

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

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARDA
PROBNP'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Deniz ERHAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Şeref OLĞAR

KAHRAMANMARAŞ - 2009

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Doktor Mehmet Deniz ERHAN tarafından hazırlanan “AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARDA PROBPNP’NİN DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Şeref OLGAR
Danışman

Bu çalışma, Jürimiz tarafından oy birliği/ oy çokluğu ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta uzmanlık tezi olarak.....tarihinde kabul edilmiştir.

Başkan:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih:../../2009

DEKAN

Prof. Dr.....

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

İnsanların yaşamları boyunca her zaman ulaşması gereken amaçları olmuştur. Bu süreçte dönüm noktası olarak nitelendirilen tüm geleceğimizi şekillendiren, sonunda yıllarca aynı amaç için zor şartlarda çalıştığımız arkadaşlarımız ve hocalarımızdan ayrılmamızın derin üzüntüsü ve amacımıza ulaşmamızın getirdiği anlatılması imkansız bir mutluluk ile sonuçlanacak bir dönemi de geride bırakıyoruz. Zorlu tez çalışmam sırasında bilgi, deneyim ve yetenekleri ile her zaman ve her konuda desteğini yanımda hissettiğim Doç. Dr. Şeref OLĞAR'a, kaynakların toplanması ve istatistiksel analiz konularında yardım eden Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR ve Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ ve yine tez hazırlama süreci yanında tüm hayatım boyunca her konuda tam destek aldığım babama teşekkürlerimi sunmak isterim.

Asistanlığım boyunca desteklerini yanımda hissettiğim değerli hocalarım; Doç. Dr. Cengiz DİLBER, Doç. Dr. Hamza KARABİBER, Yrd. Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ekrem GÜLER, Yrd. Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ, Yrd. Doç. Dr. Ayda ÖZBEK, asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve en kötü anlarımda derdimi paylaşan eşim ve aileme sabırlarından dolayı minnettarlığımı sunarım.

Eylül-2009

Dr. Mehmet Deniz ERHAN

AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARDA PROBNP'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Deniz ERHAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Eylül-2009

ÖZET

Akut romatizmal ateş, grup A beta hemolitik streptokok antijenlerine karşı otoimmün yanıt sonucu sıklıkla cilt, eklem, kalp ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile belirti vermektedir. Bu kliniklerden en önemlisi akut kardittir. Kalpteki akut hasarın laboratuvar göstergeleri ise EKO bulguları ile birlikte Troponin-I ve CPK-MB seviyesi olarak kullanılmaktadır. Brain Natriüretik Peptidin (BNP) de miyokard fonksiyonu ve prognoz hakkında bilgi veren önemli bir marker olduğu bilinmektedir. Erişkin yaş grubunu kapsayan RKH'ı olan hastalarda yapılan çalışmalarda BNP değerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla ARA kliniği ile başvuran çocuklarda BNP araştırıldı.

Vaka kontrollü ve prospektif bu çalışmaya, Ağustos 2008 ile Haziran 2009 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı kardiyoloji ve acil polikliniklerine başvuran, 5-15 yaş arasında akut romatizmal ateşli 33 hasta (ortalama yaş 11.06 ± 2.18 yıl), geçirilmiş ARA'lı 41 hasta (ortalama yaş 10.78 ± 2.87 yıl) ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran başka bir sistemik hastalık ve konjenital kalp hastalığı olmayan 43 hasta (ortalama yaş 9.53 ± 2.99 yıl) alındı. Ayrıca akut romatizmal ateşli olgularda kendi arasında kardit, korea ve artrit şeklinde gruplara bölünerek incelendi. Tüm hastalara doppler ekokardiyogram yapılarak verileri kaydedildi. Akut romatizmal ateşli olgularda tanı konduktan sonra tedaviye başlamadan önce, geçirilmiş ARA'lılarda ve kontrol grubunda başvuru sonrasında CK-MB, Troponin-I ve Pro-BNP değerlendirilmesi yapıldı. Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. İstatistiksel analizler Varyans analizi (ANOVA), Post hoc Tukey HSD, T-testi ve Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

Pro-BNP değerleri aktif ARA grubunda belirgin düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Pro-BNP düzeyi aktif ARA'lılarda 308.18 ± 402.65 pg/ml, geçirilmiş ARA'lılarda 84.26 ± 135.75 pg/ml ve kontrol grubunda 64.82 ± 50.37 pg/ml olarak tespit edildi. Aktif karditlerde Pro-BNP diğer subgruplardan anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca Pro-BNP ile ASO, CRP, ESH ve trombosit sayısı arasında pozitif yönde (sırasıyla $p:0.012$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p:0.005$); hemoglobin ile negatif yönde ($p:0.001$) ilişki bulundu. Tedavi sonrası aktif karditlilerde Pro-BNP değerleri (101.12 ± 100.01 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştü ($p:0.003$).

CK-MB ve Troponin-I değerleri açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). CK-MB ile Troponin-I arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p < 0.001$).

Geçirilmiş ARA'lılarda Pro-BNP ile yaş arasında negatif, LA/Ao arasında pozitif yönde ilişki vardı (sırasıyla $p:0.47$ ve $p:0.02$). CK-MB ile Troponin I arasında pozitif yönde ($p:0.02$) ve Troponin I ile Ao çapı arasında negatif yönde ($p < 0.001$) ilişki tespit edildi.

Sol ventrikül diyastol sonu çaplarında (LVEDd) ARA ve geçirilmiş ARA grubunda belirgin artış tespit vardı ($p<0.001$). Ejeksiyon fraksiyonları geçirilmiş ARA grubunda düştü ($p:0.04$).

ARA grubu hastalarda Pro-BNP düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olması LVEDd düzeyinin yüksek olmasına bağlıdır. Yine BNP'nin inflamasyon göstergeleri olan akut faz reaktanları, trombosit sayısı ve immünolojik yanıtın göstergesi olan ASO ile anlamlı korelasyon göstermesi, diğer kardiyak enzimlerden farklı olarak canlı miyokard hücrelerinden salınması özellikle enflamasyonun eşlik ettiği kardiyak tutulumlarda tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilereği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler : (Romatizmal ateş, Pro-BNP, CK-MB, Troponin I)

Sayfa Adedi : 112

Danışman : Doç. Dr. Şeref OLGAR

EVALUATION OF PROBNP IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER

Specialization Thesis

MD ERHAN, Mehmet Deniz

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
September-2009

ABSTRACT

Acute rheumatic fever (ARF) is a disease related to an autoimmune reaction against group A beta hemolytic streptococcus infection, involvement infrequently occurs in the skin, joint, heart and central nervous system. Acute carditis is the most important manifestation of the disease. Echocardiographic evaluation, Troponin I and Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) markers have been used mainly to aid in the diagnosis of acute damage in the heart. It is well known that B-type natriuretic peptide (BNP) is an important marker in myocardial function and prognosis. In this study we assess the BNP levels in children who applied with ARF clinical signs.

This prospective study was performed in a pediatric Cardiology, Department and Emergency Medicine Department. This study included 33 patients with age 5-15 years (mean age 11.06 ± 2.18 years) who were diagnosed as ARF, 41 children (mean age; 10.78 ± 2.87 years) who previously had ARF, and 43 children (mean age; 9.53 ± 2.99 years) who had breast pain, but had no systemic and congenital heart disease. Furthermore, subgroups carditis, chorea, arthritis were evaluated in patient with ARF. Doppler echocardiographic examination was performed in all the patients. Troponin I, CPK-MB and Pro-BNP were examined in patients with ARF after diagnosis before treatment, in patient who previously had ARF and control groups at admittance. Troponin I, CPK-MB and Pro-BNP levels were measured with a chemiluminescent assay. Variance analysis (ANOVA), Post-hoc Tukey HSD, T-test analysis, Pearson correlation were used for statistical analysis.

Pro-BNP values were significantly higher in the patient with active ARF ($p < 0.001$). ProBNP values were 308.18 ± 402.65 pg/ml in the patient with active ARF while ProBNP values 84 ± 135.75 pg/ml, 64.82 ± 50.37 pg/ml in the patient who previously had ARF and control, respectively. Pro-BNP value was higher in active carditis patients than other subpatient group. A positive correlation was found between Pro-BNP and ASO, CRP; ESH, trombocytes whereas there was a negative correlation between BNP and hemoglobin. Pro-BNP values decreased statistical as significantly with active carditis (101.12 ± 100.01 pg/ml) after treatment ($p:0.003$).

No statistically significant differences were found in the CK-MB and troponin I in all groups but in groups positive correlations were found between CK-MB and troponin I.

Pro-BNP correlated negatively with age and LA/Ao correlated positively in the patient who previously had ARF (respectively $p:0.47$ and $p:0.02$). A positive correlation was found between CK-MB and Troponin I there was a negative correlation between Troponin I and Ao.

Left ventricular end diameter (end-diastolic and systolic phases) were remarkably increased in the patient who previously had ARF and currently diagnosed

ARF, but were decreased in the patient who previously had ventricular ejection fraction (p:0.04). High Pro-BNP in patient with ARF might be due to high left ventricular diameter.

Pro-BNP, statistically exhibited correlation between acute phase reactants, which is a marker for underlying BNP, trombocytes counts and antistreptolysin O (ASO), which is a marker for immunologic response as well as different than other cardiac enzymes release, might be helpful for diagnoses in patient especially that are associated with inflammation and cardiac involvement.

Key Words : (Rheumatic fever, Pro-BNP, CK-MB, Troponin-I)

Page Number : 112

Advisor : Assistant Professor MD OLĞAR, Şeref

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL ve ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Romatizmal Ateş.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyopatogenez ve oluşum mekanizmaları.....	4
2.1.3. Patoloji.....	9
2.1.4. Klinik.....	10
2.1.4.1 Major klinik bulgular.....	10
2.1.4.1.1. Poliartrit.....	10
2.1.4.1.2. Kardit.....	11
2.1.4.1.3. Kore.....	14
2.1.4.1.4. Subkutan nodül.....	17
2.1.4.1.5. Eritema marjinalum.....	18
2.1.4.2. Minör bulgular.....	19
2.1.4.3. Diğer klinik belirtiler.....	19
2.1.5. Akut romatizmal ateş tanısında yardımcı testler.....	19
2.1.6. Akut romatizmal ateş tanısı.....	22
2.1.7. Akut romatizmal ateşte ayırıcı tanı.....	24
2.1.8. Akut romatizmal ateşte prognoz ve süreç.....	25
2.1.9. Akut romatizmal ateş tedavisi.....	26
2.2. Romatizmal Kalp Hastalıkları.....	34
2.3. Göğüs Ağrısı.....	35
2.4. Brain Natriüretik Peptid (BNP).....	37
2.5. Kardiyak enzimler	39

	<u>Sayfa No</u>
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	41
4.BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA.....	64
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
7.KAYNAKLAR.....	78
8.ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	105
9.TABLolar DİZİNİ.....	108
10.EKLER DİZİNİ.....	109
11.EKLER.....	110
12.ÖZGEÇMİŞ.....	112

KISALTMALAR

AAA	: Ailevi akdeniz ateşi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin amino transferaz
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
Ao	: Aort çapı
APSGN	: Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
ARA	: Akut romatizmal ateş
Ark.	: Arkadaşları
ASO	: Antistreptolizin O
AST	: Aspartat amino transferaz
AV	: Atriyovertriküler
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CAD	: Koroner arter hastalığı
CPK	: Kreatin kinaz
CRP	: C-reaktif protein
DNAz	: Deoksiribonükleaz
DSÖ (WHO)	: Dünya Sağlık Örgütü
EKO	: Ekokardiyografi
ESH (ESR)	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GAS	: Grup A streptokok
HRA	: Heart reactive antibody
İE	: İnfektif endokardit
IL	: İnterlökin
İVİG	: İntravenöz İmmünglobülin G
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
La	: Sol atriyum
LV	: Sol ventrikül
LVIDd (LVEDd)	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
MRG	: Manyetik rezonans görüntülemesi
NDAz	: Nikotinamid adenin dinükleotidaz
NYHA	: New York Kalp Cemiyetinin
OF	: Opasite faktörü
PET	: Pozitron emission tomography
PSRA	: Poststreptokoksik reaktif artrit
RKH	: Romatizmal kalp hastalığı
SD	: Standard değer
SK	: Sydenham koresi
SPECT	: Single photon emission computed tomography
SSS	: Santral sinir sistemi
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
USD	: Amerikan Doları
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) grup A beta hemolitik streptokoklarının (GAS) yaptığı farenjit sonrası ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır ve Jones ve ark. (1) tarafında tanımlanan kriterlerle tanı konulmaktadır. Son yıllarda hijyenik koşulların iyileşmesi, beslenme ve sağlık uygulamalarındaki düzelmeler nedeniyle ARA ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık haline gelmiştir. Bu azalmanın nedeni 20. yüzyılın başı ve ortalarından bu yana uygun tedavi seçeneklerinin uygulanmasına bağlanmıştır (1-3). Fakat ülkemizde olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde 1980 yılından beri insidanda gittikçe artış başlamış ve tekrar önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmiştir (4).

ARA, GAS antijenlerine karşı otoimmün yanıt sonucu sıklıkla cilt, eklem, kalp ve merkezi sinir sistemi (SSS) tutulumu ile karakterizedir (1). Bu tutulumlardan en önemlisi akut kardittir ve son yıllarda yayınlanan çalışmalarda kardit sıklığının arttığı ve %70-80'ler düzeyine çıktığı bildirilmektedir (5, 6). Özellikle ekokardiyografinin (EKO) daha sık olarak kullanılmasıyla klinik bulgu vermeyen vakaların eklenmesiyle bu oranın % 90'lara ulaştığı ifade edilmektedir (7). Kalpteki akut hasarın laboratuvar göstergeleri için EKO bulguları ile birlikte Troponin-I ve CPK-MB gibi ajanlar kullanılmaktadır (8). Ancak son yıllarda bir kalp hormonu olan Brain Natriüretik Peptidin (BNP) de miyokard fonksiyonu ve prognoz hakkında bilgi veren önemli bir marker olduğu bildirilmektedir (9). BNP'den özellikle ventriküler disfonksiyon ve buna bağlı gelişen volüm ve basınç yüklenmesi ile oluşan kalp yetersizliğinin (10), miyokard infarktüsü sonrasında kardiyak iskemik hasarın belirlenmesinde, diyastolik disfonksiyonda, primer pulmoner hipertansiyonda (11), stabil anjina pektoriste (12), konjestif kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü sonrasında prognozunun belirlenmesinde (13), çocuklarda kardiyomiyopati ve konjenital kalp hastalıklarının (14) değerlendirmesinden faydalanılmaktadır. Literatürde erişkin yaş grubunu kapsayan RKH'ı olan hastalarda yapılan çalışmalarda BNP değerinin yüksek olduğu bulunmuştur (15). Ancak literatürde çocukluk dönemi ARA'lı hastalarda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ARA'lı çocuklarda BNP araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akut Romatizmal Ateş

Akut romatizmal ateş beta hemolitik streptokokların spesifik türleri (grup A) tarafından meydana gelen enfeksiyon sonrasında oluşan otoimmün bir bozukluk olarak kabul edilmektedir (2). ARA günümüze kadar, “*Rheumatism*”, “*Rheuma*”, “*Bouillaud’s disease*”, “*Poliarthritus Subacuta Rheumatismus*”, “*Poliarthritus Acuta*”, “*Poliarthritus Rheumatica Acuta*”, “*Rheumatismus Infectiosus*”, “*Rheumatismus Cerus*” gibi birçok isimle anılmıştır (16). Bailou (1538-1616), ilk kez artriti tanımlamış, Sydenham (1624-1668) ise koreyi tarif etmiştir, ancak bu bulguyu ARA ile ilişkilendirememiştir. Charles Wells, 1812’de ilk olarak subkutan nodüllerini, Jones ise 1944’te tanı kriterlerini tanımlanmıştır (1).

2.1.1.Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünyada 15,6 milyon romatizmal kalp hastasının bulunduğunu, her yıl 500.000 yeni ARA hastasının 300.000’inde RKH geliştiğini, yıllık 223.000 kişinin ARA yada RKH nedeniyle öldüğünü bildirmektedir (17). Tüm yaş gruplarında kardiyovasküler hastalıkların %25-40’ının nedenini ARA oluşturmaktadır (18). Gelişmekte olan ülkelerde ARA insidansının halen 50/100.000’nin üzerinde olduğu, en yüksek düzeylerin Avustralya ve Yeni Zelanda’da görüldüğü bildirilmektedir (19,20). Yeni Zelanda’da bu oranın 80-100/100.000, Avustralya’nın merkez ve kuzey kesimindeki Aborjinler’de 245-351/100.000 olduğu bildirilmektedir (19,20). Hatta, Avustralya’nın kuzey bölgelerinde ARA ve RKH’na bağlı mortalite ve morbidite dikkat çekici düzeyde beklenenden yüksek tespit edilmiştir (21-24). Avustralya’nın dışında Güney-orta Asya’da 220/100.000, Sahra altı Afrika bölgesinde 5-14 yaş arasında bildirilen oran ise en yüksek olup 570/100.000’dir (17). Hindistan’da ARA ve RKH prevalansı değişik çalışmalarda 50-1100/100.000 arasında bildirilmiştir (25,26). Gelişmemiş ülkelerde yıllık insidans ise 100.000’de 150’den fazla olarak tahmin edilmektedir (5). Avrupa ülkelerinden Slovenya’da 1993’te 0-14 yaş arasında 0.7/100.000 (27), Romanya’da 1999’da 5-15 yaşta 16.5/100.000 (28), Rusya’da 1994’de ise çocukluk yaş grubunda 18/100.000 (29) olarak tespit edilmiştir. ABD’de 2000 yılında ARA nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığı 21 yaş altında 100.000’de 14.8

olarak belirtilmiştir (30). ARA özellikle Mart ayı, 6-11 yaş arası çocuklar, erkek cinsiyet, beyaz ırk dışı ırklar, özellikle Asya/Pasifik kökenli ırkta daha sıklıkta görülmüştür (30). ABD’de 2000 yılında hastaneye yatırılan ARA vakalarında beyaz olmayan ırkta daha belirgin yükseklik vardı (30). Kurahara ve ark. (31) 1993-1998 arasında Hawai’de beyaz ırka göre Polinezyalı (kısmen Hawai, Samoan ve diğer Pasifik adalı) çocuklarda ARA sıklığını fazla bulmuşlardır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda gelişmiş ülkelerde 1950-1980 yılları arasında ARA sıklığında dramatik azalma bildirilmesine rağmen yurt dışı ve ülkemizde yapılan çalışmalarda 1980’lere göre 1990’lı yıllarda hastalığın görülme sıklığında artış belirlenmiştir (32-35). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle birlikte yapılan bölgesel çalışmalarda ARA insidansı 100.000’de 50-100 arasında bulunmuştur (36). Saraçlar ve ark. (37) 1972-1976 yılları arasında ARA sıklığını 100.000’de 20, 1970-73 yılları arasında Beyazova ve ark. (36) 100.000’de 56.6 olarak saptamışlardır. Karademir ve ark. (32) tarafında Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi’nde yapılan ve 1990-92 yıllarını kapsayan bir çalışmada ise bu oranı 100.000’de 107.7 olarak saptamışlardır. Konya’da yapılan ve 1992-1998 yıllarını kapsayan çalışmada ise ARA oranı % 3.4 olarak tespit edilmiştir (38). Bu çalışmalar ülkemizde RKH prevalansının halen yüksek olduğunu göstermektedir (2-10/1000) (39, 40). Olguntürk ve ark.’nın (41) 1995 yılında Ankara’da 4086 okul çocuğunda yaptıkları bir taramada kümülatif prevalansı 3.7/1000 olarak bulmuşlardır.

Romatizmal ateş (RA) genellikle 5-15 yaş arasındaki çocuklarda tanımlanan bir hastalık olup (19,42) hastalığın 2 yaş altında neredeyse yok denecek kadar az olduğu, sadece % 5 kadarının 5 yaş altında görüldüğü (43), nadiren de ilk atağın 35 yaş üstünde başladığı bildirilmektedir (19). Tekrarlayan ataklar adölesan ve genç erişkin dönemlerinde sık, 45 yaş üzerinde ise nadir görülmektedir (44,45). Ancak RKH prevalansı yaşla birlikte artış göstermekte ve pik yaş 25-34 yaşları arası olarak gösterilmektedir (19).

Birçok toplulukta ARA ve RKH’ya doğuştan olan yatkınlık, annenin çocuğa bakımı sırasında çocuğun geçirdiği grup A streptokok enfeksiyonlarına daha fazla maruz kalması ve bazı toplumlarda kadınların koruyucu tıbbi bakıma erişimindeki düşüklük nedenleriyle kadınlarda erkeklerden fazladır (24).

ARA’nın pik insidansının Avrupa ülkelerinde ve ABD’lerinde ilkbahar aylarında olmasına karşın, ülkemizde daha sık olarak kış aylarında bildirilmektedir. Lenk ve ark.’nın (46) yaptığı çalışmada kış aylarında görülme sıklığını %57.8,

Karademir ve ark. (32) %36.8, Özbarlas ve ark. (47) ise % 41 olarak saptamışlardır. Bunlardan farklı olarak Büyükmeşe ve ark. (48) ise en sık başvurunun ilkbaharda olduğu bildirmişlerdir.

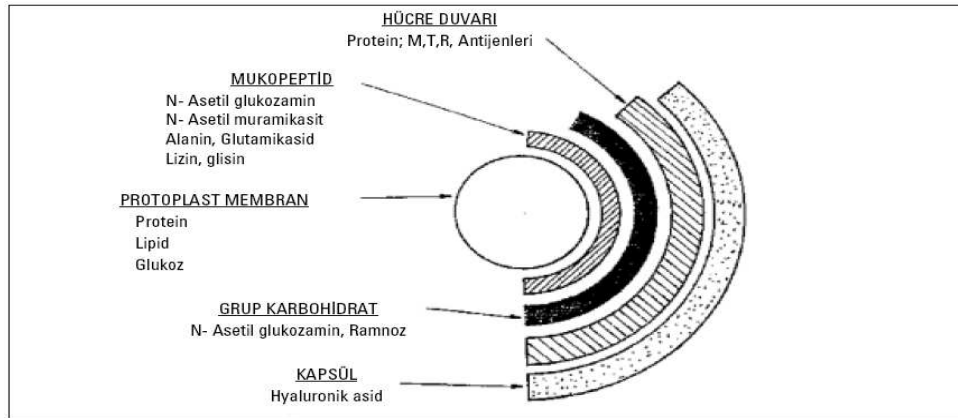
2.1.2.Etyopatogenez ve oluşum mekanizmaları

Romatizmal ateşin gelişiminden sorumlu patogenetik mekanizma net olarak bilinmemekle beraber anormal hümmoral ve hüccresel bir yanıt klinik tablodan sorumlu tutulmaktadır (6). Streptokokal antijen (özellikle M protein epitopu ile) ve kalp kapakları, miyosin ve tropomiyosin, beyin proteinleri, sinovyal doku, kartilaj gibi insan dokuları arasındaki antijenik benzerlik, genetik yatkınlığı olan kişilerde, tetikleyici mekanizma olarak kabul edilmektedir (49). Patogenezde aşağıdaki faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Organizma:

Hastalığın etkeni doğada yaygın olarak bulunan gram pozitif bir kok olan A grubu β -hemolitik streptokoklardır. Streptokoklar kanlı agar besi yerine ekildiğinde hemoliz yapma özelliklerine göre α , β ve γ olarak sınıflandırılmaktadır. A grubu streptokoklara “*streptokokus pyogenes*” adı da verilmektedir (50).

ARA oluşmasındaki major etken şematize olarak Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. A grubu β -hemolitik streptokokun yapısı*

*Tuncer C, Soylu H, Eroğlu C, Güneş E, Erem C. Akut Romatizmal Ateşin Epidemiyolojisi ve Etyopatogenez. T Klin Tıp Bilimleri 1995; 15: 130-133 (51)

Kompleks bir yapıya sahip olan hücre duvarı yapısı kaba olarak üç kısma ayrılır:

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

2. Polisakarit veya grup spesifik karbonhidratların olduğu kısım; hücre duvarının bu komponenti insan kalp kapaklarındaki glikoprotein ile benzer bir antijenik yapı gösterir. Lancefield tarafından A-H ve K-V arasındaki harfler kullanılarak sınıflandırılması yapılmıştır (52).

3. Hücre duvarının üçüncü ve en dış kısmında M, T, R proteinleri; M proteini tip belirlemede ve virülansta rol alan en önemli proteindir (53). Antifagositik özelliğin yanında komplemanların streptokoklarla etkileşmesini de sağlar (54,55).

Grup A streptokoklar (GAS) hücre duvarlarındaki M-proteinine göre belirlenen 150'den fazla tipe ayrılmaktadır. 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. Yine bazıları romatojenik (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) tiplerdir (56). En yaygın görülen romatojenik tip M 5 serotipidir (57). Romatojenik serotipler bazı topluluklarda nadir görülür. Buna rağmen ARA'nın salgınlar şeklinde ortaya çıkması genellikle cilt enfeksiyonlarına bağlı yeni tanımlanan serotiplerle olduğunu düşündürmektedir (58-60). ARA'nın bugün için A grubu β -hemolitik streptokokların romatojenik suşlarının oluşturduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra geliştiği bilinmektedir (54). Grup A streptokoklarının neden olduğu cilt enfeksiyonlarını takip eden dönemde meydana gelmemektedir, bu enfeksiyonlar daha çok glomerülonefritler ile ilişkilidir (3).

Yine emm geninin 5'-terminalindeki dizilime dayanılarak alternatif bir sınıflandırma da yapılmaktadır (61). Grup A streptokokların emm kromozomu üzerinden sınıflandırılmasına göre ilk olarak 5 sınıfa ayrılmıştır. A-C boğaz enfeksiyonları ve ARA ile ilişkili iken grup D deri enfeksiyonları, grup E ise vücudun diğer bölümlerindeki enfeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır (62). Çocukların aynı yada farklı emm tipine sahip GAS'a karşı nasıl tekrarlayan hastalık yada bağışıklık sağladığı tam olarak bilinmemektedir (63). Değişik çalışmalardan Kuzey Carolina bölgesinde 6 farklı M tip organizmanın, Chicago'da 3 klinikte elde edilen 63 izolatta 12 farklı emm tipi, Pitsburg bölgesi'nde yapılan çalışmada eritromisine dirençli izolatlar arasında 7 farklı emm tipi gösterilmiştir (63). Bu da değişik bölgelerde farklı organizmaların predominant olarak oluşturduğu invazif enfeksiyonları açıklamaktadır (63). Bazı küçük topluluklar içinde genetik olarak farklı tiplere sahip mikroorganizmalar sirkülasyon içinde aynı anda bulunmaktadır, genetik rekombinasyon ile farklı yeni kombinasyonlara sahip emm tipleri ortaya çıkmaktadır. Grup A

streptokoklara ait virülans kişiden kişiye geçiş sırasında genetik düzende değişikliklere neden olarak farklılaşmaktadır (21,24).

Streptokoklarda M proteinine çok benzeyen ve opasite faktörü (OF) adı verilen bir başka protein de bulunmakta ve lipoproteinaz olarak kabul edilmektedir (52). OF, ARA yönünden iki açıdan önemli kabul edilmektedir. Birincisi; M tipine göre belirlenemeyen streptokokların sınıflandırılmasına yardım ettiği için faydalı epidemiyolojik bir marker olarak kullanılmaktadır. İkincisi ise, faringeal infeksiyonlardan sonra M proteinine karşı gelişen immün cevaplar sıklıkla OF negatif tiplerle olmaktadır. Yani ARA oluşma şansı OF negatiflerde daha fazladır (53).

Gelişmiş ülkelerde boğazdan ve deriden elde edilen türler arasında genellikle farklılıklar vardır. Bunlardan invitro olarak class 1 ve 2 olmak üzere 2 antijenik tip tanımlanmıştır. Class-2 türlerinin, fibronektin bağladığı, serum opasite faktörü ürettiği ve poststreptokoksik glomerülonefrit ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (6). Class-1 türleri ise, serum opasite faktörü negatif ve ARA ile ilişkilendirilmektedir (54).

Tropik ve subtropik, ARA ve RKH'nın yüksek olarak görüldüğü bölgelerde emm sekans tipi, class veya patern grupları açısından fark görülmemiştir (55). Mesela Avusturalyalı Aborjinler'de tüm suşlar için rezervuar doku deri iken, Tayland'da ARA ve APSGN'li olguların boğaz ve cilt kültürlerindeki emm sekanslarına göre mikroorganizmalar arasında fark bulunamamıştır (55). Yine Aborjinler, Suudi Arabistanlılar ve Taylandlılar'da ARA veya RKH olanlar ile kontrol grubu arasında class-1 epitotlara cevapta farklılık tespit edilememiştir (64).

A grubu streptokoklar aşağıda belirtilen 8 tane önemli toksin ve enzimi üretmektedirler (65). Bunlar;

A-Enflamasyon ile ilişkili enzimler:

1-Streptokinaz (fibrinolizin): Plazminojeni plazmin haline dönüştürür, plazmin ise pıhtı, trombus ve embolideki fibrini çözer.

2-DNaz (streptodornaz): Eksuda veya nekrotik dokulardaki DNA'yı depolimerize eder. Piyodermi sırasında DNaz B'ye karşı antikor gelişir ve Anti-DNaz tanı amacıyla kullanılabilir.

3-Hiyalüronidaz: Bağ dokusu ara maddesi olan hiyalüronik asiti yıkar. Deri enfeksiyonlarının hızla yayılmasını kolaylaştıran yayılma faktörü olarak bilinir.

B-Toksinler ve Hemolizinler:

1-Eritrojenik toksin: Kızıl döküntüsüne neden olur, bir süperantijen olarak etki yapar.

2-Streptolizin O: Oksidasyonla etkinliği kaybolan (oksijen-labil) bir hemolizindir. Antijeniktir, kanlı agar plağında beta hemolize neden olur.

3-Streptolizin S: Oksidasyonla etkinliği kaybolmayan (oksijen-stabil) bir hemolizindir. Antijenik değildir. Kanlı agarda beta hemolize neden olur.

4-Pirojenik ekzotoksin A: Stafilokoksik toksik şok sendromu toksinine (TSST) benzeyen bir toksindir. Yardımcı T hücreleri ve makrofajlardan büyük miktarda sitokin salınmasına neden olan bir süperantijendir.

5-Ekzotoksin B: Nekrotizan fasya enfeksiyonuna neden olan bir proteazdır (65).

Streptokokların hücre dışına salınan ürünlerden 5 tanesine ait antikorlar ARA tanısında kullanılmaktadır: Bunlar ASO, anti DNAaz, antihyalurodinaz, anti-NDAaz ve antistreptokinaz antikorlarıdır (51).

Konak:

Soy ağacı incelemelerinde ARA ve RKH'nın otozomal ressesif geçtiği gösterilmiştir (6). Moleküler tekniklerin kullanımı ile birlikte bazı toplulukların hastalıklara karşı HLA class-2 ile ilişkili yatkınlık yada koruyuculukları tanımlanmaya başlanmıştır (66). D8/17 antikoruna ARA ve RKH'lı bireylerin B hücrelerinde yüksek düzeyde tespit edilmiştir (67). Bu D8/17 antikorunun B hücrelerin yüzeyindeki non-HLA proteinlere bağlanarak kardiyak, iskelet ve düz kaslar ile çapraz reaksiyona girdiği ileri sürülmektedir (68). Aynı reaksiyonu rekombinant streptokokkal M proteini ile de yaparak grup A streptokokların B hücreler ile etkileşmesini sağlamaktadır (68). Dünya çapında çeşitli topluluklarda (Kuzey Amerika, Karayipler, İsrail, Rusya, Meksika ve Şili'de) ARA ve RKH ile D8/17 ekspresyonu güçlü düzeyde ilişkili bulunmuştur (66). Hindistan'da ARA ve RKH olanların ayırıcı tanısında D8/17 alloantijeninden farklı, monoklonal antikorların (PG-12A, PG -13A ve PG-20A) daha değerli olduğu saptanmıştır (69).

Son yıllarda immünglobülin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1), Toll-like reseptör ve immünglobülin genlerinin polimorfizmi gibi etkenlerle romatizmal hastalıklar arasındaki birliktelikten de söz edilmektedir (70,71).

Ülkemizde ARA sıklığı, HLA A10, HLA B35, HLA-B16, HLA DRw11 içerenlerde daha yüksek oranda ve HLA DRB1*07 RKH için predispozan faktör olarak

bulunmuştur (72,73). ARA sıklığı HLA Class 2 DR16 ve DR53 içerenlerde de daha yüksek bulunmuştur (74).

Hallioğlu ve ark. (75) HLADQA1*03 allelinin Türk çocuklarında koruyucu olabileceğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada DRB1*04 ve DQA1*03 allellerinin birlikte tek başına DQA1*03'ten daha güçlü düzeyde koruyuculukta önemli olduğunu ortaya koymuştur (75). Yine başka bir çalışmada ise DRB1*13, DRB5* ve DRB3* istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koruyucu bulunmuştur (76).

İnfeksiyon:

GAS çocukluk çağı üst solunum yolu bakteriyel enfeksiyonlarının % 90'ından sorumlu tutulmaktadır ve bakteriyel farenjitin çocuklar ve erişkinler arasında en sık nedeni olarak kabul edilmektedir (50). Başlangıcının ani olması, yüksek ateş, püstüllerle seyreden boğaz ağrısı, çilek dili, damakta peteşiler ve hassas ön servikal lenf nodları farenjitte etkenin büyük ihtimalle GAS olduğunu desteklemektedir (77).

Grup A streptokoklar dünya çapında çocuklarda kazanılmış kalp hastalıklarında en ön sıradaki nedenlerden olup, erişkin ve çocukluk çağındaki bakteriyel sepsislerden ölümlerin de dikkat çekici nedenlerdendir. GAS için major rezervuarlar çocuklar olup süpüratif ve non-süpüratif komplikasyonlara neden olmaktadır (78). GAS enfeksiyonları 5 ile 15 yaş arasında pik yapmakta olup 15 yaşın üstünde sıklığı düşmekle birlikte özellikle bu yaştan sonra toplu yaşanan yerlerde (okul, kışla gibi) sıklıkla görülür (79). GAS taşıyıcılığının ülkemizde okul çocuklarında %15-35 arasında olduğu kabul edilmektedir (46).

Tedavi edilmemiş GAS farenjitinden sonra, daha önceden atak geçirmemiş olan kişilerde ARA gelişme riski % 2-3 iken, geçirilmiş romatizmal ateş öyküsü bulunanlarda bu risk % 5-50'ye çıkmaktadır (47,80). Grup A streptokok enfeksiyonunun rolü kompleks olup, tekrarlayan ataklar immün cevapta en önemli etkiye sahiptir (81). Yine grup C ve G streptokok enfeksiyonları A grubu enfeksiyonlardan daha sık görülmektedir ve grup A streptokoklardan virülans faktörlerin horizontal geçişi gösterilmiştir (82). Viral enfeksiyonlar gibi non-streptokokal faktörler romatojenik durumu etkileyip, kapak hasarı sürecinin ağırlık ve süresini de etkileyebilirler (83).

İmmün yanıt:

Romatizmal kardit gelişiminde esas faktör; streptokokal M proteini ile miyosin arasındaki yapı ve immünolojik benzerliktir (84). İmmünize edilmiş ratlarda hem grup A streptokok proteinine hem de kardiyak miyozinlere karşı T hücre proliferasyonu

şeklinde yanıt alınmış, fakat iskelet miyozinine karşı yanıt görülmemiştir (85). Romatizmal kalp hastalığı olan hastaların CD4⁺ T hücreleri grup A streptokok M proteinine ve kalp doku antijenlerine karşı proliferasyon gösterdiği gözlemlenmiştir (86). T hücrelerinin tekrarlayan streptokokal M epitotlarının çapraz reaksiyonu ile tekrar uyarıldığı tahmin edilmektedir. Yine bu immünolojik yanıtta artan sitokinlerin hızlandırıcı rol aldığı da tahmin edilmektedir (87).

