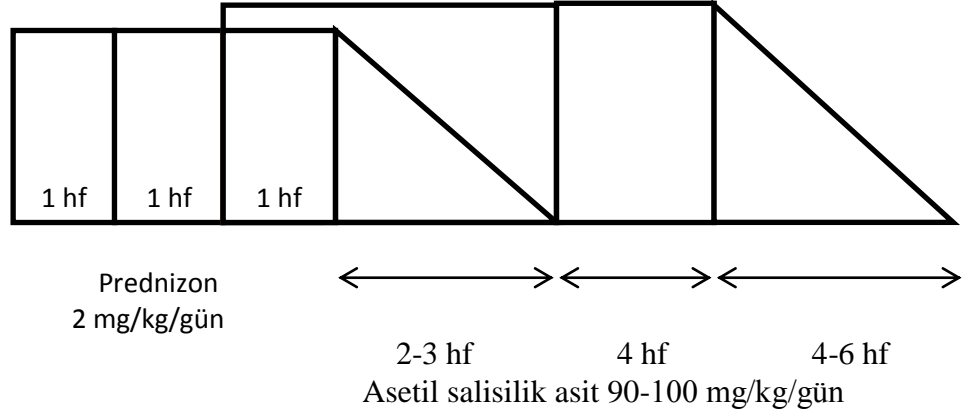
Tablo 2.3. Romatizmal ateşin sekonder profilaksisinde kullanılan ilaçlar (146)

<b>Romatizmal ateşin tedavisinde sekonder profilaksizde uygulanan ilaçlar</b>	
<b>İlaç</b>	<b>Terapatik Uygulama Şeması</b>
Benzatin penisilîn 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 gr, 1 defa/gün, PO
Penisilin ve Sulfadiazin alerjisi olan hastalarda Eritromisin	250 mg, 2 defa/gün, PO

### **Küratif anti-inflamatuvar tedavi**

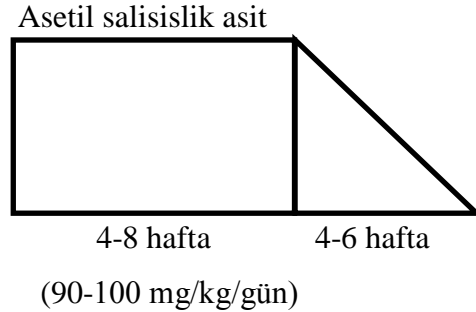
**Kardit tedavisi:** Ağır kardit geçiren, kalp yetmezliği olan hastalarda kortikosteroid tedavisi tercih edilmektedir (145). Prednizolon 2mg/kg (en fazla 60 mg) olacak şekilde verilmesi ve daha sonra kliniğine ve akut faz reaktanlarına göre dozun azaltılarak 2-3 haftalık bir sürede kesilmesi uygulanmaktadır (145). Doz azaltılırken birçok merkezde tedaviye salisilat eklenmesi de önerilmektedir (145). Her iki ilaç yavaş yavaş azaltılarak toplam tedavi süresi 10-12 hafta olacak şekilde devam edilir (Şekil 2.1)

**Şekil 2.1; Ağır kardit tedavi şeması (61)**



Salisilat, hafif karditi olan hastalarda, 90-100 mg/kg/gün, dörde bölünmüş dozlar şeklinde kullanılmaktadır (145). Serum düzeyi 25 mg/dl düzeyinde tutulmaya çalışılması ve 30 mg/dl üzerine çıkmasına izin verilmemesi önerilmektedir (145). Salisilatlar bu tedavi dozunda, 4-8 hafta, klinik yanıt takip edilerek uygulanmaktadır (145). Hastanın kliniğinde düzelme olması halinde, 4-6 haftada akut faz reaktanlarının düzeylerine göre azaltılarak kesilmesi tavsiye edilmektedir (Şekil 2.2). Salisilatlar ARA'da 12-24 saat içinde artrit bulgularında dramatik bir iyileşme sağladığından iki üç gün sonunda artrit düzelmediği olgularda ARA tanısını yeniden gözden geçirilmesi tavsiye edilmektedir (76).

**Şekil 2.2; Minör yada orta kardit tedavi şeması**



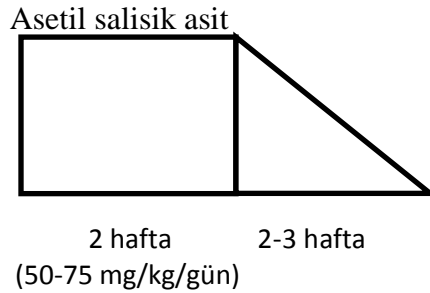
Steroid tedavisi sırasında da su-tuz tutulumu, midenin etkilenmesi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu amaçla tuzsuz diyet ve kan basıncı izlemi, mide koruyucu ilaçlar tedavi süresince verilmelisi önerilmektedir (148).

Aspirin tedavisi sırasında ise hastaların toksisite açısından yakın takip edilmesi ve sık sık karaciğer fonksiyonlarına bakılması önerilmektedir. Sıklıkla kulak çınlaması, mide irritasyonu, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz ve hipoglisemi gibi yan etkilerle karşılaşmaktadır (149).

**Artrit tedavisi:** kardit olmaksızın tek başına artriti olan vakalarda sadece salisilat tercih edilmektedir (150). 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 başlanması ve bu dozlarda yanıt alınmazsa salisilat dozunun 100 mg/kg/gün'e kadar çıkılması tavsiye edilmektedir (150).

Salisilat tedavisi 2 hafta devam edilmesi ve takip eden 2-3 haftalık süre içerisinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (Şekil 2.3). Tedaviye yanıtın takibinde ESR yardımcıdır (61).

### Şekil 2.3 ; Akut romatizmal artrit tedavisi (61)



Çok ağrılı artritli hastalar için rahatlama kodein benzeri ilaçlarla sağlanabilmektedir. Çünkü bu ilaçlar hastalığın ilerlemesini ve tanının geciktirilmesine neden olmaz (10). Son yıllarda Naproksen salisilata alternatif ilaç olarak değerlendirilmekte ve salisilat tedavisi alamayan ya da salisilat tedavisi sırasında yan etki görülen hastalarda 10-15 mg/kg/gün, iki doz olarak kullanılabilceği önerilmektedir (151).

**Kore tedavisi:** Korenin gidişini önleyen veya kısaltan bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak yatak istirahati, dış uyaranlardan ve özellikle koreik hareketleri şiddetli olanlarda travmadan kaçınılması önerilmektedir (152). Hastaların çoğunda spontan remisyon olmasına rağmen Fenotiazinler (özellikle klorpromazin),

nöroleptikler (özellikle haloperidol), valproik asit, karbamazepin, kortikosteroidler, intravenöz immunoglobulin (IVIG), plazmaferez, rezerpin, tetrabenazin, pimozid bu amaçla kullanılabilir tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (96). Kore tedavisinde önceleri fenobarbital, daha sonraları klorpromazin tercih edilirken, günümüzde haloperidol ve valproik asit tercih edilmektedir (153).

**Kalp yetmezliği tedavisi;** öncelikle bu hastaların fiziksel aktivitesi kısıtlanması, sekonder nedenler (enfeksiyon, kansızlık v.s) ekarte edildikten ve onların tedavileri yapıldıktan sonra halen KKY bulguları olan olgulara medikal tedavi tavsiye edilmektedir (148). Kardit ya da kapak tutulumuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda, diüretikler, ACE inhibitörleri, inotrop ajanlar verilebilir (154). Tedavi süresince bu olguların ağırlık ve sıvı dengesi (aldığı-çıkardığı) takip edilmelisi önerilmektedir.

**Cerrahi tedavi;** karditli vakalarda gelişen kapak disfonksiyonu ve deformasyonlarının ciddi boyutlara ulaşması durumunda seçilmiş vakalarda cerrahi girişimlerden de faydalanılabilecekleri bilinmektedir (41). Her ne kadar akut atak sırasında cerrahi girişim tercih edilmezse de ağır kapak yetersizliği olan ve kalp yetersizliği kontrol altına alınamayan hastalarda uygulanabilmektedir (41).

**Yatak istirahati:** Yatakta dinlenmenin ARA tedavisine katkısı kanıtlanmamasına rağmen mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül basıncı ve hacminin rol oynadığı, bu nedenle karditli hastalarda fiziksel etkinliğin kısıtlanmasının gerekli olduğu düşüncesi yaygındır. Artritli hastalarda belirtiler ve akut faz yanıtları normale dönene kadar kısıtlama yeterli bulunmaktadır (41).

**Egzersiz kısıtlaması;** sadece artrit geçirenlerde egzersiz kısıtlamasına gerek görülmemektedir (85). Hafif kardit geçirenlerde ve hafif sekel kalanlarda yarışma sporları dışında hafif spora ve beden eğitimine izin verilmesi önerilmektedir. Ağır kardit geçirenlerde ve ağır sekel kalanlarda ise spor ve beden eğitimi yasaklanmaktadır (85).



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 2010-Ocak 2015 Tarihleri arasında KSU Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

#### 3.1. Hasta seçimi ve labaratuvar

Belirtilen dönemde bir referans merkezi olan kliniğimize artrit, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve farklı hareket nedeniyle sevk edilmiş veya başvurmuş olan hastalardan ARA tanısı olan hastalar incelendi. Çalışmada polikliniğimize başvuran bütün hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi ve ARA tanısı konulmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tanısı şüpheli olup ARA tedavisi başlanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Hastaların ARA tanısı, modifiye Jones kriterlerine göre değerlendirilerek konuldu. Bulgular hasta izlem formuna kaydedildi.

Hastaların arşiv kayıtlarından hastanın; yaş, cinsiyet, geldiği ay, başvuru yakınmaları, geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE) öyküsü, geçirilmiş ARA öyküsü, ailede geçirilmiş ARA öyküsü verileri kaydedildi. Dosya kayıtlarından hastanın ateş, artrit (monoartrit, poliartrit), kardiyovasküler sistem incelemesi (taşikardi, üfürüm), batın incelemesi (hepatomegali, asit), eritema marginatum (EM) ve subkutan nodül açısından cilt incelemesi ve Sydenham koresi açısından bulgular kaydedildi. ARA bulguları modifiye edilmiş Jones kriterlerine göre değerlendirildi (65).

Sydenham koresi tanısı hızlı ve kontrolsüz yüz, boyun, kol ve bacak hareketleri gibi hareket bozuklukları varlığı ile konuldu. Diğer belirtiler kas zayıflığı, azalmış kas tonusu, duygusal bozukluklar, özellikle obsesif-kompulsif bozukluklar da noroloji ile konsulte edilerek değerlendirildi.

Artrit ise enflamasyonun tipik bulguları olan şişlik, kızarıklık, hassasiyet, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlandı. Birden fazla eklem tutulumu poliartrit (gezici), tek eklem tutulumu ise monoartrit olarak tanımlandı. Artralji, bir veya birden fazla eklemden alguları olup, kızarıklık, şişlik ve ısı artışı olmayan durum olarak tanımlandı.

Bütün hastalardan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, ASO, CRP ve PRO-BNP titreleri ve boğaz kültürü olanlar kayıt altına alındı. Enfektif endokardit açısından kültür sonuçları tarandı. Laboratuvar bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Yaşa göre normal değerlerin üzerinde olanlar “artmış” olarak değerlendirildi.

Hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri dosyadan tekrar değerlendirildi. EKG de PR mesafesinin yaş ve kalp hızına göre üst sınırın üzerinde olmasına göre tekrar değerlendirildi.

Tüm hastaların renkli Doppler ekokardiyografi işlemleri Vivid 7 Pro® (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) ve geriye doğru kayıtları tarandı. Dış merkezden bakılmış ekokardiyografi raporları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tanı anındaki ve en son yapılan değerlendirmelerdeki kapak durumları, kalp boyutları, eşlik eden doğumsal hastalıklar not alındı. Kardiyolojik Değerlendirmede kardit tanısı konulabilmesi için kardiyomegali, mitral, aortik, pulmoner ve trikuspid kapaklardaki yetersizlikler, kapaklardaki fibrotik ve ekojenite değişiklikleri ile beraber perikardiyal efüzyon varlığı ve konjestif kalp yetersizliği bulgularının varlıkları aranıldı (1,2,4). Kapak yetersizliğinin derecelendirilmesi ise Renkli Doppler ile saptanan mitral yetersizliği ve aort yetersizliği jet uzunluğunun ölçülmesi esasıyla yapıldı. Jet uzunluğu <1.5 cm olanlar hafif, 1.5-2.9 cm arasında olanlar orta, 3-4.4 cm olanlar orta-ağır ve 4.5 cm'den uzun olanlar ise ağır olarak değerlendirildi (155). Ağırılık derecesinde kapak kalınlaşması, ventrikül dilatasyonu ve klinik birlikte kullanıldı. Aortik yetersizlik değerlendirilmesinde apikal dört boşluk görüntülenmede CWD ölçümleri kullanıldı. Pressurruse half time de değerlendirilerek aortik yetersizliğin derecesi, santral olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı. Bikuspid kapağa sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ağırılık derecesinde kapaktaki kalınlaşma, ventrikül dilatasyonu, mitral kapak tutulumu ile ilişkisi ve klinik birlikte kullanıldı (155). Oskültasyon ile kapak tutulumuna ait üfürüm duyulmayıp ancak EKO ile kapak tutulumunun kaydedilen vakalar sessiz kardit olarak değerlendirildi. EKO ile sessiz kardit tanısı konulan hastalarda Veasy LG (59) tarafından 2001 yılında bildirilen "Subklinik karditin doğrulanması için kriterler" esas alındı.

