

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Doç. Dr. Can Demir KARACAN
Klinik Şefi: Dr. Ülker ERTAN
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selmin KARADEMİR

2004 – 2009 YILLARI ARASINDA AKUT ROMATİZMAL ATEŞ
TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ

Dr. Şükrü GÜNGÖR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2010

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde çok büyük emekleri olan başta sayın hocam Başhekim Doç. Dr. Can Demir KARACAN ve Klinik Şefim Uzm. Dr. Ülker ERTAN olmak üzere bütün hocalarıma, tez çalışmam boyunca her ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen ve değerlendirmeleriyle yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Selmin KARADEMİR'e, pediatri asistanlığım süresince önemli katkıları bulunan tüm başasistan, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, bugünlere gelmeme vesile olan ve bu uğurda her türlü fedakarlığı yapmış olan aileme, destek ve hoşgörüsünü hiç bir zaman eksik etmeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Şükrü GÜNGÖR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER	iv
TABLolar	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. TARİHÇE	3
B. EPİDEMİYOLOJİ	5
C. ETYOLOJİ	8
D. PATOGENEZ	13
E. PATOLOJİ	18
F. KLİNİK BULGULAR	21
F.1. MAJOR BULGULAR	22
F1.1. KARDİT	22
F.1.2. POLİARTRİT	27
F.1.3. KORE	28
F.1.4. ERİTEMA MARGİNATUM	29
F.1.5. SUBKUTAN NODÜL	29
F.2. MİNÖR BULGULAR	30
F.2.1. ARTRALJİ	30
F.2.2. ATEŞ	30
F.2.3. LABORATUAR BULGULARI	30
F.2.4. EKG BULGULARI	32

F.2.5. GEÇİRİLMİŞ GAS ENFEKSİYON BULGULARI..	32
G. TANI	36
H. AYIRICI TANI	39
I. TEDAVİ	43
I.1. STREPTOKOK ERADİKASYONU	43
I.2. KLİNİK BELİRTİLERİN TEDAVİSİ	44
J. PROFİLAKSİ	47
J.1. PRİMER PROFLAKSİ	47
J.2. SEKONDER PROFLAKSİ	47
K. SEYİR VE PROGNOZ	49
M. MORTALİTE	51
III. GEREÇ VE YÖNTEM	52
IV. BULGULAR	58
V. TARTIŞMA	77
VI. SONUÇLAR	97
VII ÖZET	102
VIII. KAYNAKLAR	106
IX. EK.1	124

ŞEKİLLER

	sayfa
Şekil 1. Hastaların Geldikleri Yerlere Göre Dağılımı	59
Şekil 2. Hastaların Hastaneye Başvuru Aylarına Göre Dağılımları	59

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. ARA'da Çapraz Reaksiyon Gösteren İnsan Dokuları ve GAS Komponentleri	11
Tablo 2. Modifiye Jones Kriterleri	36
Tablo 3. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı	58
Tablo 4. Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmalarına Göre Dağılımı	60
Tablo 5. Karditli Hastaların Öykü Özelliklerine Göre Dağılımı	61
Tablo 6. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Majör ve Minör Bulgularının Dağılımı	62
Tablo 7. Majör Kriterlerin Birlikteliği	63
Tablo 8. Majör ve Minör Bulguların Birlikteliği	64
Tablo 9. Hastaların Laboratuar Bulgularına Göre Dağılımı	65
Tablo 10. Artritli Hastaların Aile Öyküsü ve Gezici Poliartrit Öyküsüne Göre Dağılımı	66
Tablo 11. Monoartritli Hastaların Gezici Poliartrit Öykü ve Eşlik Eden Kardite Göre Dağılımı	67
Tablo 12. Poliartritli Hastaların Gezici Poliartrit Öykü ve Eşlik Eden Kardite Göre Dağılımı	67
Tablo 13. Karditli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	68
Tablo 14. Karditli Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı	69
Tablo 15. Karditli Hastaların Tespit Edilen Bulgulara Göre Dağılımı	70

Tablo 16.	Hastaların İlk ve Kontrol EKO Bulgularına Göre Dağılımı	71
Tablo 17.	Hastaların Tedavi Dağılımları	71
Tablo 18.	Artritli Hastaların Tedaviye Göre Dağılımı	72
Tablo 19.	Karditli Hastaların Tedaviye Göre Dağılımı	72
Tablo 20.	Salisilat Verilen Hastaların Yan Etkilere Göre Dağılımı ve Ortalama Görülme Süresi	73
Tablo 21.	Hastaların İzlem Süresine Göre Değerlendirilmesi	73
Tablo 22.	Hasta İzlemlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	74
Tablo 23.	Hastaların Reaktivasyon Süresi ve Profilaksi Düzenine Göre Dağılımı	75
Tablo 24.	Reaktivasyon Gelişen Hastalarda Tespit Edilen Bulguların Dağılımı	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGBHS	: A grubu β hemolitik streptokok
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
ANA	: Anti nükleer antikor
AGN	: Akut glomerulonefrit
ARA	: Akut romatizmal ateş
ASO	: Anti Streptolizin O
CRP	: C-reaktif protein
CTLA	: Cytotoksik T lymphocyte-associated antigen
DNAaseB	: Deoksiribonükleaz B
Dr.SUÇH	Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GAS	: Grup A streptokok
GIS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: Human lökosit antijen
IL	: İnterlökin
JRA	: Juvenil romatoid artrit
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KKY	: Konjenital kalp yetersizliği

MD	: Mitral darlık
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MY	: Mitral yetmezlik
PSRA	: Poststreptokoksis reaktif artrit
PY	: Pulmoner yetmezlik
RF	: Romatoid faktör
RKH	: Romatizmal kalp hastalığı
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
SOF	: Serum opasite faktörü
TY	: Triküspit yetmezliği

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonu sonrası otoimmün mekanizmalarla gelişen eklem, beyin, cilt ve en önemlisi, kalp kapak fibrozisi ile yavaş ilerleyen valvüler kalp hastalığına sebep olabilen genellikle subakut veya kronik seyirli multisistem bir hastalıktır (1).

Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde üst solunum yolu enfeksiyonlarının yetersiz tedavisi ve profilaksi gibi primer sağlık hizmetlerinden yararlanamamak romatizmal kalp hastalıkları (RKH) prevalansının yüksek kalmasına yol açmıştır. Nitekim bu ülkelerde romatizmal kalp hastalığı tüm kardiyovasküler hastalıkların yarısına yakınına oluşturmaktadır ve kazanılmış kalp hastalıklarının en sık sebebidir (2). Akut romatizmal ateşin tüm dünyada en sık görüldüğü yer Avustralya'nın kuzey bölgesinde Aborjinlerin yaşadığı bölgedir. Bu toplumun büyük kesimi izole bir şekilde yaşar. Kırsal alanda kötü hijyen ortamında ve tıbbi incelemelerden uzak bir şekilde yaşamaktadırlar (3). Problemin büyüklüğü aşağıdaki insidans oranlarından anlaşılabilir. Endüstrileşmiş toplumlarda 1970-1980 yılları arasında yüz binde 0.23-1.14 iken, Florida'daki siyahlar arasında 15.2, Sri Lanka'da 125, Yeni Zelanda Maorileri arasında 142, Hawaii'deki Samoanslarda 206, Avustralya'daki Aborjinler arasında 650 bulunmuştur (4). Ülkemizde de RKH prevalansı ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Yenil ve Gürsan (5-7) araştırmalarında ilkokul çağı çocuklarında RKH prevalansını %0.07, Öztürk ve ark. (8) Sivas'da 8-18 yaş grubundaki 13655 öğrenciyi içeren çalışmalarında %1,9 olarak belirtmişlerdir. Baykan grubunun Ankara'da yaptıkları araştırmada erişkinlerde RKH prevalansını erkeklerde yüz binde 300, kadınlarda 1200 olarak tespit edilmiştir. Ankara'da 10 yıl

ara ile aynı bölgede yapılan taramada yüz binde 940'dan 560'a, İstanbul'da yüz binde 160'dan 25'e düştüğü görülmektedir (9). İstanbul'da 1990 yılında kırsal kesimde yapılan araştırmada RKH prevalansı 7-19 yaş grubu için yüz binde 49 bulunmuştur (10).

Epidemiyolojik, bakteriyolojik, immünolojik, deneysel ve klinik araştırmalar her ARA olgusunun bir AGBHS enfeksiyonu sonucu meydana geldiğini ortaya koymuştur. ARA tedavi edilmemiş streptokoksik boğaz enfeksiyonlarından sonra %0,3, epidemiler sırasında ise %3 oranında görülür (11). ARA'nın ilk atak ve tekrarlarının gelişebilmesi için streptokok enfeksiyonunun boğaz enfeksiyonu şeklinde geçirilmesi gerekmektedir. Farinks dışı enfeksiyonlar ile ARA oluşumu bildirilmemiştir. İlk atağı geçiren kişinin yeniden atak geçirme olasılığı %16-50 civarındadır. Bu durum profilaksinin önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Bölümüne Aralık 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında akut romatizmal ateş tanısı ile yatan 204 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek akut romatizmal ateş etyolojisi, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, tedaviye yanıtları ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

A.TARİHÇE

Akut poliartritin ilk yazılı tanımlaması Hipokrat tarafından (M.Ö.400) yapılmıştır. Tarihsel süreç içinde; "Polyarthritis Acuta", "Polyarthritis Rheumatica Acuta", "Rheumatismus", "Rheumatismus Verus", "Bouillaud's Disease", "Polyarthritis Subacuta Rheumatismus", "Rheumatismus İnfektiosus" gibi terimler kullanılmıştır. ARA terimi ise ilk kez 1888'de Haygart tarafından kullanılmıştır (11).

Pitcairn 1778'de ARA'da kalp hastalığının genel popülasyona göre daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Bouillaud 1840'da ARA ile kalp değişikliklerinin birlikte olmasının istisna olmaktan daha çok, bir kural olduğunu ileri sürmüştür. Tomas Sydenham 1684'de kore minörü tanımlamıştır, ancak ARA ve RKH ile olan ilişkisi daha sonra gösterilmiştir. Romatik nodüller Wells tarafından 1812'de tanımlanmıştır. Kore ve ARA arasındaki ilişki 1881 yılında Barlow ve Warner tarafından gösterilmiştir (11).

Artrit, kardit, kore ve deri altı nodüllerin tek bir hastalığın farklı belirtileri olduğu 1889'da Cheadle tarafından belirtilerek tek bir isim altında "The Cheadle Cycle" olarak toplanmıştır (12).

Ludwig Aschoff 1904'de miyokarda hastalık için özgül kabul edilen ve kendi adıyla anılan lezyonu (*Aschoff Body*) tanımlamıştır (13).

Tonsillofarenjit ve kızıl epidemileri ile ARA arasındaki ilişki 1930'lu yılların başlarında saptanmasına rağmen 1950'lerden sonra Denny, Wannamaker ve Rammelkamp tarafından yapılan serolojik, epidemiyolojik ve profilaktik çalışmalarla grup A streptokok (GAS) farenjiti ile ARA arasındaki etyolojik ilişki kesin olarak tanımlanmıştır (12).

ARA tanısında kullanılan kriterler ilk kez 1944'te T. Duckett Jones tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterler 1955 ve 1965 yıllarında Amerikan Kalp Birliği (AHA), 1984'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından gözden geçirilmiştir. En son olarak 1992'de tekrar modifiye edilmiştir (14, 15).

B. EPİDEMİYOLOJİ

Akut romatizmal ateş, tedavi edilmemiş AGBHS farenjiti sonrası oluşur. Önceden ARA geçirmemiş kişilerin %2-3'ünde ARA gelişebilir. A grubu β hemolitik streptokokların yaptığı cilt enfeksiyonu sonrası ARA gelişmez (16,17). Streptokok farenjitinin klinik belirtilerinin şiddeti ile ARA oluşumu arasında ilişki gözlenmemiştir. ARA'lı olguların 1/3'i hafif veya asemptomatik farenjit sonrası oluşmaktadır. Hastaların 1/3'ünde boğaz ağrısı görülmemesine ve kültür negatifliği olmasına rağmen genellikle streptokoklara karşı antikor cevabı gözlenir. Epidemiyolojik çalışmalarda streptokok enfeksiyonu ve ardışık romatizmal ateş ilişkisi doğrulanmıştır. Bu ilişkinin kanıtı da tedavide kullanılan penisilinin ARA'nın ilk ve tekrarlayan ataklarını önlemesidir (18).

ARA tanısı konulduğunda ancak küçük bir kısım hastada boğaz kültürlerinde A grubu streptokok üretilebilir. Bunun sebepleri

- Streptokok enfeksiyonundan sonra ARA gelişene kadar geçen latent periyodun uzun olması,
- ARA tanısı koymada ve boğaz kültürü alınmada gecikme
- Kültürün alınma tekniğinin hatalı olması
- Kültür alınmadan önce antibiyotik kullanılmasıdır.

Ayrıca sağlıklı bireylerde, özellikle çocuklarda solunum yollarında A grubu streptokoklar bulunabilir. Bu nedenle kültürler fazla yol gösterici değildir (19).

Yapılan bir çalışmada boğaz kültürlerinin %4'ünde pozitif sonuç elde edilmiştir (7).

ASO titresinde yükselme ile ARA arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. ASO yükselmesi ne kadar fazla ise romatizmal atak sıklığının o kadar fazla olduğu saptanmıştır (20,21).

A grubu β hemolitik streptokokların en önemli kaynağı insanların üst solunum yollarıdır ve direkt temas ile bulaşır.

Dört yaş altında ve erişkin yaştan sonra ARA sıklığında görülen azalma yaşın önemini ortaya koymaktadır. Sekiz aylığa kadar olan infantlarda ölçülebilen ASO titresi gösterilememiştir. İlk iki yaşa kadar çocuklarda ASO titresi 12 ünite düşük bulunmuştur (22-23). Okul çağı çocuklarında ASO titresi 333 ünite iken genç erişkinlerde 200 ünite civarında değerler gösterir (24). ARA insidansına etki eden en önemli çevresel faktörler genç çocukların oluşturduğu topluluklardır. Bu durum enfeksiyonun yayılımını ve yerleşmesini kolaylaştırır (23).

ARA görülme sıklığı kız ve erkek cinsiyet arasında fark göstermemektedir. Ancak majör kriterlerden birisi olan koreye adolesan kızlarda daha sık rastlanır.

ARA insidansında ırk ve etnik farklılıklar tanımlanmamıştır. Ancak Yeni Zellanda'daki beyaz ırka göre Maori yerlilerinde insidans daha yüksek bulunmuştur. Maoriler için herediter faktörlerin hastalığın artmış insidansında rol oynadığı düşünülmüşse de birçok çalışmada ırk ve etnik faktörlerin çevre faktörleri ile birlikte etkili olduğu gösterilmiştir (13,25).

ARA'nın mevsimsel insidansı streptokok farenjiti ile paralellik gösterir. Karakteristik olarak Avrupa ve Amerika'da streptokok farenjiti ile birlikte ARA insidansının ilkbaharda pik yaptığı gözlenmektedir.

Danimarka'da rapor edilen sonuçlarda 1862'deki insidans 2/1000 iken, 1962'de 11/100000'e kadar düşmüştür (13). Yirminci yüzyılda sosyoekonomik durum ve ev koşullarının iyileşmesi, ev ve okullarda kalabalık ortamların azalması, sağlık koşullarının düzelmesi, sağlık hizmetlerinin artırılması ve streptokok farenjitin tedavisinde antibiyotiklerin kullanımı ile ARA insidansının azaldığı

gözlenmektedir. S. Karademir ve ark.'ın (26) Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesine başvuran hastalar arasında yaptıkları bir çalışmada 1980-84 yılları arasında 28.3, 1985-89 yılları arasında yüz binde 46 olarak bulmuşlar ve bu çalışmada ARA insidansı yüz bin çocukta 107.7 olarak bildirmişlerdir. Rana Olgunturk ve arkadaşlarının Gazi Üniversitesi Pediatrik Kardioloji Bölümünde yapmış olduğu bir çalışmada; 1982-1991 yılları arasında 232 kişi, 1992-2001 yılları arasında 193 kişi ARA tanısı aldığı gösterilmiş. İki dönem arasında hasta sayısında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (27).

ARA'nın azalmasında etken olan bir başka faktör ise mikroorganizma virulansındaki değişimdir. Yeni olgular çoğunlukla sosyoekonomik düzeyi düşük ve sağlık bakımının kısıtlı olduğu kalabalık toplumların yaşadığı gelişmekte olan ülkelerde bildirilmektedir. Bu bölgelerde ARA majör bir sağlık sorunudur (18,27,28). Bununla birlikte 1985'ten sonra Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerinde hastalık tekrar artış göstermeye başlamıştır (29,30). ARA'nın gelişmiş ülkelerde de görülmesi hastalığın sadece kalabalık ve sosyoekonomik seviyede düşüklük gibi faktörlere bağlı olmadığını göstermiştir. Romatojen streptokok suşlarının periyodik olarak tekrar ortaya çıkmasının bu artışlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (17).

Günümüzde ARA tanısını kesin olarak ortaya koyabilecek spesifik bir test yoktur. ARA tanısının konulmasında Jones kriterlerinin kullanımı hastalığın insidansının doğru değerlendirilmesinde önem taşır (14).

C. ETYOLOJİ

Açıklanamayan patogenetik mekanizmalara rağmen Grup A, β hemolitik streptokoklar (GAS) ARA'nın gelişimine yol açmaktadır ancak, GAS'in hepsi ARA'nın sebebi olamaz. Bazı streptokok türlerinden sonra ARA rekürrensi olmaz (örneğin M tip 4). Yıllar boyunca yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda streptokok farenjit, salgınları ve ARA arasındaki ilişki bilinmektedir (30). ARA ve onun rekürrenslerinde başlangıç ajanı olarak GAS'in gösterilmesi indirekt yöntemlerle mümkündür. Organizma ARA lezyonlarında elde edilememektedir. Tatmin edici deneysel modeller yapılamamaktadır (31).

Streptokoklar gram (+), sporsuz, hareketsiz, özellikle sıvı besi yerlerinde zincir yaparak üreyen bakterilerdir. Zengin besi yerlerinde, özellikle kanlı agarda kolay ürerler. Kanlı agarda eritrositleri hemoliz edebilme yeteneklerine göre α , β , γ olarak sınıflandırılır.

Alfa hemoliz; streptokokun kültür vasatında, tam olmayan hemolizini gösterir. Alfa hemolitik streptokoklar sınırları belirgin olmayan yeşilimsi bir halo ile çevrili koloniler şeklinde görülür.

β hemolitik streptokoklar ise tam hemoliz yaptığından kanlı ağardaki kolonilerin sınırları keskin ve belirgindir. Bu koloniler diğer hemolitik türlerden ayırt edilmelidir (kolonilerin karakteristik özellikleri gram boyaması ile ayırt edilir).

Gama streptokoklar ise kan içeren ortamlarda herhangi bir hemoliz yapmazlar. β hemolitik streptokoklar Lancefield tarafından hücre duvarında bulunan gruba özgül karbonhidrat türüne göre A, B, C olarak sınıflandırılırlar. β hemolitik streptokoklar A grubu içinde değerlendirilirler. Grup A streptokoklar ayrıca streptokok piyogenes olarak adlandırılmıştır. Bu grup streptokoklar ARA ve Akut

Glomerulonefrit (AGN)'in de içinde bulunduğu, insanlardaki streptokokal enfeksiyonların, enflamatuvar sendromların % 90'dan fazlasının sebebidir.

Streptokoklar temel olarak sitoplazma çevresinde lipoproteinlerden oluşan membranla çevrilidir. Sitoplazmik membranın yapısında memeli dokusuyla ortak olan antijenik determinantlar vardır.

Sitoplazmik membranın dış kısmında bulunan hücre duvarı üç tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa doğru peptidoglikan, karbonhidrat ve proteinden meydana gelmiştir:

1. Hücre duvarının en iç tabakası peptidoglikandan oluşmuş mukopeptit yapısındadır. Bu tabaka hücre duvarının rijiditesini sağlar ve β laktam antibiyotiklerin etkisini gösterdiği yerdir.
2. Mukopeptid tabakanın üzerinde grup spesifik karbonhidratları içeren tabaka vardır. Lancefield sınıflandırılmasına göre 14 gruba (A, B, C gibi) ayrılırlar. Grup A karbonhidratlar N asetil glukozamin ile kaplanmış polisakkarit polimeridir ve ARA'da kalp kapakçıklarındaki glikoproteinler ile çapraz reaksiyon verirler. Karbonhidratlar spesifik antijenik belirleyicidir.
3. Karbonhidrat tabakası üzerinde hücre duvarının en dış kısmında protein tabakası bulunur. Bunlar M, T, R proteinlerini içerir ve en önemlisi M proteindir. T ve R proteinlerinin M proteini ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. M proteini primer virulans faktörüdür ve tipe spesifik antikor (Ab) üretilmesini sağlar. M proteini çift alfa heliks yapısında bir moleküldür ve memelilerdeki tropomiyozine fizikokimyasal olarak oldukça yakın bir benzerlik gösterir (32). Bununla ilgili bir çalışmada streptokokal M proteinlerinin hayvan modelinde kalp kapaklarında otoimmün hücre aracılı atak başlattığı gösterilmiştir

(33). M5 peptid taşıyan konakta CD4 (+) T1 tipi hücrelerin, streptokok enfeksiyonun rekürrensinden sonra kalp hastalığının ilerleyen lezyonunun patogeneğinde önemli rolü vardır(34,35). Hücre zarında bulunan M proteini de antijenik özellik taşır ve virülansdan sorumludur. Bugün için tanımlanan 150'den fazla M tipi bulunmaktadır. M tiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarında (M tipleri 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24,49, 55, 57, 60, 63) , bazıları cilt enfeksiyonlarında (M tipleri 49, 55, 57, 60, 63) elde edilmektedir. M tiplerinin bir kısmı akut poststreptokoksik glomerülonefrite yol açtıklarından; nefritojenik (M tipleri 12, 49 gibi), bir kısmı da akut ARA'ya neden olduğundan romatojenik (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır (36). Bakteri genomunda *emm* sekansının araştırılması ile de gruplandırma yapılabilir. Sınıf I streptokoklar serum opasite faktörü (SOF) negatif, boğaz enfeksiyonu yapan ve romatizmaya yol açan grup, Sınıf II streptokoklar SOF pozitif, fibronektine bağlanan cilt enfeksiyonu ve akut glomerülonefrite neden olan gruptur. Ancak son yıllarda romatizma sıklığının yüksek olduğu Aborjin'lerde yapılan çalışmalarda streptokoklarla gelişen piyodermilerin yaygın olduğu, romatizmalı hastaların boğaz kültürlerinde de benzer mikroorganizmaların üretildiği bu nedenle piyodermilerin de patogeneğinde rol oynayabileceği veya streptokoklar için bir kaynak oluşturacakları öne sürülmektedir (29,32,37,38). M proteini olmayan GAS'lar ARA'ya neden olmazlar.

Fimbriyalar kapsülden dışarı çıkarak yüzeyden saç gibi uzantı yaparlar. Lipoteikoik asitten oluşurlar ve streptokokun epitelyal hücrelere yapışmasında rol oynarlar (13,14,39,40).

