



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA PLAZMA GELSOLİN
DÜZEYİ VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Orhan ARGİŞ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Danışman: Doc. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA PLAZMA GELSOLİN
DÜZEYİ VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Orhan ARGİŞ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Danışman: Doc. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN-2019

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN'e, eğitimimde büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e, Sn. Prof. Dr. Ahmet Fayik Öner'e, Sn. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a, Sn. Doç. Dr. Nihat DEMİR'E, Sn. Doç. Dr. İbrahim ECE'ye, Sn. Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN'e, Sn. Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN'a, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Murat BAŞARANOĞLU'na ve çok emeği olan diğer hocalarıma,

Bu çalışmada katkıları bulunan Tıbbi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Sıddık KESKİN ve Sn. Prof. Dr. Abdullah Yeşilova'ya ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Dr. Öğr. Üyesi Mesut ÖZGÖKÇE'ye,

Asistanlığım boyunca tüm sıkıntılara birlikte göğüs gerdiğimiz çok değerli arkadaşlarım Sn. Uz. Dr. Perihan Tunçdemir'e, Sn. Uz. Dr. Oktay ASLAN'a, Sn. Uz. Dr. Murat BOZTAŞ'a ve değerli çömezim Sn. Dr. Nuriye Burçin Turan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yazılmasında büyük emeği geçen değerli kardeşim Fuat ARGİŞ'a,

Tüm hayatım boyunca bana desteklerini ve emeğini esirgemeyen sevgili aileme ve eşim Kader KURT ARGİŞ'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Orhan ARGİŞ

ÖZET

AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA PLAZMA GELSOLİN DÜZEYİ VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akut romatizmal ateş az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedeni olan otoimmün bir hastalıktır. Juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve bazı sıçan çalışmalarında plazma gelsolin düzeyinin farklı sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda akut romatizmal ateş tanısı almış hastaların demografik özellikleri, ekokardiyografik bulguları, klinik ve laboratuvar bulguları prospektif olarak incelendi ve hastaların akut atak sırasında plazma gelsolin düzeyleri araştırıldı.

Yöntem: Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya, Ağustos 2016 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran, 5-18 yaş arasında, 2015 Modifiye Jones Kriterleri'ne (2 major veya 1 major + 2 minor) (tablo 1) göre ARA tanısı alan toplam 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan tanı anında kan alınarak plazma gelsolin düzeyi çalışıldı. Kontrol grubu olarak, eş zamanlı genel çocuk polikliniğine başvuran, aynı yaş ve cinsiyetteki kronik hastalığı olmayan çocuklar seçildi.

Bulgular: Hasta grubunda ortalama yaş 11 ± 3.1 iken kontrol grubunda ortalama yaş 10.7 ± 3.2 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışma grubundaki hastaların 26'sı kız (%59) ve 18'i (%41) erkekti. Kontrol grubunda ise 19 (%54) kız ve 16 (46) erkek vardı. Hasta grubunda sadece artrit olup karditi olmayan 15 (%34) hasta vardı. 2 (%4.5) hastada izole kardit ve 27 (%61.5) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği mevcuttu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre gelsolin düzeyi anlamlı yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubunda ateroskleroz riski açısından Karotis Doppler USG parametrelerine bakıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında CAS, CAD ve CIMT açısından anlamlı fark saptanmadı. KAdÇ ve KAsÇ hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi. M-mode ve iki boyutlu EKO kullanılarak yapılan değerlendirmede sol ventrikül sistol sonu çapı (LVesD) ve MAPSE bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda sol ventrikül posterolateral duvar kalınlığı (LVpWD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVedD) ve IVS kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Grupların KDE ile değerlendirilmesinde, gruplar arasında S, DT ve İVRT açısından anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda E, A, İVCT ve MPI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken, ET ve E/A oranı hasta grubunda daha düşük saptandı. Mitral anülüs lateralinden gerçekleştirilen doku Doppler ekokardiyografik incelemede gruplar arasında E', S', İVRT', E'/A' ve MPI' açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. A', DT', E/E' ve İVCT' değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken, ET' hasta grubunda anlamlı düşük saptandı.

Sonuç: ARA'lı hastalarda kalbin diastolik disfonksiyonunu gösteren LVedD, E, A, parametrelerinin arttığını; E/A, E/E' ve ET süresinin azaldığını saptadık. Kalbin sistolik disfonksiyonunu gösteren İVCT süresinin uzadığını saptandı. Hem sistolik hem de diastolik disfonksiyon gösteren MPI, İVS ve LVpWD parametrelerinin arttığını gözlemledik. Gelsolin düzeyi birçok hastalıkta artıp ya da azalabilmektedir. Bizim çalışmamızda gelsolin düzeyi hasta grubunda anlamlı yüksek saptandı. Sadece artrit olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında ise benzer olduğunu saptandı. Bu grup hastalarda yapılacak daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Artmış gelsolin düzeyinin sol kalbin diastolik disfonksiyonu ile korele olduğu gözlemlendi. Sadece artritli ARA hastalarında subklinik kardiyak etkilenmenin olduğunu saptadık. ARA'lı hastalarda karotis Doppler USG ile CIMT değerlendirilmesinde CAS ve CAD değerlerinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Akut Romatizmal Ateş, Plazma Gelsolin Düzeyi, Karotis İntima Media Kalınlığı, Ekokardiyografi.

ABSTRACT

EVALUATION OF PLASMA GELSOLIN LEVEL AND CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER

Summary: Acute rheumatic fever (ARF) is an autoimmune disease which is the most significant cause of acquired heart diseases in children in underdeveloped and developing countries. Juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have been shown to cause different outcomes in plasma gelsolin levels in some rat studies. In our study, demographic features, electrocardiographic findings, and also clinical and laboratory findings of patients diagnosed with acute rheumatic fever have been studied prospectively, and plasma gelsolin levels of patients during acute attack have been investigated.

Method: Our study is a prospective one. A total of 44 patients aged 5-18, who have applied to Yüzüncü Yıl University Medical School Pediatric Cardiology Clinic between August 2016 and September 2018 and diagnosed with ARF according to 2015 Modified Jones Criteria (2 major or 1 major + 2 minor) (Table 1), have been included in our study. Patients' blood samples have been taken and studied for plasma gelsolin levels immediately upon diagnosis of ARF. As the control group; children of the same age group and gender, who have applied to the general children's clinic between the same dates as the study group and have no chronic disease, have been selected.

Findings: Average age was 11 ± 3.1 in the patient group and 10.7 ± 3.2 in the control group; and there was no meaningful difference between the groups in that sense. 26 patients (59%) were female and 18 (41%) were male in the study group. In the control group, there were 19 (54%) females and 16 (46%) males. In the patient group, there were 15 (34%) patients who had only arthritis and no carditis. In 2 (4.5%) patients there was only isolated carditis, whereas in 27 patients (61.5%) arthritis and carditis existed together. Carotid Doppler USG parameters have been analyzed for the risk of atherosclerosis in both the study and the control group. There was no meaningful difference between the study group and the control group in terms of CAS, CAD and CIMT. KAdÇ and KAsÇ were significantly higher in the patient group when compared to the control group. In the evaluation performed using M-mode and two dimensional ECHO, no meaningful difference was observed between two groups in terms of left ventricular end-systolic diameter (LVesD) and MAPSE. Left ventricular posterolateral wall thickness (LVpWD), left ventricular end-diastolic diameter (LVedD) and IVS were meaningfully higher in the patient group compared to the control group. When evaluated with KDE, no meaningful difference observed between the groups in terms of S, DT and İVRT. In the patient group, E, A, İVCT and MPI values were significantly higher, whereas ET and E/A rates were lower compared to the control group. In the analysis of tissue Doppler echocardiography performed through mitral annulus lateral; statistically no difference was observed between two groups in terms of E', S', İVRT', E'/A' and MPI'. In the patient group, A', DT', E/E' and İVCT' values were meaningfully higher, whereas ET' was lower compared to the control group.

Conclusion: We found that in patients with ARF; as the indicators of heart's diastolic dysfunction, parameters of LVedD, E and A increases while E/A, E/E' and ET time decreases. Also İVCT time, which indicates heart's diastolic dysfunction, elongates in this group. Furthermore, we observed that MPI, İVS and LVpWD parameters, which indicates both systolic and diastolic dysfunction of heart, increases in the patient group. Gelsolin levels may increase or decrease in many types of diseases. In our study, gelsolin levels were meaningfully higher in the patient group. Gelsolin levels were observed to be similar between the group that had only arthritis and the group that had carditis + arthritis together. We need larger and multi-centered studies on patients of those groups. It is observed that the increased gelsolin level is correlated with the diastolic dysfunction of the left heart. In ARF patients who has only arthritis, we observed the existence of subclinical cardiac affection. When evaluating CIMT using carotid Doppler USG, we found that CAS and CAD values are similar in both the ARF patient group and the control group.

Keywords: Acute Rheumatic Fever, Plasma Gelsolin Level, Carotid Intima-Media Thickness, Echocardiography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etiyoloji	6
2.5. Patogenez	7
2.6. Klinik	9
2.6.1. Major Bulgular	13
2.6.2. Minor Bulgular.....	16
2.6.3. Destekleyici Bulgular	17
2.6.4. Tanı	18
2.6.5. Ayırıcı Tanı	19
2.7. Tedavi	19
2.7.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi	20
2.7.2. Endokardit Profilaksisi.....	20
2.7.3. Antienflamatuvar Tedavi.....	21
2.7.4. Sydenham Kore Tedavisi	22
2.7.5. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi	22
2.7.6. Cerrahi Tedavi.....	22
2.8. Prognoz	22
2.9. Ekokardiyografi	23
2.9.1. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması.....	23
2.9.1.1. M-Mode Ekokardiyografi.....	23
2.9.1.2. İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi.....	24
2.9.1.3. Doppler Ekokardiyografi.....	24

2.10. Arteriyel Sertlik	31
2.10.1. ARA ve Arteriyel Sertlik İlişkisi.....	32
2.10.2. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi.....	34
2.11. Gelsolin.....	35
2.11.1. Aktin ve Gelsolin	35
2.11.2. Gelsolinin Yapısı ve Aktin Dinamiği ile İlişkisi.....	35
2.11.3. Gelsolin Süper Ailesi	36
2.11.4. Gelsolin Ekspresyonu ve Epigenetik Değişiklikler.....	37
2.11.5. Gelsolin ve Apoptoz.....	37
2.11.6. Gelsolin ve Sinyal İletimi.....	37
2.11.7. Gelsolin ve Fagositoz	38
2.11.8. Gelsolinin Çeşitli Hastalıklardaki Rolü ve Değişmiş Ekspresyonu	38
2.11.9. Gelsolin, Enfeksiyon, İnflamasyon ve Yaralanma.....	39
2.11.10. Gelsolinin Potansiyel Klinik Uygulamaları	40
3. MATERYAL VE METOD	41
3.1. Ekokardiyografi	41
3.2. Ultrasonografik İncelemeler	42
3.3. Plazma Gelsolin Test prensibi	43
3.4. İstatistik Analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Karotis Doppler USG değerlendirilmesi.....	48
4.2. Ekokardiyografik Değerlendirmeler	50
4.2.1. Standart Ekokardiyografik İnceleme.....	50
4.2.2. Pulsed Dalga Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme.....	52
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Transmitral diyastolik akım parametreleri	27
Şekil 2. DDE’de saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü.....	30
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda plazma gelsolin düzeyi	47
Şekil 4. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda plazma gelsolin düzeyi	48
Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri.....	49
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri.....	49
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması ..	50
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması ..	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. 2015 Modifiye Jones Kriterleri.....	11
Tablo 2. Akut romatizmal ateş.....	11
Tablo 3. Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar.....	19
Tablo 4. Kore ayırıcı tanısı.	19
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları.....	44
Tablo 6. Kardit saptanan hastalarda tutulan kapak ve tutulum sıklıkları.....	45
Tablo 7. Hasta grubunda eklem tutulum şekli ve dağılımı	45
Tablo 8. Hasta Grubunun Laboratuar Tetkikleri.....	46
Tablo 9. Kardit + Artrit ile sadece Artrit grubunda laboratuar tetkiklerinin değerlendirilmesi	46
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda plazma gelsolin düzeyi.....	47
Tablo 11. Kardit + Artrit ile sadece Artrit grubunda plazma gelsolin düzeyi	47
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri.....	48
Tablo 13. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri	49
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması	50
Tablo 15. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması	51
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda KDE parametrelerinin değerlendirmesi	51
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda DDE parametrelerinin değerlendirilmesi	52
Tablo 18. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda KDE ve DDE parametrelerinin değerlendirmesi	53
Tablo 19. Hasta grubunda korelasyon katsayıları.....	54

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur

Kısaltma	Açıklama
A	:Geç Diastolik
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADMA	:Asimetrik Dimetilarjinin
AGBHS	:A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar
AHA	:Amerikan Kalp Derneği
ALT	:Alanin Aminotransferaz
ARA	:Akut Romatizmal Ateş
ARDS	:Akut Respiratuar Distres Sendromu
ASO	:Antistreptolizin O
AST	:Aspartat Aminotransferaz Enzimi
ATP	:Adenozin Tri Fosfat
A-V	:Atriyoventriküler
A-V	:Atriyoventriküler
AY	:Aort Yetersizliği
CAD	:Kerotik Arter Distensibility
CAS	:Carotid Arterial Strain
CAS	:Kerotik Arter Sertliği
cGSN	:Sitoplazmik Gelsolin
CI	:Klor
CIMT	:Kerotis İntima Media Kalınlığı
CIMT	:Kerotis İntima Media Kalınlığı
CRP	:C-Reaktif Protein
DBP	:Diastolik Kan Basıncı
DBP	:Diyastolik Kan Basıncı
DDE	:Doku Doppler Ekokardiyografik
DDİ	:Doku Doppler İnceleme
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DT	: Deselerasyon Zamanı
E	: Erken Diyastolik
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
erbB-2	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET	: Ejeksiyon Zamanı
FS	: Fraksiyonel Kısalma
GAS	: Grup A Streptokoklar
GSN	: Gelsolin
GTPaz	: Guanozin Tri Fosfat
HDAC	: Histon Deasetilasyonu
HLA	: Human Lökosit Antijen
IgG	: İmmünglobulin G
IVCT	: İzovolemik Kontraksiyon Zamanı
IVRT	: İzovolemik Relaksasyon Zamanı
IVSD	: İnterventriküler Septum Çapı
İVCT	: İzovolemik Kontraksiyon Zamanı
İVCT	: İzovolemik Kontraksiyon Zamanı
İVRT	: İzovolumik Relaksasyon Zamanı
K	: Potasyum
KAdÇ	: Karotik Arter Diastol Çap
KAdÇ	: Karotik Arter Diyastol Çapı
KAsÇ	: Karotik Arter Sistol Çap
KAsÇ	: Karotik Arter Sistol Çapı
KTA	: Kalp Tepe Atımı
LPA	: Lisofosfatidik Asid

LPS	:Lipopolisakkarit
LTA	:Lipoteikoik Asitleri
LV	:Sol Ventrikül
LVedD	:Sol Ventrikül Diyastolik
LVesD	:Sistol Sonu Çapı
LVpWD	:Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
MAPSE	:Mitral Annuler Düzlem Sistolik Hareket
MPI	:Myokardial Performans İndeksi
MPI:	:Miyokard Performans İndeksi
MY	:Mitral Yetersizliği
Na	:Sadyum
NO	:Nitrik Oksit
PAF	:Trombosit Aktive Edici Faktör
PDDD	:Pulsed Dalga Doku Doppler
pGSN	:Plazma Gelsolin
PP	:Nabız Basıncı
PPI	:Polifosfoinositid
RDD	:Renkli Doku Doppler
RKH	:Romatizmal Kalp Hastalığı
RKH	:Romatizmal Kalp Hastalığı
S	:Sistolik
SBP	:Sistolik Kan Basıncı
SBP	:Sistolik Kan Basıncı
SBP	:Sistolik Kan Basıncı
SPSS	:Statistical Package For The Social Sciences
TNF	:Tümör Nekroz Faktörü
USG	:Ultrasonografi
Va	:Vücut Ağırlığı
X	:Horizontal
Y	:Vertikal

1. GİRİŞ VE AMAC

Akut Romatizmal Ateş (ARA) gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Duyarlı kişilerde A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) neden olduğu tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş tonsillofarenjitin nonsüpüratif bir komplikasyon olup en sık 5-15 yaş arasında görülmektedir. Hastalıkta kalp, beyin, eklemler, deri, deri altı bağ dokusu ve kan damarları etkilenir. Konnektif dokunun kollajen liflerinde hasara neden olabilen, genellikle kronik veya subakut seyreden, kalp kapakçıklarında fibrozise neden olarak valvüler kalp hastalığına sebep olabilen sistemik enflamatuvar bir hastalıktır (1, 2).

Hastalık dünyanın her yerinde görülmekte olup, gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık sebebi olarak gösterilmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre bugün dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233000 kişi akut romatizmal ateş ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir. Bu durum ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde hala ne kadar önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. Bu veriler hastalığın önemini ortaya koymaktadır (4, 5).

Tanı 2015 yılında Amerikan Kalp Derneği tarafından yeniden gözden geçirilen Jones Kriterleri ile konulmaktadır. Hastalık sıklığının dünyada heterojen bir seyir göstermesi ve riskin buna göre değişmesi sebebiyle, tüm topluluklar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağı düşünülmüş. Hastalığın seyrek görüldüğü yerlerde gereksiz tanı koyulmasına neden olmamak ve hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı atlanmamasını sağlamak için düşük riskli ve orta-yüksek riskli olmak üzere ayrılan iki popülasyona göre tanı kriterleri modifiye edilmiştir (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

A grubu Beta hemolitik streptokokların (AGBHS) sebep olduğu otoimmün bir hastalık olan Akut Romatizmal Ateş (ARA), hatırı sayılır bir morbidite ve mortaliteye sebep olsa da, klinik ve toplum sağlığını etkileyen asıl sorun geç dönemde kalp kapakçıklarının hasara uğraması ile gelişen romatizmal kalp hastalığı (RKH)'dir (1). ARA kalbi, eklemleri, beyni, cilt altı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar. Hastalıktaki asıl sorun hastalığın sekeli olarak çıkan ve genç erişkinleri etkileyen romatizmal kalp hastalığıdır (7, 8).

2.2. Tarihçe

Akut Romatizmal Ateş milattan önce beşinci yüzyıldan beri varlığı bilinen bir hastalıktır. Hipokrat "Hastalıklar Hakkında Dört Kitap" adlı eserinde: "Artrit varlığında halsizlik meydana gelir, şiddetli bir ağrı vücudun tüm eklemlerini tutabilir ve bu ağrılar bazen çok şiddetli bazen de hafiftir fakat bir eklemden diğerine sıçrayabilir" diye söz etmiştir.

Akut romatizmal ateş "Rheumatism", "rheuma", "Bouillaud's Disease", "Poliarthritus Subacuta Rheumatism", "Poliarthritus Acuta", "Poliarthritus Rheumatica Acuta", "Rheumatismus Infectiosus", "Rheumatismus Cerus", "Morbus Rheumaticus Specificus" gibi birçok isimle anılmıştır (2).

Artriti ilk kez Guillaume de Baillou (1538-1616) tanımlamış, romatizmal ateş, "romatizma" olarak tarif edilen ateş, eklem ağrıları ile giden hastalık gruplarının içinde yer vermiştir. Thomas Sydenham (1624-1689) koreyi tanımlamış; fakat ARA'nın diğer klinik bulguları ile ilişkilendirememiştir. Raymond Vieussens (1641-1715) mitral stenoz ve aort yetmezliğinin patolojik bulgularını tanımlamıştır. William Charles Wells 1812'de artrit ve kardit arasındaki ilişkiyi vurgulamış, subkütan nodüllerin ilk kez tanımını yapmıştır. William Cullen 1760'larda bazı romatizma hastalarında "hızlı, dolgun ve sert nabız" bulgusuna dikkat çekmişse de romatizma ile kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk kez tanımlayan Wells olmuştur ve David Pitcairn ile birlikte

1778’de bunu yayınlamıştır. David Dundas 1809 yılında kalp hastalığından ölen dokuz romatizma hastasından altısına otopsi yapmış, hemen hepsinde kalbin genişlediğini, bir tanesinde perikardiyal sıvı artışı olduğunu ve bazılarında da perikardın kalp yüzeyine yapışık olduğunu yayınlamıştır. Laennec tarafından 1816 yılında stetoskobun kullanılmaya başlanmasıyla oskültasyon deneyimleri artmış, 1830’larda kalpten gelen anormal sesler hekimlerce ayırt edilebilir hale gelmişti. Kalp hastalığı düşündürecek bulgusu olmayan romatizma hastalarında, ilk kez Jean Baptiste Bouillaud stetoskobu kullanarak endokardit veya perikardit olabileceğini bildirmiştir. 1904 yılında Ludwig Aschoff miyokarddaki spesifik romatizmal lezyonları tanımlamış ve bu nodüllere kendi ismini vermiştir (9).

1880’de J. K. Fowler boğaz ağrısı ve romatizmal ateş arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş, bundan kısa süre sonra 20. yüzyıl başlarında Bela Schick kızıl ve ARA arasındaki ilişkiyi farketmiş, yaklaşık 25 yıllık çalışmasının sonunda Grup A streptokoklar ile ilişkisini kanıtlamıştır (9, 10).

Akut romatizmal ateş terimi ilk kez 1888 yılında Haygart tarafından ortaya atılmıştır. İlk kez Cheadle 1889 yılında, boğaz enfeksiyonu ile ARA arasındaki ilişkiden bahsetmiş, ARA’nın bulgularını “endokardit ve/veya perikardit, plörezi, tonsillit, eksudatif eritema, kore ve subkutan nodüller” olarak tanımlamıştır. Bu belirtiler “Cheadle’s Cycle” veya “Cheadle’s Scheme” adı altında toplanmıştır. Cheadle’in bu anlayışı, daha sonraki Jones kriterlerine zemin hazırlamıştır.

1930’lu yıllarda AGBHS enfeksiyonlarının bazı suşlarının ARA gelişiminde etkili olduğu bulunmuş. Aynı yıllarda sülfonamidlerin ve penisilinin kullanımı ile streptokok farenjiti ve ARA ataklarının önlendiği gösterilmiştir. Ayrıca 2. Dünya savaşı yıllarında bu hastalığın epidemik olduğu bölgelerde çalışan sağlıklı askeri personele ilk defa penisilin profilaksisi uygulanmış ve hastalıktan koruduğu görülmüştür. Bu fikir kısa süre sonra genel topluma uyarlanmış, streptokok farenjiti şüphesi olan kişilere penisilin tedavisi uygulanmaya başlanmış ve bu sayede gelişmiş ülkelerde ARA sıklığı çok azalmıştır (10).

Jones kriterleri ilk kez T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. İlk tanımlandığında aktif kardit (Elektrokardiyogram değişikliği ve kardiyomegali olan,

belirgin üfürüm duyulan), artralji, kore, subkutan nodüller ve rekürren romatizmal ateş 5 majör kriteri oluşturmaktaydı. Ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, döküntü, burun kanaması, akciğer bulguları ve laboratuvar bulguları (ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) yüksekliği, lökositoz, mikrositer anemi) ise 7 minör kriteri oluşturuyordu (11).

Thomas Duckett Jones 1944 yılında major ve minör ölçütler önermiş ve Jones Kriterleri ilk kez tanımlanmıştır. Bu ölçütler birkaç kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Son olarak 2015 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından son şekli verilmiştir (6, 12).

2.3. Epidemiyoloji

Sanayileşmiş ülkelerde son 20 yılda yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerine kolay ulaşılması, penisilin tedavisi ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması ve hastaların düzenli takip edilmesiyle ARA insidansı azalmıştır. Bu durum batı kaynaklı yayınlarda konuya olan ilginin azalmasına ve ilgili bölümlerin kısalmasına yol açmıştır. Oysa ARA ve RKH ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bugün Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir (2, 3, 13).