Yakın bir tarihte geçirilmiş AGBHS infeksiyonuna ait bulgularla birlikte iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin bir arada olması tanı için yeterli kabul edildi. Ancak, Sydenham koresi ve yineleyen kardit olgularında bu kriterler aranmadı.

Artritli olgularda artralji, karditli olgularda PR uzaması minör kriter olarak kabul edildi.

Hastaların dosyalarından Axiller ısının 38 C derece ve üzerinde olması ateş olarak değerlendirildi. CRP için  $>5$  mg/dl ise pozitif ,  $< 5$  mg/dl ise negatif kabul edildi. ASO değeri için 250 Todd ünitesinin üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi. Sedimentasyon değeri bir saatin sonunda 20 mm üzerinde olanlar anlamlı bulundu. Tam kan sayımındaki beyaz küre sayısının 10000/mm<sup>3</sup> üzerinde olması enflamasyon lehine yorumlandı.

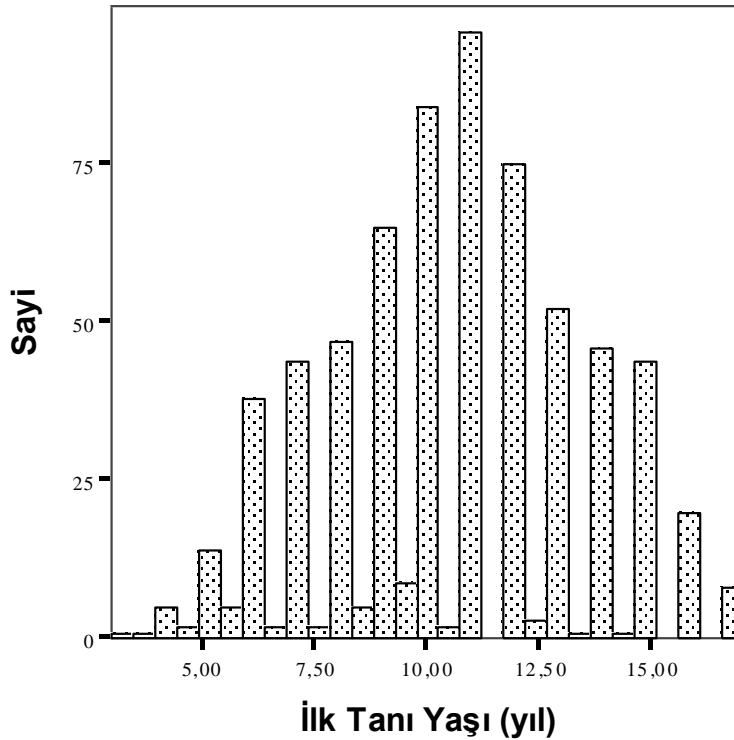
### **3.2. İstatiksel Değerlendirme**

Verilerin analizinde Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ile Ki- kare ve varyant analizi kullanıldı. Tekrarlayıcı ölçümler için Pair sample T test seçildi ve grupların değişken verilerinde Student-T test kullanıldı. Mitral ve aortik kapak yetersizliklerinin zamanla değişiminde Kaplan-Meier survey analizi tercih edildi. Sonuçlar için %95'lik güven aralığında ve  $p < 0,05$  düzeyinde değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

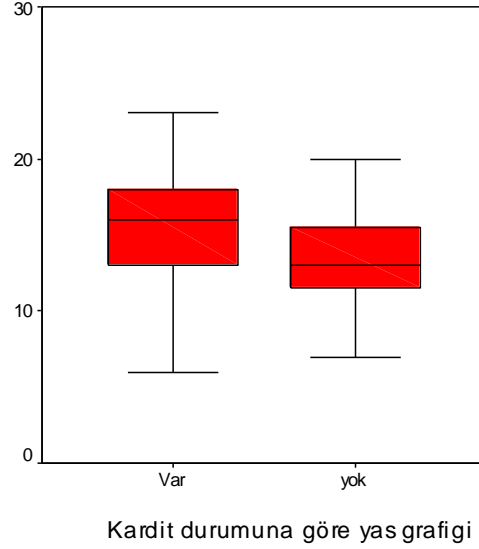
#### 4. BULGULAR

Çalışmada Ocak 2010 ile Ocak 2015 tarihleri arasında KSU Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardioloji Polikliniğine başvurarak dosyası bulundurulmuş 9300 hasta kaydı incelenmiştir. Kayıtlar incelendiğinde ise toplam 672 hastanın akut romatizmal ateş tanısı aldığı saptanmıştır (%7.23). Bu hastaların ise 123 (%18.3) tanesi akut dönemde hastaneye başvurarak aktif ARA tanısı konulan hastalardan oluşmuştur. Diğer hastalar ise akut faz reaktanları negatif, akut klinik bulgusu olmayan ancak öykü, FM, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografik değerlendirme sonucu kardit geçirmiş olan hastalardan oluşmaktaydı.

Hastaların ortalama yaşları  $10,57 \pm 2,92$  yıl olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaşlara göre dağılım oranları Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların % 35,7'si 9 yaş ve altı, %64,3'ü ise 10 yaş ve üzerindedir. Sadece artrit bulgusu ile başvuran ve kardit bulgusu olmayan akut romatizmal ateşli hastaların tanı anındaki yaşının karditi olan hastalara göre daha küçük olduğu görüldü (Şekil 4.2.) ( $p;0,028$ ).



Şekil 4.1. ARA tanısı ile izlenen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

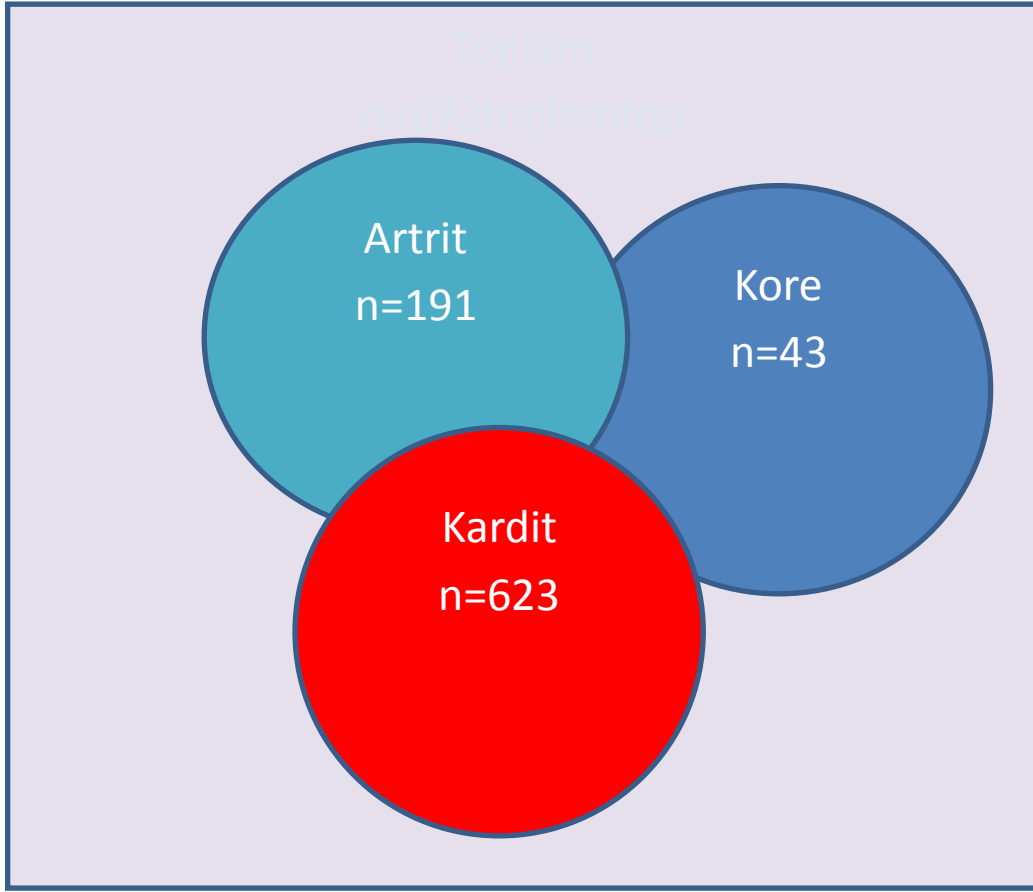


**Şekil 4.2. Kardit olan hastaların kardit saptanmayan hastalarla yaş grubu değerlendirilmesi**

ARA'lı hastaların %8,2'inde yakın akrabalarında da ARA öyküsünün olduğu öğrenildi. Ayrıca hasta ebeveynleri arasında % 18,3 oranında akrabalık olduğu saptandı.

ARA tanısı konulan hastaların %48,4'sini erkekler oluştururken %51,6'sını kızlar oluşturmaktaydı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1.). ARA tanısı konulan olguların % 92,7'sinde yalnızca kardit, %28,4'ünde yalnızca artrit, %6,4'ünde yalnızca kore olduğu kayıtlardan saptandı. Ayrıca olguların %22,9'unda kardit ile birlikte artrit görülürken, %4,8'inde kardit ile birlikte kore ve %0,9'inde kardit-artrit ve kore birlikteliği olduğu tespit edildi (Şekil 4.3.). Ayrıca olgulardaki minor Jones kriterleri oranları Tablo 4.2'te ve demografik yapı Tablo 4.3.'te gösterilmiştir. Ayrıca akut dönemde başvuran 123 olgunun % 98,2'sinde ASO yüksekliği tespit edilmiştir.

ARA hastaların %92,7'sinde kardit saptandı. Karditli hastaların 118'ine yeni tanı konulmuş (%18,6) diğerleri ise daha önce tanı konularak izleme alınan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların izleme başlama yaşları  $10.67\pm 2.9$  yıldır. Dosya kayıtlarına göre son muayene yaşları ise  $15.35\pm 3.3$  yıldır. İzlemde hastanemizde tanı alan ve izleme alınan 118 karditli hastanın tanı anındaki yaşları  $11.11\pm 2.52$  yıldır. Bu hastaların 59'unu erkek ve 59'unu ise kızlar oluşturmaktaydı ( $p:1.00$ ). Yeni tanı alanlar ile eski tanıli hastalar arasında cinsiyet dağılımı yönünden farklılık saptanmadı ( $p:0.683$ ). Yeni hastaların %28,8'inde akrabalık mevcut iken eski hastaların ancak %16,3'ünde saptandı ( $p:0.002$ ).



**Şekil 4.3. ARA bulguları olan hastaların major bulguları**

**Tablo 4.1. ARA'lı olgulardaki Jones kriterlerine göre organ etkilenmeleri**

<b>Etkilenme</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Artrit	191	28,4
Kardit	623	92,7
Kore	43	6,4
Subkutan Nodüller	0	0
Eritema Marjınatum	0	0
Artrit ve Kardit birlikteliği	154	22,9
Kardit ile Kore birlikteliği	32	4,8
Artrit, Kardit ve Kore birlikteliği	6	0,9

Tablo 4.2. Jones kriterlerine göre ARA'lı olguların minor ve destekleyici bulguları

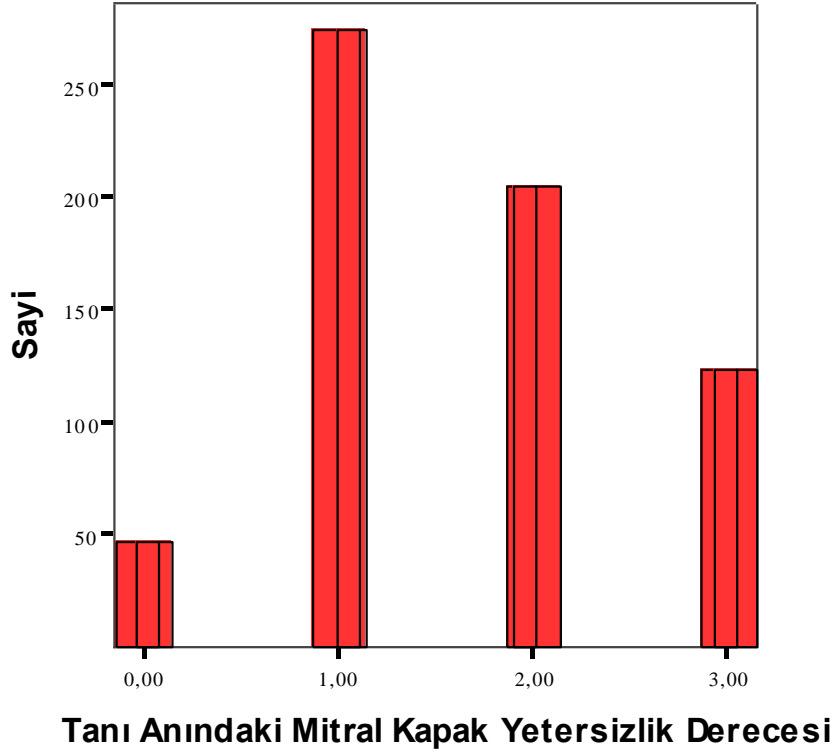
Minör Bulgular	Var		Yok	
	n	%	n	%
Ateş	51	41,5	72	58,5
Atralji	13	10,6	110	89,4
Ekg'de PR uzaması	15	12,1	108	87,9
AFR yüksekliği	116	94,3	7	6,7
<b>Destekleyici Bulgular</b>				
ASO yüksekliği	121	98,3	2	1,7