Streptokoklardaki stoplazmik membran ve hücre duvarının yapısındaki antijenler ile insanlardaki moleküler benzerlikten dolayı antikorların çapraz reaksiyonları görülmektedir (41). ARA'lı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslar, kalp kapağı fibroblastları, bazal gangliyonlardaki nöronlar, bağ dokusundaki bazı yapılar, timus ve lenfositlere karşı oto antikorlar saptanmıştır (42). Akut romatizmal ateşte çapraz reaksiyon gösteren insan dokuları ve GAS komponentleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: ARA'da Çapraz Reaksiyon Gösteren İnsan Dokuları ve GAS Komponentleri

Stoplazmik membran	<i>Lipoprotein</i>	Miyokardiyal sarkolemma
		Subtalamik bölge
		Nükleus kaudatus
Hücre duvarı	<i>Grup A karbonhidrat</i>	Kalp kapakçıkları
	<i>M proteini</i>	Miyokard
Kapsül	<i>Hyaluronikasit</i>	Sinoviyal doku
		Eklem kıkırdağı

Bahsedilen hücre duvarı antijenlerine ek olarak GAS'lar tarafından oluşturulan çok sayıda ekstrasellüler madde vardır. Bu maddelerin biyolojik özellikleri (sensitize edici ajan, sitotoksik ajan, enzim, toksin) oldukça farklıdır. Bir kısmı da insan dokularına benzer yapısal özellikler gösterirler. Sensitize edici maddeler arasında M proteini ile birlikte, tiplendirilemeyen spesifik antijenler vardır (41). Eritrojenik toksin kızılın karakteristik döküntüsüne sebep olur. Eritrojenik toksin antijeniktir, spesifik antitoksin yapısında artış gösterir. Birçok enzim streptokoklar tarafından üretilir, spesifik değildirler. Streptolizin S dışında tamamı antijeniktir.

- **Hemolizin (streptolizin):**

Streptolizin O, sadece redükte durumda aktiftir. Okside olduğu zaman hızla inaktive olur. Antistreptolizin O (ASO) formasyonu ortaya çıktığında antijen ile hemoliz bloke olur.

- **Streptokinaz (fibrinolizin)**

Aktif bir proteolitik enzim olan streptokinaz plazminojeni plazmine çevirir ve fibrini yıkar. Streptokinaz antistreptokinaz yapısını ortaya çıkarır.

- **Hyaluronidaz**

Hyaluridaz hyaluronik asitten ayrılan bir enzimdir. Hyaluridik asit konnektif dokunun önemli temel komponentidir. Bu nedenle enfeksiyonun yayılmasına yardım eder (spreading faktör). Hyaluridaz da antihyaluridazi oluşturabilir.

- **Deoksiribonükleaz**

Dört antijenik tipi vardır (A, B, C ve D). Deoksiribonükleaz B, streptodornaz olarak da bilinir ve GAS enfeksiyonuna karşı oluşan yanıtın en büyük kısmını oluşturur.

- **Difosfopiridin nükleotidaz**

Organizmanın lökositleri öldürme yeteneği ile ilişkilidir.

- **Streptokokal esteraz**

Hemolitik streptokokal enfeksiyonlarda antistreptokokal esterazdaki artış bazen ASO artışı olmadan da ortaya çıkabilir. (43).

D. PATOGENEZ

GAS'lar ve konak arasındaki epidemiyolojik önemli gözlemlere rağmen, ARA'nın gelişiminden sorumlu patogenetik mekanizmalar tam olarak bilinmiyor. GAS farenjiti sekellerinin gelişimini açıklayan iki temel teori kabul görmüştür. Birincisi; miyokardiyum, kalp kapakları, sinoviyum ve beyin gibi hedef organlar üzerinde GAS'ların ekstrasellüler toksinleri tarafından oluşturulan toksik etki, ikincisi de konağın anormal immün yanıtıdır.

En yaygın hipotez GAS'ların hala tanımlanmamış parçalarına karşı konağın anormal immün yanıtının olduğu düşüncesidir. Antikor yanıtları immünolojik hasarlanmaya yol açarak klinik bulguları oluşturur. GAS antijenleri ile konak proteinleri arasındaki moleküler benzerlik çapraz reaksiyona sebebiyet vererek kemokin oluşumunu sağlayıp, kemokin ve kemokin reseptörlerinin etkileşimi sonrası Th1, Th2, Th17 ve T regülatör hücrelerin olay yerine gelmesini sağlayarak RKH'de meydana gelen kapak lezyonlarının oluşmasını sağlamaktadır (44). GAS enfeksiyonun alınışı ile ARA semptomlarının başlaması arasındaki süre 1-3 haftadır. Bu durum da doku hasarının immünolojik mekanizmaya dayanması sebebini açıklar.

Konak Faktörleri

Tedavi edilemeyen streptokokal farenjitli hastaların küçük bir kısmında (%3) ARA gelişir. Daha önce ARA atağı geçiren hastaların izlemlerinde ise rekürrens %50 dir (45). Akut romatizmal ateş sıklıkla genç okul çağı çocuklarında ortaya çıkar. En sık 5-15 yaş arasında gözlenirken, üç yaş altındaki çocuklarda nadir gözlenir (31).

ARA'nın genetik yatkınlığı ile ilgili araştırmalar hakkındaki tartışmalar devam ederken, kalıtımın kısmen otozomal dominant kısmen de otozomal resesif olduğu düşünülmektedir. Akut romatizmal ateş ve HLA antijenleri arasındaki ilişki

artan sıklıklarla rapor edilmektedir. Bu ilişki daha çok HLA-DR lokusunda yoğunlaşmıştır. Bunlar içerisinde en çok rapor edilen HLA DR₄ olup, daha az sıklıklarla HLA DR₂, DR₃, DRW₅₃, DR₁₇ ve DW₁₀ arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (46-48). Farklı etnik gruplarda HLADR_{1,2,3} ve 4 haplotiplerine sahip kişiler ARA'ya karşı daha hassastır (45). Koşuyolu Kalp ve Araştırma Enstitüsünde yapılan bir çalışmada romatizmal kalp hastalığı (RKH) olan hastalarda kontrol grubuna göre HLA B₁₆, DR₃ ve DR₇ anlamlı olarak yüksek, DR₅ ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Türk toplumunda romatizmal ateşli olgularda HLA 10 ve HLA-B23 antijenleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (46,49). Birçok B lenfosit antijenlerinin de ARA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu antijenler, ilk olarak çok doğum yapmış kadınların serumunda bu antijene karşı oluşmuş antikorlar ile B lenfositlerinin etkileşmesi sonucu tanımlanmıştır. Daha sonra monoklonal antikorlar kullanılarak ARA'lı hastaların B lenfositleri ile immünize edilmiş farelerde de bu antijenlerin arttığı tespit edilmiştir. B lenfositlerle reaksiyon gösteren ve belirli düzeyde cut-off değeri kullanarak tespit edilen bu antikorlardan biri olan C8/17, ARA'lı hastaların %100'ünde gösterilmesine rağmen kontrol grubunun sadece %14'ünde bulunmuştur. C8/17 antijeni ARA'lı hastaların B lenfositlerinin ortalama %33 ile etkileşim gösterir. Bu oran hastaların aile bireylerinde %14, kontrol grubunda ise %16 olarak tespit edilmiştir. C8/17 non-HLA antijen olarak da bilinmektedir (18).

Ayoub ve ark. (50) ARA ve özellikle RKH'ya hassasiyetin saptanmasında genetik nedenlerin etken olabileceğini destekleyen bulgular göstermiştir. Bu bulgular hastalığa bağlı immün yanıt geniyle yorumlanabilir. İki B lenfosit alloantijeni geçmişte iyi dökümante edilen ARA'lı hastaların serumlarında monoklonal

antikorlarla gösterilmiştir. Bu iki antikor ARA'lı hastaların yaklaşık %92'sinde gösterilmiştir ve ARA'ya hassasiyette genetik belirteçlerin varlığı ileri sürülmüştür (31). Ancak, Düzgün N. ve ark. (51) 98 romatizmal kalp hastalığı olan hastada baktıkları CTLA(cytotoksik T lymphocyte-assosiated antigen)-4+49 A/G polimorfizmi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış. Ancak CTLA-4+49 G/G polimorfizmi romatizmal kalp hastalıklı küçük bir grupta anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Streptokok Türleri

Grup C ve G streptokoklar farenjit sebebi olabilmesine ve immün cevabı uyarabilmesine rağmen, sadece GAS enfeksiyonlarının M tiplerinin küçük bir bölümü ARA'dan sorumludur. Diğerleri ise nefritojenik olabilir. Memphis' deki bir çalışmada AGN ile ARA'nın mevsimsel epidemiyolojik farkı gösterilmiştir. Piyoderma ve ARA'nın sık görüldüğü Güney Amerika'daki insanlarda, streptokokal piyoderminin yaygın olduğu yaz aylarında AGN görülürken, ARA görülmemesi sebebi serotiplerinin farklı olmasındandır (31).

Deri lipitleri, streptokok enzimlerinin antijenitesinin biyolojik etkilerini inhibe ettiğinden, dermin streptokok enfeksiyonlarında zayıf anti streptolizin O (ASO) cevabı olur (31). Bu da impetigo sonrası ARA olmamasını açıklar. ARA gelişenlerde ARA gelişmeyenlere göre streptokok zincirlerin farengeal hücrelere daha sıkı yapıştığı tahmin edilmektedir (52).

Streptokokal Enfeksiyonun Şiddeti ve İmmün Yanıt

ARA geçiren kişilerde streptokok enfeksiyonları daha sık ve şiddetli olduğu için hiperimmünite olabilir.

ARA üç esas faktörün birbirini etkilemesi sonucu oluşur.

1) Etyolojik ajan grup A beta hemolitik streptokok

2) Bağlanılan bir organ

3) Hassas bir konak

Çünkü ARA; A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonları ile enfekte olan hastaların sadece küçük bir yüzdesinde bulunur.

ARA'nın bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu kavramı, latent peryod içermesi sebebiyle ve serum hastalığıyla benzerliğinden dolayı karara bağlanamamıştır.

Sorour ve ark. (31) romatik hastalarda saptanan streptokok antijenlerine karşı aktive T-rozet artışının anlamlı olduğunu gösterdiler ve bu romatik olmayan hastalarla karşılaştırdılar. ARA'lı hastaların perifer kanında hem T helper hem de T supresör hücrelerde gösterilen anlamlı değişikliklerin, iyileşme sonrasında normale döndüğü gösterildi (53).

Patogenezin en popüler teorisi ARA'nın otoimmünitenin bazı tiplerinin sonucu olduğu görüşüdür (54). Birçok raporlar göstermiştir ki ARA'lı hastaların serumları kalp dokusuna karşı antikorlar içerir. Bu antikardiyak antikorlar primer sarkolemma ile reaksiyona giren, kalp dokuları için spesifik gamaglobülinlerdir ve onların bağlanması büyük miktarlarda C_3 birikimi ile birlikte. Antikardiyak antikorlar kardit gelişen ARA'lı hastalarda daha sık oluşur. Gamaglobülinlerin yoğun birikimi, romatik karditten ölen hastaların kalplerinde de tespit edilmiştir. ARA'nın perikarditi için bir immün mekanizma ile olduğunu söylememizin sebebi perikardial dokuda bulunan yaygın IgG, IgM, C_3 depolanmasının gösterilmiş olmasındandır (55). Kaplan ve ark.(31) tavşan antiserumlarına karşı bazı GAS'ların insan kalp preparatları ile reaksiyon gösterdiğini kanıtlamışlardır.

Son zamanlarda RKH patogenezi aydınlatmak için yapılan bir çalışmada VCAM-1 ekspresyonu, CD4 ve CD8 lenfositlerinin kapak endotelyumuna doğru ekstrasvazasyonu lezyonu başlatmada potansiyel bir adım olarak değerlendirilmiştir (56). Kardiyak miyozin ve streptokok M proteini arasındaki çapraz reaksiyon yeterli düzeyde gösterilmiştir. Kardiyak miyozin antijeninin fare ve sıçanlarda miyokardit oluşturduğu gösterilmiştir. RKH'de kronik kapak lezyonlarına CD4 T lenfositlerin sebep olduğu belirtilmiştir. CD4 T lenfositleri streptokok M5 proteinlerini tanıyarak TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-4 gibi çeşitli sitokinlerin oluşmasını sağlayıp, kardiyak miyozine karşı immün yanıt oluşturarak, ilerleyici fibrotik valvüler lezyonların oluşmasına katkıda bulunurlar (57).

E. PATOLOJİ

ARA, özellikle küçük kan damarları etrafında oluşan, patolojik olarak iki esas lezyon ile karakterizedir. Birincisi; erken oluşan eksüdatif, dejeneratif ve inflamatuvar lezyondur. Kollegen liflerin yıkılması ve ödeminden ibarettir. T lenfositler, makrofajlar, B lenfositler ve mast hücreleri ile hücrel infiltrasyon vardır. Eozinofilik granüler materyallerden (fibrinoid) saçılan depozitler esas maddeyi oluşturur. Bu lezyon ARA'nın geçici belirtilerine katkıda bulunur ve antiinflamatuvar ajanlarına cevap verir. Erken faz 2-3 hafta sürer ve sonrasında ikincil lezyon olur (31).

ARA'nın ikinci karakteristik lezyonu proliferatif olup, bir kaç ay ya da yıl sürebilir (31). Karakteristik proliferatif lezyonu Aschoff nodülüdür ve antiinflamatuvar ajanlara cevap vermez. Miyokardiyal Aschoff nodülü genellikle oval şekildedir. Perivasküler, bazofilik sitoplazma içinde multinükleer, geniş hücreler toplanmıştır. Bu hücrelerin birçoğu karakteristik "baykuş gözü" çekirdeğe sahiptir. Genellikle fibrinoid ya da nekrotik protoplazmanın avasküler merkezinin etrafında rozet formasyonu vardır.

Kalp üzerindeki nodüllerin fonksiyonel etkisi, romatik atağın şiddeti ve seyri ile ilişkisi açık değildir. Romatik ataktan sonraki birkaç yıl içinde devamlılığı iyi bir şekilde gösterilmiştir. Mitral stenozlu hastalarda, mitral kapak cerrahisi sırasında sol atrial appendiks biyopsilerinde Aschoff nodülleri gösterilmiştir. Bu hastalar romatik aktivite ya da son zamanlarda streptokok enfeksiyonun klinik ya da laboratuvar bulgularının uzun süredir görülmediği hastalardır. İnatçı Aschoff nodülleri mitral kapağın progresif fibrozisi ve stenozu ile ilişkili olabilir.

Kalbin üç tabakasında tutulabilir ve bu durum "Pankardit" olarak adlandırılır.

Perikardit: Perikardial inflamasyon perikardial alanda sıvı birikimi ile sonuçlanır. Sağlıklı bir çocukta perikardial alanda normalde 10-15 ml sıvı bulunurken perikarditi olan bir adolesanda sıvı 1000 ml kadar birikebilir. Romatik perikarditler efüzyonlu, serofibrinöz, eksüdatif tipte sekel bırakmadan iyileşen lezyonlardır. Sıklıkla miyokardit ve endokarditle birlikte.

Miyokardit: Miyokarddaki patoloji Aschoff nodüllerinden başka, interstisyel ve miyokardiyal hücre hasarını da içerir. İnterstisyel miyokarditler romatik aktivite sırasında kalp yetersizliğinin patogenezinde önemli bir faktör olabilir. Miyokardit genellikle Aschoff nodüllerinin komşuluğunda ve kan damarlarının çevresinde bulunur, çizgilenmede kayıp ve yağlı dejenerasyon ve miyokardiyal hücrelerin vakuolizasyonu ile birlikte. Miyositoliz ve fibrillerin tam kaybı bazı bölgelerde görülebilir.

Endokarditler: Genellikle mitral ve aortik kapağı nadiren de triküspit ya da pulmoner kapağı etkiler. Aktif fazda kapaklar ödemlidir. Endokardiyal yüzeyin 2-3 mm'lik serbest kenarı etkilenmiştir. Bu yerdeki küçük vejetasyonlar, trombüsün oluşturduğu bir yapıdır. İnflamasyonun yatışmasını vaskülarizasyon, fibrozis ve kapakçıkların daralması izler. Aynı değişiklikler korda tendinea ve anulusu da etkiler. Hasarın yeri kapakların temas yerleridir. Mitral kapak yüksek basınçla kapanır. En büyük stres altında olan yer bu kapaktır. Bu yüzden en sık etkilenen yerdir. Eğer inflamasyon şiddetli ise kapak hasarı yetersizlik gelişmesiyle sonuçlanır. Orta derece inflamasyon ile kapaklar arasında kalınlaşma ve yapışıklık olur. Yapışıklıkların giderek artması ile kapak ağzında daralma gelişir.

İleti sistemi: ARA'da P-R intervalinin uzaması A-V nod ya da his bandındaki patolojik değişiklikleri yansıtmaz. A-V bloğun atropin tarafından düzeltilmesi onun yapısal lezyondan çok fonksiyonel bir lezyon olduğunu gösterir.

Koroner arterit ve diğer arterler: Koroner arterit varlığında miyokardiyal hasarın önemli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte tromboz büyük koroner arterlerde çok nadirdir.

Ekstrakardiak patolojiler

Eklemler: Eklem yüzeyinde seröz efüzyon ve eklem çevresi yapılarında inflamasyon şişlik ve ödem vardır. ARA'nın karakteristik artriti, eklem yüzeyinde erozyon ve pannus formasyonuna yol açmadığı için belirti bırakmaksızın iyileşir.

Subkutan nodüller: Bunlar Aschoff nodüllerine benzer fakat hızla sekel bırakmadan iyileşir. Subkutan nodüller, çevresinde histiositler, fibroblastlar ve lenfositlerin bulunduğu merkezini fibrinoid nekrotik materyalin oluşturduğu bir yapıdır.

Kore: Sydenham koresi ile gelen ARA'lı hastalarda beyinde kaudat nükleuslar ve subtalamik bölgede hiperemi, endotelyal şişme, perivasküler hücre infiltrasyonu ve peteşiyal kanama mikroskopik incelemede belirlenebilir. Korteks, serebellum ve bazal gangliyonlarda hücresel değişiklikler görülür. Bu değişiklikler lenfositik hücrelerin perivasküler infiltrasyonundan oluşmaktadır (58).

Plörezi ve pnömoni: Plörezi ve pnömoni eksüdatif lezyon ile oluşabilir. Sadece şiddetli karditlerde gelişir. Pulmoner infarktlar ve kalp yetersizliğinde görülen akciğer değişikliklerine benzer bulgular görülür.

F. KLİNİK BULGULAR

ARA; GAS farenjitinin sekeli olan multisistem bir hastalıktır. Önemli klinik bulguları kardit, gezici poliartrit, kore, eritema marginatum ve subkutan nodüllerdir. ARA'nın klinik belirti ve bulguları son derece değişkenlik gösterir. Belirtiler etkilenen yer, hastalığın şiddeti ve hastanın başvuru zamanına göre değişkenlik gösterir. Bir hasta hafif gezici artrit ve düşük dereceli ateşle hastaneye başvurabilirken, bazı hastalar ARA'nın ilk atağında kalp yetersizliği bulguları gösterebilir. ARA kendini sınırlayabilen bir hastalık olmasına rağmen ağır karditler fatal seyredebilir. Kalp kapaklarının kronik ilerleyici hasarı hastalığın morbiditesinden sorumludur. Antiinflamatuvar tedavi hastalığın iyileşmesinde etkilidir ancak romatizmal kalp hastalığı gelişimini önlememektedir.

Hastalık tipik olarak streptokok farenjitinden 10-35 gün sonra başlar. Değişik organları tek veya birlikte tutabilir. Artrit en sık bulgusudur ve hastaların %80'inde rastlanır. Artrit yaş ilerledikçe daha sık görülür. Kardit en çok küçük çocuklarda görülür ve hastalığın en ciddi bulgusudur. Kardit tipik olarak hastalığın ilk üç haftasından sonra meydana gelir ve hastaların %50-75'ini etkiler. Sydenham koresi olguların %10'nunda bildirilmiştir. Hastalığın geç döneminde oluştuğundan diğer bulgularla birlikte görülmeyebilir. Eritema marginatum ve subkutan nodüller nadirdir ve %10'dan daha az hastada rastlanır (59).

Hastalığın başlangıcında genellikle ateş, yorgunluk, solukluk, iştahsızlık, kilo kaybı terleme gibi semptomlar vardır. Solukluk sık gözlenir ancak aneminin derecesi ile orantılı değildir. ARA'da orta derecede bir ateş vardır ve artrit oluştuğu zaman yükselme gösterirken genellikle 2-3 hafta içinde normale döner. Bazen hastalar kalp

çarpıntısından yakınabilirler. Bulantı kusma ve karın ağrısı olabilir. Epistaksis nadiren bildirilmektedir.

F.1. MAJÖR BULGULAR

F.1.1. KARDİT

Kardit ARA'nın en ciddi bulgusudur. Çünkü akut kalp yetersizliği veya kronik kalp kapağı hastalığına yol açabilir (31). Kardit genellikle pankardit şeklindedir. ARA'nın ilk atağının %50-75'inde görülebilen kardite artrit aksine küçük çocuklarda daha sık rastlanır (17,18,28). ABD'de son yıllarda ARA'lı hastalarda kardit sıklığının %93'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (60). Karditin şiddetli formu kalp yetersizliği ve ölüme yol açabilir, fakat nadirdir. Genellikle koreli veya artritli hastalarda belirti vermeden fiziki inceleme sırasında tespit edilir. Subklinik kapak lezyonları (sessiz kardit) sadece Doppler ekokardiyografi ile gösterilebildiğinden majör kriterler içine Doppler ekokardiyografi sonuçlarının da eklenmesi gerektiğini savunanlar vardır (61,62). Bu durum öyküde ARA tariflemeyen (ARA geçirmiş ancak fark etmemiş olan), RKH olanlar için önemlidir. Tekrarlayan ARA'da önceden RKH varsa konjestif kalp yetersizliği gelişebilir.

Rezidüel kapak hastalığı karditin ilk atağının şiddetine ve rekürren ARA'nın sonraki ataklarının engellenmesine bağlıdır. Uzun süreli bir çalışmada (31) ilk atakta karditi olmayan hastaların rekürrenslerinin önlenmesi ile bu hastalarda rezidüel kalp kapak hastalığı gözlenmediği gösterilmiştir. Ancak ilk atakta karditin olmaması, sonraki ataklarda karditin gelişmeyeceği anlamına gelmez (63). ARA'nın ilk atağında kardit varsa, genellikle rezidüel kalp kapak hastalığı gelişir.

Kardit tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunması gereklidir (28):

- Organik üfürüm: Yeni bir üfürümün tespit edilmesi veya var olan üfürümün karakterinin veya şiddetinin değişmesi,
- Kardiyomegali,
- Konjestif kalp yetersizliği (KKY),
- Perikardiyal efüzyon.

Kardit bazen tek bulgu olarak ortaya çıkabilir veya ARA'nın diğer belirtilerinden bir ya da daha fazlası ile birlikte olabilir.

F.1.1.1. ENDOKARDİT

Mitral valvülit: Çocukluk çağında en sık tutulan kapak olup endokardite ait bir bulgudur. Genel istatistiklere göre olguların %50-70'inde görülür (64). Mitral yetersizliğin (MY) en sık sebeplerinden biri ARA'dır (65). ARA'da mitral kapak aort kapağından yaklaşık üç kez daha sık tutulur (31). Tanıda;

1-Mitral yetersizlik gelişmesi ile birinci kalp sesini örtecek şekilde aksillaya yayılan, apikal, kaba, sistolik üfürüm gelişir. Olguların %30'unda üçüncü kalp sesi duyulur (64). Mitral valvülit olmadan da ateşin sebep olduğu, apeks üzerinde sistolik karakterde 2/6 şiddetini geçmeyen koltuk altına yayılmayan üfürüm duyulabilir. Bu üfürüm masum üfürümdür.

2- Kalınlaşan ödemli kapakların mitral kapak ağzını daraltması ile sonuçlanan, apeks üzerinde middiastolik üfürüm oluşur. Bu üfürüm üçüncü kalp sesinden sonra başlar ve düşük akımlıdır. Ve apeks üzerinde lokalizedir (10). Bu üfürüm 'Carey-Coombs' üfürümü diye tanımlanır. Carey Coombs üfürümü hiçbir sebep olmaksızın mitral yetersizlikle birlikte orta diastolik üfürüm oluşturur. Bu

üfürüm kalıcı hasar göstergesi olabilir. Fakat daha sonraları mitral darlık gibi kapaklar arasında yapışıklıkların gelişimi ile sıklıkla bu üfürüm kaybolur.