Bazı çalışmalarda ARA'da sitokin cevabı hücre sel immün cevabın aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Özellikle IL-6 ve IL-8 plazma konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir (88). Yine epitel proliferasyonunda önemli rola sahip TGF-B1 konsantrasyonu akut dönemde yüksek bulunmuş, bu yükseklik hastalık remisyon ve kronik döneme geçerken kademeli azalma gösterdiği saptanmıştır (70).

ARA'da kardiyak mortaliteden sorumlu tutulan neden miyokarditten çok kalp kapak tutulumlarıdır (22). Kalp kapaklarında miyozin bulunmamaktadır, fakat valvüler bazal membran ve endotel çevresinde bulunan benzer yapıdaki "laminin" adlı moleküle karşı benzer T hücre yanıtı meydana gelmektedir (89). Yine grup A streptokoklardaki N-asetil glukozamin ile kardiyak kapak dokusu arasında çapraz bir reaksiyon da ortaya konulmuştur (66). Başlangıçta kapaklarda meydana gelen hasarın antikor yada hücre aracılığıyla mı olduğu tam belirlenememiş olsa da tekrarlayan ataklarda hasarın T hücre ve makrofaj infiltrasyonu ile oluştuğu tespit edilmiştir (90).

ARA'lı hastalarda lenfosit subgruplarından CD4⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD25⁺ ve CD4/CD8 hücre oranında artış tespit edilmiştir (91). Kronik romatizmal kalp hastalığı olanlarda ise CD22⁺'de artış olduğu saptanmıştır (87,92).

ARA'lı hastaların serumlarında kalp ile etkileşim gösteren antikorlar (Heart-reactive-antibody-HRA) bulunmuştur (93). HRA ayrıca post-kardiyotomi sendromu, post-miyokardiyal infarktüs sendromu ve endomiyokardial fibrozisi olan kişilerde de bulunmuştur. Fakat konsantrasyonları ARA'dakinden çok daha düşük saptanmıştır (93).

2.1.3. Patoloji

ARA bağ dokusunda ve özellikle küçük damarların çevresinde görülen iki patolojik lezyon ile karakterizedir (94).

1-Eksudatif- dejeneratif faz: Bu faz 2-3 hafta sürmektedir. Özellikle eklemlerde belirgindir ve sıvı artışı ile bulgu verir. İltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterizedir ve antiinflamatuvar tedaviye iyi cevap verir.

2-Proliferatif faz: Bu dönemin tipik lezyonu Aschoff nodülleridir. Aylar hatta yıllarca sürebilir ve anti-inflamauarlara cevap vermez (94).

Sklerotik ve deforme kalp kapaklarının görülmesi RKH kanıtı olarak gösterilirken, klinik bulgular olmadığında da rekürrent ARA'lı olgularda ilerleyici kapak kalınlaşması meydana gelebilir (95). Kapakların inflamasyonunun akut dönem bulguları kendini ödem, kapak dokusu ve korda tendineaların mononükleer hücre infiltrasyonu olarak gösterirken, inflamatuvar olayın devam etmesi ile fibrozis ve kalsifikasyon olaya eşlik eder (96).

ARA'da sıklıkla geçici ve non-spesifik komponentler arasında "romatik nefrit" olarak adlandırılan değişik renal patolojiler tanımlanmıştır (97). Bazı hastalarda bu durum romatizmal ateşi takip eden akut glomerülofrit şeklinde iken, bir kısmında da glomerülofrit eşlik eden hastalıktır (97). Bu iki durumun birlikte olma nedeni olarak streptokokların bazı suşlarının hem romatojenik hem de nefrojenik özellikte olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (98).

2.1.4. Klinik

ARA'nın temel klinik özellikleri 1944 yılında Jones kriterleri adı altında yayınlanmasından sonra netleşmiş ve günümüze kadar bu bilgiler 2 kez revize edilerek Amerikan Kalp Birliği tarafından güncellenmiştir (99,100). Her bir revizyon sonrasında seçicilik artarken duyarlılığın azaldığına inanılmaktadır. Jones yada DSÖ'nün belirlediği kriterlerin tanı amaçlı "guideline" oldukları örneğin; ARA'nın yüksek oranda görüldüğü topluluklarda değişik durumlara göre kriterlerin adapte edilmesi gerekliliği belirtilmiştir (16,99,100).

2.1.4.1. Majör klinik bulgular

2.1.4.1.1 Poliartrit

En sık görülen klinik bulgu olup hastaların % 60-80'inde görülmektedir (101). Ülkemizde de olguların % 81.4'ünde artrit olduğu bildirilmektedir (38). Genellikle periferik büyük eklemler (dizler, ayak ve el bilekleri ile dirsekler), nadiren de küçük eklemler ve aksiyal iskelet sistemi etkilenmektedir. Eklem ağrısına ek olarak enflamasyon bulguları olan kızarıklık, şişlik ve ısı artışı eşlik eder. ARA'daki artrit özelliği asimetrik eklem tutulumu ile birlikte gezici (migratuvar) tipte eklem tutulumu ve aspirine dramatik cevap veren ciddi ağrıdır (101). Artrit genelde spontan olarak 2-3 hafta içinde gerileyerek sekel bırakmadan iyileşir (101). Bazı bölgelerde, aseptik

monoartrit veya migratuvar poliartralji ARA'nın major eklem bulgusu olan klasik migratuvar poliartrit gibi tanımlanmaktadır. Hindistan ve Avusturalya'da eklem tutulum sıklığı daha azdır, bunun nedeni olarak da erken antiinflamatuvar ilaç uygulaması gösterilmektedir (102). Kuzey Avusturalya bölgesinde ARA'nın zor fark edilen belirtilerle ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bunlar poliartrit yerine monoartrit yada düşük düzeyde ateş yerine yüksek düzeyde ateş şeklindedir (102).

Artrit ile artralji ayrımını yapmak kimi zaman problem olmaktadır. Bunun nedenleri tedaviye başlanmadan önce aspirin ya da diğer antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, hastaneye başvurmada gecikme, net anamnez alınamaması ile kalça, omuz ve vertebral kolon tutulumu olduğunda eklemlerin değerlendirilmesindeki zorluklardır. Değerlendirme sırasında poliartritin objektif klinik bulguları görülmediğinde yada Jones kriterleri karşılanmadığında hasta "artralji" olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden otorler tarafından kolay değerlendirilebilen eklemlerde ısı artışı, şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı, zor değerlendirilebilen kalça gibi eklemlerde bunlara ek olarak ağrı poliartrit olarak değerlendirilmektedir (95).

ARA'nın tipik artrit bulguları olmayan hastalarda eğer son zamanlarda geçirilen streptokok enfeksiyonu varsa poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) tanımlaması yapılmaktadır. Bundaki artrit özelliği daha çok elin küçük eklemlerini tutması, anti-inflamatuvarlara daha az yanıt vermesi ve eşlik eden kardit riskinin bulunmamasıdır. Bütün bunlara rağmen PSRA ile ARA ayrımının yapılabilmesini sağlayan kesin kriterler yoktur ve bu yüzden ARA riskinin yüksek olduğu toplumlarda PSRA tanısı konulurken dikkatli davranılması önerilmektedir (103). Küçük yaşta ve özellikle 5 yaşın altındaki ARA olgularında daha ileri yaşta ARA'lılara göre kore yada kardit olmadan artrit ve eritema marjinalum görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (104). Ancak ARA artritini diğer hastalıklardan ayıran en önemli özelliği Laseque'in ifadesi ile ARA'nın "eklemleri yalaması ve kalbi ısırmasıdır" (50).

2.1.4.1.2.Kardit

ARA 1960'lara kadar çocukluk çağı ölümlerinin ve yapısal kalp hastalıklarının başlıca nedeni olarak gösterilmekteydi. Kardiyak tutulum sonucunda meydana gelen romatizmal kalp hastalıkları dünya çapında kazanılmış kalp hastalıkları arasında en önde giden nedenlerden olmasına rağmen sıklıkla semptomların birçoğu sekel bırakmadan iyileşmektedir (2). Kardit sıklıkla hastalığın ilk 2 haftası içinde gelişmekte ve ilk atakta % 45-50 oranında görülmektedir (105). Pakistan'da Robinson ve ark. (106)

ARA'lı hastaların %75'inde kardit, %45'inde kardiyomegaliyi ve %29'unda ise ileri derecede konjestif kalp yetmezliğinin geliştiğini gözlemlemişlerdir. Kardite bağlı konjestif kalp yetmezliği ülkemizde ise Lenk ve ark'nın (46). yaptığı çalışmada % 2.2 olarak bildirilmiştir. Vijayalaxmi ve ark. (107) korea tanısı alan hastaların %75'inde, artrit tanısı alan hastaların % 47'sinde ekokardiyografik olarak kardit tespit etmişlerdir ve bu artritli olguların % 17'sinde kardit kliniğine ait bulgular saptanırken diğerleri sessiz kardit şeklinde tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde akut dönemde mortalite oranı %1'in altında bildirilmektedir (47).

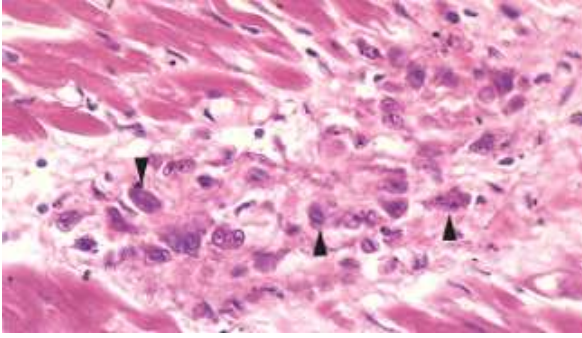
Karditli hastalarda başvuru sırasında en sık görülen yakınmalar hafif ateş, halsizlik, çabuk yorulma ve iştahsızlıktır. Ritm düzensizliği varsa çarpıntı görülebilir. Klinik tablo kendini yüksek kalp hızı, konjestif kalp yetmezliği ve perikardiyal sürtünme sesi olarak da gösterebilir (103).

Akut atak sırasında en sık duyulan üfürüm apikal, pansistolik, mitral kapak yetersizlik üfürümüdür (108). Aort kapak yetersizliğinin yol açtığı erken diyastolik üfürüm en iyi sol 3.-4. interkostal aralıkta duyulmaktadır (108). İlk atakta duyulmayan fakat daha sonra ortaya çıkan apikal sistolik mitral yetmezlik üfürümü (ve/veya apekte middiyastolik relatif mitral darlığı üfürümü-Carey Coombs üfürümü) ve/veya bazal diyastolik aort yetmezliği üfürümü, hastada vaskülit olasılığını düşündürmelidir. Telekardiyografide kardiyomegali karditin etkilenme derecesine göre değişir ve kardit ne kadar ağır ise daha fazla kardiyomegali görülebilir (99).

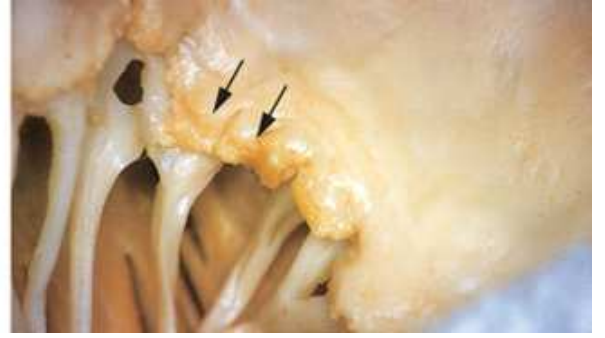
ARA için patogonomik bulgu olarak kabul edilen "Aschoff cisimciği" ARA tanısı konulan hastaların biyopsilerinin % 30-40'ında bildirilmiştir, sıklıkla miyokardın interstisyel bağ dokusu içinde, özellikle perivasküler bölgede görülmektedir (109). "Aschoff cisimcikleri" santral bölgesinde dejenerasyon gösteren "Anitschkow hücreleri" olarak adlandırılan aktive makrofajlar, sıklıkla plazma hücrelerinin bulunduğu lenfositlerin (primer T hücreleri) infiltre ettiği hipereozinofilik ekstrasellüler matriksten oluşur (110) (Resim 1). Anitschkow hücreleri birleşerek dev hücreleri oluşturabilirler. Aschoff cisimcikleri perikard, miyokard veya endokardı içeren üç katmanı da tutarak pankardit tablosuna yol açabilir (110).

Perikard tutulumu fibrinöz veya serofibrinöz eksudaya neden olurken, sekel bırakmadan iyileşir (110). Kapak tutulumu sonucunda kapanma yerlerinde fibrinoid nekroz oluşturur, bunlar kardiyak fonksiyonlarda az bir etkiye neden olan 1-2 mm'lik vejetasyonlara (verruka) gelişimine neden olur (110) (Resim 2). Klinik bulgu veren perikardit hastaların ancak % 5-10'unda tespit edilmektedir (108). Perikardiyal tutulum

kendini kalp seslerinde azalma, sürtünme sesinin duyulması ve göğüs ağrı şeklinde gösterebilir. Fazla miktarda efüzyon nadir görülmekte olup, görüldüğü takdirde boyun venlerinde distansiyon, hepatomegali, azalmış nabız basıncı ve pulsus paradoksus eşlik eder (99). Ülkemizde Unal ve ark. (111) kardiyak tamponatlı akut romatizmal ateşli bir olguyu bildirmişlerdir.



Resim 1. Akut romatizmal karditte Ashoff cisimcikleri.*
(Oklarla gösterilmiştir.) (110)



Resim 2 .Mitral kapak yaprakları kapanma bölgelerinde küçük vejetasyonlar.
(Oklarla gösterilmiştir.) (110)

Artrit ve korea tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum da “sessiz (subklinik) kardit” olarak adlandırılmaktadır (112). Sessiz (subklinik) kardit çeşitli çalışmalarda % 12-21 arasında bildirilmektedir (112). Türkiye’de 1999 ve 2003 yıllarında yapılan iki çalışmada subklinik kardit sırasıyla ARA hastalarında % 41 ve % 22 olarak tespit edilmiştir (113, 114). Tubridy ve ark.’nın (112) 2007 yılında Melbourne’de yaptığı çalışmada bu oran % 16.8 olarak bulunmuştur. Klinik olarak aortik ya da mitral yetersizliğe ait üfürüm duyulmadığı, bu hastaların saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak kullanım gerekliliği kabul edilmiştir (107,115,116). EKO’nun kullanımı ile % 20’den fazla vakada mevcut olan konjenital kalp hastalıkları ve akıma ait üfürümlerden ayırım yapılarak gereksiz yere romatizmal kardit tanısı konması engellenmektedir (117,118). İki çalışmanın sonuçlarına dayanılarak subklinik romatizmal kardite ait kapak lezyonlarının 6 aydan 8 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (119,120).

ARA’da kapak lezyonları sıklıkla rezidüel zarara neden olmaktadır (50). Bununla beraber, daha hafif romatizmal kardit formlarında, 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 yetersizliği şeklinde iken; kronik dönemde fibrozis eklenmesiyle kapak darlıkları, en sık olarak da mitral darlık gelişir (15,94). Al-Eissa ve ark'nın (121) yaptığı bir çalışmada ilk ARA atağı sırasında hastaların % 43'ünde, rekürent atakların % 91'inde kardit tespit edilmiştir. Yine Salt Lake City salgınında % 72 gibi yüksek değerler elde edilmiştir (122). Beş yaşın altında orta ve ağır kardit daha sık görülmekle birlikte ilerleyen yaşlarda gelişecek kronik RKH riskinde ki artış başlangıçtaki hastalığın şiddeti ve tekrarlayan rekürensler ile ilişkili olarak bulunmuştur (30,123). Genç yaşta özellikle 5 yaş altında görülen karditlerin daha ciddi seyrettiği bilinmektedir (43,104).

2.1.4.1.3. Korea

Sydenham koresi (SK) ARA'nın major komponentlerinden birisi olup kore minör, infeksiyöz kore, romatizmal kore, Saint Vitus dansı ve akut kore olarak da adlandırılan nörolojik bir hareket bozukluğudur (124). Sydenham koresi ilk olarak 1416'da tanımlanmış olup, 1686'da Thomas Sydenham tarafından detaylı olarak tarif edilmiştir. Ayrıca 1956'da Taranta ve Stollerman tarafından streptokoklarla ilişkisi ortaya konmuştur (125). Son olarak 1992'de "Special Writing Group of The Committee of Rheumatic Fever" tarafından da ARA tanısında major kriterlerden biri olarak kabul edilmiştir (126,127).

Korede Etyopatogenez:

Kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, A grubu beta hemolitik streptokokların M proteininin beyin dokusu ile çapraz reaksiyonu ile oluşan bir anormal immün cevabı sonucunda meydana geldiği görüşü mevcuttur (81). Santral sinir sisteminde kollajen doku inflamasyonu, dejenerasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir (128)

Hastaların birçoğunda nükleus kaudatus ve nükleus subtalamikusa karşı otoantikörlerin ve serebrospinal sıvıdaki artmış immunglobulin-G (Ig G) düzeylerinin gösterilmesi, SK'nin antikardiyolipin antikor pozitif bir sistemik lupus eritematozus vakası ile beraberliği ve ARA'nın akut atağında antikardiyolipin antikorunun %80 pozitif bulunması, olayın immünolojik yönünü destekleyen kanıtlar olarak gösterilmiştir (126,127,129). Ayrıca tedavide steroid, plazmaferez ve intravenöz immünglobünlere yanıt alınması, primer antifosfolipid sendrom ile birlikte görülmesi immün faktörlerin patogeneizde rol oynadığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir

(130,131). Ayrıca serebral korteks, bazal ganglionlar ve serebellumda etkilenen arter ve nöronlar etrafında hücre infiltrasyonu, dejeneratif değişiklikler, meningeal ve kortikal damarlarda proliferatif değişiklikler ve gliada ameboid değişiklikler bildirilmiştir (132). Ayrıca Sydenham koreli hastaların otopsilerinde frontal, temporal korteks ve bazal ganglionlarda yaygın hücre kaybı ve küçük damarlarda diffüz vaskülite ait bulgular gösterilmiş, sıklıkla tutulan yerlerin ise serebral korteks, kaudat ve subtalamik nükleuslar olduğu tespit edilmiştir (132).

Bazal ganglion tutulumunda Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile striatum ve pallidumda alan büyümesi ortaya konmuştur (133). Single photon emission computed tomography (SPECT) ile striatumda hipermetabolizmayı düşünderecek bulgular elde edilmiştir (133). Sydenham koreli birkaç hastada pozitron emission tomography (PET) ve SPECT'te heterojen perfüzyon paterni ortaya koyulmuştur (134). Dopamin metaboliti olan homovanilik asitin idrarda ve geçici bir süre için ise BOS'da arttığı gösterilmiştir (133).

Huntington koresi, Parkinson hastalığı, obsesif kompulsif bozuklukta pozitif bulunan antinöronal antikorun SK'da da pozitif olarak bulunması etyolojide nöron hasarında olabileceğini düşündürmektedir (132,133). Ayrıca hipertiroidi ile birlikteliği ve oral kontraseptif kullanımı ile tekrar etme potansiyeli hormonal bir ilgiyi de düşündürmektedir (135).

Koreada tanı testleri:

ASO (Antistreptolizin-O) sık kullanılan bir serolojik testtir. Vakaların 2/3'ünde yüksek bulunur ve geçici olmaya eğilimlidir. Ancak serolojik testler SK'nde ARA'nın diğer formlarından daha az faydalıdır. Çünkü ARA ile SK arasındaki zaman periyodunun uzun olması nedeniyle antikor seviyesi bu esnada azalmış olmaktadır (132,133).

Beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesi normaldir. Fakat hafif bir lenfosit artışı olabilir. EEG anomalileri sık, fakat non-spesifiktir. Genellikle yaygın, bazen de oksipitalde, teta ve delta frekanslarında yavaş aktivitenin varlığı görülmüştür (130). EEG bulguları zamanla düzelir fakat klinik düzelme ile paralellik göstermesi gerekmemektedir (130). Hastalarda EEG bulguları olduğunda konvülfif nöbetler görülebilir (133). BOS'ta selektif immünglobulin G'de artış olduğu bildirilmiştir (136).

Beyin MRG ile sıklıkla normal bulgular elde edilmesine rağmen nükleus kaudatus, putamen ve globus pallidusda alan büyümesi, koreanın aktif olduğu zamanlarda reversible hiperintensite, sinyal artışı (bir çalışmada 24 hastanın 2'sinde)

(137) ve klinik düzelme ile birlikte sinyal artışında iyileşme değişik çalışmalarda bildirilmiştir (138,139).

SPECT ve PET ile striatumda glikoz metabolizmasında artış gösterilmiştir (134). Beyin tomografisi bulguları genellikle normal olup, MRG'den daha az bulgu vermektedir (132,133,138,139). Beyin MRG veya beyin tomografisi ile tespit edilen striatal anormallikler hastalığın iyileşmesi ile düzelmektedir, seri çekimlerde patolojik bulguların kaybolması tanıyı desteklemektedir (140).

Romatik B-cell alloantijen D8/17 artışı ARA ve SK'de gözlenmiştir (132,133). Antinöronal antikor % 40 oranında pozitif olup tanıyı destekleyicidir, fakat spesifik değildir (141).

Korea tanısı; Akut korenin görülmesi ve altta yatan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konur (124). ARA tanısında diğer komponentlerin bulunması SK tanısını desteklemesine rağmen şart değildir. Zaten hastaların % 20'sinde kore dışında diğer bulgular vardır. SK'nin spesifik biyolojik belirleyicisi yoktur (132,133).

Korea klinik özellikleri; Sydenham koresi streptokok enfeksiyonunu takip eden aylar içinde görülmesi ile diğer bulgulardan ayrılır. ARA atağı ile korenin ortaya çıkışı arasında yaklaşık 1-9 ay, çoğunlukla 6 ay vardır (130,132). Sydenham koresi en fazla 8-9 yaşlarında olmak üzere, predominant olarak 5-15 yaşında ve kızlarda erkeklerden 2 kat sık olarak görülür (142).

Başlangıç semptomları emosyonel anormallikler, sakarlık, koordinasyon problemleri, konuşma ve yazma zorlukları olup, bunları bilinçsiz, ani, kısa süreli, hızlı, düzensiz, yüksek amplitüd ile başlayan hareketler izler (126, 129). Koreik hareketler parmaklar ve ellerden başlar sonrasında kol bacak ve gövdeye yayılım gösterir, yüz kasları ve dil de etkilenir. Bu hareketler önceden tahmin edilemez, hızlı, düzensiz, istemsiz vücudun bir tarafından diğer tarafına doğru yayılan stereotipik olmayan kısa amplitüdü hareketlerdir (132,133).

İstemli bir hareket yapıldığında antagonist kasın istemsiz hareketi ile koordinasyon bozular. Yürüme, kaşık tutma, kalem kullanma gibi beceriler bozular, düşmeler meydana gelebilir. Dil uzun süre dışarıda tutulamaz (darting tongue), hasta muayene edenin elini tutarken peşpeşe basınç artma ve azalmaları hissedilir (milkmaid's grip), kol ve avuçlar başın üzerine kaldırıldığında dışa döner (pronator işaret), eller öne doğru uzatıldığında el bileği fleksiyona, parmaklar ekstansiyona gelerek kaşığa benzer (koreik el) (132,133). Semptomlar stres ve dış uyaranlarla artar, uyanırken sedatifler ile azalır, uykuda kaybolur (133).

Koreik hareketler genellikle iki taraflıdır ve % 20 olguda hemikore şeklinde tutulum vardır. Nadir olarak lokalize kas gruplarında tutulum görülür (130, 132). 'Chorea mollis' olarak adlandırılan kas zayıflığı, hipotoni ve psikiyatrik semptomlarla giden SK'nin bir tipi de tarif edilmiştir (143). Yine bazı hastalarda yaygın hipotoni, kas zayıflığı, koordinasyonda yavaşlama ve bozulma, hareketlerde düzensizleşme de görülebilir (133). Derin tendon refleksleri normaldir, fakat şiddetinde artma olabilir. Bilateral plantar fleksör cevap pozitifdir ve duyu fonksiyonu korunmuştur (133). Göz kasları tutulumu ile gözde nistagmus hareketi ve takip etme gücü ortaya çıkabilir (141). Hastalarda faringeal kasların tutulumuna bağlı olarak disfaji ve aspirasyon pnömonisi riski olabilir (132).

Çoğu vakada koreik hareketler başlamadan önce obsesif kompulsif yapı, hiperaktivite, iritabilite, emosyonel dengesizlik, regresif davranışlar, kararsızlık gibi psikolojik bozulmalar görülebilir (144). Şiddetli vakalarda mental konfüzyon, ajitasyon, hallüsinasyon, delüzyon, psikoz olabilir (chorea insaniens). En sık rastlanılan davranış anormalliği obsesif kompulsif bozukluk olup zeka korunmuştur (132,133). Rekürrenslerin obsesif kompulsif bozukluğu arttırdığı bildirilmiştir (145). Hatta şizofreni gelişen olgular da yayınlanmıştır (146). Saç yolma, elle saç düzeltme gibi hareketler ile vokal tikler de görülmektedir (147).

SK'de arteriyel tansiyon değişkendir, ateş ve taşikardi bulunabilir (133). Konuşma respiratuvar kasların kontraksiyonuna bağlı olarak dizartrik olabilir. Faringeal kasların tutulumuna bağlı disfaji ve aspirasyon riski vardır (132). Gözde papil ödemi, santral retinal arter oklüzyonu, unilateral quadranopia (143), orta ve ön serebral arterde vaskülit (148) ve diplopi (149) bildirilmiştir. Diğer ARA bulguları koreaya eşlik edebilir. Vakaların % 23-84'ünde özellikle endokardit tarzında kalp tutulumu bildirilmiştir (113). Artrit ile birliktelik % 30'u geçmemektedir. Diğer ARA bulguları daha nadirdir (132,133).

Koreadaki 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 relaps görüldüğü bildirilmektedir (130,133).

2.1.4.1.4. Subkutan nodül

Subkutan nodüller nadiren görülürler (%1'den az) ve görüldükleri zaman ağır kardit ile birliktedirler (150) (Resim 3). Ağrısız, hareketli ve sert nodüller olup yaklaşık 0,5-2 cm boyutlarındadırlar (99). Genellikle eklemlerin ekstansör yüzeylerinde,

vertebraların spinoz çıkıntıları üzerinde ve oksiputta bulunurlar (150). Özellikle diz, el bileği, dirsek eklemlerinde görülürler. Histolojik olarak Aschoff nodülleri ile benzerlik gösterirler (50,99).



Resim 3. Subkutan nodül*

* www.aafp.org/afp/20050515/1949_fl'den alınmıştır (151).

2.1.4.1.5. Eritema marjınatum

Eritematöz, ortası soluk, yuvarlak veya serpijiyöz kenarları olan deriden hafif kabarık kızarıklıklardır (152) (Resim 4). Olguların % 5'inde bu döküntüler görülebilir. Karditli hastalarda daha sık ortaya çıkar. Döküntüler üzerine ısı uygulaması ile daha belirgin hal alırlar (152). Eritema marjınatum diğer bulgulara göre daha az görülen bir bulgu olup kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Genellikle proksimal ekstremiteler ve gövde de ortaya çıkmakta olup, ağrı yada kaşıntıya neden olmamaktadır. Beş yaşın altındaki ARA hastalarında daha sık görülmekle birlikte, bunun nedeni henüz tespit edilememiştir (153,154).



Resim 4. Eritema marjınatum*

*www.skincareguide.ca/images/glossary/erythema_marginatum'dan alınmıştır. (155)

2.1.4.2. Minör bulgular

-**Artralji:** Büyük eklemlerde ve gezicidir. Artrit var ise artralji minör bulgu olarak kabul edilmez (1).

-**Ateş:** ARA ile ilişkili ateş oral yada timpanik ısının 38°C veya üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Ateş 38-40°C arasında değişir, karakteristik özelliği yoktur. Ateş genellikle bir hafta kadar sürüp, 1-2 haftada geçer (156).

-**Akut faz reaktanlarında yükseklik:** Sedimentasyon hızı yada C-reaktif protein konsantrasyonunda artıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı erken dönemde 60 mm/saat'ten fazladır (94). Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve lökosit sayısı akut korealı hastalarda sıklıkla normaldir, bununla birlikte artmış da olabilir (132,133).

-**EKG'de PR intervalinde uzama:** ARA'lı hastalarda sık görülür fakat spesifik bir bulgu değildir. Yaklaşık olarak ARA'lı vakaların % 20'sinde görülür. Kardit varlığında ileti sistemi de etkilenebileceğinden PR uzaması minör kriter olarak alınmamalıdır (50,157). Hastaların üçte birinden fazlasında EKG'de PR mesafesi uzaması görülür. Eğer perikardit veya perikardiyal efüzyon varsa, QRS voltajında düşüklük ve ST değişiklikleri EKG'de saptanabilir (96).

2.1.4.3. Diğer klinik belirtiler

ARA tipik klinik bulgular dışında birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Koroner arter tutulumu (158), kalp tamponadına yol açan perikardit (111), ileri derecede AV blok ve buna bağlı senkop (159) ile giden olgular bildirilmiştir.

Modifiye Jones kriterleri arasında bulunmayan, ancak ARA'nın iyi bilinen belirtilerinden olan karın ağrısı ARA'nın diğer belirtilerinden önce ortaya çıkabilir (160,161). Burun kanamasının ARA ile sık olmasa da birlikte olabileceği bildirilmiştir (38).

2.1.5. Akut romatizmal ateş tanısında yardımcı testler

Streptokokal farenjit tanısını boğaz ağrısı ile birlikte pozitif hızlı streptokok antijen testi yada GAS kültürü olması destekler (77). Mikrobiyolojik olarak göstermek esas olmakla birlikte akut enfeksiyon ile taşıyıcılık boğaz kültürüne göre ayrılamaz. Konağın enfeksiyona yanıtı olarak oluşan antikorlarla tanı desteklenebilir (162). Bu antikorların oluşması için 2-3 hafta kadar bir süre geçmesi gerekmektedir. Bununla birlikte erken antibiyotik kullanımına bağlı olarak antikor yanıtı da erken sonlanmakta ve antikor titreleri düşük kalmaktadır (61).

GAS taşıyıcılığı; pozitif boğaz kültürü ile birlikte serolojik cevabın olmadığı asemptomatik bireyler için söylenir (163). Diğer bir ikinci uygun tanımlamada uygun antibiyotik tedavi kürü sonrasında asemptomatik kişide boğaz kültürü pozitifliğinin devam etmesidir (163). Taşıyıcı grubundan olan hastaların % 5'i serolojik olarak pozitif bulunmuş olup bunun nedeni bu kişilerin kazandığı yeni tipteki emm'ye sahip mikroorganizmalardır (61). ABD'de okul çocuklarında yapılan çalışmalarda GAS taşıyıcılığı, yüksek değerlerde (% 25'in üzerinde) bulunmuştur (164,165).

Antistreptolizin-O (ASO) antistreptokokkal antikorlar içinde en yaygın olarak kullanılanıdır. Artmış ve yükselen ASO titresi akut GAS farenjiti olan hastaların % 80'inde saptanır (99). ASO titresi streptokokkal boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftada en yüksek düzeye ulaşır ve 6 ay-1 yıl kadar yüksek kalabilir. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir (166). ASO titresinin tek bir ölçümde yüksek olmasındansa tekrarlayan ölçümlerde titrenin yükselmesi daha anlamlıdır (5). 1992'de tekrar düzenlenen Jones kriterlerine göre ASO titresinin 320 Todd U/ml üzerinde olması pozitif kabul edilmiştir (99). ASO titresinin özgünlüğünün 960 IU/ml'nin üzerinde % 93 olduğu gösterilmiştir (162). Bir çalışmada ASO ARA hastalarında % 83 oranında yüksek olarak bulunmuştur (47). Bu kadar yüksek oranda pozitiflik olması nedeniyle negatif bulunduğu taktirde, klinik bulgular ARA düşündürüyorsa diğer antikorlar (anti DNaz, anti NADaz, antihyalirünidaz vs.) bakılabilir. ASO ve diğer antistreptokoksik antikor testlerinin negatif olduğu durumlarda ARA tanısı gözden geçirilmelidir. Akut romatizmal ateşli hastalarda üç farklı antikordan birinin pozitif bulunma olasılığı % 95'dir (46,50). ASO güçlü bir şekilde daha önce geçirilmiş boğaz enfeksiyonu ile ilişkilendirilirken az olarak da cilt enfeksiyonları ile ilişkilidir, fakat anti DNAaz-B titresi hem boğaz enfeksiyonları hem de cilt enfeksiyonlarına yanıt olarak yükselmektedir (167). Grup A streptokok taşıyıcılığı yada enfeksiyonunun yüksek oranda görüldüğü toplumlarda ARA tanısında kullanılan streptokok seroloji testlerinin zayıf prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (22,95).

C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) hastalık aktivitesinin takibinde, hastalık seyri ve tedaviye yanıtın göstergesi olarak kullanılmaktadır (168). ESH, akut atak sırasında belirgin olarak yüksektir. Ancak eğer hastada konjestif kalp yetmezliği varsa ESH düzeyi normal olabilir. CRP ise bu

durumdan etkilenmez (96). CRP ve sedimantasyon yüksekliği akut evrede % 80-85 hastada tespit edilir (103).

ARA/RKH tanısında kullanılabilecek sensitif ve spesifik bir kan testi halen ortaya konamamıştır (169).

ARA'da boğaz kültüründe GAS üretme olasılığı % 33 oranındadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran % 20 olarak bildirilmiştir (46).

Endokardiyal biyopsi invazif bir tanı yöntemi olup, klinik tanıda şüphesiz yoksa ek bir katkı sağlamaz bu yüzden klinik araştırmalar için kullanımı dışında kısıtlı olarak kullanılması önerilir (96). Kardiyak tarama sintigrafisi yardımı ile, akut ile kronik olay arasındaki ayırıcı tanı yapılabilir, inaktif romatizmal kalp hastalığı tanınabilir ve aktif kardit takibi yapılabilir (105).

Akut romatizmal ateşte ekokardiyografik değerlendirme:

Objektif testlerle akut romatizmal ateş tanısını koymak halen güçtür. Ekokardiografi tanıda önemli bir rol almasına rağmen, özellikle ilk atakta tüm hastalarda kapak tutulumu görülmeyebilir. Ayrıca hastalığın ekokardiyografik bulgularına dayanılarak oluşturulan konsensüslerde ve tanı konmuş romatizmal kalp hastalığı ile ARA ayırımında eksiklikler mevcuttur (120,170). Kardite ait klinik bulgusu olmayan ARA'lı hastaların gösterilmesinde, kardiyak anatomisinin ve kan akımının karakterinin kesin olarak ortaya konulmasında Doppler EKO kullanılmaktadır (122,171). Yine ekokardiyografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının ayırt edilmesini sağlamaktadır (107).

Doppler EKO'da romatizmal kardit sırasında ilk veya tekrarlayan ataklarda en sık mitral regürjitasyon görülür. Birlikte aortik regürjitasyonu ise daha az görülür. Kapak regürjitasyonunun ciddiyeti tekrarlayan karditlerde artmaktadır (172,173). Aortik kapak hastalığı ağır romatizmal kapak hastalıklı olguların % 25-30'unda meydana gelmektedir (174,175). Tekrarlayan karditlerde mitral regürjitasyondaki sık görülen mekanizma, kapak yapraklarında hareket kısıtlılığı ve ventriküler dilatasyondur (108).