Tablo 4.3. ARA'lı hastalarda kardiyak etkilenme ve demografik yapı

		KARDİT				P değeri
		YOK		VAR		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	24	3,6	323	48,1	0,40
	Erkek	25	3,7	300	44,6	
Akrabalık	Yok	42	6,3	507	75,4	0,29
	Var	7	1,0	116	17,3	
Artrit	Yok	18	2,7	463	68,9	0,00000
	Var	31	4,6	160	23,8	
Kore	Yok	44	6,5	585	87,1	0,19
	Var	5	0,7	38	5,7	

Yeni olguların %87.3'ünde artrit eşlik etmekteyken eski olguların %10.7'sinin ailesinden detaylı artrit öyküsü alınabilmektedir (p:0.001). Eski hastaların 28'inde (%5.4)'ünde kore saptanırken yeni olguların ise 10'unda kore tespit edildi (p:0.202). Eski hastalardan ProBNP bakılmamış ancak yeni karditli olguların başlangıç döneminde 57'sinden değerlendirilebilmiştir. Karditli olguların ProBNP değerleri 769.58±176.52 olarak değerlendirilmiştir. ProBNP ile tutulum yaşı arasında negatif ilişki saptanırken (p:0.028), ASO değeri ile pozitif ilişki saptandı (p:0.015). Buna karşın ProBNP ile enfalamasyon göstergeleri olan CRP ve Sedimentasyon hızı arasında herhangi bir

ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). İzlenen hastalardan %10'unda mitral kapak tutulumu saptanmazken %41.1'inde birinci dereceden, %30.4 ikinci dereceden ve %18,5 oranında ise 3.cü dereceden yetersizlik saptanmıştır (Şekil 4.4).

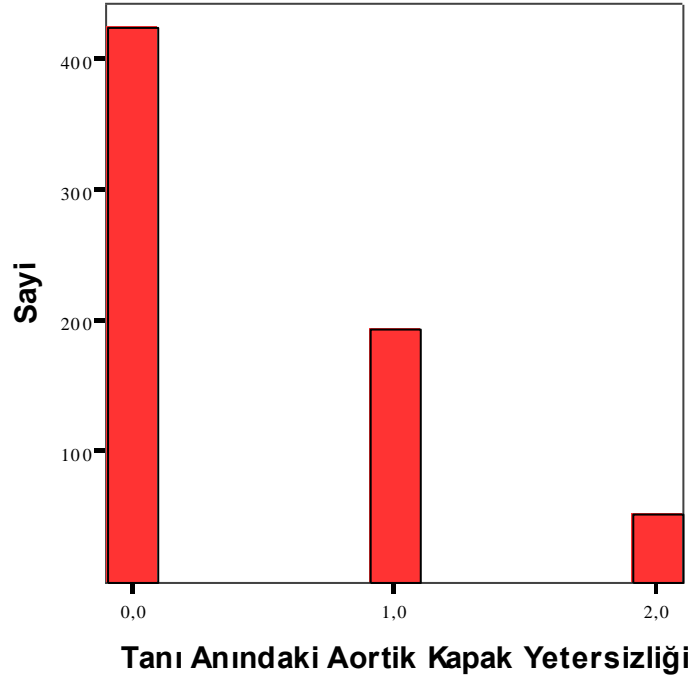


**Şekil 4.4. ARA'lı hastalarda başlangıçtaki mitral kapak tutulumu (0; yok, 1; birinci derecede MY, 2; ikinci derecede MY, 3; üçüncü derecede MY)**

Ayrıca karditli olgulardaki mitral kapak yetersizliği olan olguların %33,9'unda aortik kapak yetersizliğinin de eşlik etmiş olduğu saptandı. Aortik kapak tutulumu olan hastaların %28.9'unda birinci dereceden ve %7.9'unda ise ikinci dereceden aortik kapak yetersizliği sıklığı olduğu saptandı (Şekil 4.5). Kayıtlardan akut dönemde 3. Derece ve üzerinde kapak yetersizliği olan hasta tespit edilmedi. Her iki kapak tutulumu olanlarda (aort ve mitral) Kore sıklığının anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p:0.219$ ). Ancak yeni tanı alan karditli olgularda her iki kapağın tutulmuş olduğu bireylerdeki kore geçirmiş hasta sayısının daha az olduğu görüldü ( $p:0.056$ ). Her iki kapak tutulumu olanlarda hastalık başlama yaşında ( $p:0.605$ ) farklılığının olmadığı tespit edildi. Ayrıca tek kapak tutulumu olan olgulardan enflamatuvar göstergeler olan CRP ( $p:0.868$ ), Sedimantasyon hızı ( $p:0.264$ ) yönünden farklılık olmadığı saptandı.



Ayrıca her iki kapak tutulumu olan hastaların mitral kapak tutulumu olanlardan ProBNP seviyesi yönünden farklılığının olmadığı da görüldü.



**Şekil 4.5. ARA'lı olgularda tanı anındaki aortik kapak tutulumu (0; yok, 1; birinci derece AY, 2; ikinci derece AY)**

İzlemde 32 hastada kore ile birlikte kardit varlığı saptandı. Bu hastaların yaş ortalamasının  $10.90 \pm 2.4$  yıl olduğu tespit edildi. Bu hastaların %65.6'sını kızların oluşturduğu saptandı. Ayrıca %43.8'inde aortik ve mitral kapak yetersizliklerinin birlikte görüldüğü tespit edildi ancak izlemde hiç nüks eden olgunun olmadığı gözlemlendi.

Artit-kore ve kardit öyküsü birlikte olan 6 hasta saptandı. Ancak bu hastaların nüks için riskli oldukları ve bu hastaların %33.3'ünde rekürrens atakları geliştiği tespit edildi.

Artrit ile kardit birlikteliği 154 hastada saptandı. Bunların 12'sinde rekürrens atakları (%7.9) tespit edildi. Artrit ve kardit birlikteliğinin erkek çocuklarında daha fazla (%52.6) görüldüğü saptandı.

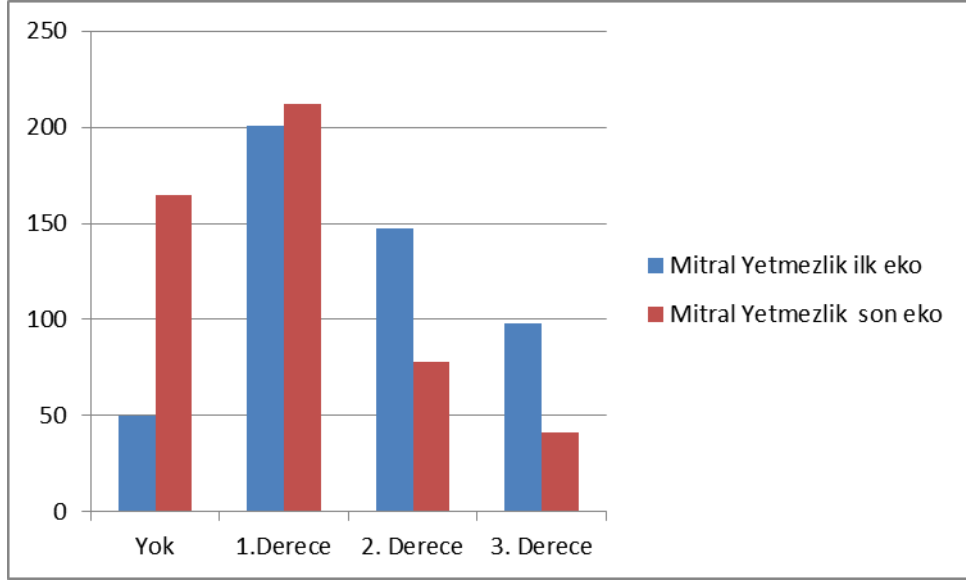
Toplamda 19 olguda rekürrens olduğu ve rekürrens gözlemlenen hastaların %57.9'unun kız çocuklarında gerçekleştiği tespit edildi. Ayrıca bu hastaların %79.9'unda hem aortik hem de mitral kapağın etkilenmiş olduğu saptandı. Nüks

saptanan hastalardan 12'sinin artrit ve kardit tanısı ile, 2'sinin ise artrit, kardit ve kore tanısı ile izlenmiş olan hastalardan oluştuğu saptandı. Akrabalık ve kalp tutulumu arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda karditi olan hastalar ile olmayanlar arasında akrabalık açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

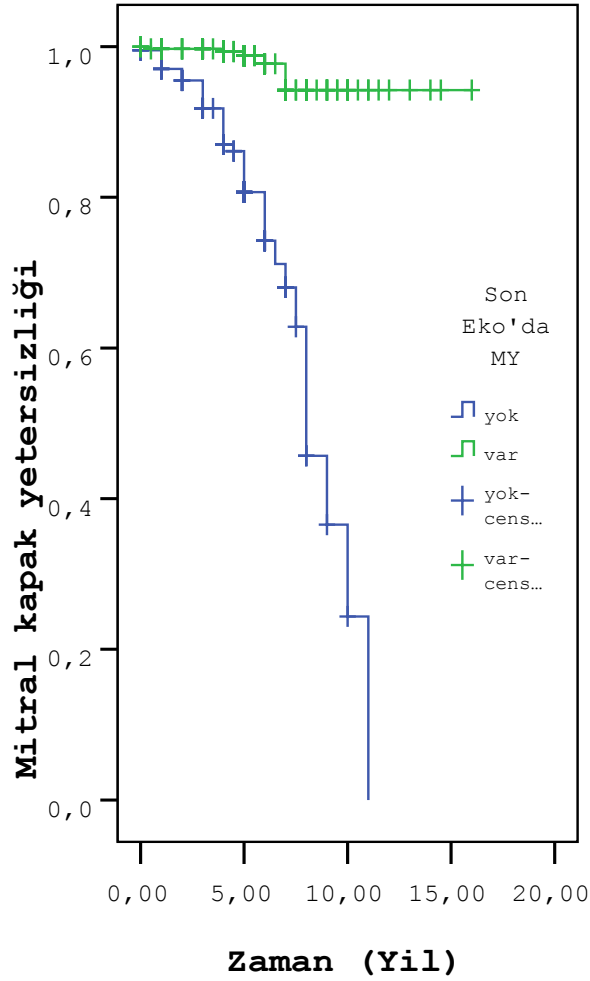
Hastaların tanı yaşı  $10.57\pm 2.92$  iken kayıtların alınmış olduğu ve son değerlendirildiklerindeki yaşlarının  $15.25\pm 3.32$  olduğu saptandı. İzlem süresi içinde 118 hastanın tanıdan sonra kontrole gelmediği veya dosya bilgilerinin eksik olduğu tespit edildi (%17.6). Fakat kontrolde kalan ve izlemi devam eden hastalardan 516 hastadan 181'inin (%35.1) kardiyak bulgularının izlem süresi içinde kaybolarak normale dönmüş olduğu saptanmıştır. Fakat yaklaşık 5 yıllık izlem süresi içinde olguların %64.9'unda kardit bulgularının hala devam etmekte olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu süre içinde üçüncü dereceden mitral kapak yetersizliği olan 98 hastadan sadece 31'inde (%31.6) ciddi mitral yetersizliğin, 2.ci dereceden mitral kapak yetersizliği olan 147 hastadan %32'sinin 2. dereceden kapak yetersizliğinin ve 1. dereceden yetersizliği olan 201 hastadan %53,7'sinde birinci dereceden kapak yetersizliğinin hala devam etmekte olduğu tespit edildi (Tablo 4.4.) (Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8.). Son değerlendirmede 53 hastanın verilerine ulaşılamamıştır. Ancak verilerine ulaşılan hastalardan 98'inde (%58.0) her iki kapak tutulumunun kaybolarak normale veya tek kapak yetersizliğinin devam etmekte olduğu saptandı. Geriye kalan 71 vakada ise (%42.0) her iki kapak yetersizliğinin birlikte devam etmekte olduğu tespit edildi. Teşhiste aortik kapak yetersizliği ikinci dereceden olan 5 olguya ulaşılamamıştır. Ancak 28 olguda (%58.3) 2. dereceden olan kapak yetersizliğinin kaybolduğu veya birinci dereceye düştüğü saptandı (Şekil 4.9). Birinci dereceden aortik kapak yetersizliği olan 55 hastanın verilerine ulaşılamamıştır ancak kayıtların alınmış olduğu 139 olgudan 90'ında (%64.7) bu süre içinde aortik kapak yetersizliğinin kaybolduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. 4. İzlemede mitral yetersizliği olan hastaların kapaktaki son durum