Aortik valvülitis: Daha nadir belirti olup; 10 yıl süren bir çalışmada karditler arasında % 13 oranında görülmüştür. Bunların % 85'inde birlikte mitral yetersizliği de tespit edilmiş, izole aort yetersizliği (AY) karditli hastaların ancak %2'sinde görülmüştür. Hemodinamik olarak anlamlı aort yetersizliğinde nabızlar büyük ve sıçrayıcı tarzdadır. Ağırлаştıkça diastolik basınç daha düşük bulunur. İkinci kalp sesini takip eden, aort odağından sternumun sol kenarından aşağıya doğru yayılan dekresendo diastolik bir üfürüm karakteristiktir. Erişkinlerde pür aort yetersizliğine daha fazla rastlanır (64).

Kapaktaki hasarın sebep olduğu mitral ya da aortik kapak yetersizliği gelişmesi kısa bir zaman alır. Ancak, kapakçıkların birleşmesi sonucu darlık gelişimi ise uzun zaman alır.

Mitral darlık (MD) : Kardit kesinlikle mitral stenoz ile başlamaz. Mitral darlık meydana gelmesi için 6-10 yıl gibi bir süre gereklidir. İki yıldan önce darlığa rastlanmamıştır. Bu nedenle çocukluk çağında nadir rastlanır (%5). Erişkinlerde oran çok daha yüksektir. Mitral darlığın tanısında birinci kalp sesinin şiddetlenmesi, mitral açılma sesi, middiastolik ve presistolik üfürümün belirmesi, ikinci kalp sesinin şiddetlenmesi, elektrokardiografide (EKG) sol atrial büyüme ile birlikte sağ ventrikül hipertrofisi gibi bulgular karakteristiktir. Diastolik üfürüm çoğunlukla uzun olup hafif diastolik tril tarzında palpe edilir. Rekürren ataklar geçiren kızlarda mitral darlık daha sık olarak oluşur. Buna karşın penisilin profilaksisi ile mitral darlık gelişimi önlenir (64). Mitral darlıklı bazı olgularda hiçbir kardit öyküsü olmayabilir.

F.1.1.2. MİYOKARDİT

Genellikle valvülit ile birlikte dir. Valvülit yoksa romatizmal bir neden genellikle düşünülmez. Miyokarditi düşündüren bulgular;

- 1) Uyku sırasında inat eden taşikardi (ateşle orantısız şekilde).
- 2) Özellikle sol ventrikül ve sol atriyumunu tutan hızlı kalp büyümesi.
- 3) Kalp yetersizliği.

Konjestif kalp yetersizliği ARA'nın ciddi bir komplikasyonudur ve karakteristik olarak miyokarditi gösterir. İlk atakta %5-10 oluşur. Fakat rekürrensin göstergesi olarak daha sıktır. Solunum sıkıntısı, taşikardi ve gallop ritmi sol ventrikül yetersizliğinin, diğer taraftan açıklanamayan kilo artışı, boyun venlerinde dolgunluk ve karaciğer büyümesi ise sağ ventrikül yetersizliğinin erken belirtileridir. Göğüs röntgeni kalp yetersizliğinin başlangıcında tanıda yardımcı olur ve ekokardiyografi de miyokardiyal disfonksiyonun bulgularını gösterir.

F.1.1.3. PERİKARDİT

ARA'da perikardite %10 civarında rastlanmaktadır. Oysa klinik belirtileriyle tespit edilemeyen perikarditin çok daha sık olduğu ekokardiyografi (EKO) çalışmaları ile gösterilebilmiştir. Bu hastalıktaki perikardit iki şekilde görülür: Kuru, fibrinöz perikarditte göğüs ağrısı ve sürtünmeye ait sol 2-3. interkostal aralıkta frotman duyulur. Radyolojik olarak kalbin sol kontürü düzleşmiştir. Fakat kardiyomegali ileri derecede değildir. Buna karşılık epanşmanı bol olan perikarditte kalp sesleri derinden gelir, frotman olmadığı gibi bundan önce duyulan üfürümler de duyulmayabilir ve perikarditin iyileşmesinden sonra ortaya çıkar. Radyolojik olarak, kalbin çabuk

büyümesi veya süratle küçülmesi miyokarditin aleyhine ve perikarditin lehine bulgudur. Sağa, öne ve arkaya doğru büyüme daha azdır. Ayakta çadır manzarası, yatarken alınan grafilerde küreye benzeyen bir hal alır.

Elektrokardiyografi'de düşük voltaj tipik olmakla birlikte, normal sınırın altına düşmesi sık değildir. Genellikle normal olan voltajın daha sonra artması perikarditin retrospektif bir delilidir. Bunlara ilave olarak EKG'de voltaj artarken radyolojik olarak kalp küçülürse daha önce saptanamayan latent bir perikardit geçirildiği söylenebilir.

Yeni başlayan perikarditte ST yükselmeleri bile sonraları düzleşip kaybolabilir. ST ve T negatifliği miyokarditte de görüleceğinden, başlangıçta bundan ayırım kolay değildir. Fakat bu konuda ayırım yapmak çok da önemli değildir. Çünkü myoperikardit çok zaman birlikte bulunur ve tedavisi değişik değildir. Akut romatizmal ateşte perikardit antiinflamatuvar tedavi ile 1-2 haftada düzelir (64).

F.1.1.4. KALP YETERSİZLİĞİ

Başka bir sebebe bağlanamayan kalp yetersizliği bulgularının tespiti, diğer romatizmal belirtilere eşlik etmekteyse, başlı başına kardit olarak kabul edilir ve prognozu çok ciddidir. Kalp yetersizliğine romatizmal ateşli hastalarda %10 sıklıkla rastlanır ve kendini çocuklarda dispne veya hepatomegali ile gösterebilir. Taşikardi ateşe oranla daha fazla olup, "Gallop ritmi" sık olarak duyulur. Yetersizlik kronik ve akut olarak ikiye ayrılabilir. Akut yetersizlik hastalığın aktif devresine rastlar. Aktif devredeki yetersizlikte sedimentasyon yüksek ve ödemler az olup kalp o kadar büyümemiştir, karaciğer bölgesi hassastır ve karın ağrısı ile birlikte bulunur. Akciğer grafisinde kardiomegali ve staza ait bulgular mevcuttur. Dijitale iyi cevap vermez. Akut karditle birlikte kalp yetersizliği mevcutsa, kronik romatik kalp kapak hastalığı

riski artmıştır (66). Kronik yetersizlikte dijital daha etkilidir. Çok zaman perikarditte aynı semptomları yapabileceğinden, bunları birbirinden ayırt etmek zorlaşır. Ayırıcı tanıda şu bakımlardan ipucu elde edilebilir. Öykünün süresi kronik kalp yetersizliğinde uzundur. Kalp büyüklüğünde süratli değişiklik perikarditte olur. Frotmana ve göğüs ağrısına sadece perikarditte rastlanır. Genel durum kalp yetersizliğinden iyidir. Ödem ve kilo artışı ancak kronik kalp yetersizliğinde belirgindir

F.1.2. POLİARTRİT

Poliartrit hastalığın akut evresinde %75 oranında ortaya çıkar. Genelde eklem tutulumu, hasta yaşı arttıkça daha sık meydana gelir (67). En sık karşılaşılan majör kriterdir. ARA'nın artrit son derece hassastır. Eklem kırmızı, sıcak, şiş ve hareketle ağrılıdır. Artrit gezici olup birkaç değişik eklemi tutar. Sıklıkla dirsek, diz, ayak ve el bileklerini tutar. Ayak parmaklarını, el parmaklarını ve sırtı nadiren tutar. Simetrik değildir. Efüzyon olabilir. Efüzyonun aspirasyonunda lökositoz genellikle vardır. Polimorf nüveli lökositler en sık bulunan hücrelerdir. Buna karşın sinoviyal sıvının laboratuvar bulguları spesifik değildir (41). Eklemlerde metakarpofalangial eklem nadir deformitesi dışında hiçbir sekel olmaz (67). Bu sinovitten daha çok periartiküler fibrozisin sonucudur (31). Antiinflamatuvar tedavi ile artrit 12-24 saatte kaybolabilir (41). Yeterli salisilat tedavisine rağmen 48 saat sonra artrit düzelme yoksa, ARA tanısından şüphe duymak gerekir (45). Tedavi edilmezse bir hafta veya daha fazla sürebilir (41). Akut romatizmal ateş artritinin 2-3 hafta sürmesi olağan değildir. Akut poliartrit nerdeyse her zaman streptokok antikorlarının artışı ile birlikte dir. Artrit genellikle streptokok enfeksiyonu başlangıcından 30 gün sonra ve antikor titrelerinin maksimum olduğu zaman oluşur (31).

F.1.3. KORE

Sydenham koresi, ARA'lı hastaların %20 kadarında ortaya çıkar (45). Kızlarda daha yaygındır. Genellikle kardit ya da artrit olmaksızın oluşur (31). Romatik inflamatuvar olay; merkezi sinir sisteminde (MSS) spesifik olarak bazal gangliyon ve kaudat nukleusu kapsar. Kore ARA'nın gecikmiş bir bulgusudur. Genellikle streptokokal enfeksiyonun başlangıcından 3 ay veya daha uzun bir dönem sonra görülür. Bu durum kardit veya artrit latent periyodu olan 3 haftalık süreden daha uzundur. Kore ARA'nın sıklıkla tek bulgusudur. Ayrıca yakın zamanda GAS enfeksiyonunun geçirildiğine ait delilleri bulmak zor olabilir. Jones kriterlerinden öykü, klinik veya laboratuvar bulguları gibi destekleyen diğer bulgular eksik olabilir. ARA tanısı koreli hastalarda Jones kriterlerine bağlı kalmadan konulabilir.

Sydenham koresi klinik olarak manasız ve irade dışı hareketler, hipotoni ve emosyonel labilite ile karakterizedir. Bu bulgular stres altında ve uyarılma ile daha belirgindir. Uykuda kaybolur. Tüm kasları tutabilir. Ancak özellikle yüz kasları ve ekstremiteler tutulur (45,68).

Emosyonel stabilitenin bozulması göze çarpan özelliklerden biridir. Koresi olan bazı çocuklar tanı konulana kadar davranış problemlerine sahip gibi değerlendirilirler (68). İrade dışı, koordinesiz, amaçsız, sarsıntılı (*jerk*) hareketlere sahiptirler. Hastaya inspeksiyonda dilini dışarı çıkarması istendiğinde, hızla geri çekebilir ve çenesini kilitleyebilir. Konuşma genellikle anlaşılamaz. Elini, süt sağan kız eli gibi sık aralıklarla kapatır. Bilekte fleksiyon ve parmaklarda dorsofleksiyonla ellerin gerildiği görülür. Hipotoninin sebep olduğu "gümüş çatal" görüntüsü vardır. Hasta, nesnelere sıklıkla elinden düşürür. Romatik koreli bir grup hastanın 30 yıllık takibinde %27 oranında kalp kapak hastalığı geliştiği gösterilmiştir (31).

Sydenham koresi tik, atetoz, konversif reaksiyon, hiperkinezi ve davranış problemlerinden ayırt edilmelidir. Semptomlar tedavisiz bile 1-2 haftada geriye dönebilir (45). Kore kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ortalama 3 ay sürer, 6-12 aya kadar da uzayabilir (31).

Sydenham koreli hastalar nöropsikiyatrik hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşır (69,70).

F.1.4. ERİTEMA MARGİNATUM (ANULARE)

ARA'lı hastalarda sık görülmeyen, tek başına olduğu zaman tanısı çok güç olabilen majör bulgulardan biridir (30). ARA'da % 5'den daha az ortaya çıkar (45). Tanımak için klinisyenin geniş deneyim sahibi olması gerekir. Hastalığın erken döneminde genellikle gövdede ve proksimal ekstremitelerde görülür, yüzde hiç görülmez (30,45). Nonspesifik, pembe, maküler tarzdadır. Lezyonun ortası beyazdır bazen sınırları birleşebilir. Serpiginöz (deri üzerinde yılan kıvrılışını andırır yayılma gösteren; bu nitelikte dağılma ile belirgin) lezyon ile sonuçlanır. Bu döküntüler ısıtma ile kötüleşir ve daha sonra kaybolur. Kaşıntılı değildir. Karditli hastalarda sıklıkla ortaya çıkar. Lyme hastalığında görülen döküntü ile yanlışlıkla karışabilir (30). İlaç reaksiyonları ve glomerulonefritte de rapor edilmiştir (31).

F.1.5. SUBKUTAN NODUL

Sert, ağrısız, serbest, hareketli 0,5-2 cm çapında nodüldür. ARA'lı hastalarda nadiren (%3) görülürler. Karditli hastalarda sıktır. Subkutan nodüller genellikle eklemlerin ekstansör yüzeylerinde (özellikle dirsek, diz, bilek, oksipital deride veya vertebraların spinöz çıkıntıları üzerinde) lokalizedir. Bu deri üzerindeki nodüller serbest ve hareketlidir. Ancak deride renk değişikliği ve inflamasyon yoktur (2). Aschoff cisimlerinin birikimiyle oluşur. Nodülün görülme süresi çoğunlukla 1-2 gün

iken, nadiren bir aya kadar uzaya bilir (18,28). Subkutan nodüller ARA için patognomonik değildir. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozisde (SLE) de oluşabilir (31).

F.2. MİNÖR BULGULAR

Bu belirtiler başka birçok hastalıkta da gözlenebilir. Majör bulgu varlığında tanıyı destekler. Geçirilmiş ARA öyküsü romatizmal yakınmaların araştırılmasında önemlidir. Ancak güvenilir bir anamnez olmalıdır.

F.2.1. ARTRALJİ

ARA'da sıkça saptanmaktadır (22,23). Ağrı hareket kısıtlılığı yapabileceği gibi bazen de belli belirsiz ağrılar şeklinde olabilir. Poliartrit var ise minör kriter olarak ele alınmaz.

F.2.2. ATEŞ

ARA'nın başlangıcında genellikle saptanır. Ateş yüksekliği genellikle 37.5-39°C arasındadır. Bir hafta içerisinde düşer. Ateş yüksekliğinin birkaç hafta devam ettiği bazı olgular da belirtilmiştir. Tedaviden 4-6 hafta sonra rebound fenomeni nedeni ile ateş tekrar yükselebilir (22). Ateş koreliler hariç diğer hastaların yarısından çoğunda bulunur ve çok yüksek değildir.

F.2.3. LABORATUAR BULGULARI

Laboratuar bulguları daha önceden geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun saptanması ve inflamasyonun mevcudiyetini ve devamını saptama bakımından önemlidir. Objektif ama nonspesifik bilgi verir. Koresi olan hastalarda normal

bulunabilir. ARA şüphelenilen hastalarda geçirilmiş streptokok enfeksiyonu boğaz kültürü ve daha kesin olarak antikor tayıneri ile saptanır.

Sedimentasyon hızı (ESR): Kızlarda erkeklerden daha yüksektir. Sedimentasyon hızı 50 yaş altında erkeklerde 15 mm/saat, kızlarda 20 mm/saattir. ESR birçok faktörden etkilenir. Bunlar; hastanın yaşı, cinsiyeti, eritrosit morfolojisi, Hb konsantrasyonu ve serum immünglobülin düzeyidir. Romatolojik hastalıkların izleminde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır (71-74). Sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi, kardit veya poliartritli hastalarda, akut dönemde genellikle yüksektir. Fakat koreli hastalarda ise genellikle normaldir. Sedimentasyon hızı tedavi almayan hastalarda 6-12 hafta yüksek kalır. Antiinflatuar ajanlar, sedimentasyon hızı ile birlikte inflamasyonun klinik bulgularını da süprese eder (31).

Kanda sedimentasyon hızı aktif devrede çok süratli olup çoğunlukla bir saatte 40 mm'den daha fazladır. Hastalığın tedavi izlemi ve prognoz hakkında önemli bilgi veren sedimentasyon hızı akut dönemde haftada bir kontrol edilmelidir (64).

C-reaktif protein: ARA'nın akut fazında yükselir. Ancak spesifik olmayan bir testtir. Sedimentasyon hızından farklı olarak, anemi veya kalp yetersizliğinden etkilenmez (45). İnflamasyonu ve hastalık aktivitesini göstermede CRP düzeyi, ESR'den daha uyumluyken, ciddi hastalıklarda ESR'nin CRP den daha iyi bilgi verdiği bilinmektedir (74,75).

Lökositoz: ARA'nın akut döneminde görülebilir fakat lökosit sayısı değişkendir ve güvenilir değildir. ARA'lı hastaların yarısında normal olabilir. Bu değişkenlik sebebiyle lökositöz ARA'nın ilk atağının tanısı için minör kriterler arasında kullanılmaz.

Sedimentasyonun hızlanması, CRP'nin artması, lökositoz gibi laboratuvar bulguları tek bir minör belirti olarak kabul edilir.

F.2.4. EKG BULGULARI (PR UZAMASI)

En sık bulgu PR aralığında uzamadır (17). Yaş ve kalp hızına bağlı olmak üzere 0.20 sn'den daha uzun değerler anlamlı kabul edilir (28). Romatizmal ateşe özgü EKG değişikliği yoktur. Akut atak sırasında birinci derecede AV blok, sinüzal taşikardi görülebilir. Miyokardit varlığında T dalgasının negatifleşmesi, QT_c'nin (düzeltilmiş QT) uzaması, nonspesifik ST-T değişiklikleri bulunabilir. Bu değişiklikler hemen daima benigndir ve kendi kendini sınırlar. Perikardite bağlı ST segment yükselmesi ve negatif T dalgaları görülebilir (13).

F.2.5. GEÇİRİLMİŞ GAS ENFEKSİYON BULGULARI

Akut romatizmal ateşin tanısına spesifik laboratuvar testleri yoktur. Tonsilofarenjitte GAS'ı tespit etmek veya artmış streptokokal antikor titreleri ile önceden geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu saptamak önemlidir. Önceden geçirilmiş streptokoksik enfeksiyon bulguları ARA'nın başlangıç tanısının doğrulanması için gerekir. Hastaların yalnızca %11'de ARA tanısı anında GAS için boğaz kültürü pozitifdir (45). Pozitif kültürün azlığı, bu grupta enfeksiyonun başlangıcı ile latent peryod arasındaki sürede, kişinin defansif mekanizmaları ile organizmanın eliminasyonuna bağlıdır. Pozitif boğaz kültürü veya hızlı antijen testleri ARA ile ilişkili olan, farenkste kronik taşıyıcılık ve/veya son zamanlarda geçirilmiş enfeksiyon ayırımını yapamaz. GAS'ların farenksteki varlığı, aktif enfeksiyonu göstermez. Yakın zamanda geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermede, boğaz kültürü veya hızlı antijen testlerinin pozitif olmasıyla birlikte antistreptokokal antikor titrelerinin yükselmesi daha anlamlıdır. Streptokoksik

enfeksiyon teşhisinde kullanılan spesifik antikorlar ASO, antiyaluronidaz, anti streptokinaz, anti DPNase ve anti DNase B'dir. En uygun ve ticari olanı ASO'dur.

ASO: Yaş, coğrafi alan ve streptokoksik enfeksiyonların sıklığına göre ASO titresi değişir (76). Fetüse plasenta yolu ile geçer. Hayatın birinci yılında minimal seviyededir. Okul döneminde tekrar yükselerek, 6-14 yaş arası kalabalık şehirlerde yaşayan sağlıklı çocuklarda 200-300 Todd ünitesine ulaşır (22). ARA'nın erken döneminde hastaların %80'inde ASO yüksektir. Normal bireylerin %20'sinde de ASO yüksek olabilir. Olguların %10-20'sinde ve Korede düşük değerler göstermesi kişinin streptokok enfeksiyonu geçirmediği anlamına gelmez (77,78). İnfant ve küçük çocuklarda streptokok enfeksiyonunu takiben oluşan antikor titresi genellikle düşüktür (78). Akut streptokok enfeksiyonu ile ARA kliniği ortaya çıkışı arasındaki süre 2 aydan uzun ise ASO düzeyi artışı gözlenmeyebilir (8). Korede latent periyodun uzunluğundan dolayı genellikle normal saptanır (77,21). Akut poliartrit durumunda en yüksek antikor cevabı izlenir ve diğer artritlerden ayrılmasında yardımcıdır (22).

Grup A streptokok enfeksiyonu ile oluşan deri enfeksiyonlarında boğaz enfeksiyonuna göre daha düşük ASO titresi gözlenir. Ancak anti DNAase B cevabı her iki enfeksiyonda da yüksektir (79).

Anti DNAase B daha uzun süre yüksek seviyede kaldığı için Korede artmış olarak bulunması karakteristiktir (24). ASO titresi normal olsa da anti DNAase B titreleri genellikle yükselmiştir. Yapılan bir çalışmada ARA'lı 51 hastada Anti DNAase B yüksek iken bu hastaların 44'ünde ASO normal olarak saptanmıştır (63). Serum lipoproteinlerinin inhibisyonu sonucu hiperlipideminin eşlik ettiği hepatit,

bilier siroz ve nefrotik sendrom gibi hastalıklarda, ayrıca myelomda monoklonal immünglobulinlerden dolayı ASO düzeyi yüksek bulunabilir (80).

DİĞER TETKİKLER

Telekardiografi: Kalp büyüklüğünü değerlendirmede kullanılır. Karditli hastalarda telekardiyografi normal bulunabilir ancak seri muayeneler kardiyak büyümenin oluşumunu ve perikarditin muhtemel varlığını belirlemede yararlıdır. Belirgin kardiyomegali ve perikardiyal sıvı birikimi görünümü frotman yokluğunda bile perikardiyal efüzyonu düşündürebilir.

Ekokardiyografi: Kardiyak tutulumun değerlendirilmesinde kullanılır (81). MY ve AY'nin varlığı, derecesi, kaçak miktarı, atrium ve ventriküllerin büyüklükleri ölçülebilir, ejeksiyon ve kasılma fraksiyonları hesaplanır. Perikardiyal efüzyon bulunup bulunmadığı EKO ile değerlendirilir (13, 82).

DİĞER LABRATUAR BULGULARI

Anemi: ARA'da hafif veya orta derecede normositik normokrom anemi sıklıkla gözlenir. İltihabi reaksiyonun eritropoezi inhibisyona uğratması sonucu olduğu düşünülür. Akut romatizmal atağın şiddetini gösteren iyi bir indekstir. Antiromatizmal tedavi sonrası kısmen veya tamamen düzelir (22,23).

SGOT ve SGPT: Akut romatizmal ateşte yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bunun romatizmal aktivasyon ile ilişkili olmadığı uzun süre salisilat kullanımı sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (22).

Serum proteinleri: İltihabın akut döneminde hipoalbuminemi ve hiperglobulinemi ve globulin fraksiyonlarında ve fibrinojen seviyesinde yükselme gözlenir. Artmış globulin fraksiyonları romatizmal aktivitenin sonlanması ile normal seviyeye inerler (22). Tedavi sırasında sedimentasyon hızının düşmesine rağmen

mukoproteinler yüksek seviyelerde kalmaya meyillidirler ve aktivitenin devamını gösterirler (78).

ARA tanısı tek başına minör kriterlere ve laboratuvar bulgularına bakılarak konulmamalıdır. Tanı koyar iken geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulgularının olmaması doktoru ciddi bir şekilde şüpheye düşürmelidir.