Mitral kapak lezyonları klinik, radyolojik ve ekokardiyografik kriterlere dayanılarak saf regürjitasyon, saf stenotik yada miks tip olarak sınıflandırılır. Saf mitral regürjitasyon 2 boyutlu EKO'da normal mitral orfis ile birlikte restriksiyon yapmayan kapak yaprakıklarında kaçak, saf mitral stenoz ise regürjitasyonun klinik ve ekokardiyografik bulgularının bulunmadığı durumlar için kullanılmaktadır. Miks mitral

kapak hastalığı hem regürjitasyon hem de stenozun her ikisinin özelliklerini gösteren olgular için tanımlanmıştır (176).

Romatizmal karditli hastalarda valvüler kalınlaşma sıklıkla görülür. Bu kalınlaşmanın nedeni olarak valvülit yada daha önceden klinik olarak tespit edilememiş romatizmal ateş atakları olabilir. Romatizmal karditli her dört hastadan birinde kapak yapraklarında fokal nodüler kalınlaşma gösterilmiştir (177). Bu nodüller sıklıkla mitral kapak gövde ve yapraklarında olup ilerleyen dönemde takiplerde kapak hareketlerini bozmuş yada kaybolmuşlardır. Bu nodüller kronik RKH'da görülmemiştir (177). Bu nodüller ARA atağı sırasında ölen hastaların otopsilerinde ve kapak cerrahi uygulamaları sırasında da gözlemlenmiştir (178).

Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan bir konu fizyolojik kapak yetersizlikleridir. Mitral kapakta patolojik yetersizlik düşünülmesi için akımın pansistolik olması, en az iki farklı kesitte yetersizliğin gözlenmesi, jet akımın 1,5 cm'den uzun olması, akım hızının 2,5 m/sn üzerinde ölçülmesi gereklidir. Aort kapağı için fizyolojik yetersizlikten söz edilmesi için akımın holodiyastolik olmaması ve jet akımın 1 mm'den geniş olmaması gerekir (116).

Erken dönemde kalp kapak hastalığı belirtisi olmayan hastalarda seri ekokardiyogram incelemeleri sırasında akut atağı takiben haftalar içinde kapak hastalığı bulguları ortaya çıkabilir (179). Yine hafif valvüler lezyonlar zaman ile kaybolurken, daha ağır kapak tutulumları devam edebilir yada kötüleşebilir (115).

2.1.6. Akut romatizmal ateş tanısı

ARA tanısı major ve minör kriterler olarak tanımlanan belirtilerin varlığına bağlı konulmaktadır. 1944 yılında “**Jones kriterleri**” olarak adlandırılan kriterler spesifisiteyi arttırmak amacıyla 1955, 1965, 1984 ve 1992 yıllarında tekrar gözden geçirilmiştir (Tablo 1) (180).

Tablo 1. Modifiye Jones kriterleri.

MAJOR BELİRTİLER	MİNÖR KRİTERLER
1-Poliartrit	1-Ateş
2-Kardit	2-Artralji
3-Korea	3-Akut faz reaktanlarında artma (Eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP)
4-Eritema marjinalum	4-EKG'de PR intervalinde uzama
5-Subkutan nodüller	
+ <i>Geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu bulguları (Pozitif boğaz kültürü veya hızlı antijen testi, yüksek yada yükselen streptokok antikor titresi)</i>	

Jones kriterleri: (1992)

İlk atak için: 2 major yada 1 major ve 2 minör kriter + geçirilmiş streptokokal boğaz enfeksiyonuna ait kanıt.

Kalp tutulumu olmayan hastada rekürens: 2 major veya 1 major ve 2 minör kriter + geçirilmiş streptokokal boğaz enfeksiyonuna ait kanıt.

Kalp tutulumu olan hastada birlikte rekürens: 2 minör kriter + geçirilmiş streptokokal boğaz enfeksiyonuna ait kanıt.

Romatizmal kore ve sessiz başlangıçlı romatizmal kardit: Major kritere yada geçirilmiş streptokokal boğaz enfeksiyonuna ait kanıt gerek yoktur (99,181).

Dünya Sağlık Örgütü 2002-2003 yılında Jones kriterlerindeki ek olarak geçirilmiş kızıl olmasını da geçirilmiş streptokoka ait delil arasına eklemiştir.

ARA ile ilgili terimler:

Rekürens: Tedavi tamamlanmasını takip eden 8 haftadan sonra başka bir GAS enfeksiyonu sonrasında oluşan yeni atak.

Rebound: Tedaviyi azaltırken veya tedavi bitimini takip eden 4-6 hafta sonrasında ARA belirtilerinin ortaya çıkması.

Relaps: Sıklıkla karditle birlikte olmak üzere tedavi sürerken ARA kötüleşmesi.

Subklinik kardit: Fizik muayene bulgularının normal olmasına rağmen EKO'da kardit tespit edilmesi.

Sessiz kardit: Kardit bulgularının olmaması yada çok az olmasına rağmen KKY, üfürüm yada kardiyomegalinin sürdüğü durum (181).

2.1.7. Akut romatizmal ateşte ayırıcı tanı

Hastalığın ayırıcı tanısında juvenil romatoid artrit, diğer konnektif doku hastalıkları, septik artrit, travmatik eklem hasarı, tüberküloz artrit ve perikarditi, enfektif endokardit, arboviral artritler (Ross River virüs ve Barmah Forest virus enfeksiyonları), gut, psödogut, Lyme hastalığı, SLE, orak hücreli anemi ve dissemine gonokokal enfeksiyonlar düşünülmelidir (95,182).

Reaktif artritler enfeksiyona neden olan ajana karşı oluşan antikörlerin eklem sinoviyumu veya kıkırdağıyla çapraz reaksiyona girmesi ile oluşmaktadır (183). Reaktif artropatilerden biri de major Jones kriterlerini doldurmayan Grup A streptokokların etken olduğu durum için kullanılan poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA). PSRA'da artrit ARA'dakinden farklı olarak oligo veya poliartiküler olabilir, büyük eklemlerin yanında küçük eklemler de tutulabilir (183). Sabah tutukluğu görülebilir (183). ARA'nın aksine salisilatlarla hemen hemen hiç yanıt vermez ve kronik, uzamış bir seyir gösterebilir hatta 6-10 hafta sürebilir (183).

Çocukluk çağında ESH'nin 100 mm/saatin üzerinde olduğu durumlardan biri olan ARA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar enfeksiyon hastalıkları olup, bunlardan da en sık olarak ülkemiz şartları için tüberkülozdur (184). Çocukluk yaş grubu için maligniteler ve bunlardan da özellikle lösemi, lenfoma ve nöroblastom, romatolojik hastalıklardan AAA (Ailevi akdeniz ateşi) ve Kawasaki hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (185).

Kardit ayırıcı tanısında masum üfürümler, mitral kapak prolapsusu, konjenital kalp hastalıkları, enfektif endokardit, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardit ve perikardit düşünülmelidir (182).

Viral ensefalit, postenfeksiyöz ensefalomiyelit, kronik meningoensefalit, nörosifiliz, mikoplazma pnömoni ensefaliti, rubella, difteri, HIV, EBV enfeksiyonları sonrası korea ortaya çıkabilmektedir (141). Anoksik ensefalopati, metabolik ensefalopati (non-ketotik hiperglisinemi, hipoglisemi gibi) korea geliştirebilir (132). İlaçlardan fenotiazin, gabapentin, karbamazepin, valproik asit, siklosporin, kokain korea oluşturabilir (132). Tikler lokalize kas gruplarını tutar, stereotiptir ve korea ile karışabilir (186). Paroksizmal koreatetozda intervaller arası hasta normal olup, epizotik olması ile SK'dan ayrılır (133). Huntington koresi progresif korea, presenil demans, rijidite ve distoni ile karakterize olup merkezi sinir sisteminin dejeneratif ve ilerleyici

bir bozukluğudur (187). Ayrıca Wilson hastalığı (141) ve hipertiroidi (135) ile korea birlikteliği de bildirilmiştir.

2.1.8. Akut romatizmal ateşte prognoz ve süreç

Artritli hastalarda prognoz genellikle çok iyidir ve artrit hiçbir zaman kalıcı eklem hasarına neden olmadan iyileşirken karditin ciddiyeti ve tekrarlayan ataklar prognoz ile direkt olarak ilişkilidir (103,188). Ayrıca hastanın yaşı küçüldükçe kardit sıklığı ve ciddiyetinin arttığı da bilinmektedir (188). İlk atak sırasında kalp yetmezliği gelişen hastaların % 60'ında 10 yıllık süreçte kalp kapak hastalığının geliştiği belirtilmektedir (189). Bu hastaların uygun sekonder proflaktik tedavi almaları büyük oranda düzelme veya kardiyak patolojide regresyon meydana gelmesine katkıda bulunur (190).

Yoksulluk, ARA gelişimindeki en önemli risk faktörüdür (66). Akut romatizmal ateşte prognoz ile ilgili çalışmalarda karditin ciddiyeti, hastalığın proflaktik kontrolü ve sosyoekonomik durumların her birinin önemli düzeyde ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Düşük eğitim seviyeli aile bireyleri, düşük gelir düzeyli toplumlar, gelir dağılımında dengesizlikler, yetersiz beslenme, beyaz ırk dışındaki ırklar, tekrarlayan ARA atakları mortalite, morbidite ve hastalığın ilerlemesine kötü yönde etki etmektedir (191). Annesi dört yıldan az eğitim alan tekrarlayan ARA atağı geçirmemiş hastalarda, dört yıldan daha uzun eğitim almış olanlarınkine göre 4 kat daha fazla ağır kronik kapak hastalığı geçirme riskine sahip oldukları tespit edilmiştir (191,192).

Meira ve ark.'nın (193) yaptığı çalışmada yalnız artritli yada artrit ile birlikte koreası olan, kalp tutulumu olmayan ARA'lı hastalarda ilerleyen dönemde ağır kronik kapak hastalığı hiçbir hastada gözlemlenmemiştir. Fakat orta yada ağır karditi olan 82 hastanın tamamında RKH'nın klinik kanıtları ortaya çıkmış ve bunların % 69.5'unda kronik romatizmal kalp hastalığı ortaya çıkmıştır. Orta yada ağır karditli ARA'lılarda karditi olmayan yada hafif karditi olan hastalara oranla kronik kapak hastalığı gelişme oranı 16.42 kat yüksek bulunmuştur (193).

Ekokardiyogram eşliğinde ilk ARA atağını takip eden 6 ay ile 7 sene arasındaki sürelerde hastaların % 64'ünde karditin düzeldiği, başlangıçta hafif karditi olanlarda % 41, orta düzeyde karditi olanlarda % 36, ağır karditi olanlarda % 24 oranında kardiyak üfürümlerin kaybolduğu tespit edilmiştir (171). Plasebo ile yapılan bir çalışmada başta karditi olan hastaların % 27'sinin bir yıl sonunda sekel bırakmadan iyileştiği, hastaların % 41'inde aortik ve mitral regürjitasyon akımının 6 ay içinde

sonlandığı tespit edilmiştir (194). Romatizmal kardit sonucu gelişen mitral yetersizlikte düzelme oranı kapak lezyonunun derecesine, zamana ve rekürenslerin sayısına bağlanmıştır (80). Onat ve ark'nın (195) yaptığı çalışmada 2-7 yıl takip sonunda mitral regürjitasyonda regresyon % 46 olarak bildirilmiştir. Sanyal ve ark'nın (25) Hindistan'da yaptıkları bir çalışmanın sonucu olarak 5 yıllık takip süresi sonunda düzelme oranı % 33 olarak bildirilmiştir.

Korea genellikle sekel bırakmaz ancak sessiz kardit olgularının fazla olması nedeniyle ileri dönemde romatizmal kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilmektedirler (66). Çelebi ve ark. (196) klinik olarak saf koreali ARA vakalarında % 93 oranında, izole artritli vakaların ise % 65'inde sessiz kalp kapak yetersizliğini bildirmişlerdir. Geçirilmekte olan streptokok enfeksiyonları, gebelik, oral kontraseptifler ve fenitoin kullanımı ile rekürensler bildirilmiştir (130, 132). Ayrıca Sydenham koresi geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluklara daha sık rastlanılmaktadır (197).

2.1.9. Akut romatizmal ateş tedavisi

Akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların tedavileri; streptokokal enfeksiyonun eradikasyonu, varolan klinik bulguların tedavi edilmesi, tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının engellenmesi için profilaksi uygulanması hasta ve ailesinin bu konunun önemi ile ilgili olarak bilgilendirilmesi ve kardiyak tutulumu olan hastalara bakteriyel endokardite yönelik profilaksi uygulanmasıdır (198).

2.1.9.1. Profilaktik tedavi

Primer profilaksi : ARA'ya karşı primer korunma GAS' nın neden olduğu semptomatik farenjit tedavisine odaklıdır. Grup A streptokokun neden olduğu boğaz ağrısının başlangıcını takip eden 9 gün içinde verilen antibiyotik tedavisi ile olguların bir çoğunda ARA gelişimini engellendiği gösterilmiştir (199).

Tedavide kullanılan oral penisilinler çeşitli kompliyans problemleri ile ilişkilendirilmişlerdir. İntramüsküler benzatin penisilin G (BPG) kompliyans problemlerini engellemektedir ayrıca konvansiyonel tedavide kullanılan 10 günlük oral penisilin V'ye göre daha uzun süre etkin kan ilaç düzeyini koruduğu gösterilmiştir (200). BPG üç haftada bir intramüsküler uygulandığında % 80'e yakın oranda GAS enfeksiyon ataklarını azaltmaktadır (200) (Tablo 2).

BPG uygulamasına karşı gelişmekte olan ülkelerde anafilaksi riskinin daha yüksek olması, iğnelerin tekrar kullanılması ve intramüsküler uygulamanın ağrı verici bir uygulama olması nedeniyle direnç mevcuttur. Uygulamanın güvenliği açısından hükümetler tarafından klinikler yada hastanelerde yapılması önerilmektedir (201).

Yine streptokok eradikasyonu için denenen seftriaksonun etkinliğinin oral veya intramüsküler penisilinlerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (202).

Tablo 2. Romatizmal ateşte primer korunma önerileri.*

Ajan	Doz	Uygulama şekli	Süre
Benzatin Penisilin G	27 kg ve altı: 600.000 U 27 kg üstü: 1.200.000U	IM	Bir kez
Veya Penisilin V (Fenoksimetil penisilin)	Çocuk: 250 mg 2-3 kez/gün Adölesan veya Adult: 500 mg 2-3 kez/gün	Oral	10gün
(Penisilin alerjisi varsa) Eritromisin estolate	20-40 mg/kg/gün 2-4 kez/gün (maximum 1gr/gün)	Oral	10gün
Veya Eritromisin etilsüksinat	40 mg/kg/gün 2-4 kez/gün (maximum 1gr/gün)	Oral	10gün
Veya Azitromisin	500 mg ilk gün daha sonra 250 mg/gün 4 gün	Oral	5 gün

*(202)

Sekonder profilaksi: ARA tedavisinde fiyat-etkinlik açısından önerilebilecek temel tedavi şekli sekonder profilaksi olup, öyküsünde ARA veya RKH olanların tekrar rekürens geçirmemesi ve oluşan romatizmal kalp hastalığında kötüleşme olmaması için önerilmektedir. ARA ve RKH tedavisi için yapılan ekonomik incelemelerde sekonder profilaksi (142 USD/gün) primer profilaksiye (1049 USD/gün) göre fiyat-etki açısından daha iyi bulunmuştur (203). Sekonder profilaksidede kullanılan intramüsküler BPG uygulaması sırasında oluşacak ağrıyı azaltmak için ince uçlu iğne kullanımı, enjekte edilen volümün artırılması, penisilinine içine %1 lidokain veya prokain eklenmesi önerilen yaklaşımlardır (204,205). Sekonder profilaksinin süresi rekürent ARA riskinin gelişme durumuna (Yaşla birlikte risk azalmakta, son geçirilen ataktan sonra uzun zaman geçmişse ve düşük insidanslı toplumlarda da risk azdır) ve kalp hastalığının ağırlığına göre dengelenmelidir (202). Tekrarlayan atağa bağlı olarak kümülatif

kardiyak etkilenmede artış görülür (96). Sekonder profilakside önerilen tedavi seçenekleri ve süreleri Tablo 3 ve 4'te görülmektedir.

Tablo 3. Romatizmal ateşte sekonder korunma önerileri.*

Ajan	Doz	Uygulama şekli
Penisilin G (benzatin)	1.200.000 U 4 haftada bir (Yüksek riskli ^o gruplarda 3 haftada bir)	İntramüsküler
Veya Penisilin V	250 mg günde 2 kez	Oral
Veya Sulfadiazin	27 kg ve altı: 0,5 g 27 kg üstü: 1 g	Oral
Penisilin ve sulfadiazin alerjisi olanlar için Eritromisin	250 mg günde 2 kez	Oral

^oYüksek riskli hasta grubunu residual romatizmal karditli hastalar ve ekonomik düzeyi düşük toplumlar oluşturmaktadır.

* (202).

Tablo 4. Sekonder romatizmal ateşte önerilen profilaksi süreleri.*

Kategori	Süre
Kardit ile birlikte olan romatizmal ateş ve rezidü kalp hastalığı var.	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 içi herhangi biri
Karditsiz romatizmal ateş	5 yıl yada 21 yaşa kadardan herhangi biri

* (202).

İnfektif endokardit profilaksisi:

ARA kardiyak tutulumun olduğu hastalarda bazı girişimsel işlemler sırasında infektif endokardit (İE) profilaksisi aşağıdaki tablolarda belirtildiği gibidir (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Diş ile ilgili girişimler için endokardit profilaksisi.*

Uygun olan	Önerilmeyen
En yüksek riske sahip hastalarda oral mukozada perforasyon, dişin periapikal bölgesine yada diş etine yapılacak girişimler sırasında	Enfekte olmayan dokulara rutin anestetik enjeksiyonlar Dental radyografi Ortodontik veya prostodontik aletlerin takılması veya çıkarılması Diş kaplanması
	Oral mukoza yada dudağın travmatik kanamalarında

* (206).

İE Profilaksisi gastrointetinal yada genitoüriner sistem ile ilgili işlemlerde örneğin, diagnostik özefagogastroduodenoskopi veya kolonoskopi, solunum sistemine ait girişimsel işlemlerde (tonsillektomi ve adenoidektomi gibi mukozal insizyonel işlemler hariç) önerilmez. Fakat yüksek risk grubundaki bir hastada gastrointestinal yada genitoüriner sisteme ait bir enfeksiyon varsa doku enfeksiyonu veya sepsisi önlemek için profilaksi uygulanmalıdır (207).

Tablo 6. Dental prosedürler için medikal rejimler.*

Durum	Ajan	Rejim: İşlemden 30-60 dakika önce	
		Adult	çocuk
Oral	Amoksilin	2 g	50 mg/kg
Oral ilaç alamayanlar için	Ampisilin	2 g IM/IV	50 mg/kg IM/IV
	veya Sefazolin veya seftriakson	1 g IM/IV	50 mg/kg IM/IV
Penisilin veya ampisiline alerjik-Oral	Sefaleks ^{1 2}	2 g	50 mg/kg
	veya Klindamisin	600 mg	20 mg/kg
	veya Azitromisin veya klaritromisin	500 mg	15mg/kg
Penisilin veya ampisiline alerjik-oral alamayan	Sefazolin veya seftriakson ²	1 gr IM/IV	50 mg/kg IM/IV
	veya Klindamisin	600 mg IM/IV	20 mg/kg IM/IV

¹ Oral birinci yada ikinci kuşak sefalosporinlerin eşdeğer pediatrik yada adult dozları kullanılır.

² Sefalosporinler penisilin ve ampisiline bağlı ürtiker, anjiödem ve anaflaksi öyküsü olan kişilerde kullanılmamalıdır.

* (206).

2.1.9.2. Küratif anti-inflamatuvar tedavi

Kardit tedavisi: Kortikosteroidler ARA'daki inflamatuvar yanıtı iyi bir şekilde azaltmaktadırlar, özellikle bu etkisini ateş ve akut faz reaktanları üzerinde göstermektedirler. Bir çok doktor tarafından kortikosteroidlerin akut karditli ağır vakalarda hayat kurtarıcı olarak görülmesine rağmen buna ait az düzeyde objektif kanıt vardır (208,209). Metaanalizlerde ARA'yı takip eden 1-10 yıl içinde gelişen RKH prevelansında plasebo veya salisilat ile kortikosteroidlerin yararı arasında fark gösterilmemiştir (190,210). Hafif yada orta şiddetteki kardit tedavisinde salisilat kullanımı önerilirken, pankardit veya kalp yetmezliği ile giden, daha ağır kardit olguları için kortikosteroidler önerilmektedir (96).

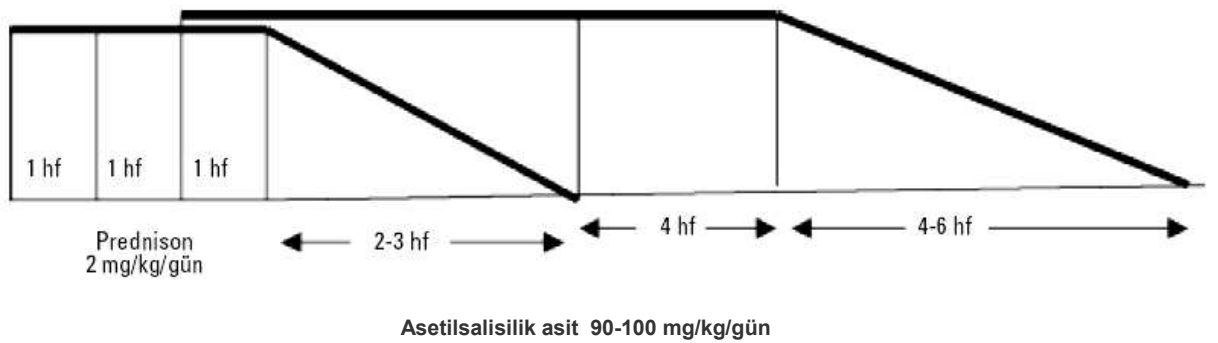
Salisilat, hafif karditi olan hastalarda, 90-100 mg/kg/gün, dörde bölünmüş dozlar şeklinde kullanılır. Serum düzeyi 25 mg/dl düzeyinde tutulmaya çalışılmalı, 30 mg/dl üzerine çıkılmamalıdır. Salisilat bu tedavi dozunda, 4-8 hafta, klinik yanıt takip edilerek uygulanır. Hastanın kliniğinde düzelleme olması halinde, 4-6 haftada akut faz reaktanlarının yardımı ile azaltılarak kesilir (Şekil 2).

Asetilsalisilik asit



Şekil 2. Minör yada orta kardit tedavi şeması.*
* (96).

Daha ağır kardit veya kalp yetmezliği varsa, oral prednizon, 2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/m²/gün), dörde bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Bu dozda hastanın kliniğine ve akut faz reaktanlarına göre 2-3 hafta kullandıktan sonra azaltılarak, 2-3 haftalık bir sürede kesilir. Aynı zamanda steroid azaltılırken tedavi edici dozda salisilat tedaviye eklenir (180). (Şekil 3)



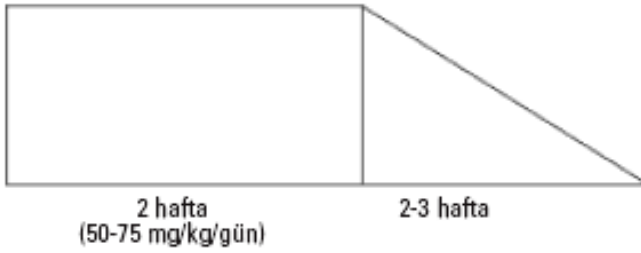
Şekil 3. Ağır kardit tedavi şeması.*
* (96).

Steroid tedavisi sırasında su tuz tutulumu ve mide etkilenmesi gibi yan etkiler görülebilir. Hastaların hemen hepsi “Cushingoid” görünüm alır. Bu görünümün geçici olduğunun ve ilaç kesilince düzeleceğinin söylenmesi tedavi uyumunu artırır. Tuzsuz diyet ve kan basıncı izlemi, mide koruyucu ilaçlar tedavi sürecinde verilmelidir (50).

Akut kardit süresince yatak istirahati önerilir. Daha sonra hastanın önce hafif aktivitesine izin verilir sonrasında normal aktivitesine dönebilir (44). ARA tedavisinde plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada intravenöz immünglobülin G de kullanılmış olup akut valvüler hasar veya bir yıl sonraki kronik kardiyak hasarda kontrol grubu ile anlamlı fark bulunamamıştır (194).

Artrit tedavisi: Salisilatlar ateş, artrit ve artraljiyi hızlı bir şekilde iyileştirmektedirler (211). Kardit yokluğunda artrit sadece salisilat ile tedavi edilmelidir. Romatizmal artrit salisilata hassas olduğu için karditte kullanılan dozdan daha düşük dozda tedavi önerilir. Tedavi 50-75 mg/kg/gün (maksimum 3,5 gr/gün), dörde bölünmüş dozlar şeklinde başlanır (Şekil 4) . Eğer bu doza yanıt alınamazsa doz 100 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Bu dozlarda 48-72 saatte yanıt alınamazsa akut romatizmal ateş tanısının doğruluğu sorgulanmalıdır. Salisilat tedavisine iki hafta devam edilir ve sonrasında takip eden 2-3 haftalık süreçte azaltılarak kesilir. Tedaviye yanıtın takibinde ESH yardımcıdır (96).

Asetilsalisilik asit



Şekil 4: Akut romatizmal artrit tedavisi.*

* (96).

Naproksen'inde başarılı olduğunu gösteren küçük vaka serileri ve küçük randomize bir çalışma vardır (212,223). Naproksen 10-15 mg/kg/gün, iki doz şeklinde, salisilat tedavisi alamayan, yada salisilat tedavisi sırasında yan etki görülen hastalarda, salisilata alternatif olarak kullanılabilir (96).

Kore tedavisi: Koreanın gidişini önleyen ve kısaltan bir tedavi yoktur. Koreik hareketleri şiddetli olanlarda travmanın önlenmesi gereklidir. Çoğu vakada spontan remisyon olur (132,133). Korea tedavisi konservatif tedaviden yarar görmeyen orta yada ağır hastalara yada ailesi veya hastanın durumu bir stres olarak gördüğü olgular için verilmesi önerilmektedir (66). Sydenham koresinde bazal ganglionlarda GABA ve asetilkolin miktarında azalma ile dopaminerjik aktivitede artış bildirilmiştir. Bu nedenle dopaminerjik aktiviteyi azaltan haloperidol ve gabaerjik aktiviteyi arttıran benzodiazepinler tedavide kullanılabilir (214). SK'nın ilaçla tedavisinde önceleri

fenobarbital, daha sonraları klorpromazin tercih edilirken günümüzde haloperidol ve valproik asit tercih edilmektedir. Valproik asitin kendisinin de kore yapıcı etkisi unutulmamalıdır (215). Haloperidolün yaygın olarak kullanımı ile yan etkiler gözlemlenmiş ve yeni tedavi rejimleri aranmaya başlanmıştır (214). Pimozid haloperidolden daha az sedatif olması nedeniyle tercih edilebilir. Şiddetli vakalar barbitüratlar ve kloralhidrat ile sedatize edilebilir (216). Fenotiazinler, tetrabenazin, rezerpin, kortikosteroidler ve karbamazepin bu amaçla kullanılan diğer yeni ajanlardır (214,217-219).

Karbamazepin, fenotiazinlerin ve trisiklik antidepresanların yapısal analogu olup antikonvülzan dozlarda kore tedavisinde etkilidir (220). Fenotiazin benzeri etki ile dopaminerjik postsinaptik reseptör düzeyinde blokaj yaparak etki ettiğine inanılmaktadır. Deneysel çalışmaların ardından karbamazepin tedavisinin korpus kallozum ve serebral hemisferlerde asetilkolin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (220,221).

Küçük çaplı çalışmalarda valproik asitin karbamazepin ve haloperidolden daha etkin olduğu bildirilmiştir (222). Yine aynı hasta üzerinde kombine ilaç tedavisi önerilmemektedir (144).

Fenobarbital 15-30 mg, her 6-8 saatte bir uygulanır. Haloperidol tedavisine 8 saatte bir 0,5 mg dozunda başlanır ve klinik yanıtı göre 2 mg'a kadar yükseltilebilir. Ağır vakalarda bazen her 8 saatte bir 5 mg uygulamak gerekir. Haloperidol alan hastalar ekstrapiramidal ve tardiv diskinezi gibi yan etkiler açısından takip edilmelidir (214). Valproik asit tedavisi 15-30 mg/kg/gün dozunda uygulanması etkili olmaktadır (222). Medikal tedaviye kore kaybolduktan birkaç hafta daha devam edilmelidir (133).

Küçük çaplı bir araştırmada intravenöz immünglobülin G kullanımının korenin iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiş olsa da bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (144).

2.1.9.3. Kalp yetmezliği tedavisi

Öncelikle bu hastaların fiziksel aktivitesi kısıtlanmakta ve buna rağmen sekonder nedenler (enfeksiyon, kansızlık, v.s) ekarte edildikten sonra halen KKY bulguları olan olgulara medikal tedavi başlanmaktadır. Bunun için öncelikle sıvı kısıtlaması ve eğer ihtiyaç varsa diüretikler (furosemid, metalazon), ACE inhibitörleri (kaptopril), inotrop ajanlar (digoksin, dobutamin, dopamin, milrinon), sodyum nitroprussid kalp yetersizliğine yönelik verilebilir (50, 181). Bu olguların ağırlık ve sıvı

dengesi (aldığı-çıkardığı) takip edilmelidir. Endikasyon varsa anemi için demir desteği ve/veya eritrosit süspansiyonu verilebilir (207).

2.1.9.4 Cerrahi tedavi

Akut atak sırasında cerrahi girişim tercih edilmese de ağır kapak yetersizliği olan ve kalp yetersizliği kontrol altına alınamayan hastalarda uygulanması yararlı olabilir (223). Uzun süreli izlem sırasında önemli kapak yetersizliği görülen, egzersiz yeteneği kısıtlanmış, bulgu veren hastalarda valvüloplasti veya kapak replasmanı gerekir (224).

a)Mitral stenoz: Saf mitral stenozu olan uygun hastalarda balon valvüloplasti yapılabilir. Uygun olmayan hastalar mitral kapak tamiri (açık kommissurotomi, mitral anuloplasti) yada replasmanı ile tedavi edilir (225).

b)Mitral regürjitasyon: Akut romatizmal ateşte akut ağır regürjitasyon ve kontrol edilemeyen kalp yetersizliği veya korda tendinea rüptürü varsa acil cerrahi tedavi uygulanır. Semptomatik kronik mitral regürjitasyonda kapak tamiri (açık kommissurotomi, kommissuroplasti, mitral anuloplasti) veya replasmanı uygulanır (225).

c)Aort stenozu: Nadir görülür. Balon uygulamasından genellikle fayda görmezler. Semptomatik hastalara cerrahi tedavi (kommissuroplasti ile birlikte perikardiyal yama ile aort kapağı yapraklarının desteklenmesi, kommissuroplasti ile yaprakların kısaltılması yada sadece kommissüroplasti) (225) uygulanır.

d)Aort regürjitasyonu: İzole veya kombine olabilir. Prostetik kapak replasmanı ile tedavi edilir (226,227,228,229).

2.1.9.5. ARA'nın önlenmesinde yeni yaklaşımlar

ARA patogenezinin anlaşılmasının bir sonucu olarak bu hastalığı önlemek için aşı geliştirme çalışmalarında son yıllarda artış olmuştur. İlk yaklaşım M proteininin N-terminal bölgesi üzerindeki koruyucu tip spesifik immüniteye yönelik epitoplardan üzerindedir (230).Ancak bu bölge üzerinde non-immünolojik alanların var olduğu da bilinmektedir bu yüzden N-terminalinde oluşacak bir değişikliğin aşının etkinliğini azaltacağı fikrinde görüş birliği vardır (231).

İkinci yaklaşım M proteininin C-terminal bölgesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu doğrultuda Olive ve ark. (232) fareler üzerinde GAS enfeksiyonundan korunmaya yönelik M proteininin C-bölgesine karşı peptid yapıda intranazal immünizasyonu denemişlerdir. Yapılan araştırmalar bu bölüme karşı gelişen antikorların zararlı bir

hücrel immüniteye neden olmadığını göstermiştir. Multipl N-terminal bölgelerini içeren bir aşının daha başarılı olabileceği ümidiyle çalışmalar devam etmektedir (230).

2.2. Romatizmal Kalp Hastalığı

RKH'ı çocukluk ve erken erişkin yaşta morbidite ve bununla birlikte olan ekonomik kayıplara neden olur. ARA sonrasında uygulanan düzenli sekonder penisilin profilaksisi romatizmal kapak hasarının önlenmesi için mantıklı ve maddi açıdan önemli bir metottur (233). RKH'ında en sık olarak mitral regürjitasyon görülürken kronik dejeneratif süreç mitral kommisuraların en azından bazısında füzyon ile birlikte olup, skarlaşmış kapak yaprakçıklarının retraksiyonu ile mitral yatağın bütünlüğünü de bozmaktadır. Yine kapaklarda rijidite, kalsifikasyon, kordalarda kısalma yada uzama, kapaklarda skarlaşma ve kalınlaşma, annular genişleme, anterior yaprakçık prolapsusu regürjitasyonlu romatizmal lezyonlar için tipik bulgulardandır. Tekrarlayan ataklara bağlı mitral darlık gelişmesi için 20-40 yıldan fazla süre geçmesi gerektiği ileri sürülmektedir (234).

Gelişmiş ülkelerde hemodinamik olarak ağır romatizmal mitral kapak hastalıkları genellikle dördüncü dekat veya sonrasında, kapak yapraklarında skar dokusunun oluşması ve buna bağlı regürjitasyonlu yada regürjitasyonsuz kapak kalınlaşması şeklinde olmaktadır. Bu lezyonlar önceki romatizmal inflamasyonun dejeneratif sekeli yada hastalığın son döneminin alevlenmesi şeklindedir (234).

Stenotik lezyonlardaki ilerlemenin nedeni olarak skarlaşmış kapakta tespit edilememiş, tekrarlayan, düşük düzeyde romatizmal aktivite veya deforme mitral orifisten geçen değişken akım biçimlerinden sonuçlanan mekanik travma gösterilmiştir (234).

Bland ve Jones (45) 1951 yılında RKH ve ARA ile ilgili yayınladığı raporda 1920'den önce romatizmal mitral kapak hastalığı olan 20'li yaş grubundaki genç hastalarda mortalite oranını % 50 olarak dökümanete etmişlerdir. Lloyd ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada beş yaşın altında kardit geçiren olguların % 69'unda kronik romatizmal kalp hastalığı geliştiği, Feinstein ve ark.'nın (235) çalışmasında ise bu oran % 66 olarak bildirilmiştir..

Türkiye'de romatizmal kalp hastalığına ilişkin ilk bilgiler Gürson ve ark.'na (236) aittir. İstanbul'da Rami gecekondu bölgesinde yaptıkları araştırmada 0-14 yaşları arasında 2500 çocukta RKH insidansı 100.000'de 700 olarak bulmuşlardır (236). Onat ve ark. (237) İstanbul için 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde RKH prevalansını

100.000'de 210 olarak hesaplamışlardır. Başka bir çalışmada romatizmal kalp hastalığı prevalansı 1000 kişide 12.5 olarak tespit edilmiştir (24, 238). On iki topluluğu kapsayan bir başka çalışmada hayat boyu toplam insidans % 5.7 olarak bildirilmiştir (19).

Mitral stenoz romatizmal kalp hastalarında % 20 civarında görülmesine rağmen, gelişmiş ülkelerde bunların sadece % 1'inde cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır (234).

Romatizmal hastalığa bağlı yapılan kardiyak cerrahi operasyonlar dejeneratif hastalıklara göre yüksek düzeyde ikincil operasyon riski taşımaktadır. Ancak bu durumda bile, oran dünya çapında % 2'dir (239). Özellikle genç yaşta yapılan operasyonlar tekrar opere olma olasılığı için en önemli predispozan faktör olarak bildirilmiştir (240). Anterior prolapsus ameliyatları için ameliyatsız süre 10 yıl için % 75, 20 yıl için % 66'ları bulmaktadır (241).