Romatizmal ateş gelişiminde genetik faktörler, streptokok enfeksiyonunun virülansı, sosyoekonomik durum ve yaşam koşulları gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde okul çağı çocuklarında semptomatik AGBHS farenjiti görülme oranı yılda %15 iken, az gelişmiş ülkelerde bu oranın 5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (4). Amerika gibi gelişmiş ülkelerde ARA görülme sıklığı 100000'de 1'in altında olup, dünya genelinde ortalama 100000'de 19'dur (2, 14). Romatizmal ateşin sık görüldüğü Brezilya, Sahra çölünün güneyinde kalan Afrika ülkeleri, orta-güney Asya bölgelerinde ARA insidansı 100000'de 50'nin üzerindedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış toplulukları, örneğin Yeni Zelanda ve bazı Pasifik adalarında yaşayan yerli topluluklarda insidans 100000'de 80-100, Avustralya'da

Aborjinlerin yaşadığı bölgelerde 100000'de ise 351'e kadar artmaktadır. Bu bölgelerdeki gerçek insidansın 100000'de 500'ün üzerinde olduğu düşünülmektedir (3, 15). Ülkemiz hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (100000'de 25-100 arasında) Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır (16). Ülkemizdeki insidansı belirlemeye yönelik çalışmalar yerel ya da bölgesel niteliktedir. Saraçlar ve ark. 1972 ile 1976 yılları arasında Ankara'da yaptıkları çalışmada ARA insidansının 100000'de 20 olduğunu bildirmiştir (17). Beyazova ve ark. ise aynı bölgede yaptıkları çalışmada 1970 ile 1973 yılları arasında insidansı 100000'de 56.5 olarak bulmuş ve 15 yıl sonra 100000'de 36.7'ye düştüğünü göstermişlerdir (18). Ülkemizde en son yapılan çalışmada İç Anadolu bölgesinde ARA insidansı 100000'de 7.4 olarak bulunmuştur (19).

ARA hastalığı daha çok 5-15 yaşları arasında görülmektedir. Streptokoksik enfeksiyonlar en yüksek insidansa okul çağında ulaşır ve bu açıdan ARA'nın görüldüğü yaş aralığı ile paralellik gösterir. Streptokoksik enfeksiyonların arttığı ilkbahar ve kış aylarında, ARA'nın insidansının da arttığı görülmektedir. Sydenam koresi dışında (kız çocuklarında daha sık) belirgin cinsiyet ayrımı yoktur (20).

Hastalık en sık 5-15 yaş arasında görülse de 2 yaş ile 65 yaş arasında atak bildirilmektedir. Streptokokkal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağında 8-9 yaşlarında tepe noktasına ulaşır (3, 21). Tani ve ark. (2003) yaptıkları bir çalışmada 5 yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nispeten az olduğunu tespit etmişlerdir; ancak Canter ve ark (2004) serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir. RKH genellikle tekrarlayan ARA ataklarının kümülatif etkisi ile oluşsa da, ilk atak direkt olarak RKH'na yol açabilir (22). RKH sıklığı yaş ile birlikte artar, 25-34 yaşları arasında en sık görülür. Çocukluk çağında kalp tutulumu genellikle mitral yetersizlik şeklindedir, yaş arttıkça yerini mitral stenoz almaktadır (15).

ARA her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir. Herhangi bir toplumun %3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir (23). En önemli risk etmeni yoksulluktur. Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir. Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında ARA daha çok görülür (3).

Ülkemizde romatizmal kalp hastalığı sıklığı 1974'de Ankara'da yapılan çalışmada 660/100.000; Saraçlar ve ark. 1972-1976 yıllarında ülkemizde yaptıkları çalışmada 20/100.000; Beyazova ve ark. 1970-1973 tarihlerinde ülkemizde yaptıkları çalışmada 56.6/100.000 15 yıl sonra 36.7/100.000 bulmuşlardır. Karademir ve ark. Ankara'da 1990-1992 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada 107.7/100.000 tespit edilmiş ve 1980- 1984'te bu yörede 28.3/100.000, 1985-1989 yıllarında 46/100.000 olması ARA insidansında belirgin artış oluşunu göstermiştir. 1999'da Olguntürk tarafından yapılan bir çalışmada 70/100.000 e düştüğü görülmektedir (17, 18, 24).

Akut romatizmal ateş ile bazı etnik gruplar arasındaki ilişki son yıllarda tanımlanmaya başlanmıştır. Yeni Zellanda'da Maori toplumlarında insidans yüksek bulunmuş ve bu bulgu sosyoekonomik düzeylerinde düşüklük ile ilişkilendirilmiştir. ABD'de zenci ve İspanyollarda, Amerikalı beyazlara oranla ARA insidansı daha yüksek saptanmıştır. Bu ırksal faktörler kadar intrinsik kişisel faktörler de önem kazanmaktadır. Sonuçta genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı kabul edilir.

Mevsimsel insidans streptokoksik farengjitin sıklığı ile direk olarak ilişkilidir, sıcak iklim hastalığı olarak bilinir. Bahar aylarında daha sık görülür.

Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ülkelerde ARA sıklığının çok daha yüksek olduğu yönünde yayınlar bildirilmiştir (25). Sosyoekonomik düzeyleri yüksek olan ülkelerde ise yeni vaka sayısı belirgin oranda azalmıştır (0.5-2/100000). Ancak ülkemiz gibi gelişmekte olan diğer ülkelerde hastalık, bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaya devam etmektedir (26).

Son yayınlanan makalelerde romatizmal kalp hastalığının toplumlara göre risk düzeyleri belirlenmiştir. Okul çağında ARA sıklığı $<2/100\ 000$ iken, tüm yaşlara bakıldığında RKH görülme sıklığı $<1/1\ 000$ olan topluluklar düşük riskli; diğerleri ise orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır (27). Son olarak düzenlenen Jones Kriterlerine göre Türkiye, orta ve yüksek riskli grupta yer almaktadır.

2.4. Etiyoloji

Etiyolojiden sorumlu olan AGBHS (S.pyogenes), kanlı jelöz besi yerinde eritrositleri tam olarak hemolize ederler. Bu grup streptokoklar, Lancefield tarafından

A'dan V'ye (I ve J hariç) kadar sınıflandırılan 20 serolojik gruptan biridir (26). C ve G grubu streptokoklar da boğaz enfeksiyonuna neden olurlar, ancak yalnızca A grubu streptokoklara bağlı gelişen boğaz enfeksiyonları sonrasındaki bağışıklık yanıtı ile ARA görülmektedir (28). Grup A streptokok olarak bilinen Strep. pyogenes çocukluk yaş gurubunda bakteriyel enfeksiyonların yaklaşık %90'ına neden olmaktadır (29).

Sınıf I streptokoklar, serum opasite faktörleri olmayıp boğaz enfeksiyonu yaparak ARA'ya neden olurken, serum opasite faktörü pozitif olan sınıf II streptokoklar ise fibronektine bağlanıp deri enfeksiyonu ve böbrekler üzerinde akut glomerulonefrit tablosuna sebep olurlar (30).

Beta hemolitik streptokoklardan sadece grup A streptokoklar ARA'ya yol açmaktadır. Tam anlamıyla tedavi edildiklerinde dahi A grubu streptokok farenjiti olgularının yaklaşık %10'unda GAS'lar boğazda kalmaktadır (31).

AGBHS, yapısında bulunan M proteinlerine göre 80'den fazla serotipe ayrılır (26). Bunların çoğu romatojenik tipte görülmektedir. Akut Romatizmal Ateş tanılı hastalarda daha çok 1, 3, 5, 6, 18 ve 29 tipi M proteinleri gösterilmektedir (25). Bu serotipler arasında ise en sık görülen M5 tipidir (28). Streptokoksik cilt enfeksiyonları olarak görülen piyoderma ve impetigo sonrasında ARA geliştiği gösterilmemiştir (26).

2.5. Patogenez

Akut romatizmal ateşin gelişiminden sorumlu patogenetik mekanizma net olarak bilinmemektedir. ARA patogenezinde mikroorganizmaya ait olan faktörler, anormal immün cevap ve konakçıya ait faktörler ile ilgili teoriler öne sürülmüştür (32, 33). Bunların içinde en çok kabul göreni anormal immün cevaptır. ARA romatojenik suşlarla oluşan enfeksiyondan sonra %3 oranda görülmektedir (33). Bu da romatojen suşlarla enfekte olmanın ARA gelişimi için yeterli olmayacağını, ARA gelişmesi için konakçıya ait faktörlerin de çok önemli olduğunu düşündürmektedir.

Genetik yatkınlığı ile ilgili araştırmalarda yapılan bir çalışmada kalıtımın kısmen otozomal dominant ve kısmen otozomal resesif olduğu düşünülmektedir (34). Günümüzde ARA ile Human lökosit antijenleri (HLA) arasında bir ilişki olduğu ve bunun daha çok HLA-DR lokusunda yer aldığı saptanmıştır. Bunlar içerisinde ise en sık

HLA DR4, daha az sıklıkla HLA DR2, DR3, Drw53, DR1.7 ve DW10 arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (35). Türk toplumunda yapılan çalışmalarda ARA'lı vakalarda HLA 10 ve HLA-B23 antijenleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (36).

Özellikle kalp tutulumunun olduğu hastalarda özgün lenfosit yüzey antijenleri ve özgün monoklonal antikorların duyarlı konakçıyı göstermede bir belirteç olduğu araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir. Bu özgün antijen ve antikorlar, hastalarda yaklaşık %75-90 oranında olduğu gösterilmiştir (37, 38, 31). ARA ve Romatizmal kalp hastalığının (RKH) farklı etnik kökenlerini belirlemede monoklonal antikorların (D8/17 ve PG1/MNII gibi) öneminin olduğu gösterilmiştir. ABD ve Hindistan'da yapılan çalışmalarda ABD'deki çalışmalarda D8/17 B hücre alloantijenleri yüksek bulunurken, Hindistan'daki çalışmalarda ARA'da bu oran yüksek düzeyde saptanmamıştır (39).

Hücre zarında bulunan ve lipoteikoik asit içeren M proteini, streptokokların antifagositik özelliğinden sorumlu olup, en önemli virülans faktörüdür. M proteini grup A beta hemolitik streptokokların tipini belirler. AGBHS'ların M antijenlerine göre 80'den fazla serotipi belirlenmiştir (40, 41). Ayrıca M proteini memelilerdeki tropomyozine fizikokimyasal olarak benzerlik göstermektedir (42). Bir çalışmada, rekombinant olarak üretilen streptokokkal M proteini farelere enjekte edildiğinde, yarısının valvulit ve myokardit geliştirdikleri saptanmıştır. Bu bulgular da M proteininin kalp kapakçıkları ile çapraz reaksiyon vererek hasara sebep olduğuna kanıt olarak gösterilmiştir (31, 43). ARA'lı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, bazal gangliondaki nöronlara, fibroblastlara, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar saptanmıştır (44).

Hayvan deneylerinde A grubu streptokoklar ile immünize edilen kobaylardan elde edilen lenfositlerin, doku kültüründe geliştirilen homolog kalp hücrelerine karşı sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Dikkat çekici olarak romatizmal karditli hastalardan elde edilen kandaki lenfositler, doku kültüründeki insan kardiyak hücrelerine karşı sitotoksik olmasına karşın, karditsiz hastalardan elde edilen kandaki lenfositler benzer özellik göstermemişlerdir (45).

Streptokok enfeksiyonuna karşı gelişen antikorların hastanın çeşitli dokuları ile çapraz etkileşime girerek doku hasarı meydana getirdiği düşünülmektedir.

Streptokoksik M 5, 6, 19 ve kardiyak miyozin proteinlerine karşı çapraz reaksiyon sonucu oluşan antikolar, endotel yüzeyine bağlanarak, inflamasyonun başlamasına, adezyon moleküllerinin (VCAM-1) artmasıyla sellüler infiltrasyona, kapakçık hasarına ve romatizmal kapak hastalığı gelişmesine neden olur (46, 47). Bu hücresele ve hümorele immün cevaplar arasında kesişen noktadır (48).

ARA'nın patogenezinde çok sayıda inflamatuvar sitokinin rol aldığı bilinmektedir. En önemli sitokinler, interlökin 1a (IL1a), interlökin 1b (IL1b), interlökin 6 (IL6), interlökin 8 (IL8) ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür. ARA'lı hastalarda tedavi öncesinde bu sitokinlerin yüksek olduğu ve tedavi sonrasında normal düzeylerde olduğu saptanmıştır. Ayrıca karditli olgularda IL8 düzeyleri diğer sitokinlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (49). Ayrıca CD4/CD8 oranında artış olduğu saptanmıştır (50, 51).

Çalışmalarda doku hasarının hücresele immünite aracılığı ile başladığı ve ARA'lı vakaların periferik kan T lenfositlerinde (CD4+) ve IL-1 ve IL-2 sitokin düzeylerinde artış olduğu, A grubu streptokokal antijenlere karşı T hücre aktivite ve proliferasyonunun ve NK hücre aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (52, 53).

Virüslerin de patogenezinde rol oynadığını ileri sürenler vardır. Li ve ark. 2005'te yaptığı bir çalışmada opere edilen hastaların miyokard dokularında PCR ile Herpes simplex virüsü izole etmişlerdir. Ancak bunun patogenezindeki önemi tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak, ARA patogenezinde birçok etken sorumludur. Hastalığa ailesel yatkınlığı olan bir kişide, AGBHS'ların romatojenik suşu ile geçirilen boğaz enfeksiyonu sonrasında, hücresele ve humorele immün mekanizmalar uyarılır. Bunun sonucunda da eklem, bağ dokusu, kalp, beyin ve vasküler yapılar gibi çeşitli doku ve organlarda inflamasyon gelişir ve ARA klinik bulguları ortaya çıkarmıştır (26).

2.6. Klinik

ARA tanısı tek bir klinik bulgu veya laboratuvar testlerle konulamaz. ARA hastalarının büyük çoğunluğu ateş, eklem bulguları ve kardiyak tutulum ile başvurur. Hastaların bir kısmı nadir sıklıkta kore ve cilt bulguları mevcut olabilir (6). Ancak

çocuklarda ateş ve eklem bulguları sık görülmekte ve birçok nedeni olabilir (4). Kore ve deri bulguları akut romatizmal ateşe özgüdür, ancak nadiren tanı için yararlı olabilir. Jones Kriterleri, klinik ve laboratuvar bulgularını minor ve major bulgulara ayırarak özgün klinik bulgular ile sendromik tanı koymamızı sağlamaktadır (12). Jones kriterleri aralıklı olarak revize edilmektedir. Bununla birlikte spesifite artmış ve duyarlılık azalmıştır (54). ARA insidansı dünya çapında ve klinik olarak önemli ölçüde değişmektedir ve bulgular akut romatizmal ateş endemisitesine göre değişebilir (55, 56). Günümüzde sağlık kuruluşuna ulaşım kolaylığı olması, ibuprofen gibi non steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) kullanımının artması nedeniyle artrit klinik bulgularını değiştirmekte ve klinik tanı güçleşmektedir.

2006 yılında Avusturalya Kalp Birliği ve 2008 yılında Yeni Zelanda Kalp Birliği kendi klavuzlarını oluşturmuş ve 2012’de güncellenmiştir (57, 58). Yeni Zelanda ve Avustralya yerlilerinde ARA insidansı sık olup diğerlerinde seyrek olması nedeniyle düşük ve orta-yüksek risk grubuna ayırarak farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur (6). 2015’te revize Jones kriterleri tablo 1’de gösterilmiştir. Bu nedenle, kriterlerin modifikasyonu ve farklı popülasyonlara yönelik farklı kriterler uygulama ihtiyacı kabul edilmiştir ve en son revize edilen jones kriterlerinde birkaç değişiklik içermiştir (6). 2015’te revize edilen jones kriterlerinde üç büyük değişiklik vardı: hastalık endemisitesi, farklı popülasyonlar için eklem manifestasyonlarının farklı etkileri ve karditin ekokardiyografik kanıtlarının kabulü üzerine risk sınıflandırması (subklinik kardit). 1992 jones kriterleri ve 2002 DSÖ önerilerinde ekokardiyografi ile saptanan subklinik kardit tanı ölçütü olarak geçmemektedir (Tablo 2). Ayrıca revizyon tekrarlayan akut romatizmal ateşin teşhisinde rehberlik sağlar.

Tablo 1. 2015 Modifiye Jones Kriterleri (58)

A. Tüm hastalarda geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı (kore dışında)	
Tanı: ilk atak ARA	İki majör veya bir majör, iki minor bulgu
Tanı: tekrarlayan atak ARA	İki majör veya bir major, iki minör veya üç minör
B. Majör bulgular	
Düşük riskli topluluklar*	Orta ve yüksek riskli topluluklar
Kardit (Klinik ve/veya subklinik**)	Kardit (Klinik ve/veya subklinik**)
Artrit (Sadece poliartrit)	Artrit (Monoartrit veya poliartrit veya poliartralji)
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Deri altı nodülleri	Deri altı nodülleri
C. Minör bulgular	
Düşük riskli topluluklar	Orta ve yüksek riskli topluluklar
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
ESH ≥ 60 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL***	ESH ≥ 30 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL***
EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)	EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)
*Düşük riskli topluluklarda okul çağı çocuklarında ARA sıklığı yılda $\leq 2/100$ 000 veya tüm yaşlarda romatizmal kalp hastalığı $\leq 1/1$ 000.	
**Subklinik kardit patolojik ekokardiyografik valvulittir.	
***CRP laboratuvarın üst sınırının üstünde olmalıdır, en yüksek çıkan ESH değeri kullanılır.	

Tablo 2. Akut romatizmal ateş WHO (2002-2003) ve Jones kriterleri (1992).

Majör Bulgular
Kardit
Poliartrit Sydenham koresi
Eritema marjınatum
Deri altı nodülleri
Minör Bulgular
Artralji
Akut faz reaktanlarında (ESH, CRP) artma
Elektrokardiyografide PR süresinde uzama
Streptokok enfeksiyonu kanıtı
Artmış/yükselen streptokokal antikor titresi
Boğaz kültürü pozitifliği veya hızlı antijen testi pozitifliği
Güncellenmiş Jones kriterleri (1992)
İlk atak: 2 majör ya da 1 majör ve 2 minör bulgu ile birlikte streptokok kanıtının varlığı
Kore ve sinsi kardit varsa diğer kriterler veya streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz
Tekrarlayan atak: 1 majör veya birkaç minör kriterle streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı
WHO kriterleri (2002-2003)
İlk atak ARA, kore ve sinsi karditte güncellenmiş Jones kriterlerindeki gibidir
Tekrarlayan ataklar: Hasta daha önce RKH tanısı almamışsa ilk atak gibi kabul edilir
Tanı almış RKH varsa 2 minör kriter ile birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekir
Geçirilmiş kızıl hastalığı öyküsü streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir

Okul çağı çocuklarında ARA sıklığı $\leq 2/100\ 000$, tüm yaşlarda romatizmal kalp hastalığı yaygınlığı $\leq 1/1\ 000$ olan topluluklar düşük riskli; diğerleri orta ve yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Güvenilir epidemiyolojik çalışmaların olmadığı toplumlarda ise orta ve yüksek riskli topluluklardaki tanı kriterlerinin uygulanması önerilmiştir. Romatizmal kalp hastalığı insidansı Sahra Çölü'nün güneyindeki Afrika'da 5.7/1000; Avustralya, Yeni Zelanda ve Pasifikler'deki yerlilerde 3.5/1000; Orta-Güney Asya'da 2.2/1000, gelişmiş ülkelerde 0.5/1000 altında bulunmaktadır (59). Türkiye'de yeni yapılan bölgesel bir çalışma bulunmamaktadır. Düşük sosyoekonomik grupta 1988 yılında yapılan bölgesel bir çalışmada 5.6/1000 bulunmuştur (24). Türkiye revize edilen 2015 Jones kriterlerine göre ARA ve RKH açısından en son yapılan bölgesel tarama sonuçlarına göre orta ve yüksek riskli topluluklar grubunda bulunmaktadır. Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubu topluluklarında ekokardiyografi ile saptanan subklinik kardit major bulgu, 38.5 derece ve üstü ateş minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Orta yüksek risk grubu topluluklarında ise subklinik kardite ek olarak gezici artrit yanı sıra, aseptik monoartrit ve poliartralji major bulgu, monoartralji ise minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Bir önceki Jones ölçütlerinde olduğu gibi, yeni Jones ölçütlerinde de eklem bulguları major bulgu olarak kullanıldığında minor bulgu olarak kullanılmamaktadır. Benzer şekilde kardit geçirenlerde elektrokardiyogramda (EKG) PR uzaması minör bulgu olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak başka bir hastalık düşünülmeyen hastalarda olası ARA olarak değerlendirilip 12 ay benzatin penisilin profilaksisi başlanması, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilip profilaksinin devamı veya kesimi konusunda karar verilmesi önerilmiştir.

Jones kriterlerine bakılmaksızın şu üç durumda ARA tanısı konulabilir:

-Korenin tek başına ARA'nın major bulgusu olduğunda,

-ARA başladıktan aylar sonra ilk kez kardit ile başvuranlarda,

-Orta ve yüksek riskli topluluklarda ARA'nın yinelediği durumlarda tek başına ARA tanısı konulabilir (25).

2.6.1. Major Bulgular

Artrit: ARA'da görülen en sık bulgudur. Ancak birçok hastalıkta bulgu olabildiği için en az özgün olanıdır. Genellikle 5 yaşın üstündeki çocuklarda daha sık görülür. Daha çok büyük eklemleri tutmakta ve en sık diz, dirsek, el ve ayak bileği eklemlerini tutar. Kalça ve omuz eklemi ise nadir olarak tutulur. Artrit gezici, asimetrik ve non-süpüratif özellikte olup her eklemden 2 haftadan kısa sürede geçer. Tedavi edilmesen bile ARA'da görülen gezici artrit genellikle birkaç gün veya haftada (en fazla 4 hafta) kendiliğinden sekel bırakmadan düzelir. ARA'da artrit bulguları uygun doz salisilatlarla çok iyi cevap vermektedir. Uygun doz tedaviye rağmen 48 saate kadar düzelmeyen hastalarda diğer tanıları göz önünde bulundurulmalıdır. Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubunda sadece gezici poliartrit major bulgu iken, orta ve yüksek risk topluluklarında gezici poliartrit, aseptik monoartrit veya poliartralji major bulgu olarak kabul edilmiştir (10). Aseptik monoartrit veya poliartralji major bulgu olarak kullanılan hastalarda ayırıcı tanıları ekarte etmek çok önemlidir. Zira artrit bulguları ile gelen çoğu hastada ateş ve ESH yüksekliği de eşlik etmektedir. Bu hastalarda mutlaka geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu bulgusu aranmalıdır. Ancak özellikle yüksek riskli topluluklarda sık streptokok enfeksiyonu nedeniyle ASO yüksek olabileceği, pozitif boğaz kültüründe taşıyıcılık olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda ASO titresine bakılması gerektiği önerilmektedir. ASO genellikle enfeksiyondan 2-4 haftada en yüksek seviyeye ulaşır bazen 1 yıla kadar yüksek titrede seyrebilmektedir. ARA tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda ASO yüksekliğinin tanıda bir önemi yoktur. Ancak düşük saptanması ARA tanısını dışlamak açısından önemlidir. ARA düşünülen hastalarda (Kore hariç) ASO seviyesi düşük saptanmışsa 1-2 hafta sonra tekrarlanmalı ve yüksek veya yükseliyor olması tanı açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir.

Poststreptokoksal reaktif artrit (PSRA) benzer klinik tablo ile gelebilir ve ARA ile karıştırılabilir. Artrit poststreptokoksal reaktif artritte gezici olmayan tarzda, daha çok küçük eklemleri tutar, daha uzun süre eklem bulguları olur ve salisilatlarla yanıtı azdır (60). Ayrıca AHA tarafından 2012'de PSRA düşünülen hastaların kalp tutulumu yoksa sekonder profilaksi başlanıp en az bir yıl takibi, bir yıl sonrasında kalp tutulumuna göre profilaksinin devamı veya kesilmesi gerektiğini önermiştir (18, 61).