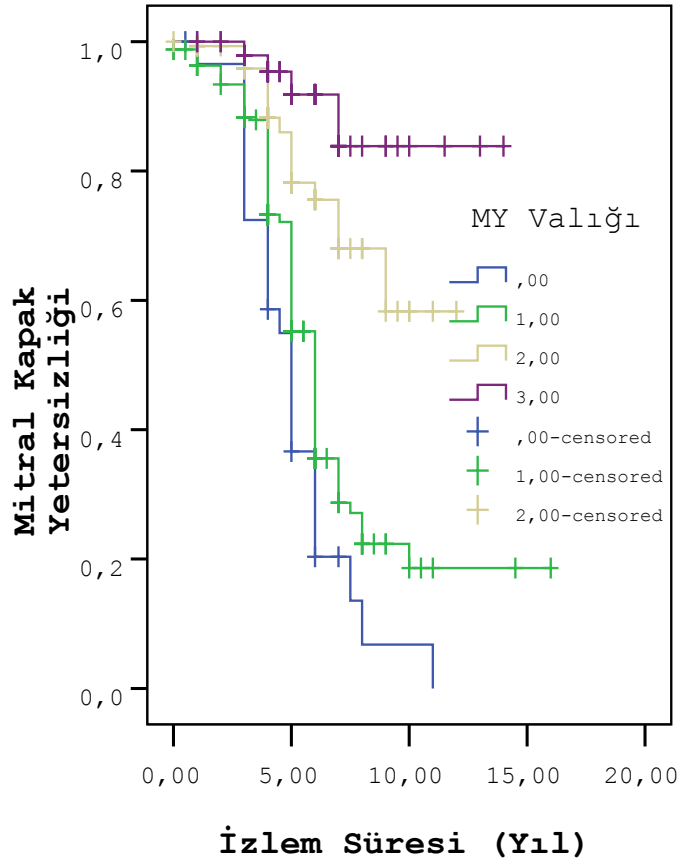
İlk Eko MY	Mitral Yetmezlik Son Eko							
	Yok		1.Derece		2. Derece		3. Derece	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	44	88	6	12	0	0	0	0
1.Derece	81	40,3	108	53,7	11	5,5	1	0,5
2.Derece	30	20,4	61	41,5	47	32	9	6,1
3.Derece	10	10,2	37	37,8	20	20,4	31	31,6



Şekil 4.6. Mitral kapak yetersizlik derecesinin zamanla durumu



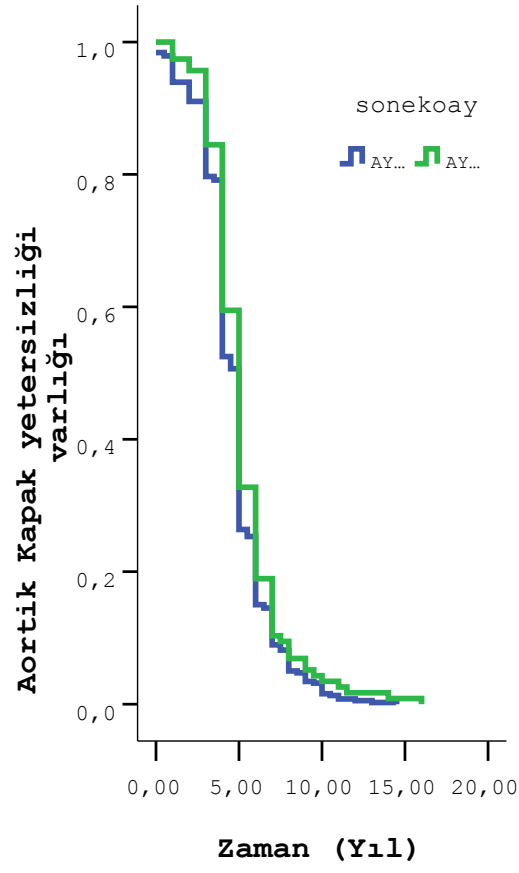
Şekil 4.7. Mitral kapak yetersizliğinin zamanla azalması



**Şekil 4.8. Mitral kapak yetersizliğinin izlem süresi içinde değişimi**

İzlem süresi içinde 9 hastanın enfektif endokardit şüphesi ile hastaneye yatırıldığı ve bu yatışlardan sadece iki hastada MRSE, bir hastada alpha streptokok, 1 hastada stentrophomonas enfektif endokarditi geçirmiş oldukları saptandı.

İzlemde ciddi mitral ve aortik kapak yetersizliği olan rekürrens sonrası kötüleşen bir hastaya mitral kapak anuloplasti sonrası mitral kapak replasmanı uygulandı. İzlemde fibroflutter gelişen ve antiaritmik tedaviye rağmen aritmisi devam eden hastanın aortik kapak yetersizliği azalarak devam etmektedir. Ayrıca iki hastaya ciddi mitral kapak yetersizliği ve dilate kardiyomiyopati gelişimi nedeniyle kapak replasmanı uygulanmış ve semptomsuz olarak enfektif endokardit profilaksisi ve sekonder profilaksi ile yaşamlarını devam ettirmektedirler.



**Şekil 4.9. Aortik kapak yetersizliğinin izlem süresi ile değişimi**

Ciddi mitral kapak stenozu gelişen bir olguya iki defa mitral kapağa erişkin kardiyoloji ile beraber balon valvüloplasti uygulanmış ancak inefektif olarak değerlendirilen işlemlerden sonra konseyde kapak replasmanı kararı alınmış ve hastanın izlemine devam edilmektedir.

## 5.TARTIŞMA

Her yıl dünyada ARA nedeniyle 10-20 milyon yeni ARA vakasının olduğu öngörülmektedir(156). Etyopatogeneizde sosyoekonomik faktörler sorumlu tutulması ile birlikte son yıllarda dünyadaki sosyoekonomik gelişmelere rağmen gelişmekte olan çeşitli ülkelerde hayatın ilk 50 yılında ölüme yol açan kalp hastalıkları arasında RKH'nın hala birinci sırada olduğu iddia edilmektedir (156). Ancak gelişmekte olan ülkelerdeki bu kadar karamsar duruma karşı gelişmiş olan ülkelerde özellikle son 25-30 yıl içinde gerek ilk atak ve reaktivasyonların oluşumunda belirgin bir azalma olduğu ifade edilmektedir (157). Hatta Kanada, Amerika ve Batı Avrupa'da son yapılan çalışmalarda insidansının 0,1- 2/100 000 olarak değiştiği gösterilmektedir (158). Bu durum hayat standartlarındaki yükselme ile birlikte üst solunum yolu enfeksiyonlarında (ÜSYE) penisilin tedavisinin yaygın olarak kullanılması, hastalığa erken dönemde tanı konulması ve tekrarlayan atakların önlenmesine dayandırılmaktadır (159). Ayrıca toplum bazlı ve sağlık sunucularının eğitilmesi ile insidansı ciddi olarak düşürülebileceği gösterilmesine rağmen (160), gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkeler ÜSYE'nin yeterli tedavi edilememesi, profilaksinin yeterince uygulanamaması ve halkın büyük çoğunluğunun primer sağlık hizmetlerinden yararlanamaması gibi nedenlerle ARA ve RKH için hala yüksek insidans ve prevalans değerleri ile karşılaşmaktadır (3). Bu gelişmekte olan ülkelere birisi ise ülkemiz olarak kabul edilmekte ve ülkemizde de ARA ve RKH'nın pediatrik yaş grubundaki hasta popülasyonunda sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalarda daha çok bölgesel yada yerel nitelikler taşıması, ekokardiyografik değerlendirmelerin yeterince yapılamamış olması nedeniyle kesin bir insidans değeri gösterilememiştir. Saraçlar ve arkadaşları (161) tarafından 1970'li yılların başında Etimesgut ve çevresinde yapılan bir çalışmada ARA insidansı 20/100 000 olarak saptanmıştır. Aynı bölgede aynı tarihlerde yapılan bir başka çalışmada ise 56.5/100 000 olarak belirlenmiştir (10). Bu çalışmanın devamında 15 yıl sonra aynı bölgede aynı araştırmacılar tarafından 36.7/100 000 olarak bulunmuştur (10).

Bizim retrospektif çalışmamızda ise hastaneye başvuran 9300 hasta dosyası saptandı. Bu hasta dosyasının sayısal olarak küçüklüğü hastanemizin taşınması ile birlikte dosyaların kaybolması, ailelere taşınma sürecinde dosyaların teslim edilmesi ve dosyaların otomasyon sistemine giriş aşamasında kaybolması ile birlikte şehirdeki

başka merkezlere yeni atanmış olan hekimlere epikriz yerine kardiyoloji poliklinik dosyalarının gönderilmesinden ve poliklinik başvuruları ile hastane başvuruları sırasında dosyaların aileler tarafından alınarak eve gönderilmesinde kaynaklanmış olabilir. Mevcut hasta dosyaları arasından ve dolayısı ile hastane başvurularından ise ARA tanısı alan hasta sıklığı ise %7.23 olarak saptandı. Bu oranın düşüklüğü artrit kliniği ile başvuran hastaların fizik tedavi klinikleri, özel poliklinikler ile genel polikliniklere başvurması, hastalık kliniğinin bilinmemesi nedeniyle önemsenmemesi, ağrı kesici anti-enflamatuvar ilaçlara artrit erken cevap vermesi ile birlikte oyun çağındaki çocuklarda fiziksel aktivitelere bağlanması ile birlikte ortopedi polikliniklerince hastaların izlenmesine bağlanabilir (151, 162-165).

Türkiye İstatistik Kurumu tarafından 2007-2014 arasındaki nüfus kayıtlarına göre yaklaşık 1089039 kişinin yaşadığı Karamanmaraş ilinde bu oran değerlendirildiğinde 5-19 yaş toplamı 319 344 kişinin yaşadığı bildirilmiştir (166). Bu nüfus oranına göre beklenen ortalama hasta sayısı daha fazla beklenirken bizim kayıtlarımızdaki hasta oranı oldukça düşük bulunmuştur. Bu oran hastanemizin tam teşekküllü bir referans hastanesi olarak halk tarafından kabul edilmemesi, tanı almış olan hastaların başka merkezlere yönelmiş olması, özel sağlık merkezlerinin çoğalması, artrit dışında sessiz kardit yakınması olan hastaların gözden kaçması, aile ve sağlık sunucularının hastalığı tanıyamaması ve bölgedeki coğrafik yapıdan dolayı uzak ilçe ve dağlık köylerin sağlık kurumuna gelmemesinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca merkezimizin arşiv ve dosyalama ünitelerinin yeterince fonksiyone olmamasından kaynaklanabilir. Bunlardan başka son verilere göre ilimizdeki eğitim ve öğretim faaliyetlerinin artmış olması, ilimizin ilk aile hekimliğine geçişte pilot bölge olarak kabul edilmesi, özel sağlık merkezlerinin sayısal ve kalitelerinin artmış olması, bölgedeki teşvik projeleri ile beraber endüstriyel kurumlarda çalışanların artması, ekonomik düzeydeki düzelmelerin etkisi, son yıllarda eğitim ve sağlık sektörüne ayrılmış olan bütçedeki artışların, kamu yatırımlarının artışının ve istihdam edilen kişilerin artışının etkisi ile azalmış olabilir (167). Her ne kadar bizim merkezimizde takipli hasta sayısı yetersiz gibi kabul edilse de komşu vilayetlerden olan Kayseri'den de yapılan bir değerlendirmede 14 yıllık dönemde 624 hastaneye başvuran ARA hastası değerlendirilmiştir. Benzer sosyoekonomik yapı taşıması nedeniyle bizim çalışmamıza benzemektedir (168). Aynı çalışmada orta Anadolu bölgesinde bulunan Kayseri'deki ARA insidansı 7.4/100,000 olarak değerlendirilmiştir. Kayseri'deki