Geçirilmiş kızıl öyküsü streptokoksik enfeksiyonunun en iyi klinik göstergesi iken boğaz enfeksiyonu öyküsü yararlıdır ancak yeterli değildir. Çünkü farenjitli olgularının çok az kısmından A grubu streptokoklar sorumludur (83).

G. TANI

Jones kriterleri ARA tanısında ilk kez 1944'te T.Duckett Jones tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterler Amerikan Kalp Birliği tarafından 1955, 1965 yıllarında, WHO tarafından 1984 yılında gözden geçirilmiştir. Son olarak 1992 yılında AHA tarafından ve 2002-2003 yıllarında DSÖ tarafından son şekli verilmiştir (Tablo 1) (14,15,37,84). Bu kriterler klinisyenin karar ve bilgilerinin yerine geçemez fakat tanı koymak için gerekli kuralları tanımlar (62).

TABLO 2. MODİFİYE JONES KRİTERLERİ

Majör kriterler

Kardit
Poliartrit
Kore
Eritema marginatum
Subkutan nodüller

Minör kriterler

Klinik bulgular

- Artralji
- Ateş

Laboratuar bulguları

- 1-Yükselmiş akut faz reaktanları
 - Sedimantasyon hızı
 - CRP
- 2-Uzamış P-R intervali

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu destekleyen bulgular;

Yeni kızıl öyküsü, pozitif boğaz kültürü,
Yükselmiş ASO titresi veya diğer streptokok antikorları

Değiştirilmiş Jones kriterleri (1992):

- İlk atak 2 majör ya da 1 majör ve 2 minör bulgu ile birlikte streptokok varlığının kanıtı yüksek olasılıktır.
- Kore ve sessiz kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz.
- Tekrarlayan atakta bir majör veya birkaç minör kriterle birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı bulunmalı (16,17,85).

DSÖ kriterleri (2002-2003):

- Kore ve sessiz kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz.
- İlk atak Jones kriterlerindeki gibidir ancak tekrarlayan ataklarda hasta daha önce RKH tanısı almamışsa ilk atak olarak kabul edilir.
- Tanı almamış RKH varsa 2 minör kriterle birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekir. Geçirilmiş kızıl hastalığı öyküsü streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir (84).

Halen ARA için tanısal ya da patognomonik olan tek bir semptom ya da laboratuvar testi yoktur. Jones kriterleri ARA'nın ilk atağını tanımlamak için kullanılır. Romatizmal aktiviteyi ya da kronik romatizmal kalp hastalığını tanımlamayı, hastalığın derecesini veya gidişini belirlemeyi amaçlamaz. ARA tekrarı, izole Sydenham kore, sessiz kardit gibi durumlarda tanı Jones kriterlerinin kesin kurallarına bağlı kalmaz. Güncelleştirilen kriterler sadece ARA'nın ilk atağının tanısını koymayı amaçladığından geçirilmiş ARA veya RKH bunlara dahil edilmemiştir (16).

Jones ölçütlerinde AHA'nın yaptığı değişiklikler, romatizmal ateşin az görüldüğü ülkelerde yanlış pozitif ARA tanısını ve gereksiz profilaksi başlanmasını önlemek amacıyla, özgüllüğü artırmaya ve duyarlılığı azaltmaya yönelik değişikliklerdir. Dünya Sağlık Örgütü ölçütleri ARA'nın sık olduğu toplumlarda tekrarlayan ataklarda duyarlılığın artmasını sağlar. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde hekimlerin kendi mantık ve değerlendirmelerini kullanarak olası ARA hastalarını gözden kaçırmamaları önemlidir. Ölçütlere çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak %78 ile 87'sinin romatizma tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir. Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastalarda, başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (86,87).

H. AYIRICI TANI

ARA ile benzer klinik özellikler gösteren durumlar: (13,18,88)

1. Juvenil romatoit artrit (JRA), SLE ve diğer kollajen vasküler hastalıklar
2. Poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) ve gonokokkal artrit
3. Serum hastalığı
4. Seronegatif spondiloartropatiler
5. Ailevi Akdeniz ateşi
6. Antifosfolipid sendromu
7. Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler
8. Lösemi
9. Sarkoidoz
13. Lyme hastalığı
14. İnfektif endokardit
15. Konjenital valvüler hastalıklar ve soldan sağa şanlı kalp hastalıkları
16. Ciddi anemi
17. Hipertiroidizm
18. İnfeksiyöz miyokardit ve perikarditler
20. Kawasaki hastalığı
21. Nörodejeneratif hastalıklar (Wilson hastalığı.. gibi)
22. Koreoatetoz, Huntington koresi
23. Tikler
24. Konversiyon reaksiyonu ve davranış bozuklukları
25. İlaç reaksiyonları

Artritli Hastalarda Ayırıcı Tanı

Poststreptokoksik reaktif artrit: GAS enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan, Jones kriterlerine tamamen uymayan hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Karakteristik olarak gezici olmayan artrit, aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuarlara (NSAİ) cevapsızlık ve ekstraartiküler bulgulardan vaskülit, glomerülonefriti içerir. Bir çalışmada poststreptokoksik reaktif artritli hastalarda kardite rastlanmamıştır ve bu hastalara uzun süreli penisilin profilaksisine gerek olmadığı bildirilmiştir (89,90). Ancak daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise hastalarda kardit olduğu saptanmış ve penisilin profilaksisinin gerekli olduğu düşünülmüştür (91).

Juvenil romatoid artrit; JRA'nın sistemik formunda ateş septik karakterdedir; yükselip azalan veya aralıklı ateş olabilir. Hastalık uzun süreli olup hepatomegali, splenomegali, döküntü, lenfadenopati gibi sistemik bulgularla beraberlik gösterebilir. poliartiküler veya oligoartiküler JRA'da ise, artrit en az 6 hafta sürer, deformasyonlara yol açar, ankiloza götürür ve akut dönemde aspirine cevap iyi değildir. Mikropoliadenit ve hepatosplenomegali olmasına rağmen, PR uzaması, endokardit ve miyokardit bulunmaz. Lateks romatoid faktör (RF) ve anti nükleer antikor (ANA) testi pozitif olabilir.

Septik artrit; daha çok monoartikülerdir ve toksik belirtiler mevcuttur. Aspire edilen eklem sıvısında patojen ajan ve bol lökositler bulunur.

Ailevi Akdeniz ateşi (rekürren poliserözit); artralji, ateş, karın ağrısı, efüzyonlu perikardit, kanda sedimentasyonun hızlanması ve lökositoz gibi bulgular yüzünden ayırıcı tanıda karışıklık yaratsa da, hastalığın sadece 2-3 gün sürmesi ve belirli aralıklarla tekrarlanması bakımından kolaylıkla ARA'dan ayrılır.

Serum hastalığı: Ateş, artrit ve ürtikeryal ekzantem ile ARA'yı taklit edebilir. Anamnezde 8-10 gün önce serum yapılmış olması, kanda eozinofillerin bulunması ve ARA'nın diğer belirtilerinin eksikliği ile kolaylıkla ayırt edilir.

Lupus eritematozus: Endokardit, miyokardit, perikardit, arterit, ekzantem ve artrit yapması bakımından benzeyebilirse de, daha ziyade 15-40 yaşlarında ve kızlarda rastlanması ve bilhassa böbrek bozukluğu, anti nükleer antikorlar ve LE hücrelerinin bulunması ile ayırt edilir.

Henoch-schönlein purpurası; Eklem ağrısı, karın ağrısı ve ateş gibi belirtilerle ARA'yı taklit eder. Fakat peteşi ve purpurik lezyonların simetrik olarak ekstremitelerde görülmesi, renal bozukluğun olabilmesi ve karditin bulunmaması ile ayırt edilir.

Akut lökozlar; Bazen ekstremitte ağrıları artrit, artralji ile başlayabilir. Kanda sedimentasyonun hızlanması karışıklık yaratabilse de anemi, hepatosplenomegali ve lökositlerdeki tipik değişikliklerle kolayca ayrılır (64).

Orak hücreli anemi; Mikrovasküler tromboza sebep olan orak hücreli anemi, eklem ağrısı, kalpte üfürüm, kardiyak büyüme ve karın ağrısı gibi ARA'ya benzerlik gösterebilir. Hb elektroforezi tanı koydurucudur (31).

Karditte Ayırıcı Tanı

İnfektif Endokarditler: Romatik kalp hastalığı olan hastalarda, açıklanamayan ateş ve artralji romatik reaktivasyon ya da infektif endokardit olabilir. İnfektif endokarditin tespitinde peteşi, hematüri, çomak parmak, dalağın büyümesi, emboliye ait bulgular ve pozitif kan kültürüne ihtiyaç vardır (31).

Ateşli hastalıklarda, taşikardik ve anemik durumlarda; kalpte bütün sistolü doldurmayan, erken sistolik, masum ve fonksiyonel üfürüm duyulabilir.

Bunları herhangi bir kapak problemine ait karakteristik bulgulardan maksimum noktası, yayılışı, zamanı ve şiddeti bakımından ayırmakta güçlük çekilmez. EKG ve röntgen muayeneleri normaldir.

Doğumsal kalp hastalıkları; Endokardiyal yastık defektlerinde mitral yarığın ve buna bağlı mitral yetersizliğin bulunması, PR-uzaması, MY bulunan karditlerle karışabilir. Bunlarda akciğer dolaşımının arttığını gösteren akciğer vasküler yapılarındaki değişiklikler ile EKG'de sol aks deviasyonunun bulunması ve sedimentasyon hızının normal olmasıyla ayırım kolaylaşır (64).

I. TEDAVİ VE PROFLAKSİ

ARA'nın özel bir tedavisi yoktur. Ana prensibi değişik organ ve sistemleri tutan nonsüpüratif inflamatuvar olayı tedavi etmektir. Tanı konulduğunda ilk adım GAS'ın eradikasyonudur. Daha sonra reaktivasyonların (*rekürrens*: tedavi bitiminde 8 hafta sonra meydana gelen grup A streptokok enfeksiyonu sonrası oluşan yeni ARA atağı, *rebound*: tedavi bitiminden sonra 4-6 hafta içinde ARA bulgularının tekrar ortaya çıkması, *relaps*: tedavi altında ARA bulgularının giderek kötüleşmesidir ve sıklıkla karditle birlikte) önlenmesi amacıyla profilaksi uygulanmalıdır (92).

I.1. Streptokok Eradikasyonu:

ARA tedavisinin ilk basamağı streptokok farenjitinin eradikasyonudur. Bunun için penisilin kullanılır. Uzun etkili benzatin penisilin G (BPG) ya da penisilin V tercih edilir. Penisilin allerjisi varsa eritromisin verilir. Amoksisilin, sefalosporinler dahil diğer ilaçlar da streptokok farenjit tedavisinde etkilidir (93). Streptokok eradikasyonu için sülfonamidler, trimetoprim ve tetrasiklin kullanılmamalıdır.

- Benzatin Penisilin G (BPG): 27 kg altında 0,6 milyon Ü. tek doz IM
27 kg üstünde 1,2 milyon Ü. tek doz IM
- Penisilin-V: 10 gün süreyle oral yoldan günde 4 defa, 250 mg
- Azitromisin: 12,5 mg/kg/gün, günde tek doz, 5 gün, oral
- Cephalexin: 15-20 mg/kg/gün, iki bölünmüş dozda 10 gün
- Eritromisin: 40 mg/kg/gün, oral 4 dozda 10 gün, penisilin allerjisi yoksa streptokok farenjiti tedavisinde önerilmez (92).

I.2. Klinik Belirtilerin Tedavisi:

I.2.1. Yatak istirahati: ARA'lı tüm hastalarda akut dönemde yatak istirahati önerilir ve ateş kaybolana kadar devam edilmelidir. Yatak istirahati özellikle karditli hastalarda önemlidir. Şiddetli kardit geçiren hastalarda tam aktiviteye belli bir zamanda geçilir. Kardit stabilize olduktan ve kalp yetersizliği düzeldikten sonra karditin kötüleşebileceği ve nüksedebileceği düşünülerek hastanın uzun bir süre yatağa bağlı kalması görüşünden vazgeçilmiştir. Karditin şiddetine göre değişmek üzere 4-8 hafta yatak istirahati önerilmektedir (17).

Artrit: 2 hafta yatak istirahati ve 2 hafta ev içi aktiviteden sonra 5. haftada okula başlayabilir, 8. haftada tam aktiviteye geçebilir.

Hafif kardit: 3 hafta yatak istirahati ve 3 hafta ev içi aktiviteden sonra 7. haftada okula başlayabilir, 10. haftadan itibaren tam aktiviteye geçebilir.

Orta ve ağır kardit: 4-8 hafta yatak istirahati ve 4-8 hafta ev içi aktiviteden sonra okula başlayabilir. Tam aktiviteye geçiş zamanı hastadan hastaya değişmek üzere 3 aya kadar uzayabilir (94).

I.2.2. Artrit tedavisi: Başlangıçta tedaviye 75 mg/kg/gün 4 dozda olacak şekilde başlanmalı kan seviyesi 25-30 mg/dl arasında tutulmalıdır. Salisilat 2 hafta verildikten sonra 2-3 haftada azaltılarak kesilir. Salisilata yanıtızsızlık ARA tanısının geçerliliği hakkında şüphe uyandırmalıdır.

I.2.3. Kardit tedavisi: Hafif karditte salisilatlar tercih edilir. Birçok çalışmada kortikosteroidlerin hastalığın gidişini değiştirme ve kalp hastalığı gelişmesini önlemede salisilatlara göre bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Kortikosteroidler akut atak sırasındaki mortaliteyi azalttığı için ciddi karditli hastalarda kullanılması önerilir (95).

Salisilatlar karditte 90-100 mg/kg/gün (maksimum 3-3,5 gr/gün) dozunda verilir, kan serum düzeyi 25-30 mg/dl arasında tutulur. Bu doz klinik yanıtı bağı olarak 4-8 hafta devam ettirilir, daha sonra takip eden 4-6 hafta içinde azaltılarak kesilir. Akut faz reaktanlarının izlenmesi tedavinin ne zaman kesileceğine karar vermede yararlıdır.

Steroidler 2 mg/kg/gün dozunda (maksimum 60 mg/gün) verilir, 2-4 hafta sonra azaltılarak kesilir. Steroidin kesilmesinden 1 hafta önce tedavi dozunda salisilat başlanmalıdır.

I.2.4. Kalp yetersizliği tedavisi; ARA'da kalp yetersizliği genellikle yatak istirahatı ve steroide yanıt verir. Daha ciddi hastalarda diüretik ve digoksin kullanılabilir. Diüretikler (furosemid 1-2 mg/kg/gün) ilk önce verilmeli gerekirse digoksin (total digitalizasyon dozu 0.02-0.03 mg/kg olacak şekilde, maksimum 1 mg) başlanmalıdır. Digoksin sıklıkla kardiyak yetersizliğin fazla olduğu romatizmal kalp hastalarında etkilidir. Bu hastalarda digoksin dikkatli kullanılmalı çünkü aktif miyokarditte ilaca karşı hassasiyet artmıştır. Vazodilatörler ilaçlar da kardite bağı kalp yetersizliğinde kullanılabilir.

Karditte cerrahi tedavi endikasyonları:

Zamanla karditli olgularda kapak disfonksiyonu ve deformasyonlarının ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Bu durumunda, seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi yapılmaktadır. Mitral yetersizliğinde kapak tamiri veya replasmanı, sol ventrikül kontraktilitesi bozulmadan, fizik kapasite klas III ve IV olan hastalarda (sol ventrikül

sistol sonu çapı: 5,5 cm, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45, sol ventrikül fraksiyonel kısalması %20-25 olanlarda yapılmalıdır. Mitral yetersizliğine bağlı ileri sol ventrikül genişlemesi bulunan, semptomatik hastalarda mitral kapak için cerrahi tedavi tavsiye edilmelidir. İlerleyici sol ventrikül genişlemesi bulunan, ileri sol ventrikül dilatasyonu bulunan hastalar asemptomatik olsalar da, sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuluyorsa cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

I.2.5. Sydenham kore tedavisi: Genellikle kendini sınırlayan ve tedavi gerektirmeyen bir hastalık olarak bilinse de amaçsız ve istemsiz hareketler yanında beceriksizlik ve/veya sosyal izolasyon da yapabilir. Tedavide Haloperidol, fenobarbital veya valproik asit kullanılabilir. İlaçların dozu ve süresi hastaya göre değiştirilebilir (13,17).

- Fenobarbital: Her 6-8 saatte bir 15-30 mg po,
- Haloperidol: 0.5-1 mg/gün başlanır, klinik yanıtı göre 0.5-1 mg/gün olacak şekilde 5 mg/güne kadar artırılabilir.
- Valproik asit: 15-20 mg/kg/gün po,

Korede antiinflamatuvar tedaviye gerek yoktur. Otoimmün hipotez ve antinöronal antikörlerin varlığı nedeniyle dirençli hastalarda plazmaferez ve intravenöz immünglobülinin uygulanabilir (13,17).

J. PROFLAKSİ:

J.1. Primer profilaksi (ilk ataktan korunma): En iyi korunma sosyal koşulların iyileştirilmesidir. Primer profilaksinin esası GAS enfeksiyon tanısının doğru konulması ve uygun antimikrobiyal tedavi ile mikroorganizmanın eradikasyonudur (96). GAS farenjiti kendi kendini sınırlayabilir olmasına rağmen antibiyotik tedavisi önerilir. Çünkü antibiyotik tedavisi süpüratif ve nonsüpüratif sekelleri (AGN, ARA) önler (59,97). Streptokoklar penisiline duyarlıdır. Tek doz İM benzatin penisilinin veya 10 günlük oral penisilin V'nin kullanımı önerilmektedir. Eritromisin penisilin allerjisi olanlarda verilir. Amoksisilin, makrolitler ve sefalosporinler de diğer tedavi seçenekleridir (93). Klindamisin persistan ve rekürren streptokok farenjitinde etkili bir ilaçtır (17). Farenjit tekrarlarının sık görüldüğü çocuklarda tonsillektomi bazen tercih edilebilecek bir seçenektir (98).

J.2. Sekonder profilaksi (tekrarlayan ataktan korunma): ARA'nın tekrarlayan ataklarından korunmada en etkili metod uzun süreli BPG İM vermektir. Amerikan Kalp Birliği ARA komitesi İM BPG'nin 3 haftada bir profilaktik uygulanmasını önermektedir (17,99). Yine penisilin V'nin oral günlük kullanımı ve penisilin allerjisi olanlarda eritromisinin günlük kullanımı sekonder profilakside etkindir. Streptokok eradikasyonunda etkisiz olan sülfodiazinlerin sekonder profilakside oral penisilinler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (13). Oral profilakside en büyük endişe günlük uyumun zorluğudur.

- Benzatin penisilin G

27 kg altında 0,6 milyon Ü. 21 günde bir tek doz IM

27 kg üstünde 1,2 milyon Ü. 15 günde bir tek doz IM

- Penisilin-V; günde 2 defa oral 250 mg,
- Azitromisin; sekonder profilaksidede önerilmemektedir.
- Cephalexin; sekonder profilaksidede önerilmemektedir.
- Eritromisin; 20 mg/kg/doz, günde 2 kez oral, max: 500 mg (92).

Amerikan Kalp Birliğinin profilaksi süreleri üzerine önerileri kardiyak tutulum varlığına, atak sayısına, son ataktan sonra geçen zamana, hastanın yaşına, streptokok enfeksiyonu ile karşılaşma riskine ve ARA tekrarlarından risk faktörleri varlığına göre değişir (96). Nüks için en fazla risk akut atağı takip eden ilk 3-5 yılda olduğundan en az 5 yıl profilaksi önerilmektedir.

- Kardit geçirmeyen hastalarda profilaksi yirmili yaşların başına kadar (18 yaş) veya en son atağın üzerinden 5 yıl geçene kadar, hangisi daha uzunsa
- Kardit geçirmiş ve RKH olmayan hastalarda profilaksi son ataktan sonra 10 yıl boyunca veya 25 yaşına gelinceye kadar, hangisi daha uzunsa
- Romatizmal kalp hastalığı olanlarda tekrarlama riski olduğundan en son ataktan sonra en az 10 yıl veya 40 yaşına gelinceye kadar devam edilmelidir. Ömür boyu profilaksiyi önerenler de vardır.
- Sydenham koreli hastalarda eğer kardit yoksa yirmili yaşlara veya en son atağın üzerinden 5 yıl geçene kadar (hangisi daha uzunsa) sekonder profilaksi verilir. Kardit geçirmiş ve RKH olmayan hastalarda profilaksi son ataktan sonra 10 yıl boyunca veya 25 yaşına gelinceye kadar (hangisi daha uzunsa), RKH olanlarda en son ataktan sonra en az 10 yıl veya 40 yaşına gelinceye kadar devam edilmelidir. Ömür boyu profilaksiyi önerenler de vardır (13,17,92,94).

Streptokok farenjiti için artmış risk grubundakiler; çocukların anne ve babaları, öğretmenler, doktorlar, hemşireler, sağlık personeli, askeri eğitim merkezleri ve kalabalık şartlarda yaşayanlar, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük kişileri içerirler. Profilaksinin kesilmesinin fayda ve riskleri hastada tartışılarak süresine bireysel karar verilmelidir.

Aşı çalışmaları: Grup A streptokoklara karşı aşı geliştirilmesi konusunda birçok çalışmalar yapılmaktadır. Streptokokların 100'den fazla alt grup üyesi olması ve bunlara karşı gelişen immünitinin tipe özgül olması nedeniyle aşı çalışmaları sınırlanmaktadır. Her bir antijenik epitop tek bir aşı içinde toplandığında, aşı aşırı immünojen hale gelmekte ve bizzat kendisi hastalığın gelişimini tetikleyebilmektedir. Son çalışmalarda bazı antijenik epitopların romatojenik streptokok suşlarında daha yaygın olarak bulunduğu gösterilmiş ve bunların aşı geliştirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (13,17,18).

K. SEYİR VE PROGNOZ

ARA'da ataklar çoğu kez eklem yakınmaları ile başlar. Artrit seyri olguların yarısında 1 hafta, diğer yarısında ise 7-59 gün arasında devam eder (22).

Kardite ilişkin semptom ve bulgular olguların %93'ünde romatizmal aktivasyonun ilk 3 ayında oluşmakta ve nadiren ilk 6 aydan sonra da izlenebilmektedir. Altı aydan uzun süren kronik romatizmal aktivite hastaların %3'ünde görülür (100).

Atak sırasında kalp tutulumu olmayan artritli ya da koreli hastalarda kalıcı sekel yoktur ve seyir çok iyidir. Seyiri belirleyen en önemli etmen kalıcı kapak lezyonlarıdır. Başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyip ortadan

kalkabilmektedir. Ekokardiyografik olarak arka kapakçıkta prolapsus gözlenmesi ise kötü seyir işaretidir (101). Meira ve ark.(102-103) hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında altı ay ile yedi yıllık izlem süresi içinde %61 oranında gerileme saptamışlardır.

ARA tekrarlayan ataklar halinde seyreder. Bu ataklar sekel romatizmal kalp hastalığından büyük ölçüde sorumludur. Son yıllarda atakların sıklığında azalma saptanmıştır. Profilaksi ve sosyoekonomik durum romatizmal atakların sıklığına tesir eden faktörlerdir. Profilaksi yapılmadan önce birinci ataktan sonraki ilk beş yıllık periyotta %19, ikinci beş yıllık periyotta %11 ve üçüncü beş yıllık periyoda %6 oranında ikinci atak gözlenir iken, sosyoekonomik durumun yüksek ve profilaksi altındaki grupta bu değerler sırası ile %2,6, %1,3 ve %0,4 bulunmuştur (22,104).

Sekel romatizmal kalp hastalığı varlığı da atak sıklığını artıran diğer faktördür. Sekel romatizmal kalp hastalıklı grupta 61 enfeksiyondan 31 romatizmal atak oluşurken, romatizmal kalp hastalığı olmayan grupta 8 atak saptanmıştır (22).