ARA artrit bulguları olan hastalarda ayırıcı tanıda juvenil idiyopatik artrit, septik artrit, Henoch-Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, lösemiler ve lenfomalar, reaktif artropati ve artrit, Ailevi Akdeniz Ateşi akılda tutulmalıdır.

Kardit: Artritten sonra en sık görülen ve hastalığın prognozunu belirleyen en önemli major bulgudur. Artritin aksine küçük yaşlarda daha sık görülür. Akut dönemde kalp yetmezliği ve kronik dönemde kapak hasarı nedeniyle ARA'nın en ciddi major bulgusudur. En sık endokardı tutar. Yaklaşık %10 civarında miyokardit ve perikardit görülebilir. En sık mitral kapak tutulumu olur ve akut dönemde kapak yetmezliği saptanır. İkinci sıklıkta aort kapak tutulumu gözlenir ve genellikle mitral kapak tutulumu ile beraberdir. Nadir olarak izole aort kapak tutulumu olur. Pulmoner ve triküspit kapak tutulumu nadirdir.

Klinikte üfürüm ve kalp yetmezliği bulguları ile başvurabilir veya EKO sırasında random saptanabilir. Subklinik kardit ile ilgili çalışmaların incelendiği bir metaanalizde ARA'lı hastalarda %0-53, ortalama %16.8 oranında subklinik kardit saptandığı bildirilmiştir (8). ARA öyküsü ile gelen ve ilk bakılan ekokardiyografide normal saptanan hastalar 1-2 hafta sonrasında kontrol EKO bakılması gerekir. Çünkü kardit bulgusu genellikle ARA başladıktan 1-2 hafta sonrasında gelişir. Kardit bulgusu klinikte hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta incelenir. Hafif derece karditte; kalp yetersizliği bulguları olmaksızın, hafif mitral ve/veya aort kapak yetersizliği saptanması gerekir. Orta derece karditte; EKO'da kalp boşluklarında genişleme veya orta derecede kapak lezyonu saptanması gerekir. Ağır derece karditte ise; daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirilmiş olma veya klinik olarak ağır kapak yetersizliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği) veya çekilen EKO'da ağır kapak lezyonu bulguları saptanması gerekir (62).

ARA'lı hastalarda uykuda ve ateşten bağımsız dinlemekle saptanan sinüs taşikardisi miyokarditin varlığını gösteren erken ve önemli bir bulgudur (63). Bunun dışında kalbin ileti sisteminde bozukluk, kalp yetmezliği bulguları ve kardiyomegali ile başvurabilir. Viral miyokarditte gözlenen hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu romatizmal karditte görülmez (64, 36). 1. derece atrioventriküler (AV) blok klinik

olarak kardit saptanmayanlarda minor kriter olarak kabul edilip en sık görülen disritmidir. 2. ve 3. derece AV bloklar nadir olarak görülür (65, 66).

Akut romatizmal karditte endokardit ilerleyici ve kalıcı kapak lezyonu ile karakterize kronik romatizmal kalp hastalığına yol açar. İnflamasyon süresince kalbin iletim sistemi etkilenebilir. EKG belirteci olan P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonu miyokardial uyarılabilirlik ve iletim süresini değerlendirmek için kullanılmaktadır. P dalgası atriyumların depolarizasyonunu gösterir. P dalga dispersiyonunda uzama sinüs uyarılarının atriyum içinde kesintiye uğradığını, homojen olarak dağılmadığını gösterir (67). QT intervali ventriküler repolarizasyon homojenitesini yansıtır. Gecikmiş kalp repolarizasyonu QT dispersiyonunda uzamaya yol açar (68).

Sydenham koresi: Sydenham koresi ARA'lı hastalarda %10–15 oranında görülür ve ergen kızlarda daha sıktır(27). Bazal ganglionların, özellikle de kaudat çekirdeğin enflamasyonu nedeniyle meydana geldiği varsayılmaktadır.

ARA'da yaklaşık üç haftalık latent periyodun aksine Sydenham koresinde, belirtiler üç ay veya daha uzun sürede meydana gelir. Klinik olarak gövde ve özellikle üst ekstremitelerde genellikle tek taraflı, istemsiz, hızlı, düzensiz, amaçsız ve sürekli koreatetoid hareketler ve kaslarda koordinasyon bozukluğu ile karakterizedir (2, 28). Bu istemsiz hareketlerin uyku esnasında kaybolması ve stres altında artması tipiktir. Tüm kaslar etkilenir, ancak belirtiler yüz kasları ve ekstremitelerde daha belirgindir. Ayrıca dilde kasılmalar görülebilir. Duygusal dengesizlik karakteristiktir, kolayca ağlayıp uygunsuz davranışlar sergileyebilir. Okul başarısında azalma ve iş hayatında sakarlıklar ve iş gücü kaybına neden olabilir. Ayrıca bu tür klinik bulgular ile gelen hastalar davranış bozukluğu gibi yanlış tanımlarla takip edilebilir.

Sydenham koresi, kendini sınırlayan bir tablodur ve klinik bulgular genellikle 2–3 haftada kendi kendine düzelir. Ancak ağır vakalarda klinik bulgular birkaç ay, nadiren de iki yıla kadar saptanabilir. Düzeltilen bulguların tekrarlaması da ara sıra görülebilir. ARA'nın aksine latent periyodun uzun olması ve CRP, ESH ve ASO yüksekliği saptanamamasına sebep olabilir. Bu nedenle tek başına major bulgu olarak kabul edilir (29, 4, 64).

Sydenham koresi hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında RKH geliştiği saptanmıştır. Bunun nedeninin kore ile birlikte sessiz kardit olgularının fazla olmasıdır (4, 28, 43, 69). Bu nedenle sydenham koresi tanısı alan hastaların kardiyak açıdan takip edilmesi gerekir. Ayrıca kore geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluğun daha sık gözlemlendiği saptanmıştır (70, 71).

Eritema marginatum: Hastaların %5'inde görülür. Son Jones ölçütlerinde eritema marginatum ile ilgili değişiklik yapılmamıştır (6). Eritema marginatum genellikle gövdede, kolların ve bacakların iç yüzünde görülen, yüzde görülmeyen; ağrısız ve kaşıntısız, ortadan itibaren solan, kenarları dantel veya düzensiz haritavari, eritem şeklindedir. Eritem artrit bulgusu gibi gezici tarzda, yaklaşık 2-2.5 cm boyutundadır ve karditli hastalarda daha sık görülmektedir (29). Isı ve basınç uygulanan bölgelerde yeni lezyonlar ortaya çıkabilir. ARA'nın majör bulgusu olmasına rağmen akut glomerülonefrit ve ilaca bağlı döküntü gibi durumlarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz (72).

Deri altı nodülleri: Hastaların %5'inden azında görülür, RKH'lı hastalar dışında daha da nadirdir (73). Genellikle dirsek, diz, bilek, oksiput, vertebraların spinöz çıkıntıları gibi tendonların ekstensör yüzeylerinde ve kemik çıkıntılarında yakın bölgelerde saptanırlar. Yaklaşık 0.5-2 cm çapında, sert, ağrısız ve hareketli nodüllerdir. Akut romatizmal ateşin majör bulgusu olmasına rağmen bazı romatizmal hastalıklarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz (72).

2.6.2. Minor Bulgular

Artralji ve ateş ARA'nın nonspesifik klinik bulgularıdır. Akut romatizmal ateşte sık görülmekle birlikte birçok başka hastalıkta da görülebilir. Poliartralji orta yüksek risk topluluklarda major kriter olarak kabul edilir. Bu bulgular ancak Jones kriterlerinden bir majör kriter varlığında tanı amaçlı kullanılabilir. Tek başlarına çok anlamlı değildir (67).

Ateş: Vücut sıcaklığı 37.8–40 °C arasında değişir, karakteristik özelliği yoktur. Erken dönemde görülür ve 1 hafta sürer, genellikle 1-2 haftada geçmektedir (3, 73). Bir önceki Jones kriterlerinde 39°C ve üzeri ateş minör bulgu olarak kabul edilirken, son

yayınlanan Jones kriterlerinde düşük riskli topluluklarda ateşin 38.5°C ve üzerinde, orta ve yüksek riskli topluluklarda 38°C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir.

Artralji: Eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmadan sadece ağrı hissedilmesidir. Artritli hastalarda minör kriter olarak kabul edilmez (3, 73). Bunun yanı sıra artrit bulgusu olmadan ve poliartralji şeklinde görülmesi orta yüksek risk gruplarında major kriter olarak kabul edilmektedir.

PR süresinin uzaması: Birinci derece AV blok nedeniyle görülmektedir. Yaşa ve kalp hızına bağlı olarak PR süresi değişmektedir, bu nedenle dikkatle değerlendirilmelidir. Kardit olan vakalarda minör kriter olarak kabul edilmez. Nonspesifik bir bulgudur ve bazı enfeksiyon hastalıklarında da PR süresi uzayabilir (73).

Akut enfeksiyonu gösteren laboratuvar bulguları: ESH ve C-reaktif protein (CRP) kullanılır. Düşük riskli topluluklarda ESH 60 mm/saat üzerinde olması, orta ve yüksek riskli topluluklarda 30 mm/saat üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir.

Hem düşük riskli hem de yüksek riskli topluluklarda CRP'nin 3 mg/dL üzerinde ya da çalışıldığı laboratuvarın üst sınırının üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir.

2.6.3. Destekleyici Bulgular

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlayan veriler, destekleyici bulguları oluşturur. Bunlardan en az bir tanesi ARA tanısı için gerekmektedir. Boğaz kültüründe GAS'ların üretilmesi ve antistreptokokkal antikor pozitifliği güncellenmiş Jones kriterlerine göre geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir (74).

Boğaz kültüründe streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması altın standarttır. Ancak hastalığın uzun latent dönemi nedeniyle mikroorganizmanın boğaz kültüründe üretilmesi üçte bir orandadır.

ASO antistreptokokkal antikorlar arasında ilk bulunan en sık kullanılan ve standardize edilen testtir. Bunun dışında anti-DNAz B, antistreptokinaz ve

antihiyaluronidaz testleri de geçirilmiş streptokokkal kanıt olarak kullanılabilir. Streptokok antijenlerinin aglütinasyon testi olan Streptozim testi de kullanılmıştır. ARA'lı vakalarda ASO %80–85 oranında yüksek bulunur. Bu hastalarda üç antikordan en az birinin yüksek bulunma oranı ise %95-100'dür (27). Bu testler ARA için tanısall değildir, ancak ARA tanısı için gerekli klinik kriterlere ek olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekmektedir.

2.6.4. Tanı

ARA tanısı için kesin bir laboratuvar testi yoktur. T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında önerilen ve çeşitli yıllarda güncellenen minör ve majör kriterlere, 1992 ve 2003 yıllarında AHA ve WHO tarafından son şekil verilmiştir (4,74). İlk ARA atağı sırasında Jones ve WHO kriterleri arasında fark yoktur. Ancak tekrarlayan ataklarda Jones kriterlerine göre bir majör kriter tanı için gerekli iken WHO kriterlerine göre bir minör kriter tanı için yeterlidir.

Laboratuvar şartlarının yetersiz olduğu endemik bölgelerde WHO kriterlerine göre geçirilmiş kızıl öyküsü de geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun kanıtı olarak kabul edilmektedir(4,74). Düşük risk topluluklarda yanlış pozitif ARA tanısı konmasını ve gereksiz profilaksiyi önlemek için AHA Jones kriterlerinde spesifiteyi artırmaya ve sensiviteyi azaltmaya yönelik değişiklikler yapmıştır. Orta ve yüksek risk topluluklarda ise WHO kriterleri sensivitenin artmasını sağlar (75, 76).

Mevcut kriterler tam anlamıyla değerlendirilse bile ARA tanısı konulma oranı %78-87 olup, geri kalan hastaların tanı almayabileceği bildirilmiştir (77). ARA tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ve ayırıcı tanı yapıldıktan sonra başka bir tanı düşünülmeyen şüpheli vakalar ARA olarak takip edilmesi önerilmektedir (78).

Yeni tanı akut romatizmal ateş tanısı için iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin bulunmasına ek olarak geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı varlığı gerekmektedir.

2.6.5. Ayırıcı Tanı

ARA birden fazla organ ve dokuyu tutabilen bir hastalıktır. Bu nedenle ARA tanısı konulurken ayırıcı tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda önemli olan hastalıklar Tablo 3 ve Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 3. Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar.

Enfeksiyöz artrit	Postenfeksiyöz veya reaktif artrit
Septik artrit	Enterik enfeksiyon
Enfektif endokardit	Akut romatizmal ateş
Lyme hastalığı	Poststreptokoksik reaktif artrit
Mikobakteriyel ve fungal artritler	Ürogenital enfeksiyon (Reiter sendromu)
Viral artrit	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Romatoid artrit ve Still hastalığı	Diğer hastalıklar
	Ailevi Akdeniz ateşi
Sistemik romatizmal hastalıklar	Kanserler
Sistemik vaskulit	Behçet hastalığı
Sistemik lupus eritematozus	Henoch Schönlein purpurası
	Kawasaki hastalığı
Sistemik lupus eritematozus	Eritema nodozum
Gut ve psödogut	Eritema multiforme
	Piyoderma gangrenozum
	Püstüler psöriazis
	Dermatomyozit
	Sarkoidoz

Tablo 4. Kore ayırıcı tanısı.

Atipik nöbetler	Kallojen vasküler hastalıklar
Ailesel kore	Sistemik lupus eritematozus
İlaç zehirlenmeleri	Poliarteritis nodoza
Serebrovasküler olaylar	Lyme hastalığı
Wilson hastalığı	Hipoparatiroidi
Sydenham koresi	Hipertiroidi
	Hormon ilişkili kore

2.7. Tedavi

ARA'nın spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide temel amaç streptokok enfeksiyon tedavisi, şikayetleri düzeltmek ve kalp hasarını önlemek veya azaltmaktır.

2.7.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi

Antibiyotik tedavisi birincil ve ikincil koruma amacıyla uygulanır. Birincil korumanın amacı streptokoklara bağı enfeksiyonu tedavi etmektir. Ancak boğaz kültürü alındıktan sonra tedaviye başlanması önerilmektedir. Ancak AGBHS farengiti olguların üçte ikisinden fazlasında subklinikdir ve bu nedenle bu hastalara etkili birincil koruma yapılamamaktadır. Kardiyak tutulumu olan hastalarda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu saptanmıştır. Bu risk ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda en yüksek olup zamanla azalmaktadır. Tekrarlayan ARA atakları daha ağır RKH gelişme riskini doğurabilir. İkincil korumada amaç streptokokların yeniden kolonize olmasını ve böylece ARA'nın tekrarlamasını önlemektir (79, 80).

İkincil koruma RKH olanlarda hayat boyu, karditi düzelen ARA'lı hastalarda 25 yaşına veya son ataktan 10 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) ve kardit geçirmeyen diğer olgularda 21 yaşına veya son ataktan 5 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) yapılmalıdır (81). Kapak replasmanı yapılan RKH'lı hastalarda, tekrarlayan ataklarla gelişebilecek diğer kapak hasarlarını engelleyebilmek için ikincil korumaya devam edilmelidir (79, 80).

Özellikle ARA'nın sık görüldüğü orta yüksek risk topluluklarda GAS enfeksiyonundan korumada en etkili yöntem streptokok aşısı olabilir. Bu durum temel (primordial) koruma olarak da bilinmektedir. İnsanlarda uygulanabilecek bir streptokok aşısı henüz yoktur. Farelerde yapılan bir çalışmada, streptokok yüzey protein C5a peptidazın verilmesi ile AGBHS kolonizasyonunun önüne geçildiği saptanmıştır (81). Streptokokların 80'den fazla serotipi olduğu ve her bir suşun farklı immünolojik yanıtı yol açtığı düşünüldüğünde, çok sayıda antijenik epitopun bir aşıda toplanması riskli olabilir (82). Ancak multivalan, güvenilir ve mümkünse mukozal uygulanabilen streptokok aşısı için çalışmalar devam etmektedir.

2.7.2. Endokardit Profilaksisi

Endokardit RKH'lı hastaların önemli komplikasyonlarından biridir. Endokardit profilaksisi diğer kapak hastalarına benzer şekilde RKH'lı olgulara da verilmesi

gerekmektedir. Ancak bu hastalara endikasyon olduğunda klindamisin, klaritromisin veya azitromisin endokardit profilaksisi için verilmelidir.

2.7.3. Antienflamatuvar Tedavi

En sık kullanılan antienflamatuvar ilaçlar salisilatlar ve kortikosteroidler olup temel amaç semptomatik tedavidir. Salisilat kan seviyesi 20–30 mg/dl olacak şekilde verilmelidir (83). Artrit bulguları 12–24 saat içinde dramatik olarak düzelir. Salisilat 80–100 mg/kg/gün (en fazla 4 gr/gün) dört doza bölünmüş olarak başlanır. Doz 2–3 hafta sonra 60– 70 mg/kg/gün dozuna düşürülür ve tedavinin 3–6 haftada kesilmesi önerilir (73). Ancak yüksek doz salisilat tedavisi sonrası ciddi komplikasyonlar gelişirse ilacın 1-2 gün kesilip daha sonra düşük dozda yeniden başlanır (83).

Kardit saptanan tüm hastalarda klinik tecrübelerle dayanılarak tercihen steroid başlanması önerilmektedir (84). Akut dönemde bu ilaçların kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltır, ancak kapak hastalığı gibi komplikasyonların gelişmesini önlediği gösterilememiştir (85). Prednizon 2 mg/kg/ gün dozunda başlanır (maksimum 60 mg/kg/gün), yaklaşık 2 hafta bu dozda kullanılır, sonrasında haftalık %20-25 oranında azaltılarak kesilir. Steroid dozu azaltılırken tedavinin son haftasında, steroid kesilmesine bağlı ortaya çıkabilecek klinik reboundu önlemek için tedaviye yukarıda verilen dozlarda salisilat eklenir (73). Tedavinin süresi hakkında net bir konsensus bulunmamaktadır. 4-6 haftada sonlandıranlar olduğu gibi, akut enflamasyonun düzeldiğini gösteren parametreler (ESH ve/veya CRP) normale dönünceye kadar devam edenler de vardır. (3). Kalp yetersizliği olan orta ağır karditli olgularda su ve tuz kısıtlaması, digoksin, diüretikler ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de tedaviye eklenebilir (83). İntravenöz gamaglobülin ve pentoksifilin faydalı bulunmamıştır.

Antienflamatuvar salisilat ve steroid tedavilerinin ARA prognozunu değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır (16). Bu tedavilerin kalp hastalığı insidansını değiştirmedeği öne sürülse de özellikle steroid tedavisinin hastalığın seyrinde daha hızlı düzelmeye sağlayarak cerrahi tedavi gereken olgu sayısını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (85).

2.7.4. Sydenham Kore Tedavisi

Öncelikli olarak streptokok enfeksiyonu varsa tedavi etmektir. Genellikle farmakolojik tedavi gerektirmez. Belirtileri ağır olan olgularda fenobarbital, haloperidol, valproik asit, steroidler, plazma değişimi ve intravenöz immün globulin kullanılabilir. Bunların içinde en etkili ilaç haloperidoldur. Haloperidol tedavisi alan hastalarda ekstrapiramidal yan etki açısından takip edilmelidir. Haloperidol tedavisine 0.5 mg/gün dozunda başlanır, klinik yanıtı göre doz ayarlanır. Ağır olgularda 5 mg/gün dozuna çıkılabilir (85).

2.7.5. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

ARA tanısı konulan her hastada yatak istirahatı zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit riski açısından yakından takip edilmelidir (82, 85).

Kardit bulgusu olan her hastada, en az dört hafta yatak istirahatı gerekir (3, 16). Eğer kalp yetersizliği bulguları varsa bu bulgular düzeline kadar istirahat zorunludur, sonraki dört haftada da aşırı aktivite kısıtlanmalıdır.

2.7.6. Cerrahi Tedavi

Akut atak esnasında tercih edilmez. Kardite bağlı ağır kalp yetersizliği olan tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, nadir de olsa valvuloplasti veya kapak replasmanı hayat kurtarıcı olabilir (16).

2.8. Prognoz

Prognozu belirleyen en önemli faktör kalıcı kapak hasarıdır. Hafif derecede kapak hasarı olan hastalarda ilerleyen zamanlarda hasarın gerileme ihtimali yüksektir (86, 87). Başlangıçta kardit bulgusu olmayan hastaların prognozu çok iyidir ve sekel bırakması beklenmez (86). EKO'da posterior kapakçıkta prolapsus tespit edilmesi kötü prognoz bulgularından bir tanesidir (88). Tedaviye uymayan hastalarda ilerleyen zamanlarda ağır RKH tablosu gelişebilir. Kapak replasmanı yapılan hastalarda

tromboembolik olaylar, endokardit gibi komplikasyonlar gelişebileceği için ikincil koruma tedavi almaları oldukça önemlidir (89). Sonuç olarak ARA'nın komplikasyonlarından korunmak için ikincil tedavinin çok önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

2.9. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kalp hastalıklarının tanı ve izleminde önemli rol oynayan, güvenilir, tekrarlanabilir ve pahalı olmayan, noninvazif bir tekniktir. Ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup; kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler vermektedir (90). Transduserin içindeki “piezoelektrik” kristaller elektrik uyarısını mekanik uyarıya (ses dalgası) çevirir, dokulara iletilen ses dalgalarından yansıyanlar toplanır, yeniden elektrik uyarısına çevrilerek ekranda görüntü oluşturulur (91).

2.9.1. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

2.9.1.1. M-Mode Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin gelişiminin ilk evresi M-Mode ekokardiyografidir. Kardiyak kontraksiyonda yayılan dalgaların dikey eksendeki hareketlerinin kaydedilmesi “M-mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal (X) eksen zamanı, vertikal (Y) eksen dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metotla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir. Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde kalp kapak yapıları ve perikardiyal sıvı ölçümünde kullanılmaktadır. Sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde kullanılan standart bir yöntemdir (92).

Mitral annuler düzlem sistolik hareket (MAPSE), M mod ekokardiyografi ile elde edilen sol ventrikül longitudinal fonksiyonunu değerlendiren bir belirteçtir (93, 94). MAPSE sol ventrikülün diğer belirteçleri ile koreledir ve rahatlıkla ölçülebilir.

MAPSE'nin erken dönem sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu göstermede konvansiyonel EKO ölçümlerinden daha sensitif olduğu gösterilmiştir (95,

96). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda MAPSE azalır. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde MAPSE'nin majör kardiyak olaylar ve mortalite için prognostik bir ölçüm olduğu bilinmektedir (97, 98, 99).

2.9.1.2. İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan, 'İki boyutlu ekokardiyografi' denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde oldukça faydalıdır (91).

2.9.1.3. Doppler Ekokardiyografi

Doppler etkisi Avusturya'lı fizikçi Christian Doppler tarafından 1842 yılında tariflenmiştir (93). Belli hızda, kısa aralıklarla "Pulsed-Doppler" veya devamlı "Continuous-Doppler" ile gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geri yansımakta ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı tespit edilebilmektedir. Pulsed-Doppler tekniğinde tek bir ultrason kristali ses dalgalarını gönderir ve geri alır. M-mode ve 2-D ile çalışabilmesi, noktasal bir bölgeden Doppler sinyali alınmasını sağlaması avantaj iken, velosite ölçümünün sınırlı olması dezavantaj olarak görülmektedir. Pulsed- Doppler sistemi yüksek frekanslı Doppler dalgalarını saptamada yetersiz olabilir.

"Continuous-Doppler" modunda transduser iki kristalle çalışır. Birisi devamlı dalga gönderirken diğeri ise, yansıyan dalgaları alır ve maksimal Doppler değişimi Nyquist limiti ile sınırlı değildir. Bu nedenle "Continuous-Doppler" en yüksek velositeleri bile kayıt etmede kullanılabilir (90).

Renkli Doppler görüntüleme bir pulsed-Doppler fonksiyonudur. Bu yüzden yüksek velositeleri görüntülemesi sınırlıdır. Transdusere yaklaşan akım kırmızı, uzaklaşan akım ise mavi olarak boyanır (100). Kan akımının renklenmesinden

yararlanılarak küçük vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri (jet akım, regürjitan akım, şant akımları vb.) kolayca ayırt edilebilir.

Kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni hakkında bilgi veren bu yöntem, kardiyolojide yaygın olarak kullanılan, kalbin hemodinamisi hakkında çok değerli bilgiler vererek büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur (101).

Bir kalp siklusu genel olarak ventrikül sistolü (izovolemik kontraksiyon fazı, ejeksiyon fazı) ve diyastolü (izovolemik relaksasyon fazı, hızlı doluş fazı, diyastaz fazı, atriyum sistolü) olarak iki fazı içerir.

a) Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

İzovolemik kontraksiyon fazı: Ventrikül sistolünün başlaması ile birlikte her iki ventrikül içindeki basınç hızla yükselmeye başlar. Sol ventrikül içi basınç sol atriyum içi basınçtan ve sağ ventrikül içi basınç sağ atriyum içi basınçtan yüksek düzeye geldiği anda her iki taraftaki atriyoventriküler (A-V) kapaklar kapanır. Bundan sonra her iki ventrikülde basınç hızla yükselmeye devam eder. Sol ventrikül içi basınç aort basıncından, sağ ventrikül içi basınç pulmoner arter basıncından yüksek düzeye çıktığında aort ve pulmoner kapaklar açılır. Ventrikül sistolünün başlangıcından aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süreye izovolemik kontraksiyon fazı adı verilir (90, 102).

İzovolemik kontraksiyon zamanı (İVCT): EKG'deki Q dalgasından doku Doppler görüntülemesindeki S dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Ventriküllerden vücuda pompalanan kanın diyastol sonunda ventriküllerde bulunan toplam kan miktarına oranlaması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal alt sınır EF değeri %56 (90, 102).

Fraksiyonel kısalma (FS): Ventriküllerin diyastol sonu çapından sistol sonu çapının çıkarılıp, bulunan değer in diyastol sonu çapına oranlanması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal alt sınır FS değeri %28'dir (90, 102).

Ekokardiyografik incelemede Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir (90, 101).

b) Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

İzovolemik relaksasyon fazı: Semilunar kapakların kapanması ile mitral ve triküspid kapakların açılması arasında gerçekleşen süredir. Bu dönemlerde ventriküler basınç hızla düşer ve giderek negatif basınç oluşur. Atriyumların ve ventriküllerin basıncı eşitlendiğinde atriyoventriküler kapaklar açılır (90, 102).

Hızlı doluş fazı: Mitral ve triküspid akımların başlangıcından, sağ ve sol ventriküllerin doluş hızlarının plato yaptığı zamana kadar olan fazdır. Bu faz miyokardın viskoelastik özelliğine, ventriküllerin relaksasyonuna ve kompliyansına bağlıdır. Bu fazda ventriküllerde basınç artmaktadır. Bu basınç artışı ventrikül basınç eğrisinde E dalgası olarak gösterilir (90, 102).

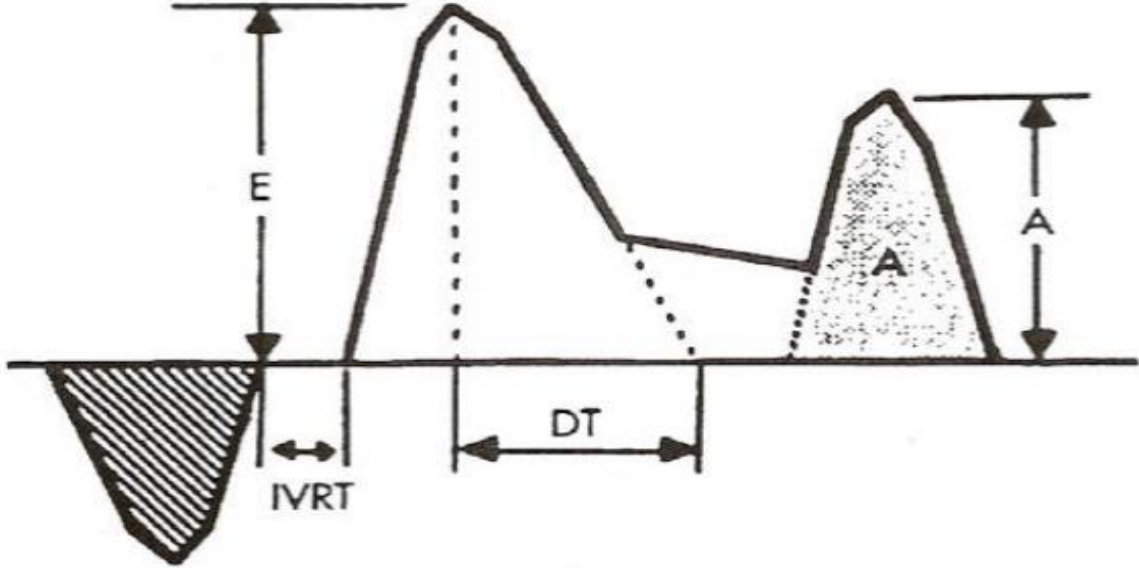
Diyastaz fazı (pasif doluş): Hızlı doluş fazının sonundan atriyumların kasılmasının başlangıcına kadar geçen süreyi içermektedir. Ventriküllerin basınç ve volümlerinde çok az değişiklik olduğu bu fazda kalp hızı ve ventriküllerin esnekliği en önemli faktörlerdir (90).

Atriyum sistolü: Atriyumların sistolü ile kanın ventriküllere doluşudur. Atriyumların sistolü sırasında sol atriyum basıncı 6-7 mmHg'ye çıkmakta ve meydana gelen bu değişiklik atriyum basınç eğrisinde A dalgası ile gösterilmektedir (90, 102).

Diyastolik işlevler birçok kalp hastalığında sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar.

Ventriküllerin pulsed-Doppler ekokardiyografi ile diyastolik işlevlerini belirlemek için apikal dört boşluk konumunda, atriyoventriküler kapakların hemen üzerinde ve akıma paralel ölçüm yapılır. Bu şekilde elde edilen mitral ve triküspid akım traseleri atriyumlardan ventriküllere geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir (103,

104). Şekil 1’de transmitral olarak alınmış sol ventrikül akım parametreleri gösterilmiştir.



Şekil 1. Transmitral diyastolik akım parametreleri

E: Erken diyastolik akım

A: Geç diyastolik akım

İVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı (mitral kapağın açılıp erken doluşun başlamasına kadar geçen süre)

DT: Deselerasyon zamanı (Erken diyastolik akım velositesinin pik yaptığı nokta ile bu akımın sonlandığı nokta arasındaki süre). DT süresinin uzaması diyastolik disfonksiyonu göstermektedir.

Sağlıklı çocuklarda erken diyastolik akımın geç diyastolik akıma oranı $(E/A) > 1$ 'dir. Ventrikül kompliyansının bozulduğu durumlarda pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) uzar (101).

c) Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE)

Doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan yeni geliştirilmiş bir yöntemdir (91, 100). Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları (105) tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve arkadaşları (106) tarafından klinik kullanıma koyulmuştur. Bu teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir.

Doku Doppler görüntülemesi konvansiyonel Dopplerin modifiye şeklidir ve miyokard hızlarını analiz eder. Konvansiyonel Doppler tekniğinde kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntülemesi ile bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (102).

Doku Doppler görüntüleme ile miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve triküspit anulus hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi verir. Temelde aynı prensip olmasına rağmen DDE tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

d) Renkli Doku Doppler (RDD)

Bu teknik ile miyokardın hareket hızları renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu, hem de m-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı-sarı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi-yeşil renkle kodlanırlar, hareketsiz noktalar renklendirilmez. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (106).

e) Pulsed Dalga Doku Doppler (PDDD)

Örnek volüm, miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde örnek olarak alınan miyokard duvar segmentinin hareket yönüne göre pozitif ve negatif doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (100).

PDDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Hareketin yönü ile Doppler sinyalleri arasındaki açı diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi PDDD'de önemlidir. Fakat bu teknik açığa daha az bağımlıdır. PDDD ile incelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan

hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dört boşluk görüntülemeye, tüm sol ventrikül duvarlarının, mitral ve trikuspit anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (107).

Tipik PDDD kaydında, sistol sırasında ventrikül merkezine doğru yönelmiş bir sinyal vardır (S dalgası). Diyastolde ise ventrikül merkezinden uzaklaşan iki ayrı sinyal vardır (E dalgası ve A dalgası) (Şekil 2). Bunlardan E dalgası; erken diyastolde, atriyoventriküler kapakların açılması ile oluşan erken hızlı doluş fazında meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. İzovolemik relaksasyonu takiben başlar. Elektrokardiyografide T dalgasından sonra kaydedilir. PDDD'de ilk dominant negatif dalgadır. E dalgası sonrasında ventriküler dolumun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PDDD ile herhangi bir dalga elde edilemez. A dalgası ise geç diyastolde izlenir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem PDDD ile ikinci negatif dalga olarak görülür. A dalgası elektrokardiyografide P dalgasından sonra gelir.

Mitral akım E dalgası / E' mitral anulus velosite (E/E') oranı normalde <8 olmalıdır. E/E' oranı 8 ve 15 arasında ise diastolik disfonksiyondan şüphelenilmelidir. Oran 15 üzerinde ise diastolik disfonksiyonu gösterir (108).

İzovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT): EKG'deki Q dalgasından doku Doppler görüntülemesindeki S dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

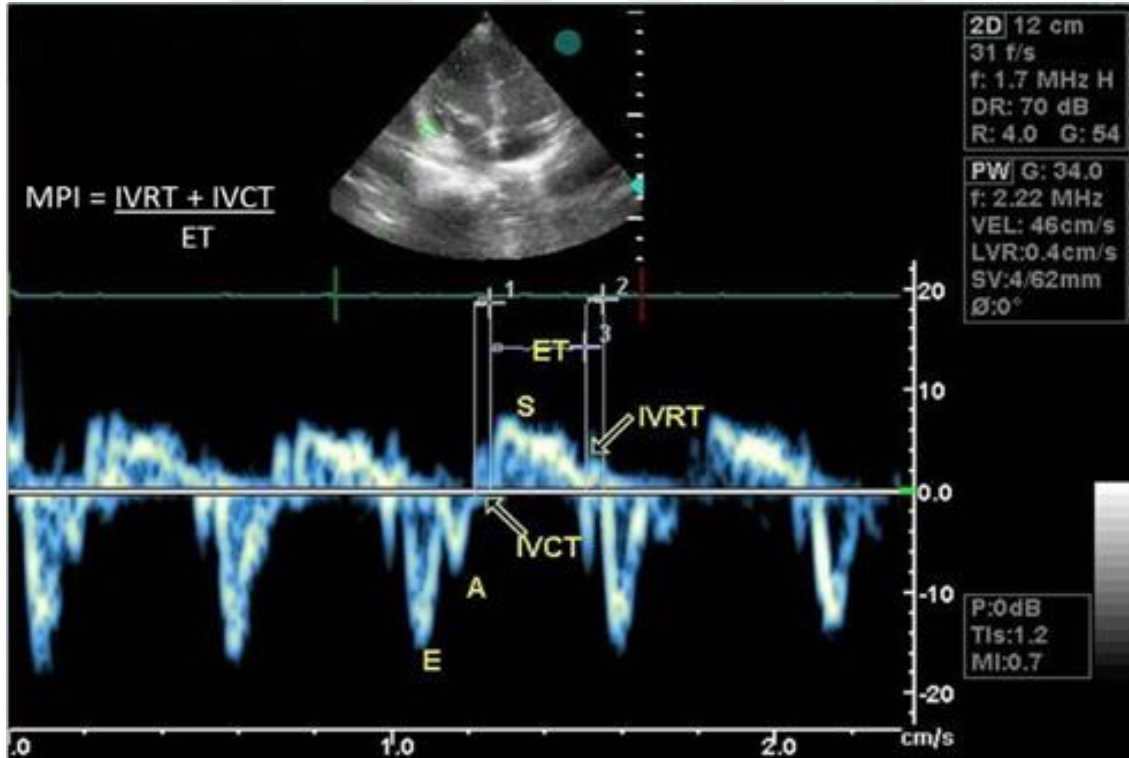
İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRT): Sistolik hareketin sonunda başlar ve erken diyastolik akım öncesinde sonlanır.

Miyokard performans indeksi (MPI= Tei İndeksi): Sistolik ve diyastolik zaman aralıkları kullanılarak global olarak ventrikül performansını değerlendirir. MPI izovolumik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır (109, 110, 111, 112).

Ejeksiyon zamanı (ET): Semilunar kapaktan geçen akım süresidir.

Sistolik fonksiyonlardaki bozulmalar; izovolemik kontraksiyon zamanında uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma oluşturur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin birlikte bozulması ise miyokard relaksasyonunda anormallik oluşturarak izovolemik relaksasyon süresini uzatır.

Çocuklarda MPI'nin normal değerleri sol ventrikül için 0.35 ± 0.03 , sağ ventrikül için 0.34 ± 0.06 olarak saptanmıştır. Miyokard performans indeksi; dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidoz, konjenital kalp hastalığı gibi birçok hastalıkta ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (107, 112).



Şekil 2. DDE'de saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü.

DDE, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılır (113).

DDE'nin geniş kullanım alanlarına rağmen bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlamaları; hedef miyokard segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması ise, kalbin apeksinin kısmen sabit olması nedeniyle yeteri kadar incelenememesidir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen DDE, geniş kullanım alanları olan bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi, bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur.

2.10. Arteriyel Sertlik

Arterlerin fonksiyonel ve yapısal sertleşmesi çok sayıda mekanizma ile gerçekleşir (114, 115). Artmış damar duvarı gerilimi fonksiyonel arteriyel sertliğe neden olur. Bu süreçte en önemli rolü endotel disfonksiyonu oynar. Endotelin görevi vasküler tonusu, hemostazı ve damar geçirgenliğini düzenlemektir. Bu fonksiyonların yerine getirilebilmesi için, endotel hücresi çok sayıda vazoaaktif madde üretir. Bu maddelerin içinde nitrik oksit (NO), aterosklerozun başlamasının ve progresyonunun engellenmesinde en önemli rolü oynamaktadır. Nitrik oksit kuvvetli bir vazodilatördür. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu, hücre adezyon kuvvet moleküllerinin nükleer transkripsiyonunu, trombosit agregasyonunu ve lökosit adhezyonunu inhibe etmektedir (116). Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin erken döneminde başlar ve nitrik oksitin biyolojik etkinliği bu dönemde azalmıştır. Nitrik oksit üretiminde dengesizlik ve artmış nitrik oksit inaktivasyonu söz konusudur. ADMA (asimetrik dimetilarginin) ve/veya Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin, nitrik oksit üretimini etkilediği öne sürülmüştür. Sigara kullanımı, dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, yaşlanma, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri eNOS inaktivasyonuna yol açmaktadır (117). Fonksiyonel damar sertleşmesi sürecinde endotelial disfonksiyona ek olarak, kan basıncı artışı, kalp hızında artış ve sempatik aktivasyon yer alır (118).

Damar sertliğinin mekanizması ve dağılımı arteriyel ağacın tüm segmentlerinde aynı değildir. Bunun nedeni arter duvarının longitudinal olarak farklı katmanlardan oluşmasıdır. Elastik arterlerin media tabakasında elastik lifler yoğun bulunurken, müküler arterlerde kollajen ve düz kas hücreleri baskın olarak bulunmaktadır (119). Elastik arterlerin media tabakasının iyi bilinen iki ayrı fonksiyonu vardır. İntermittan ventriküler ejeksiyon sonucu oluşan pulsatil basınca karşı bariyer oluşturur ve bu pulsatil akımı, sürekli akıma dönüştürerek dokuların oksijenlenmesini sağlar. Elastisite; diyastol sırasında organların kanlanma ihtiyacını karşılar, özellikle kardiyak ard yükü azaltarak, arteriyel duvarı ve mikrovasküler yapıyı kardiyak kontraksiyonlardan kaynaklanan mekanik stresten korur (120). Media tabakası düz kas hücresi ve ekstra sellüler matriksten (kollajen ve elastin) oluşur. Media tabakasının bu bileşenlerinde ve birbirleriyle etkileşimlerinde bozulma, yapısal arteriyel sertliğin major nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar için konvansiyonel risk faktörleri kollajenle elastin arasındaki dengenin bozulmasına, anormal kollajen sentezine ve azalmış elastin üretimine neden olur. Ek olarak glikoprotein ve proteoglikanların arter duvarında birikimi, kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması, elastin-düz kas hücre bağlantı sayısı gibi faktörler yapısal arteriyel sertliğe katkıda bulunur (114). Kardiyovasküler risk faktörlerinin yapısal arteriyel sertlik üzerine etkileri birbirlerinden farklıdır. Yaşlanma ve hipertansiyon elastik liflerin incelmeye, yıpranmasına ve fragmantasyonuna yol açar. Diyabette, ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikimine bağlı yapısal sertleşme olur. İnflamasyon; elastin ve kollajen degradasyonu artırır, proteoglikan bileşimini, hidrasyon durumunu değiştirir ve son olarak medial kalsifikasyona neden olur (121).

2.10.1. ARA ve Arteriyel Sertlik İlişkisi

Akut romatizmal ateş gelişmekte olan dünyada hem çocuk hem de erişkinlerde yaygın morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam ediyor. ARA ve RKH'nın kesin patogenezi henüz tanımlanmamıştır. AGBHS enfeksiyonu sırasında antijenik benzerlik nedeniyle otoimmüniteye bağlı geliştiği hipotezi öne sürülmüştür. Buna bağlı olarak valvülit gelişir ve romatizmal kalp hastalığına neden olur (122, 123). ARA'lı hastalarda erken dönemde inflamasyonun olduğu bilinmektedir. Kronik RKH hastalarında yüksek sensitif CRP düzeyleri tespit edilmiştir. Bu durum kronik dönemde persistan inflamasyonun varlığını işaret etmektedir. Kronik RKH hastalarında artmış hsCRP

düzeyleri inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir (122). Cerrahi eksizyon veya kapak replasmanı yapılan RKH hastalarında antikor seviyeleri önemli derecede azalırken, komissürotomi yapılan hastalarda antikor seviyelerinde düşüş saptanmamıştır. Valvüler hastalık şiddeti ve plazma antikor düzeyi arasında ilişki tespit edilmiştir (124). IL-8 inflamasyonun belirteçlerinden biridir. ARA'lı hastaların farklı dönemlerinde IL-7 seviyesi değişmemesine rağmen, ARA'lı hastaların erken döneminde IL-8'in arttığı gösterilmiştir (125). Oksidatif stres ve iflamasyon kronik RKH patogenezinde rol oynamaktadır (126). RKH'lı hastalarda devam eden iflamasyon, kapak tutulum derecesi ile korele bulunmuştur. Bu devam eden inflamasyon, çocukları erken ateroskleroz riski altında bırakabilir (127). Kronik inflamasyonun ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Enflamasyon, aterosklerozun başlamasında veya ilerlemesinde rol oynayabilir (128, 129). Mitral yetersizliği (MY) ve aort yetersizliği (AY) ARA'da sıklıkla ortaya çıkar. MY bağlı kompanzatuvar mekanizmalar yetersiz kaldığında sol ventrikül disfonksiyonu gelişir. AY'de sistolik kan basıncı (SBP) artarken, diastolik kan basıncı (DBP) azalır. Bu da nabız basıncının (PP) artmasına neden olur (130). AY'de artmış PP, bu hastalarda arteriyel sertliğe ve ateroskleroza neden olur (131, 132). Karotis intima media kalınlığı (CIMT), ateroskleroz için bir markır olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kullanımı gelecekteki klinik kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etme yeteneğine dayanmaktadır. Benzer şekilde, arteriyel sertliğin gelecekte kardiyovasküler olaylar ve aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir öngörüselle geçerliliği vardır (133). CIMT ve arteriyel sertlik farklı damar duvarı özelliklerini temsil eder ve her iki parametrenin kombine ölçümü optimum sonuçlar verir (134).

ARA'da artmış PP ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun yanı sıra devam eden inflamasyona bağlı olarak CIMT ve arteriyel sertliğin artabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle, bu çalışmada invazif olmayan yöntemler kullanarak CIMT ve karotid arter sertliğini araştırdık.

2.10.2. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi

Bölgesel ve lokal arteriyel sertlik arteriyel sistemin değişik bölgelerinde noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Bunun en büyük avantajı arteriyel duvar sertliğiyle ilişkili parametrelerin direkt olarak değerlendirilmesidir.

Arteriyel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap (veya alan) değişikliği yani arteriyel duvarların genişleyebilirliğidir. Stiffness (sertlik) ise; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimler olup kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteriyel stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

Kompliyans: Birim basınç değişimine karşın hacimde meydana gelen değişim (cm/mmHg veya cm²/mmHg). Kan damarlarının duvar bileşenleri; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar iç basıncı ve otheregülatuar mekanizmalar arteriyel kompliyansı oluşturmaktadır (135).

- Distensibility: Esneyebilme. Kompliyans ile aynı anlamda kullanılıyor. Arterin yapısında elastin oranı arttıkça esneklik artar ve nabız dalga hızı düşer.

- Katılık (Strain): Elastik bir maddenin kendisine uygulanan saptırma gücüne karşı olan direnci. Fizyolojik olarak kompliyansın tersidir. Arterin yapısında kollojen oranı arttıkça esneklik azalır nabız dalga hızı yükselir ve sertlik artar.

Karotik Arter Elastik Belirteçlerinin Hesaplanması:

Karotik arterin elastik özelliklerini gösteren 2 belirteç hesaplandı.

KAsÇ = karotik arter sistol çap.

KAdÇ = karotik arter diastol çap.

"Karotik distensibility" (cm².dyn⁻¹.10⁻³) = 2 × (KAsÇ-KAdÇ) / KAdÇ x NB formülü kullanılarak,

CAS (carotid arterial strain) (%) = (KAsÇ-KAdÇ) / KAdÇ formülü kullanılarak hesaplanmıştır (136-138).

Karotik arter strain, distensibility ve kompliyansa azalma karotik arter stiffness artışı lehine bulgudur.

2.11. Gelsolin

2.11.1. Aktin ve Gelsolin

Aktin, filamentler içindeki aktin monomerlerinin üyeleri ve miyozin ailesini de içeren geniş bir aktin bağlayan protein grubu ile işbirliği içinde hücre iskeletinin hareketinin oluşması gibi birçok temel hücresel süreçte merkezi bir rol üstlenir. Aktin aynı zamanda plazma membranına bağlanarak ve indirekt olarak integrinler gibi membran bağımlı adezyon proteinleri ile ekstraselüler matrikse bağlanarak hücrenin stabil yapısının oluşmasında rol oynar (139).

Aktin filamentinin fonksiyonu, aktin filamentlerinde çapraz bağlanma, koparma, kapaklanma ve çekirdeklenme gibi fonksiyonları gerçekleştirmelerine göre sınıflandırılan geniş bir grup aktin bağlayıcı proteinler ile kontrol edilir. Bu aktin bağlayıcı proteinlerin en fazla olanı aktin filamentlerinde koparma ve kapaklanma işlevini yapan Ca^{+2} bağımlı gelsolin adlı proteindir. Gelsolinin 30 yıl önce keşfedilmesinden bu yana pek çok araştırma gelsolinin aktin filamentleri üzerindeki yeniden şekillendirme rolü üzerinde odaklanmıştır (139).

2.11.2. Gelsolinin Yapısı ve Aktin Dinamiği ile İlişkisi

Gelsolin sağlıklı insanların plazmasında dolaşan Ca^{+2} bağımlı çok fonksiyonlu aktin düzenleyici bir proteindir (140).

Gelsolinin ikisi sitoplazmik, biri de sekretuar ekstraselüler plazma izoformu olarak üç izoformu vardır. Bunlar matur plazma (sekretuar) gelsolin (pGSN), sitoplazmik gelsolin (cGSN) ve üçüncüsü gelsolin-3 adıyla anılan nonsekretuar minör formdur (141).