oranın bizim merkezimizden daha yüksek olarak değerlendirilmesi merkezin 3. bir referans merkezi olarak halk tarafından kabul edilmesi, Kayseri ilinin yol ağında olması, yakın komşu illerden hastaların kabul edilmesi ve Kahramanmaraş ilinin Kayseriye yakın olan Göksun ve Elbistan gibi büyük ilçelerden hastaların bu merkeze gitmiş olmasından kaynaklanabilir. Benzer duruma ışık tutacak komşu illerimiz olan Gaziantep, Osmaniye, Adıyaman ve Sivas gibi illerden ise ARA insidansı ile ilgili literatür bilgisine ulaşamadık. Fakat Kayseri'ye yakın kabul edilen ve orta Anadolu'da bulunan Ankara'da yapılan bir farklı çalışmada 30 yıllık vakalar toplanarak 1115 kişilik bir retrospektif çalışma yapılmıştır (169). Buradaki olgu sayısındaki farklılık bu merkezin eski bir referans merkezi olması, kardioloji yan dalına sahip bireylerin bu merkezlerde istihdam edilmesi ile birlikte çevre iller ve uzak bölgelerden buraya ulaşımın kolaylığından dolayı hasta sevklerinin kolaylaşmasından, yeşilkartlı hastaların öncelikle bu merkeze başvurmak zorunluluğundan kaynaklanabilir. Ancak yine Ankara'da 6 yaş ile 17 yaş arası 4086 öğrencide yapılan taramada 3.7/1000 insidansın olduğu saptanmıştır (170). Bu bildirilen oran yaklaşık olarak bizim merkezimizin oranlarına benzemektedir. Ankara'da olmasına rağmen bu oranın diğer merkezlerden düşük olması yeşil kartlı hastaların direkt olarak bu merkeze başvuramamalarından kaynaklanabilir. Ülkemizde romatizmal kalp hastalığı oranları yüksek olmasına rağmen merkezlere ARA yakınmaları ile başvuran hasta sayısının az olmasının bir nedeni de sessiz kardit olarak kabul edilen tablonun yüksekliği olabilir. Sessiz kardit son yıllarda önemsenen ve vurgulanan bir durum olup sessiz karditin karditli olguların %28.2'sinde görüldüğü tespit edilmiştir (171). Yine ülkemizde başka bir çalışmada da olguların %31.3'sünde sessiz kardit saptanmıştır (172). Bizim çalışmamızda da 38 olguda (% 5.7) artrit bulguları olmayan, üfürümü saptanmayan ancak ekokardiyografik değerlendirmede kardit saptanan olgu tespit edilmiştir. Bunların büyük çoğunluğu Sydenham Koreli hastalardan oluşmaktaydı. Türkiye'den yapılan değerlendirmede 69 sydenham Koreli hastanın %28.9'unda sessiz kardit tespit edilmiştir (173). Fakat başka bir çalışmada ise sessiz karditli olguların oranı %28.2 olarak değerlendirilmiştir (171). Amerikan çalışmasında ise yaklaşık %38.5 oranında olduğu saptanmıştır (174). Endemik bölge olan Avustralya'da ise %27.5 olarak tespit edilmiştir (175). Bizim sessiz karditli olgu sayımızın az alması bu hastaların tanınmasındaki yetersizliklerden, hastalık ciddiyetinin önemsenmemesinden ve sevk edilme yetersizliklerinden kaynaklanmış olabilir.



Çalışmamızda olguların tüm olguların %92.7'sinde kardit saptanmıştır. Karditli olguların oranı Ankara çalışmasında %66 olarak saptanmıştır (171). Ankara'da yapılan başka bir çalışmada ise 118 ARA'lı hastada sadece karditli hasta oranı %25 olarak değerlendirilmiştir (176). Yine aynı şehirde yapılan çalışmada olguların %25.8'inde kardit saptanmıştır (177). Merkezimize komşu il olan Kayseri'de kardit oranı %64.7 olarak tespit edilmiştir (169). Konya'da ise olguların %60.9'unda kardit saptanmıştır(178). Bizim çalışmamızda olguların %22.9' unda artrit ile beraber kardit geliştiği tespit edildi. Ozer S ve arkadaşlarının (176) çalışmasında ise bu oran %28 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda karditli olguların artmış olması artritli olguların diğer meslek branşları tarafından muayene edildikten sonra bu hastaların merkezimize yönlendirilmiş olması, yakın akraba evliliğinin bölgemizde yüksek olması, ulaşım imkanlarının kısıtlılığı nedeniyle başka merkezlere başvuramayan olguların merkezimize yönlendirilmiş olmasına bağlanabilir.

Olgularımızın 32'sinde (%4.8) kardit ve kore birlikteliği saptanmıştır. Kore'li olguların bütününde ise kardit mevcuttu. Hatta kore'li olguların %43.8'inde aortik ve mitral kapak yetersizliklerinin birlikte görüldüğü tespit edildi. Literatürde Sydenham Kore'li 69 hastanın izleminde olguların %71'inde kardit saptanırken %28.9'unda ise sessiz kardit tespit edilmiştir (173). Hatta koreli olguların %37.9 gibi büyük bir kısmında tekrarlayıcı ataklar saptanmış olmasına karşın (179), bizim çalışmamızda Koreli olgularda nüks tespit edilmemiş, bir ailede iki kardeşte de birer yıl arayla kore tespit edilmişti. Kore'li olgu sayımızın düşük olması merkezimizde başlangıçta nöroloji uzmanı olmadığından dolayı bu hastaların dışarıdaki nöroloji uzmanlarına yönelmesinden kaynaklanabilir.

ARA'li olgularımızın %0,9'inde ise artrit ve kore ile birlikte kardit geliştiği saptandı. Benzer olarak Ankara'dan yapılan değerlendirmede olguların %14'ünde benzer etkilenmeler saptanmıştır (176). Bizim olgularımızdaki bu oran düşüklüğü sosyoekonomik değişkenlerle birlikte başvuran olguların kliniğimize geç başvurmamasından kaynaklanabilir

ARA'li olgularımızın %28.4'ünün sadece artrit ile başvurdukları tespit edildi. Komşu illerden olan Kayseri'de ise 624 olgunun %35'inde izole artrit saptanmıştır (168). Ankara'da ise olguların %59.1'inde artrit saptanmıştır (169). Bizim merkezimizdeki artritli olgu sayısının düşük olması artritli olgulara antienflamatuvar ilaç verilmiş olmasına, bu hastaların ortopedi, fizik tedavi gibi diğer branş hekimleri

tarafından tedavi edilmiş olmalarına, aileler tarafından önemsenmemesine, erkek çocukların fiziksel aktivitelerine sekonder travma gelişimine bağlanmış olabilir.

Bizim çalışmamızda major Jones kriteri olarak kabul edilen erytema marginatum ve subkutan nodul sıklığında ciddi bir oran saptanmadı. Bu oran düşüklüğü olgularımızın erken dönemde kliniğimize başvuru süresinin uzamasına, uygulanan anti-enflamatuvar ilaçlardan sonra başvuruların görülmesine, döküntülerin ateşli dönemde görülmesi, allerjik reaksiyonları andırması ve klinik deneyim yetersizliğinden kaynaklanabilir.

Major Jones kriterlerindeki sıklık merkezlere göre de değişmektedir. Bizim çalışmamızda da karditli olgu sayısı yüksektir. Bu oranın yüksekliği artrit ve koreli olguların başka birimlerce tedavi edilmesi ile birlikte sevk edilmiş olguların seçilmiş olmasından da kaynaklanabilir. Bununla ilişkili olarak ülkemizde yapılan bir değerlendirmede kardiyoloji üniteleri olan merkezlerde yapılan çalışmalarda, majör bulgulardan en sık kardit görülme oranı yüksekken, genel pediatri servislerinde ise yapılan çalışmalarda en sık majör klinik bulgunun artrit olduğu saptanmıştır (180).

Çalışmamızda ARA'lı hastaların ortalama başvuru yaşlarının  $10,57 \pm 2,92$  yıl olduğu en genç hastanın 3 yaş, en büyük hastanın ise 17 yaşında başvurduğu tespit edildi. Bu oran literatürdeki ile uyumlu olup ARA insidansının %90 oranında 5 ile 15 yaş arasında olduğu kabul edilmektedir (181). Bu oran okul dönemi, sosyal aktivitelere katılım ile birlikte streptokok enfeksiyonlarının en sık gözlemlendiği yaş grubuna uymaktadır (122).

ARA'nın erkek ve kızlarda görülme sıklığı arasında belirgin farklılık olmadığı kabul edilmekle birlikte kore'nin kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (182). Bizim çalışmamızda da ARA'lı olgularda cinsiyet farklılığı saptanmamıştır. Ancak literatürdeki gibi koreli olguların 16'sı erkeklerden, 27 ise kızlardan oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda minör bulgulardan en sık görüleni % 94,3 ile akut faz reaktanlarındaki artışı. İkinci sıklıkta % 41,5 ile ateş yer almaktaydı. EKG' de PR uzaması ve artralji onları takip etmiştir. Literatürde akut faz reaktanlarında artış % 50- % 90 arasında olup, genellikle en sık minör bulgu olarak bildirilmiştir, çalışmamızda bu verilerle uyumludur (28, 124). ARA'lı olgularda önemli bir sorun ise elektriksel diskordans olarak kabul edilmektedir. Erken dönemdeki PR uzamasını ve 2. derece kalp bloklarını (183) takiben bu olgularda QT dispersiyonu (184), kalp hızı variabilite değişkenlikleri (183) tespit edilmiştir. Bizim izlememizde akut dönemde ciddi iletim

problemi ile karşılaşmasak da bir hastada tekrarlayan ataklar sonrası izlemde ciddi atriyal fibroflutter tablosu ile karşılaşıldı. Hastanın mitral kapak annuloplasti ve mitral kapak replasmanlarına rağmen ilaca dirençli fibroflutter ile izlemine devam edilmektedir.

Geçirilmiş streptokok infeksiyonunu destekleyen bulgulardan ASO yüksekliği %80-%85 oranında, pozitif boğaz kültürü %10- 20 arasında bildirilmektedir (70, 185). Bizim çalışmamızda ASO yüksekliği olguların % 98,3'ünde 250 Todd I üzerinde saptanmış olup literatür verileriyle uyumludur. Ayrıca hastalarımızın oldukça düşük bir kısmında (% 1,7) akut dönem boğaz kültüründe üreme saptanmıştır. Bu veri literatür verilerine göre düşüktür. Pozitif kültürün azlığı, bu grupta enfeksiyonun başlangıcı ile latent peryod arasındaki sürede, kişinin defansif mekanizmaları ile organizmanın eliminasyonu ve hastaların hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanmalarına bağlıdır. Ayrıca başvuru anında hastaların sevkten önce primer profilaksiye almış olmalarından da kaynaklanabilir Geçirilmiş kızıl öyküsü sonrası ARA literatürde %2-4 oranında belirtilmiştir (26). Ancak bizim değerlendirmemizde geçirilmiş kızıl öykülü saptanmadı.

Hastalarımızda ESR yüksekliği görülme oranı % 83,4 ve CRP yüksekliği görülme oranı % 90.2 olarak tespit edildi. ESR ve CRP oranları literatürde de yapılan çalışmalarda da %75-94 arasında yüksek oranda olduğu bildirilmiştir ( 118, 186). Fakat çalışmada dikkati çeken bir durum karditli hastalarda ortalama ESR düzeyi; 66,9 mmHg iken, karditi olmayıp majör bulgulardan sadece artriti olan olgularda ise 77,8 mmHg olarak saptanmıştır. Bu bulgu artriteli olguların diğer gruplardan eksudatif faz kabul edilen daha erken dönemde semptom vermesinden kaynaklanabilir.

Hastalık gelişiminde akrabalık gelişiminin risk faktörü olmadığı gözlemlendi. Ancak bu yetersiz sorgulama, ailelerin hastalığı gizlemeye çalışması veya bölgemizde de sık görülen ailevi akdeniz ateşi (FMF), JIA gibi hastalıkları ARA ile karıştırmalarından kaynaklanabilir.

Karditli olguların ağırlık derecesine göre yapılan değerlendirmede olguların %44.3'ünde hafif kardit, % 47.3'ünde orta ve yaklaşık % 1,1'inde ağır kardit geliştiği saptanmıştır. Literatürde veriler benzer olup hastalarda en sık görülen erken bulgu hafif kardit gelişimidir (76, 187). Bu olguların erken başvurmaya, reaktif olan olguların erken dönemde saptanmamasına bağlanabilir. Ayrıca hastaların % 7,3'ünde hiçbir endokardit ve miyokardit bulgusu saptanmamıştır. Bu başvuru veya sevk

süresinin uzunluğuna, artritli olguların varlığına bağlanabilir. Kapak lezyonu olanlarda en sık (% 56,1'inde) MY görülürken, ikinci sıklıkla (% 33,9'unda) MY ile AY birlikteliği, üçüncü sıklıkta ise sadece (% 2,7'sinde ) AY varlığı tespit edilmiştir. Literatürde olduğu gibi bizim olgularımızda da en sık tutulan kapak mitral kapak olarak değerlendirilmiştir (188,189). Ayrıca literatürde de tek başına MY karditli ARA hastaların %50-85 oranında, izole AY %13-17 oranında, AY ile MY birlikteliği olguların %25-40 oranında bildirilmektedir (188,190,191). AY varlığının hastalarımızdaki düşüklüğü başvuru süresinden etkilenmiş olabilir. Ayrıca perikardiyal efüzyon varlığı da oldukça düşük oranda saptandı. Bu düşüklük eksudatif safhasında hastaların başvuru sayısının azlığından, kullanılmış olan iltihap giderici ilaçlardan kaynaklanabilir.