2.3. Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı, çocuk kardiyojisi polikliniklerine en sık başvuru nedenleri arasında yer alıp, sıklığı özellikle preödelasan ve ödelasan döneminde artmaktadır ve nadiren ciddi bir organik patolojiden kaynaklanmaktadır (242). Erişkinlerden farklı olarak kardiyak kökenli ağrı çocukluk yaş grubunda daha az görülmektedir, fakat ailelerin ağrıyı kalp ağrısı olarak düşünmeleri nedeniyle, aile için konunun açıklığa kavuşturulması önem taşımaktadır (242). Göğüs ağrısı genel popülasyonun hayatı boyunca % 20-40'ında sıklıkla ortaya çıkan bir semptomdur. Erişkin acil bölümlerindeki vizitlerin % 5'inde, acil başvuruların % 40'ından fazlasında neden göğüs ağrısıdır (243,244). Kız ve erkeklerde eşit oranda tespit edilen göğüs ağrısı için ortalama başvuru yaşı 13'tür (245).

Çocuk acil servislerine başvuran hastaların yaklaşık % 0.5'inde göğüs ağrısı yakınması vardır (246). Çalışmanın yapıldığı merkeze ve popülasyona göre değişiklik göstermekle birlikte, çocuk acil servisine göğüs ağrısı ile başvuru sıklığı Driscoll ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 0.29, Selbst ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 0.25 olarak bulunmuştur (242,245). Çocuk kardiyojisi polikliniklerinde oran ise Kervancıoğlu ve ark. (247) tarafından yapılan çalışmada % 10.5 olarak bildirilmiştir. Kardiyak kökenli ağrı sıklığı Tunaoğlu ve ark'nın (248) çalışmasında % 6, Fyfe ve Moodie'nin (249) çalışmasında % 5.9 olarak belirlenmiştir.

Ağrının yeri, süresi, şekli, ağrıyı arttıran ve azaltan nedenler göğüs ağrısının etyolojisi hakkında bilgi verir (250). Fizik muayenede ateş, solunum sıkıntısı, anormal

solunum sesleri, kardiyak üfürüm, anormal kalp ritmi ve cilt altında palpe edilebilen hava açısında dikkatli olunmalıdır. Bu bulgular sıklıkla major bir problem ile ilişkilidir. Yine hastanın yaşı ne kadar küçükse organik kökenli göğüs ağrısı olması olasılığı daha yüksektir (251).

Çocukluk yaş grubunda nedeni tespit edilen ağrıların % 80'inin kas-iskelet sistemi ve kostokondral nedenlere ait olduğu gösterilmiştir (252). Geriye kalan olguların % 13'ü akciğer, % 9'u fizyolojik, % 6'sı kardiyak, % 5'i travmatik ve % 4'ü gastrointestinal sistemden kaynaklandığı tespit edilmiştir (252). Göğüs duvarı lezyonları, solunum sistemi ve gastrointetinal sistemi ilgilendiren lezyonlar, kafa içi basınç artması gibi nörolojik sistem patolojileri, psikolojik faktörler çocuklarda kardiyak kökenli ağrı dışı göğüs ağrısı nedenlerindedir (246). Bu nedenler arasında cilt lezyonları (herpes zoster), kas lezyonları, kostokondrit, kayan kosta sendromu, hipersensitif kosta sendromu, prekordial 'catch' sendromu, göğüs travmaları, meme dokusu hassasiyeti, nadir olarak osteomyelit ve metastatik tümörler sayılabilir. Solunum sistemine ait pnömotoraks, trakeit, plörezi, bronşit, pnömoni, astım; gastrointestinal sisteme ait gastroözefagial reflü, özefajit, hiatus hernisi, peptik ülser gibi nedenler sayılabilir. Hiperventilasyon, depresyon, anksiyete ve konversiyon bozukluğu psikolojik kökenli göğüs ağrısı nedenlerindedir (246). Özellikle on iki yaş üzerinde psikolojik kökenli ağrı ön plandadır (242).

Kardiyak kökenli göğüs ağrısı nedenleri arasında ise, aort darlığı, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati, pulmoner darlık, mitral valv prolapsusu, perikardit, koroner arter anomalileri, aort diseksiyonu, aort anevrizması, Kawasaki hastalığı ve miyokardit gibi miyokardın enflamatuar hastalıkları ve kardiyak ritm problemleri sayılabilir (253). Aritmiler neden oldukları iskemi sonucunda göğüs ağrısına neden olabilirler. Presenkop, senkop, çarpıntı, geçirilmiş kardiyovasküler cerrahi, ailede erken beklenmedik ölüm öyküsü göğüs ağrısının kardiyak kökenli olabileceğini akla getirmelidir (253,254). Yine akut başlangıçlı, egzersizle ortaya çıkan uykudan uyandıran, solunum sıkıntısı, çarpıntı, baş dönmesinin eşlik ettiği göğüs ağrıları kardiyak patolojiler açısından ayrıntılı incelenmesini gerektirir (247). Çocukluk çağı göğüs ağrısı nedenleri içinde aterosklerotik kalp hastalıkları ve miyokard infarktüsü nadir olup yalnız bir çalışmada bildirilmiştir (249).

Romatizmal kalp hastalığında sol ventrikül endokardında, papiller kaslarda ve korda tendinealarda oluşan ödem ve inflamasyona bağlı göğüs ağrıları görülebilir (255). Farklı kaynaklarda hastaların % 12-45'inde göğüs ağrısının tanımlanmış bir nedeni

bulunmamıştır ve bunlar idiyopatik olarak tanımlanmaktadır (252,256,257). Ülkemizde yapılan 2 çalışmada idiyopatik göğüs ağrısı oranlarını Aydın ve ark. (257) % 73 ve Yılmaz ve ark. (258) % 81 olarak bulmuşlardır.

Çocuklarda göğüs ağrısına neden olabilecek hastalığın tanısında en değerli yöntemler öykü ve fizik muayene olmasına rağmen, enfeksiyöz ve kollajen vasküler hastalıkların değerlendirilmesi için tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı, telekardiyografi, aritmilerin değerlendirilmesi için EKG ve Holter EKG, sessiz kalabilen sol ventrikül çıkış yolu darlıkları için ekokardiyografi kullanılabilir (251). Göğüs ağrısı, palpasyon, sersemlik veya senkop gibi yakınmalarda son yıllarda kullanıma giren “event recorder” uygulaması oldukça etkin ve önemli bir tanı aracıdır. Özellikle intermitant aritmi düşündüren bulgu veya yakınmalarda tanı ve tedaviye yaklaşımda kullanılmaktadır (259). Yine çok az hastada anjina pectoris ile kas-iskelet ağrılarının ayrımında Troponin T, Troponin I ve CK kullanılacak diğer yararlı tetkiklerdir (260,261).

Çocukta var olan göğüs ağrısı yakınması nedeni ilk değerlendirmede saptanamasa bile ağrı raslantısal veya önemsiz olarak değerlendirilmemelidir (262). Ciddi patolojiler görünürde olmayabilir. Persistan ağrıya karşın başlangıçta organik hastalık tanımlanmayabilir. Bu nedenle bu çocuklar takibe alınmalı ve olası psikojenik sorunları veya devam eden ağrının yol açtığı disfonksiyon düzeltilmeye çalışılmalıdır (251,262). Organik olmayan ve kas-iskelet sistemine ait ağrılar psikolojik açıdan rahatlatıcı destek, analjezikler ve dinlenme ile tedavi edilebilir (245).

2.4. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Mikroskobik incelemeler sırasında atriyal miyositlerde endokrin hücrelere benzer granüllerin gösterilmesi bu organın endokrin fonksiyonlarının olabileceği fikrini akla getirmiştir (263). Bold ve ark. (264) 1981 yılında kalbin endokrin fonksiyonunu göstermişlerdir. Bunu 1988 yılında “B-tip natriüretik”in tanımlanması takip etmiştir (265).

Natriüretik peptitler kan basıncı, elektrolit dengesi ve sıvı volümünü düzenleyen hormonlara ait bir sınıftır. B (Brain)- tip natriüretik peptit dışında atriyal natriüretik peptit (ANP), C tip natriüretik peptit ve dendroapsis natriüretik peptit natriüretiklerin diğer üyeleridir (266).

İlk olarak domuz beyininde izole edilmesi nedeniyle “Brain Natriüretik Peptid” adını alsa da yüksek konsantrasyonda miyokardta bulunduğu ve ANP ile periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (267). BNP’de bulunan 17 aminoasit yapısı iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmektedir (268).

BNP’nin genetik ve moleküler özellikleri: ANP, BNP ve CNP öncü prohormonlarının her biri ayrı genler tarafından kodlanmıştır (268). İnsan BNP’si tek kopya gen halinde 3 ekson ve 2 intron içerecek şekilde kodlanmıştır. BNP öncü geninin posttranslasyonel işlenmesi ANP öncü geninden farklıdır. ANP regülasyonu depo granüllerden salınarak oluşurken, BNP regülasyonu gen ekspresyonu sırasında gerçekleşmektedir (269). BNP kodları insan geni yapısında 134 aminoasit içeren prepro-BNP öncüsü şeklinde kodlanmış olup, bu daha sonra 26 aminoasitin ayrılması ile pro-BNP’ye dönüşür (270). Pro-BNP 108 aminoasit içerir ve kalpten ani patlamalar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile 32 aminoasit içeren aktif BNP molekülü salınır. Geriye kalan 76 aminoasit içeren parça N-terminal kısmında ayrılarak ‘**NT-proBNP**’ adını alır. 108 aminoasitli pro-BNP, aktif BNP ve NT-proBNP plazmada dolaşımda bulunur ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilir. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış, karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir (269).

BNP salınımı: BNP’nin önemli ölçüde kaynağı kardiyak miyozitler olarak kabul edilmekle birlikte fibroblastlardan da salındığı ileri sürülmektedir (268). Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi ile oluşan stres sonucunda ANP (Atrial natriüretik peptid) ve BNP sekresyonunun arttığı bilinmektedir (271). Pro-BNP sekretuar granüller içerisinde paketlenmez, az miktarda depolanır ve peptid sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır (270). BNP gen aktivasyonu ANP’ye göre daha hızlıdır (271). Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda pro-BNP kana salınır ve aktif hormon BNP ve NT-proBNP’ye parçalanır (270). Sağlıklı kişilerde bu iki parçanın devamlı olarak kalpten salındığı ve pikomolar cinsinden venöz kanda saptandığı ileri sürülmektedir (272). BNP yarı ömrünün yaklaşık olarak 22 dakika olduğu, BNP pulmoner kapiller basınçtaki değişikliklere bağlı olarak her 2 saatte bir doğru olarak düzeylerini yansıtıldığı saptanmıştır (273). NT-proBNP’nin BNP’den farkı yarı ömrünün daha uzun olduğu ve kanda miktarının değerlendirilmesi daha kolay olduğu şeklinde ifade edilmektedir (273,274).

BNP'nin fizyolojik etkileri: natriüretik peptitler NPR A ve NPR B adlı hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak, cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak etkilerini meydana getiren hormonlardır (267). BNP ise daha çok NPR A' ya bağlanarak etki ettiği ileri sürülmektedir (267). NPR C'nin ise BNP için bir yıkım reseptörü olarak görev yaptığına inanılmaktadır (272). Dolaşımdaki natriüretik peptitler vasküler hücreler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz ile inaktive edilmelerine karşın, NT-proBNP'nin endopeptidazlara dirençli olduğu ve renal atılım ile temizlendiği gösterilmiştir (275).

Natriüretik peptitler böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriürece neden olurlar (276). Ayrıca, bu ajanların damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona yol açarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azalttıkları bilinmektedir (277). Damar düz kaslarını özellikle merkezi ve periferik sempatik inhibisyonu ile gerçekleştirdikleri bu etkileri ile de kardiyak sempatik aktiviteyi bloke ederek kardiyak dolum basıncını azalttıkları ileri sürülmektedir (278). Bunların dışında bu peptidlerin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe ettikleri (279), özellikle BNP'nin kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrinolitik etkileri olduğu gösterilmiştir (280,281).

2.5. Kardiyak Enzimler

Göğüs ağrılı hastaların değerlendirilmesinde CK-MB, Troponin-I, T ve bazen de miyogloblin en sık kullanılan testlerdendir (282). Bunlar risk sınıflandırılmasında kullanılmasına rağmen miyokardiyal hasardaki miyositlerden salınma ve klerenslerindeki değişiklikler nedeniyle duyarlılıkları birbirinden farklıdır (283).

Akut koroner sendrom (AMI ve unstabil anjina gibi...) tanısı ve prognozun değerlendirilmesinde Troponin-I ve Troponin-T immünolojik açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir (284). Yatak başı Troponin-T uygulaması hem daha hızlı hem de daha basittir, ayrıca kardiyak hasarın ortaya konulmasında sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Bu testin uygulama endikasyonu çalışmalarda özellikle akut göğüs ağrısı olan akut kalp yetersizlikli yüksek riskli hastalar olarak belirtilmiştir (285). Bu tür testler yatak başında ilk 1-3 saat, içinde uygulanabilir ve 3-12 dakika içinde sonuç vermektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda 6 saat kadar erken yükselmekte ve bu yükseklik 30 güne kadar devam etmektedir (286). Yatak başında yada laboratuvarında yapılan troponin değerlendirmesinin, göğüs ağrısı olan hastaların hastaneden taburculuğunda yaygın ve yararlı bir araç olarak kullanılmasına olanak vermiştir (285). Yine düşük risk

grubundaki göğüs ağrılı hastalarda koroner hastalığın ciddiyeti ile bu hastalarda ki uzun dönem mortalite oranları ile troponin değerlerindeki yükseklikler doğru orantılı olarak bulunmuştur (287). Alp ve ark'nın (288) yaptığı çalışmada Troponin-I göğüs ağrısını takip eden 30 günde kardiyak olayların (ölüm yada MI) tahmininde ve prognozun belirlenmesinde Troponin-T'ye göre daha iyi seçici ve duyarlı olarak bulunmuştur. Troponin I akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda 3 yönden önemli olarak tanımlanmıştır: 1) Altı saat içinde elde edilen negatif değer koroner bakım ünitesinde hızlı bir şekilde taburcuya imkan verir, 2) Olayın üzerinden on gün geçmiş olsa bile pozitif değer miyokardiyal hasara işaret eder, 3) Hastaneye başvuruda çekilen EKG ile birlikte pozitif troponin I akut koroner sendromda riskin sınıflandırılmasında değerlidir (288).

Troponin-T ve I'da yükselmeye neden olan durumlar kronik böbrek yetmezliği, miyokardit, pulmoner emboli, akut kalp yetmezliğidir (289). Yine Troponin-T kardiyak kontüzyon, kemoterapi, kardiyak kateterizasyon, radyofrekans sonrasında oluşan non-iskemik kardiyak hasarın gösterilmesinde elde edilen değerle iskemik hasardakine göre daha düşük olmasına rağmen, duyarlı ve spesifik bir test olarak kullanılmaktadır (282).

Romatizmal karditlerde miyositler üzerine yıkımın az olması nedeniyle kardiyak troponin-T değerinde normalin üstüne çıkmış değerler elde edilmemiştir (290). Geleneksel olarak altın standart olarak ifade edilen biyokimyasal testlerde CK-MB'nin prognozu belirlemede ki gücü sınırlıdır. Güncel olarak, kardiyak-spesifik kontraktıl proteinlerden troponin-T ve I'nın ölçümü minör kardiyak hasarı araştırmakta CK-MB'den daha duyarlı bulunmuştur (291). CK-MB gibi kardiyak troponin değerlerindeki anormallikler de akut koroner sendromun risk değerlendirmesinde kullanılan kriterlerdendir (291).

Göğüs ağrılı hastalarda miyogloblin değerlendirilmesinin de sonuçlar değerlendirildiğinde negatif prediktif değeri ve duyarlılığı mükemmel olup, sadece kalp dokusuna spesifik olmaması dezavantajını oluşturmaktadır (292). Birkaç küçük çalışma, miyogloblin ile CK-MB yada Troponin-T'nin birlikte kullanılmasının MI tanısında daha spesifik ve sensitif olduğunu ortaya koymuştur (293). CHECKMATE çalışmasında kardiyak troponin-I ile CK-MB'nin kombine çalışılmasının tek olarak çalışılmalarına göre 30 günlük kardiyak riski belirlemede ve tanının erken konulmasında daha avantajlı bulunmuştur (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ağustos 2008 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı kardioloji ve acil polikliniklerine göğüs ağrısı şikayeti ve ARA kliniği ile başvuran, başka bir sistemik hastalık ve konjenital kalp hastalığı olmayan çocuklar prospektif olarak incelendi (Tablo 8).

Çalışmaya 5-15 yaş arasında, ebeveynlerinden gönüllü olur formu imzalatılarak, onayları alınmış vakalar alındı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, kilo, boy, vücut kitle indeksi, vital bulguları, akut hastalık olup olmadığı, başvuru şikayetleri, geçirilmiş ARA ve yakın zamanda geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküsü, uygulanan tedavileri ve aile öyküsü alınarak kaydedildi.

ARA şüphesi olan hastalardan normalde rutinde yapılan telekardiyografi, elektrokardiyografi, laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı (TKS), CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, boğaz kültürü, ASO, ALT, AST, tam idrar tetkiki ve ek olarak da CK, CK-MB, Troponin-I, Pro-BNP tetkikleri istendi. Hastalardan TKS değerlendirilmesi için EDTA'lı tüpe 2 ml, CK-MB, Troponin-I ve biyokimyasal parametreler için jelli biyokimya tüpüne 2 ml, Pro-BNP için lityum heparinli tüpe 4 ml kan alındı. Kan örnekleri bekletilmeden laboratuvarında çalıştırıldı. Tam kan sayımı Cell Dyne[®] 3700 (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) flowsitometri tekniği ile, biyokimyasal parametreler Dade Behring[®] RxL max cihazında fotometrik yöntemle, sedimentasyon Grenier[®] marka cihazda Westergren yöntemi ile, CRP ve ASO Dade Behring[®] BNII (Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Germany) cihazında nefelometre yöntemi ile, Pro-BNP, CK-MB ve Troponin I İmmülite[®] 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) cihazında kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. ASO filtreleri 320 Todd IU/ml'nin üzerinde olan değerler bizim çalışmamızda pozitif kabul edildi. Pozitif sonuçlar Pro-BNP için 70 pg/ml, CK-MB için % 5 ve Troponin-I için 1 ng/ml değerlerinin üzerindeki değerler kabul edildi.

Yine ARA şüphesi olan hastalara doppler ekokardiyografi ile kardiyak değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografiler Vivid 7 Pro[®] (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) aracılığı ile yapıldı. Elektrokardiyografilerde 5-15 yaş grubunda PR 0,16 saniyenin üzerindeki değerler PR intervalinde uzama olarak

kabul edildi. Sol ventrikül diyastol sonu (LVIDd) çapları aşağıdaki tabloda belirtilen kiloya göre normal değerler ile karşılaştırıldı (294) (Tablo 7).

Tablo 7. Kiloya göre sol ventrikül diyastol sonu (LVIDd) çapları*

	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg
LVIDd (mm)	29 (25-32)	33 (29-36)	35 (31-39)	37 (33-41)	39 (34-43)	42 (37-47)	44 (39-49)	46 (41-51)	48 (42-53)

* (294).

Daha önce ARA geçirme öyküsü olsun/olmasın ekokardiyografide patolojik düzeyde mitral kapak regürjitasyonu mutlaka olmak üzere birlikte diğer kapak yetersizliği olan, akut faz reaktanları negatif olan çocuklar geçirilmiş ARA veya ARA sekeli kabul edildi. Aktif RA olguları G₁, geçirilmiş ARA olguları ise G₂ olarak değerlendirildi.

Kontrol grubuna (G₃) göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve bilinen bir organik hastalığı olmayan olgular alındı. Bunların öyküsü ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra TKS, CRP, ESH, telekardiyografi, elektrokardiyografi tetkikleri uygulandı. Tüm olgular doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi, patolojik ekokardiyografi bulguları saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların CK-MB, Troponin-I ve Pro-BNP'si değerlendirildi.

ARA tanısı geçirilmiş grup A streptokok enfeksiyonunun göstergeleri (boğaz kültürü pozitifliği yada ASO pozitifliği) ile birlikte 2 major yada 1 major ve 2 minör kriter ile konuldu. Sydenham koresi tanısı diğer pediatrik yaş grubunda korea yapan nedenler dışlanarak konuldu. Kardit ekokardiyografi ile doğrulandı. Doppler ekokardiyografi ile kapak değişiklikler ve özellikleri belirlendi.

Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalar da akut kardit, akut korea ve akut artrit olmak üzere alt gruplara bölünerek değerlendirildi. Akut kardit (orta-ağır) olan hastalara 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) metil-prednizolon tedavisi 2 hafta süre ile hastanede yatırılarak uygulandı. Hastaların akut enflamasyon bulguları ve alınan yanıtı göre prednizolon dozu 3. haftada yarı doza düşürülerek devam ettirildi ve 4. haftada steroid azaltılarak kesilirken 80 mg/kg/gün (maksimum 3500 mg/gün) asetilsalisilik asit (ASA) tedaviye eklendi. ASA tedavisine 3 ile 4 hafta devam edilerek kesildi. Prednizolon kesilirken hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilerek, veriler kaydedildi. Hastalardan Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I alındı.

Akut artrit yada hafif karditi olan hastalara 100 mg/kg/gün asetil salisilik asit 15 gün süre ile uygulandı. Daha sonra tedaviye 75 mg/kg/gün ile 4 hafta daha devam edildi. Kalp yetersizliği olan hastalara klinik ağırlıklarına göre pozitif inotrop ajanlar, ACE inhibitörleri ve diüretikler verildi. Daha sonra yakın takibe alınan hastaların hepsine üç haftada bir benzatin penisilin (>30 kg 1.200.000 Ü, < 30 kg 600.000 Ü) profilaksisi önerildi.

Tablo 8. Çalışma grupları ve gruplandırma kriterleri

Öznelerin çalışmaya dâhil edilme kriterleri

G₁;

ARA geçirmekte olan ve tedavi almamış çocuk hastalar (Akut kore, akut kardit, akut artrit)

G₂;

Daha önce ARA geçirmiş olan ve kalpte sekel kalmış olan çocuk hastalar

G₃;

Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran, herhangi bir organik hastalık saptanamayan benzer yaştaki sağlıklı olgular

Öznelerin çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri

G₁;

- a) Daha önce ARA geçirmiş olanlar
- b) ARA tedavisi gören olgular
- c) Bilinen kollajen doku hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar
- d) Eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar
- e) Gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar

G₂;

- a) Akut ARA kliniği olanlar
- b) Akut faz reaktanları pozitif olanlar
- c) ARA için anti-enflamatuvar tedavi alanlar
- d) Bilinen kollojen doku hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar
- e) Eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar
- f) Gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar

G₃;

- a) Anti-enflamatuvar ve diğer ilaçları alan
- b) Bilinen hastalığı olanlar
- c) Göğüs ağrısı etyolojisi saptanmış olanlar
- d) Akut faz reaktanları pozitif saptananlar
- e) Çalışmaya katılmak istemeyen ve gönüllü olur formunu imzalamamış olanlar
- f) Bilinen kollojen doku hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar
- g) Eşlik eden konjenital kalp hastalığı olanlar

Öznelerin çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Gönüllü olur formunu imzalamamış ve çalışmaya katılmak istemeyen çocuklar
2. Tedaviyi kabul etmeyen ve kontrole zamanında gelmeyen olgular
3. Başka merkezde tanı almış ve izlenen olgular

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Gruplara ait değerler Ortalama±Standard Deviasyon (SD), Median (Range), oranlar ve yüzdeler şeklinde verildi. Varyans analizi (ANOVA) ile $p<0,05$ ise gruplar arası fark anlamlı kabul edildi. Post hoc Tukey HSD ile gruplar arası farklılıklar ortaya konuldu ($p<0,05$). Bağımsız örneklerin değerlendirilmesi T-testi ile yapıldı, $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Gruplar için Pro-BNP, CK-MB, Troponin-I kendi aralarında ve diğer değişkenlerle ilişkiler için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Test sonucu $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50'si erkek ve 67'si kız toplam 117 çocuk alındı. Vakaların %28.3'ü G₁, %35'i G₂ ve %36.7'si ise G₃ oluşturmaktaydı ve grup olgu sayıları arasında farklılık saptanmadı. Grupların cinsiyetlere göre dağılımında gruplar arasında anlamlı farklılık olmamasına karşın (p>0.05), korea kızlarda daha sık tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre hasta sayıları dağılımları ve demografik veriler.

	ARA (G₁) (n=33)	Geçirilmiş ARA (G₂) (n=41)	Kontrol grubu (G₃) (n=43)
Kız (n)	15	27	25
Erkek (n)	18	14	18
Akrabalık (%)	27.2	34.1	30.2
Yaş (yıl)*	11.06±2.18	10.78±2.87	9.53±2.99
Ağırlık (kg)*	38.75±12.41 ¹	36.27±14.39	33.18±11.35 ¹
Boy (cm)*	144.88±14.32 ²	139.12±18.33	131.3±14.80 ²
VKİ *	18.08±3.34	17.92±3.37	16.88±3.2
Kardeş sayıları (n)*	3.03±2.16	2.9±2.15	2.16±1.43

*: Ortalama±SD

¹ (G₁ ile G₃ arasında): p=0.012

² (G₁ ile G₃ arasında): p=0.001

Bölgemizin de göstergesi olan akrabalık oranının tüm gruplar için % 30.72 olup, G₃'te % 30.2, G₂'de % 34.1 ve G₁'de ise % 27.2 olduğu saptandı ancak gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 9). Ayrıca, tüm gruplar için kardeş sayıları ortalaması 2.67±1.94 olup, gruplar arasında kardeş sayıları ortalaması açısından istatistiksel anlamlılık fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 9).

G₁ olgularının ağırlık (p=0.012) ve boy (p=0.001) yönünden G₃ olgularından daha iyi olduğu saptandı, G₂ ile diğer gruplar arasında boy ve kilo açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi (p>0.05). Ayrıca VKİ açısından farklılık saptanmadı (Tablo 9).

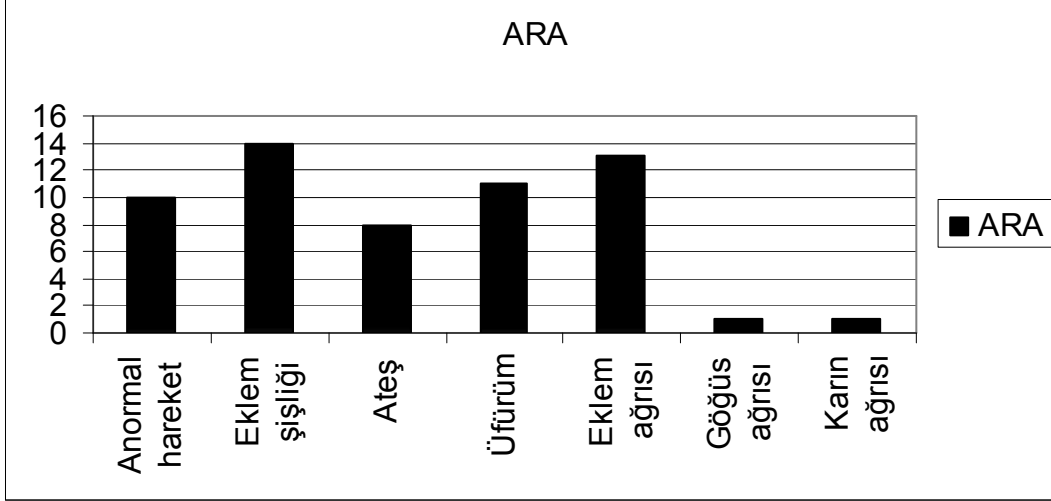
Tablo 10. ARA subgruplarının dağılımları ve demografik veriler.

	Akut kardit (n=18)	Akut korea (n=10)	Akut artrit (n=5)
Kız (n)	9	6	0
Erkek (n)	9	4	5
Yaş (yıl) *	11.17±2.7	11.9±2.18	9±1.87
Ağırlık (kg) *	38.93±12.55	40.8±10.79	34±16.20
Boy (cm) *	144.5±15.12	149.6±11.63	136.8±15.06
VKİ *	18.18±3.28	18.27±3	17.35±4.73

*: Ortalama±SD

G₁ subgrupları değerlendirildiğinde ise VKİ açısından farklılık tespit edilmedi (P>0.05). Boy açısından ARA subgruplarından akut korea ve akut kardit grubu ile G₃ arasında

(sırasıyla $p=0.013$ ve $p=0.032$) istatistiksel anlamlı fark elde edilmişken, subgrupların kendi aralarında ve geçirilmiş ARA grubu ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ağırlık değerlerine dayanılarak ARA subgruplarının kendi arasında, geçirilmiş ARA grubu ve kontrol grubu ile değerlendirilmesinde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).



Şekil 5. ARA grubu başvuru şikayetleri.

G₁ hastaları anormal hareket, eklem şişliği, ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve karın ağrısı şikayetleri yanında ilk muayenesinde tespit edilen kardiyak üfürüm varlığı nedeniyle ile yönlendirilmişlerdi (Şekil 5).

Tablo 11. Boğaz enfeksiyonu ile ARA bulguları arasındaki süre.

Gruplar	Süre	ARA bulguları arasındaki süre		
		3 haftadan az	3 haftadan fazla	Bilinmiyor
Akut kardit grubu (n=18)		8	3	7
Akut korea grubu (n=10)		-	2	8
Akut artrit grubu (n=5)		2	-	3
TOPLAM (n=33)		10	5	18

ARA grubu hastalarının % 45,5'i geçirilmiş boğaz enfeksiyonu tarif ederken, enfeksiyon ile ARA bulguları arasında geçen sürelerin alt gruplar ve toplam hastalara göre dağılımı gözükmemektedir (Tablo 11).

G₂ olgularının sistolik kan basıncı G₃ olgularından daha yüksek saptandı (p=0.02). Fakat diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05). Ayrıca gruplar arasında diyastolik kan basıncında ve kalp hızında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 12).

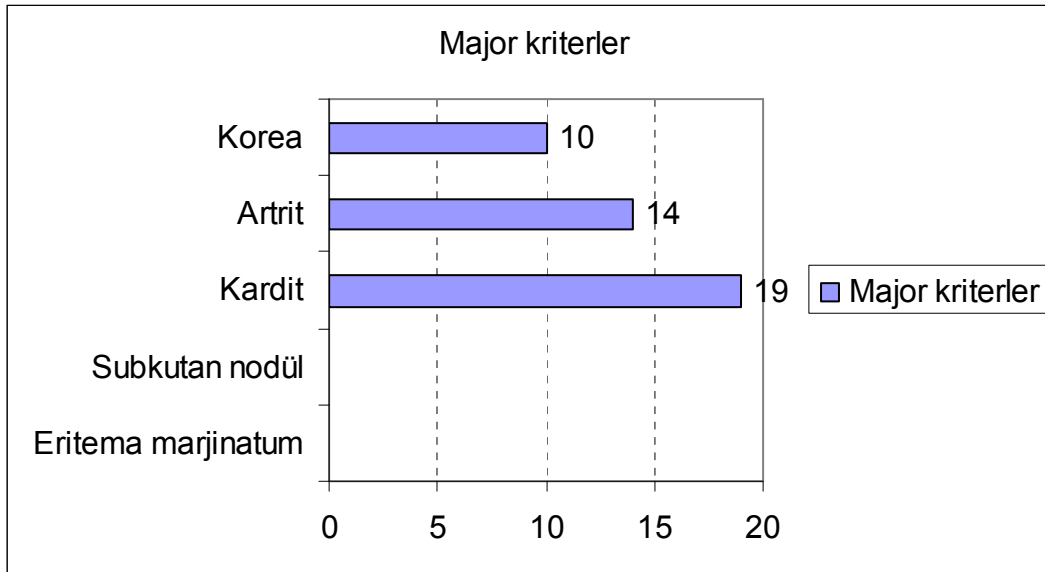
Tablo 12. Gruplar için kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri.

	G ₁	G ₂	G ₃
Kalp atım hızı (atım/dk)*	95.67±8.97	101.51±14.87	97.85±10.66
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)*	101.92±8.0	106.03±11.52 ¹	99.23±10.66 ¹
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)*	63.65±7.69	65.47±8.85	63.65±7.69

*: Ortalama±SD

¹ (G₂ ile G₃ arasında): p=0.02

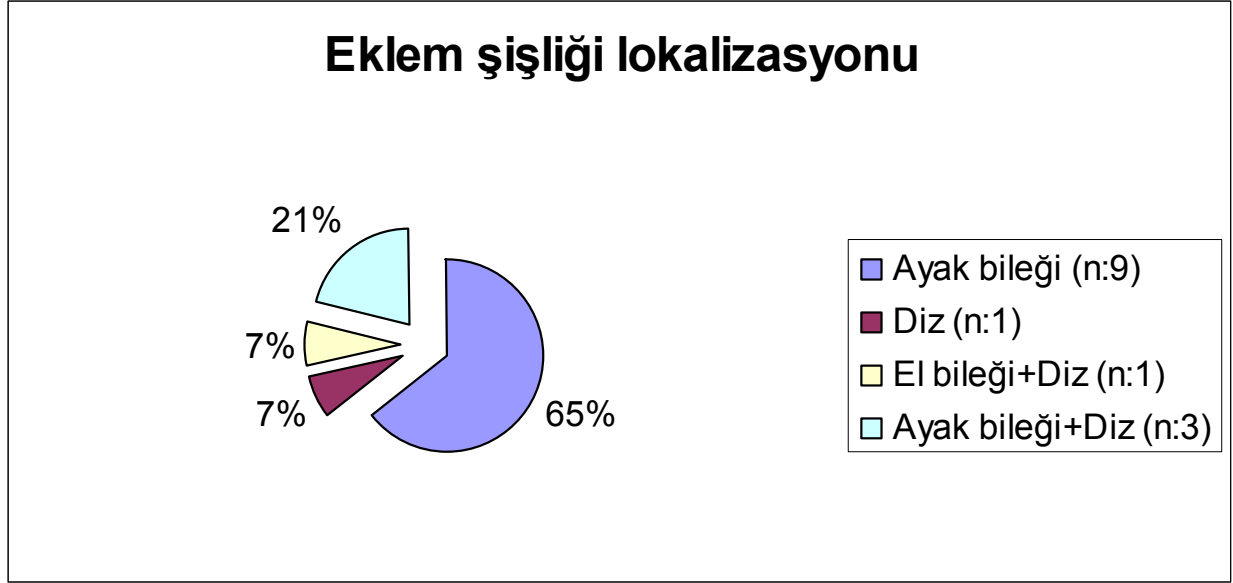
Başvuruda G₁ olgularının vücut ısısı (koltuk altı) 36.75±0.69 °C olarak ölçüldü ve yalnızca bir hastada 38 °C'lik yüksek ısı kaydedildi.



Şekil 6. ARA grubunda major kriterlerin dağılımı.

G₁ hastalarında major kriterlerden kardit, artrit ve kore gözlemlenirken, hiçbir hastada eritema marjinalum ve subkutan nodül tespit edilmedi. Fakat karditli olguların birinde korea, yedi hastada ise artrit eşlik ediyordu. Major kriterlerin görülme oranları (Şekil 6) kardit için % 57.6, artrit için % 42.4 ve kore için % 30.3 idi. Minör kriterler arasında yer alan eklem ağrısı (artralji) öyküsü varlığı ARA grubundaki hastaların 27'sinde (%81.8) bulundu.