Sitoplazmik gelsolin geniş bir doku grubunda eksprese edilmesine rağmen, gelsolin-3 beyindeki oligodendrositlerde, akciğerlerde, testiste daha yoğun olarak eksprese edilir ve aksonun etrafındaki myelinin yeniden şekillendirilmesinde rol oynar. pGSN kas hücrelerinde üretilir ve dolaşıma verilir (142, 143). cGSN hücre iskeletinin yapısını düzenler ve kapaklanma proteini olarak önemli bir rolü vardır. Bakteriyel liposakkaritlere ve adenosin tri fosfat'a (ATP) bağlanır ve antiinflamatuvar antibakteriyel özellikler gösterir (144). cGSN tüm doku ve hücrelerde eksprese edilmesine rağmen hücre diferansiasyonu, karsinogenez aşamasında ekspresyon düzeylerinde farklılıklar vardır (145, 146). İnsanlarda gelsolin normal düzeyleri yaklaşık 190-300 mg/L (ort:250mg/L) olmasına rağmen pGSN düzeylerinde farklı metodlarla çalışılmasına bağlı olarak bazı farklılıklar bildirilmiştir (147, 148, 149). Gelsolin 2. trimesterde amniyotik ve serebrospinal sıvıda bulunmaktadır (150, 151).

İntraselüler (sitoplazmik, cGSN) ve ekstraselüler (sekrete, pGSN) gelsolini kodlayan genler insanlarda 9., farelerde 2. kromozom üzerindedir (139). Gelsolin G1'den G6'ya kadar olan altı domainden meydana gelir. Her domain Ca^{+2} bağlayıcı bölge içerir (152). Gelsolinin aktin monomerleri ve filamentlerine bağlanması pH, fosfoinositid, lisofosfatidik asid (LPA) ve yüksek konsantrasyonda Ca^{+2} varlığında düzenlenir (153, 154). Gelsolinin aktin bağlayıcı bölgeleri G1 ve G4-G6 segmentleri ile F aktine en yüksek afinite ile bağlanan G2-3 segmentlerinde lokalizedir. Bu üç bağlanma bölgesi F aktinin kesilme ve çekirdeklenme işleminde önemli bir rol oynar (155-157). Gelsolinin plazma formu ekstraselüler aktin temizleme sisteminin iki proteininden birini oluşturur ve hücre hasarı ve ölümü sonrası dolaşıma geçen aktini depolimerize eder ve ayırır (158).

2.11.3. Gelsolin Süper Ailesi

Gelsolin ailesi proteinleri esas olarak aktin dinamiklerini düzenleyen gelsolin benzeri domainin çekirdek yapısından oluşur. Gelsolin gibi, gelsolin ailesinin CapG, flightless- 1, villin ve supervillin gibi bazı üyeleri de çok fonksiyonludur (139, 159).

2.11.4. Gelsolin Ekspresyonu ve Epigenetik Değişiklikler

Apoptozun düzenlenmesinde ve kanser riskinde gelsolinle ilgili doğal mutasyonlar tanımlanmamıştır. Fakat çeşitli veriler gelsolinin epigenetik düzenlenmesinin hastalıklara neden olduğunu göstermiştir. Epigenetik modülasyon belirli genlerin transkripsiyonel aktivasyonunun modifikasyonunu içerir örneğin DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu (HDAC) transkripsiyonel baskılanma ile ilgilidir (160, 161). Gelsolin ekspresyonu farklı tipte hücrelerde HDAC inhibitörleri, trichostatin A veya apicidin ile tedavi sonrası veya DNA metilasyonunun inhibisyonu sonrası artış gösterir. Büyüme inhibisyonu yapan ve apoptoz indükleyici aktivite gösteren ısı şok protein 90 ilişkili sinyal inhibitör ve radicicol ile de artış gösterir. Bu bilgiler epigenetik değişikliklerin gelsolin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir (162-167).

2.11.5. Gelsolin ve Apoptoz

Gelsolin patolojik koşulların durumuna, hücre tiplerine ve spesifik dokulara bağlı olarak apoptozu artırır veya inhibe eder (168, 169). Çoğu hücrede apoptoz boyunca gelsolin caspaz-3 tarafından parçalanır. Apoptoz sırasında caspaz-8 ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF)'de gelsolini parçalar. Gelsolinin N terminal parçası, Ca^{+2} kontrollü kesme aktivitesini, monomerik aktini bağlama kapasitesini ve aktin iskeletinin hızlı depolimerizasyonunu tetikleme özelliğini kaybeder. N-terminal gelsolin ekspresyonu apoptozu uyarır. Bunun aksine gelsolinin apoptozu inhibe ettiği de bildirilmiştir (170).

2.11.6. Gelsolin ve Sinyal İletimi

Gelsolin çeşitli sinyalleme işlemleri ve sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde görev alır (139). Kanser araştırmalarında gelsolin aracılı sinyal iletimi ile ilgili yeni yaklaşımlar keşfedilmiştir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2/epidermal büyüme faktörü reseptörü (erbB-2/EGFR) pozitif hastalarda kötü prognoz artmış motilite ve invaziflikten kaynaklanır (171, 172). erbB-2/EGFR, aktin iskeleti dinamiklerini düzenleyen gelsolin ekspresyonuna bağımlı motilite yolağını uyandıran molekülleri aktive eder (173). Gelsolin aktivasyonu ve erbB-2/EGFR arasındaki bu ilişki çeşitli hücre kültürleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (172, 174). Küçük

guanozin tri fosfataz (GTPaz)'lar olan ras ve rac aktivasyonu motilite olaylarını düzenlemede rol oynar (174). Gelsolin düzeyi Rac ekspresyonunu düzenler ve gelsolin, gelsolinin indüklediği hücre invazyonunda Ras-PI3K sinyal yolağının efektörüdür (175, 176). Gelsolin fosfolipaz C aktivitesini düzenleyerek lipid metabolizması ve lipid sinyal yolağında rol oynar (177).

2.11.7. Gelsolin ve Fagositoz

Fagositoz mikroorganizmaların ve hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılması için gerekli bir süreçtir. Fagositoz kompleman aracılı ve immunglobulin G (IgG) aracılı ve fibroblastlarda integrinler aracılığıyla olmak üzere üç tiptir (139). Gelsolin oluşmaya başlamış fagozomlar içinde fazlaca bulunur (178). Gelsolin Fc reseptörleri ve integrin aracılı fagositozda rol alır fakat kompleman aracılı fagositozda rolü yoktur (179-182).

2.11.8. Gelsolinin Çeşitli Hastalıklardaki Rolü ve Değişmiş Ekspresyonu

Sitoplazmik gelsolin ekspresyonunun idiyopatik interstisyel pnömoni, kardiyak hastalıklar, oksidatif stres ve yaşlanmış hücre ve dokularda arttığı gösterilmiştir. Çeşitli kanserlerde cGSN'in baskılandığı gözlenmiştir ve romatoid artritte gelsolinin iki izoformu sorumlu tutulmaktadır (139). Akut karaciğer yetmezliği, miyokard enfarktüsü, septik şok, kas nekrozu, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), deneysel akut akciğer hasarı ve allojenik kök hücre naklinden sonra dolaşımdaki gelsolinin azalmasıyla pGSN düzeylerinde belirgin bir baskılanma olur ve bu F aktinin temizlenmesiyle sonuçlanır (147, 148, 183-186). Fin tipi familial amiloidozda ve pediatrik multipl sklerozda ise pGSN düzeylerinde artış olmaktadır (149, 187). Gelsolinin değişen ekspresyonu çeşitli durumlarda koruyucu veya zararlı olabilir. Örneğin cGSN oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında fonksiyon gösteren yapıya sahiptir (188). Bu antioksidan özelliği sayesinde oksidatif strese cevap olarak gelsolin düzeylerindeki artma hücreleri ölümden kurtarır. Bunun tersi olarak da gelsolin düzeylerindeki artış myokard enfarktüsü ve kalp yetersizliği gibi durumlarda patolojik remodellingi tetikler ve ventilatörün indüklediği akciğer hasarı gibi durumlarda pulmoner enflamasyon gelişimini sağlar (139, 189, 190).

2.11.9. Gelsolin, Enfeksiyon, İnflamasyon ve Yaralanma

Zarfsız litik parvoviruslerle yapılan bir çalışmada gelsolinin, lizozomal ve geç endozomal veziküller vasıtasıyla, virusun nukleustan hücre periferine çıkmasını kolaylaştırdığı görülmüştür (191). Daha önce de bahsedildiği gibi cGSN Fc reseptörleriyle ve integrin aracılı fagositozda rol oynar. pGSN'in aktin temizleme fonksiyonu vardır. Plazma gelsolin enflamasyon ve enfeksiyon süresince hücrelerden salınan aktin filamentlerini koparır ve temizler (192, 193). Çeşitli organ yaralanmaları ve hastalıklar pGSN düzeylerinde uzun süreli azalmalara neden olur. Gelsolin düzeylerindeki bu azalmanın derecesi ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalma süresi ve hastanede yatış süresi ile ters orantılıdır (147, 148, 183). Gelsolinin enflamatuvar hastalıklardaki biyolojik rolünü anlamak amacıyla GSN-/- farelerde çalışmalar yapılmıştır. GSN-/- fareler enflamatuvar uyarılara daha yavaş cevap verir, intraperitoneal tiyoglukonat damlatıldığında bu farelerde erken akut fazda enflamatuvar yanıtın küntleştiği ve pulmoner damarlarda geçirgenlik artışının olduğu görülmüştür. Gelsolin -/- farelerde cGSN ve pGSN eksiktir ve bulgular pGSN'in iflamasyona karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (194,195). pGSN'in diğer temizleme rolü lipopolisakkarit (LPS) ve lipoteikoik asitleri (LTA) bağlaması ve inaktive etmesiyle olur. Bu moleküller Gr (-) ve Gr (+) bakterilerin hücre duvarında bulunur ve bunların gelsoline bağlanma yeri polifosfoinositid (PPI)'lerin gelsolin ile etkileşme yeri ile aynıdır (196, 197).

Bu bağlanma bölgesi gelsolini bağlayan LPA ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi diğer biyoaktif enflamatuvar moleküller için de bir odaktır (198, 199). Buna ek olarak pGSN fibronektin ve glikoproteine de bağlanabilir (200, 201). Son çalışmalar bleomisin veya LPS ile oluşan akciğer enflamasyon modelinde gelsolinin nötrofil infiltrasyonunu ve epitelyal apoptozu etkilediğini göstermiştir. GSN-/- fareler ventilatörün indüklediği akciğer hasarında akciğer enflamasyonundan ve fibrozisten korunmuştur. Bu korunmanın nötrofil infiltrasyonunun, kemotaksisin ve epitelyal apoptozun azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (190, 202). Gelsolin kronik enflamatuvar hastalıklarda da rolü olduğu bilinmektedir (203).

2.11.10. Gelsolinin Potansiyel Klinik Uygulamaları

Gelsolin çeşitli hastalıklarda periferik kanda saptanabilen bir belirteç olarak kullanılabilir. Gelsolin aktin remodellingi sayesinde kanserlerde metastatik potansiyeli belirler. Gelsolin kardiyovasküler hastalıklarda da önemlidir, artması konik kalp yetersizliğinin bir göstergesi olabileceği gibi akut miyokard enfarktüsünde azalması akut hastalığın şiddetinin bir göstergesi olabilir (139).

Gelsolinin hastalıklardaki fonksiyonel rolü düşünüldüğünde, gelsolin inhibisyonu ile kronik kanser tedavilerinde metastazlar, kronik kardiyovasküler hastalıklarda remodelling ve kronik enflamatuvar hastalıklarda immun hücre aktivasyonu önlenir. Akut nörodejenerasyon veya aşırı protein depolanması gibi durumlarda rekombinant gelsolin veya küçük moleküler gelsolin benzeri preparatları kullanmak, gelsolinin aktini fragmentlere ayırmak ve/veya bağlamak gibi işlevlerini gerçekleştirebilir. Uygun dozda rekombinant insan gelsolin preparatlarının infüzyonu ile hayvan modellerinde hiperoksi, yanık ve sepsis durumlarında gelişen hasarın önlenmesi ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (185, 204, 205).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya, Ağustos 2016 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran, 5-18 yaş arasında, 2015 Modifiye Jones Kriterleri'ne (2 major veya 1 major + 2 minor) (tablo 1) göre ARA tanısı alan toplam 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Polikliniğe başvuran hastalardan hemogram, ESH, CRP, Antistreptolizin O (ASO), boğaz kültürü; biyokimyasal parametrelerden Aspartat aminotransferaz enzimi (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin, Na-K-Cl ve glukoz değerlerine bakıldı. Hastaların istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basınç değerlerine, kalp hızlarına ve istirahat halindeki 12 kanallı elektrokardiyogramlarına bakıldı. Bütün hastaların boy ve vücut ağırlıklarına bakıldı. Hastaların ultrasonografik görüntülemeleri ARA tanısı aldığı günde ve tedavi başlamadan önce aynı radyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi.

Kontrol grubu genel çocuk polikliniğine başvuran ve kronik bir hastalık öyküsü ve aktif hastalık bulgusu olmayan toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu hastaların boy ve vücut ağırlıklarına ve 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda sistolik ve diastolik kan basıncına bakıldı. Kontrol grubunun ultrasonografik görüntülemeleri aynı gün ve aynı radyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Çalışma 28.03.2018 tarihli ve 2018/08 numaralı karar ile etik kuruldan onay almıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve hasta velilerinden ayrıntılı onam alınmıştır.

3.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi Vivid 6S (GE-Vingmed Ultrason AS, Horten, Norveç) ve 3S-RS (3.5 Mhz) ultrason cihazı kullanılarak sol yan dekübit ve sırt üstü pozisyonda çekildi. Tüm ekokardiyografik veriler için üç ardışık ölçüm ortalaması alındı. Görüntüler 2D, M-mod ve Doppler ekokardiyografi teknikleri kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden elde edildi. M- mod ekokardiyografi Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleriyle yapıldı (206). Şu parametreler

parasternal uzun eksen de sistol ve diyastol sonunda ölçüldü: İnterventriküler septum çapı (IVSD), sol ventrikül diyastolik (LVedD) ve sistol sonu çapı (LVesD) ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVpWD).

Standart Doppler inceleme: Pulse Doppler örneği parasternal uzun aks görüntüde anterior mitral kapak ile sol ventrikül çıkış yolu akımın birleştiği noktaya yerleştirilerek mitral akım ve sol ventrikül çıkış yolu trasesi elde edildi. Ölçümler maksimum velosite elde edilerek gerçekleştirildi. Diyastolik fonksiyon parametrelerinden E velositesi, A velositesi ve deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. E velositesi; Sol Ventrikülün (LV) hızlı doluş fazının pik velositesi, A velositesi; atriyal kontraksiyonun yol açtığı yavaş ventrikül doluş akımının pik velositesi olarak alındı. DT; pik E velositesi ile hızlı doluşun sona erdiği nokta arasındaki süre olarak ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. Sistolik fonksiyon parametrelerinden S dalgası ve ejeksiyon time elde edildi.

Doku Doppler inceleme (DDİ); apikal 4C görünümünden, kursor mitral annulus lateralindeki myokardiyal segmente yerleştirildi. Bazal segment düzeyinde pulsed dalga doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi. Pik sistolik (S') velosite, pik erken diyastolik (E'), E' dalgasının deselerasyon zamanı (DT') ve pik geç diastolik (A') myokardiyal annuler velosite, izovolumik relaksasyon zamanı (İVRT') ve izovolemik kontraksiyon zamanı (İVCT') ölçüldü. Myokardiyal performans indeksi (MPI) Tei index formülü ile hesaplandı (110). $MPI=(İVRT'+İVCT')/ET$ olarak hesaplandı. MPI'nin artması sistolik ve diastolik disfonksiyon hakkında bilgi verir. Ekokardiyografi tek, deneyimli pediatrik kardiyolojist tarafından yapıldı.

3.2. Ultrasonografik İncelemeler

Karotis arter doppler Ultrasonografi (USG) incelemesi Siemens ACUSON S2000™, (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) marka cihazla 14L5 lineer probu kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün USG incelemeleri aynı deneyimli radyolog tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Hastalar supin pozisyonda iken karotik bifurkasyondan yaklaşık 1cm öncesinde common carotid arter intima media kalınlığı, sistol ve diastolde damar lümeni çapı ölçüldü. Karotis arter doppler USG ile CIMT, KAsÇ ve KAdÇ

parametrelerine bakıldı. CAS(karotik arter strain) ve CAD (karotik arter distensibility) hesaplandı. $CAS = (KAs\dot{C} - KAd\dot{C}) / KAd\dot{C}$ olarak hesaplandı. $CAD = (2 \times ((KAs\dot{C} - KAd\dot{C}) / KAd\dot{C}) \times (SBP - DBP))$ olarak hesaplandı. CAS ve CAD değerindeki dūşüklük arteriyel stiffnessın artmasına neden olur. Arteriyel stiffnestaki artış ise ateroskleroz için artmış risk anlamına gelmektedir.

3.3. Plazma Gelsolin Test prensibi

Her iki gruptan rutin tetkikler için kan alınırken plazma gelsolin düzeyi için 1 adet sitratlı tüpe 3 cc ek kan alındı. Alınan kan 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ependorf tūpüne aktarıldı. -80 derecede saklandı. Plazma gelsolin düzeyi ELİSA yöntemi ile ticari kit (YLA0214HU kataog nolu Human Gelsolin(GS)ELISA Kit) kullanılarak BİO-TEC İNC. ELx800 well microplate reader cihazı ile ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

3.4. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof. Dr. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Kardiyoloji ve Genel Çocuk Polikliniğine Ağustos 2016-Eylül 2018 arasında başvuran 44 ARA ve 35 kontrol olmak üzere toplam 79 kişi alındı.

Hasta grubunda ortalama yaş 11 ± 3.1 iken kontrol grubunda ortalama yaş 10.7 ± 3.2 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunda hastalarımızın en küçüğü 5 yaş, en büyüğü ise 17 yaşındaydı. Hasta grubunda 5-9 yaş arası %34, 10-15 yaş arası %54, 15 yaş üstü %12 olarak saptandı. Ayrıca hasta grubu ve kontrol grubu arasında boy, vücut ağırlığı ve KTA açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Çalışma grubundaki hastaların 26'sı kız (%59) ve 18'i (%41) erkekti. Kontrol grubunda ise 19 (%54) kız ve 16 (46) erkek vardı. Cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubu arasında DBP açısından aralarında anlamlı fark yok iken ($p:0.46$), hasta grubunda SBP kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p:0.001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

	Hasta (n=44)	Kontrol (n=35)	P
	Ort \pm St. Sapma	Ort \pm St. Sapma	
KTA (atım/dk)	95.09 \pm 29.94	84.31 \pm 11.71	0.051
Yaş (yıl)	11.00 \pm 3.32	10.74 \pm 3.25	0.640
Boy (cm)	144.20 \pm 18.75	137.26 \pm 16.18	0.061
Va (kg)	39.0 \pm 13.9	34.11 \pm 12.66	0.076
SBP (mmHg)	98.64 \pm 8.23	91.29 \pm 12.08	0.001
DBP (mmHg)	60.57 \pm 8.08	59.57 \pm 7.72	0.461

Hasta grubunun EKG değerlendirilmesinde, 44 hastanın 31'inde (%70.5) normal EKG saptanırken, 12 (%27.3) hastada 1. Derece A-V blok ve 1 (%2.2) hastada sinüs bradikardisi saptandı. 44 hastanın yapılan boğaz kültüründe sadece 3 (%6.8) hastada AGBHS ürediği saptandı.

Hasta grubunda sadece artriti olup karditi olmayan 15 (%34) hasta vardı. 2 (%4.5) hastada izole kardit ve 27 (%61.5) hastada ise artrit ve kardit birlikteliği

mevcuttu. Kardit olan grubun 14'ü (%48) hafif kardit, 10'u (%34.5) orta kardit ve 5'i (%17.5) ağır kardit idi. 44 hastanın 29'unda (%66) kardit, 42 hastada artrit (%95.4) ve 1 (%2.2) hastada eritema marginatum (%2.2) saptandı. Hasta grubunda subkutan nodül ve Sydenham koresi saptanan hasta yoktu. Kardit saptanan olgularda en sık mitral kapak tutulumu gözlenirken (%96), ikinci sıklıkta aort kapak tutulumu (%55) mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. Kardit saptanan hastalarda tutulan kapak ve tutulum sıklıkları

	1. Derece	2. Derece	3. Derece
Mitral kapak (n)	11	12	5
Aort kapak (n)	12	3	1

Hasta grubunda artrit veya artralji şikayeti ile başvuran 42 hasta saptandı. 30 hastada poliartrit (%71), 10 hastada poliartralji (%24) ve 2 hastada monoartrit (%5) mevcuttu. En sık tutulan eklemler sırasıyla diz ve ayak bileği eklemleriydi. Çalışmamızda en az tutulan eklem omuz eklemi idi (Tablo 7).

Hasta grubu minör kriterler açısından değerlendirildiğinde; 44 hastanın hepsinde akut faz reaktanları (sedimentasyon>30 mm/saat ve CRP>3 mg/dL) yüksek saptandı (%100). 32 hastada ateş (%72.7), 12 hastada PR uzaması (%27.3) ve 2 hastada monoartralji (%5) vardı.