Hastaların tanı anından verilerin en son kontrole geldikleri döneme kadar olan sürede ortalama  $4.67 \pm 2.04$  yıl izlendiği saptandı. Son kontroldeki verilere göre hastaların % 34'ünde (212 hastada) hafif derecede, % 12,5'inde (78 hastada) orta derecede, % 6,5'inde (41 hastada) ağır derecede MY devam etmiş olduğu ve ilk verilere göre daha önce MY saptanmış hastaların % 19,4'ünde (121 hastada) ise MY'nin tamamen düzeldiği tespit edildi. Bu da literatürdeki başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyip ortadan kaybolması ile uyumlu bulunmaktadır (192). Hatta Meira ve arkadaşları (83) hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay-7 yıllık izlem süreci içinde % 61 oranında gerileme saptamışlardır. Ancak verilerine ulaşılan hastalardan yapılan değerlendirmede her iki kapak tutulumu olan 98 hastada her iki kapak tutulumunun kaybolarak normale veya tek kapak yetersizliğinin devam etmekte olduğu saptandı. Ayrıca geriye kalan küçük bir grup hastada ise (71 vakada) her iki kapak yetersizliğinin birlikte devam etmekte olduğu tespit edildi. Teşhiste aortik kapak yetersizliği ikinci dereceden olan 5 olguya ulaşılamamıştır. Ancak 28 olguda (%58.3) 2. dereceden olan kapak yetersizliğinin kaybolduğu veya birinci dereceye düştüğü saptandı. Birinci dereceden aortik kapak yetersizliği olan 55 hastanın verilerine ulaşılamamıştır ancak kayıtların alınmış olduğu 139 olgudan 90'ında (%64.7) bu süre içinde aortik kapak yetersizliğinin kaybolduğu tespit edilmiştir. Ankara'dan yapılan çalışmada da 103 kişide karditi saptanan 156 hastanın değerlendirilmesinde 1 yıllık sureden uzun zamanda karditi olan olguların %18.5'unda tamamıyla düzelirken, %45'inde ise düzelme olduğu saptanmıştır (171). Prognoz yönünden sol ventrikül büyüklüğü, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonu ile beraber kapak etkilenme derecesinin önemli olduğu bilinmektedir (193). Bu düzelmede

uygulanan sekonder proflaksi ve enfektif endokardit proflaksisinin de rolü oldukça büyüktür. Bizim çalışmamızda da izlem süresi içinde 9 hastanın enfektif endokardit şüphesi ile hastaneye yatırıldığı ve bu yatışlardan sadece iki hastada MRSE, bir hastada alpha streptokok, bir hastada stenotrophomonas enfektif endokarditi geçirmiş oldukları saptandı. Bu hastaların klinik durumlarının daha da kötüleştiği, antikonjestif desteğe ihtiyaçlarının artmış olduğu tespit edildi.

Her ne kadar hastaların klinik izlemlerinde özellikle kapak yetersizliklerinin düzelme de oldukları bilinse de rekürrensler ve enfektif endokarditler prognoza katkısı büyüktür. Bizim izlemimizde de 19 hastanın (%2.8) rekürrens gösterdiği saptandı. Rekürrens gösteren olgular proflaksiye dikkat etmeyen ve ailesini kandıran özellikle adolesan erkeklerden oluşmaktaydı. Doktor kontrolüne gitmeyi redeten ve proflaksiyi kabul etmeyen hastalardan gelişen ciddi kapak yetersizlikleri ve miyokardite sekonder oluşan kalp yetersizliklerinden dolayı 3 olguya adölozen dönemde 2 olguya mitral, 1 olguya aortik kapak replasmanı uygulanmak zorunda kalındı. Ciddi mitral kapak stenozu gelişen bir olguya iki defa mitral kapağa erişkin kardiyoloji ile beraber balon valvüloplasti uygulanmış ancak inefektif olarak değerlendirilen işlemlerden sonra konseyde kapak replasmanı kararı alınarak hastanın izlemine devam edilmektedir.

Hastaların izleminde kullanılan bir parametre proBNP'dir ve eski hastalarda tarama yapılamamış ancak son yıllarda başvuran hastalardan rutin olarak proBNP değeri incelemeye alınmıştır (194,195). Son yıllarda izlemde olan ve karditi saptanan olguların ProBNP değerleri  $769.58 \pm 176.52$  olarak değerlendirilmiştir. ProBNP ile tutulum yaşı arasında negatif ilişki, ASO değeri ile pozitif ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ). Buna karşın ProBNP ile enflamasyon göstergeleri olan CRP ve ESR hızı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Hastanemizde takip edilen hafif karditli olgulara 4 hafta yatak istirahati verilmiş, 4 hafta boyunca da aşırı aktivite kısıtlanmıştır. Artriti olan hastaların hepsine aspirin başlanmıştır, orta ve ya ağır karditi olan ve kortikosteroid kullanılan olgulara da, rebound fenomenini önlemek amacıyla da tedavinin azaltılma döneminde aspirin verilmiştir. Hafif karditi olan hastalara da aspirin tedavisi verilmiştir. Ağır karditi olan hastalara prednisolon oral olarak 2 mg/kg/gün 4 dozda başlanmıştır (196). Kore kliniğine sahip hastalara başlangıçta haloperidol tedavisi başlanmış ancak izlemde son hastaların hepsine valproik asit tedavisi uygulanmıştır (197).

Son yıllarda sosyoekonomik durumdaki iyileşmelere, eğitim imkan ve metodlarının iyileşmesine rağmen ARA sıklığı dünyada (198) ve Türkiye endemik olarak devam etmektedir (73). Bizim bölgemiz de bu endeminin devam ettiği bölgede yer almaktadır. Bu endeminin devam etmesinde her ne kadar primer koruyucu önlemler arttırılmış olsa da; bölgemizin sosyoekonomik, sosyocoğrafik yapıları, köyden kente gözlerin artması, sağlık eğitiminin ilk ve ortaöğretim kurumlarında yaygınlaştırılmaması, sevk zincirindeki yetersizlikler, romatolojik hastalığı olan çocukların ortopedi, fizik tedavi ünitelerinde tutulmuş olması, ailelerin çocuklarının sağlık bulgularını önemsemesi, proflekside uygulanan antibiyotiklerin uygulama aşamasındaki ağrıdan dolayı çocukların profalaksiden kaçınmalarına (199) profleksinin kısa süre ile sınırlandırılmasından kaynaklanmaktadır.

Bu çalışma ile bu hastaların izlemlerinin komplike olmasından dolayı kardiyolojik merkezlerince takipte tutulması gerektiği, bu hastaların romatizmal kalp hastalığı gelişme riskinin yüksek olmasından dolayı yakın takip edilmelerinin gerektiği, primer ve sekonder profleksisinin önemli olduğu ve endeminin devam ettiği anlaşılmıştır. Ayrıca bu çalışma süresince bölgemize savaş nedeniyle göç etmek zorunda bırakılarak çadır ve tek hanelerde birkaç ailenin yaşamak zorunda bırakılan toplumun daha yüksek bir riskte olduğu gözlemlenmiş ve onların da ARA taramasından geçirilmesi gerektiği farkedilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma ile Ocak 2010 ile Ocak 2015 tarihleri arasında KSU Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardioloji Polikliniğine başvurarak dosyası bulundurulmuş 9300 hasta kaydı incelenmiş ve 672 hatanın akut romatizmal ateş tanısı aldığı saptanmıştır ve tüm hastane başvurularının %7.23'ünün ARA olduğu saptanmıştır. Bu oranın gelişmiş ülkelerden ve veri olmasa da ülkemizin çeşitli yerlerinden daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Bu yükseklikte;
  - a. Merkezimizin uzun süre tek kardioloji merkezi olarak ilde bulunması
  - b. Bölgemizin sosyoekonomik yapısı ve sosyocoğrafik konumu
  - c. Hastalığın yeterince tanınmaması'dan kaynaklanmış olabilir
2. Bizim verilerimizde nüfus kayıtlarına göre Kahramanmaraş ilinde Türkiye için tahmin edilen değerden daha az vaka ile karşılaşmıştır. Bu oran düşüklüğü;
  - a. Kayıtlarımızın yeterince korunamaması
  - b. Arşivleme hataları
  - c. Sevk zincirinin uygun kullanılmamasına
  - d. Yeni açılan merkezlere hastaların dosyalarının gönderilmiş olması veya ailelere arşiv yetersizliği nedeniyle dosyaların teslim edilmesinden kaynaklanabilir
3. Hastaların ortalama yaşları 10,57±2,92 yıl olarak değerlendirilmiştir. Bu da literatürden farklı bulunmamıştır. Cinsiyet yönünden farklılık saptanmadı. Ayrıca akrabalık ile ilişki gösterilemedi
4. ARA tanısı konulan olguların;
  - a. % 92,7'ünde yalnızca kardit
  - b. %28,4'ünde yalnızca artrit
  - c. %6,4'ünde yalnızca Sydenham kore.
  - d. %22,9'sinde kardit ile birlikte artrit
  - e. %4,8'inde kardit ile birlikte Sydenham kore
  - f. %0,9'inde kardit, artrit ve kore birlikteliği

Bu oranların literatür bilgilerine uygun olduğu saptandı.

5. İzlenen hastalardan %10'unda mitral kapak tutulumu saptanmazken, mitral kapak yetersizliği olan olguların
  - a. %41.1'inde birinci dereceden

- b. %30.4'ünde ikinci dereceden
  - c. %18,5 oranında ise 3.cü dereceden olduğu tespit edildi.
6. Karditli olgulardaki mitral kapak yetersizliği olan olguların %33,9'unda aortik kapak yetersizliğinin de eşlik etmiş olduğu saptandı.
7. Aortik kapak tutulumu olan hastaların
- a. %28.9'unda birinci dereceden
  - b. %7,9'unda ise ikinci dereceden aortik kapak yetersizliği saptandı. Kayıtlardan akut dönemde 3. Derece ve üzerinde kapak yetersizliği olan hasta tespit edilmedi.
8. Her iki kapak tutulumu olanlarda (aort ve mitral) Kore sıklığının anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ).
9. İzlemde 32 hastada kore ile birlikte kardit varlığı saptandı. Bu hastaların yaş ortalamasının  $10.90\pm 2.4$  yıl olduğu tespit edildi. Bu hastaların %65.6'sını kızların oluşturduğu saptandı. Ayrıca %43.8'inde aortik ve mitral kapak yetersizliklerinin birlikte görüldüğü tespit edildi ancak izlemde hiç nüks eden kore olgusunun olmadığı gözlemlendi
- a. Ailelerin hastalığı önemseyerek profilaksiye uyum göstermelerinden kaynaklanabilir
10. Toplamda 19 olguda rekkürrens olduğu ve rekürrens gözlemlenen hastaların %57.9'unun kız çocuklarında gerçekleştiği tespit edildi. Ayrıca bu hastaların %79.9'unda hem aortik hem de mitral kapağın etkilenmiş olduğu saptandı. Nüks saptanan hastalardan 12'sinin artrit ve kardit tanısı ile, 2'sinin ise artrit, kardit ve kore tanısı ile izlenmiş olan hastalardan oluştuğu saptandı.
- a. Profilaksinin ailelere kabul ettirilmesine yönelik tedbirlerin alınması
  - b. Eğitimin artırılması
  - c. Çeşitli ağrı azaltıcı manevraların kullanılması
  - d. Daha az ağrı oluşturan ilaçların ülkemize getirilmesinin sağlanması gerekmektedir
11. Hastaların yaklaşık 5 yıllık izlem süresi içinde olguların %64.9'unda kardit bulgularının hala devam etmekte olduğu gözlemlendi.
- a. Üçüncü dereceden mitral kapak yetersizliği olan 98 hastadan sadece 31'inde (%31.6) ciddi mitral yetersizliğin
  - b. İkinci dereceden mitral kapak yetersizliği olan 147 hastadan %32'sinin 2. dereceden kapak yetersizliğinin



- c. Birinci dereceden mitral yetersizliği olan 201 hastadan %53,7'sinde birinci dereceden kapak yetersizliğinin

12. Son değerlendirmede verilerine ulaşılan hastalardan;

- a. 98'inde (%58.0) her iki kapak tutulumunun kaybolarak normale veya tek kapak yetersizliğinin devam etmekte olduğu saptandı.
- b. 71 vakada ise (%42.0) her iki kapak yetersizliğinin birlikte devam etmekte olduğu tespit edildi.

13. Teşhiste aortik kapak yetersizliği olan olgulardan

- a. İkinci dereceden 28 olguda (%58.3) 2. dereceden olan kapak yetersizliğinin kaybolduğu veya birinci dereceye düştüğu saptandı.
- b. Birinci dereceden aortik kapak yetersizliği olan 139 olgudan 90'ında (%64.7) bu süre içinde aortik kapak yetersizliğinin kaybolduğu tespit edilmiştir.