Atak sıklığında belirgin artışın ASO değerlerindeki yükselme ile orantılı olduğu gösterilmiştir (104). Romatizmal kalp hastalıklı grupta %65 oranında yüksek ASO titresi saptandığı halde, romatizmal kalp hastalığı olmayan grupta bu oran %36 bulunmuştur. Atak sıklığının yaşla ilgili olduğu ve çocuklarda erişkinlere göre daha sık romatizmal kalp hastalığı yaptığı belirtilmektedir (104,105). Profilaksinin devamında yalnız streptokok enfeksiyonuna bağlı kalınmamalı aynı zamanda

- 1) Sekel romatizmal kalp hastalığı mevcudiyeti
- 2) Geçirilmiş atak sayısı
- 3) Son ataktan sonra geçen süre
- 4) Yaş da dikkate alınmalıdır (22,106).

Birçok çalışmada ARA'lı 1000 hastanın 20 yıllık takipleri sonucu üçte birinin ilk ataktan sora kalp hastalığı oluşmadan düzeldiği, ancak takip sürelerinin sonunda hastaların yaklaşık yarısının kazanılmış kalp hastalığının belirtilerini gösterdikleri saptanmıştır. Diğer üçte ikilik hasta grubunda ise ilk ataktan sonraki iyileşme döneminde romatizmal kalp hastalığı oluşmuş ancak bunların %16'sında kalp hastalığına ait belirtileri sonradan kaybolmuştur, %20'sinde ilk 10 yıl içerisinde, %30'unda 20 yıl içinde ölüm görülmüş, ölümlerin %80'i RKH nedeni ile %10'u da enfektif endokardit nedeni ile oluşmuştur (107).

M. MORTALITE

Akut safhada nadirdir. Fulminan seyirli formlarında görülebilir (23). Mortalite kalp yetersizliğinden dolayıdır (22). Profilaksi nedeni ile mortalite hızı %20'lerden %4'e düştüğü gösterilmiştir (104,108). Şiddetli kardit ve komplikasyonları sonucu (pnömoni, bakteriyel endokardit, pulmoner emboli) %1,2 oranında ölüm görüldüğü ifade edilmektedir (22).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Aralık 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında akut romatizmal ateş tanısıyla yatan 204 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar modifiye Jones kriterlerine göre değerlendirildi.

Yakın bir tarihte geçirilmiş AGBHS enfeksiyonuna ait bulgularla birlikte iki majör veya bir majör, iki minör kriterin bir arada olması tanı için yeterli kabul edildi. Ancak kore ve tekrarlayan kardit olgularında bu kriterler aranmadı. Artritli olgularda artralji, karditli olgularda PR uzaması minör kriter olarak kabul edilmedi. Çalışma kapsamına alınan hastalar için standart bir form (EK 1) oluşturularak;

1.Öykü: Hastanın; yaş, cinsiyet, geldiği yer, geldiği ay, geliş yakınmaları, geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü, geçirilmiş ARA öyküsü, ailede geçirilmiş ARA öyküsü, profilaksi düzeni verileri kaydedildi.

2.Fizik inceleme: Hastanın ateş, artrit (monoartrit, poliartrit), kardiyovasküler sisteminin değerlendirilmesi (taşikardi, ek ses, üfürüm), batın incelemesi (hepatomegali, asit), cilt incelemesi (E.marginatum, subkutan nodül, nonspesifik döküntü) nörolojik inceleme (istemsiz hareketler) yapılarak, mevcut bulgular kaydedildi.

Taşikardi: Hastaların kalp hızları ateşsiz dönemde sayılmış ve o yaşa göre üst sınırın üstündeyse taşikardi olarak değerlendirilmiştir

3.Biyokimyasal tetkikler: Olympus AU 640 ve Beckman Coulter LX 20 cihazlarında otoanalizörle çalışıldı. Hastaların kayıtlarında, hemogram, CRP, ESR,

ASO, boğaz kültürü, karaciğer fonksiyon testleri ALT, AST, total protein, albümin bulunanlar kaydedilerek ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Yaşa göre normal değerlerin üzerinde olanlar “artmış” olarak değerlendirildi.

4.Radyolojik ve kardiyolojik değerlendirme: Telekardiyografi ve elektrokardiyografiyi izleyerek hastalara iki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografi yapıldı.

Telekardiyografi: Hastalarımıza Shimadzu 500 miliamper X-Ray cihazı ile ortalama 180 cm uzaklıktan inspirasyon ortasında posteroanterior pozisyonda telekardiyografi çekildi ve kardiyotorasik oran hesaplandı. Kardiyotorasik oran hesaplanırken; mediasteninin ortasına bir çizgi çizildi. Kalbin sağ ve soldaki en uzak noktalarından bu çizgiye dik çizgiler çizilip, ölçülen uzaklıklar toplandı. Bu toplam, sağ diyaframın tepesine teğet geçen ve kostaların iç sınırlarına kadar uzanan toraks çapına bölündü. Kardiyotorasik oran değerlendirilmesinde normalin üst sınırı yenidoğan için 0.60, süt çocukları için 0.55 ve adolosanlar için 0.50 olarak kabul edildi.

Elektrokardiyografi(EKG): Hastalara Hewelett Packard EKG cihazı ile standart D₁, D₂, D₃ ve unipolar aVL, aVR, aVF, V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆ derivasyonları çekildi.

İki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografi: General Electric Vivid 7 PRO cihazı ile 3,5 ve 7 mHz'lik probalar kullanılarak kardiyovasküler yapılar değerlendirildi. Bulgular en az bir pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş olup; kardiyomegali bulunmayan hastalar hafif kardit, kardiyomegalisi bulunan hastalar orta kardit, kardiyomegali ile birlikte kalp

yetersizliği bulguları olan ve/veya perikardial efüzyonu bulunan hastalar ağır kardit olarak değerlendirilmiştir. Kapak yetersizliklerinin değerlendirilmesi için,

- Renkli Doppler ile regürgitan jetin 1cm'den fazla olması (MY için sol atriyuma doğru, AY için sol ventriküle doğru yayılması)
- CW veya pulsed Doppler ile regürgitan akımın mitral kapak için 2.5 m/sn üzerinde ve holosistolik, aort kapağı için 2.5 m/sn üzerinde ve holodiyastolik olması
- Mozaik posterolateral jetin en az iki planda gösterilebilmesi, kriterleri aranmıştır.

Ayrıca eşlik eden doğumsal kalp hastalıkları tanımlanmış, tanı ve tedavi planları yapılmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

İstatiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS Inc., Chicago) 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametreler için Student's t-testi veya tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U-testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik testi olarak ki-kare testi, Student's t-testi veya Mann Whitney U-testi kullanıldı. P değerleri 0.05 olarak alındı, p değerleri <0.05 saptanan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TEDAVİ

1. Streptokok Eradikasyonu: Olguların hepsine

Benzatin Penisilin G (BPG): 27 kg altında 0,6 milyon Ü. tek doz IM

27 kg üstünde 1,2 milyon Ü. tek doz IM

yapıldı.

2. Yatak istirahati

Artrit: İki hafta yatak istirahati ve iki hafta ev içi aktivite, sekizinci haftadan sonra tam aktiviteye geçildi.

Hafif kardit: 3 hafta yatak istirahati ve 3 hafta ev içi aktiviteden 10. haftadan itibaren tam aktiviteye geçildi.

Orta ve ağır kardit: 4-8 hafta yatak istirahati verildi. Tam aktiviteye geçiş zamanı hastanın klinik cevabına göre planlandı.

2. Artrit tedavisi: Başlangıçta tedaviye 75 mg/kg/gün 4 dozda olacak şekilde başlandı. Salisilat iki hafta verildikten sonra 2-3 haftada azaltılarak kesildi. Salisilata bağlı KCFT bozukluğu gelişen hastalarda salisilat kesilip 2 mg/kg/gün steroid tedavisi veya 15-30 mg/kg/gün tolektin başlandı.

3. Kardit tedavisi: Hafif karditte salisilatlar 90-100 mg/kg/gün (maksimum 3-3,5 gr/gün) dozunda verildi. Bu doz klinik yanıtı bağli olarak 4-8 hafta devam ettirildi. Takip eden 4-6 hafta içinde akut faz reaktanlarının durumuna göre azaltılarak kesildi.

Orta ve ağır karditte steroidler 2 mg/kg/gün dozunda (maksimum 60 mg/gün) verildi, 2-4 hafta sonra azaltılarak kesildi. Steroidin kesilmesinden 1 hafta önce tedavi dozunda salisilat başlandı.

4. Kalp yetersizliği tedavisi: Konjestif kalp yetersizliği bulguları olan hastalara diüretik (furosemid 1-2 mg/kg/gün) başlandı. Kardiyak yetersizliği fazla olan romatizmal kalp hastalarına digoksin (total digitalizasyon dozu 0.02-0.03 mg/kg olacak şekilde, maksimum 1 mg) başlandı.

5. Karditte cerrahi tedavi: Anti inflamatuvar tedaviye cevap vermeyen, sol ventrikül sistol sonu çapı: 5,5 cm, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) = %45, sol ventrikül fraksiyonel kısalma (FS) = %20-25 olan, mitral yetersizliğine bağlı ileri sol ventrikül genişlemesi bulunan semptomatik hastalarda mitral kapak için cerrahi tedavi planlandı.

6. Sydenham kore tedavisi: Haloperidol: 0.5-1 mg/gün başlandı. Klinik yanıtı göre 0.5-1 mg/gün olacak şekilde 5 mg/güne kadar artırıldı. Nöroloji ve psikiyatri bölümlerinde de izleme alındı.

7. Sekonder profilaksi: Olguların hepsine 3 haftada bir İM BPG'nin profilaksisi verildi. Profilaksi süresi;

- Kardit geçirmeyen hastalarda profilaksi yirmili yaşların başına kadar (18 yaş) veya en son atağın üzerinden 5 yıl geçene kadar (hangisi daha uzunsa)
- Kardit geçirmiş ve RKH olmayan hastalarda profilaksi son ataktan sonra 10 yıl boyunca veya 25 yaşına gelinceye kadar (hangisi daha uzunsa)

- Romatizmal kalp hastalığı olanlarda tekrarlama riski olduğundan en son ataktan sonra en az 10 yıl veya 40 yaşına gelinceye kadar veya ömür boyu profilaksi önerildi.
- Sydenham koreli hastalarda eğer kardit yok ise, yirmili yaşlara veya en son atağın üzerinden 5 yıl geçene kadar (hangisi daha uzunsa), kardit geçirmiş ve RKH olmayan hastalarda profilaksi son ataktan sonra 10 yıl boyunca veya 25 yaşına gelinceye kadar (hangisi daha uzunsa), RKH olanlarda en son ataktan sonra en az 10 yıl veya 40 yaşına gelinceye kadar devam edilmesi veya ömür boyu kullanması önerildi.

IV. BULGULAR

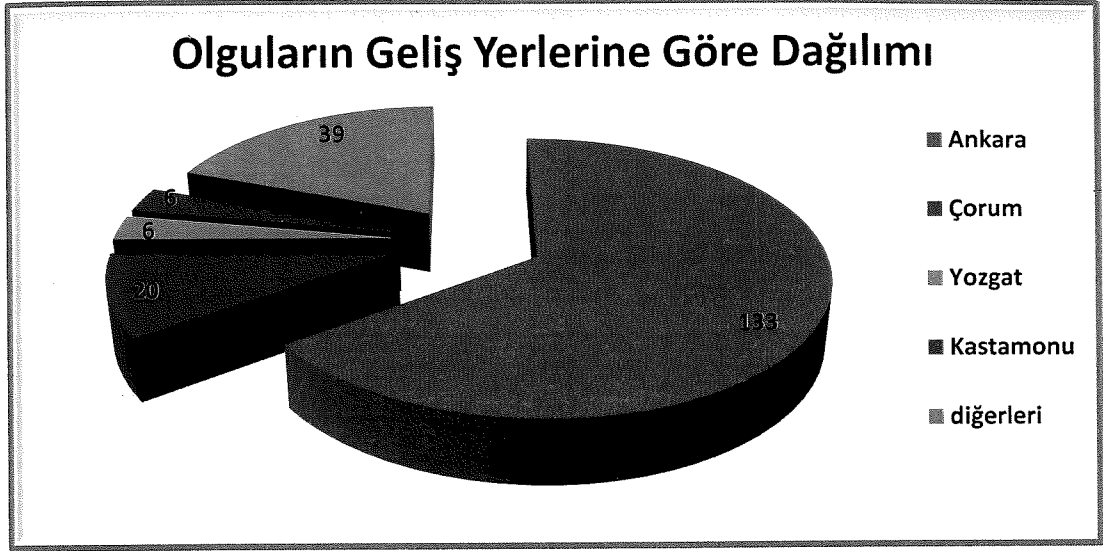
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Aralık 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında yeni tanı veya tekrarlayan akut romatizmal ateş tanılı 204 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların en küçüğü dört, en büyüğü 19 yaşında olup; 95'i (%46,5) kız, 109'u (%53,5) erkek idi. Hastaların dördü (%2) 4-5 yaş arasında, 98'i (%48) 6-10 yaş arasında, 97'si (%47,5) 11-15 yaş arasında, beşi (%2,5) 16-19 yaş arasındaydı. Tablo 3'de hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

YAŞ (yıl)	CİNSİYET				Toplam	
	Kız		Erkek		n	%
4-5	1	% 0.5	3	% 1.5	4	% 2
6-10	48	% 23.5	50	% 24.5	98	% 48
11-15	43	% 21	54	% 26.5	97	% 47.5
16-19	3	% 1.5	2	% 1	5	% 2.5
Toplam	95	% 46.5	109	% 53.5	204	% 100

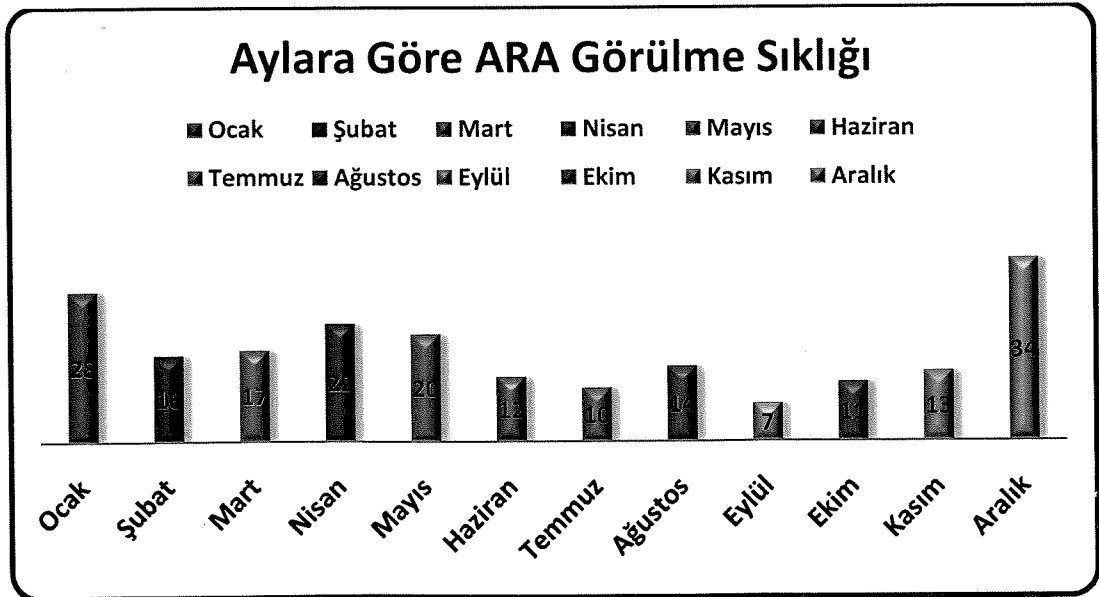
Olguların geliş yerleri Ankara, Çorum, Yozgat, Kastamonu ve diğer iller olarak belirlendi. Hastaların 133'ünün (%65,1) Ankara, 20'sinin (%9,8) Çorum, altısının (%3) Yozgat, altısının (%3) Kastamonu, 39'unun (%19,1) diğer illerden geldiği gözlemlendi. Şekil 1'de hastaların geldikleri yerlere göre dağılımı gösterilmektedir.

Şekil 1. Hastaların Geldikleri Yerlere Göre Dağılımı



Hastaların hastaneye başvurdukları aylara göre dağılımları incelendiğinde; aralık ve ocak aylarında daha sık geldiği gözlemlendi. Şekil 2’de hastaların hastaneye başvuru aylarına göre dağılımları gösterilmektedir.

Şekil 2. Hastaların Hastaneye Başvuru Aylarına Göre Dağılımları



Hastalar başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde; en sık eklem ağrısı 179 hastada (%86,7) ve ateş 106 hastada (%52,9) mevcuttu. Hastaların diğer başvuru yakınmalarının dağılımı tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmalarına Göre Dağılımı

Yakınmalar	n	%
<i>Eklem ağrısı</i>	179	87,7
<i>Eklemde şişlik</i>	147	72,1
<i>Eklemde kızarıklık</i>	77	37,7
<i>Eklemde ısı artışı</i>	108	52,9
<i>Ateş</i>	106	52
<i>Çarpıntı</i>	29	14,2
<i>Göğüs ağrısı</i>	31	15,2
<i>Bayılma</i>	2	1
<i>İstemsiz hareketler</i>	9	4,4
<i>Döküntü</i>	5	2,5
<i>Deri altı şişlik</i>	2	1
<i>Nefes darlığı</i>	12	5,9

Karditli hastalar öykü özelliklerine göre değerlendirildiğinde; 155 hastada (%88) geçirilmiş ÜSYE ve/veya tonsillit öyküsü, 96 hastada (%54,5) geçirilmiş poliartrit öyküsü, 14 hastada ($p<0,05$) geçirilmiş kardit öyküsü, 32 hastada (%18,1) ailede geçirilmiş ARA öyküsü mevcut idi. Hastaların 22’sinde (%16) ailede geçirilmiş ARA öyküsüne ulaşamadı. Karditli hastaların öykü özelliklerine göre dağılımı tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Karditli Hastaların Öykü Özelliklerine Göre Dağılımı

Kardit	Geçirilmiş üsye, tonsillit öyküsü		Geçirilmiş poliartrit öyküsü		Geçirilmiş kardit öyküsü		Ailede ARA öyküsü			
	n	%	n	%	n	%	n	%	bilinmiyor	%
Hafif kardit n: 120	97	80,8	61	50,8	2	1,6	20	19,8	19	15,8
Orta kardit n:47	40	85,1	30	63,8	8	17	10	24,3	6	12,7
Ağır n:9	8	88,8	5	55,5	4	44,4	2	33	3	33,4
Toplam n:176	155	88	96	54,5	14	8	32	18,1	22	16
P değeri	>0,05		>0,05		<0,05		>0,05			

Majör bulguların dağılımına bakıldığında, hastaların 113'ünde (%55,4) artrit, 176'sında (%82,2) kardit, dokuzunda (%4,4) kore, ikisinde (%1) eritema marginatum, birinde (%0,5) subkutan nodül tespit edildi.

Minör bulgulara göre dağılımına bakıldığında ise; hastaların 42'sinde (%20,6) artralji, 59'unda (%28,9) ateş, 31'inde (15,2) PR uzaması, 199'unda (%97,5) ESR yüksekliği, 173'ünde (%84,8) CRP yüksekliği, 188'inde (%92,2) ASO yüksekliği tespit edildi. Boğaz kültürü verilerine ulaşılan 155 hastanın sadece dokuzunda (%5,8) boğaz kültüründe AGBHS ürettiği gözlemlendi. Hastaların yaş gruplarına göre majör ve minör bulgularının dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Majör ve Minör Bulgularının Dağılımı

Genel dağılım	Yaş gruplarına göre dağılım				
Majör kriterler					
	Genel	4-5	6-10	11-15	16-19
	n-(%)	n-(%)	n-(%)	n-(%)	n-(%)
Artrit	113-(55,4)	2-(50)	53-(54)	55-(56,7)	3-(60)
Kardit	176-(82,2)	4-(100)	78-(79,5)	90-(92,7)	4-(80)
Kore	9-(4,4)	-	3-(3)	5-(5,1)	1-(20)
Eritema marginatum	2-(1)	-	1-(1)	1-(1)	-
Subkutan nodül	1-(0,5)	-	1-(1)	-	-
Minör kriterler					
Artralji	42-(20,6)	1-(25)	22-(22,4)	18-(18,5)	1-(20)
Ateş	59-(28,9)	1-(25)	28-(28,5)	29-(29,8)	1-(20)
PR uzaması	31-(15,2)	1-(25)	12-(12,2)	19-(19,5)	-
Lökositoz	104-(51)	1-(25)	50-(51)	50-(52)	3-(60)
<i>Akut faz reaktanların artışı</i>					
ESR yüksekliği	199-(97,5)	4-(100)	98-(100)	94-(97)	3-(60)
CRP yüksekliği	173-(84,8)	3-(75)	86-(87,7)	81-(83,5)	3-(60)
<i>Geçirilmiş grup A streptokok enf. destekleyen bulgular</i>					
ASO yüksekliği	188-(92,2)	4-(100)	91-(92,8)	89-(91,7)	4-(80)
Boğaz kültürü	9 pozitif-(4,4) 49veri yok-(24)	- 1-(25)	7-(7,1) 18-(18,3)	2-(2) 27-(27,8)	- 3-(60)

Karditli 176 hastanın 81'inde (%46) kardit tek başına majör kriter olarak saptandı. Karditli hastaların 87'sinde (%49,4) ($P<0,05$) artrit, altısında kore (%3,4)vardı. Bir hasta artrit, Kardit, EM birlikteliği (%0,5), bir hastada da kardit, EM, Subkutan nodül birlikteliği (%0,5) vardı. Hastaların hiç birisinde artrit ve kore birlikteliği yoktu ($<0,05$). Hastaların majör bulgularının birlikteliği tablo 7'de gösterilmiştir

Tablo 7. Majör Kriterlerin Birlikteliği

Grup 1	Grup 2	Grup 3	n	%*	%**	%***	P değeri
Artrit	Kardit	-	87	42,6	77	49,4	<0,05
Artrit	Kore	-	-	-	-	-	<0,05
Kardit	Kore	-	6	3	3,4	67	>0,05
Artrit	Kardit	E.marginatum	1	0,5	0,9	0,6	>0,05
Kardit	E.marginatum	Subkutan nodül	1	0,5	0,6	50	>0,05

*Toplam hasta sayısına (204 hasta) göre oranlanmıştır.

**İlk gruptaki hasta sayısına göre oranlanmıştır.

***İkinci gruptaki hasta sayısına göre oranlanmıştır.

Majör bulgular ile minör bulguların birlikteliğine bakıldığında; artrit tespit edilen 113 hastanın 45'inde (%39,8) ($p<0,05$) ateş, 18'inde (%15,9) PR uzaması, 69'unda (%61,1) ($p<0,05$) lökositoz, 102'sinde (%90,3) ($p<0,05$) CRP yüksekliği, 111'inde (%98,2) ESR yüksekliği, 102'sinde (%90,3) ASO yüksekliği, altısında (%5,3) boğaz kültüründe GAS üremesi tespit edildi. Artritli olguların 18'inde (%15,9) boğaz kültürü verilerine ulaşamadı.

Karditli 176 hastanın 59'unda (%33,5) ($p<0,05$) ateş, 42'sinde (%23,8) ($p<0,05$) artralji, 30'unda (%17) PR uzaması, 88'inde (%50) lökositoz, 149'unda (%84,6) CRP yüksekliği, 172'sinde (%97,7) ESR yüksekliği, 162'sinde (%92) ASO yüksekliği, altısında (%5,3) boğaz kültüründe GAS üremesi tespit edildi. Karditli olguların 46'sında (%26,1) boğaz kültürü verilerine ulaşamadı.