G₁ olgularından 14'ünde eklem şişliği mevcuttu ve en sık tutulan eklem ayak bileği idi. Eklem şişliklerinin lokalizasyonu aşağıdaki gibidir (Şekil 7).



Şekil 7. ARA grubunda eklem şişliği lokalizasyonu.

Akut 33 hastanın 6'sında (% 18) akut boğaz enfeksiyonuna ait bulgulara rastlanmış fakat hiçbirinde boğaz kültüründe üreme saptanmadı. Ayrıca bu grup hastaların 27'sinde (% 81.8) fizik muayene sırasında en az birinci derece olan mitral yetersizlik üfürümü tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Üfürüm duyulan hasta sayı ve yüzdeleri

GRUPLAR	Üfürüm (n)	Grup içi yüzdesi
(ARA subgrupları)		
Akut kardit (n=18)	17	%94
Akut kore (n=10)	6	%60
Akut artrit (n=5)	4	%80

Tablo 14. Laboratuvar verileri.

	ARA (G ₁)	Geçirilmiş ARA (G ₂)	Kontrol grubu (G ₃)
Hemoglobin değeri (mg/dl)*	11.73±1.36 ¹	12.66±1.62	13.13±1.4 ¹
Hemotokrit değeri (%)*	35.75±3.51 ²	37.54±4.65	38.99±3.21 ²
Lökosit sayısı (adet/mm ³)*	9556.1±2517.4 ^a	9480.2±3549.5 ³	7414.4±1680.6 ^{3,a}
Trombosit sayısı (K/μL)*	347120±108601 ^o	328720±118066	283260±65925 ^o
ASO değeri (Todd/IU)*	798±404	643±501	-
ASO yüksekliği (>320 Todd/IU) (%)	87.9	48.8	-
CRP değeri (mg/dl)*	62.76±68.53	21.69±37.53	-
ESR (mm/saat)*	53.21±32.29	36.73±40.68	

*: Ortalama±SD

¹ (G₁ ile G₃ arasında): p=0.001^a (G₁ ile G₃ arasında): p=0.003² (G₁ ile G₃ arasında): p=0.005^o (G₁ ile G₃ arasında): p=0.021³ (G₂ ile G₃ arasında): p=0.003

Tablo 15. ARA subgrupları için laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi.

	Akut kardit	Akut korea	Akut artrit
Hemoglobin değeri (mg/dl)*	11.36±1.43	12.5±1.14	11.54±1.05
Hemotokrit değeri (%)*	35.12±3.73	37.45±2.87	34.62±3.15
Lökosit sayısı (adet/mm ³)*	10199±2760.9	7816±1067.6	10720±2147.6
Lökositoz (>11.500/mm ³) (%)	44	0	20
Trombosit sayısı*	390110±98982 ¹	267400±92007 ¹	351800±97127
Trombositoz oranı (>400.000 K/μL) (%)	50	10	40
ESH (mm/saat)*	72.5±26.45 ²	26.4±24.8 ^{2,3}	37.4±14.08 ³
CRP değeri (mg/dl)*	92.56±71.69 ^o	11.9±23.82 ^o	57.2±62.83
ASO değeri (Todd/IU)*	908±412	671±424	656±243
ASO değeri yüksekliği (>320 Todd/IU) (%)	94.4	80	80

*: Ortalama±SD

¹ (Akut korea ile akut kardit arasında): p=0.021² (Akut korea ile akut kardit arasında): p=<0.001³ (Akut korea ile akut artrit arasında): p=0.02^o (Akut korea ile akut kardit arasında): p=0.005

Laboratuvar incelemesinde akut grubun Hb (p:0.001) ve Htc (p:0.005) değerlerinin G₃'ten daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca akut dönemdeki hastaların ve G₂ olgularının WBC sayısının G₃'ten daha yüksek olduğu tespit edildi (p:0.003 ve p:0.003) (Tablo 14). Bu değerlendirme ARA subgruplarında yapıldığında ise gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 15).

Korea'lı hasta grubunun hiçbirinde lökosit sayısı 11.500 /mm³'ün üstüne çıkmamışken diğer akut karditli olguların sekizinde (% 44), artritli olguların ise sadece birinde bu değer üzerinde lökosit sayısı tespit edildi (%20). Trombosit sayıları G₁ grubunda kontrol grubundan yüksek saptandı (p:0.021), buna karşın G₂ grubu ile diğer gruplar arasında farklılık tespit

edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 14). Akut karditlilerin % 50'sinde, akut artritlilerin % 40'ında ve akut korea'luların ise % 10'unda trombositoz saptandı. Akut karditlilerde korea'lilerden daha yüksek trombosit sahip oldukları ($p:0.014$) buna karşın akut artritlilerden yüksek olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 15).

Akut enflamasyon bulgularından eritrosit sedimantasyon hızının (ESH) G_1 olgularında 53.21 ± 32.29 mm/h olduğu, akut karditlilerin ($p<0.001$) ve artritli ($p:0.02$) olguların ESR'nin korea'lı gruptan daha hızlı olduğu buna karşın karditli olgular ile artritli olgular arasında farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 15.). Ayrıca ARA'lıların % 75.8'inde CRP değeri pozitif saptanırken akut kardit grubunun korea grubundan yüksek CRP'ye sahip olduğu ($p:0.005$) fakat karditli grubunun artritli gruptan farklı olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi (Tablo 15).

Bunların dışında G_1 olgularının %20'sinde lökositüri, %28'inde mikroskobik hematüri saptandı. Subgrupları incelendiğinde ise akut karditli grupta lökositüri oranı % 27.8, mikroskobik hematüri % 38.9 olarak tespit edildi (Tablo 16.).

Tablo 16. ARA'lı olguların idrar incelemesi.

Gruplar	Mikroskobik hematüri (N-%)		Lökositüri (Sayı-%)	
	5'ten az	5 veya 5'den fazla	5'ten az	5 veya 5'den fazla
ARA (n:25)	18	7 (%28)	20	5 (%20)
Akut kardit (n:18)	11	7 (%38,9)	13	5 (% 27,8)

G_1 grubundaki hastaların %30'unda PR aralığı >0.16 sn'den uzun saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 17). G_1 grubunda bir hastada EKG'de sol ventrikül hipertrofi, G_2 grubunda üç hastada sol ventrikül hipertrofi, bir hastada uzun QT intervali ve bir hastada da sağ dal bloğuna ait değişiklik, G_3 grubunda bir hastada sol ventrikül hipertrofisine ait bulgu tespit edildi.

Tablo 17. Gruplar için PR mesafesinin hastalarda değişimi.

GRUPLAR	PR<0.16 sn	PR>0.16 sn
ARA (G_1) (n=5)	21	9
Geçirilmiş ARA (G_2) (n=40)	34	6
Kontrol grubu (G_3) (n=41)	37	4

Tablo 18. Akut karditte kapak yetersizlikleri ve dereceleri.

Derece/Kapaklar	MY	AY	TY	PY
1.derece	7	8	5	6
2.derece	5	2	7	-
3.derece	18	-	-	-
TOPLAM	30	10	12	6

En sık tutulan kapaklar sıklık sırasına göre mitral, triküspit, aort ve pulmoner kapaklar şeklinde idi. Akut karditli olgularda doppler ekokardiyografide kapak yetersizlikleri ve dereceleri Tablo 18’da görülmektedir. Akut karditli olguların %18.2 mitral kapak yetersizliğine kapak prolapsusunun eşlik ettiği tespit edildi. Sadece bir olguda perikardiyal efüzyon saptandı.

Tablo 19. Gruplar için ekokardiyografik değerler.

	ARA (G ₁)	Geçirilmiş ARA (G ₂)	Kontrol grubu (G ₃)
LVEDd (mm)*	44.45±4.82 ²	44.24±6.61 ¹	38.53±4.2 ^{1,2}
EF (%)*	68.8±5.19	67.43±5.18 ³	69.83±3.06 ³
Ao (mm)*	23.54±2.84 ^o	20.38±6.48 ^o	22±2.55
LA/Ao*	1.52±0.29	1.48±0.28	1.41±0.13
E/A*	1.45±0.24	1.52±0.17	1.50±0.21

*: Ortalama±SD

¹ (G₂ ile G₃ arasında): p=<0.001

² (G₁ ile G₃ arasında): p=<0.001

³ (G₂ ile G₃ arasında): p=0.04

^o (G₁ ile G₂ arasında): p=0.038

Sol ventrikül diyastol sonu çapları (LVEDd) açısından gruplar arasındaki farklar kiloya göre normal değerler (Tablo 20) göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde LVEDd’de artış kontrol grubundaki hastaların %4.7’sinde görülürken bu artış geçirilmiş ARA grubunda % 40 ve ARA grubunda % 35.5 olarak bulundu. LVEDd ortalamalarındaki değişim değerlendirildiğinde gruplar için G₃ ile hem G₂ (p<0.001) hem de G₁ (p<0.001) grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu tespit edildi. Fakat G₁ ile G₂ grupları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 20.). Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ortalama değeri tüm gruplar için % 68.6±4.4 olarak bulundu. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise G₂ grubunda G₃’ten düşük bulundu (p=0.04), ancak diğer gruplar arasında ise böyle bir anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 19). Bunların dışındaki morfolojik incelemelerde ise G₂ grubunun Aort annulus çapının G₁ grubundan daha dar olduğu tespit edildi (p=0.038) ancak LA/Ao oranı ve diyastolik fonksiyonlarda farklılık gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 19).

Tablo 20. Kiloya göre sol ventrikül diyastol sonu (LVIDd) çapları.*

	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg
LVIDd (mm)	29 (25-32)	33 (29-36)	35 (31-39)	37 (33-41)	39 (34-43)	42 (37-47)	44 (39-49)	46 (41-51)	48 (42-53)

* (294).

Akut kardit tanısı ile takip ettiğimiz 18 hastanın ortalama hastanemizde kalış süresi 11.4 gün idi. Bu hastalardan steroid kullananların ortalama steroid kullanım süresi ise 2.9 hafta ve asetilsalisilik asit kullanım süresi ortalama 4.25 hafta idi.

Tüm Gruplar için-Pro-BNP, Troponin-I ve CK-MB'nin değerlendirilmesi

Gruplar için Pro-BNP, Troponin-I ve CK-MB için kan örnekleri tedaviye başlanmadan hemen önce alındı. ARA grubundaki 14 hastadan steroid tedavisi kesilmesini takiben ikinci Pro-BNP değerlendirmesi yapıldı.

Tablo 21. Gruplar için Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I değerleri

	G ₁	G ₂	G ₃
Pro-BNP (pg/ml) * (n=114)	308.18±402.65 (33) ^{1,2}	84.26±135.75 (41) ²	64.82±50.37 (40) ¹
CK-MB (%) * (n=95)	3.16±2.75 (26)	3.51±2.76 (26)	5.37±5.76 (43)
Troponin I (ng/ml) * (n=96)	0.245±0.233 (26)	0.22±0.094 (28)	0.239±0.129 (42)

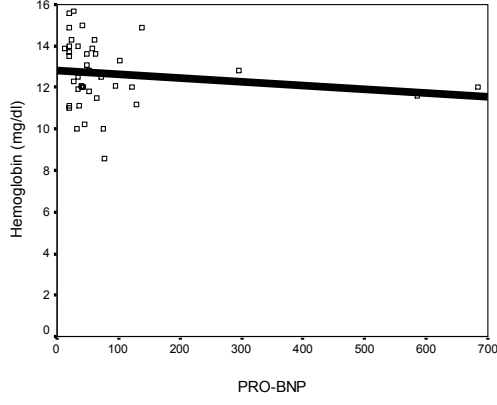
*: Ortalama±SD

¹ (G₁ ile G₃ arasında): p<0.001

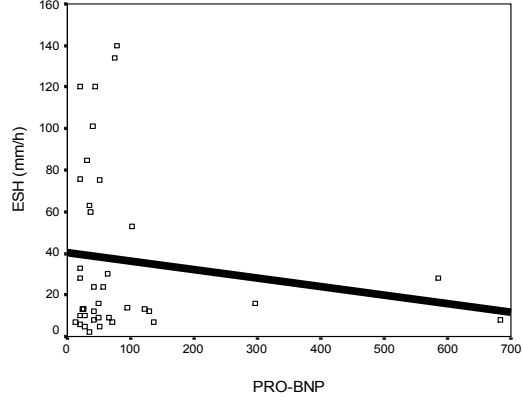
² (G₁ ile G₂ arasında): p<0.001

Pro-BNP değeri G₂ grubunda G₃'ten yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0.92) ancak, G₁ grubunun pro-BNP değeri G₂ grubundan (p<0.001) ve G₃ grubundan (p<0.001) anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 21).

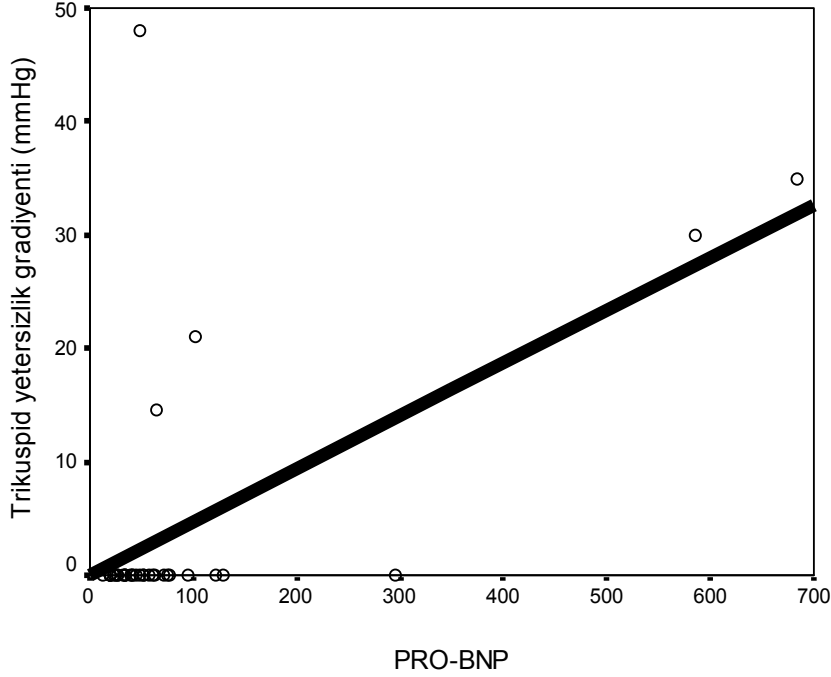
G₁ grubunda Hb ile Pro-BNP arasında negatif korelasyon (Şekil 8) kurulurken (p:0.001), MCV (p:0.015), ESH (p:0.0001), CRP (p:0.0001) arasında pozitif ilişki saptandı (Şekil 9). Ayrıca bu grup hastalarda TY gradyenti (p:0.004) ve TY basıncı (p:0.002) ile pozitif korelasyon olduğu saptandı (Şekil 10).



Şekil 8. G₁ olgularında Hemoglobin-Pro-BNP ilişkisi.

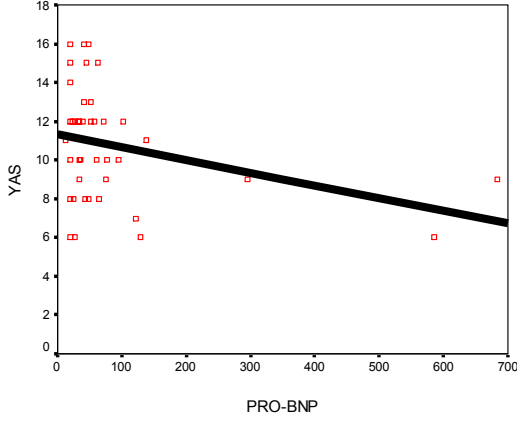


Şekil 9. G₁ olgularında ESH-Pro-BNP ilişkisi

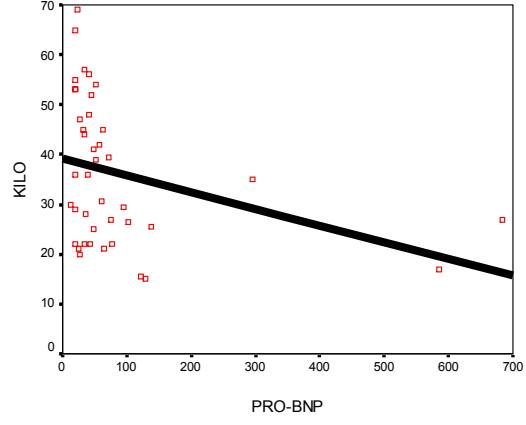


Şekil 10. G₁ olgularında trikuspid kapak yetersizlik gradiyenti ile Pro-BNP ilişkisi

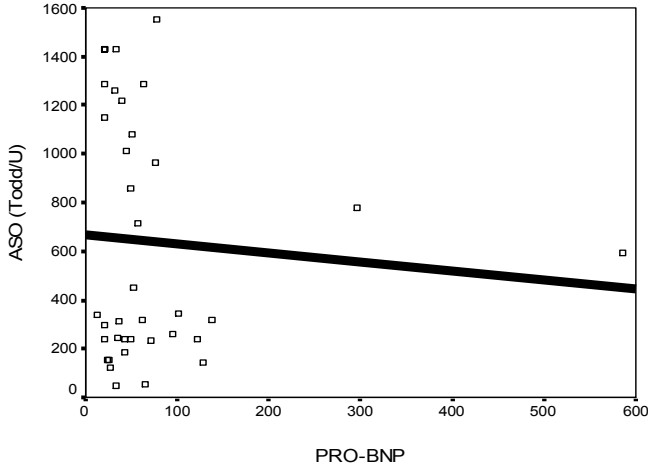
Aktif olan olgular ayrıca değerlendirildiğinde ise pro-BNP'nin aktif karditli grupta koreli ($p < 0.001$) ve artritli gruplardan ($p:0.004$) daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 22.). Tedavi öncesi alınan pro-BNP ile demografik ölçütler (yaş, boy, kilo) ve vital bulgular (ateş, kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik arter basıncı) arasında istatistiksel açıdan korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 11 ve 12), ancak ASO ile pozitif yönde ($p:0.012$) ilişki olduğu saptandı (Şekil 13).



Şekil 11. G₁ olgularında yaş-Pro-BNP ilişkisi.

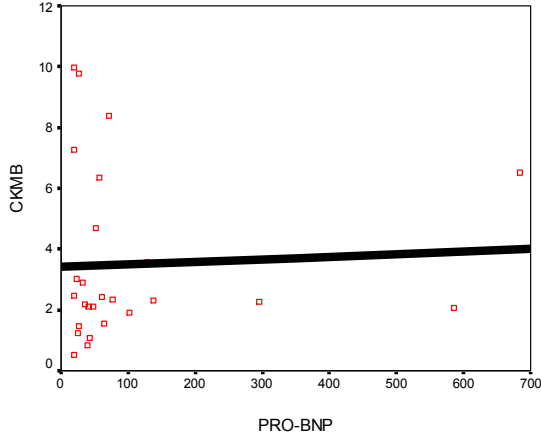


Şekil 12. G₁ olgularında vücut ağırlığı- Pro-BNP ilişkisi.

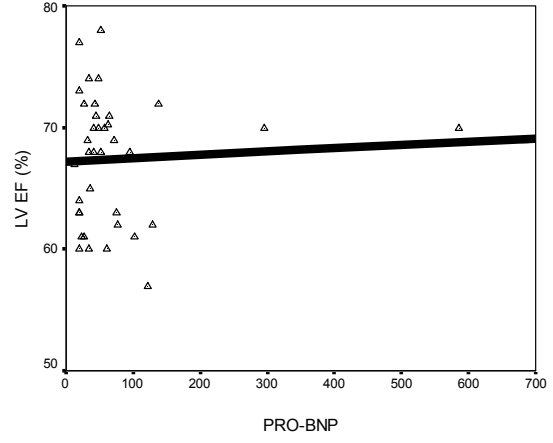


Şekil 13. G₁ olgularında ASO-Pro-BNP ilişkisi.

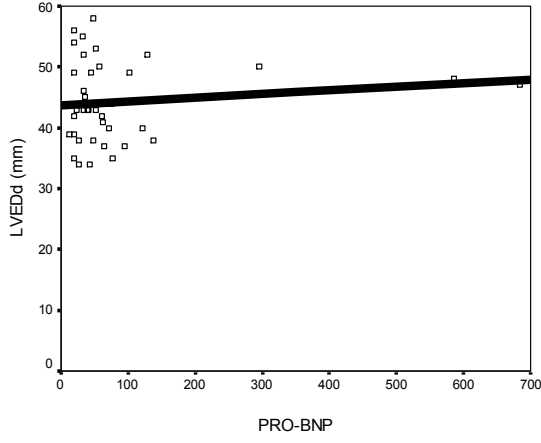
Ayrıca diğer enflamasyon bulguları olan CRP ($p < 0.001$), ESH ($p < 0.001$) ve trombosit sayısı ($p: 0.019$) ile pozitif yönde ilişki bulundu. Ancak, hemoglobin ile negatif yönde ($p: 0.001$) bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bu dönemde CK-MB (Şekil 14), Troponin-I, lökosit sayısı ve doppler ekokardiyografik veriler (EF, LVEDd, mitral yetmezlik basınç ve gradiyenti, Ao çapı, LA/Ao ve E/A) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil .15, 16, 17, 18, 19 ve 20).



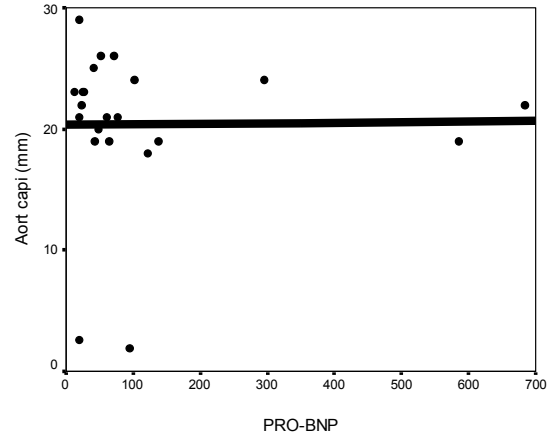
Şekil 14. G₁ olgularında CPK-MB- Pro-BNP ilişkisi.



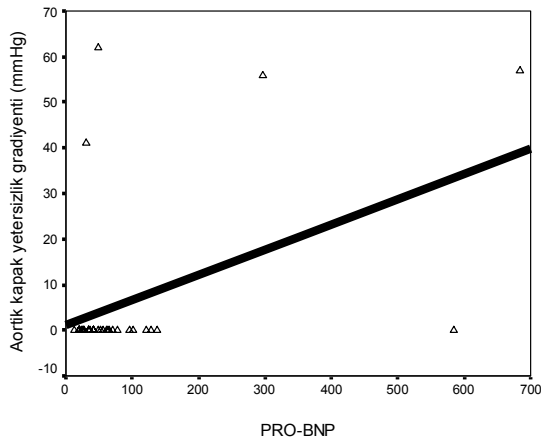
Şekil 15. G₁ olgularında LV EF- Pro-BNP ilişkisi.



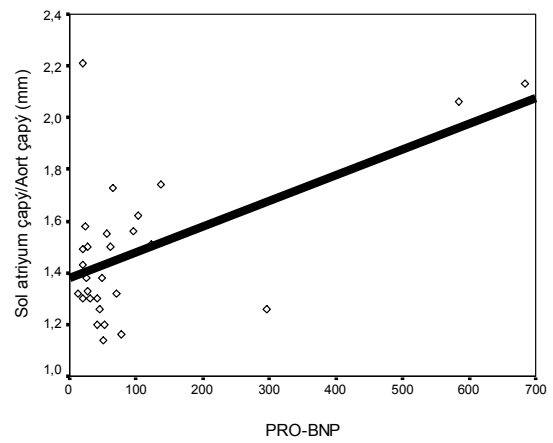
Şekil 16. G₁ olgularında LVEDd- Pro-BNP ilişkisi.



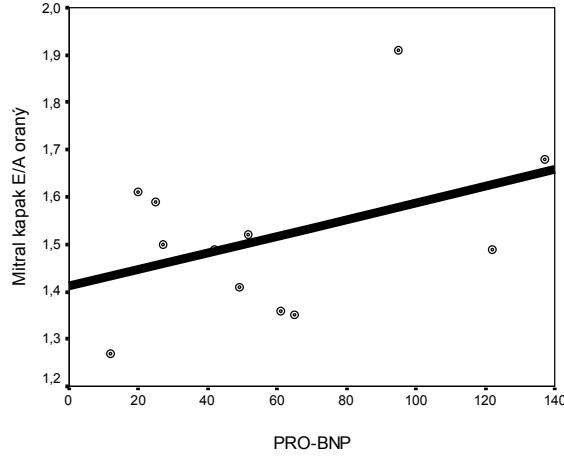
Şekil 17. G₁ olgularında aort çapı-Pro-BNP ilişkisi.



Şekil 18. G₁ olgularında aortik kapak yetersizlik akımı ile Pro-BNP ilişkisi.

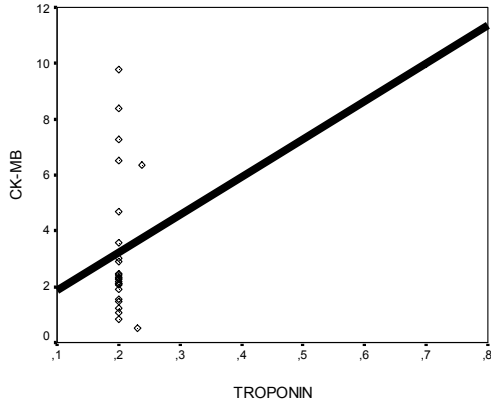


Şekil 19. G₁ olgularında sol atriyum çapı/aort çapı oranı ile Pro-BNP ilişkisi.

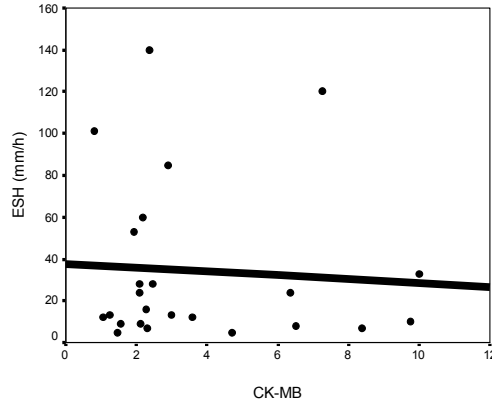


Şekil 20. G₁ olgularında mitral kapak E/A oranı-Pro-BNP ilişkisi.

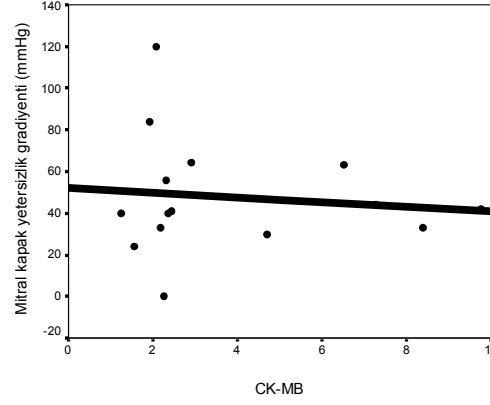
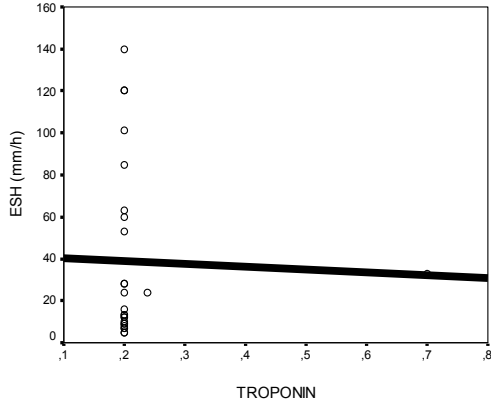
CK-MB ile troponin-I arasında (Şekil 21) ($p < 0.001$) ve WBC sayısı ($p: 0.02$) arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunurken, ASO, CRP, ESH, PLT sayısı ve doppler ekokardiyografik veriler arasında ilişki bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 22, 23 ve 24).



Şekil 21. G₁ olgularında Troponin-CPK-MB ilişkisi.



Şekil 22. G₁ olgularında CPK-MB-ESH ilişkisi.



Şekil 23. G₁ olgularında Troponin-ESH ilişkisi.

Şekil 24. G₁ olgularında CPK-MB-mitral kapak yetersizlik gradiyenti ilişkisi.

ARA subgrupları açısından Pro-BNP, Troponin-I ve CK-MB değerlendirilmesi

Tablo 22. ARA subgrupları için Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I değerleri

	Akut korea	Akut kardit	Akut artrit
Pro-BNP (pg/ml) (n=33)	63.6±66.98 ¹ (10)	497.09±464.12 ¹ (18)	117.22±125.45 (5)
CK-MB (%) (n=26)	2.77±1.49 (7)	3.6±3.27 (16)	1.71±2.75 (3)
Troponin I (ng/ml) (n=26)	0.2 (7)	0.27±0.289 (17)	0.2 (2)

*: Ortalama±SD

¹ (Akut korea ile akut kardit arasında): p=0.01

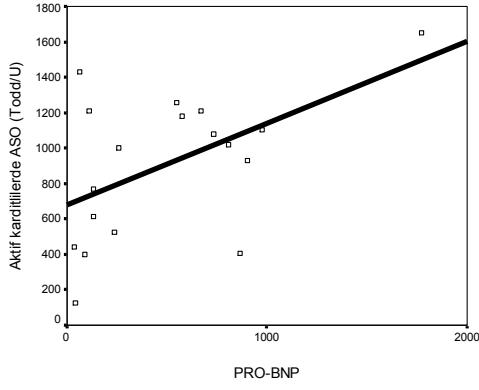
ARA grubu hastalarında Pro BNP, CK-MB ve Troponin I'nin Değişkenler ile ilişkisi

a) Akut karditli hastalarda Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I'nin değişkenler ile ilişkisi

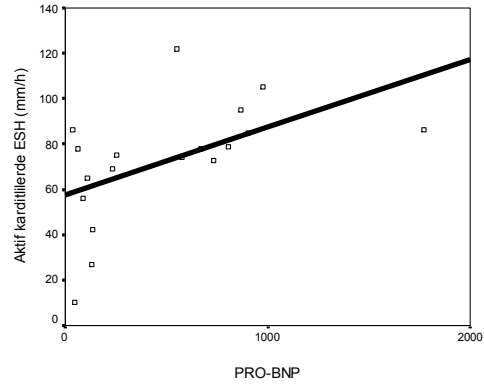
Tedavi öncesi Pro-BNP ile MCV (p:0.006), ASO (p:0.026), ESH (p:0.025) ve CRP (p:0.043) ile pozitif yönde (Şekil 25, 26 ve 27), hemogloblin (p:0.015) ile negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi anlamlı ilişki saptandı. Pro-BNP ile EKO bulguları olan sol atriyum çapı/aort çapı oranı (p:0.002), aortik kapak annulusu (p:0.022) (Şekil 28), TY basınç (p:0.034), PY gradiyenti (p:0.009), PY basınç (p:0.022) ile korelasyon bulunurken, LVEDd (Şekil 29), EF (Şekil 30), E/A (Şekil 31), MY (Şekil 32), mitral yetersizlik derecesi (Şekil 33), AY derecesi (Şekil 34) ve AY gradiyenti (Şekil 35) arasında korelasyon gözlenmedi (p>0.05). Pro-BNP ile yaş (Şekil 36) ve vücut ağırlığı (Şekil 37) arasında da paralel anlamlı bir ilişki görülmedi (p>0.05). Pro-BNP'nin CK-MB ve Troponin-I ile korelasyonları Şekil 38 ve 39'da görülmektedir.

Kardiyak hasarın göstergeleri olan CK-MB ile Troponin-I (p<0.001) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (Şekil 40), buna karşın, sedimantasyon (p:0.034), mitral yetmezlik basınç (p:0.03) ve gradiyenti (p:0.001) ile negatif yönde anlamlı ilişki gözlemlendi.

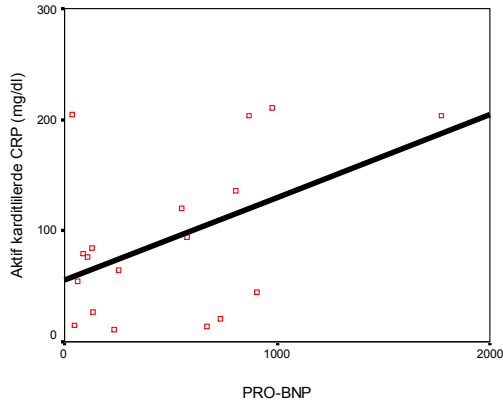
Ayrıca Troponin-I ile ESH arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon ($p:0.016$) gözlenirken, CK-MB ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($p<0.001$).



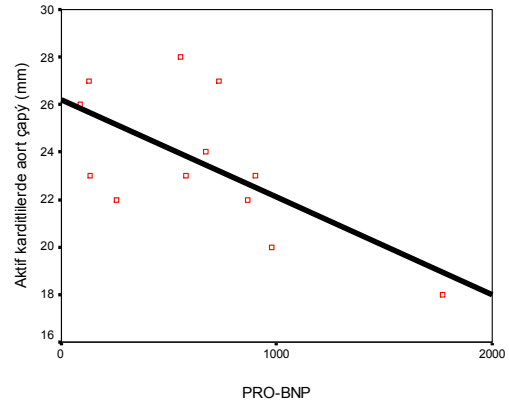
Şekil 25. Aktif karditlilerde ASO- Pro-BNP ilişkisi.



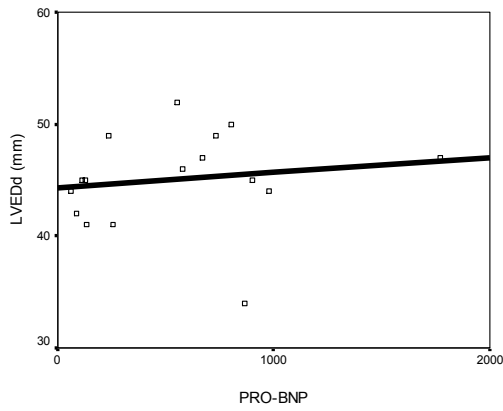
Şekil 26. Aktif karditlilerde Pro-BNP-ESH ilişkisi.



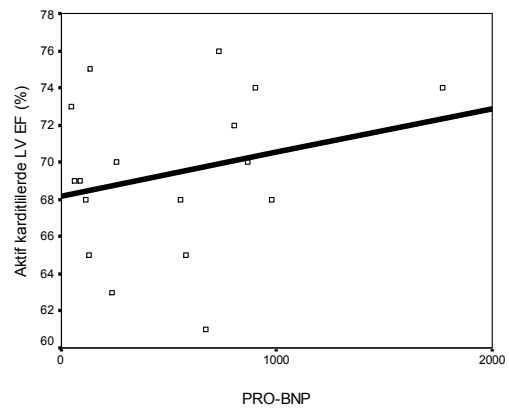
Şekil 27. Aktif karditlilerde CRP-Pro-BNP ilişkisi.



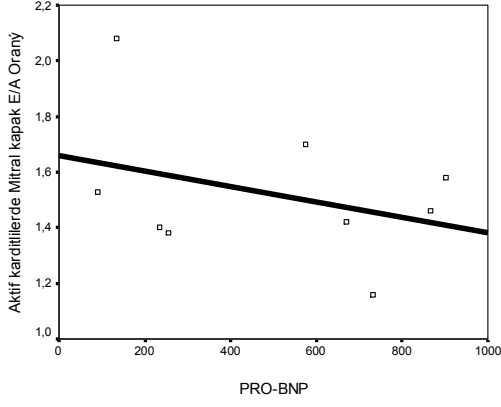
Şekil 28. Aktif karditlilerde Pro-BNP-Aort çapı ilişkisi.