14. İzlem süresi içinde 9 hastanın enfektif endokardit tanısı aldığı ve iki hastada MRSE, bir hastada alpha streptokok, 1 hastada stentrophomonas enfektif endokarditi geğerirmiş oldukları saptandı.

- a. Bu hastaların yüksek enfektif endokardit riski devam etmektedir. Buna yönelik tedavilerin uygulanması önerilir

15. İzlemede 4 hastaya kapak replasmanı ve invazif girişimi uygulanmak zorunda kalınmıştır. Bu hastaların erken tanısı ve tedavileri erken dönemde oluşacak kalp romatizma gelişimini engellemeye katkıda bulunulacaktır

16. Bu alışma ile bölgemizde ARA endemisinin devam ettiği anlaşılmıştır. Ayrıca bu çalışma süresince bölgemize savaş nedeniyle göç etmek zorunda bırakılarak çadır ve tek hanelerde birkaç ailenin yaşamak zorunda bırakıldığı toplumun daha yüksek bir riske sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada sığınmacıların verileri kullanılmasa da bu toplumun ARA taramasından geçirilmesi gerektiği farkedilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Tuncer C, Soylu H, Eroğlu C et al. Akut Romatizmal Ateşin Epidemiyolojisi ve Etyopatogenezi. T Klin Tıp Bilimleri 1995; 15: 130-133.
- 2- Amigo MC, Lavin M, Reyes PA. Acute rheumatic fever. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19: 333-350
- 3- Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention and control. European Heart Journal 1993; 14: 122-128.
- 4- Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever. Still a challenge. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23: 545-568.
- 5- Stoll BJ, Kliegman RM. Rheumatic fever: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2004: 874-879
- 6- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Valvular Heart Disease. Robbins Basic Pathology (6th edition), Saunders, ed. Çevikbaş U. 2000; 321-325.
- 7- Özcan R. Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı, Kalp Hastalıkları İstanbul 1983:601-619
- 8- Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in Indigenous Australian children. J Paediatr Child Health 2010; 46: 527-533
- 9- Lennon D. Rheumatic fever, a preventable disease, The New Zealand experience. In: Martin DR, Tagg JR, eds. Streptococci and streptococcal diseases: entering the new millennium. Porirua: Institute of Environmental Science and Research 2000; 503-512.
- 10- Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. Çocuk Sağ Hast Derg 1987; 2: 76-80.

- 11- Adnan S Dajani, Elia Ayoub, Fredrick Z, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 1992; 268:2069.
- 12- Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? Epidemiol Infect 2000; 124: 239-244.
- 13- Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: The Science and practice of Pediatric Cardiology. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 1691-1624.
- 14- Akalın F, Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. Türk Pediatri Arşivi 2007; 85-93.
- 15- Pirinçioğlu AG, Alyan Ö, Kanğın M, et al. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumunun araştırılması. Arch Turk Soc Cardiol 2012; 40: 427-435.
- 16- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005; 5: 685.
- 17- Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. Circulation 2013; 128: 492-501.
- 18- Seckeler MD, Barton LL, Brownstein R. The persistent challenge of rheumatic fever in the Northern Mariana Islands. Int J Infect Dis 2010; 14: 226.
- 19- Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart 2008; 94: 1534-1540.
- 20- Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, et al. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. Pediatrics 2007; 120: 503-508.

- 21- Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones memorial lecture. *Circulation* 1985; 72: 1155-1162.
- 22- Nizet V, Arnold JC. *Streptococcus pyogenes* (Group A Streptococcus). Principles and practices of pediatric infectious diseases, 4th Edition, Philadelphia 2012; 118: 698-707
- 23- Öngen B. A Grubu Streptokok İnfeksiyonlarında Bakteriyolojik Tanı. *Ankem Derg* 2004; 18: 45-50.
- 24- 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.
- 25- Martin DR, Voss LM, Walker SJ, Lennon D. Acute rheumatic fever in Auckland, New Zealand: spectrum of associated group A streptococci different from expected. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 264–269
- 26- Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 806-814.
- 27- Denny FW. A 45 year perspective on the streptococcus and rheumatic fever: Edward HK Lecture in infectious disease history. *Clin Inf Dis* 1994; 19: 1110-1122
- 28- Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 306-310
- 29- Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, et al. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. *Infect Immun* 2001; 69: 4072-4078
- 30- Guilherme L, Faé KC, Oshiro SE et al. T cell response in rheumatic fever: crossreactivity between streptococcal M protein peptides and heart tissue proteins. *Curr Protein Pept Sci* 2007; 8: 39-44
- 31- Daie JB, and Beachey EH. Multiple heart cross- reactive epitopes of streptococcal M-proteins. *J, Exp, Med* 1985; 161: 113
- 32- Baykal Y. Akut Eklem Romatizmasının Patogenezinde Yeni Görüşler. *T Klin J Med Sci* 1998; 18: 223-231
- 33- Goldman L, Ausiello D. Romatizmal ateş. Serhat Ünal Ed *Cecil textbook of medicine*, 22 th edition. 2006; 1788-1794.

- 34- Khana AK, Buskirk DR, Williams RC et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as designed by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710-1716.
- 35- Kudat H, Telci G, Sozen AB. The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. *Int J Immunog* 2006; 33: 41-44.
- 36- Kumar V, Anand IS, Ganguly NK. Action of oxygen free radical scavengers and inhibitors on the chemiluminescence response of monocytes and neutrophils in rheumatic fever *Cardioscience* 1993; 4: 171-175.
- 37- Guilherme I, Weidbah W, Kiss MH et al. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in Brazil population. *Circulation* 1991; 83: 1995- 1998.
- 38- Emmannouilides GC: Moss and Adams, *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Fifth edition, Maryland: 2001.
- 39- Asay A, Giles R, Veasy LG, et al. Acute rheumatic fever-Utah. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1987; 36; 108-110.
- 40- Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S, et al: Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 49-52
- 41- Hallıoğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 117-120.
- 42- Cunningham MW, McCormack JM, Fenderson PG, et al. Human and murine antibodies cross-reactive with streptococcal M protein and myosin recognize the sequence GLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein. *J Immunol* 1989; 143: 2677-2683.
- 43- Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest* 2000; 106: 217-224.
- 44- Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 2003; 9: 914-920

- 45- Wannamaker LW. Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. *N Engl J Med* 1970; 282: 23–31.
- 46- Faé KC, da Silva DD, Oshiro SE, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol* 2006; 176: 56-62.
- 47- Nasonov EL, Samsonov MI, Tilz GP et al. Activation of cellular immunity in acute rheumatic fever: clinical and pathogenetic significance. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1996; 11: 41-44
- 48- Samsonoy MY, Tilz GP, Pisklakov VP. Serum soluble receptors for TNF and IL-2 and neopterin in ARF. *Clin Immunol-Immunopathol* 1995; 74: 31-44.
- 49- Yeğın O, Coşkun M, Ertuğ H. Cytokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 25-29.
- 50- Aksu G, Bayram N, Ulger Z et al. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF- $\beta$ 1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun* 2005; 25: 141-149.
- 51- Kumar V, Ganguluy NK, Anand IS. Release of free oxygen radicals by macrophage and neutrophils in patients with ARF. *Eur Heart J* 1991; 12: 163-165.
- 52- Narin N, Kütükçüler N, Özyürek R et al. Lymphocyte subsets and plasma IL-1 alpha, IL-2, and TNF-alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77: 172-176.
- 53- Mohan KC, Wahi PL, Anand IS, Ganguly NK. Increase in activated T cells and reduction in suppressor/cytotoxic T cells in acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease: a longitudinal study. *J Infect Dis* 1993; 167: 979-983
- 54- Bhatnagar A, Grover A, Ganguly NK. Superantigen-induced T cell responses in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease patients. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 100–106
- 55- Stolerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol-Immunopathol* 1991; 61: 131-142

- 56- Eichbaum QG, Beatty DW, Parker MI. Identification of cardiac autoantigens in human heart DNA libraries using acute rheumatic fever sera. *J Autoimmun* 1994; 7: 243-261.
- 57- Prehen S, Herrington C, Nickel V. Antibodies against proteins of streptococcal hyaluronate syntase. *J Anat* 1995; 187: 271-277
- 58- Kuschner M, Ferrer MI, Harvey RM, VVylie RH. Rheumatic carditis in surgically removed appendages. *Am Heart J* 1952; 43: 286
- 59- Andy JJ, Soo ro RM. The changing incidence of juvenile mitral stenosis and natural history of rheumatic mitral valvulitis in Al Baha, Saudi Arabia. *Ann Trop Pediatr* 2001; 21: 105-109.
- 60- Shivakumarswamy U, Sinhasan S, MacCallum plaque of the heart, *Heart Views*. 2010; 11: 71-73
- 61- Semizel E. Akut Romatizmal Ateş – Derleme. *Güncel Pediatri Dergisi* 2005; 3: 2-7
- 62- Ralph A, Jacups S, McGough K et al. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high-incidence population. *Heart Lung and Circulation* 2006; 15: 113–118
- 63- Gylmn LE. Pathology, pathogenesis, and aetiology of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic disease* 1972; 31: 412–420.
- 64- Kotby AA, El Badawy N, El Sokkary S, et al. Antineuronal antibodies in rheumatic chorea. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 836-839.
- 65- Grishman E, Cohen S, Salomon MD, Churg J. Renal lesions in acute rheumatic fever. *Am J Pathol* 1967; 51: 1045–1061.
- 66- Gibney R, Reineck HJ, Bannayan GA, Stein JH. Renal lesions in acute rheumatic fever. *Ann Intern Med* 1981; 94: 322–326.
- 67- Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ et al 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: 2069-2073

- 68-** Shulman ST et al. Committee on rheumatic fever and bacterial endocarditis of the American Heart Association. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1984; 69: 203–208
- 69-** Ferrieri P, Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002; 106: 2521-2523.
- 70-** Anita K.M. Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics*. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company. 18 th edition. Philadelphia 2007: 1140-1145.
- 71-** Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 743-746.
- 72-** Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000; 320: 362-365.
- 73-** Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006; 112: 91-98.
- 74-** Van Bommel JM, Delgado V, Holman ER, et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60; 987-993.
- 75-** Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *J Pediatr Sci* 2008; 4: 107- 113.
- 76-** Todd JK. Rheumatic Fever. In *The Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman RE Kliegman RM, Jenson HB eds. W.B. Saunders Company, 16th ed, Philadelphia, London/ Toronto/Montreal / Sydney / Tokyo. 2000: 806-810.
- 77-** Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999; 100: 1576-1581.
- 78-** Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3584-3591.



- 79- Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med* 1994; 120: 177-183.
- 80- Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 514-516.
- 81- Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20: 924-926.
- 82- Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 100 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 836-843.
- 83- Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91: 1019-1022.
- 84- Ramachandran S, Shrivastava S, Vijayakumar M et al. Echocardiographic Evaluation of Patients With Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Carditis. *Circulation* 1996; 94: 73-82
- 85- Vassallo L. Insidious rheumatic carditis and athletic activities. *Postgrad Med J* 1969; 45: 738-740
- 86- Otto CM, Bonow RO. Valvular heart disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th edition. Philadelphia, PA; Elsevier Saunders: 2008; 1625-1693
- 87- Bayram E, Kocatürk H, Yücel O et al. The role of adrenomedullin and brain natriuretic peptide levels in acute rheumatic fever in adults. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 99: 188-191.
- 88- Hutchison SJ. Acute rheumatic fever. *J Infection* 1998; 36: 249-253
- 89- Feinstein AR, Mossa R. Prognostic significance of valvular involvement in acute rheumatic fever. *N Eng J Med* 1959; 260: 1001-1007.
- 90- Goyle KK, Walling AD. Diagnosing pericarditis. *Am Fam Physician*. 2002; 66: 1695-1702.

- 91- Rocha Araújo FD, Brandão KN, Araújo FA, et al. Cardiac tamponade as a rare form of presentation of rheumatic carditis. *Am Heart Hosp J* 2010; 8: 55-57.
- 92- Unal N, Kosecik M, Saylam GS et al. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005; 103: 217-218.
- 93- Folger GM, Hajar R, Robida A, Hagar HA. Occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis: colour flow Doppler identification. *Br Heart J* 1992; 6: 434-438.
- 94- Çelebi A, Batmaz G, Ahunbay G et al. Romatizmal Ateşte Subklinik Kapak Tutulumu: İzole Artrit ve Saf Koreli Olguların Karşılaştırılması. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1999; 27: 410-413.
- 95- Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583-588.
- 96- Demirören K, Oran B. Sydenham koresi. *Genel Tıp Derg* 2002; 12: 81-87.
- 97- Gilroy J. *Basic Neurology*, 3rd ed. Mc Graw Hill, New York. 2000: 149-152
- 98- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470–511.
- 99- Mark MH. Other choreatic disorders. Paulson GW, Reidre CR. Movement disorder in childhood: In Watts RL, Koller WC, editors. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. Mc Graw Hill, New York; 1997; 527-539.
- 100- Ramanan PV, Premkumar S, Ramnath B. Youngest patient with Sydenham's chorea: a case report. *J Indian Med Assoc* 2009; 107: 246-253.
- 101- Cardoso F. Infectious and transmissible movement disorders: In Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 3rd edition. Williams Wilkins, Baltimore. 1998: 945-965.
- 102- Casanova MF, Crapanzano KA, Mannheim G, Kruesi M. Sydenham's chorea and schizophrenia: A case report. *Schizophr Res* 1995; 16: 73-76.