Kore tespit edilen dokuz hastanın hiç birinde ateş tespit edilmedi. Bir hastada artralji, bir hastada PR uzaması, beş hastada lökositoz, bir hastada CRP yüksekliği, bir hastada ESR yüksekliği, bir hastada ASO yüksekliği, Koreli hastaların hiç birinde boğaz kültürün GAS üremesi olmadı. Koreli olguların ikisinde boğaz kültürü verilerine ulaşamadı. Koreli hastalarda CRP değerindeki yüksekliğin az gözlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Eritema marginatum tespit edilen iki olgunun birinde PR uzaması varken iki olguda da lökositoz, CRP, ESR ve ASO yüksekliği tespit edildi. Diğer minör bulgulardan hiçbiri mevcut değildi. Subkutan nodül tespit edilen bir olguda PR de uzama, lökositoz, CRP, ESR ve ASO yüksekliği tespit edildi. Diğer minör bulgulardan hiçbiri mevcut değildi. Majör ve minör bulguların birlikteliği Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Majör ve Minör Bulguların Birlikteliği

Majör Kriterler	Minör Kriterler								
	Ateş	Artralji	PR’de uzama	Akut Faz Reaktanları			Geçirilmiş GAS enf. Destekleyen bulgular		
				Lökosit oz	CRP	ESR	ASO	Boğ. kül.	Boğ. kül. olmayan
	n % P değ	n % P değ	n % P değ	n % P değ	n % P değ	n % P değ	n % P değ	n % P değ	n % P değ
Artrit n: 113	45 39,8 <0,05	- - <0,05	18 15,9 >0,05	69 61,1 <0,05	102 90,3 <0,05	111 98,2 >0,05	102 90,3 >0,05	6 5,3 >0,05	18 15,9 >0,05
Kardit n: 176	59 33,5 <0,05	42 23,8 <0,05	30 17 >0,05	88 50 >0,05	149 84,6 >0,05	172 97,7 >0,05	162 92 >0,05	6 3 >0,05	46 26,1 >0,05
<i>Hafif kardit</i> n: 120	34 28,3	29 24,2	16 13,3	57 47,5	101 84,2	117 97,5	110 91,7	4 3,3	24 20
<i>Orta kardit</i> n: 47	12 25,5	11 23,4	13 27,7	25 53,2	41 87,2	47 100	43 91,5	2 4,3	18 38,3
<i>Ağır kardit</i> n: 9	- -	2 22,2	8 88,9	6 66,7	7 77,8	8 88,9	9 9	- -	4 44,4
Kore n: 9	- - >0,05	1 11,1 >0,05	1 11,1 >0,05	5 55,6 >0,05	1 11,1 <0,05	1 11,1 >0,05	1 11,1 >0,05	- -	2 22,2 >0,05
E.margin. n:2	- -	- -	1 50 >0,05	- -	2 100 >0,05	2 100 >0,05	2 100 >0,05	- -	- -
Subkut. Nod n:1	- -	- -	1 100 >0,05	- -	1 100 >0,05	1 100 >0,05	1 100 >0,05	- -	- -

*Oranlama majör kriterlere göre yapılmıştır.

Hastaların laboratuvar bulgularına göre dağılımına bakıldığında; beyaz küre ortalama değeri; $11300 \pm 3899.9 \text{ mm}^3$, Hb ortalama değeri; $11,4 \pm 1,32 \text{ g/dl}$, trombosit sayısı ortalama değeri; $442000 \pm 422054.7 \text{ mm}^3$, CRP ortalama değeri; $76 \pm 65,4 \text{ mg/l}$, ESR ortalama değeri; $87 \pm 30,2 \text{ mm/h}$, ASO ortalama değeri; $778,2 \pm 560,7 \text{ IU/ml}$ bulundu. Olguların total protein ortalama değerleri; $7 \pm 1,7 \text{ g/dl}$, albümin ortalama değeri; $3,3 \pm 0,9 \text{ g/dl}$, aspartat aminotransferaz (AST) ortalama değeri; $26,8 \pm 55,7 \text{ U/L}$, 182 hastada bakılan alanin aminotransferaz (ALT) ortalama değeri; $23 \pm 58,7 \text{ U/L}$ olarak bulundu. Hastaların genelinde Beyaz küre, Trombosit sayısının, CRP, ESR, ASO ve Total protein ortalamalarında artış olduğu gözlemlendi. Hastaların laboratuvar bulgularına göre dağılımı tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Laboratuvar Bulgularına Göre Dağılımı

Laboratuvar	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD±
Beyaz küre	204	4000	34100	11300	3899.9
Hb	204	4,9	14,3	11,4	1,32
PLT	204	156000	613000	442000	422054,7
CRP	204	1	338	76	65,4
ESR	204	3	135	87	30,2
ASO	204	52	3560	778,2	560,7
T.protein	204	6,1	9,4	7	1,7
Albümin	204	2,4	4,9	3,3	0,9
AST	204	5	773	26,8	55,7
ALT	204	2	786	23	58,7

Artritli hastaların aile öyküsü ve geçirilmiş poliartrit öyküsüne göre dağılımı incelendiğinde; 26 monoartritli hastanın 15'inde (%57,7) ($p>0,05$) geçirilmiş poliartrit öyküsü, yedisinde (%27) ailede ARA öyküsü olduğu görülürken, 87 poliartritli hastanın 32'sinde (%37,2) ($p<0,05$) geçirilmiş poliartrit öyküsü, 11'inde

(%12,6) ($p>0,05$) ailede ARA öyküsü olduğu görüldü. Artritli hastaların aile öyküsü ve geçirilmiş poliartrit öyküsüne göre dağılımı tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Artritli Hastaların Aile Öyküsü ve Gezici Poliartrit Öyküsüne Göre Dağılımı

Gezici poliartrit-ailede ARA öyküsü	Monoartrit n: 26		Poliartrit n: 87	
	n	%*	n	%*
Gezici poliartrit öyküsü n: 107	15	57,7	33	37,9
P değeri	>0,05		<0,05	
Ailede ARA öyküsü n: 35	7	27	11	12,8
P değeri	>0,05		>0,05	

*Monoartrit ve poliartrit kendi içinde oranlanmıştır.

Monoartritli hastaların geçirilmiş poliartrit öyküsü ve eşlik eden kardite göre dağılımına bakıldığında; 26 hastada monoartrit tespit edildi. Bunların 17'sinde (%65) hafif kardit, ikisinde (%8) orta kardit tespit edilirken, yedi hastada kardit olmadığı ve bu hastaların eşlik eden iki minör kriterle ARA tanısı aldığı görüldü. Ayrıca monoartritli hastaların 15'inde (%57,6) ($p>0,05$) öyküde gezici poliartrit vardı. Monoartritli ve karditli hastaların dokuzunda (%47,3) ($p>0,05$) gezici poliartrit öyküsü tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Monoartritli hastaların gezici poliartrit öykü ve eşlik eden kardite göre dağılımı tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Monoartritli Hastaların Gezici Poliartrit Öykü ve Eşlik Eden Kardite Göre Dağılımı

Monoartrit-gezici poliartrit öyküsü	Kardit Var						P değeri
	Hafif kardit		Orta kardit		Ağır kardit		
Monoartrit n: 26	n	%*	n	%*	n	%*	>0,05
	17	65	2	8	-	-	
Gezici poliartrit öyküsü**	8	31	1	4	-	-	>0,05

*Oranlar monoartritli hastalara göre yapılmıştır.

**Monoartritli hastalardaki gezici poliartrit öyküsünü vermektedir.

Poliartritli hastaların gezici poliartrit öykü ve eşlik eden kardite göre dağılımına bakıldığında poliartritli 87 hastanın 51'inde (%58,6) hafif kardit, 17'sinde (%19,5) orta kardit olup, toplam 68 (%78,1) ($p < 0,05$) poliartritli hastada kardit tespit edildi. On dokuz hastada (%22) kardit yoktu. Poliartriti ve karditi olan hastaların 28'inde (%41,1) ($P > 0,05$) gezici poliartrit öyküsü vardı. Poliartritli hastaların gezici poliartrit öykü ve eşlik eden kardite göre dağılımı tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Poliartritli Hastaların Gezici Poliartrit Öykü ve Eşlik Eden Kardite Göre Dağılımı.

Poliartrit-gezici poliartrit öyküsü	Kardit var						P değeri
	Hafif kardit		Orta kardit		Ağır kardit		
	n	%	n	%	n	%	
Poliartrit n: 87	51	58,6	17	19,5	0	0	<0,05
Gezici poliartrit öyküsü	18	20,6	10	11,4	0	0	>0,05

*Yüzdeler poliartritli hasta sayısına göre yapılmıştır.

Karditli 176 hastanın cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; 85'inin (%48,3) kız, 91'inin (%51,7) erkek olduğu gözlemlendi. Orta ve ağır karditli hastaların 24'ü kız, 32'si erkek olup (3/2), erkeklerde orta ve ağır kardit kızlara oranla daha fazla tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Karditli hastaların cinsiyete göre dağılımı tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Karditli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Kardit	CİNSİYET			
	Kız		Erkek	
	n	%	n	%
Hafif kardit n:120	61	50,8	59	49,1
Orta kardit n:47	20	42,5	27	57,4
Ağır kardit n:9	4	44,4	5	55,5
Toplam n:176	85	48,3	91	51,7
P değeri	>0,05		>0,05	

Karditli hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 4-5 yaş grubundaki dört hastanın hepsinde hafif veya orta şiddetli kardit vardı. 6-10 yaş arasındaki 98 hastanın 78'inde (%79,6) kardit tespit edilmiş olup; ağır karditli dokuz hastanın üçü (%33,4) bu yaş grubunda idi. 11-15 yaş grubundaki 97 hastanın 90'nında (%92,8) kardit vardı. Ağır karditli dokuz hastanın beşi (%55,6) bu yaş grubunda idi. 16-19 yaş grubundaki beş hastanın dördünde (%80) kardit tespit edildi. En fazla hastanın 6-15 yaş grubunda geldiği görüldü ($<0,05$). Karditli hastaların yaş grubuna göre dağılımı tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Karditli Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı

Kardit n:176	Yaş Grupları (yıl)							
	4-5		6-10		11-15		16-19	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Hafif kardit n:120	3	75	56	57,2	59	60,8	2	40
Orta kardit n:47	1	25	19	19,3	26	26,8	1	20
Ağır kardit n:9	0	0	3	3,1	5	5,2	1	20
P değeri	>0,05		<0,05				>0,05	

*Yaş grupları kendi içinde oranlanmıştır.

Karditli hastaların bulgulara göre dağılımına bakıldığında; 157 hastada (%89,2) kardiyak üfürüm, 30 hastada (%17) PR uzaması, 56 hastada (%32) telekardiografide kardiyomegali, 101 hastada (%57,4) taşikardi tespit edildi. Karditin derecesi arttıkça kardiyak üfürüm, kardiyomegali ve taşikardi görülme sıklığının arttığı gözlemlendi ($p<0,05$). Karditli hastaların tespit edilen bulgulara göre dağılımı tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Karditli Hastaların Tespit Edilen Bulgulara Göre Dağılımı

Kardit n:176	Kardiyak üfürüm n:171		PR uzaması n:32		Kardiyomegali n:56		Taşikardi n: 116	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hafif kardit n:120	105	87,5	16	13,3	0	0	56	46,6
Orta kardit n:47	43	91,5	13	27,7	47	100	36	76,5
Ağır kardit n:9	9	100	1	11,1	9	100	9	100
Toplam n:176	157	89,2	30	17	56	32	101	57,4
P değeri	<0,05		>0,05		<0,05		<0,05	

Hastalar ilk EKO bulgularına göre değerlendirildiğinde; 176 hastada (%86,2) anormal EKO bulgularına rastlandı. Yüz yetmiş bir hastada (%83,8) MY, 106 hastada (%51,9) AY tespit edildi. Hastaların 101'inde (%49,5) MY ve AY'nin birlikte idi. Triküspit yetersizliği(TY) 30 hastada (%14,7), pulmoner kapak yetersizliği (PY) altı hastada (%2,9) vardı.

Karditli hastalar kontrol eko bulgularına göre değerlendirildiğinde; 176 karditli hastanın 124'ünde kontrol EKO bulgularına ulaşıldı. Yüz yirmi dört hastanın 107'sinde (%86,2) anormal EKO bulgusuna rastlandı. Hastaların 102'sinde (%82,2) MY, 47'sinde (%37,9) AY tespit edildi. Hastaların 108'inde (%61,3) iki kapak tutulumu vardı. Hastaların 12'sinde (%9,6) TY, üç hastada (%2,4) PY mevcuttu. Hastaların ilk ve kontrol EKO bulgularına göre dağılımı tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların İlk ve Kontrol EKO Bulgularına Göre Dağılımı

EKO Bulguları	İlk EKO* n: 204 hasta verisine ulaşıldı			Kontrol EKO** n:124 hasta verisine ulaşıldı		
	n	%	Total %	n	%	Total %
Anormal bulgu	176	100	86,2	107	86,2	60,7
MY	171	97,2	83,8	102	82,2	57,9
AY	106	60,2	51,9	47	37,9	26,7
MY+AY	101	57,4	49,5	43	34,6	24,4

*İlk EKO bulguları kendi arasında oranlandı.

**Kontrol EKO bulguları kendi arasında oranlandı.

Tedavide; hastaların 134'üne (%65) salisilat, 61'ine (%29,5) steroid, dördüne (%2) nörodol, beşine nörodol ve salisilat (%2,5), birinde (%1) nörodol ve steroid, ikisine (%1) tolektin verildiği görüldü. Hastaların tedavi dağılımları tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların Tedavi Dağılımları

Tedavi	n	%
Salisilat	131	65
Steroid	61	29,5
Nörodol	4	2
Nörodol+salisilat	5	2,5
Nörodol+steroid	1	0,5
Tolektin	2	1

Artritli hastaların tedaviye göre dağılımları değerlendirildiğinde; 89 hastada (%78,7) salisilat, 23 hastada (%20,3) steroid, bir hastada (%0,8) tolektin verildiği gözlemlendi. Artritli hastaların tedaviye göre dağılımı tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Artritli Hastaların Tedaviye Göre Dağılımı

Artrit n:113	Salisilat		Steroid		Tolektin	
	n	%	n	%	n	%
	89	78,7	23	20,3	1	0,8

* Artritli hastaların 26'sı izole 87'si karditle birlikte.

Karditli hastaların tedaviye göre dağılımları incelendiğinde; 176 karditli hastanın 108'i (%61,3) salisilat tedavisi, 61'i (%34,6) steroid tedavisi, beşi nörodol ve salisilat tedavisi, biri nörodol ve steroid tedavisi, biri tolektin tedavisi aldığı gözlemlendi. Anti inflamatuvar tedaviye cevap vermeyen ikisi orta karditli, ikisi ağır karditli dört hastada cerrahi tedavi uygulandığı gözlemlendi. Karditli hastaların tedaviye göre dağılımı tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Karditli Hastaların Tedaviye Göre Dağılımı

Tedavi	Salisilat		Steroid		Nörodol + salisilat		Nörodol + steroid		Tolektin	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hafif kardit n:120	109	90	7	5,8	5	4,1	0	0	1	0,8
Orta kardit n:47	0	0	45	95,7	0	0	1	0,5	0	0
Ağır kardit n:9	0	0	9	100	0	0	0	0	0	0
Toplam n:176	108	61,3	61	35	5	2,8	1	0,5	1	0,5

*Karditli hastaların 81'i izole, 87'si artrit ile birlikte, sekizi diğer majör bulgularla birlikte.

Salisilat kullanan 200 hastanın 49'unda (%24) ortalama 14,8 günde ortaya çıkan karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluk, dördünde (%2) gastrointestinal sistem (GIS) semptomları, birinde (%0,5) burun kanaması, birinde

(%0,5) kulak çınlaması, birinde (%0,5) döküntü gözlemlendi. Tedavide salisilat verilen hastaların yan etkilere göre dağılımı ve ortalama görülme süresi tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Salisilat Verilen Hastaların Yan Etkilere Göre Dağılımı ve Ortalama Görülme Süresi

Yan etkiler	n	%	Ortalama süre (gün)	P değeri
KCFT bozukluğu	49	24,5	14,8	>0,05
GIS semptomları	4	2	23	>0,05
Burun kanması	1	0,5	23	>0,05
Kulak çınlaması	1	0,5	23	>0,05
Döküntü	1	0,5	23	>0,05

Hastalar izlem süresine göre değerlendirildiğinde, minimum 2 ay, maksimum 60 ay izlendiği, 34 hastanın (%16,7) takibe gelmediği ve ortalama izlem süresinin $26,84 \pm 13,346$ ay olduğu görüldü. Hastaların izlem süresine göre değerlendirilmesi tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların İzlem Süresine Göre Değerlendirilmesi

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD ±
İzlem süresi (ay)	2	60	26,84	13,346

Hastaların izlemleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 138 hastanın izlemde herhangi bir problemi olmadığı görülürken, 25 hastada (%14,7) rebound, yedi hastada (%4,1) rekürens, 34 hastanın da izlemlere gelmediği görüldü. En sık 6-

15 yaş arasında reaktivasyonun görüldüğü gözlemlendi. Hastaların izlemlerinin yaş grubuna göre dağılımı tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Hasta İzlemlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

İzlem	Yaş gurupları (yıl)							
	0-5		6-10		11-15		16-19	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Problemi olmayanlar n:138 %:81,2	3	75	74	75,5	60	62	1	20
Rebound n:25 %:14,7	-	-	9	9,2	16	16,5	-	-
Rekürrens n: 7 %:4,1	-	-	4	4,1	2	2	1	20
Relaps n: 0 %:0	-	-	-	-	-	-	-	-
İzlemlere gelmeyenler n:34 %:16,7	1	25	11	11,2	19	19,5	3	60
Toplam n:204	4	100	98	100	97	100	5	100

*Gruplar kendi içinde oranlandı.

*Genel yüzde alınırken takibe gelmeyenler toplam hasta sayısından çıkarıldı. Kalan hasta sayısı üzerinden oranlandı.

Hastalar reaktivasyon süresi ve profilaksi düzenine göre değerlendirildiğinde; takibe gelen hastalara arasında toplam 32 hastada (%18,8) reaktivasyon geliştiği ve bu hastaların 25’inde (%78,2) ilk yedi haftada, ikisinde (%6,2) 2-6 ayda, üçünde (%9,4) 7-12 ayda, birinde (%3,1) 13-24 ayda, birinde (%3,1) 25 aydan sonra reaktivasyon geliştiği görüldü. Profilaksiyi düzensiz kullanan hastaların 15’inde (%50), düzenli kullananların 16’sında (%11) reaktivasyon gelişti (P<0,05).

Hastaların reaktivasyon süresi ve profilaksi düzenine göre dağılımı tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23. Hastaların Reaktivasyon Süresi ve Profilaksi Düzenine Göre Dağılımı

Takipte reaktivasyon	Reaktivasyon süresi					Profilaksi düzeni		
	İlk 7 hafta n %	2-6 ay n %	7-12 ay n %	13-24 ay n %	>25 ay n %	Düzenli n % P değeri	Düzensiz n % P değeri	Takipsiz n % P değeri
Reaktivasyon n:32	25 %78,1	2 %6,2	3 %9,3	1 %3,1	1 %3,1	16 %11* <0,05	15 %50 <0,05	1 %3 >0,05
Rebound n: 25	25 100	-	-	-	-			
Rekürrens n:7	-	2 28,6	3 42,8	1 14,3	1 14,3	-	-	-

*Profilaksiyi düzenli kullanan hastalara göre oranlama yapılmıştır.

**Reaktivasyon gelişen hastalara göre oranlama yapılmıştır

Reaktivasyon gelişen hastaların bulguları değerlendirildiğinde; 32 hastanın 30'unda (%93,7) kardit, 14'ünde (%43,8) artrit vardı. 13'ünde (%40,6) artrit ve kardit birlikte gözlemlendi. İkisinde (%6,2) kore, üçünde (%9,3) ateş, 31'inde (%97) ESR yüksekliği, 30'unda (%94) CRP yüksekliği, beşinde (%15,6) lökositoz, ikisinde (%6,2) PR uzaması, 11'inde (%34,3) kardiyomegali, 11'inde (%34,3) ASO yüksekliği, dördünde (%12,5) boğaz kültüründe üreme tespit edildi. Reaktivasyon gelişen hastalarda tespit edilen bulguların dağılımı tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. Reaktivasyon Gelişen Hastalarda Tespit Edilen Bulguların Dağılımı

Bulgular	Reaktivasyon Olanlar n: 32			P değeri
	n	%*	%**	
Artrit n: 113	14	43,8	12,4	>0,05
Kardit n: 176	30	93,7	17,6	>0,05
Artrit + kardit n:13	13	40,6	22***	>0,05
Kore n: 9	2	6,2	22,2	>0,05
Ateş n: 59	3	9,3	5	>0,05
ESR yüksekliği n: 199	31	97	15,5	>0,05
CRP yüksekliği n: 173	30	94	17,3	>0,05
Lökositoz n: 104	5	15,6	4,8	>0,05
PR uzaması n: 32	2	6,2	6,2	>0,05
Kardiyomegali n: 36	11	34,3	30,5	>0,05
ASO yüksekliği n: 188	11	34,3	5,8	>0,05
Boğaz kült. (+) n: 9	4	12,5	44,5	>0,05

*Reaktivasyonu olan hasta sayısına göre oranlanmıştır.

**Bulgulara göre oranlanmıştır.

***Tanı anında hem artrit hem de karditi olan toplam 59 hasta üzerinden oranlama yapılmıştır.

Hastalar eşlik eden hastalıklara göre değerlendirildiğinde, iki hastada (%1) atrial septal defekt, bir hastada (%0,5) aort koarktasyonu, bir hastada (%0,5) epilepsi, bir hastada (%0,5) fenilketonuri, bir hastada (%0,5) ağır demir eksikliği anemisi, bir hastada (%0,5) coombs pozitif hemolitik anemi gözlemlendi.

V. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş, A grubu β hemolitik streptokok tonsillofarenjiti sonrasında otoimmün mekanizmalarla gelişen, kalp, eklem, beyni, deri ve deri altı dokusunu etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Çocukluk çağı kazanılmış kalp hastalıkları içerisinde ilk sırada yer alır. Tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Sosyoekonomik koşulları iyi olan ülkelerde özellikle son 50 yıl içinde ARA ve RKH insidansında anlamlı bir azalma olmuştur (109,110). Bu durum hayat standartlarındaki yükselme, üst solunum yolu enfeksiyonlarında (ÜSYE) penisilinin yaygın olarak kullanılması hastalığın erken dönemde tanınması ve tekrarlayan atakların önlenmesi ile açıklanmıştır. Gelişmiş ülkelerde RKH mortalite oranı %30'dan %8'e gerilemiş ve 1980'lerin başında neredeyse ortadan kaybolmuştur. Ancak 1980'lerin ortalarında ABD'de birkaç bölgede GAS salgınlarının olduğu ve ARA insidansının giderek attığı bildirilmiştir. Yirmi dört eyalette 1988'e kadar ARA insidansının beş kattan 12 kata kadar arttığı gösterilmiştir (111-117).

Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde ÜSYE'nin yetersiz tedavisi, profilaksinin tam olarak uygulanamaması ve halkın büyük bir çoğunluğunun primer sağlık hizmetlerinden yararlanamaması gibi nedenlerle ARA ve RKH için hala yüksek insidans ve prevalans değerleri ile karşılaşılmaktadır (25). Gelişmekte olan bazı ülkelerdeki prevalans; Sri-Lanka'da 150/100000, İran'da 1972-1974 yılları arasında 80/100000, Yeni Zellanda'da 1968-1980 yılları arasında 24-116/100000 iken 1981-1982 yılları arasında 8/100000 olarak bildirilmiştir (13,25).