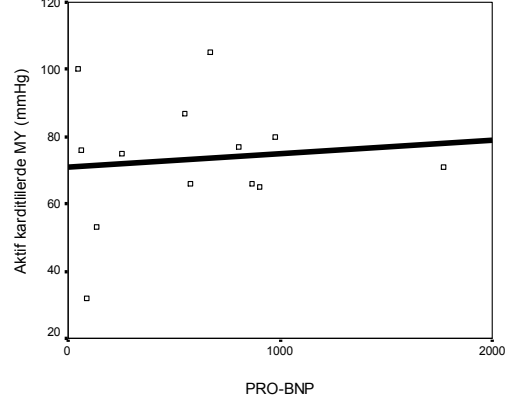
Şekil 29. Akut karditlilerde LVEDd-Pro-BNP ilişkisi.



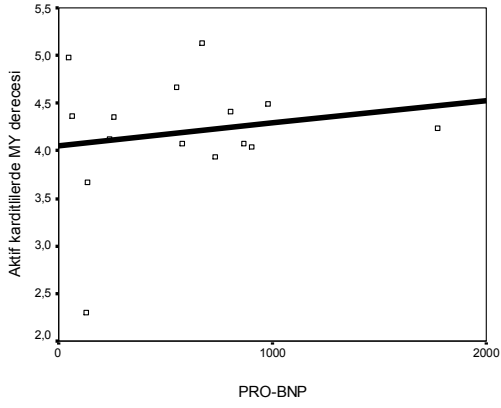
Şekil 30. Akut karditlilerde Pro-BNP-EF ilişkisi.



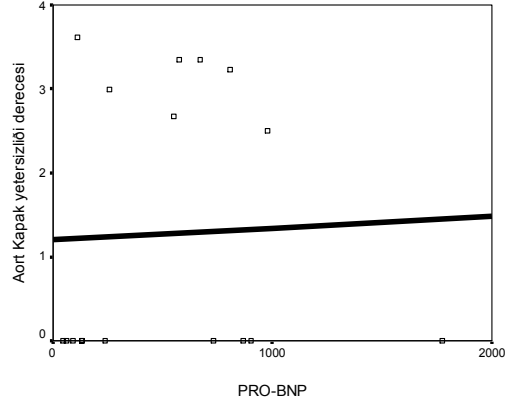
Şekil 31. Aktif karditilerde Mitral kapak E/A oranı- Pro-BNP ilişkisi.



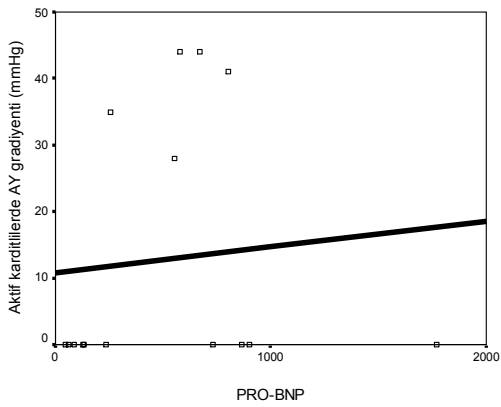
Şekil 32. Aktif karditilerde Pro-BNP-MY ilişkisi.



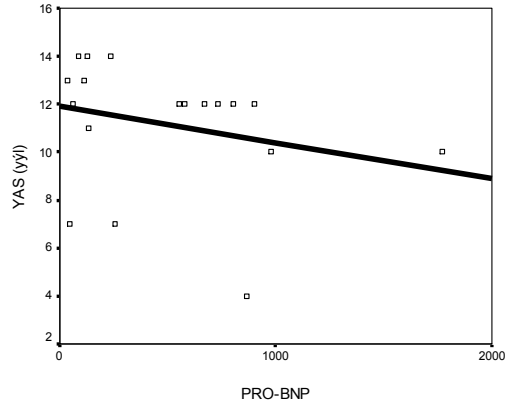
Şekil 33. Aktif karditilerde Pro-BNP- MY derecesi ilişkisi.



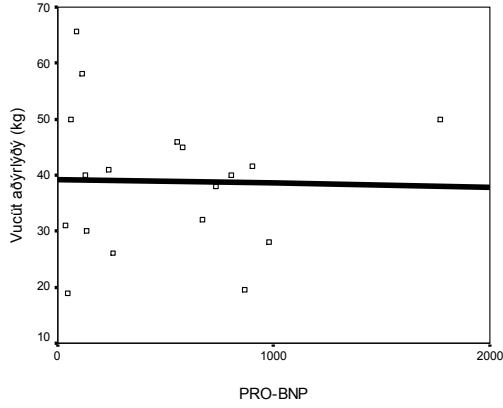
Şekil 34. Aktif karditilerde Pro-BNP-AY ilişkisi.



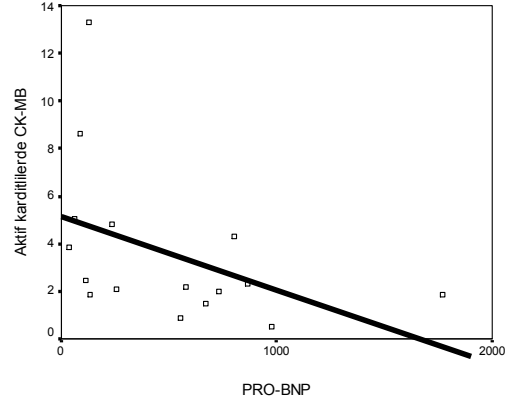
Şekil 35. Aktif karditilerde Pro-BNP-AY gradyenti ilişkisi.



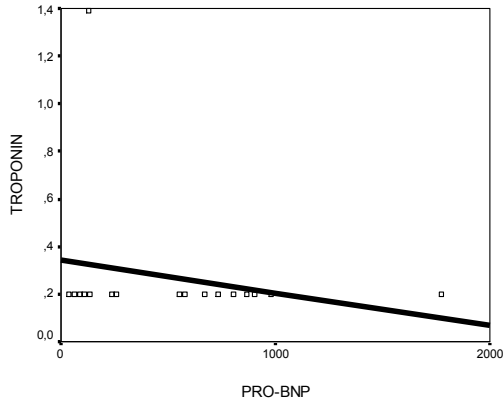
Şekil 36. Akut karditli olgularda yaş-Pro-BNP ilişkisi.



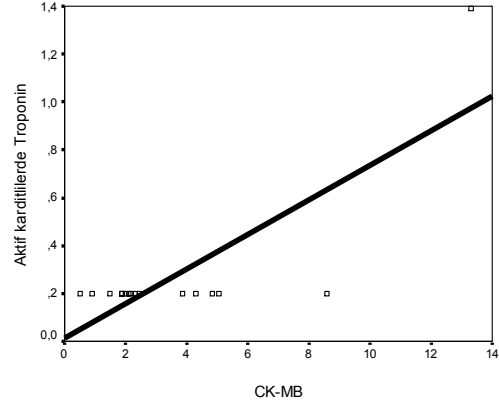
Şekil 37. Akut karditlerde Pro-BNP-vücut ağırlığı ilişkisi.



Şekil 38. Aktif karditlerde Pro-BNP-CK-MB ilişkisi.



Şekil 39. Aktif karditlerde Pro-BNP ile Troponin ilişkisi.

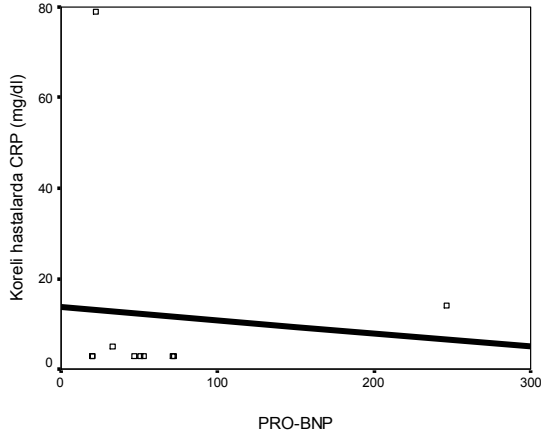


Şekil 40. Aktif karditlerde Troponin ile CK-MB ilişkisi.

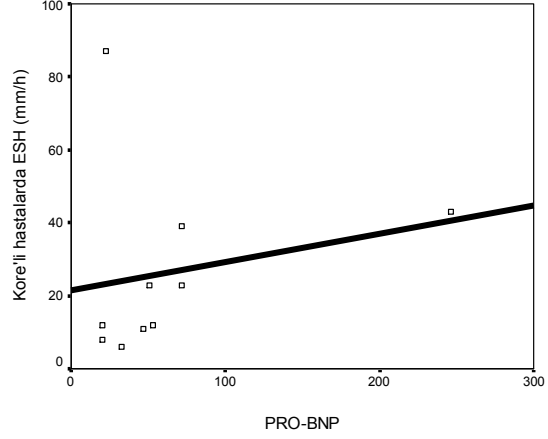
Aktif karditli olguların tedavi sonrası incelendiğinde Pro-BNP değerlerinin anlamlı olarak düştüğü (101.12 ± 100.01 pg/ml) tespit edildi ($p=0.003$).

b) Akut koreali hastalarda Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I'nın değişkenler ile ilişkisi

Pro-BNP ile CRP ($p<0.001$) (Şekil 41) ve ESH ($p=0.026$) (Şekil 42) arasında pozitif bir ilişki saptandı.



Şekil 41. Koreli hastalarda Pro-BNP-CRP ilişkisi.



Şekil 42. Koreli hastalarda Pro-BNP-ESH ilişkisi.

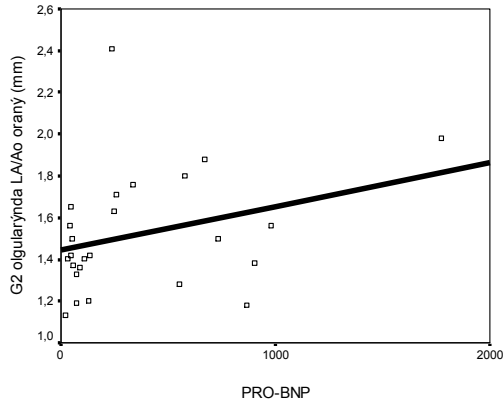
c) Akut artritli hastalarda Pro-BNP, CK-MB'nin değişkenler ile ilişkisi

Pro-BNP, CK-MB, Troponin-I, ASO, CRP, ESH, PLT sayısı ve ekokardiyografik veriler arasında herhangi anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

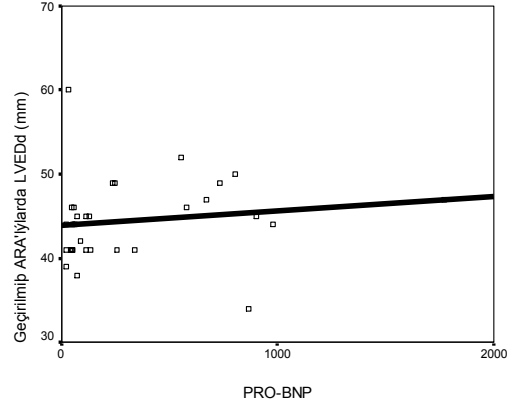
Geçirilmiş ARA'lı hastalarda Pro BNP, CK-MB ve Troponin I'nin Değişkenler ile ilişkisi

Pro-BNP ile yaş arasında negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı ($p=0.47$). Ayrıca Pro-BNP ile LA/Ao arasında pozitif yönde bir ilişki bulundu ($p=0.02$) (Şekil 43). Fakat ASO, ESH, CK-MB, Troponin-I, WBC, Hb, PLT sayısı, LVEDd (Şekil 44), sol ventrikül sistolik fonksiyonları (Şekil 45 ve 46) ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Bu grupta CK-MB ile troponin-I arasında pozitif yönde ilişki bulunurken ($p=0.13$), troponin-I ile Ao çapı arasında negatif yönde bir ilişki tespit edildi ($p<0.001$).

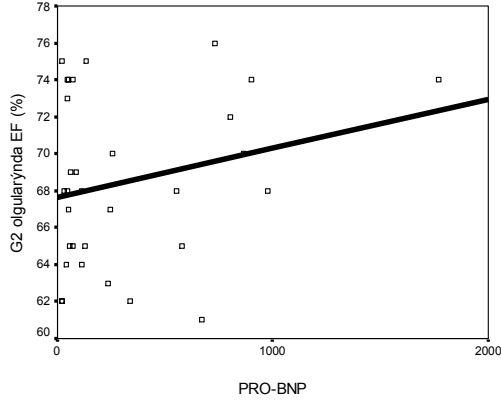
Aktif ve geçirilmiş ARA'lı gruplarda 21 hastada MVP tespit edildi, Pro-BNP ile MVP varlığı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



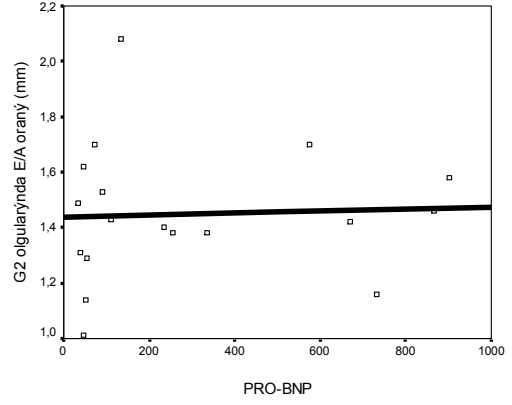
Şekil 43. G2 olgularında Pro-BNP-LA/Ao ilişkisi.



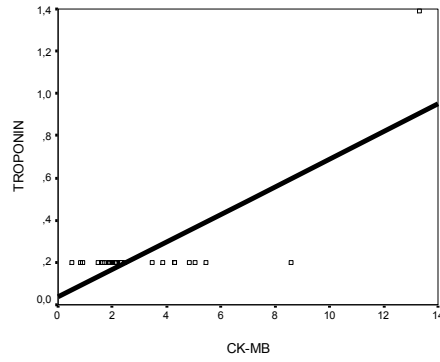
Şekil 44. G2 olgularında LVEDd-Pro-BNP ilişkisi.



Şekil 45. G2 olgularında Pro-BNP-EF ilişkisi.



Şekil 46. G2 olgularında Pro-BNP-mitral kapak E/A oranı ilişkisi.



Şekil 47. G2 olgularında CPK-MB-Troponin ilişkisi.

Kontrol grubunda Pro BNP, CK-MB ve Troponin-I'nin Değişkenler ile ilişki

Bu grupta Pro-BNP ile CK-MB arasında pozitif yönde bir ilişki tespit edilirken ($p=0.027$), yaş ile negatif yönde fakat istatistiksel açıdan anlamsız bir ilişki tespit bulundu ($p>0.05$). CK-MB ile troponin-I arasında pozitif bir ilişki saptandı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

ARA ve sonucunda oluşan RKH gelişmekte olan ülkelerde çocuklar ve erişkinler için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Bu nedenle hastalığın önlenmesi için hastalığın iyi tanınması, korunma önlemlerinin hızla alınması gerekmektedir (295). Bu çalışma ile kırsal bölgeyi temsil eden, daha önce pediatrik kardiyoloğun olmadığı bölgemizdeki ARA ve sekeli hastalığı hakkında bilgi edinilmiştir.

Çalışmada olguların % 54.5'i erkek, % 45.5'i ise kızlardan oluşmaktaydı ve bunun da Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılmış olan çalışmalarda farklı olmadığı saptandı (38,46,48,296,297). Ayrıca çalışmaya alınan ARA olgularının ortalama yaşlarının 11.06 ± 2.18 olduğu ve daha önce yapılmış olan çalışmalardan (38,46,296,297) farklı olmadığı görüldü. Bu yaş grubunda olguların sık görülmesi bu olguların ilk öğretime devam eden öğrenciler olması, kalabalık sınıflarda eğitimin devam etmesi, ailenin bu yaşlarda çocuk üzerindeki kontrol yeteneklerinin azalmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda G_1 olgularının ağırlık ($p < 0.05$) ve boy ($p < 0.05$) yönünden G_3 olgularından daha iyi olduğu saptandı. Bu bulgu hasta grubunun istatistiksel olarak farklılık olmasa da büyüme dönemindeki çocuklar olan kontrol grubunun yaklaşık 2 yaş küçük olması, aile yapısı, eğitim yaşında olmalarına bağlanabilir. Ayrıca, bu bulgular G_1 olgularının kronik hasta olmadığına bir göstergesi olarak da kabul edilebilir. G_2 ile kontrol grubu arasında boy ve kilo açısından anlamlı farklılık tespit edilememiş olması ($p > 0.05$) KKY'nin yeterince gelişmediği, hastaların iyi takip edilmiş olabileceklerinin ve kapak kaçaklarının kalp yetersizliğine yol açabilecek boyutta olmadığına göstergesi olarak kabul edilebilir. Ayrıca ARA subgruplarından akut korea ve akut kardit gruplarının boylarının kontrol grubu olgularından ($p < 0.05$) uzun olması kontrol grubundaki olguların yaklaşık 2 yıl daha genç olmasından kaynaklanabilir.

Olgularımızın en sık başvuru yakınmalarının sırasıyla eklem şişliği, eklem ağrısı, kardiyak üfürüm, anormal hareket, ateş olduğu ve sadece bir hastada göğüs ağrısı ve diğer birinde ise karın ağrısı ile başvurduğu tespit edildi. Yapılan çalışmalarda benzer olarak en sık şikayetler eklem ağrısı ve ateştir (48,173,296). Bizim çalışmamızda anormal hareket sıklığı diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (38,48,223,296). Artrit gibi yakınmaları olan hastaların her türlü merkezde

tetkik ve tedavi edilmeye çalışıldıkları, buna karşın nörolojik problemleri gözlemlenen hastaların merkezimize yönlendirilmesine bağlanabilir.

ARA grubu hastalarının % 45.5'i geçirilmiş boğaz enfeksiyonu tarif etmiş olmalarına karşın hiçbirinde boğaz kültüründe üreme saptanmadı. Bu oranın düşüklüğü semptomatik dönemde analjezik ve anti-enflamatuvar ilaçların alınabilmiş olmasına, olgularımızın yaklaşık 1/3'ünün kore gibi geç dönem sekelleri ile başvurmuş olmalarına bağlanabilir. Ayrıca hastaların % 87.9'unda ASO yüksekliği saptanmış olması etyolojide yakın dönemde GAS geçirdiğini desteklemektedir.

Ateş, ARA'nın minör belirtilerinden biri olup ülkemizde Bostan ve ark.'nın (296) yaptığı çalışmada % 35, Lenk ve ark.'nın (46) yaptığı çalışmada % 46.7 ile Özer ve ark.'nın (223) yaptığı çalışmada % 69 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ateşin sadece bir hastada 38 °C olarak ölçülmüş olması; akut dönemin içinde ateşin 1-2 haftada kaybolabilmesi, hasta sevk zincirindeki yetersizlikler ve koreali hastaların diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında fazla olması ile açıklanabilir.

Klinik belirtilerden artrit gelişmiş ülkelerde ARA'nın en sık rastlanan major bulgusu olup, kaynaklardaki sıklığı % 55-85 arasında bildirilmektedir (4,6,11). Artrit sıklığını Büyükmeşe ve ark. (48) 1982-1995 yılları arasında % 66, Karaaslan ve ark. (38) 1993-1998 arasında % 81.4 Bostan ve ark. (296) 1994-2000 arasında % 60, Olguntürk ve ark. (297) 1992-2001 arasında % 68.3 ve Özer ve ark. (223) 1999-2002 yıllarında ise artrit sıklığını % 33 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamıza alınan olgulardaki artrit oranı ise % 42 olarak bulundu. Çalışmamızda olduğu gibi son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda karditin artritlen daha sık olarak tespit edilmesindeki etken, kardit ve kalp yetmezliği olan hastaların yataklı tedavi hizmeti veren kuruluşlarda tedavi görmesi, buna karşın artrit ve hafif karditli olguların ayaktan tedavi edilmelerinden kaynaklanmasına bağlanabilir. Ayrıca ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde artritlen romatizmal hastalık olarak değerlendirilmesine bağlı olarak erişkin romatoloji poliklinikleri, dahiliye uzmanları ve diğer sağlık hizmeti verenlerce kardioloji merkezine sevk edilmeden tedavi edilmesi ile açıklanabilir. Bu durum özellikle artrite eşlik eden kardit ve ona bağlı komplikasyonların geç tanınmasına, sekel gelişmesine neden olmaktadır. Bu nedenle ARA bulguları olan hastaların tek merkezde toplanmalı ve değerlendirilmelidir.

ARA artritinde özellikle periferik büyük eklemler etkilenirken küçük eklemler ve aksiyal iskelet sistemi nadiren tutulmaktadır (101). Bizim çalışmamızda da en sık ayak bileği (% 65) ve sonrasında diz eklemi tutulumu saptandı. Bu tutulum yerlerinden

farklı olarak Sanyal ve ark. (173) Hindistan'da bu eklemlerin tutulumunu omuz ve kalça eklemlerinin tutulumunun izlediğini gözlemlemişlerdir.

Romatizmal kardit her üç katmanı (endokard, miyokard ve perikard) tutabilmesine karşın kapak lezyonları (endokardit) en sık görülenidir (103). En sık mitral kapak (% 65-70) ve mitral kapak etkilenmesi % 25 oranında aortik kapak etkilenmesi ile birliktelik gösterilmektedir (109). Bu nedenle aort ve mitral kapağın birlikte etkilendiği bir hastada nedenin % 97 oranında ARA olabileceği ileri sürülmektedir (298). Sağ taraf kalp kapaklarının nadiren etkilendiği ve %10 olguda triküspit kapak etkilenmesine rastlandığı bildirilmektedir (299). İlk romatizma atağı sırasında kardit bulgusu olan hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında kardiyak tutulum nadir görülür. Atakların en sık ilk 5 yıl içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (109). Klinik belirtiler arasında kardit, gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda % 65-97 sıklıkta yer alırken (300-302), ülkemizde ise bu oran % 38 ile 74.3 arasında saptanmıştır (46,66,296,297). Bizim çalışmamızda ise izlenen grupta en sık major bulgu % 57.6 ile kardit olarak tespit edildi. Karasalan ve ark. (38) en sık mitral kapağını % 57, Olguntürk ve ark.'nın (297) mitral kapağın % 98, aort kapağın % 24.9 tutulduğunu bildirirken bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak mitral kapağın (% 91) en sık etkilendiği saptandı. Sağ kalbe ait kapak tutulumları daha nadir olarak görülse de bizim çalışmamızda triküspit kapak tutulumu ikinci sırada yer almıştır.

Perikard tutulumu fibrinöz veya serofibrinöz eksudaya neden olurken, sekel bırakmadan iyileşmektedir (110). Kapak tutulumu sonucunda kapanma yerlerinde fibrinoid nekroz oluşmakta ve kardiyak fonksiyonlarda az bir etkiye neden olan 1-2 mm'lik vejetasyonlara (verruka) gelişimine neden olur (110). Klinik bulgu veren perikardit hastaların ancak % 5-10'unda tespit edilmektedir (108). Bizim çalışmamızda ise sadece bir olguda perikardiyal efüzyon saptandı. Bu merkezimize sevk edilen olguların seçilerek gönderilmesi, perikardiyal efüzyonun gözden kaçmasından ve az miktardaki perikardiyal mayilerin atlanmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü perikardiyal tutulum kendini kalp seslerinde azalma, sürtünme sesinin duyulması ve göğüs ağrı şeklinde gösterebilir. Fazla miktarda efüzyon nadir görülmekte olup, görüldüğü takdirde de boyun venlerinde distansiyon, hepatomegali, azalmış nabız basıncı ve pulsus paradoksus eşlik etmektedir. Kardiyak tamponad kliniği nadiren bildirilmektedir ve ülkemizden de Unal ve ark. (111) sadece bir olguda tamponad

kliniği geliştiğini bildirmişlerdir (99). Ayrıca çalışmamızdaki korea olgularının sayısal fazlalığından kaynaklanmış olabilir.

Sydenham koresi, yüz ve ekstremitelerin istemsiz kaba hareketleri, kas güçsüzlüğü, konuşmanın ve dengenin bozulması ile karakterize olup hastaların % 10-15'inde görülmektedir (303). Çocukluk çağında kazanılmış korealar arasında en sık olanıdır. Sekel bırakmayan ve sıklıkla benign, kendini sınırlayıcı bir klinik durum olarak bilinmektedir. (126,127). Sydenham korea'sı ABD'de ARA'lı hastalar arasında 1940'da % 0.9 iken, 1950-80 arasında % 2 olarak gösterilmiştir. Ancak 80'li yılların ilk yarısında bu oranın % 30'lara çıktığı, 1993 yılında ise artış olduğu gösterilmiştir (133). Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda ise bu oran % 28-52 arasında bildirilmiştir (304). Türkiye'de ise 1980-1992 yıllarını kapsayan bir çalışmada % 15-22 (32), 1982-2002 yıllarını kapsayan çalışmada ise % 4-17.9 arasında olduğu bildirilmiştir (38,46,223,296,297). Bu düşük fakat literatürle orantılı oranlara karşın çalışmamızdaki korealı hasta oranı % 30.2 olarak saptandı. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda da bu oran % 28-52 arasında bildirilmektedir (304). Çalışmamızın sonuçları akut korea yönünden daha önceden ülkemizdeki yapılmış çalışmalarda sunulan oranlara uymamasına rağmen ülke dışındaki çalışma sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Ayrıca korealı hasta oranının yüksekliği özellikle nöroloji bölümlerince kontrolde tutulan olguların kardiyoloji polikliniklerine de yönlendirilmesinden, bir küçük yerleşim yeri olan şehrimizdeki olguların tek merkezde birikmiş olmasına ve ailelerin çocuklarının semptomlarını önemseyerek tedavi merkezlerine götürmelerine bağlanabilir. Ayrıca bu çalışmada koreanın kızlarda daha fazla (% 60) olduğu ve bunun literatürle uyumlu olduğu da tespit edildi (142,305).

Eritema marjinitum veya subkutan nodul gibi cilt bulguları olan olgu saptanmadı. Bu durum literatürden farklılık göstermemektedir. Çünkü literatürde eritema marjinitumun ARA olgularının % 0.4-2.5'inde (38,46,296,297), subkutan nodülün ise hiç bildirilmediği gibi (46,223,296); % 0.7 (38) ve % 0.2 (297) oranlarında da bildirilmektedir. Az bildirilmesi eritema marjinitum ve subkutan nodülün diğer bulgulara göre erken dönemde görülen ve az görülen bulgular olması, değişik disiplinler tarafından incelenmesi ve kolaylıkla gözden kaçabilmelerinden kaynaklanmaktadır (154). Ayrıca olgularımızın yaş ortalamasının yaklaşık 11.06±2.18 olması da etken olabilir çünkü eritema marjinitum 5 yaş altında ve özellikle de ağır karditlerle birlikte daha sık görüldüğü bildirilmektedir (154).

Çalışmamızda G₁ olgularının % 20'sinde lökositüri, % 28'inde mikroskobik hematüri saptandı. Subgrupları incelendiğinde ise akut karditli grupta lökositüri oranı % 27.8, mikroskobik hematüri % 38.9 olarak tespit edildi. Literatür incelemesinde akut glomerülonefrit (306), Henoch Schönlein purpurası ile birliktelik (307) ve tek taraflı akciğer ödemi (308) ile giden olgular bildirilmiştir. Ülkemizden ise Kula ve ark. (306) 2 olguda ARA ile APSGN birlikteliğini bildirmişlerdir. Bu durum vücuttaki yaygın yangı tepkimesinden ve gösteremediğimiz streptokok suşlarından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda bir hastada karın ağrısı saptandı. Bu enfeksiyona sekonder lenfadenopati, birlikte kullanılan analjeziklere ve seröz tutulumla ortaya çıkan sıvı varlığına (309) bağlanabilir. Ayrıca literatürde akut apandisit ile birlikteliği de tarif edilmiştir (160). Ancak olgumuzda karın ağrısı medikal tedavi gerektirmeyecek boyuttaydı ve ARA için uygulanan medikal tedavi ile ortadan kalktığı gözlemlendi.

Enflamasyon bulguları olan lökositöz ARA grubundaki hastalarda % 27.3 oranında tespit edildi. El-Eissa ve ark.'nın (310) yaptığı çalışmada % 94 ve Lenk ve ark.'nın (46) yaptığı çalışmasında % 95.5 gibi yüksek oranlar tespit edilmiştir. Bu ARA'nın diğer erken belirtilerine göre koreanın daha geç bir sürede çıkması, lökositöz için alınan referans aralığının farklılığından, hastaların yaşı ile lökosit sayısının etkilenmesinden ve kliniklere başvurmadan önce uygulanmış olan tedavilerden kaynaklanabilir. Diğer enflamasyon göstergeleri olan ESH ve CRP yüksekliği sırasıyla % 66.7 ve % 75.8 olarak saptandı. El-Eissa ve ark.'nın (310) çalışmasında sırasıyla % 78 ve % 41, Lenk ve ark. (46) tarafından % 46.6 ve % 42, Olguntürk ve ark. (297) tarafından % 89.5 ve % 72.7, ve Bostan ve ark. (296) tarafından da % 66 ve % 100 olarak belirtilmiştir. Yine bu oranın düşüklüğü ARA'nın geç bulgusu olan korea olgularının tüm vakalarımızın yaklaşık 1/3'ünü oluşturmasına bağlanabilir.

Geçirilmiş streptokoksik enfeksiyonun delillerinden olan ASO yüksekliğini Lenk ve ark. (46) % 86.6, Olguntürk ve ark. (297) % 75.9 ve Özer ve ark. (223) % 64 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda ARA grubundaki hastalarda % 87.9, geçirilmiş ARA yada ARA sekeli hastalarda % 48.8 olarak bulunmuştur. Aktif olgularda literatüre benzerlik olmasına rağmen ARA sekeli hastalarda ASO yüksekliğinin varlığı bu grup hastalardaki yetersiz sekonder profilaksi uygulandığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ayrıca bu durum bu hastaların yüksek risk altında olduğunun bir kanıtı olarak alınabilir. Bunlarla birlikte bu yükseklik yakın dönemde bir kardit geçirildiğinin bir göstergesi olarak da kabul edilebilir. Çünkü ASO 2-3 haftalarda yükselmeye

başlamakta ve yaklaşık 6 ay kadar süre ile yükseklik devam etmektedir. Sekonder proflekside etkinliğinin daha yüksek olduğu bilinen benzatin penisilin 21 günde bir uygulanması tüm yıl boyunca (yaz ve kış) yaygınlaştırılmalıdır (32).

EKG’de 1° AV blok olarak bilinen PR intervalinin uzaması (5-15 yaş grubunda 0.16 saniyenin üzerinde oluşu) ARA aktivitesine ait bir minör kriter olarak kabul edilmekle birlikte kardit oluşmadan da değişik klinik tablolara bağlı gelişebilmektedir (80). Bizim çalışmamızda da olguların yaklaşık % 30’unda PR uzaması saptandı ve bu ülkemizden yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir (46,297).

Romatizmal karditli hastaların çoğu normal sol ventrikül sistolik fonksiyonuna sahiplerdir. KKY sıklıkla tekrarlayan ataklar sırasında olur ve KKY olan hastaların tamamında hemodinamik olarak belirgin kapak lezyonları mevcut olup bu tip hastaların büyük çoğunda sol ventrikül sistolik fonksiyonları normaldir (109,311,115). Bu nedenle ölüm oranı oldukça nadirdir (% 2) ve genellikle embolik bir fenomenle birlikte kardiyak tutulumla bağlanmaktadır (133). Kardiyak tutulumla bağlı ölümlerin en sık nedenleri tekrarlayan ataklar sırasında karditin ağırlığında meydana gelen artış ve kapak yetersizliklerine bağlı gelişen miyokardiyal fonksiyon bozukluğudur (173). Bu çalışmamızda da vakaların % 15.1’inde kalp yetersizliği saptandı ve bu oranın daha önceden bildirilmiş olanlardan farklı olmadığı tespit edildi (223,296,297). Ayrıca KKY tanısı alan olgularda MVP, MY ile birlikte AY ve sağ kalp boşluklarının etkilenmesi mevcuttu. Bunların ciddiliği ve birlikte MVP’nun varlığı daha önceden geçirilmiş bir ARA’nın tekrarlamasından da kaynaklanmış olabilir. Fakat KKY oranının literatüre benzemiş olması etkin tedavinin erkenden başlanmış olmasına, hastalarımızın ortalama yaşlarının ileri (11,06±2,18) olması gibi faktörlere bağlanabilir. RKH’lı hasta grubunun % 40’ında LVEDd’de artış saptandı. G₂ grubundaki bu olguların LVEDd’deki artışları hastaların uzun süre herhangi bir inotropik ilaç kullanmamaları, muhtemelen farkına varılmadan geçirilmiş tekrarlayıcı atakları bağlanabilir. Bunlardan farklı olarak G₂ grubundaki hasta yaşlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundan fazla olması LVEDd yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Son yıllarda bir kalp hormonu olan BNP’nin miyokard fonksiyonu ve prognoz hakkında bilgi verdiği kabul edilmektedir (9). BNP’nin kalpteki ana kaynağının ventriküller olduğu ileri sürülmekte ve bu nedenle de ventrikül bozukluklarında diğer natriüretiklere göre daha duyarlı ve daha spesifik olduğu ileri sürülmektedir (270,273). Biz de bu çalışmamızda Pro-BNP’yi ARA’lı hastalarımızda değerlendirdik. Çünkü Pro-BNP, BNP ve NT-ProBNP olmak üzere iki parçaya bölünmektedir (270). NT-pro-BNP

konsantrasyonu, BNP için tanımlanan perinatal dönemdeki sirkülatuar değişiklikler nedeniyle hayatın ilk günlerinde en yüksek değerlerine (1121-7740 ng/l) ulaşmaktadır. Ancak artan yaşla birlikte NT-pro-BNP azalmakla birlikte, BNP konsantrasyonu 1-10 yaş arasında sabit kalmaktadır (312). Yine yaşla birlikte BNP düzeyleri artmakla birlikte erişkin yaştaki kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (313). NT-BNP düzeyleri neonatal ve adölesan dönemi için yaşta bağımsız olarak 150 fmol/ml (10 persentil) ve 430 fmol/ml (90 persentil) olarak tespit edilmiştir (14). Plazma NT-BNP konsantrasyonları konjestif kalp yetmezliğinde yükselmekle birlikte klinik semptomların ağırlık derecesi ile doğru orantılı olarak korelasyon göstermektedir (14). BNP miktarı ile volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi arasında bir doğru orantı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (314,10). Ayrıca ventrikül volüm ve basınç artışı olan olgularda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmadan da natriüretik peptid yükselmesi olduğu saptanmıştır (315). Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliğinin başlangıç evresinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıya duyarlılığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (316). Kalp yetmezliği sınıflandırılmasında kullanılan New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) sınıflandırmasına göre Evre 1'den Evre 4'e doğru gidildikçe BNP düzeyleri de yükselmektedir (317). Yukarıda yapılan çalışmanın sonuçlarına göre BNP düzeyi için 80 pg/ml sınır alındığında kalp yetmezliği tanısında % 92 spesifite ve % 98 sensitivite göstermiştir (317). ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında da BNP kalp yetmezliği tanısında değerli bir yöntem kabul edilmektedir (318). Tedavinin başarısını incelemeye ve uzun dönem prognozunu ön görülmesinde BNP değerinin anlamlı olduğu ileri sürülmektedir (319).

Kalp yetmezliği tedavisinde sol ventrikül yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalmakta ve BNP düzeylerini düşürdüğü ileri sürülmektedir (320). Bu görüşle kalp yetmezliğinde ekzojen verilecek BNP'nin yararlı olabileceği düşünülmüş ve rekombinant BNP '*nesiritid*' hacim yüklenmesi ve dekompanyonun iyileştirilmesinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır (321). Hemodinamik olarak bu etkiler tolerans olmaksızın dengeli vazodilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistans ve santral venöz basıncın düşmesini sağlar ve düşük doluluk basıncı ile daha iyi kardiyak debinin sağlanmasına katkıda bulunur (321). Ek olarak koroner arter hastalığı olanlarda ventrikül doluluk basıncının azaltılması miyokard perfüzyonunu düzelterek sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını iyileştirdiği

ileri sürülmektedir (321). Bu etkiler meydana gelirken miyokardiyal oksijen tüketiminde artış meydana getirmemiş olması avantaj olarak kabul edilmektedir (322).