- 103-** Moore DP. Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: A comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 407-414
- 104-** Stein DJ, Wessels C. Hair pulling in a patient with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1320
- 105-** Asbahr FR, Ramos RT, Negrao AB, Gentil V. Case series: Increased vulnerability to obsessive-compulsive symptoms with repeated episodes of Sydenham chorea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1522-1525.
- 106-** Mercadante MT, Campos MC, Marques-Dias MJ et al. Vocal tics in Sydenham's chorea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 305-306.
- 107-** Teixeira AL Jr, Meira FC, Maia DP et al. Migraine headache in patients with Sydenham's chorea. *Cephalalgia* 2005; 25: 542-544
- 108-** Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG. Plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide and adrenomedullin. New neurohumoral predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–1926.
- 109-** Baldwin JS, Kerr JM, Kuttner AG, Doyle EF. Observations on rheumatic nodules over a 30-year period. *J Pediatr* 1960; 56: 465.
- 110-** Galal M, Yasser MK, Howaida G. Rheumatic Fever. In: McMillan JA, editor. *Oski's Pediatrics*, 4th edition. Williams Wilkins, Philadelphia. 2006; 1662-1669.
- 111-** Hassikou H, Le Guilchard F, Lespessailles E et al. Rheumatoid nodules in systemic lupus erythematosus: a case report. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 234-235.
- 112-** Secord E, Emre U, Shah BR, Tunnessen Jr. WW. Picture of the month: Erythema marginatum in acute rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1992; 146: 637.
- 113-** Gök H. Akut Romatizmal Ateş Klinik Kardiyoloji. 1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 1996: 327-336.
- 114-** Liberman L, Hordof AJ, Alfayyadh M, et al. Torsade de pointes in a child with acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2001; 138: 280-282.
- 115-** Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004; 4: 359-360.

- 116-** Rullan E, Sigal LH. Rheumatic Fever. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 445-452
- 117-** Apaydın H, Hanağaslı H. Kore ve Hemiballismus: Fenomenoloji ve Tedavi *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der* 2007; 10: 62-71
- 118-** Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunvvald Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edition, Braunvvald E. eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997: 1769-1775.
- 119-** Aygün G. Akut ateşle gelen hastada laboratuvarın akılcı kullanımı. *Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi* 2008; 61: 31-42.
- 120-** Ben-Dov I, and 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; 10:100-110.
- 121-** Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, et al. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr* 2003; 40: 1068-1071.
- 122-** Toronto A, Kleinberg E, Feinstein AR, Wood EI F et al: A long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections and clinical sequelae. *Ann. Int. Med* 1964; 60: 58.
- 123-** Kaplan E, Anthony B, Chapman S et al. The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970; 49: 1405–1414.
- 124-** Carapetis JR, Currie BJ: Rheumatic fever in a high endemic population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85: 223-227.
- 125-** Padmavatti S, Present status of rheumatic fever and rheumatic heart disease in India. *Indian Heart Journal* 1995; 47: 395-398.
- 126-** El Said GM, Sorour KA. Acute Rheumatic Fever. In *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, Garson A, Bricker JT, Mcnamara DG, eds. Lea and Febiger, Philadelphia/London, 1990: 1485-1500.
- 127-** Carapetis JR. Acute rheumatic fever. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJJ, eds. *Oxford textbook of medicine*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2004: 1050–1056

- 128-** Moorthy LN, Gaur S, Peterson MG, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a retrospective study. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 174-182.
- 129-** Deigton C. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 475-482.
- 130-** Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P, et al. Differentiation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2008; 153:696-699.
- 131-** Aviles RJ, Ramakrishna G, Mohr DN, Michet CJ Jr. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 144-147.
- 132-** Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965; 32: 664.
- 133-** Birdi N, Hosking M, Clulow MK, et al. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic and treatment practices of pediatric subspecialists in Canada. *J Rheumatol* 2001; 28: 1681-1688.
- 134-** Cassidy JT, Petty RE, Chronic arthritis in childhood, In: Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Saunders, 2005: 206-260.
- 135-** Alukrel MK, Costello PB, Green FA. Cardiac tamponade in systemic juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 222-228
- 136-** Gardner GC, Kadel NJ. Ordering and interpreting rheumatologic laboratory tests. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11: 60-67
- 137-** Pollard H, Granger S, Tuchin PJ. Bacterial arthritis. A review. *Australas Chiropr Osteopathy* 1999;8: 45-53
- 138-** Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*,2006; 8: 12-20.
- 139-** Martini A, Ravelli A, Viola S, et al. SLE with Jaccoud's arthropathy mimicking JRA *Arthritis Rheumatology* 1987; 30: 1062-1064.
- 140-** Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 405-418

- 141-** Edekmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, Spitter A, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In: Pediatric Kidney Disease, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992; 1525-1533.
- 142-** Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit Romatizmal Kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı. Eksen Basın Yayın. İstanbul. 1996:588-595.
- 143-** Bayoğlu M. İlk kez akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi. İstanbul, 2006
- 144-** Dajani A, Taubert K, Ferriieri P et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Pediatrics 1995; 96: 758-764.
- 145-** Kumar K, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: The last 50 years, Indian Journal of Medical Research 2013; 137 : 4 : 643-658
- 146-** Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2009; 119:1541-1551.
- 147-** McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. Heart 2005; 91: 1131-1133.

- 148-** Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: The Science and practice of Pediatric Cardiology. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 1691-1624
- 149-** Baştürk A. Akut romatizmal ateşli hastaların klinik yönden değerlendirilmesi ve ekokardiyografik izlem bulguları. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi. İstanbul, 2008
- 150-** Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever; The Cochrane Library 2012; 6; 1-53
- 151-** Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever; Pediatric Rheumatology Study Group of Israel. J Pediatr 2003;143: 399-401
- 152-** Yazgan MY, Arman A ve Eraksoy M (1997) Sydenham's Chorea: Behavioral and Sensory Aspects. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 44th Annual Meeting.
- 153-** Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea; clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and T carbamazepine regimens. Brain Dev 2002; 24: 73-76
- 154-** Saxena A, Kumar RK, Gera RP, et al. Working Group On Pediatrics Acute Rheumatic Fever and Cardiology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Ind Pediatr 2008; 45: 565-573.
- 155-** İlerigelen B. Ekokardiyografi, Teknik Kardiyoloji, Editor Binak K, İlerigelen B, Güzelsoy D, Okay T. Form Reklam 2001: 3-183.
- 156-** Gibofsky A and Zabriskie JB. Rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 1995;7:299-305.
- 157-** Veasy LG, Robert E, Herbert D. Rheumatic fever reports increasing in the Utah area. American Heart Association, 1998: 71: 8-11.
- 158-** Madden S, Kelly L. Update on Acute Rheumatic Fever; it stil exists in remote communities. Can Fam Physician 2009; 55: 475-478.

- 159-** Iglesias -Gamarra A, Mendez EA, Cuellar ML, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: long-term follow-up. *Am J Med Sci* 2001; 321: 173-177.
- 160-** Bach JF, Chalons S, Mosser A, et al. 10-year educational programme aimed at rheumatic fever in two French Caribbean islands *Lanset*;1996; 347: 644–648.
- 161-** Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş ve Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıklarının prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*; 1978; 7, 50-55.
- 162-** Karademir S, Oğuz D, Senocak F, et al. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: Comparison of clinical efficacy and side-effects. *Pediatr Int* 2003; 45: 676-679.
- 163-** Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, et al. The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. *J Pediatr*. 2000; 137: 269-271
- 164-** Singh S. Aspirin in acute rheumatic fever. *Indian Pediatr*. 1998; 35: 1159-1160
- 165-** Marshall RL. Ibuprofen and aspirin in acute rheumatic fever. *JAMA*. 1990; 263: 1633-1634.
- 166-** [www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab\\_id=945](http://www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=945).
- 167-** [http://www.tobb.org.tr/Documents/yayinlar/70GK/EKONOMİKRAPO R\\_2013.pdf](http://www.tobb.org.tr/Documents/yayinlar/70GK/EKONOMİKRAPO R_2013.pdf).
- 168-** Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998-2011. *Cardiol Young* 2015; 25: 745-751.
- 169-** Orün UA, Ceylan O, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:361-368.
- 170-** Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoğlu FS, Akalin N. Rheumatic heart disease prevalence among schoolchildren in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 201-206.
- 171-** Pekpak E, Atalay S, Karadeniz C, et al. Rheumatic silent carditis: echocardiographic diagnosis and prognosis of long-term follow up. *Pediatr Int* 2013;55: 685-689.



- 172-** Ozdemir O, Işık S, Abacı A, et al. Silent enemy in acute rheumatic fever: subclinical carditis Turk Kardiyol Dern Ars. 2011;39: 41-46.
- 173-** Ekici F, Cetin II, Cevik BS, et al. What is the outcome of rheumatic carditis in children with Sydenham's chorea? Turk J Pediatr. 2012;54: 159-167.
- 174-** Pastore S, De Cunto A, Benettoni A. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. 2011; 50: 396-400.
- 175-** Cann MP, Sive AA, Norton RE, et al. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. Arch Dis Child. 2010; 95: 455-457.
- 176-** Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, Celiker A, et al. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr. 2005; 47: 120-124.
- 177-** Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, et al. 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: 862-865.
- 178-** Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. 2000; 42: 71-75.
- 179-** Demiroren K, Yavuz H, Cam L, Oran B, et al. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. J Child Neurol 2007; 22: 550-554.
- 180-** İmamoğlu A, Tutar HE, Atalay S, et al. Akut ateşli romatizmal hastaların retrospektif incelenmesi ve Klinik ve ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27: 325-333.
- 181-** Myung K. Park. MD: Pediatric cardiology for practitioners: Acute Rheumatic Fever 2002; 20: 225-235.
- 182-** Eroğlu A. Akut Romatizmal Ateş. Klinik Gelişim Çocuk ve Ergenlik Çağı Romatizmal Hastalıklar özel sayısı 2006; 19: 1
- 183-** Karacan M, Işıkay S, Olgun H, Ceviz N. Asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in children with acute rheumatic fever: 24-hour electrocardiography study. Cardiol Young 2010; 20: 620-630.
- 184-** Polat TB, Yalcin Y, Akdeniz C, et al. QT dispersion in acute rheumatic fever. Cardiol Young 2006; 16: 14-16.

- 185-** Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit. Romatizmal kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kitabı. Eksen Basın Yayın. İstanbul 1999; 558-595
- 186-** Hosier DM. Resurgence of acute rheumatic fever, AJDC, 1987; 141: 730-732
- 187-** Onwuchekura AL ve Uguawa EC. Pattern of rheumatic heart disease in Nigeria. Trop Doc 1997; 26: 67-69.
- 188-** Agarvval BL. Rheumatic fever: decline and resurgence. J Assoc. Physicians 1994; 42: 175-176.
- 189-** Stollerman GH. Acute Rheumatic Fever. Lancet 1997; 349: 935 -995.
- 190-** Moheu B, Costes P, Lionet P, et al: Contribution of doppler echocardiography to the diagnosis of the first attack of acute reumatic fever. Ardi Mol Coeır Vais 1995; 88: 1833-1839
- 191-** Cotrim C, Macedo AJ, Duarte J, Lima M. The echocardiogram in the first attack of rheumatic fever in childhood. Rev Port Cardiol 1994 ; 13: 581-586
- 192-** Karaaslan S, Demirören S, Oran B, et al. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. Cardiol Young 2003; 13: 500-505.
- 193-** Yilmazer MM, Oner T, Tavlı V, et al. Predictors of chronic valvular disease in patients with rheumatic carditis. Pediatr Cardiol. 2012; 33: 239-244
- 194-** Cimen O, Oran B, Cimen D, et al. S. Release of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute rheumatic carditis. Cardiol Young. 2010; 20: 297-301.
- 195-** Erhan MD et al. Akut romatizmal ateşli çocuklarda pro-BNP, Uzmanlık tezi, Kahramanmaraş-2009
- 196-** Ciliers AM, Manyemba J, Saloojee HH. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev 2003: CD 00 3176.
- 197-** Ronchezal MV et al. The use of Haloperidol and Valproate in children with Sydenham's chorea. Indian Pediatrics 1999; 36: 1215-1218.

- 198-** Abdul-Mohsen MF, Lardhi AA. A dramatic decline in university hospital admissions of acute rheumatic fever in the eastern region of Saudi Arabia *Journal of the Saudi Heart Association* 2011; 23:87-91
- 199-** Derya EY, Ukke K, Taner Y, Izzet AY. Applying Manual Pressure before Benzathine Penicillin Injection for Rheumatic Fever Prophylaxis Reduces Pain in Children. *Pain Manag Nurs.* 2015; 16: 328-335.