Tablo 7. Hasta grubunda eklem tutulum şekli ve dağılımı

Eklem	Monoartrit	Poliartrit	Monoartralji	Poliartralji
Diz (n)	1	32		18
Ayak bileği (n)	1	26		14
Kalça eklemi (n)		11	2	7
El bileği (n)		12		
Dirsek eklemi (n)				4
Omuz eklemi (n)		1		1

Hasta grubunun laboratuvar tetkikleri ve ortalama değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hasta Grubunun Laboratuvar Tetkikleri

Tetkik (hasta grubu)	Mean (n=44)	Std. Dev. (n=44)
WBC (10 ³ /uL)	11036.3	4078.7
Hb (g/dL)	12.3	1.3
Plt (10 ³ /uL)	389522	119782
Glukoz (mg/dl)	101.5	16.1
AST (U/L)	30.2	35.8
ALT (U/L)	22.6	45.6
Cr (mg/dL)	0.59	0.12
Na (meq/L)	136.1	2.5
K (meq/L)	4.3	0.41
Cl (meq/L)	104.1	2.9
Sedimentasyon (mm/h)	72.3	30.3
CRP (mg/dL)	74.6	69.2
ASO (IU/L)	1286.0	1493.0

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grubun AST, ALT, glukoz, kreatinin, Na, K, Cl, WBC, Hb, platelet, CRP ve sedimentasyon hızı açısından karşılaştırılmasında, Kardit + artritli grupta sadece artrit grubuna göre sedimentasyon hızı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.03). Diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

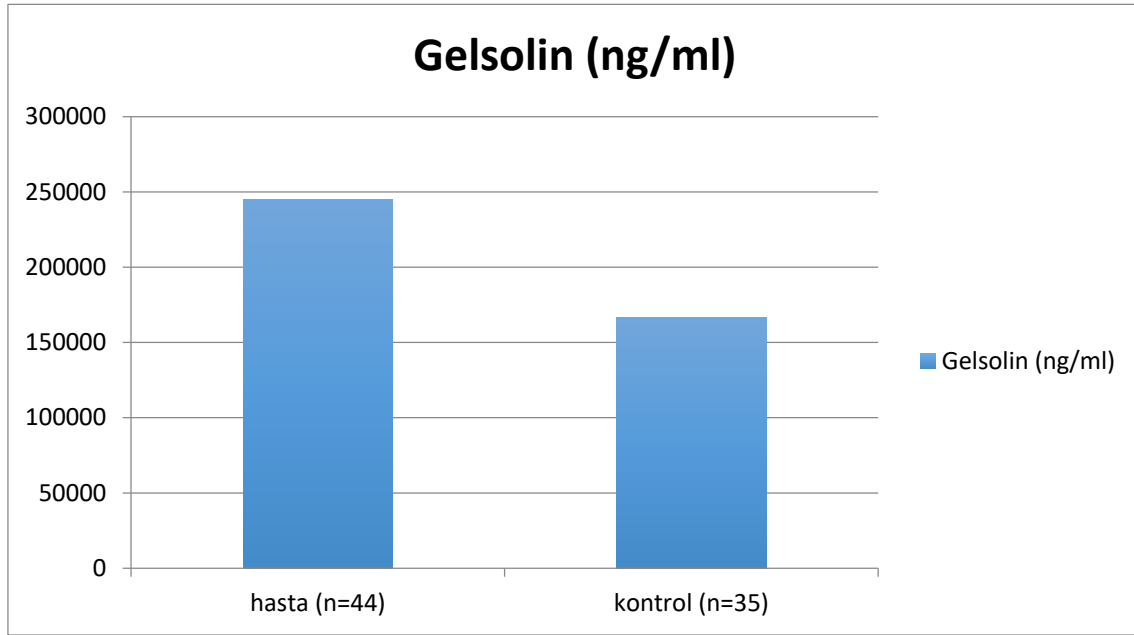
Tablo 9. Kardit + Artrit ile sadece Artrit grubunda laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi

	Kardit + Artrit (n=29) Ort ± St. Sapma	Sadece artrit (n=15) Ort ± St. Sapma	P
WBC (10 ³ /uL)	11255.5 ± 4291.8	10613.3 ± 3736.4	0.626
Hb (g/dL)	12.3 ± 1.2	12.2 ± 1.5	0.934
Plt (10 ³ /uL)	387413.7 ± 98306.3	393600.0 ± 157203.2	0.873
Glukoz (mg/dl)	100.4 ± 16.8	102.3 ± 15.7	0.736
AST (U/L)	33.1 ± 42.7	23.2 ± 6.1	0.377
ALT (U/L)	26.8 ± 55.4	13.7 ± 5.9	0.368
Cr (mg/dL)	0.62 ± 0.12	0.59 ± 0.03	0.687
Na (meq/L)	136.0 ± 2.6	137.3 ± 2.6	0.176
K (meq/L)	4.32 ± 0.36	4.21 ± 2.86	0.448
Cl (meq/L)	104.3 ± 2.7	103.9 ± 2.9	0.944
Sedimentasyon (mm/h)	78.6 ± 30.4	58.8 ± 27.2	0.030
CRP (mg/dL)	87.5 ± 76.5	48.8 ± 44.2	0.081

Grupların plazma gelsolin düzeyi açısından karşılaştırılmasında; Hasta grubunda kontrol grubuna göre gelsolin düzeyi anlamlı yüksek saptandı (p=0.002) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda plazma gelsolin düzeyi

	Hasta (n=44) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=35) Ort ± St. Sapma	P
Gelsolin (ng/ml)	244644.3 ± 109861.6	166376.5 94988.5	± 0.002

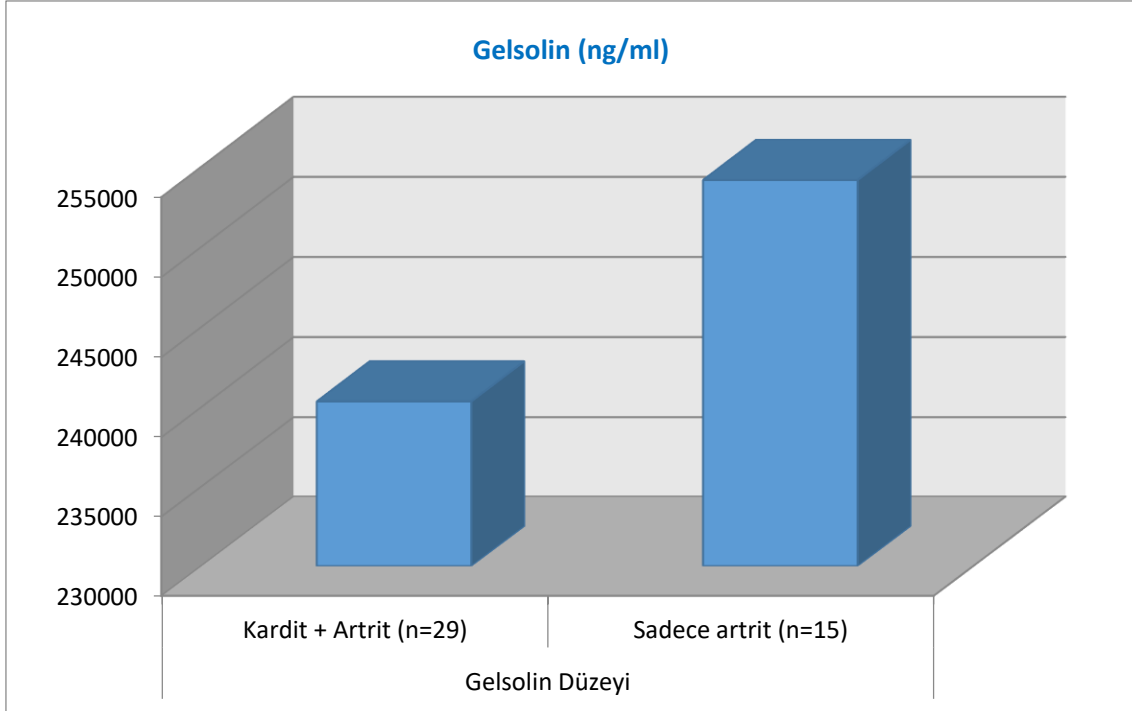


Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda plazma gelsolin düzeyi

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında gelsolin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Kardit + Artrit ile sadece Artrit grubunda plazma gelsolin düzeyi

	Kardit + Artrit (n=29) Ort ± St. Sapma	Sadece artrit (n=15) Ort ± St. Sapma	P
Gelsolin (ng/ml)	240366.7 119173.5	± 254186.6 ± 89196.8	0.711



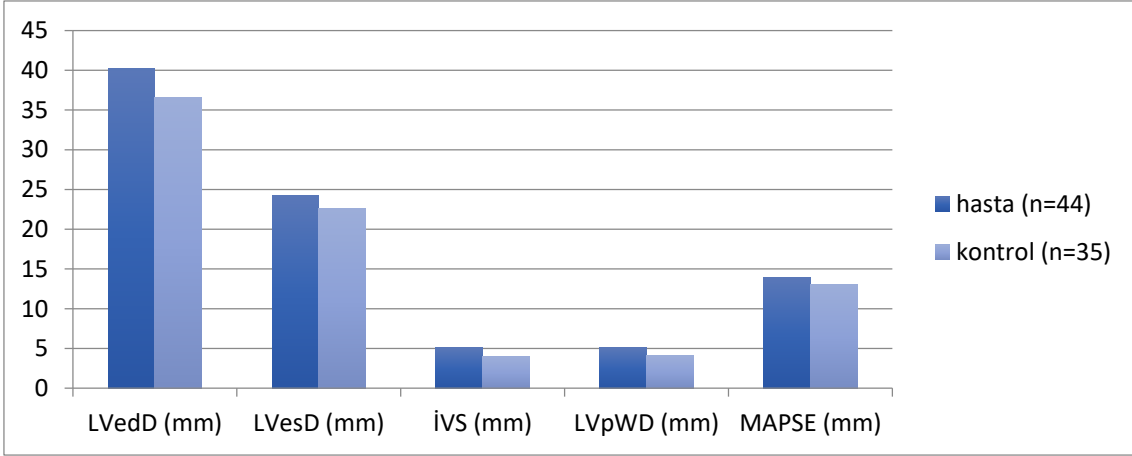
Şekil 4. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda plazma gelsolin düzeyi

4.1. Karotis Doppler USG değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubu arasında CAS, CAD ve CIMT açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). KAdÇ ve KAsÇ hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p=0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri

	Hasta (n=44) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=35) Ort ± St. Sapma	P
CAS	0.16 ± 0.06	0.19 ± 0.05	0.059
CAD	12.72 ± 5.15	12.11 ± 3.44	0.554
CIMT (mm)	0.39 ± 0.08	0.40 ± 0.08	0.589
KAdÇ (mm)	5.05 ± 0.56	4.49 ± 0.52	0.001
KAsÇ (mm)	5.85 ± 0.52	5.34 ± 0.52	0.001

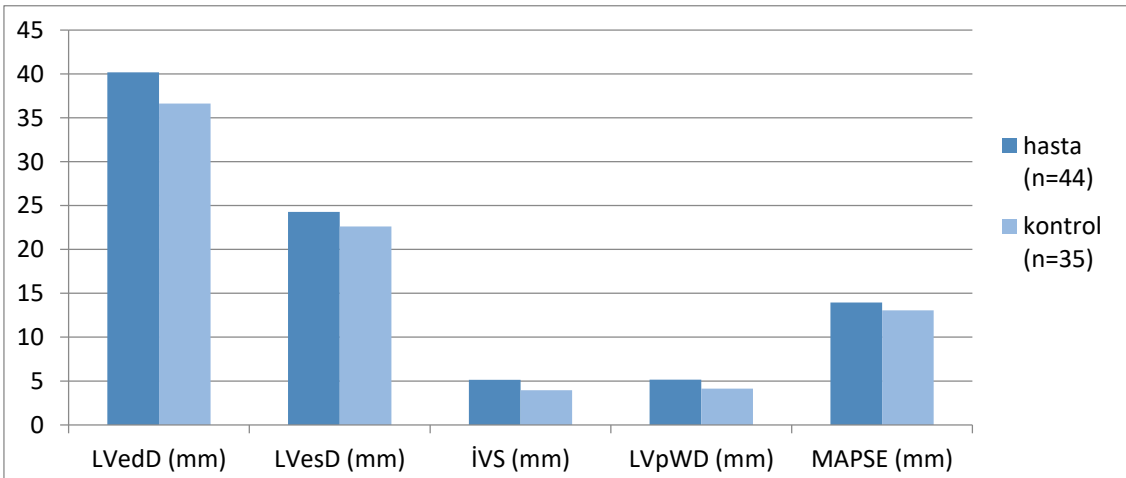


Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup CAS, CAD, CIMT, KAdÇ ve KAsÇ açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri

	Kardit + Artrit (n=29) Ort ± St. Sapma	Sadece artrit (n=15) Ort ± St. Sapma	P
CAS	0.15 ± 0.06	0.18 ± 0.07	0.073
CAD	11.92 ± 4.80	14.26 ± 5.61	0.156
CIMT (mm)	0.41 ± 0.07	0.36 ± 0.08	0.088
KAdÇ (mm)	5.06 ± 0.53	5.04 ± 0.63	0.933
KAsÇ (mm)	5.83 ± 0.42	5.90 ± 0.68	0.714



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda karotis arter USG değerlendirmeleri

4.2. Ekokardiyografik Değerlendirmeler

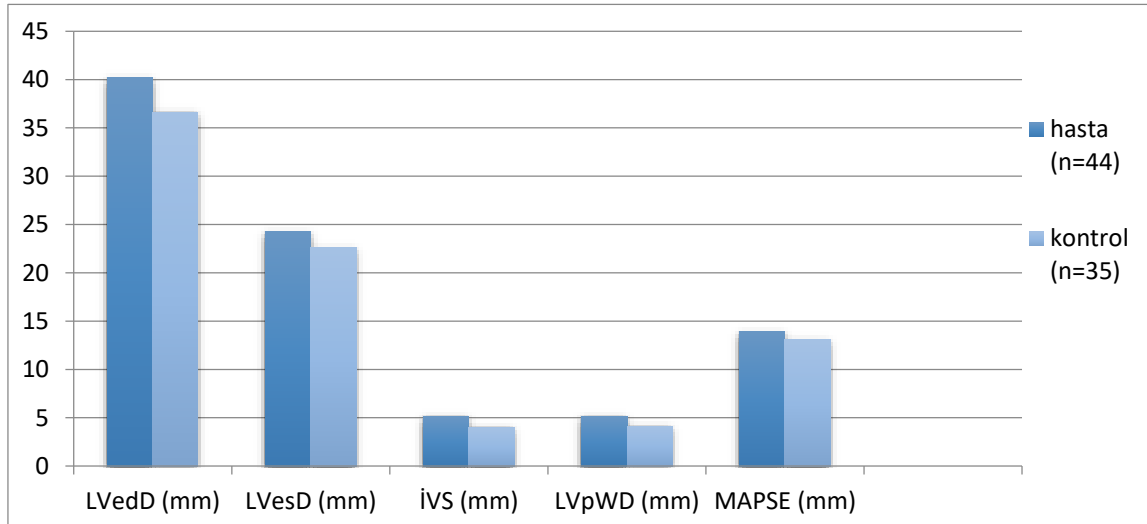
4.2.1. Standart Ekokardiyografik İnceleme

M-mode ve iki boyutlu EKO kullanılarak yapılan değerlendirmede sol ventrikül sistol sonu çapı (LVesD) ve MAPSE bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 14).

Hasta grubunda sol ventrikül posterolateral duvar kalınlığı (LVpWD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVedD) ve İVS kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=44) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=35) Ort ± St. Sapma	P
LVedD (mm)	40.18 ± 5.11	36.63 ± 3.81	0.001
LVesD (mm)	24.28 ± 4.69	22.62 ± 2.87	0.071
İVS (mm)	5.14 ± 0.89	3.95 ± 0.78	0.001
LVpWD (mm)	5.15 ± 0.86	4.13 ± 0.77	0.001
MAPSE (mm)	13.94 ± 1.89	13.05 ± 1.62	0.031

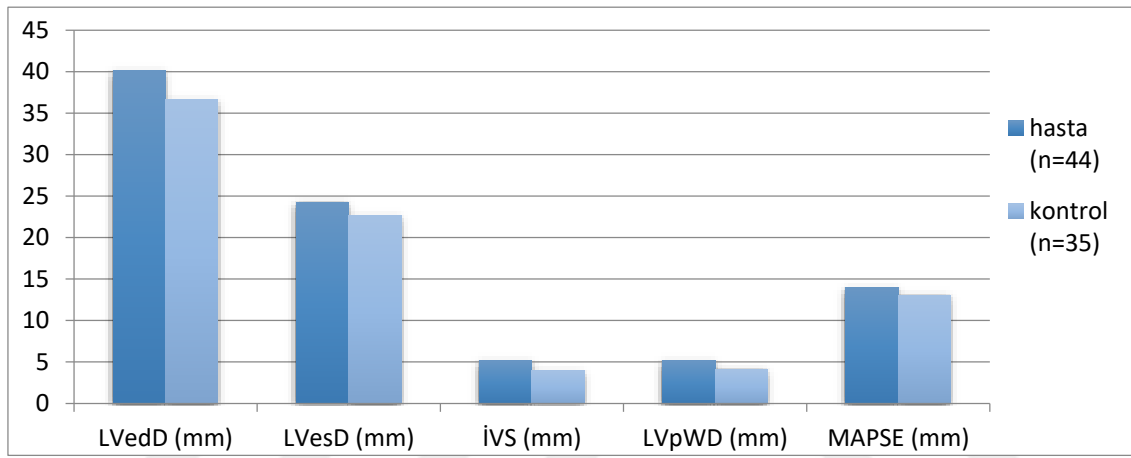


Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grupta LVedD, LVesD, İVS, LVpWD ve MAPSE parametrelerinin karşılaştırılmasında, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması

	Kardit + Artrit (n=29) Ort ± St. Sapma	Sadece artrit (n=15) Ort ± St. Sapma	P
LVedD (mm)	39.76 ± 5.09	41.00 ± 5.23	0.452
LVesD (mm)	23.94 ± 4.97	24.93 ± 4.19	0.516
İVS (mm)	5.16 ± 0.88	5.12 ± 0.93	0.903
LVpWD (mm)	5.07 ± 0.80	5.31 ± 0.99	0.397
MAPSE (mm)	13.70 ± 1.93	14.40 ± 1.80	0.256



Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunda M-mode EKO parametrelerinin karşılaştırılması

Grupların KDE ile değerlendirilmesinde, gruplar arasında S, DT ve İVRT açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunda E, A, İVCT ve MPI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken, ET ve E/A oranı hasta grubunda daha düşük saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda KDE parametrelerinin değerlendirmesi

	Hasta (n=44) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=35) Ort ± St. Sapma	P
E (cm/sn)	91.34 ± 22.26	80.31 ± 11.91	0.010
A (cm/sn)	63.57 ± 22.19	43.17 ± 9.18	0.001
S (cm/sn)	93.05 ± 20.38	86.20 ± 11.05	0.078
DT (msn)	86.43 ± 17.44	85.23 ± 12.28	0.731
İVRT (msn)	58.57 ± 12.33	59.66 ± 12.56	0.700
İVCT (msn)	77.39 ± 20.95	69.00 ± 13.89	0.045
ET (msn)	234.02 ± 36.77	257.49 ± 16.49	0.001
MPI	0.56 ± 0.10	0.49 ± 0.09	0.002
E/A	1.52 ± 0.37	1.92 ± 0.42	0.001

4.2.2. Pulsed Dalga Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme

Mitral anülüs lateralinden gerçekleştirilen doku Doppler ekokardiyografik incelemede gruplar arasında E', S', İVRT', E'/A' ve MPI' açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05). A', DT', E/E' ve İVCT' değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken, ET' hasta grubunda anlamlı düşük saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunda DDE parametrelerinin değerlendirilmesi

	Hasta (n=44) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=35) Ort ± St. Sapma	P
E' (cm/sn)	16.85 ± 3.64	17.60 ± 2.56	0.308
A' (cm/sn)	8.02 ± 2.65	6.70 ± 1.10	0.007
S' (cm/sn)	12.37 ± 11.42	9.14 ± 1.19	0.100
DT' (msn)	71.27 ± 16.96	63.86 ± 11.81	0.031
İVRT' (msn)	53.91 ± 15.46	52.86 ± 11.19	0.736
İVCT' (msn)	73.11 ± 24.92	62.40 ± 9.03	0.018
ET' (msn)	246.59 ± 24.05	273.49 ± 21.68	0.001
MPI'	0.51 ± 0.11	0.41 ± 0.08	0.001
E'/A'	2.31 ± 0.88	2.62 ± 0.49	0.065
E/E'	5.63 ± 1.97	4.59 ± 0.94	0.005

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grupta E, A, S, DT, ET, İVRT, İVCT, MPI, E', A', S', DT', ET', İVRT', İVCT', MPI', E/A, E'/A', ve E/E' parametreleri açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 18).

Tablo 18. Kardit + Artrit ve sadece Artrit grubunda KDE ve DDE parametrelerinin değerlendirmesi

	Kardit + Artrit (n=29) Ort ± St. Sapma	Sadece artrit (n=15) Ort ± St. Sapma	P
E (cm/sn)	90.21 ± 24.14	93.53 ± 18.68	0.644
A (cm/sn)	63.28 ± 24.34	64.13 ± 18.07	0.905
S (cm/sn)	89.93 ± 14.32	99.07 ± 28.41	0.161
DT (msn)	84.24 ± 18.27	90.67 ± 15.42	0.251
İVRT (msn)	57.66 ± 12.66	60.33 ± 11.91	0.501
İVCT (msn)	73.90 ± 19.77	84.13 ± 22.19	0.126
ET (msn)	230.93 ± 42.54	240.00 ± 21.83	0.445
MPI	0.55 ± 0.10	0.59 ± 0.08	0.232
E/A	1.52 ± 0.36	1.53 ± 0.41	0.903
E' (cm/sn)	16.48 ± 3.99	17.56 ± 2.83	0.356
A' (cm/sn)	8.27 ± 2.90	7.53 ± 2.09	0.386
S' (cm/sn)	13.29 ± 13.99	10.60 ± 2.03	0.465
DT' (msn)	70.38 ± 15.12	73.00 ± 20.53	0.633
İVRT' (msn)	54.90 ± 14.38	52.00 ± 17.73	0.562
İVCT' (msn)	71.48 ± 22.90	76.27 ± 29.02	0.552
ET' (msn)	243.52 ± 26.06	252.53 ± 18.99	0.243
MPI'	0.51 ± 0.12	0.50 ± 0.11	0.717
E'/A'	2.22 ± 0.94	2.48 ± 0.76	0.366
E/E'	5.76 ± 2.30	5.38 ± 1.12	0.551

Hasta grubunda bazı parametrelerin korelasyonuna bakıldığında; CAS ve CAD ile tüm ekokardiyografik parametreler, WBC, platelet, hemoglobin, sedimentasyon, CRP, AST, ALT, Cr, Na, K, Cl, ASO ve karotis doppler USG sonuçları ile korelasyon yapıldı. Gelsolin ile A ($p<0.05$) ve DT ($p<0.01$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, E/A oranı arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p<0.05$). CAS ile CAD değerleri birbiri ile pozitif yönde korele idi ($p<0.01$). Ayrıca CAD ve CAS değerleri ile LVpWD arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Gelsolin ile CAS ve CAD arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo19).

Tablo 19. Hasta grubunda korelasyon katsayıları

		Gelsolin (ng/ml)	CAS	CAD
Gelsolin (ng/ml)	r	1	-0.147	-0.171
CAS	r	-0.147	1	0.920**
CAD	r	-0.171	0.920**	1
A (cm/sn)	r	0.362*	-0.077	-0.092
DT (msn)	r	0.400**	-0.035	0.029
E/A	r	-0.335*	-0.198	-0.121
E'/A'	r	-0.238	-0.110	-0.182
LVpWD (mm)	r	-0.153	-0.347*	-0.360*
MPI	r	0.284	-0.103	-0.199
MPI'	r	0.250	-0.069	-0.078
CIMT (mm)	r	-0.149	-0.023	-0.001
ESH (mm/h)	r	-0,045	0,082	0,075
CRP (mg(dL))	r	-0,012	0,000	0,080
ASO	r	0.006	0.060	0.024

*p<0.05, **p<0.01

5. TARTIŞMA

ARA gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Hastalıkta kalp, beyin, eklemler, deri, deri altı bağ dokusu ve kan damarları etkilenir. Konnektif dokunun kollajen liflerinde hasara neden olabilen, genellikle kronik veya subakut seyreden, kalp kapakçıklarında fibrozise neden olarak valvüler kalp hastalığına sebep olabilen sistemik enflamatuvar bir hastalıktır (1,2).

Hastalık dünyanın her yerinde görülmekte olup, gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık sebebi olarak gösterilmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre bugün dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233000 kişi akut romatizmal ateş ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir. Bu durum ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde hala ne kadar önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. Bu veriler hastalığın önemini ortaya koymaktadır (4, 5).

ARA hastalığı daha çok 5-15 yaşları arasında görülmektedir (7). Hastalık streptokokal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağında 8-9 yaşlarında zirve yapmaktadır (2, 21). Streptokoksik enfeksiyonlar en yüksek insidansa okul çağında ulaşır ve bu açıdan ARA'nın görüldüğü yaş aralığı ile paralellik gösterir. Streptokoksik enfeksiyonların arttığı ilkbahar ve kış aylarında, ARA'nın insidansının da arttığı görülmektedir. Sydenam koresi dışında (kız çocuklarında daha sık) belirgin cinsiyet ayırımı yoktur (7). Bizim çalışmamızda kız hasta sayısı erkek hasta sayısından fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızın en küçüğü 5 yaş, en büyüğü ise 17 yaşında idi. Çalışmamızda literatürden farklı olarak 5-9 yaş arası %34 iken, 10-15 yaş arasında ise %54 saptandı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında KTA, boy, vücut ağırlığı ve DBP açısından anlamlı fark saptanmadı. Mitral yetersizliği (MY) ve aort yetersizliği (AY) ARA'da sık görülmektedir. Mitral yetersizliğe bağlı kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kaldığında zamanla sol ventrikül disfonksiyonu gelişir. AY'de SBP artarken, DBP azalır, bu da nabız basıncının (PP) artmasına neden olur (130). Buna benzer olarak

bizim çalışmamızda da SBP hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Hasta grubunda sistolik kan basıncındaki bu artışın düşük distensibiliteye sekonder olabileğini düşündük.

Karditli hastalarda en sık mitral kapak, ikinci olarak aort kapağı tutulumu gözlenir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken, ilerleyen yıllarda fibrozis nedeniyle kapaklarda stenoz ortaya çıkabilmektedir (207). Literatürde kapak tutulumuna bakıldığında, mitral yetersizlik %25-96, aort yetersizliği %9-35, iki kapağın birlikte tutulumu %25-36 arasında değişmektedir (1). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde karditli hastalarımızın hepsinde kapak yetersizliği olup en sık mitral kapak (%96), ikinci sıklıkta ise aort kapağı (%55) tutulumu olduğu görüldü. Çalışmamızda kapak darlığı olan hasta saptanmadı. Hastalarımızda izole mitral yetersizlik %45, mitral ve aort yetersizliği %51.5 ve izole aort yetersizliği %3.5 saptandı.