Koroner arter hastalığında (KAH) iskemik hasarı saptamak için biyokimyasal belirteçlere sıkça başvurulmaktadır. Bu belirteçler CK, CK-MB fraksiyonu, LDH ve troponinlerden oluşmakta olup bu belirteçlerin ortak özellikleri ölmüş hücrelerden salınmış olmaları olarak kabul edilmektedir (323). BNP ise canlı miyozitlerden ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu salınmaktadır (323). Bu nedenle KAH'da oluşacak iskeminin ciddiyetini doğru olarak yansıtacağı sanılmaktadır. Kikuta ve ark. (12) unstabil anjina pektoris grubunda BNP değerlerini stabil anjina pektoris ve kontrol grubundan yüksek saptamışlardır (12). Sonradan yapılan daha güncel çalışmalarda da BNP'nin akut koroner sendromlarda önemli bir prognostik faktör olduğu da anlaşılmıştır (9,324). Ayrıca akut koroner sendromlarda erken dönemdeki BNP artışının uzun dönem kalp yetmezliği gelişimi ve ejeksiyon fraksiyonunda düşme ile birlikte olduğu gözlenmiştir (325). İnfarktın etkilediği alanın büyüklüğüne göre küçük çaplı infarktlerde plazma BNP düzeyleri miyokard infarktüsü sonrasında 20. saatte pik yaparken, geniş alanları içeren ve düşük EF'ye neden olan infarktlerde ikinci bir pik infarktüs sahasında nötrofil infiltrasyonunun olduğu 3-7. günler arasında tespit edilmiştir (326). Bu geç dönemdeki seviye yüksekliği BNP'nin remodeling üzerinde rolü olabileceği tezine yol açmıştır (327). Acil serviste akut dispne yakınması ile başvuran erişkin yaş grubu hastalarda kronik akciğer hastalığı ile konjestif kalp yetmezliği ayırıcı tanısında BNP kullanılmış ve kalp yetmezliği tanısında % 90 spesifik, % 93 sensitivite değerleri saptanmıştır (328). Yine BNP değerleri dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda en yüksek, kompanse hastalarda daha az artmış, normal bireylerde ise en düşük bulunmuştur (329). Sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi daha iyi bilinen BNP diyastolik disfonksiyonun evresi ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (330). Yine hem diastolik hem de sistolik disfonksiyonu olanlarda, izole tek fonksiyon bozukluğunda elde edilen değerlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (331). Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda daha düşük değerlerde hatta normal değerler de saptanması nedeniyle bu grup hastalarda tanı ve takipte kullanılmasının az güvenilir olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (332). Sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve yapısal anomalilerine bağlı meydana gelen kor pulmonale, primer pulmoner hipertansiyon ve konjenital kalp hastalıklarında BNP artışı izlenebilir fakat bu artış sol ventrikül disfonksiyonuna göre daha düşük düzeyde olmaktadır (11). Miyokardiyal infarktüsü takip eden ilk 2-4 gün içinde ölçülen plazma NT-BNP

düzeyleri 2 yıllık sağ kalım ve sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın tahmin edilmesi üzerinde değerli bulunmuştur (13). Ayrıca yine aynı hastalarda plazma NT-BNP düzeyi ölçümü biyolojik aktif BNP-32'den 2 yıllık süreçte mortalite ve kalp yetmezliğinin tahmininde daha üstün olduğu gösterilmiştir (13). Kardiyak disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyonda prognoz ve takipte özellikle BNP olmak üzere plazma natriüretik peptitlerin ölçülmesi değerli göstergedir (268). NT-BNP çalışmalarda en stabil natriüretik peptit olup adult yaş grubunda KKY değerlendirmesinde yüksek düzeyde kıymetlidir (333). NT-pro-BNP, KKY'de nörohumoral profilin değerlendirilmesinde daha iyi bir ajan olarak değerlendirilmiştir (334). Çocuklar ve adultlarda kardiyorenal, hemodinamik ve nörohormonal değişikliklerle birlikte olan konjestif kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde, değişik tedaviler sonrasında tedavilerin kısa ve uzun dönem etkilerinin ölçülmesinde plazma NT-BNP düzeylerinin değerlendirilmesi avantaj sağlamaktadır (335). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyomiyopati yada KKY olan çocuklarda BNP ve NT-pro-BNP tanı aracı olarak kullanmanın yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (333). Literatürde çocukluk döneminde yapılmış çalışmaya rastlanmasa da erişkin yaş grubundan ARA'lı hastalarda akut ve konvelesan fazda BNP düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (15). BNP düzeyleri karşılaştırıldığında akut faz ile konvelesan faz arasında da anlamlı düzeyde fark ortaya konulmuştur ve hastalığın aynı döneminde EF ile BNP arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da ARA grubu hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Pro-BNP düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Bunun nedeni LVEDd'nin kontrol grubundan daha geniş ve EF'lerinin daha düşük bulunmasına bağlanabilir. Ayrıca bu çalışmada Pro-BNP'nin bir enflamasyon belirteci olarak görev yaptığı gözlemlenmiştir. Çünkü çalışmamızda özellikle ARA grubunda inflamasyonun göstergeleri olan akut faz reaktanları (C-reaktif protein, sedimantasyon ve lökosit sayısında artış), trombosit sayısı ve immünolojik yanıtın göstergesi olan ASO ile Pro-BNP arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulundu ($p<0.05$). Hatta aktif karditi olan hastalarda Pro-BNP ile ASO ($p<0.05$), CRP ($p<0.05$), ESH ($p<0.05$) (Şekil 25,26 ve 27) aralarında anlamlı pozitif ilişki saptanması bunu desteklemektedir. Fakat aktif artritli olan grupta ise CK-MB, Troponin-I, ASO, CRP, ESH, PLT sayısı ve ekokardiyografik veriler ile Pro-BNP arasında herhangi anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$). Bu da olgu sayısının yetersizliğine bağlanabilir.

G₂ grubunda LVEDd, EF, LAD/Ao oranları ile Pro-BNP arasında pozitif ilişki olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Şekil 43, 44 ve 45). LVEDd ve EF dışında LA/Ao oranının artması ile Pro-BNP arasında pozitif korelasyon varlığı bu grup hastalarda özellikle MVP ve MY gibi sekellere bağlı sol atriyal çapının artmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca Mitral kapak E/A oranı ile bir pozitif ilişki gözlemlendi. Bu da bu hastalarda zamanla diyastolik disfonksiyonun geliştiği ve diyastolik disfonksiyonun Pro-BNP salınımını uyardığı bir göstergesi olarak alınabilir. Ancak bu grup hastalarda akut faz göstergeleri ile Pro-BNP arasında bir ilişki kurulamadı. Bu aktif enflamasyonun olmamasına bağlanabilir. Fakat kontrol grubunda Pro-BNP ile kardiyak fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki saptanamadı. Bu onların normal kalp yapısına ve fizyolojisine bağlı olabileceği gibi, vücutta herhangi bir enflamasyonun olmadığı bir göstergesi olarak da alınabilir.

BNP'nin diğer kardiyak enzimlerden (CK-MB ve Troponinler) farklı olarak canlı miyokard hücrelerinden salınması (12) özellikle enflamasyonun eşlik ettiği kardiyak tutulumlarda diğer kardiyak enzimlerden avantajlı hale getirmektedir. Zaten ARA'lı hastalarda CK-MB ve Troponin-I ile akut faz belirteçleri arasında korelasyon tespit edilemedi (p>0.05). Yine akut faz belirteçlerinin düşük tespit edildiği geçirilmiş ARA'lı (kronik romatizmal kalp hastalığı) hastalarımızda Pro-BNP ile bir ilişki ortaya konulamamıştır.

Sonuç olarak literatürde ARA'lı çocuklarda Pro-BNP'nin yeri ile ilgili çalışmaya rastlanmamış ve bu nedenle yapılan çalışmada 33 aktif ARA ve 41 geçirilmiş ARA'ı olan olgu alınarak incelenmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanarak Pro-BNP'nin etkileri incelenmiştir. Özellikle aktif karditi olan olgularda LVEDd, EF, kapak patolojileri ve diğer akut enflamasyon göstergeleri olan CRP, ESH, trombosit sayısı ve streptokok enfeksiyonunun göstergeleri olan ASO ile Pro-BNP arasında önemli ilişki saptandı. Miyokard hasarının göstergeleri olan Troponin-I ve CPK-MB gibi ajanlardan bağımsız olarak Pro-BNP'nin yükseldiği ve bu özellikleri nedeniyle aktif karditi olan ARA'lı olgularda Pro-BNP'nin tanı, tedavi ve izlem amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut romatizmal ateş grup A beta hemolitik streptokokal farenjit sonrası ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Hastalık karşımıza Grup A streptokok antijenlerine karşı otoimmün yanıt sonucu kardit, artrit ve korea kliniği ile çıkabilmektedir. ARA'nın toplum sağlığı açısından yarattığı asıl sorun ise akut hastalığın sekeli olarak karşımıza çıkan ve özellikle genç erişkin nüfusu etkileyen romatizmal kalp hastalığıdır. Tüm yaş gruplarında kardiyovasküler hastalıkların önemli bir kısmının nedenini de yine ARA'dır.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında Ağustos 2008- Haziran 2009 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen akut romatizmal ateşli 33 olgu, geçirilmiş akut romatizmal ateşli 43 olgu ve kontrol grubu olarak herhangi bir patolojik ekokardiyografi bulgusu ve ek bir patolojik hastalık bulgusu olmayan göğüs ağrısı olan 41 olgu klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine ait bulgularıyla incelendi. Çalışmamız sonucunda şu sonuçlara ulaşıldı.

1) Bu çalışma ile

- kırsal bölgeyi temsil eden, daha önce pediatrik kardiyoloğun olmadığı bölgemizdeki ARA ve sekeli hastalığı hakkında bilgi edinilmiştir.
- ARA'nın cinsiyet ayırımı yapmamaktadır ve Türkiye'nin değişik bölgelerinden yapılmış olan çalışmalardan farklı olmadığı saptandı.
- ARA'nın ortalama başlama yaşı $11,06 \pm 2,18$ olduğu saptandı ve daha önce yapılmış olan çalışmalardan farklı olmadığı görüldü. Bu yaş periyodu çocukların aktif olarak okula devam ettikleri yaştır.

2) Hastaların en sık başvuru şikayetlerinin sırasıyla eklem şişliği, eklem ağrısı, kardiyak üfürüm, anormal hareket, ateş olduğu ve sadece bir hastada göğüs ağrısı ve diğer birisinde ise karın ağrısı ile başvurduğu tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda anormal hareket sıklığı diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu;

- i. Artrit gibi yakınmaları olan hastaların her türlü merkezde tetkik ve tedavi edilmeye çalışıldıkları buna karşın nörolojik problemleri gözlemlenen hastaların merkezimize yönlendirilmesine bağlandı.

- 3) Karın ağrısının olguların % 3'ünde görüldüğü ve bunun ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer oranda olduğu saptandı.
- 4) Minor kriter olan ateş diğer çalışmalarda yüksek oranda bildirilmesine karşın çalışmamızda sadece bir olguda saptandı. Bu;
 - i. akut dönemin içinde ateşin akut dönemde 1-2 haftada kaybolabilmesi,
 - ii. hasta sevk zincirindeki yetersizlikler,
 - iii. korealı hastaların diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında fazla olmasına bağlandı.
- 5) Bizim çalışmamıza alınan olgulardaki artrit oranı % 42 olarak bulundu. Bu oran daha önceki yapılan çalışmalardan düşük bulundu.
 - i. kardit ve kalp yetmezliği olan hastaların yataklı tedavi hizmeti veren kuruluşlarda tedavi görmesi ile artrit ve hafif karditli olguların ayaktan tedavi edilmelerinden,
 - ii. artrit romatizmal hastalık olarak değerlendirilmesine bağlı olarak erişkin romatoloji poliklinikleri, dahiliye uzmanları ve diğer sağlık hizmeti verenlerce kardiyoji merkezine sevk edilmeden tedavi edilmeleri ile açıklanabilir.
 - iii. Sessiz kardit kliniği olan olguların atlanması,
 - iv. Bu durum özellikle artrite eşlik eden kardit ve ona bağlı komplikasyonların geç tanınmasına, sekel gelişmesine neden olmaktadır. Bu nedenle ARA bulguları olan hastaların tek merkezde toplanmalı ve değerlendirilmelidir.
- 6) Bizim çalışmamızda izlenen grupta en sık major bulgu % 57.6 ile kardit olmuştur ve literatürden farklılık saptanmamıştır.
- 7) Çalışmamızda mitral kapağın (% 91) en sık etkilendiği saptandı. Sağ kalbe ait kapak tutulumları daha nadir olarak görülse de bizim çalışmamızda triküspit kapak tutulumu ikinci sırada yer almıştır.
- 8) Türkiye'de 1982-2002 yıllarını kapsayan çalışmalarda kore oranı % 4-17.9 olarak bildirilirken çalışmamızda ise % 30.2 oranında saptandı. Ayrıca koreanın kızlarda daha fazla (% 60) olduğu ve bunun literatürle uyumlu olduğu saptandı. Koreanın diğer çalışmalardan daha fazla saptanması;
 - özellikle nöroloji bölümlerince kontrolde tutulan olguların kardiyoji polikliniklerine de yönlendirilmesinden,

- küçük yerleşim birimlerindeki olguların tek merkezde birikmiş olmasına ve ailelerin çocuklarını önemsemeleri sonucu semptomları önemseyerek tedavi merkezlerine götürmelerine bağlanabilir.
- 9) ARA'nın deri bulgularına rastlanmadı. Bu;
- Eritema marjınatum ve subkutan nodülün diğer bulgulara göre daha az görülen bulgular olması,
 - kolaylıkla gözden kaçabilmeleri ile açıklanabilir.
- 10) Çalışmamızdaki olguların boğaz kültüründe üreme tespit edilemedi. Bu;
- ARA'nın GAS enfeksiyonlarının geç bir komplikasyonu olması
 - korealı hastaların çalışmamızdaki sayısının fazla olması
 - çalışmamızdaki hastalarının (% 18) başvuru öncesi antibiyoterapi alması
 - boğaz kültürü alımında yapılabilecek uygulama hatalarından kaynaklanabilir.
- 11) Çalışmamızda lökositöz ARA grubundaki hastalarının % 27.3'inde saptanmıştır. Bu da literatürdekinden düşük saptanmıştır. Bu;
- Bu ARA'nın diğer erken belirtilerine göre korenin daha geç bir sürede çıkması,
 - lökositöz için alınan referans aralıktan,
 - hastaların yaşı,
 - uygulanmış olan tedavilerden kaynaklanabilir.
- 12) ESH ve CRP yüksekliği sırasıyla % 66.7 ve % 75.8 olarak saptandı ve literatürden farklılık saptanmadı.
- 13) Çalışmada ARA grubundaki hastaların % 87.9'de, geçirilmiş ARA ya da ARA sekeli hastaların ise % 48.8'inde ASO yüksekliği saptandı. ARA sekeli hastalarda ASO yüksekliğinin varlığı;
- bu grup hastalardaki yetersiz sekonder profilaksinin,
 - yakın dönemde bir kardit geçirildiğinin bir göstergesi olarak da kabul edilebilir.
 - i. Sekonder profilakside etkinliğinin daha yüksek olduğu bilinen benzatin penisilin 21 günde bir uygulanması tüm yıl boyunca (yaz ve kış) yaygınlaştırılmalıdır.
- 14) Çalışmamızda diğer çalışmacıların sonuçlarına benzer oranda (% 30) PR uzaması saptandı.

- 15) Tanıda olguların % 15.1'inin kalp yetersizliği kliniğinde olduğu ve bu oranın daha önceden bildirilmiş olanlardan farklı olmadığı saptandı.
- 16) Bizim çalışmamızda ARA grubu hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Pro-BNP düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu;
- LVEDd'nin ARA grubu hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş olmasına bağlanabilir. Fakat Pro-BNP düzeyi ile sol ventrikül fonksiyonları ve ejeksiyon fraksiyonu arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamadı.
 - i. Akut romatizmal ateşli (özellikle akut kardit ve akut koreli) hastaların tanısında sıkça kullanılan ve bir çok sağlık kuruluşunda kolaylıkla bakılabilen akut faz reaktanlarına ek olarak bunlarla anlamlı korelasyon gösteren Pro-BNP tanıda yardımcı bir tetkik olarak kullanılabilir.
- 17) Bizim çalışmamızda özellikle ARA grubunda inflamasyonun göstergeleri olan akut faz reaktanları (CRP, ESH ve lökosit sayısında artış), trombosit sayısı ve immünolojik yanıtın göstergesi olan ASO ile ProBNP arasında anlamlı pozitif yönde bir korelasyon bulundu.
- BNP'nin diğer kardiyak enzimlerden (CK-MB ve Troponinler) farklı olarak canlı miyokard hücrelerinden salınması özellikle enflamasyonun eşlik ettiği kardiyak tutulumlarda diğer kardiyak enzimlerden avantajlı hale getirmektedir.
- 18) ARA'lı hastalarda CK-MB ve Troponin-I ile akut faz reaktanları arasında korelasyon tespit edilemedi
- Yine akut faz reaktanlarının düşük tespit edildiği geçirilmiş ARA'lı (kronik romatizmal kalp hastalığı) hastalarımızda Pro-BNP ile bir ilişki ortaya konulamadı.
- 19) ARA'lı hastalarda tedavi sonrasında Pro-BNP değerlerindeki azalma;
- Antienflamatuvar tedavinin sonucu olarak miyokarddan salgılanan Pro- BNP miktarında azalma,
 - Meydana gelerek kardiyak fonksiyonlar ve ilgili semptomlarda ciddi şekilde iyileşme,
 - Akut faz reaktanları ile olan uyumu nedeniyle özellikle akut karditli hastaların tanısı yanında klinik izlemde kullanılabilir önemli bir laboratuvar testi olduğu ortaya çıkmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1-Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997; 348: 935-942.
- 2-Bisno A. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325: 783-93.
- 3-Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 806-14.
- 4-Eshel G, Lahat E, Azizi E, Gross B, Aladjem M. Chorea as a manifestation of rheumatic fever-a 30-year survey (1960-1990). *Eur J Pediatr* 1993; 152: 645-646.
- 5-WHO. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Report of WHO Expert Consultation. Geneva, 29 October-1 November 2001. Geneva: World Health Organization, 2004.
- 6-Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol* 2007; 66: 199-207.
- 7-Özkutlu S, Hallioğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003; 13: 495-9.
- 8-Newby KL, Storrow AB, Gibler WB. Bedside Multimarker Testing for Risk Stratification in Chest Pain Units: The Chest Pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin, and Troponin I (CHECKMATE) Study. *Circulation* 2001; 103: 1832-1837.
- 9- Omland T, deLemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, Braunwald E. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002; 89: 463-5.
- 10-Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Ihatsu Y, Kishimoto I. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy: evidence for BNP an emergency cardiac hormone against circulatory overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-86.
- 11-Morrison LK, Harrison A. Utility of rapid B natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-09.
- 12-Kikuta K, Yasuhe K, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, et al. Increased plasma levels of B type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; 131: 101-7.

- 13-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: 1921–192.
- 14-Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal probrain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110: 76.
- 15-Bayram E, Kocatürk H, Yücel O, Atalay C, Çolak MC, Ateşal S. The role of adrenomedullin and brain natriuretic peptide levels in acute rheumatic fever in adults. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 99: 188-91.
- 16-Jones TD. The diagnosis of acute rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126: 481-484.
- 17-Carapetis JR. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. WHO/ FCH/ CAH/05-07. Geneva: World Health Organization, 2004: 1–57.
http://www.who.int/childadolescenthealth/publications/CHILD_HEALTH/DP/Topic_2/paper_1.htm (accessed June 17, 2005).
- 18-Taranta A, Markowitz M. Rheumatic fever: A guide to its recognition, prevention and cure. Boston: MTP Press Ltd, 1981.
- 19-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: 239–44.
- 20-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: 503–12.
- 21-MacDonald K, Walker A. Rheumatic heart disease in Aboriginal children in the Northern Territory. *Med J Aust* 1989; 150: 503–5.
- 22-Carapetis JR, Currie BJ. Mortality due to acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in the Northern Territory: a preventable cause of death in aboriginal people. *Aust NZ J Public Health* 1999; 23: 159–63.
- 23-Couzos S, Carapetis J. Rheumatic fever. In: Couzos S, Murray R, editors. *Aboriginal primary health care*. Melbourne: Oxford University Press 2003: 281–310.
- 24-Carapetis J, Wolff D, Currie B. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in the Top End of Australia's Northern Territory. *Med J Aust* 1996; 164: 146–9.

- 25-Sanyal SK, Berry AM, Duggal S, Hooja V, Ghosh S. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from north India. A prospective 5-year follow-up study. *Circulation* 1982; 65: 375-379.
- 26-Shrivastava S. Rheumatic heart disease: Is it declining in India? *Indian Heart J* 2007; 59: 9-10.
- 27-Cernay J, Rusnak M, Raisova A. Incidence of rheumatic fever in Slovakia during the last 20 years. *Cesk Pediatr* 1993; 48: 79–83.
- 28-Carp C. WHO/WHF/UNESCO joint consultation on RF/RHD prevention: a progress report of activities for Romania. Bucharest: Illescu Institute of Cardiology, 1999: 1–12.
- 29-Folomeeva OM, Benevolenskaia LI. Rheumatism in the Russian Federation: statistic and reality. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1996; 11: 21–24.
- 30-Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, Sundel RP, Newburger JW. Characteristics of Children Discharged From Hospitals in the United States in 2000 With the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever. *Pediatrics* 2007; 120: 503-508.
- 31-Kurahara D, Tokuda A, Grandinetti A. Ethnic differences in risk for pediatric rheumatic illness in a culturally diverse population. *J Rheumatol.* 2002; 29: 379–383.
- 32-Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. *Acta Pediatr* 1994; 83: 862-5.
- 33-Griffiths SP, Gersony WM. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): A comparative study of two decades. *J Pediatr* 1990; 116: 882-7.
- 34-Zangwill KM, Wald ER, Londino AV. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania: A persistent problem into the 1990s. *J Pediatr* 1991; 118: 561-3.
- 35-Congeni B, Rizzo C, Congeni J, Sreenivasan VV. Outbreak of acute rheumatic fever in northeast Ohio. *J Pediatr* 1987; 111: 176-9.
- 36-Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1987; 2: 76-80.
- 37-Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme S. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kard Dern Ars* 1978; 7: 50-4.
- 38-Karaaslan S, Oran B, Reisli İ, Erkul İ. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int* 2000; 42: 71–75.

- 39-İmamoğlu A. Ankara'da ilkököl çocuklarında romatizmal kalp hastalıkları sıklığı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1975; 98 (Suppl.): 1-29.
- 40-Öztürk M, Öztürk E. Sivas'ta ilk ve orta öğrenim öğrencilerinde kalp hastalıkları prevalansı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1974; 5: 225-31.
- 41-Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoğlu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr 1999; 41: 201-206.
- 42-Abdin ZH, Eissa A. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children below the age of 5 years in the tropics. Ann Rheum Dis. 1965; 24: 389-391.
- 43-Tami LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? Pediatrics 2003; 112: 1065-68.
- 44-Majeed HA, Batnager S, Yousof AM, Khuffash F, Yusuf AR. Acute rheumatic fever and the evolution of rheumatic heart disease: a prospective 12 year follow-up report. J Clin Epidemiol 1992; 45: 871-75.
- 45-Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty-year report on 1,000 patients followed since childhood. Circulation 1951; 4: 836-43.
- 46-Lenk MK, Okutan V, Akın R, Alpay F, Gökçay E. Akut Romatizmal Ateşli Olguların Prospektif Analizi. T Klin J Pediatr 1997; 6: 29-32.
- 47-Özbarlas N, Bingöl G. Kliniğimize başvuran akut romatizmal ateş ve romatizmal kapak hastalarının retrospektif değerlendirilmesi. XXXIX Milli Pediatri Kongresi, 4-8 Haziran 1995, Ankara, Bildiri Özetleri Kitabı: 248.
- 48-Büyükmeşe MA, Eryonucu B, Başaran H, Mert A, Uçışık N. Romatizmal Ateş: 124 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. T Klin J Cardial 1995; 2: 59-64.
- 49-da Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever. Still a challenge. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23: 545-68.
- 50-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: 1691-24.
- 51-Tuncer C, Soylu H, Eroğlu C, Güneş E, Erem C. Akut Romatizmal Ateşin Epidemiyolojisi ve Etyopatogenezi. T Klin Tıp Bilimleri 1995; 15: 130-133.
- 52-Lancefield RC. A serological differentiation human and other groups of hemolytic streptococci. J Exp Med 1933; 57: 571-93.

- 53-Viddovvson JP, Maxted WR, Notley CM. The antibody responses in man to infection different serotypes of group A streptococci. *J Med Microbiol* 1974; 7: 483-96.
- 54-Wannamaker LW. Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. *N Engl J Med* 1970; 282: 23-31.
- 55-Bessen DE, Carapetis JR, Beall B, Katz R, Hibble M, Currie BJ, et al Contrasting molecular epidemiology of group A streptococci causing tropical and nontropical infections of the skin and throat. *J Infect Dis* 2000; 182: 1109-16.
- 56-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.
- 57-Denny FW. A 45 year perspective on the streptococcus and rheumatic fever: Edward HK Lecture in infectious disease history. *Clin Inf Dis* 1994; 19: 1110-22.
- 58-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: 264-69.
- 59-Martin D, Sriprakash KS. Epidemiology of group A streptococcal disease in Australia and New Zealand. In: Asche V, ed. *Recent advances in microbiology*. Melbourne: Australian Society for Microbiology, 1997: 1-40.
- 60-Pruksakorn S, Sittisombut N, Phornphutkul C, Pruksachatkunakorn C, Good MF, Brandt E. Epidemiological analysis of non-M-typeable group A Streptococcus isolates from a Thai population in northern Thailand. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1250-54.
- 61-Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980; 97: 337-345.
- 62-Bessen DE, Sotir CM, Readdy TL, Hollingshead SK. Genetic correlates of throat and skin isolates of group A streptococci. *J Infect Dis* 1996; 173: 896-900.
- 63-Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, Jordan M, Johnson D, Kaplan EL, et al.. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina; epidemiology, clinical features, and genetic ve serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis*. 1997; 176: 992-1000.
- 64-Brandt ER, Currie B, Mammo L, Pruksakorn S, Good MF. Can class I epitope of M protein be a diagnostic marker for rheumatic fever in populations endemic for group A streptococci? *Lancet* 1998; 351: 1860.

- 65-Levinson W, Jawetz E. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*, Appleton ve Lange/Barış Kitabevi, İstanbul, 1998: 84-87.
- 66-Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155–68.
- 67-Khanna AK, Buskirk DR, Williams RCJ, Gibofsky A, Crow MK, Menon A, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710–16.
- 68-Kemeny E, Husby G, Williams RC Jr, Zabriskie JB. Tissue distribution of antigen(s) defined by monoclonal antibody D8/17 reacting with B lymphocytes of patients with rheumatic heart disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 35–43.
- 69-Kumar D, Kaul P, Grover A, Ganguly NK. Distribution of cells bearing B-cell alloantigen(s) in North Indian rheumatic fever/ rheumatic heart disease patients. *Mol Cell Biochem* 2001; 218: 21–26.
- 70-Aksu G, Bayram N, Ulger Z, Ozturk C, Ozyurek RA, Bakiler RA, et al.. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF- β 1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun* 2005; 25: 141-9.
- 71-Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin Fc-RIIA and Fc-RIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clin Biochem* 2004; 37: 925-9.
- 72-Ölmez U, Turgay M, Özenirler S, Tutkak H, Düzgün N, Duman M, et al. Association of HLA Class I and Class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scan J Rheumatol* 1993; 22: 49-52.
- 73-Özkan M, Çarın M, Sönmez G, Şenocak M, Özdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1974-1978.
- 74-Wcidebach V, Goldberg AC, Clnarcilla JV. HLA class II antigens in rheumatic fever. *Hum Immunol* 1994; 40(4): 253-8.
- 75-Hallıoğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 117-120.
- 76-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.
- 77-Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan LE, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-125.

- 78-O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, Reingold A, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 268-276.
- 79-Brundage JF, Gunzenhauser JD, Longfield JN, Rubertone MV, Ludwig SL, Rubin FA, et al. Epidemiology and control of acute respiratory disease with emphasis on group A β -hemolytic streptococcus: a decade of U.S. Army experience. *Pediatrics* 1996; 97: 964-70.
- 80-Hoffman JE. Rheumatic fever. In: Rudolph AM, Hoffman JE, Rudolph CD, Sagan P, eds. *Rudolph's Pediatrics*. New Jersey: Prentice Hall Int Ltd, 1996: 1518-21.
- 81-Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470-511.
- 82-Kalia A, Enright MC, Spratt BG, Bessen DE. Directional gene movement from human-pathogenic to commensal-like streptococci. *Infect Immun* 2001; 69: 4858-69.
- 83-Kotb M. Infection and autoimmunity: a story of the host, the pathogen and the co-pathogen. *Clin Immunol Immunopath* 1995; 74: 10-22.
- 84-Galvin JE, Hemric ME, Kosanke SD, Factor SM, Quinn A, Cunningham MW. Induction of myocarditis and valvulitis in lewis rats by different epitopes of cardiac myosin and its implications in rheumatic carditis. *Am J Pathol* 2002; 160: 297-306.
- 85-Cunningham MW. T cell mimicry in inflammatory heart disease. *Mol Immunol* 2004; 40: 1121-27.
- 86-Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation* 1995; 92: 415-20.
- 87-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: 100-06.
- 88-Yeğin O, Coşkun M, Ertuğ H. Cytokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 25-9.
- 89-Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest* 2000; 106: 217-24.
- 90-Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 56-64.

- 91-Narin N, Kütükçüler N, Ozyürek R, Bakiler AR, Parlar A, Arcasoy M. 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: 172-6.
- 92-Morris K, Mohan C, 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: 979-83.
- 93-Kaplan MH, Meyeserian M. An immunological cross-reaction between group A streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet* 1962; 1: 706.
- 94-Hutchison SJ. Acute rheumatic fever. *J Infection* 1998; 36: 249-253.
- 95-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.
- 96-Semizel E, Bostan M, Çil E. Akut romatizmal ateş. *Güncel Pediatri* 2005; 3: 57-61.
- 97-Grishman E, Cohen S, Salomon MD, Churg J. Renal lesions in acute rheumatic fever. *Am J Pathol* 1967; 51: 1045-61.
- 98-Potter E, Svartman M, Mohammed I. Tropical acute rheumatic fever and associated streptococcal infection compare with concurrent acute glomerulonephritis. *J Pediatr* 1978; 92: 325-33.
- 99-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: 2069-73.
- 100-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: 03A–208A.
- 101-Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 306-10.
- 102-Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001; 85: 223–227.
- 103-Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *J Pediatr Sci* 2008; 4: 107-113.

- 104-Majeed HA, Yousof AM, Shaltout A, Khuffash FA. Acute rheumatic fever below the age of five years: a prospective study of the clinical profile. *Ann Trop Paediatr* 1984; 4: 37–40.
- 105-Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999; 100: 1576-81.
- 106-Robinson RD, Sultana S, Abbasi AS, Hashmi JA, Khan AH, Siddiqui M, et al. Acute rheumatic fever in Karachi. *Am J Cardiol* 1966; 18: 548-51.
- 107-Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583-8.
- 108-Ramachandran S, Shrivastava S, Vijayakumar M, et al. Echocardiographic Evaluation of Patients With Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Carditis. *Circulation*. 1996; 94: 73-82.
- 109-Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasani RS, Tandon R, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation* 1993; 88: 2198-205.
- 110-Valvular Heart Disease. In: Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Kumar V. *Robbins Basic Pathology* (8th edition), Saunders, May 2007; 400-409.
- 111-Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kir M, Paytoncu S, Kumtepe S, et al. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005;103: 217-18.
- 112-Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54–58.
- 113-Elevli M, Celebi A, Tombul T, Gokalp AS. Cardiac involvement in Sydenham's chorea: clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1074–7.
- 114-Karaaslan S, Demiroren S, Oran B, Baysal T, Baspinar O, Ucar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis. *Cardiol Young* 2003;13: 500–5.
- 115-Vasani RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94: 73-82.
- 116-Caldas AM, Terreri MRA, Moises VA, Silva CMC, Carvalho AC, Hilario MOE. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2007; 17: 42-7.

- 117-Regmi PR, Pandey MR. Prevalence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in school children of Kathmandu city. *Indian Heart J* 1997; 49: 518–20.
- 118-Grover A, Dhawan A, Iyengar SD, Anand IS, Wahi PL, Ganguly NK. Epidemiology of rheumatic fever and rheumatic heart disease in a rural community in northern India. *Bull World Health Organ* 1993; 71: 59–66.
- 119-Hilario MO, Andrade JL, Gasparian AB, Carvalho AC, Andrade CT, Len CA. The value of echocardiography in the diagnosis and followup of rheumatic carditis in children and adolescents: a 2 year prospective study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1082–86.
- 120-Figueroa FE, Fernandez MS, Valdes P, Wilson C, Lanas F, Carrion F, et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001; 85: 407–10.
- 121-Al-Eissa YA. Acute rheumatic fever during childhood in Saudi Arabia. *Ind J Pediatr* 1990; 57: 771–3.
- 122-Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med*. 1987; 316: 421–27.
- 123-Feinstein AR, Stern EK. Clinical effects of recurrent attacks of acute rheumatic fever: a prospective epidemiologic study of 105 episodes. *J Chron Dis* 1967; 20: 13–27.
- 124-Demirören K, Oran B. Sydenham koresi. *Genel Tıp Derg* 2002; 12: 81-87.
- 125-Taranta A, Stollerman GH. The relationship of Sydenham's chorea to infection with group A streptococci. *Am J Med* 1956; 20: 170-5.
- 126-Riley DE, Lang AE. Chorea and ballism. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in Clinical Practice*, 3rd ed. 2000:1913–1917.
- 127-Goldenberg J, Ferraz MB, Fonseca AS, Hilario MO, Bastos W, Sachetti S. Sydenham chorea: clinical and laboratory findings. Analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 1992; 110: 152–157.
- 128-Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 1993; 151: 2820-8.
- 129-Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St. Vitus dance. *Pediatrics* 1993; 91: 706–713.

- 130-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: 527-39.
- 131-Saatçi Ü, Koçak H, Aysun S, Orhan V. Systemic lupus erythematosus with chorea. *Turk J Pediatr* 1977; 19: 118-21.
- 132-Gilroy J. *Basic Neurology*, 3. ed. Mc Graw Hill, New York. 2000: 149-52.
- 133-Cardoso F. Infectious and transmissible movement disorders: In Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3th edition. Wiliams Wilkins, Baltimore, 1998: 945-965.
- 134-Heye N, Jergas M, Hotzinger H, Farahati J, Pohlau D, Przuntek H. Sydenham chorea: clinical, EEG, MRI and SPECT findings in the early stage of the disease. *J Neurol* 1993; 240: 121–123.
- 135-Brett EM. Some syndromes of involuntary movements. In: Brett EM, editor. *Paediatric Neurology*, Thirth edition. Churchill-Livingstone, New York. 1997: 275-289.
- 136-Gledhill RF. Selective increase in cerebrospinal fluid immunoglobulin G in apatient with Sydenham's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 602-3.
- 137-Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, Parker C, Schapiro MB, Allen AJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995; 45: 2199-202.
- 138-Castillo M, Kwock L, Arbelaez A. Sydenham's chorea: MRI and proton spectroscopy. *Neuroradiology* 1999; 41: 943-5.
- 139-Ikuta N, Hirata M, Sasabe F, Negoro K, Morimatsu M. High-signal basal ganglia on T1-weighted images in a patient with Sydenham's chorea. *Neuroradiology* 1998; 40: 659-61.
- 140-Traill Z, Pike M, Byrne J. Sydenham's chorea: A case showing reversible striatal abnormalities on CT and MRI. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 270-3.
- 141-McDowell F, Cedarbaum JM. The extrapyramidal system and disorders of movement. In: Joynt RJ, editor. *Clinical Neurology*. Lippincott, Philadelphia. 1992; 3: 67-70.
- 142-Kulkarni ML, Anees S. Sydenham's chorea. *Indian Pediatr* 1996; 33: 112–115.
- 143-Bernsen PL, Renier WO. Chorea mollis: A rare variant of chorea minor. *Tijdschr Kindergeneesk* 1990; 58: 94-9.