Ülkemizde de ARA ve RKH'nın pediatrik yaş grubundaki hastalarda sık görüldüğü bilinmekle beraber, yapılan çalışmalar daha çok bölgesel ya da yerel

nitelikler taşıdığından kesin insidans ve prevalans değerleri vermek mümkün olmamaktadır. Saraçlar ve ark. tarafından 1970'li yılların başında Etimesgut ve çevresinde yapılan bir çalışmada ARA insidansı 20/100 000 olarak bulunmuştur (118). Aynı bölgede aynı tarihlerde yapılan bir başka çalışmada ise Beyazova ve ark. (119) ARA insidansını 56.5/100 000 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmanın devamında 15 yıl sonra aynı bölgede tespit edilen insidans değeri 36.7/100 000 olarak bulunmuştur.

İmamoğlu ve ark.'nın (120) 1974 yılında yaptıkları okul taramasında RKH prevalansı yaşam standardı düşük olan grupta 10.7/1000 iken, yüksek olan grupta 6.2/1000 bulunmuştur, İmamoğlu ve Özen tarafından 1988'de yapılan bir çalışmada da RKH prevalansı 3.8/1000 olarak belirtilmiştir (121).

Hastanemiz polikliniğine başvuran hastalarda yapılan bir çalışmalarda ARA sıklığı 1980-1984 yılları arasında 28.3/100 000, 1985-1989 yılları arasında 46/100 000 (98), 1990-1992 yılları arasında 111.6/100 000 (26), 1993-1995 yılları arasında 78.2/100 000 olarak bulunmuştur (122). Bu çalışmalarda 1980'li yıllardan beri görülen artışların dünyada görülen insidans artışı ile uyumlu olduğu belirtilmektedir.

Hastalığın en sık görülme yaşı 5-15 yaş arasındır. Ancak 2 yaş ile 65 yaş arasında atak bildirilmiştir (37,123-125). Beş yaş altındaki olgular hastaların % 3-5'ini oluşturmaktadır. Tami ve ark.'ları (123) beş yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nispeten az olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Canter ve ark.'nın (124) serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir. Kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte, her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir. Herhangi bir toplumun % 3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir (37). En önemli risk etmeni yoksulluktur (37,126). Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve

kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir.

Çalışmamızda Aralık 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında retrospektif olarak incelenen yeni tanı veya tekrarlayan akut romatizmal ateşli 204 hastanın yaş ortalaması 10.3 ± 2.8 yaş idi. Hastaların en küçüğü dört, en büyüğü 19 yaşında olup; 95'i (%46.5) kız, 109'u (%53.5) erkektir. Hastaların dördü (%2) 4-5 yaş arasında, 98'i (%48) 6-10 yaş arasında, 97'si (%47.5) 11-15 yaş arasında, beşi (%2.5) 16-19 yaş arasındaydı. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; hastaların büyük çoğunluğunun 6-15 yaş (195 hasta, %95.6) arasında olduğu görüldü. Hastaların cinsiyetlerine göre yapılan değerlendirmede (kız/erkek oranı 0,9) anlamlı bir fark bulunamadı. Bu bulguların literatürde bildirilen yaş ve cinsiyetle ilgili epidemiyolojik verilerle uyumlu olduğu görüldü.

Hastanemizde 1996-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastalar geliş yerlerine göre değerlendirilmiş; hastaların %68.1'inin Ankara içinden %31.9'unun Ankara dışından geldiği görülmüş ve ağır karditli hastaların %73.3'nün Ankara dışından geldiği bildirilmiştir (127). Bizim çalışmamızda da hastaların 133'ünün (%65.2) Ankara içinden, 71'nin (%34.8) Ankara dışından geldiği görüldü. Ancak ağır karditli hastaların % 55.6'sının, orta karditli hastaların %43'nün Ankara dışından geldiği ve önceki çalışmaya göre Ankara dışından gelen ağır karditli olguların daha az olduğu görüldü. Bu da Türkiye'de sağlık koşullarının düzelmesi sonucu ağır kardit tablosuyla gelen hastaların azalmasıyla açıklanabilir.

Akut romatizmal ateş genellikle GAS enfeksiyonlarının sık gözlendiği ilkbahar ve kış aylarında görülür (13,29). Yapılan çalışmalarda Ankara'da kış aylarında, Amerika'da yaz aylarında, İngiltere'de sonbahar aylarında ARA sıklığı

daha fazla bulunmuştur (20,60,128). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, hastaların 78'inin (%38.2) kış, 59'unun (%29) ilkbahar aylarında geldiğini ve en fazla hastanın (34 hasta, %16.7) aralık ayında başvurduğunu gözledik.

Akut romatizmal ateşin klinik belirti ve bulguları son derece değişkenlik gösterir. Belirtiler etkilenen yer, hastalığın şiddeti ve hastanın başvuru zamanına göre değişkenlik gösterir. Bir hasta hafif gezici artrit ve düşük dereceli ateşle hastaneye başvurabilirken, bazı hastalar ARA'nın ilk atağında kalp yetersizliği bulguları gösterebilir. Olguların başvuru yakınmaları incelendiğinde birinci sırayı eklem belirtileri (%86.7), ikinci sırayı ise ateş (%52.9) oluşturmaktadır. Kalp ile ilgili yakınmalar hastaların %15'inde gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda da eklem belirtileri en sık başvuru yakınmasıdır (%46-80). Ateş sıklığı %24-50 arasında, kalp ile ilgili yakınmalar ise %10 civarında bildirilmektedir (129). Çalışmamızda bulunan oranlar literatür bilgileriyle uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde 1993-1995 yılları arasında Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılan uzmanlık tez çalışmasında eklem yakınmaları %85, ateş %32, kalp ile ilgili yakınmalar %9 olarak bildirilmiştir (130).

Yapılan çalışmalarda bazı ailelerde ARA'nın sık görüldüğü belirtilmiş ve bazı yazarlar bunu otozomal resesif geçen genle açıklamaya çalışmış ancak sabit bir gen bulunamamıştır. Monozigot ikizlerde ARA görülme sıklığı ve klinik benzerlik dizigot olanlara göre daha yüksek bildirilmiştir. B lenfositlerin yüzeyinde bulunan bazı alloantijenlere karşı antikorlar ARA'lı hastalarda normal kişilerden fazla tespit edilmiş. Ayrıca ARA'lı hastalarda HLA DR2 ve DR3 markerlarının streptokok antijenlerine karşı immün cevapta genetik geçiş ile ilişkisi gösterilmiştir(60). Çalışmamızda 172 hastanın aile öyküsüne ulaşıldı. Bunların 35'inde (%20.3) ailede

ARA öyküsü vardı. Amerika'da yapılan bir çalışmada ise ailede ARA öyküsü %14 bulunmuştur. Bu da literatürde belirtilen genetik yatkınlığı desteklemektedir.

Literatürde ARA'lı olguların majör bulgulara göre dağılımına bakıldığında; kardit ve artrit daha sıklıkla gözlemlendiği belirtilmiştir. Amerika'nın Utah eyaletinde (1985-1986) yapılan 95 olguluk bir çalışmada kardit %77, artrit %67, kore %28 oranında görülürken, EM ve subkutan nodüle rastlanmamıştır (25). Yine Amerika'nın Utah eyaletinde (1985-1992) 274 olguluk bir çalışmada kardit %68, artrit %36, kore %36, EM %2,5, subkutan nodül %4 oranında bulunmuştur (25). Hindistan'da 1985 yılında yapılan 168 olguluk bir çalışmada kardit %57, artrit %32, kore %14, subkutan nodül %3 görülürken, EM tespit edilmemiştir (131). Kenya'da (1985-1988) 104 olgu ile yapılan bir çalışmada kardit %79, artrit %72, kore %24, EM %2, subkutan nodül %6 oranında bulunmuştur(132). Brezilya'da 186 olguluk bir çalışmada ise kardit %71.3, artrit %81.9, kore %12.8 görülürken, EM ve subkutan nodüle rastlanmamıştır (25,131-134). Ülkemizde ise Tepecik SSK Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğinde yapılan 275 olguluk bir çalışmada kardit %78.9, artrit %57, kore %7.6 oranında tespit edilmiştir (135). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 204 hastanın 113'ünde (%55.4), artrit, 176'sında (%82.2) kardit, dokuzunda (%4.4) kore, ikisinde (%1) eritema marginatum, birinde (%0.5) subkutan nodül tespit edildi. Artritli hastaların 53'ü (%46.9) kız, 60'ı (%53) erkek idi. Karditli hastaların 85'i (%48.2) kız, 91'i erkek idi. Koreli hastaların dördü (%44,5) kız, beşi %55,5) erkek idi. Korenin kızlarda daha sık olduğu bildirilmektedir (13). Çalışmamızda majör kriterlerden artrit, kardit ve korede erkek oranı daha fazlaydı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Artrit ARA'nın en sık görülen bulgusudur. Hastaların % 75-80'inde görülür. Tipik olarak diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Birden fazla eklem tutulumu vardır ve gezici özellik gösterir. Akut başlangıçlı bir artritir ve tutulan eklemden şişlik, kızarıklık, ısı artışı, işlev kaybı gibi enflamasyon bulguları vardır. Akut romatizmal ateşin % 3,5-17 arasında tek eklem tutulumu ile de gidebileceği bildirilmektedir (136). Bazı hastalarda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği hatırlanmayabilir (137). Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıra dışı olgular da bildirilmiştir (138). Böylesine farklı eklem bulgularının varlığında sıra dışı artrit seyri ile romatizmal ateşten ayrılan poststreptokoksik reaktif artrit ayrı bir hastalık olarak kabul edilip edilmemesi tartışmalıdır (139). Ülkemizde 1982-2001 yılları arasında Ankara'da yapılan bir çalışmada %33.2 oranında monoartrit tespit edilmiştir (27). Çalışmamızda ise 113 artritli olgunun 26'sında (%23) monoartrit, 87'sinde (%77) poliartrit tespit edildi. Monoartritli hastaların 17'sinde (%65) hafif kardit, ikisinde (%8) orta kardit tespit edilirken, yedi hastada kardit olmadığı ve bu hastaların eşlik eden iki minör kriterle ARA tanısı aldığı görüldü. Ayrıca monoartritli hastaların 15'inde (%57.6) öyküde geçirilmiş gezici poliartrit vardı. Monoartritli ve karditli hastaların dokuzunda (%47.3) ($p>0,05$) geçirilmiş gezici poliartrit öyküsü vardı.

Poliartritli 87 hastanın 51'inde (%58.6) hafif kardit, 17'sinde (%19.5) orta kardit tespit edilirken; 19 hastada (%22) kardit yok idi. Poliartriti ve karditi olan hastaların 28'inde (%41.1) geçirilmiş gezici poliartrit öyküsü vardı.

Majör kriterlerin birlikteliğine bakıldığında; 176 karditli hastanın 87'sinde (%49.4) artrit, altısında kore (%3.4) vardı. Bir hastada artrit, kardit ve EM (%0.5) ,

bir hastada da kardit, EM ve subkutan nodül (%0.5) birlikteliği vardı. Hastaların hiç birisinde artrit ve kore birlikteliği yoktu.

Minör bulgular ARA tanısında majör bulguların yanında destekleyici kriterler olarak kullanılır. Literatürde %13-76 oranında artralji, %55-66 oranında ateş bildirilirken, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise sırasıyla %15-94 ve %40-66 oranları bildirilmiştir (60,128,140-142). Çalışmamızda 42 hastada artralji (%20.6), 59 hastada ateş (%28.9) vardı. Artralji oranı literatürle uyumlu bulunurken, ateş oranı düşük tespit edildi. Bu düşüklük hastaların ÜSYE döneminde sık antibiyotik kullanımına bağlandı. Artritli hastaların %39.8'inde, karditli hastaların ise 59'unda (%33.5) ateş, karditli hastaların 42'sinde (%23.8) artralji vardı.

Sedimentasyon hızı yüksekliği hastalığın takibinde ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde önemli bir belirteçtir (71-74). Literatürde ESR yüksekliği %51-92 oranında bildirilirken, ülkemizde yapılan çalışmalarda %90-98 arasında bulunmuştur. Sadece karditli hastalarda yapılan çalışmada ESR yüksekliği %100 oranında bildirilmiştir (26,60,128,143). Çalışmamızda hastaların 201'inde (%98.5) ESR yüksekliği tespit edildi. Ortalama ESR değerleri $87 \pm 30,2$ mm/h idi. Olgular majör bulgulara göre değerlendirildiğinde karditli olguların 173'ünde (%98.2) ($p>0,05$) ESR yüksekliği vardı. Karditli olgularda gözlenen ortalama ESR değerleri 88.8 ± 30.5 mm/h idi. Artritli olguların 112'inde (%99) ($p>0,05$) ESR yüksekliği vardı. Artritli olguların ortalama ESR değerleri 91.6 ± 27.4 mm/h idi. Koreli hastaların birinde ESR yüksekliği vardı ($p>0,05$). Koreli hastaların ortalama ESR değeri $37,1 \pm 18,3$ mm/h olarak bulundu.

Akut faz reaktanları arasında yer alan CRP, ARA'nın erken döneminde oluşan, inflamatuvar aktiviteyi gösteren önemli bir kriterdir. Ancak ARA için özgül

değildir. Literatürde ARA'lı olgularda CRP yüksekliği %63 oranında görülürken (60), hastanemizde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda %25-90 arasında bildirilmiştir (26,128,143). Çalışmamızda ise 204 hastanın 181'inde (%88.7) CRP yüksekliği vardı. Hastaların ortalama CRP değeri $76 \pm 65,4$ mg/l idi. Artritli hastaların 108'sinde (%95) ($p < 0,05$) CRP yüksekliği gözlenirken ortalama CRP değeri $92,5 \pm 70,8$ mg/l idi. Karditli hastaların 155'inde (%88) ($p > 0,05$) CRP yüksekliği varken, ortalama CRP değerleri $76,7 \pm 66,7$ mg/l idi. Koreli hastaların ise birinde (%11,1) CRP yüksekliği tespit edilirken ortalama CRP değerleri $13,4 \pm 21$ mg/l olarak bulundu. Korede CRP yüksekliğinin düşük görülmesi anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

ARA varlığını destekleyen diğer bulgu da beyaz küre yüksekliğidir. Bir çalışmada ARA olgularının %60.9'unda beyaz küre değerleri yüksekken, artritli olguların %63.2'sinde, karditli olguların ise %62.7'sinde beyaz küre yüksekliği tespit edilmiştir (144). Çalışmamızda hastaların ortalama lökosit değerleri $11300 \pm 3899,9/\text{mm}^3$ bulundu. Olgularımızın 104'ünde (%53.4) beyaz küre yüksekliği vardı. Artritli hastaların 69'unda (%61.1) ($p < 0,05$), karditli hastaların 88'inde (%50) ($p > 0,05$), koreli hastaların ise beşinde (%55.6) ($p > 0,05$) lökositoz vardı. E.marginatum ve/veya subkutan nodüllü hastaların hepsinde CRP ve ESR yüksekliği gözlenirken, lökositoz hiç birinde yoktu. E.marginatum ve/veya subkutan nodüllü hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Koreli hastalarda tespit edilen lökositozun eşlik eden kardite bağlı olduğu düşünüldü.

EKG'de PR uzaması minör kriterler arasında yer alır ve kardit bulgusu olarak kabul edilmez (13). Literatürde PR uzaması %22 oranında bildirilirken (60,145), ülkemizde yapılan çalışmalarda %9-30 arasında bulunmuştur (140,143). Olgularımızın 32'sinde (%15.6) PR uzaması vardı, bunların da 30'unda (%93.7)

kardit, 18'inde (%56.2) artrit, birinde de (%3) kore vardı. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermesi açısından ASO önemli bir serolojik testtir. GAS farejitli hastaların %80 veya çoğunda yüksek bulunurken, %20'sinde normal sınırlardadır (13-16). Bu oran dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda %80-98 arasında bildirilmiştir (60,128,140,143). Çalışmamızda olguların 188'inde (%96) ASO değerleri yüksek bulundu. Hastaların ortalama ASO değerleri $778.2 \pm 560,7$ IU/ml idi. Artritli hastaların 102'sinde (%90.2) ($p > 0.05$) ASO yüksekliği tespit edilirken, bunların ortalama ASO değerleri 769.3 ± 494.5 IU/ml idi. Karditli hastaların 162'sinde (%92) ($p > 0.05$) ASO yüksekliği varken, bunların ortalama ASO değeri 773.6 ± 557.2 IU/ml idi. Koreli hastaların birinde ASO yüksekliği tespit edilirken, bu hastaların ortalama ASO değeri 551 ± 332.6 IU/ml idi. E.marginatum ve/veya subkutan nodüllü hastaların hepsinde ASO yüksekliği vardı. E.marginatum ve/veya subkutan nodüllü hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p \square 0,05$).

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonuna ait bulgular arasında en sık rastlanılan bulgunun %98 ile ASO yüksekliği olduğunu gözledik. Geçirilmiş ÜSYE öyküsü olguların %82.8'inde vardı. Kızıl öyküsü olguların hiç birinde yoktu. Boğaz kültürü alınan 153 olgunun %5.9'unda boğaz kültüründe üreme belirlendi. Hastanemizde yapılan bir başka çalışmada ARA'lı olguların %5,3'ünde boğaz kültüründe üreme gözlenirken(127); ülkemizde yapılan birçok çalışmalarda %6.2-32 arasında değişmektedir (140,141,146,147).

Enfeksiyonların akut döneminde hipoalbuminemi ve hiperglobulinemi, ayrıca fibrinojen seviyesinde yükselme gözlenir. Artmış globulin fraksiyonları daha

sonra normale geriler (64). Hastalarımızın 33'ünde %16.2'sinde total protein düzeyi artarken, 62'sinde (%30) hipoalbuminemi vardı. Tespit edilen bu bulgular literatürle uyumluluk göstermektedir.

Hastalarımız kardit açısından değerlendirildiğinde, karditli 176 hastanın 85'i (%48.3) kız, 91'i (%51.7) erkekti. Orta ve ağır karditli hastaların 24'ü kız, 32'si erkek olup erkeklerde orta ve ağır kardit kızlara oranla (E/K oranı1,5), daha fazla belirlendi. Ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Literatürde de karditin cinsiyet dağılımı açısından farklılık olmadığını gösteren yayınlar olduğu gibi bizim verilerimizle uyumlu yayınlar da mevcuttur. İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinde 2000-2006 yılları arasında ilk kez tanı alan 107 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada erkek olgularda kardit görülme oranı (% 45.9); kız olgularda kardit görülme oranından (%72.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (148). Haziran 1997-Mayıs 2001 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Bölümüne başvuran 130 ARA'lı hastada yapılan bir çalışmada ise kardit erkeklerde %57.6 gözlenirken, kızlarda %50 oranında görülmüş ve kız/erkek arasında önemli bir fark gözlenmemiştir (144). İstanbul'da 114 hasta ile yapılan bir uzmanlık tez çalışmasında kardit, kızlarda %59, erkeklerde %41 oranında tespit edilmiş olup istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (149).

Çalışmamızda, karditli hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde yaş ortalaması 10.5 ± 2.7 yıl olup, 4-5 yaş grubundaki dört hastanın hepsinde hafif veya orta şiddetli kardit vardı. 6-10 yaş arasındaki 98 hastanın 78'inde (%79.6) kardit tespit edilmiş olup; ağır karditli dokuz hastanın üçü (%33.4) bu yaş grubunda idi. 11-

15 yaş grubundaki 97 hastanın 90'unda (%92.8) kardit vardı. Ağır karditli dokuz hastanın beşi (%55.6) bu yaş grubunda idi. 16-19 yaş grubundaki beş hastanın ise dördünde (%80) kardit tespit edildi ve bunlardan biri ağır karditli idi. Karditli hastaların 6-15 yaş arasında daha fazla başvurduğu görüldü ($p<0,05$). Bakırköy Doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Kliniğinde de çalışmamızla uyumlu olarak karditli hastaların yaş ortalaması 11.56 ± 2.24 yaş bulunmuştur (149).

Kardit daha sonra sekel bırakabilmesi açısından ARA'da mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir bulgudur. Kardit tanısı konulabilmesi için; organik üfürüm (yeni bir üfürümün tespit edilmesi veya var olan üfürümün karakterinin veya şiddetinin değişmesi), kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği, perikardiyal efüzyon gibi kriterlerden bir ya da daha fazlasının tespit edilmesi gerekmektedir. Literatürde kardiyomegali oranı %31-84 arasında değişmektedir(13,28,30,60,150). Ülkemizdeki çalışmalarda ise %22-79 arasında değişmektedir (138,144,147). Çalışmamızda karditli hastaların 157'sinde (%89.2) kardiyak üfürüm ($p<0.05$), 56'sında (%32) kardiyomegali ($p<0.05$), 101'inde (%57.4) taşikardi ($p<0.05$), dokuzunda (%5,1) konjestif kalp yetersizliği (KKY) ($p<0.05$), 30'unda da (%17) PR uzaması ($p>0.05$) tespit edildi. Karditli hastalarda bu bulgulardan kardiyak üfürüm, taşikardi, kardiyomegali ve kalp yetersizliği istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, PR uzaması anlamlı bulunmadı.

Konjestif kalp yetersizliği ARA karditinde az görülmekle beraber yüksek mortalite riski taşıyan ciddi bir komplikasyondur. Çalışmamızda ARA karditine sekonder gelişen KKY olguların %4,4'ünde görüldü. Literatürde en yüksek KKY oranlarına üçüncü dünya ülkelerinden yapılan çalışmalarda rastlanılmaktadır.

Kenya'da ARA olgularının %41'inde, Hindistan'da ise %37'sinde KKY'nin geliştiği gözlenmiştir. Amerika kaynaklı yayınlarda tespit edilen KKY oranları ise Pensilvanya'da %15, Ohio'da %19, Utah'da %22'dir (25,109). Ülkemizde kardioloji merkezleri olan bölgelerde yapılan çalışmalarda KKY oranı %12-56 arasında değişmektedir (142,143,146).

Ekokardiografi romatizmal karditli hastaların tanı, ayırıcı tanı ve izleminde sık kullanılan bir yöntemdir. Kapak lezyonlarının tipi, şiddeti ve perikardial efüzyonun saptanmasının yanı sıra oskültasyonda duyulamayan kapak yetersizliklerinin belirlenmesinde Doppler EKO incelemesi yararlı olmaktadır (62,151,152).

Perikardial efüzyon sıklığı birçok çalışmada %5-10 arasında bulunmuştur (31,60). İstanbul'da yapılan bir çalışmada %7.7 oranında tespit edilmiştir (140). Bizim çalışmamızda dört hastada (%2) perikardial efüzyon vardı. Bu hastaların ikisinde orta şiddette kardit varken, diğer ikisi ağır karditli idi. Literatürde yer alan serilerde perikardiyal tamponadın nadiren gelişmesi, efüzyon sıvısının tanısız önem taşımaması ve girişimin getirdiği yüksek riskler nedeni ile oldukça sınırlı sayıda olguda perikardiyosentez uygulandığı görülmektedir (151). Olgularımızdan hiçbirine perikardiyosentez uygulanmamıştır.

Akut romatizmal ateşte kardit genelde valvüitle seyrederek. Mitral valvülit çocukluk çağında en sık tutulan kapak olup endokardite ait bir bulgudur. Genel istatistiklere göre olguların %50-70'inde görülür (64). Amerika'da yapılan bir çalışmada MY %67, AY %35, TY %3 ve PY %1 oranında tespit edilirken (153), Konya'da yapılan bir çalışmada mitral kapağın %95.8, aort kapağının %40.1

oranında etkilendiği belirtilmiştir(150). Hastanemizde yapılan çalışmalarda ise MY %94-97, AY %8-18 oranlarında bulunmuştur (26,122).