ARA'da en sık görülen major klinik bulgu artrit iken, ikinci sıklıkta kardit görülmektedir. Ülkemizde Özer ve arkadaşlarının 129 hastada yaptıkları bir çalışmada kardit %65, artrit %61, Sydenham kore %14 olarak bildirilmiştir. Kardit ve artrit birlikteliği %28 iken, kardit ve Sydenham kore birlikteliği %12 olarak saptanmış (16). Çağatay ve arkadaşlarının 45 ARA'lı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada artrit %88.8, kardit %44.4, Sydenham koresi %2.2, eritema marginatum %2.2 oranında görülmüş. Kardit ve artrit birlikteliği %37.7, artrit ve eritema marginatum birlikteliği %2.2 oranında saptanmış (5). Çalışmamızda 44 ARA'lı hastada artrit %95.4, kardit %65.9, eritema marginatum %2.2 oranında görüldü. Kardit ve artrit birlikteliği %61.3 ve kardit, artrit ve eritema marginatum birlikteliği %2.2 oranında görülmüştür. Çalışmamızda subkütan nodülü olan hasta yoktu. Çalışmamızda akut dönemde olan ARA hastaları çalışmaya dahil edildiği için kronik dönemde olan Sydenham kore hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hasta gurubunda sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan vakalar ESH ve CRP açısından aralarında karşılaştırıldığında; ESH, kardit + artrit birlikteliği olan grupta, sadece artriti olan gruba göre anlamlı yüksek saptandı. CRP açısından kıyaslandığında ise kardit + artrit birlikteliği olan grupta, sadece artriti olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptandı (Tablo 9).

Gelsolin çeşitli hastalıklarda periferik kanda saptanabilen bir belirteç olarak kullanılabilir. Gelsolin aktin remodellingi sayesinde kanserlerde metastatik potansiyeli belirler. Gelsolin kardiyovasküler hastalıklarda da önemlidir, artması konik kalp yetersizliğinin bir göstergesi olabileceği gibi akut miyokard enfarktüsünde azalması akut hastalığın şiddetinin bir göstergesi olabilir (139). Plazma gelsolin, öncelikle ölü hücrelerden kan akışına salınan aktin filamentlerinin hızlı kopması ve uzaklaştırılması ile ilgilidir (208, 141). Şimdiye kadar, akut solunum sıkıntısı sendromunda, akut akciğer hasarı, akut karaciğer hasarı, cerrahi, sepsis, travma ve septik şokta azalmış gelsolin düzeyleri bildirilmiştir (141). Lee ve ark. plazma gelsolinin kritik hastalar için potansiyel bir prognostik biyobelirteç olduğunu bildirmiştir (209). Cohen ve ark. yaptıkları bir çalışmada eksojen gelsolinin bir sıçan modelinde sepsisten morbiditeyi azaltabildiğini gösteren kanıtlar elde edildi (210). Ayrıca bir inflamatuvar hastalık olan romatoid artritte azalmış plazma gelsolin düzeyi rapor edilmiştir (140). Hu ve ark. yaptıkları bir çalışmada sistemik inflamatuvar hastalık romatoid artritli veya sistemik lupus eritematozuslu hastalarda plazma gelsolin düzeylerinin azaldığını ve hastalık aktivitesi ile plazma gelsolin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamışlar (211).

İnsan kalp dokularında ve fare modellerinde gelsolin ekspresyonu, aşırı basınç yüklemesi, dilate ve iskemik kardiyomyopati, MI ve son dönem kalp yetmezliği dahil olmak üzere farklı kalp yaralanmalarından sonra artmıştır (189, 212, 213). Bununla birlikte, akut MI hastalarında plazma gelsolin seviyeleri geçici olarak azalabilir (183). Sitoplazmik ve plazma gelsolinin ekspresyon seviyelerindeki fark, bu iki farklı gelsolin formunun, kardiyak yaralanma sonrası farklı roller oynayabileceğini göstermektedir.

Gelsolin ve ARA ilişkisi üzerinde yapılmış tek çalışma vardır. Argun ve ark. ARA'lı hastalarda yaptığı bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma gelsolin düzeyi istatistiksel olarak düşük saptanmış. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda hasta grubunda plazma gelsolin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (tablo 10). Biz hastalarımızdaki gelsolin yüksekliğini artmış inflamatuvar yanıtla bağlı gelişen hücre hasarına bağlı olabileceğini düşündük. Plazma gelsolin seviyelerinin hastalık seyri sırasındaki seri ölçümlerinden elde edilen

veriler akut romatizmal kardit ve gelsolin arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Hasta grubunda sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan vakaları gelsolin ilişkisi açısından birbiri ile karşılaştırdığımızda, gruplar arasında gelsolin açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11). Bu tablo gelsolinin hem artrit ve karditte artığını göstermektedir. Ayrıca hasta grubunda gelsolin ile DT ($p<0.01$) ve A ($p<0.05$) dalgası arasında pozitif korelasyon saptanırken E/A oranı ile negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$) (Tablo 19).

Kronik inflamasyonun arter sertliği ve aterosklerozdaki artışla bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmektedir (214). Arteriyel sertlik SBP'nin artmasına ve DBP'nin azalmasına yol açarak nabız basıncının artmasına neden olabilir. SBP'deki artış, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacına, ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya ve ventriküler afterloadı artırarak sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir. Ayrıca DBP'deki azalma koroner perfüzyonda bozulmaya ve buna bağlı olarak miyokardiyal iskemiye neden olabilir (215).

Arteriyel sertliği gösteren parametrelerden olan CIMT, ateroskleroz için bir markır olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. CIMT kullanımı gelişebilecek kardiyovasküler olaylar hakkında bilgi verebilir (216). Benzer şekilde, arteriyel sertliğin gelişebilecek kardiyovasküler olaylar ve aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir öngörüsül geçerliliği vardır (217). CIMT ve arteriyel sertlik farklı damar duvarı özelliklerini temsil eder ve her iki parametrenin kombine ölçümü optimum sonuçlar verir (218). Sistemik inflamatuvar bir hastalık olan ARA'da artmış nabız basıncı ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun yanı sıra devam eden inflamasyona bağlı olarak CIMT ve arteriyel sertliğin artabileceği düşünülmektedir. Hem artmış CIMT (subklinik aterosklerozun invazif olmayan bir ölçümü) hem de azalmış distensibility (bölgesel arter sertliğinin bir göstergesi), gelişebilecek kardiyovasküler olayların bağımsız belirleyicileridir (114, 219). Jaanika Ilisson ve ark. JİA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada CIMT değerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptamışlar. Breda ve ark. da JİA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada da Jaanika Ilisson ve ark. yaptıkları çalışmaya benzer şekilde CIMT değerinin kontrol grubuna göre arttığını saptamışlar. Breda ve ark. JİA'lı hastaları 12 ay boyunca takip ve

tedavi etmiş. 12 ay sonra bakılan CIMT değerinin başlangıç değerine göre azaldığını saptamışlar (220). Vlahos ve ark ise yine JİA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında CIMT değerinde anlamlı fark olmadığını gözlemlemişler (221). Kayahan ve ark. yaptıkları bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan hastalar ile kontrol grubu arasında CIMT değerinde anlamlı fark olmadığı saptanmış (222). Literatüre baktığımızda ARA ve CIMT ilişkisini konu alan tek bir çalışma bulunmaktadır. Çiftel ve ark. ARA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada CAS ve CAD değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptamışlar. Bu çalışmada sadece kardit olan hastalar çalışmaya alınmış. Çiftel ve ark. çalıştıkları hasta grubu kardit tanısı aldıktan en az 1 yıl sonra olan hastaları içermektedir. Yaptıkları bu çalışma ile ARA kardit olan hastalarda erken dönemde bile ateroskleroz riskinin olabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda CIMT, CAS ve CAD değerleri arasında istatistiksel fark bulunamadı. Ancak hasta grubunda kontrol grubuna CAS değeri istatistiksel olmasa da düşük saptandı. Ayrıca hasta grubunda kontrol grubuna KAdÇ ve KAsÇ değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (Tablo 12). Bu farklılığın çalışmamızda akut dönemde olan ARA hastalarının olmasından dolayı olabileceğini düşündük. Bu hastaların uzun dönem takibi sırasında yapılacak çalışmalar ile netleşebileceğini düşünüyoruz. Hasta grubunda CAS ve CAD beklendiği gibi birbiri ile pozitif korelasyon saptanırken ($p<0.01$), LVpWD ile aralarında negatif korelasyon vardı ($p<0.05$) (Tablo 19).

Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında ise CAS, CAD, CIMT, KAdÇ ve KAsÇ değerlerini karşılaştırdığımızda, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlendi (Tablo 13). Bu sonuç hem sadece artriti olan olgularda hem de kardit + artrit birlikteliği olan olgularda sistolik ve diastolik karotik arter çapının etkilendiğini göstermektedir.

Günümüzde diastolik fonksiyonları değerlendirmek için birçok ekokardiyografik parametre kullanılmaktadır. Sıklıkla KDE parametrelerinden yararlanılmaktadır. KDE parametreleri ile elde edilen mitral ve triküspit akım velositeleri kalp hızı, preload ve afterload gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. DDE parametrelerinin preload ve afterloadtan etkilenmemesi nedeniyle DDE kardiak fonksiyonları değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (100, 105,107). Ekokardiyografi ile değerlendirilen diastolik

fonksiyon parametreleri; İVRT, DT, maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi ve E/A oranıdır. Diastolik disfonksiyon varlığında İVRT ve DT uzamakta, maksimum E dalga velositesi ve E/A oranı azalmaktadır, maksimum A dalga velositesi ise artmaktadır (107). Sistemik inflamatuvar yanıtın arttığı DM ve PCOS gibi hastalıklarda bu parametreler ölçülmüştür. Orio ve ark. erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada PKOS'lu hastalarda İVS, LVpWD değerini yüksek bulmuşlar ve çalışmalarında düşük buldukları E/A oranının sol ventrikül diastolik disfonksiyonun erken markırı olabileceğini belirtmişlerdir (223). Tiras ve ark. da PKOS hastalarında sol ventrikül diastolik disfonksiyonuna işaret eden E/A oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (224). Acar ve ark tip 1 DM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada A dalgasında yükseklik saptanırken, E ve E/A dalgası ise anlamlı düşük saptanmış (219). Oğuz ve ark. JRA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada LVedD değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış. Argun ve ark. ARA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada LVedD değerinin hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre diastolik disfonksiyon göstergeleri olan E ve A dalga velositesi anlamlı yüksek saptanırken E/A oranı anlamlı düşük saptandı (Tablo 16). Argun ve ark. ARA tanılı hastalarda yaptıkları çalışmaya benzer olarak çalışmamızda da LVedD hasta grubunda anlamlı yüksek tespit edildi (Tablo 14). Ancak Sadece artriti olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında ise E, A, E/A ve LVedD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

İVRT mitral kapağın açılıp erken doluşun başlamasına kadar geçen süredir ve diastolik disfonksiyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. İVRT süresinde uzama relaksasyon bozukluğunu göstermektedir (226). Acar ve ark'nın (225) otoimmün hastalık olan Tip 1 DM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre İVRT sürelerinin uzadığını saptamışlar. Yapılan bir başka çalışmada da subklinik hipotroidi hastalarında İVRT süresinin uzadığı saptanmıştır. (227). İncelediğimiz kadarıyla literatürde ARA tanılı hastalarda İVRT süresi üzerine yapılmış çalışma saptanmadı. Bizim çalışmamızda İVRT süresi hem hasta ve kontrol grubu, hem de sadece artrit ve kardit + artrit vakaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Diastolik fonksiyonu gösteren bir diğer parametre de E/E' oranıdır. Mitral akım E dalgası / E' mitral anulus velosite (E/E') oranı normalde < 8 olmalıdır. E/E' oranı 8 ve 15 arasında ise diastolik disfonksiyondan şüphelenilmelidir. Oran 15 üzerinde ise diastolik disfonksiyonu gösterir (108). İncelediğimiz kadarıyla literatürde ARA'lı hastalarda E/E' üzerinde yapılan bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda E/E' oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (tablo 17). Bu da ARA'lı hastalarda diastolik disfonksiyonunun geliştiğini destekleyen başka bir parametredir. Artrit ve kardit grubu arasında ise E/E' açısından anlamlı fark saptanmadı.

Miyokardiyal performans indeksi hem sistolik hem de diastolik fonksiyonları göstermektedir (109). MPI, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ventrikuler geometri, kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerinden bağımsızdır. Daha önce yapılan çalışmalarda kardiyak amiloidoz, primer pulmoner hipertansiyon ve idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarında mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili bulunmuştur (107,112). Literatüre baktığımız kadarıyla ARA'lı hastalarda MPI üzerine yapılan bir çalışmaya rastlanılmadı ancak kronik inflamatuvar bir hastalık olan Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) olan erişkin hastalarda yapılan çalışmada MPI değerleri kontrol grubuna benzer şekilde saptanmış (228). Özdemir ve ark. AAA'lı çocuk hastalarda yapılan çalışmada kontrol grubuna benzer şekilde saptanmış (229). Bizim çalışmamızda hem DDE ile hem KDE ile ölçtüğümüz MPI değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (Tablo 16). Dolayısıyla ARA grubunda kalbin sistolik ve diastolik disfonksiyonun hastalığın erken evreden itibaren başlayabileceğini saptadık.

Ekokardiyografik incelemede Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir (90, 101). Bununla beraber İVCT süresinde uzama sistolik fonksiyonu gösteren parametre olarak kullanılmaktadır. İVS ve LVpWD değerleri de hem sistolik hem de diastolik fonksiyon açısından kullanılan parametrelerdir. Orio ve ark. PCOS'lu erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada İVS ve LVpWD değeri hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Çiftel ve ark. ARA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak İVS ve LVpWD değerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamışlar (Tablo 14). Ek olarak bizim çalışmamızda İVCT süresi hasta

grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzun olduğu saptandı (Tablo 16). Çalışmamızda çıkan bu sonuçlar ARA'lı hastalarda erken dönemde de sistolik ve diastolik disfonksiyon gelişebileceğini işaret etmektedir.

Literatürde akut romatizmal ateşli hastalarda plazma gelsolin düzeyi ve CIMT değerlendirilmesi ile ilgili çalışma yoktur. Her iki parametreyi birlikte çalışan literatür bulunmaması çalışmamızı bu açıdan değerli kılmaktadır. Ek olarak bu çalışmamızda ARA'lı hastaları artrit ve kardit olarak iki gruba ayırdık ve gruplar arasında gelsolin, ekokardiyografik parametreler ve karotis Doppler USG ile CIMT, CAS, CAD parametrelerini karşılaştırdık. Ayrıca bu çalışmamızda ARA'lı hastalarda ekokardiyografik değerlendirme sonucu erken dönemde sistolik ve diastolik disfonksiyonun geliştiğini saptadık. Bu çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kalbin sistolik ve diastolik disfonksiyonunu gösteren ekokardiyografik parametrelerin etkilendiğini saptadık. Artrit ve kardit grubunda ise sistolik ve diastolik disfonksiyon açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. Dolayısıyla izole artrit olan ARA hastalarında da subklinik kardiyak etkilenmenin olduğunu saptadık. Ancak bu konuda, kardit olan ve olmayan ARA hasta gruplarıyla yapılacak daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda sol ventrikülün diastolik disfonksiyonunu yansıtan A, E/A, E/E', LVedD ve ET sürelerinde, kalbin sistolik disfonksiyonunu gösteren İVCT ve kalbin sistolik ve diastolik disfonksiyonunu gösteren MPI, LVpWD ve İVS değerlerinde anlamlı değişiklikler saptandı. Ayrıca gelsolin düzeyinde ve KAsÇ ve KAdÇ değerlerinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı değişiklikler saptandı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. ARA'lı hastalarda kalbin diastolik disfonksiyonunu gösteren LVedD, E, A, parametrelerinin arttığını; E/A, E/E' ve ET süresinin azaldığını saptadık. Kalbin sistolik disfonksiyonunu gösteren İVCT süresinin uzadığı saptandı. Hem sistolik hem de diastolik disfonksiyon gösteren MPI, İVS ve LVpWD parametrelerinin arttığını gözlemledik.
2. Gelsolin düzeyi birçok hastalıkta artıp ya da azalabilmektedir. Bizim çalışmamızda gelsolin düzeyini hasta grubunda anlamlı yüksek saptandı. Sadece artritli olan grup ile kardit + artrit birlikteliği olan grup arasında ise benzer olduğunu saptandı. Bu grup hastalarda yapılacak daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Artmış gelsolin düzeyinin sol kalbin diastolik disfonksiyonu ile korele olduğu gözlemlendi.
4. Sadece artritli ARA hastalarında da subklinik kardiyak etkilenmenin olduğunu saptadık.
5. ARA'lı hastalarda karotis Doppler USG ile CIMT değerlendirilmesinde CAS ve CAD değerlerinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. Orun UA, Ceylan O, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 361–8.
2. Saltık İL. Akut romatizmal ateş. *The Journal of Current Pediatrics* 2007;5 Özel sayı 1:156-9.
3. Akalin F. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. *Turk Pediatri Ars* 2007; 42: 85-93.
4. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366:155-168
5. Çağatay D, Yıldız F, Temel Ö, Arslan Ö, İnalhan M. Akut Romatizmal Ateş: Klinik bir değerlendirme. *Çocuk Dergisi*. 2010; 4:183-189
6. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 1806-18.
7. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). *Türk milli pediatri derneği temel pediatri*. 2010; 759-763.
8. Gerber MA. Rheumatic fever. In: Kliegman RE, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007; 1140-1145.
9. Mandell, Douglas, Bennett. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 2005;8th Edition, 200: 2300.
10. Smith TC, Alcamo IE, Heymann DL. *Streptococcus (Group A)*; 2005: 55-6.
11. Sellers LA, Levine EB. Acute rheumatic fever in adult. *The Permanente* 2000; 4(4): 1-11.
12. Jones T. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126: 481–84.
13. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*

14. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, et al. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007; 120: 503-8. Dergisi, 2015 Kabul Edilmiş Yazılar.
15. AIHW: Field B. Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW, 2004.
16. Özer S, Halkaoğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005;47:120-4.
17. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme ve Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıklarının prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1978; 7: 50-5.
18. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1987; 2: 76-8.
19. Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, Pamukcu O, Baykan A, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia 1998-2011. *Cardiol Young* 2015; 25: 745-51.
20. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). *Türk milli pediatri derneği temel pediatri*. 2010; 759-763.
21. Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 146-9.
22. 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.
23. 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.
24. Imamoglu A, Ozen S. Epidemiology of rheumatic heart disease. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1501-3.
25. Shulman ST, 2016. Rheumatic Fever. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Eds: Kliegman RM, 20th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc, p.1834-40.
26. Ertuğrul T, 2010. Akut Romatizmal Ateş. In: *Pediatri*. Eds: Neyzi O, Ertuğrul T, 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, Cilt 2, 1187-92.

27. Eroğlu AG, 2015. Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones Kriterleri. *Turk pediatri ars*, 51, 1-7.
28. Owlia M, Mirza M. Acute rheumatic fever: Over Estimation or misconception? *Int J Cardiol* 2013;174:53-8.
29. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:1691-724.
30. Martin JM, Barbadora KA, 2006. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. *J Pediatr*, 149, 58-63.
31. Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, Factor SM, Cunningham MW, 2001. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. *Infect Immun*, 69, 4072-78.
32. Baykal Y. Akut Eklem Romatizmasının Patogenezinde Yeni Görüşler. *T Klin J Med Sci*.
33. Goldman L, Ausiello D. Romatizmal ateş. Serhat Ünal Ed *Cecil textbook of medicine*, 22 th.
34. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC, Jr, Gibofsky A, Crow MK, Menon A, Fotino M, Reid HM, Poon-King T, Rubinstein P, 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;83:1710–1716.
35. Guilherme I, Weidbah W, Kiss MH et al. Association of human leukocyte class II antigens
 1. with rheumatic fever or rheumatic heart disease in Brazil population. *Circulation* 1991; 83: 1995-
 2. 1998.
36. Olmez U, Turgay M, Ozenirler S, Tutkak H, Duzgun N, Duman M, Tokgoz G. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol*. 1993;22:49–52.

37. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasani RS, Tandon R, Bhatia ML, Southern JF, 1993. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis. *Circulation*, 88, 2198-205.
38. Akalın F, Ünver T, Başaran M, 2001. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal*,14,84-8.
39. Harrington Z, Visnavastan K, Skinner NA, Curtis N, Currie BJ, Carapetis JR, 2006. B-cell antigen D8/17 is a marker of rheumatic fever susceptibility in Aboriginal Australians and can be tested in remote settings. *Med J Aust*, 184, 507-10.
40. Tunger, A, Çavuşoğlu, C, Korkmaz, M, . Streptokoklar ve Enterokoklar. *Mikrobiyoloji. Asya Tıp Yayıncılık*. 4. Baskı, İzmir:2005:48-56
41. Levinson W, Jawetz E. Gram positive cocci in *Medical Microbiology and Immunology*. a Lange medical book. Simon & Schuster co. 5 th ed. Stamford Connecticut 1998:78-86.
42. Ayoub EM, Marjeed HA, Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(4):306-10.
43. El Said GM. Sanour KA. Acute Rheumatic Fever. In *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Garson A. Bricker JT. Mcnamara DG. eds. Lea and Febiger. Philadelphia/ London;1990:1485-1500.
44. Daie JB and Beachey FH. Multiple Heart Cross-reactive epitopes of streptococcal M proteins. *J Exp Med*. 1985;161(1):113-22.
45. Kaplan MH, Svec KH. Immunologic relation of streptococcal antibody cross-reactive with heart tissue: association with streptococcal infection, rheumatic fever and glomerulonephritis. *J Exp Med* 1964;19:50–66.
46. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Genetics and Pathogenesis. *Scandinavian Journal of Immunology* 2007; 66: 199–207.
47. Roberts S, Kossanke S, Dunn TS, Jankelow D, Duran CMG, Cunningham MW. Pathogenic mechanism in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis* 2001;183:507–11.
48. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134:56-64.

49. Yegin O, Coskun H. Citokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr*,1997;156: 25-29.
50. Olivier C. Rheumatic fever-is it still problem? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000: 45; 13-21.
51. Emmannouilides GC: Moss and Adams, *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Fifth edition, Maryland: 2001.
52. Carapetis J.R, Curie B.J, Good M.F. Towards understanding the pathogenesis of rheumatic fever. *Scan J Rheumatol* 1996;25:127-31.
53. Amigo M-Carmen, Martinez-Lavin M, Reyes P. Acute Rheumatic fever. *Rheum Dis North America*;1993;19(2):333-350.
54. Beaton A, Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia* 2015; 7: 7–11.
55. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001; 85: 223–27.
56. Parks T, Kado J, Colquhoun S, Carapetis J, Steer A. Underdiagnosis of acute rheumatic fever in primary care settings in a developing country. *Trop Med Int Health* 2009; 14: 1407–13.
57. The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition) 2012 www.rhdaustralia.org.au/sites/default/files/guideline_0.pdf (Erişim tarihi: 30.12.2018).
58. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N; New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. *N Z Med J* 2008; 121: 59-69.
59. Carapedis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155-68.
60. Mirowski M, Rosenstein BJ, Markowitz M. A comparison of atrio-ventricular conduction in normal children and in patients with rheumatic fever, glomerulonephritis and acute febrile illnesses. A Quantitative Study with Determination of the P-R Index. *Pediatrics* 1964; 33: 334-340.

61. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9– 16.
62. Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever www.nhf.org.nz/files (Erişim tarihi: 30.12.2018).
63. Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yildirim A, Olgunturk R. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. *Pediatr Cardiol* 2011;32:55–8.
64. Veasy LG. Rheumatic fever. T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young* 1995;5:293-391.
65. Mohindro 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.
66. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-6.
67. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Rheumatic fever and the rheumatic diseases of the heart. 1992;56:1721-30.
68. Franz M.R, Zabel M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2000; 42, 5, 311-324.
69. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:583-86.
70. Mercadante MT, Busatta GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario- Campos MC, Dovalle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J psychiatry* 2000;157:2036-8.
71. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behaviour, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology* 2005;64:1799-801.
72. Eroğlu A.G., "Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria.", *Turk Pediatrı Arsıvı-Turkish Archives of Pediatrics*, vol.51, pp.1-7, 2016

73. Anita KM, Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in the Nelson textbook of pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:1140-5.
74. 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.
75. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. Indian J Pediatr 2007;74:117-21.
76. Ralph A, Jcups S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high-incidence population: A prospective study and proposed guide- lines for diagnosis in Australia’s Northern Territory. Heart Lung Circ 2006; 15: 113-8.
77. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: Prevalence, prevention, and control. Eur Heart J 1993;14:122-8.
78. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Acute rheumatic fever and consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. Autoimmun Rev 2009;9:117-23.
79. Binotto MA, Guillherme L, Tanaka AC. Rheumatic fever. Images Pediatr Cardiol 2002;11:12-26.
80. Eroğlu AG. Akut romatizmal ateş. Klinik Gelişim 2006;19 Özel Sayı:75-80.
81. Park H, Cleary PP. Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils. Infect Immun 2005;73:7878-86.
82. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. Immunol Res 1999;19:89-103.
83. Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines for the Treatment of patients with Rheumatic Fever. Drugs 1999;57:545-55.
84. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2004;4:359-60.

85. Ciliers AM, Manyemba J, Saloojee HH. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD 003176.
86. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Uçar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2003;13:500-5.
87. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvular disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91:1019-22.
88. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and Doppler Echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:32-8.
89. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: The role of register based programmes. *Heart* 2005;91:1131-3.
90. Bernstein D. Evaluation of the Cardiovascular System. In: Bernstein D, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 2011;1537-45.
91. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O’rourke RA eds. *Hurst’s The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004;351-65.
92. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med* 2007;35:309-13.
93. Alam M, Høglund C, Thorstrand C: Longitudinal systolic shortening of the left ventricle: an echocardiographic study in subjects with and without preserved global function. *Clin Physiol* 1992, 12(4):443–452.
94. Hu K, Liu D, Herrmann S, Niemann M, Gaudron PD, Voelker W, Ertl G, Bijnens B, Weidemann F: Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Imaging: Eur Heart J Cardiovasc*; 2012.
95. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG: Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990, 63(4):215–220.

96. Emilsson K, Wandt B: The relation between mitral annulus motion and ejection fraction changes with age and heart size. *Clin Physiol* 2000, 20(1):38–43.
97. Alam M, Hoglund C, Thorstrand C, Philip A: Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. *J Intern Med* 1990, 228(6):569–575.
98. Höglund C, Alam M, Thostrand C: Atrioventricular Valve Plane Displacement in Healthy Persons. *Acta Med Scand* 1988, 224:557–562.
99. Brand B, Rydberg E, Ericsson G, Gudmundsson P, Willenheimer R: Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2002, 83(1):35–41.
100. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku Doppler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-9.
101. Park MK. Electrocardiography I. In: Craven L. *Pediatric Cardiology. For practitioners* 5th ed. Morsby YearBook, St. Louis 2008:68-86.
102. Terzioğlu M. Kalp Siklusu. In: Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı*, 2. Baskı. 1993;10: 253-60.
103. Bazzet HC. An analysis of the time relation of electrocardiograms *Heart* 1920;7:353-70.
104. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113-18.
105. Isaaç K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
106. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
107. Ata N. Doku Doppler görüntülemesi. *T Klin Kardiyol* 1999;12:152-5.
108. Seham M Ragab, Waleed M Fathy, Walaa FAbd El-Aziz and Rasha T Helal. The Diagnostic Value of Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Asymptomatic Beta- Thalassemia Major Children and Young Adults; Relation to Chemical Biomarkers of Left Ventricular Function and Iron Overload.

109. Tekten T, Onbasılı AO, Ceyhan C, Unal S, Dişçigil B: Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003; 20: 503-10.
110. Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, Aggeli KI, Harbis PK. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J.* 2005; 46(1): 52-8.
111. Murase M, Ishida A, Morisawa T. Left and right ventricular myocardial performance index (Tei index) in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(7): 928-35.
112. Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Ağaoğlu P. Tissue Doppler myocardial performance index. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 262-9.
113. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 87: 86-94.
114. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932 –943.
115. Heerkens EHJ, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, vascular remodeling and hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1 – 4.
116. Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:266 – 274.
117. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411 – 418.
118. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: Can't live with it, how to live without it. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F871 – F880.
119. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1 – 13.
120. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864 – 2869.

121. Lacoller R, Regnault V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J, editors. Central aortic blood pressure. Amsterdam: Elsevier; 2008; 27 – 34.
122. Golbasi Z, Ucar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A et al (2002) Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail* 4:593–595.
123. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X (2012) Rheumatic heart disease. *Lancet* 379:953–964.
124. Ayoub EM, Taranta A, Bartley TD (1974) Effect of valvular surgery on antibody to the group A streptococcal carbohydrate. *Circulation* 50:144–150.
125. Kutukculer N, Narin N (1995) Plasma interleukin-7 (IL-7) and IL-8 concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Scand J Rheumatol* 24:383–385.
126. Chiu-Braga YY, Hayashi SY, Schafranski M, Messias-Reason IJ (2006) Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): High levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int J Cardiol* 109:275–276.
127. Habeeb NM, Al Hadidi IS (2011) Ongoing inflammation in children with rheumatic heart disease. *Cardiol Young* 21: 334–339.
128. Van der Valk FM, van Wijk DF, Stroes ES (2012) Novel antiinflammatory strategies in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 23:532–539.
129. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM (2012) The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol* 28: 631–641.
130. Stout KK, Verrier ED (2009) Acute valvular regurgitation. *Circulation* 119:3232–3241.
131. Kervancioglu S, Davutoglu V, Ozkur A, Sezen Y, Kervancioglu R, Bayram MM (2004) Carotid and brachial intima-media thickness, arterial diameter and resistivity indices in aortic regurgitation. *Acta Radiol* 45:815–818.
132. Su TC, Chien KL, Jeng JS, Chang CJ, Hsu HC, Chen MF et al (2006) Pulse pressure, aortic regurgitation and carotid atherosclerosis: a comparison between hypertensives and normotensives. *Int J Clin Pract* 60:134–140.

133. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–1327.
134. Harloff A, Strecker C, Reinhard M, Kollum M, Handke M, Olschewski M et al (2006) Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke* 37:2708–2712.
135. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1289-95.
136. Çiftel M, Yılmaz O, Kardelen F, Kocabaş A. Carotid intima media thickness and arterial stiffness in children with acute rheumatic fever. *Pediatr Cardiol* 2014;35:16-21.
137. Myung Y, Seo HS, Jung IH, Lee NH, Suh J, Choi JH, et al. The correlation of carotid artery stiffness with heart function in hypertensive patients. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:134- 139.
138. Godia EC, Madhok R, Pittman J, Trocio S, Ramas R, Cabral D, et al. Carotid artery distensibility: a reliability study. *J Ultrasound Med* 2007;26:1157-1165.
139. Li GH, Arora PD, Chen Y, McCulloch CA, Liu P. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases. *Med Res Rev* 2010;32:999-1025.
140. Osborn TM, Verdrengh M, Stossel TP, Tarkowski A, Bokarewa M. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:117.
141. Peddada N, Sagar A, Ashish, Garg R. Plasma gelsolin: A general prognostic marker of health. *Medical Hypotheses* 2012;78:203-210.
142. Vouyiouklis DA, Brophy PJ. A novel gelsolin isoform expressed by oligodendrocytes in the central nervous system. *J Neurochem.* 1997;69:995–1005.
143. Kwiatkowski DJ, Mehl R, Izumo S, Nadal GB, Yin HL. Muscle is the major source of plasma gelsolin. *J Biol Chem* 1988;263:8239-8243.
144. Sadzinsky A, Kurek K, Kononczuk T, Zendzian-Piotrowska M. Gelsolin-variety of structure and functions. *Postepy Hig Med Dosw* 2010;64:303-309.

145. Kwiatkowski DJ. Predominant induction of gelsolin and actin-binding protein during myeloid differentiation. *J Biol Chem* 1988;263:13857–13862.
146. Chaponnier C, Gabbiani G. Gelsolin modulation in epithelial and stromal cells of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1989;134:597–603.
147. Wang H, Cheng B, Chen Q, Wu S, Lv C, Xie G. Time course of plasma gelsolin concentrations during severe sepsis in critically ill surgical patients. *Crit Care* 2008;12:106.
148. Mounzer KC, Moncure M, Smith YR, Dinubile MJ. Relationship of admission plasma gelsolin levels to clinical outcomes in patients after major trauma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1673–1681.
149. Smith DB, Janmey PA, Herbert TJ, Lind SE. Quantitative measurement of plasma gelsolin and its incorporation into fibrin clots. *J Lab Clin Med* 1987;110:189–195.
150. Sezen D, Bongiovanni AM, Gelber S, Perni U, Hutson JM, Skupski D, et al. Gelsolin downregulates lipopolysaccharide-induced intraamniotic tumor necrosis factor-alpha production in the midtrimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:191.
151. Ohnishi M, Matsumoto T, Nagashio R, Kageyama T, Utsuki S, Oka H et al. Proteomics of tumor-specific proteins in cerebrospinal fluid of patients with astrocytoma: Usefulness of gelsolin protein. *Pathol Int* 2009;59:797–803.
152. Nag S, Ma Q, Wang H, Chumnarnsilpa S, Lee WL, Larsson M. Ca²⁺ binding by domain 2 plays a critical role in the activation and stabilization of gelsolin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:13713–13718.
153. Yin HL, Stossel TP. Control of cytoplasmic actin gel-sol transformation by gelsolin, a calciumdependent regulatory protein. *Nature* 1979;281:583–586.
154. Meerschaert K, De Corte V, De Ville Y, Vandekerckhove J, Gettemans J. Gelsolin and functionally similar actin-binding proteins are regulated by lysophosphatidic acid. *EMBO J* 1998;17:5923–5932.
155. Ashish, Paine MS, Perryman PB, Yang L, Yin HL, Krueger JK. Global structure changes associated with Ca²⁺ activation of full-length human plasma gelsolin. *J Biol Chem* 2007;282:25884–25892.

156. Kiselar JG, Janmey PA, Almo SC, Chance MR. Structural analysis of gelsolin using synchrotron protein footprinting. *Mol Cell Proteomics* 2003;2:1120–1132.
157. Kiselar JG, Janmey PA, Almo SC, Chance MR. Visualizing the Ca²⁺-dependent activation of gelsolin by using synchrotron footprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3942–3947.
158. Lee WM, Galbraith RM. The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity. *N Engl J Med* 1992;326:1335–1341.
159. Silacci P, Mazzolai L, Gauci C, Stergiopoulos N, Yin HL, Hayoz D. Gelsolin superfamily proteins: Key regulators of cellular functions. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2614–2623.
160. Kass SU, Pruss D, Wolffe AP. How does DNA methylation repress transcription? *Trends Genet* 1997;13:444–449.
161. Roth SY, Allis CD. Histone acetylation and chromatin assembly: A single escort, multiple dances? *Cell* 1996;87:5–8.
162. Mielnicki LM, Ying AM, Head KL, Asch HL, Asch BB. Epigenetic regulation of gelsolin expression in human breast cancer cells. *Exp Cell Res* 1999;249:161–176.
163. Hoshikawa Y, Kwon HJ, Yoshida M, Horinouchi S, Beppu T. Trichostatin A induces morphological changes and gelsolin expression by inhibiting histone deacetylase in human carcinoma cell lines. *Exp Cell Res* 1994;214:189–197.
164. Kwon HJ, Yoshida M, Nagaoka R, Obinata T, Beppu T, Horinouchi S. Suppression of morphological transformation by radicicol is accompanied by enhanced gelsolin expression. *Oncogene* 1997;15:2625–2631.
165. Noske A, Denkert C, Schober H, Sers C, Zhumabayeva B, Weichert W et al. Loss of gelsolin expression in human ovarian carcinomas. *Eur J Cancer* 2005;41: 461–469.
166. Liu A, Muggironi M, Marin-Husstege M, Casaccia-Bonnel P. Oligodendrocyte process outgrowth in vitro is modulated by epigenetic regulation of cytoskeletal severing proteins. *Glia* 2003;44:264–274.
167. Eun DW, Ahn SH, You JS, Park JW, Lee EK, Lee HN et al. PKCepsilon is essential for gelsolin expression by histone deacetylase inhibitor apicidin in human cervix cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:769–775.

168. Kothakota S, Azuma T, Reinhard C, Klippel A, Tang J, Chu K et al. Caspase-3-generated fragment of gelsolin: Effector of morphological change in apoptosis. *Science* 1997;278:294–298.
169. Koya RC, Fujita H, Shimizu S, Ohtsu M, Takimoto M, Tsujimoto Y et al. Gelsolin inhibits apoptosis by blocking mitochondrial membrane potential loss and cytochrome c release. *J Biol Chem* 2000;275:15343–15349.
170. Nishio R, Matsumori A. Gelsolin and cardiac myocyte apoptosis: A new target in the treatment of post infarction remodelling. *Circ Res.*2009;104:829-831.
171. Turner T, Chen P, Goodly LJ, Wells A. EGF receptor signaling enhances in vivo invasiveness of DU-145 human prostate carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1996;14:409–418.
172. Thor AD, Edgerton SM, Liu S, Moore DH, Kwiatkowski DJ. Gelsolin as a negative prognostic factor and effector of motility in erbB-2-positive epidermal growth factor receptor positive breast cancers. *Clin Cancer Res* 2001;7:2415–2424.
173. Chen P, Murphy-Ullrich JE, Wells A. A role for gelsolin in actuating epidermal growth factor receptor-mediated cell motility. *J Cell Biol* 1996;134:689–698.
174. Malliri A, Symons M, Hennigan RF, Hurlstone AF, Lamb RF, Wheeler T et al. The transcription factor AP-1 is required for EGF-induced activation of rho-like GTPases, cytoskeletal rearrangements, motility, and in vitro invasion of A431 cells. *J Cell Biol* 1998;143: 1087–1099.
175. Azuma T, Witke W, Stossel TP, Hartwig JH, Kwiatkowski DJ. Gelsolin is a downstream effector of rac for fibroblast motility. *EMBO J* 1998;17:1362–1370.
176. De Corte V, Bruyneel E, Boucherie C, Mareel M, Vandekerckhove J, Gettemans J. Gelsolin-induced epithelial cell invasion is dependent on Ras-Rac signaling. *EMBO J* 2002;21:6781–6790.
177. Sun H, Lin K, Yin HL. Gelsolin modulates phospholipase C activity in vivo through phospholipid binding. *J Cell Biol* 1997;138:811–820.
178. Yin HL, Albrecht JH, Fattoum A. Identification of gelsolin, a Ca²⁺-dependent regulatory protein of actin gel-sol transformation, and its intracellular distribution in a variety of cells and tissues. *J Cell Biol* 1981;91:901–906.

179. Arora PD, Glogauer M, Kapus A, Kwiatkowski DJ, McCulloch CA. Gelsolin mediates collagen phagocytosis through a rac-dependent step. *Mol Biol Cell* 2004;15:588–599.
180. Arora PD, Janmey PA, McCulloch CA. A role for gelsolin in stress fiberdependent cell contraction. *Exp Cell Res* 1999;250:155–167.
181. Serrander L, Skarman P, Rasmussen B, Witke W, Lew DP, Krause KH et al. Selective inhibition of IgG-mediated phagocytosis in gelsolin-deficient murine neutrophils. *J Immunol* 2000;165:2451–2457.
182. Witke W, Li W, Kwiatkowski DJ, Southwick FS. Comparisons of CapG and gelsolin-null macrophages: Demonstration of a unique role for CapG in receptormediated ruffling, phagocytosis, and vesicle rocketing. *J Cell Biol* 2001;154:775–784.
183. Suhler E, Lin W, Yin HL, Lee WM. Decreased plasma gelsolin concentrations in acute liver failure, myocardial infarction, septic shock, and myonecrosis. *Crit Care Med* 1997;25: 594–598.
184. Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Solomides CC, Muzykantov VR, Machtay M, Albelda SM et al. Changes in plasma gelsolin concentration during acute oxidant lung injury in mice. *Lung* 2002;180:91–104.
185. Lee PS, Waxman AB, Cotich KL, Chung SW, Perrella MA, Stossel TP. Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:849–855.
186. DiNubile MJ, Stossel TP, Ljunghusen OC, Ferrara JL, Antin JH. Prognostic implications of declining plasma gelsolin levels after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:4367–4371.
187. Rithidech KN, Honikel L, Milazzo M, Madigan D, Troxell R, Krupp LB. Protein ekspression profiles in pediatric multiple sclerosis: Potential biomarkers. *Mult Scler* 2009;15:455–464.
188. McDonagh B, Sheehan D. Effect of oxidative stress on protein thiols in the blue mussel *Mytilus edulis*: Proteomic identification of target proteins. *Proteomics* 2007;7:3395–3403.

189. Li GH, Shi Y, Chen Y, Sun M, Sader S, Maekawa Y et al Gelsolin regulates cardiac remodeling after myocardial infarction through DNase I-mediated apoptosis. *Circ Res* 2009;104:896–904.
190. Oikonomou N, Thanasopoulou A, Tzouvelekis A, Harokopos V, Paparountas T, Nikitopoulou I et al. Gelsolin ekspression is necessary for the development of modelled pulmonary inflammation and fibrosis. *Thorax* 2009;64:467–475.
191. Bar S, Daeffler L, Rommelaere J, Nuesch JP. Vesicular egress of non-enveloped lytic parvoviruses depends on gelsolin functioning. *PLoS Pathog* 2008;4:1-11.
192. Lind SE, Smith DB, Janmey PA, Stossel TP. Role of plasma gelsolin and the vitamin D-binding protein in clearing actin from the circulation. *J Clin Invest* 1986;78:736–742.
193. Vasconcellos CA, Allen PG, Wohl ME, Drazen JM, Janmey PA, Stossel TP. Reduction in viscosity of cystic fibrosis sputum in vitro by gelsolin. *Science* 1994;263:969-971.
194. Becker PM, Kazi AA, Wadgaonkar R, Pearse DB, Kwiatkowski D, Garcia JG. Pulmonary vascular permeability and ischemic injury in gelsolin-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:478–484.
195. Witke W, Sharpe AH, Hartwig JH, Azuma T, Stossel TP, Kwiatkowski DJ. Hemostatic, inflammatory, and fibroblast responses are blunted in mice lacking gelsolin. *Cell* 1995;81:41–51.
196. Bucki R, Georges PC, Espinassous Q, Funaki M, Pastore JJ, Chaby R et al. Inactivation of endotoxin by human plasma gelsolin. *Biochemistry* 2005;44:9590–9597.
197. Bucki R, Byfield FJ, Kulakowska A, McCormick ME, Drozdowski W, Namiot Z et al. Extracellular gelsolin binds lipoteichoic acid and modulates cellular response to proinflammatory bacterial wall components. *J Immunol* 2008;181:4936–4944.
198. Goetzl EJ, Lee H, Azuma T, Stossel TP, Turck CW, Karliner JS. Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 2000;275:14573–14578.

199. Osborn TM, Dahlgren C, Hartwig JH, Stossel TP. Modifications of cellular responses to lysophosphatidic acid and platelet-activating factor by plasma gelsolin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:1323–1330.
200. Lind SE, Janmey PA. Human plasma gelsolin binds to fibronectin. *J Biol Chem* 1984;259:13262–13266.
201. Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T et al. Plasma gelsolin facilitates interaction between beta (2) glycoprotein I and alpha5beta1 integrin. *J Cell Mol Med* 2011 Jan;15:141-151.
202. Maniatis NA, Harokopos V, Thanassopoulou A, Oikonomou N, Mersinias V, Witke W. A critical role for gelsolin in ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:426–432.
203. Aidinis V, Carninci P, Armaka M, Witke W, Harokopos V, Pavelka N et al. Cytoskeletal rearrangements in synovial fibroblasts as a novel pathophysiological determinant of modeled rheumatoid arthritis. *PLoS Genet* 2005;1:455-466
204. Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Solomides CC, Christie JD, Stossel TP, Goelz S et al. Recombinant plasma gelsolin diminishes the acute inflammatory response to hyperoxia in mice. *J Investig Med* 2002;50:54–60.
205. Rothenbach PA, Dahl B, Schwartz JJ, O'Keefe GE, Yamamoto M, Lee WM et al. Recombinant plasma gelsolin infusion attenuates burn-induced pulmonary microvascular dysfunction. *J Appl Physiol* 2004;96:25–31.
206. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
207. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidencebased interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015; 36: 1115-22.
208. DiNubile MJ. Plasma gelsolin as a biomarker of inflammation. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 124.

209. Lee PS, Drager LR, Stossel TP, Moore FD, Rogers SO. Relationship of plasma gelsolin levels to outcomes in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2006; 243: 399–403.
210. Cohen TS, Bucki R, Byfield FJ, et al. Therapeutic potential of plasma gelsolin administration in a rat model of sepsis. *Cytokine* 2011; 54: 235–238.
211. Hu YL, Li H, Li WH, et al. The value of decreased plasma gelsolin levels in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in diagnosis and disease activity evaluation. *Lupus* 2013; 22: 1455–1461.
212. Yang J, Moravec CS, Sussman MA, DiPaola NR, Fu D, Hawthorn L, Mitchell CA, Young JB, Francis GS, McCarthy PM, Bond M. Decreased SLIM1 expression and increased gelsolin expression in failing human hearts measured by high-density oligonucleotide arrays. *Circulation* 2000;102:3046–3052.
213. Mani SK, Shiraishi H, Balasubramanian S, Yamane K, Chellaiah M, Cooper G, Banik N, Zile MR, Kuppuswamy D. In vivo administration of calpeptin attenuates calpain activation and cardiomyocyte loss in pressure-overloaded feline myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H314–H326.
214. Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, Bots ML, Muller M, van der Schouw YT (2007) C-reactive protein and aortic stiffness and wave reflection in middle-aged and elderly men from the community. *J Hum Hypertens* 21:949–955.
215. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA et al (2006) Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the rotterdam study. *Circulation* 113:657–663.
216. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115:459–467.
217. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–1327.
218. Harloff A, Strecker C, Reinhard M, Kollum M, Handke M, Olschewski M et al (2006) Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke* 37:2708–2712.

219. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr (2011) Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 365:213–221.
220. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci A, et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:63–71.
221. Vlahos AP, Theocharis P, Bechlioulis A, Naka KK, Vakalis K, Papamichael ND, et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:1736–44.
222. Kayahan, H., Sari, I., Cullu, N., Yuksel, F., Demir, S., Akarsu, M., Goktay, Y., Unsal, B., & Akpinar, H. (2012). Evaluation of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(8), 2137-2143.
223. Francesco Orio, Jr., Stefano Palomba, Letizia Spinelli, Teresa Cascella, Libuse Tauchmanova`, Fulvio Zullo, Gaetano Lombardi, And Annamaria Colao The Cardiovascular Risk of Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: An Observational, Analytical, Prospective Case-Control Study.
224. Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14(8): 1949–1952.
225. Acar G, Akcay A, Sokmen A et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 DM. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 732-738.
226. Bloch KE, Jugoon S, Sackner MA. Inductance cardiography (thoracocardiography): A novel, noninvasive technique for monitoring left ventricular filling. *Journal of Critical Care* 1999; 14: 177-185.
227. Kosar F, Sahin I, Turan N, et al. Evaluation of right and left ventricular function using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 704-710.

228. Kalkan GY, Bayram NA, Erten S, Kles T, Durmaz T, Akcay M, et al. Evaluation of left ventricle function by strain imaging in patients with familial mediterranean fever. *Echocardiography* 2010;27:1056-60.
229. Ozdemir O, Agras PI, Aydin Y, Abaci A, Hizli S, Akkus. HI Assessment of cardiac functions using tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Cardiology in the Young* 2012; 22:188–93.