- 144-Swedo SE. Sydenham's chorea: A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994; 272: 1788-91.
- 145-Moore DP. Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: A comprehensive review. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: 407-14.
- 146-Casanova MF, Crapanzano KA, Mannheim G, Kruesi M. Sydenham's chorea and Schizophrenia: A case report. *Schizophr Res* 1995; 16: 73-6.
- 147-Stein DJ, Wessels C. Hair pulling in a patient with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1320.
- 148-Ryan MM, Antony JH. Cerebral vasculitis in a case of Sydenham's chorea. *J Child Neurol* 1999; 14: 815-8.
- 149-Gökçay E, Aysun S. Sydenham koresinde diplopi. *Çocuk Sağlığı Hast Derg* 1984; 27: 113-5.
- 150-Galal M, Yasser MK., Howaida G. Rheumatic Fever. In: McMillan JA, editor. *Oski's Pediatrics*, 4th edition. Williams Wilkins, Philadelphia. 2006: 1662-9.
- 151- 2007, Subcutane nodule, www.aafp.org/afp/20050515/1949_f1.
- 152-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.
- 153-Burge DJ, DeHoratius RJ. Acute rheumatic fever. *Cardiovasc Clin*. 1993; 23: 3–23.
- 154-Bisno AL. Noncardiac manifestations of rheumatic fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, et al. *Rheumatic Fever*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1999: 245–256.
- 155-2006,Erythema marginatum,www.skincareguide.ca/images/glossary/e_marginatum
- 156-Figueroa F, Gonzalez M, Carrion F, Lobos C, Turner F, Lasagna N, et al. Restriction in the usage of variable beta regions in T-cells infiltrating valvular tissue from rheumatic heart disease patients. *J Autoimmun* 2002; 19: 233–40.
- 157-Wald ER. Acute rheumatic fever. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 264-70.
- 158-Turley AJ, McCarron B, de Belder MA. Acute rheumatic fever mimicking acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2006; 23: 45.
- 159-Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, Kumar N, Dhooria HS, Sehgal A, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2004; 56: 668-9.

- 160-Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 514-6.
- 161-Güven H, Aydoğdu A, Ertürk L, Özyürek AR, Parlar A. Akut karın tablosunda gelen akut romatizmal ateş vakası. *Çocuk Sağlığı Hastalık Dergisi* 2003; 46: 119-121.
- 162-Machado CSM, Ortiz K, Martins ALB, Martins RS, Machado NC. Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77 (2) :105-11.
- 163-American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 573-584.
- 164-Cornfield D, Hubbard JP. A four-year study of the occurrence of β -hemolytic streptococci in 64 school children. *N Engl J Med*.1961; 264: 211-15.
- 165-Quinn RW, Federspiel CF. The occurrence of hemolytic streptococci in school children in Nashville, Tennessee, 1961-1967. *Am J Epidemiol* 1973; 97: 22-23.
- 166-Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr* 2003; 40: 1068-71.
- 167-Kaplan E, Anthony B, Chapman S, Ayoub E, Wannamaker L. The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970; 49: 1405–14.
- 168-Öztürk T, Egemen A. Birinci basamakta bir laboratuvar testi: Eritrosit sedimentasyon hızı. *STED* 2003; 10: 383-5.
- 169-Harel L, Zeharia A, Kodman Y, Straussberg R, Zabriskie JB, Amir J. Presence of the d8/17 B-cell marker in children with rheumatic fever in Israel. *Clin Genetics* 2002; 61: 293–8.
- 170-Saxena A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones Criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 283–6.
- 171-Veasly LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994; 124: 9-16.
- 172-Massel BF, Fyler DC, Roy SB. The clinical picture of rheumatic fever: the diagnosis, immediate prognosis, course, and therapeutic implications. *Am J Cardiol* 1958; 1: 436-449.

- 173-Sanyal SK, Thapar MK, Ahmed SH, Hooja V, Tewari P. The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in North India: a prospective study of the clinical profile. *Circulation*. 1974; 49: 7-12.
- 174-Carapetis JR, Kilburn CJ, MacDonald KT, Walker AR, Currie BJ. Ten-year follow-up of a cohort with rheumatic heart disease (RHD). *Aust N Z J Med* 1997; 27: 691-7.
- 175-Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 119-22.
- 176-Braunwald E. Valvular heart disease. In: Braunwald E; ed. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988: 1039-42.
- 177-Baggenstoss AH, Titus JL. Rheumatic and collagen disorders of the heart. In: Gould SE, ed. *Pathology of the Heart and Blood Vessels*. 3rd ed. Springfield, Ill: Charles C Thomas Publisher; 1968: 649-722.
- 178-Kinsley RH, Girdwood RW, Milner S. Surgical treatment during the acute phase of rheumatic carditis. In: Nyhus LM, ed. *Surgery Annual*. East Norwalk, Conn: Appleton-Century-Crofts; 1981; 13: 299-323.
- 179-Abernethy M, Bass N, Sharpe N. Doppler echocardiography and the early diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Aust NZ J Med* 1994; 24: 530-5.
- 180-Cilliers A, Manyemba J, Saloojee HH. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever (Review). In: *The Cochrane Library* 2009; 1: 1-51.
- 181-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: 565-73.
- 182-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: 1050-56.
- 183-Chris Deigton. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults *Ann Rheum Dis* 1993;52: 475-82.
- 184-Özkan HÇ, Çam H, Kasapçopur Ö, Taştan Y. Çocuklarda belirgin eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ile ilişkili hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38: 25-31.
- 185- Schimmelpfennig RW Jr, Chusid MJ. Illnesses associated with extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1980; 175-8.

- 186-Abell S, Ey J. Tics in childhood. *Clin Pediatr (Philia)* 2009; 48: 790-1.
- 187-Haslam RHA. Chorea. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2000: 1840-1.
- 188-Jamal M, Abbas KA. Clinical profile of acute rheumatic fever in children. *J Trop Pediatr* 1989; 35: 10-3.
- 189-Aziz K, Cheema L, Memon AD. Long-term observations of rheumatic carditis. *Cardiol Young* 1992; 2: 254-60.
- 190-Tompkins DG, Boxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation* 1972; 45: 543-51.
- 191-Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in developing world: prevalence, prevention and control. *Eur Heart J* 1993; 152: 645-6.
- 192-Saraiva LR, Barbalho T, Brindeiro FD. Malnutrition and severe rheumatic heart disease underscoring failure to thrive in an eleven-year-old boy. *Cardiol Young* 1993; 3: 79-81.
- 193-Meira Z, Goulart E, Colosimo E, Mota C. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91: 1019-1022.
- 194-Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, et al. Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever: a randomized controlled trial. *Circulation* 2001; 103: 401-06.
- 195-Onat T, Ahunbay G. Akkiz kalp hastalıkları. In: Onat T, ed. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul: Eksen Yayınları, 1996: 588-95.
- 196-Çelebi A, Ahunbay G, Batmaz G, Eray S, Onat T. Romatizmal ateşte subklinik kapak tutulumu: İzole artrit ve saf koreli olguların karşılaştırılması. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1999; 27: 410-413.
- 197-Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham Chorea. *Neurology* 2005; 64: 1799-801.
- 198-Carter ME, Bywaters EGL, Thomas GTG. Rheumatic fever treated with penicillin in bactericidal dosage for six weeks: report of a small controlled trial. *BMJ* 1962; 1: 965-67.

- 199-Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950; 143: 151–53.
- 200-Kaplan EL, Dwight JR. Unexplained Reduced Microbiological Efficacy of Intramuscular Benzathine Penicillin G and of Oral Penicillin V in Eradication of Group A Streptococci From Children with Acute Pharyngitis. *Pediatrics* 2001; 108: 1180-6.
- 201-WHO/ISFC: Strategy for controlling rheumatic fever / rheumatic heart disease with emphasis on prevention: memorandum from a joint WHO/ISFC meeting. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 583-587.
- 202-Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. 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: 758-64.
- 203-Michaud C, Rammohan R, Narula J. Cost-effectiveness analysis of intervention strategies for reduction of the burden of rheumatic heart disease. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, eds. *Rheumatic fever*. Washington: American Registry of Pathology, 1999: 485–97.
- 204-Amir J, Ginat S, Cohen YH, Marcus TE, Keller N, Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 890–93.
- 205-Bass JW. A review of the rationale and advantages of various mixtures of benzathine penicillin G. *Pediatrics* 1996; 97: 960–63.
- 206-Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis prophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 676-85.
- 207-Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon ACJ, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the

- Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1–148.
- 208-Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003176.
- 209-Combined Rheumatic Fever Study Group. A comparison of shortterm, intensive prednisone and acetylsalicylic acid therapy in the treatment of acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1965; 272: 63–70.
- 210-Rammelkamp CHJ, Stolzer BL. The latent period before the onset of acute rheumatic fever. *Yale J Biol Med* 1962; 34: 386–98.
- 211-illingworth RS, Lorber J, Holt KS. Acute rheumatic fever in children: a comparison of six forms of treatment in 200 cases. *Lancet* 1957; 2: 653–59.
- 212-Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr* 2003; 143: 399–401.
- 213-Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Padeh S, Goldman R, Wolach B. The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. *J Pediatr* 2000; 137: 269–71.
- 214-Ronchezel MV, Hilario MO, Forleo LH, Len CA, Terreri MT, Vilanova LC, et al. The use of haloperidol and valproate in children with Sydenham chorea. *Indian Pediatr* 1998; 35: 1215–1218.
- 215-Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Choreiform movements associated with use of valproate. *Arch Neurol* 1994; 51: 702-704.
- 216-Johnston MV. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2004: 2019-23.
- 217-Alvarez LA, Novak G. Valproic acid in the treatment of Sydenham chorea. *Pediatr Neurol* 1985; 1: 317–319.
- 218-Kulkarni ML. Sodium valproate in Sydenham's chorea. *Indian Pediatr* 1992; 29: 385–386.
- 219-Daoud AS, Zaki M, Shakir R, al-Saleh Q. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham's chorea. *Neurology* 1990; 40: 1140–1141.
- 220-Roig M, Montserrat L, Gallart A. Carbamazepine: an alternative drug for the treatment of non-hereditary chorea. *Pediatrics* 1988; 82: 492–495.

- 221-Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, Amir J. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 147–151.
- 222-Pena J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 374–77.
- 223-Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu O, Celiker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 120-4.
- 224-Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler. *Turk Arch Ped* 2007; 42: 85-93.
- 225-Hillman N, Tani L, Veasy G, Lambert LL, Di Russo GB, Doty DB, et al. Current Status of Surgery for Rheumatic Carditis in Children. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1403–8.
- 226-Carabello BA. Timing of valve replacement in aortic stenosis: Moving closer to perfection. *Circulation* 1997; 95: 2241–2243.
- 227-Lock JE, Khalilullah M, Shrivastava S, Behi V, Keane JF. Percutaneous catheter commissurotomy in rheumatic mitral stenosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1515-1518.
- 228-Radhakrishnan S, Shrivastava S. Balloon mitral valvotomy: our perspective. *J Postgrad Med* 1993; 39: 49-50.
- 229-Hsieh K, Keane JF, Nadas AS, Bernhard WF. Timing of valve replacement in aortic stenosis: Moving closer to perfection. *Circulation* 1997; 95: 2241–2243.
- 230-Bessen D, Fischetti VA. Synthetic peptide vaccine against mucosal colonization by GAS. *J Immunol* 1990; 145:1251-56.
- 231-Dale JB, Chiang EY, Lederer JW. Recombinant tetravalent GAS M protein vaccine. *J Immunol* 1993; 151: 2188-94.
- 232-Olive C, Clair T, Yarwood P, Good MF. Protection of mice from group A streptococcal infection by intranasal immunisation with a peptide vaccine that contains a conserved M protein B cell epitope and lacks a T cell autoepitope. *Vaccine* 2002; 20: 2816-25.
- 233-Nordet P. WHO/ISFC Global Programme for the prevention and control of RF/RHD. *J Int Soc Fed Cardiol* 1993; 3: 4-5.
- 234-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: 177–83

- 235-Feinstein AR, Stern EK, Spagnuolo M. The prognosis of acute rheumatic fever. *Am Heart J* 1964; 68: 817–834.
- 236-Gürson C, Neyzi O. İstanbul'un Rami gecekondu bölgesinde çocuk sağlığı konusunda araştırmalar. İstanbul: Kağıt ve Basım İşleri A.Ş. 1996.
- 237-Onat A, Avcı GS, Şenocak M, Örnek İL, Özışık U, İşler M, ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: İstanbul'da alınan sonuçlar. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1991; 19: 1-6.
- 238-Kelly A. Top End rheumatic heart disease program: a report to the Commonwealth, February–November 2002. *NT Dis Control Bull* 2003; 10: 9–11.
- 239-Duran CM, Gometza B, Saad E. Valve repair in rheumatic mitral disease:an unsolved problem. *J Card Surg.* 1994;9: 282-285.
- 240-Gometza B, Al-Halees Z, Shahid M, Hatle LK, Duran CM. Surgery for rheumatic mitral regurgitation in patients below twenty years of age: an analysis of failures. *J Heart Valve Dis.* 1996; 5: 294-301.
- 241-Folger GM Jr, Hajar R, Robida A, Hajar HA. Occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis: colour flow Doppler identification. *Br Heart J* 1992; 67: 434–438.
- 242-Driscoll DJ. Chest pain in children and adolescent. In: Allen HD, Clark EB, Gutgessel HP, Driscoll DJ (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescent. Vol. 2, 6th Ed.* Lippincott Co., Philadelphia, 2001: 1379-1382.
- 243-Wong WM, Lam KF, Cheng C et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 707–712.
- 244-Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting—a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1115–1124.
- 245-Selbst S. Chest pain in children. *Pediatrics*, 1985; 75: 1068-1070.
- 246-Kosic KC. Chest pain in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 189-203.
- 247-Kervancıoğlu M, Devocioğlu C, Okur N. Çocuk Kardiyolojisi Polikliniğine Göğüs Ağrısı Yakınmasıyla Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2005; 32: 196-200.

- 248-Tunaoğlu FS, Olguntürk R, Akçabay S, Oğuz D, Gücüyener K, Demirsoy S. Chest pain in children referred to a cardiology clinic. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 69-72.
- 249-Fyfe DA, Moode DS. Chest pain in pediatric patients presenting to a cardiac clinic. *Clin Pediatr* 1984; 23: 321-4.
- 250-Kaden GG, Shenker R, Gootman N. Chest pain in adolescents. *J Adolescent Health* 1991; 12: 251-5.
- 251-Selbst SM. Consultation with the specialist. Chest pain in children. *Pediatr Rev.* 1997; 18(5): 169-73.
- 252-Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, Comte L, Lepage P, Gerard P. Chest pain in pediatric patients presenting to an emergency department or to a cardiac clinic. *Clin Pediatr (Phila)*, 2004;43: 231-8.
- 253-Park MG. Child with chest pain. In: *Pediatric Cardiology for Practitioners*, 4th ed. Mosby, 2002: 441-448.
- 254-Aydoğdu SA, Özyürek AR, Güven H, Levent E, Parlar A. Çarpıntı yakınmasıyla gelen çocuklarda Holter-EKG sonuçları. *Ege Pediatri Bülteni*, 2001; 8: 11-13.
- 255-Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Including the Fetus and Young Adult*. Philadelphia: Williams&Wilkins: 2001: 1226-41.
- 256-Zavaras-Angelidou KA, Weinhouse E, Nelson DB. Review of 180 episodes of chest pain in 134 children. *Pediatr Emerg Care*, 1992; 8: 189-93.
- 257-Aydın GB, Tunaoğlu FS, Olguntürk R, Kula S. Pediatrik Kardiyoloji Kliniğine göğüs ağrısı nedeni ile başvuran hastaların etyolojik değerlendirilmesi. *Türkiye Klin Pediatr Derg* 2002; 11: 70-75.
- 258-Yılmaz E, Akarsu S, Doğan Y, Aydın M, Kılıç M, Aygün D. Çocuklarda göğüs ağrısı. *Klinik Bilimler& Doktor* 2002; 8: 470-80.
- 259-Caries G, Aguiar C, Parreira L, Adragao P, Morgado F, Bonhorst D, et al. Value of "cardiac event recorders" in assessment of sporadic cardiac symptoms. *Rev Port Cardiol* 1997; 16: 863-71.
- 260-Prellwitz W, Hafner G, Rupprecht HJ, Meyer J. Diagnostic and differential diagnostic value of troponins. *Med Klin (Munich)*. 1996; 91: 336-42.

- 261-Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Serial creatinine kinase (CK) MB testing during the emergency department evaluation of chest pain: utility of a 2-hour delta CK-MB of +1.6 ng/ml. *Am Heart J.* 1998; 139: 237-44.
- 262-Anzai AK, Merkin TE. Adolescent chest pain. *Am Fam Physician* 1996; 53: 1682-8.
- 263-Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
- 264-de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
- 265-Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide-32 in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81
- 266-Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2003; 17: 41-52.
- 267-Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-39.
- 268-Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic Peptides. *New England J Med* 1998; 339: 321-328.
- 269-Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135: 561-576.
- 270-Giuliani I, Rieunier F, Larue C, Delagneay JF, Granier C, Pau B, et al. Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood. *Clin Chem*, 2006; 52: 1054-61.
- 271-Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
- 272-Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
- 273-Wei CM, Heublein DM, Perella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.

- 274-Hama H, Itoh H, Shirakami G. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64.
- 275-Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
- 276-Marin Grez M, Fleming JT, Stenhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vazodilatation and post glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-6.
- 277-Richards AM, Mc Donald D, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effect in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.
- 278-Floras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
- 279-Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effect of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: 863-66.
- 280-Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
- 281-Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C type natriuretic in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1428-35.
- 282-Herrmann J, Volbracht L, Haude M, Eggebrecht H, Malyar N, Mann K, et al. Biochemical markers of ischemic and non-ischemic myocardial damage. *Med Klin* 2001; 96: 144-56.
- 283-Califf RM, Ohman EM. The diagnosis of acute myocardial infarction. *Chest* 1992; 101: 106-115.
- 284-Antman EM, Fox KM. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Proposed revisions. *International Cardiology Forum. Am Heart J* 2000; 139: 461-75.
- 285-Guo X, Feng J, Guo H. The predictive value of the bedside troponin T test for patients with acute chest pain. *Exp Clin Cardiol* 2006; 4: 298-301.
- 286-van Domburg RT, Cobbaert C, Muller-Bardorff M, Kampmann M, Kimman GP, Rauscher T, et al. Time-dependent diagnostic performance of a rapid troponin T

- version 2 bedside test in patients with acute coronary syndromes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 665-75.
- 287-Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 801– 805.
- 288-Alp NJ, Bell JA, Shahi M. A rapid troponin-I-based protocol for assessing acute chest pain. *Q J Med* 2001; 94: 687-694.
- 289-Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis:experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-8.
- 290-Alehan D, Ayabakan C, Hallioglu O. Role of serum cardiac troponin T in the diagnosis of acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Heart* 2004; 90: 689–690.
- 291-Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jorgensen PJ, Peheim E, et al. S-troponin T in suspected ischaemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatinine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37: 1405-11.
- 292-Brogan GXJ, Friedman S, McCuskey C. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994; 24: 665– 671.
- 293-Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, Roberts CS, Miller WG, Jesse RL. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 1997; 15: 14 –19.
- 294- Henry WL, Ware J, Gadrin JM. Echocardiographic measurements in normal subjects: Growth-related changes that occur between infancy and early adulthood. *Circulation* 1987; 57: 278-285.
- 295-Taran LM. The treatment of acute rheumatic fever and acute rheumatic heart disease. *Am J Med* 1947; 2: 285–95.
- 296-Bostan ÖM, Çil E. Bursa İlindeki Çocuklarda Akut Romatizmal Ateş'in Değerlendirilmesi. *T Klin Kardiyoloji* 2001; 14: 276-281.
- 297-Olgunturk 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.
- 298-Virmanı R and Roberts WC. Aschoff bodies in operatively excised atrial appendages and in papillary muscles. *Circulation* 1977; 55: 559.

- 299-Ayoub EM. Acute Rheumatic Fever. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesel HP (eds). Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent (5th ed) Vol II. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1400-16.
- 300-Gururaj AK, Choo KE, Ariftin WA, Sharifah A. A clinical laboratory and echocardiography profile of children with ARF. Singapore Med J 1990; 31(4): 364-7.
- 301- Gharlb R. Acute rheumatic fever in Shiraz, Iran: Its prevalence and characteristic in two socioeconomic groups. Am J Dis Child 1969; 118: 694-9.
- 302-Ismail SA, El Amin A. Rheumatic fever in Sudanese children. Arab J Med 1981; 2: 21-4.
- 303-Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DM, da Paz JA, Marques-Dias MJ, et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. Am J Psychiatry 1998; 155:1122-4.
- 304-Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. Arch Dis Child 1999; 80: 353-8.
- 305-Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, Mota CC. Chorea in Fifty Consecutive Patients with Rheumatic Fever. Movement Disorders 1997; 5: 701-3.
- 306-Kula S, Saygılı A, Tunaoglu FS, Olguntürk R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 272-4.
- 307-Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch Schonlein Purpura with rheumatic carditis. Indian J Pediatr 2004; 71: 371-2.
- 308-Ei-Menyar A, Ai-Hroob A, Numan MT, Gendi SM, Fawzy IM. Unilateral pulmonary edema: unusual presentation of acute rheumatic fever. Pediatr Cardiol 2005; 26: 700-2.
- 309-Picard E, Gedalia A, Benmeir P, Zucker N, Barki Y. Abdominal pain with free peritoneal fluid detected by ultrasonography as a presenting manifestation of acute rheumatic fever. Ann Rheum Dis. 1992; 51: 394-5.
- 310-AI-Eissa YA, Al-Zamil FA, Al Fadley FA, Ai Herbish AS, Al-Mofada SM, Al-Omair AO. Acute rheumatic fever In Saudi Arabia: Mild pattern of initial attack. Pediatr Cardiol 1993; 14: 89-9.

- 311-Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Evidence against a myocardial factor as the cause of left ventricular dilation in active rheumatic carditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 826-9.
- 312-Yoshiyoshi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Temma S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 207-9.
- 313-Alan Maisel. B Type Natriuretic Peptide (BNP) Levels: A Potential Novel 'White Count' for Congestive Heart Failure. *Harrison's Advances in Cardiology*. Ed: Braunwald E. Mc Graw Hill Companies 2003: 467-73.
- 314-Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, et al. Differential atrial and ventricular secretion of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: 1684-92.
- 315-Francis GS, Benedict C, Johnston DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
- 316-Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 243-51.
- 317-Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001; 19: 557-71.
- 318- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
- 319-Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
- 320-Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effects of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228-33.
- 321-Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs*, 2003; 63: 47-70.

- 322-Eric J. Heart Failure and Transplantation. Textbook of Cardiovascular Medicine; Topol Lippincott Williams and Wilkins 1998:2179-2327.
- 323-Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic Relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. Clin Chem 2004; 50: 33-50.
- 324-Jernebg T, Stridsberg M, Venge P, Lindhal B. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. JACC 2002; 40: 437-45.
- 325-Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and longterm mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106: 2913-18.
- 326-Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Kato H, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 82-91.
- 327-Heymans S, Lutun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. Nat Med 1999; 5: 1135-1142.
- 328-Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Nell A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Lancet 1994; 343: 440-4.
- 329-Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Eng J Med 2002; 347: 161-7.
- 330-Yu CM, Sanderson JE, Shum IOL. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J, 1996; 17: 1694-1702.
- 331-Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Am Heart 2001; 141: 367-74.
- 332-Lucher A, Burnett JC Jr, Jougasaki M. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in population. J Hypertens 2000; 18: 1121-28.
- 333-Mair J. Role of cardiac natriuretic peptide testing in heart failure [Editorial]. Clin Chem 2002; 48: 977-8.

- 334-Yoshibayashi M, Saito Y, Nakao K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide-physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 265–268.
- 335-Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcome in patients admitted for decompensated heart failure. A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386–391.

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 (A grubu β -hemolitik streptokokun yapısı).....	4
Şekil 2 (Minör yada orta kardit tedavi şeması).....	30
Şekil 3 (Ağır kardit tedavi şeması).....	30
Şekil 4 (Akut romatizmal artrit tedavisi).....	31
Şekil 5 (ARA grubu başvuru şikayetleri).....	47
Şekil 6 (ARA grubunda major kriterlerin dağılımı).....	48
Şekil 7 (ARA grubunda eklem şişliği lokalizasyonu).....	49
Şekil 8 (G_1 olgularında Hemoglobin-Pro-BNP ilişkisi).....	54
Şekil 9 (G_1 olgularında ESH-Pro-BNP ilişkisi).....	54
Şekil 10 (G_1 olgularında triküspit kapak yetersizlik gradiyenti ile Pro-BNP ilişkisi).....	54
Şekil 11 (G_1 olgularında yaş-Pro-BNP ilişkisi).....	55
Şekil 12 (G_1 olgularında vücut ağırlığı-Pro-BNP ilişkisi).....	56
Şekil 13 (G_1 olgularında ASO-Pro-BNP ilişkisi).....	55
Şekil 14 (G_1 olgularında CPK-MB-Pro-BNP ilişkisi).....	56
Şekil 15 (G_1 olgularında LV EF-Pro-BNP ilişkisi).....	56
Şekil 16 (G_1 olgularında LVEDd-Pro-BNP ilişkisi).....	56
Şekil 17 (G_1 olgularında aort çapı-Pro-BNP ilişkisi).....	56
Şekil 18 (G_1 olgularında aortik kapak yetersizlik akımı ile Pro-BNP ilişkisi).....	56
Şekil 19 (G_1 olgularında sol atriyum çapı/aort çapı oranı ile Pro-BNP ilişkisi).....	56
Şekil 20 (G_1 olgularında mitral kapak E/A oranı ile Pro-BNP ilişkisi)...	57
Şekil 21 (G_1 olgularında Troponin-CPK-MB ilişkisi).....	57
Şekil 22 (G_1 olgularında CPK-MB-ESH ilişkisi).....	57
Şekil 23 (G_1 olgularında Troponin-ESH ilişkisi).....	58
Şekil 24 (G_1 olgularında CPK-MB-mitral kapak yetersizlik gradiyenti ilişkisi).....	58
Şekil 25 (Aktif karditlilerde ASO-Pro-BNP ilişkisi).....	59
Şekil 26 (Aktif karditlilerde Pro-BNP-ESH ilişkisi).....	59
Şekil 27 (Aktif karditlilerde CRP-Pro-BNP ilişkisi).....	59
Şekil 28 (Aktif karditlerde Pro-BNP-Aort çapı ilişkisi).....	59
Şekil 29 (Akut karditlilerde LVEDd-Pro-BNP ilişkisi).....	59
Şekil 30 (Akut karditlilerde Pro-BNP-EF ilişkisi).....	59
Şekil 31 (Aktif karditlilerde Mitral kapak E/A oranı-Pro-BNP ilişkisi)...	60
Şekil 32 (Aktif karditlilerde Pro-BNP-MY ilişkisi).....	60
Şekil 33 (Aktif karditlilerde Pro-BNP-MY derecesi ilişkisi).....	60
Şekil 34 (Aktif karditlilerde Pro-BNP-AY ilişkisi).....	60
Şekil 35 (Aktif karditlilerde Pro-BNP-AY gradiyenti ilişkisi).....	60
Şekil 36 (Akut karditli olgularda yaş-Pro-BNP ilişkisi).....	60
Şekil 37 (Akut karditlilerde Pro-BNP-vücut ağırlığı ilişkisi).....	61
Şekil 38 (Akut karditlilerde Pro-BNP-CK-MB ilişkisi).....	61
Şekil 39 (Aktif karditlilerde Pro-BNP ile Troponin ilişkisi).....	61
Şekil 40 (Aktif karditlilerde Troponin ile CPK-MB ilişkisi).....	61

Sayfa No

Şekil 41 (Korealı hastalarda Pro-BNP-CRP ilişkisi).....	62
Şekil 42 (Korealı hastalarda Pro-BNP-ESH ilişkisi).....	62
Şekil 43 (G ₂ olgularında Pro-BNP-LA/Ao ilişkisi).....	62
Şekil 44 (G ₂ olgularında LVEDd-Pro-BNP ilişkisi).....	62
Şekil 45 (G ₂ olgularında Pro-BNP-EF ilişkisi).....	63
Şekil 46 (G ₂ olgularında Pro-BNP mitral kapak E/A oranı ilişkisi).....	63
Şekil 47 (G ₂ olgularında CPK-MB-Troponin ilişkisi).....	63

RESİMLER

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1 (Akut romatizmal karditte Ashoff cisimcikleri).....	13
Resim 2 (Mitral kapak yaprakları kapanma bölgelerinde küçük vejetasyonlar).....	13
Resim 3 (Subkutan nodül).....	18
Resim 4 (Eritema marjınatum).....	18

9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 (Modifiye Jones kriterleri).....	23
Tablo 2 (Romatizmal ateşte primer korunma önerileri).....	27
Tablo 3 (Romatizmal ateşte sekonder korunma önerileri).....	28
Tablo 4 (Sekonder romatizmal ateşte önerilen profilaksi süreleri).....	28
Tablo 5 (Dental prosedürler için endokardit profilaksisi).....	28
Tablo 6 (Dental prosedürler için medikal rejimler).....	29
Tablo 7 (Kiloya göre sol ventrikül diyastol sonu (LVIDd) çapları).....	42
Tablo 8 (Çalışma grupları ve gruplandırma kriterleri).....	44
Tablo 9 (Gruplara göre hasta sayıları dağılımları ve demografik veriler)...	46
Tablo 10 (ARA subgruplarının dağılımları ve demografik veriler).....	46
Tablo 11 (Boğaz enfeksiyonu ile ARA bulguları arasındaki süre).....	47
Tablo 12 (Gruplar için kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri).....	48
Tablo 13 (Üfürüm duyulan hasta sayı ve yüzdeleri).....	49
Tablo 14 (Laboratuvar verileri).....	50
Tablo 15 (ARA subgrupları için laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi).	50
Tablo 16 (ARA'lı olguların idrar incelemesi).....	51
Tablo 17 (Gruplar için PR mesafesinin hastalarda değişimi).....	51
Tablo 18 (Akut karditte kapak yetersizlikleri ve dereceleri).....	52
Tablo 19 (Gruplar için ekokardiyografik değerler).....	52
Tablo 20 (Kiloya göre sol ventrikül diyastol sonu (LVIDd) çapları.....	53
Tablo 21 (Gruplar için Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I değerleri).....	53
Tablo 22 (ARA subgrupları için Pro-BNP, CK-MB ve Troponin-I değerleri).....	58

10. EKLER DİZİNİ

Sayfa No

Ek 1 (“Akut Romatizmal Ateşli Hastalarda Pro-Bnp” Başlıklı Çalışma İçin Aydınlatılmış (Bilgilendirilmiş) Olur Formu).....	110
--	-----

11.EKLER

Ek-1

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU

“AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA PRO-BNP” BAŞLIKLİ ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) OLUR FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Akut romatizmal ateşli (ARA) kardit, artrit, koreası olan yada daha önceden bu hastalık nedeniyle tedavi olan hastalar üzerinde yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Akut romatizmal ateşli hastalarda pro-BNP" dir.

Çocuğunuzun da hastalığı nedeniyle bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizden nedeni hastalığınızın (Akut romatizmal ateş) sıklıkla eklemeleri ve kalbi tutması yanında sinir sistemini, cildi de etkileyebildiği, bazı mikroplarla solunum sisteminde de 1-4 hafta sonra iltihapsiz bir durumu ortaya çıkarabileceğini ve bunun önemini belirtmek istiyorum.. Bu durum en fazla 5-15 yaş arası çocuklarda, kış sonu, ilkbahar başı ve ılıman iklimlerde görülür. Hastalık iyi tanı konulup tedavi edilememesi durumunda kalbi bile etkileyebilmektedir.. Kalp tutulumu ölüme neden olabilir ve sekel bırakma oranı yüksektir. Son yıllarda brain natriuretic peptide (BNP) diye tanımlanan bir maddenin (hormon) erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak kaynak taranmasında çocukluk dönemi ARA'lı hastalarda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmadığı için hastalığınızın bu yönüyle araştırılması ve daha sonraki hastaların teşhis ve tedavisinde yardımcı olması için şimdi size bildireceğimiz tetkiklerin yapılmasına karar verdik. Bunlardan ekg, ekokardiyografi ve ilişkili kan tetkiklerinin yapılma zorunluluğu zaten vardır. Ancak, BNP (proBNP), ck-mb ve troponin-I ayrıca araştırmamıza yeni ilave ettiğimiz tetkiklerdir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz **Yrd. Doç. Dr. Şeref OLGAR.** tarafından hastanın EKO'su yapılacak, yine onun görevlendirdiği Dr.....tarafından hastanın elektrokardiyografisi çekilip, kan örnekleri alınarak, değerlendirilecektir.. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için hastanızdan 6-8 ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan yukarıda açıkladığımız tetkiklerin sonuçları elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Alınacak kan örneğinin miktarı kansızlık yada vücuda zarar verecek düzeyde değildir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışma rutin imkanları içinde yürütülecek ve rutin dışında ki tetkikler için üniversitemiz araştırma fonundan kaynak temin edilerek karşılanacaktır. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr..... tarafından **Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları anabilim dalında** tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya hastamın “katılımcı”

(denek) olması için davet edildim.

Eğer bu araştırmaya hastam katılırsa hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan hastamı çekebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğini önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından hastamı araştırma dışı tutabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Dr. Mehmet Deniz Erhan'ı 05054797198** ve **Dr. Halil Gürsoy'u 05056257660** nolu telefonlardan veya **03442212337-300** numaralı hastane telefonundan her an arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya hastamın katılması zorunlu olmayıp, katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun hastamın tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak hastamın yer alması kararını verdim. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Not: İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın velisi	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen hekim
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı soyadı, unvanı
Adres:	Adres:	İmza
Tel.	Tel.	Tarih:
İmza	İmza:	

:

12. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

ADI-SOYADI : Mehmet Deniz Erhan
TEL.(EV) : 03442160619
TEL.(CEP) : 05054797198
EV ADRESİ : Haydarbey Mah. Karacasu Cad. Yağmur sitesi 9. blok No:4
KAHRAMANMARAŞ
E-MAIL ADRESİ : **m.deniz.erhan@gmail.com**

Ankara'da 03/08/1978 tarihinde doğdum. İlköğretimi Elazığ Evren Paşa İ.Ö. okulunda tamamladım. Orta öğretimi Elazığ Anadolu Lisesi'nde başladım ve Elazığ Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladım. Yükseköğretimi 1995-2001 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. 2002 yılında Afyon Eber Sağlık Ocağı'nda memuriyet hayatıma pratisyen hekim olarak başladım. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim dalında doktora eğitimime başladım. 2003 yılında Elazığ Fevzi Sağlık Ocağı'na tayin oldum. Halk Sağlığı doktora eğitimini bırakarak, 2004 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında eğitim hakkı kazandım. Halen aynı bilim dalında eğitimimi araştırma görevlisi (doktor) olarak devam ettirmekteyim.