Çalışmamızda karditli 176 hastanın 171'inde (%97) MY, 106'sında (%60.2) AY tespit edildi. Ayrıca 30'unda (%17) TY, altısında (%3.4) PY vardı. Bu bulgulara en sık etkilenen kapak mitral , ikinci sıklıkla aort kapağı idi. triküspit ve pulmoner yetersizliklerin fonksiyonel olduğu düşünöldü.

Kardit kesinlikle mitral stenoz ile başlamaz. Mitral darlık meydana gelmesi için 6-10 yıl gibi bir süre gereklidir. Bu nedenle çocukluk çağında nadir rastlanır (%5). Rekürren ataklar geçiren kızlarda mitral darlık daha sık olarak oluşur. Buna karşın penisilin profilaksisi ile mitral darlık gelişimi önlenabilir (64). Çalışmamızda hiçbir hastada MD tespit edilmedi.

Literatürde göre romatizmal kalp hastalıklarında en sık tutulan kapak mitral kapak olup en sık görölen bulgu ise izole mitral yetmezliktir. Tek başına MY karditli ARA hastaların %50-85 oranında, izole AY ise %13-17 oranında gösterilmiştir (151,154,155). Hastalığın seyrini olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri tutulan kapak sayısının fazla olmasıdır (13). Literatürde AY+MY birlikteliği %25-40 oranında bildirilmektedir (64). Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Bölümüne başvuran 130 ARA'lı hastada yapılan çalışmada MY'de lezyonların iyileşme oranları %58.06, AY'li üç olgudan biri kontrole gelmiş ve kontrolde düzelme belirlenmiş. MY+AY olgularında düzelme ise %44.89 olarak saptanmış. MY+AY olgularında düzelme tek başına MY olgularına göre daha düşük bulunmuş.(144)

Çalışmamızda karditli olguların ilk atak sırasında kapak tutulumları değerlendirildiğinde; 101 hastada (%57.4) mitral ve aort kapağı birlikte tutulmuş idi.

Karditli olgularda karditin derecesine göre ilk ataktaki kapak tutulumları değerlendirildiğinde hafif karditli olguların 55'inde (%45), orta karditli olguların 37'sinde (%78.7), ağır karditli hastaların ise hepsinde MY ve AY birlikteliği vardı. Mitral yetersizlik en sık görülen kapak tutulumu olmasına rağmen MY bulunan ve kontrollerine gelen 147 olgunun 30'unda %20'sinde iyileşme gözlenirken bunların 31'inde (%21) reaktivasyon gelişti. Aort yetersizliği olan ve kontrollere gelen 90 hastanın ise 40'ında %44.5'inde iyileşme gözlenirken, bunların 18'inde (%20) reaktivasyon gelişti. Birden fazla kapak tutulumu olanlar incelendiğinde MY ve AY olan ve kontrollere gelen 88 hastanın 34'ünde (%38.6) tek kapak tutulumuna gerileme ve/veya tamamen iyileşme gözlenirken, bu hastaların 18'inde (%20.4) reaktivasyon gelişti. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak tutulan kapak sayısı arttıkça karditin şiddetinin arttığını desteklemekle beraber reaktivasyon yönünden belirgin bir fark görülmedi (13).

ARA tedavisinin ilk basamağı streptokok farenjitinin eradikasyonudur. Bunun için penisilin kullanılır. Uzun etkili benzatin penisilin G (BPG) ya da penisilin V tercih edilir (92,93). Hastalara tanı konulduğu zaman streptokok eradikasyonu için tek doz benzatin penisilin G yapıldı.

Antiinflamatuvar tedavi ARA tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Yalnızca salisilat kullanımı ile tek başına artritli, tek başına hafif karditli ya da hafif kardit ve artrit birlikte gözleendiği olgularda semptomların ve klinik bulguların düzeldiği belirlenmiştir. Literatürde salisilatların 60-120 mg/kg/gün oral dört veya altı dozda alınması, beklenen klinik cevap alındıktan sonra azaltılarak 6-9 hafta arasında kesilmesi önerilmektedir (30). ARA düşünülen şüpheli hastalarda, salisilatların erken kullanımı, gezici artritlerin ilerlemesini önleyerek tanıda karmaşıklığa yol açar. Bu

yüzden salisilatlar ve antiinflamatuvar ajanlar, hastalığın klinik tespiti yeterli derecede yapılabildiği kadar bekletilmelidir. Çok ağrılı artritli hastalar için rahatlama kodein benzeri ilaçlarla sağlanmaktadır. Çünkü bu ilaçlar hastalığın ilerlemesini ve tanının geciktirilmesine neden olmaz (30). Salisilatlar ARA'da 12-24 saat içinde artrit bulgularında dramatik bir iyileşme sağlar, üç gün sonunda artrit düzelmediği olgularda ARA tekrar sorgulanmalıdır. Salisilat, kan seviyesi 15-30 mg/dl olacak şekilde verilmelidir. Artritte salisilatlar 100 mg/kg/gün olarak başlanır. 2-3 haftadan sonra doz 60-70 mg/kg/güne inilir, 3-4 hafta daha devam edilir (30). Çalışmamızda artritli hastalarda başlangıçta tedaviye 75 mg/kg/gün (maksimum 3 gr/gün) 4 dozda olacak şekilde salisilat başlandı, 2 hafta verildikten sonra 2-3 haftada azaltılarak kesildi. Hafif karditte ise 90-100 mg/kg/gün (maksimum 3 gr/gün) dozunda verildi ve klinik yanıtı bağlı olarak 4-8 hafta devam ettirildi. Daha sonra izleyen 4-6 hafta içinde azaltılarak kesildi.

Orta-ağır karditli olguların tedavisinde kısa sürede etkili sonuçlar vermeleri nedeni ile steroidler tercih edilmektedir (30). Çalışmamızda steroid tedavisi 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) oral 2-4 hafta verildi. Steroid azaltılmaya başlanırken salisilat 100 mg/kg/gün dört dozda başlanıp 8-12 hafta kadar devam edildi.

Salisilat alan hastalar yan etkiler açısından yakın takip edilmeli ve sık sık karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır. Aspirin tedavisinde en çok beklenen yan etkiler kulak çınlaması, gastrik irritasyon, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuvar alkaloz ve hipoglisemi olarak sıralanabilir (108). Çalışmamızda salisilat kullanan hastalarda oluşan yan etkiler değerlendirildiğinde; 200 hastanın 49'unda (%24) ortalama 14.8 günde ortaya

çıkan KCFT'de bozukluk görülürken, dördünde (%2) GIS semptomları, birinde (%0.5) burun kanaması, birinde (%0.5) kulak çınlaması, birinde (%0.5) döküntü gözlemlendi. Yedi hastada (%5.8) KCFT' de yükselme olduğundan steroid tedavisine geçildi.

Kardit insidansı gelişmiş ülkelerde %40-51, gelişmekte olan ülkelere %64-80 oranındadır. Kardit ARA'lı hastalarda sessiz seyredebilir ve koreli veya artritli hastalarda belirti vermeden muayene esnasında tanınabilir. Aynı zamanda kalp yetersizliği ve ölüme yol açabilir (30). Avustralya'da 1997'de yayınlanan 10 yıl izlem süreli bir çalışmada karditli hastalarda RKH prevalans hızının %72 olduğu bildirilmiş ve bu hastalarda MY %83, AY %50, TY %5, MD %38, AD %18 oranında bulunmuştur (153). Kuveyt'te 1992'de yayınlanan 12 yıl izlem süreli çalışmada ARA'lı hastaların RKH prevalans hızı %20 iken, karditli hastaların RKH prevalans hızı %49 olarak bildirilmiştir. RKH gelişen bu hastalarda MY %84, AY %15, MD %15 oranında bildirilmiştir (150). Hindistan'da 1982'de yapılan bir çalışmada da 5 yıllık takip sonunda %39'unda RKH geliştiği gösterilmiştir. Karditli hastalarda ise RKH prevalans hızı %66 olarak bildirilmiştir ve en sık mitral kapağın tutulduğu (%91) tespit edilmiştir (151).

Çalışmamızda akut romatizmal kardit tanısıyla izlenen hastaların 2-60 aylık (ortalama $26,84 \pm 13,346$ ay) izlem sonrası durumları değerlendirildiğinde; 170 hastanın izleme geldiği gözlemlendi. Akut romatizmal ateşte RKH prevalans hızı % 52.4 iken, karditli olgularda %63 oranında bulundu. Buna göre karditli hastaların 25'inde (%19,6) tamamen iyileşme gözlemlendi, Çalışmamızda; karditli 124 hastanın kontrol eko bulgularına ulaşıldı. Buna göre karditin şiddeti arttıkça sekel kalma olasılığının

arttığı gözlemlendi. Romatizmal kalp hastalığı prevalans hızı hafif karditli hastalarda %52, orta karditli hastalarda %78,8, ağır karditli hastalarda ise %100 bulundu.

Nashville’de yapılan bir çalışmada 4.5 yıllık izlem sırasında ARA’lı hastalarda %5.9 oranında reaktivasyon görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ilk atağında karditi olan hastalarda tekrarlayan atak oranı %11.7 iken, karditi olmayan hastalarda %3 oranında gösterilmiştir (156). Kuveyt’te yapılan bir çalışmada 6 yıllık izlem sonrasında düzenli profilaksi alan grupta nüks 0.005/hasta/yıl, almayan grupta 0.2/hasta/yıl olarak saptanmıştır. Bu hastalarda ilk atakta kardite sahip olanlarda RKH prevalans hızı düzenli profilaksi alan grupta %42, almayan grupta %70 olduğu bildirilmiştir (157).

Akut romatizmal ateş tekrarlayan ataklar halinde seyreder. Bu ataklar sekel romatizmal kalp hastalığından büyük ölçüde sorumludur. Son yıllarda atakların sıklığında azalma saptanmıştır. Profilaksi ve sosyoekonomik durum romatizmal atakların sıklığına tesir eden faktörlerdir. Profilaksi yapılmadan önce birinci ataktan sonraki ilk beş yıllık periyotta %19, ikinci beş yıllık periyotta %11 ve üçüncü beş yıllık periyoda %6 oranında ikinci atak gözlenir iken, sosyoekonomik durumun yüksek ve profilaksi altındaki grupta bu değerler sırası ile %2,6, %1,3 ve %0,4 bulunmuştur (22,104).

Çalışmamızda takibe gelen hastaların 32’sinde (%18.8) reaktivasyon gelişti. Bunların 25’inde (%14.7) rebound, yedisinde (%4.2) rekürens görülürken, relaps hiçbir hastada gözlenmedi. İlk atağında karditi olan hastalarda reaktivasyon oranı %20.2 iken, karditi olmayan hastalarda %1.1 idi. Bu hastaların 25’inde (%78.2) ilk yedi haftada, ikisinde (%6.2) 2-6 ayda, üçünde (%9.4) 7-12 ayda, birinde (%3.1) 13-24 ayda, birinde (%3.1) 25 aydan sonra reaktivasyon geliştiği görüldü. Reaktivasyon

gelişen 32 hastanın 30'unda (%93.7) kardit, 14'ünde (%43.8) artrit, ikisinde (%22) kore vardı. 13 hasta'da (%40.6) hem artrit hem de kardit vardı.

Reaktivasyon gelişen hastaların ilk atakları ile tekrarlayan ataklarında tespit edilen majör kriterler aynıydı. MY bulunan ve kontrollere düzenli gelen 147 olgunun 30'unda (%20) iyileşme gözlenirken bunların 31'inde (%21) reaktivasyon gelişti. Aort yetersizliği olan ve kontrollere düzenli gelen 90 hastanın 40'ında (%44.5) iyileşme gözlenirken, bunların 18'inde (%20) reaktivasyon gelişti. Birden fazla kapak tutulumu olanlar incelendiğinde MY ve AY olan ve kontrollere gelen 88 hastanın 34'ünde (%38.6) tek kapak tutulumuna gerileme ve/veya tamamen iyileşme gözlenirken, bu hastaların 18'inde (%20.4) reaktivasyon gelişti.

Akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastaların seyrini olumlu yönde etkileyen ve bu etkisi kanıtlanmış olan en önemli yöntem penisilin profilaksisidir. Profilaksinin en etkin yolu üç haftada bir yapılan Benzatin penisilin uygulamasıdır. Atak sırasında kardit saptanmayan hastalarda koruma süresi 21 yaşına kadar ya da en az beş yıl olmalıdır. Kardit geçiren ve kapak tutulumu olan hastalarda ömür boyu koruma önerilir. Akut atak sırasında kardit geçiren ancak kalıcı sekel kalmayan kapak lezyonları düzelen hastalarda ise 10 yıl ya da 25 yaşına kadar koruma verilmesi önerilmektedir (126,158,159). Profilaksi ile mortalite hızının %20'lerden %4'e düştüğü gösterilmiştir (160). Çalışmamızda reaktivasyon gelişen hastaların 15'inin (%46.9) profilaksiyi düzensiz kullandıkları görüldü. Profilaksiyi düzensiz kullanan hastaların 15'inde (%50), düzenli kullananların 16'sında (%11) reaktivasyon gelişti ($P<0,05$). Bu bulgulardan da anlaşılacağı gibi; reaktivasyon hızının 0.038/hasta/yıl oranında yüksek bulunması; hastaların profilaksiyi düzenli kullanmaması, izlem

süresinin kısa olması ve tekrarlayan atakların ilk yılda daha fazla gözlenmesine bağlanmıştır.

Atak sırasında kalp tutulumu olmayan artritli ya da koreli hastalarda kalıcı sekel yoktur ve seyir çok iyidir. Seyiri belirleyen en önemli etmen kalıcı kapak lezyonlarıdır. Başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyebilir (102,103,161). Meira ve ark.'ları (102) hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay - 7 yıllık izlem süresi içinde % 61 oranında gerileme saptamışlardır. Ekokardiyografik olarak arka kapakçıkta prolapsus gözlenmesi kötü seyir işaretidir (161). İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli koruma almayan hastalar tekrarlayan ataklar sonrası ağır romatizmal kalp hastalıkları ile karşımıza çıkar. Bunların bir kısmı tekli veya ikili kapak değişimine giderken bir kısmında ağır kalp yetersizliği ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir (156). Amerika'da Bitar ve ark. (60) 2000 yılında yaptıkları çalışmada mortalite %12 tespit edilmiş olup, kaybedilen bu hastaların tümünün KKY tablosu ile başvurduğu belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda mortalitenin %1-2.9 arasında olduğu bildirilmiştir (142,146). Hastanemizde yapılan çalışmalarda mortalite 1980-84 yılları arasında %1.6, 1985-89 yılları arasında %0.5, 1990-92 yılları arasında %1.1 olarak bildirilmiştir (98,122). Çalışmamızda 2004-2009 arasında hastanemizde ARA tanısıyla yatarak takip edilen hastaların mortalite oranı %0.9 olarak bulundu. Kaybedilen hastalardan ikisinde ağır kardit, KKY ve pulmoner hipertansiyon vardı. Bu hastalardan biri operasyon sırasında kaybedilirken, diğer hastada eşlik eden coombs pozitif hemolitik anemi mevcuttu. İki hastanın da takiplerinden penisilin profilaksisini düzenli kullanmadıkları görüldü.

İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli koruma almayan hastalar tekrarlayan ataklar sonrası ağır romatizmal kalp hastalıkları ile karşımıza çıkar. Bunların bir

kısmı tekli veya ikili kapak değişimine giderken bir kısmında ağır kalp yetersizliği ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir (156). Kapak değişimine giden hastalarda da ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Antikoagölasyon sorunları, aritmiler, tromboembolik olaylar, endokardit, gebelikle ilgili sorunlar ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilir (161). Çalışmamızda karditli hastaların dördüne (%2,2) kapak replasmanı yapıldı. Bu hastaların ikisi (%50) penisilin profilaksisini düzensiz kullandığı tespit edildi. Bu nedenle hastaların düzenli ikincil koruma alması hayati önem taşımaktadır (161,162).

Sonuç olarak; akut romatizmal ateş gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Hastalık patogenezi ile ilgili hala birçok bilinmeyen mevcuttur, tanı için özgün bir laboratuvar yöntemi yoktur, klinik bulguların değerlendirilmesi ve hastaların düzenli ikincil koruma alması hayati önem taşımaktadır.

VI. SONUÇLAR

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kardioloji Bölümüne Aralık 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında akut romatizmal ateş tanısı ile yatan toplam 204 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. İzlem süreleri 2-60 ay (ort. $26,8 \pm 13,3$ ay) arasında değişen hastalar akut romatizmal ateş etyolojisi, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, tedaviye yanıtları ve prognoz yönünden değerlendirildi. Akut romatizmal ateş tanısı modifiye Jones kriterlerine göre konuldu. Hastalar RKH gelişimi yönünden incelendi. Elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Yaş ortalaması $10,3 \pm 2,8$ yıl olan hastaların en küçüğü dört yaş, en büyüğü 19 yaşında olup. En fazla hastanın 6-15 yaş arasında (195 hasta-%95,6) olduğu görüldü.
2. Olguların 95'ini (%46,5) kız, 109'nu (%53,5) erkekler oluşturuyordu. Hastaların cinsiyetlerine göre yapılan değerlendirmede (kız/erkek oranı 0,9) anlamlı bir fark bulunamadı.
3. Hastalar geliş yerlerine göre değerlendirildiğinde; 133'ünün (%65,2) Ankara içinden, 71'nin (%34,8) Ankara dışından geldiği görüldü. Ağır karditli hastaların % 55,6'sı, orta karditli hastaların %42,5'unun Ankara dışından geldiği görüldü.
4. Akut romatizmal ateşli olguların mevsimsel dağılımına bakıldığında; hastaların 78'inin (%38,2) kış aylarında, 59'unun (%29) ilkbahar aylarında geldiği ve en fazla hastanın (34 hasta, %16,7) aralık ayında başvurduğu görüldü.

5. Hastalar başvuru anındaki yakınmalarına göre değerlendirildiğinde; en sık gözlenen iki yakınma 176 hastada (%86,7) eklem ağrısı, 106 hastada (%52,9) ateş idi.
6. Olgularımızın 172'sinde aile öyküsüne ulaşıldı. Bunların 35'inde (%20,3) ailede ARA öyküsü vardı.
7. Hastaların geçirilmiş enfeksiyon öyküsü incelendiğinde; %82,8'inde tonsillit ya da ÜSYE öyküsü vardı.
8. Olguların 113'ünde (%55,4) artrit vardı. Artritli olguların 53'ü kız 60'ı erkekti. Kız/erkek oranı 0,88 idi. Olguların 176'sında (%82,2) kardit vardı. Karditli hastaların 85'i kız, 91'i erkekti. Kız/erkek oranı 0,93 idi. Olguların dokuzunda (%4,4) kore saptanmış olup dördü kız beşi erkekti. Kız/erkek oranı 0,8 bulundu. Hastaların ikisinde (%1) eritema marginatum, birinde (%0,5) subkutan nodül tespit edildi.
9. Hastalarda majör kriterlerin birlikteliğine bakıldığında; 176 karditli hastanın 87'sinde (%49,4) ($p<0,05$) artrit, altısında kore (%3,4) vardı. Artrit, kardit, EM bir hastada (%0,5); kardit, EM, subkutan nodül bir hasta (%0,5) birlikte idi.
10. Minör bulguların dağılımına bakıldığında ise; hastaların 42'sinde (%20,6) artralji, 59'unda (%28,9) ateş, 31'inde (15,2) PR uzaması, 199'unda (%97,5) ESR yüksekliği, 173'ünde (%84,8) CRP yüksekliği tespit edildi.
11. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı araştırıldığında; 188'inde (%92,2) ASO yüksekliği tespit edildi. Boğaz kültürü verilerine

ulaşılan 155 hastanın sadece dokuzunda (%5,8) boğaz kültüründe A Grubu β hemolitik streptokok ürediği gözlendi.

12. Artritli hastaların, aile öyküsü ve geçirilmiş gezece poliartrit öyküsüne göre dağılımı incelendiğinde; 26 monoartritli hastanın %57,7'sinde geçirilmiş gezece poliartrit öyküsü, %27'sinde ailede ARA öyküsü olduğu gözlenirken, 87 poliartritli hastanın %37,2'sinde geçirilmiş gezece poliartrit öyküsü, %12'sinde ailede ARA öyküsü olduğu görüldü.

13. Artritli hastaların eşlik eden kardite göre dağılımına bakıldığında; mono artritli hastaların %73'ünde kardit tespit edilirken, poliartritli hastaların %78'inde kardit tespit edildi.

14. Karditli hastaların 157'sinde (%89.2) kardiyak üfürüm ($p<0.05$), 56'sında (%32) kardiyomegali ($p<0.05$), 101'inde (%57.4) taşikardi ($p<0.05$), dokuzunda (%5,1) konjestif kalp yetersizliği ($p<0.05$), 30'unda da (%17) PR uzaması ($p>0.05$) tespit edildi. Karditli hastalarda bu bulgulardan kardiyak üfürüm, taşikardi, kardiyomegali ve kalp yetersizliği istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, PR uzaması anlamlı bulunmadı.

15. Karditin derecesi artıkça kardiyak üfürüm, taşikardi, kardiyomegali ve KKY görölme sıklığının artığı gözlendi.

16. Karditli hastaların 171'inde (%97) MY, 106'sında (%60.2) AY tespit edildi. Ayrıca 30'unda (%17) TY, altısında (%3.4) PY vardı. Triküs pit ve pulmoner yetersizliklerin fonksiyonel olduğu düşünüldü.

17. Hafif karditli olguların 55'inde (%45), orta karditli olguların 37'sinde (%78.7), ağır karditli hastaların ise hepsinde MY ve AY birlikteliği vardı. Karditin şiddeti artıkça etkilenen kapak sayısının arttığı tespit edildi.
18. Hastaların 2-60 aylık (ortalama $26,84 \pm 13,346$ ay) izlem sonrasında, ARA'lı hastaların RKH prevalans hızı % 52,4 iken, karditli olgularda %63 oranında bulundu. Karditli hastaların 25'inde (%19,6) tamamen iyileşme gözlemlendi,
19. Mitral yetersizlik en sık görülen kapak tutulumu olmasına rağmen, MY bulunan ve kontrollerine gelen 147 olgunun 30'unda %20'sinde iyileşme gözlenirken bunların 31'inde (%21) reaktivasyon gelişti. Aort yetersizliği olan ve kontrollere düzenli gelen 90 hastanın ise 40'ında (%44.5) iyileşme gözlenirken, bunların 18'inde (%20) reaktivasyon geliştiği tespit edildi.
20. Mitral ve aort yetersizliği birlikteliği olan ve kontrollere gelen 88 hastanın 34'ünde (%38.6) tek kapak tutulumuna gerileme ve/veya tamamen iyileşme gözlenirken, bu hastaların 18'inde (%20.4) reaktivasyon geliştiği görüldü.
21. Karditin şiddeti artıkça sekel kalma olasılığının arttığı gözlemlendi. Romatizmal kalp hastalığı prevalans hızı hafif karditli hastalarda %52, orta karditli hastalarda %78,8, ağır karditli hastalarda ise %100 bulundu.
22. RKH gelişen hastalarda en sık etkilenen kapağın mitral kapak olduğu görüldü.

23. Kontrollere gelen hastaların 32'sinde (%18,8) reaktivasyon gelişti. Bunların 25'inde (%14,7) rebound, yedisinde (%4,2) rekürens görülürken, relaps hiçbir hastada gözlenmedi.
24. İlk atağında karditi olan hastalarda reaktivasyon oranı %20,2 bulunurken, karditi olmayan hastalarda %1,1 oranında reaktivasyon gözlemlendi.
25. Hastaların reaktivasyon hızı 0,038/hasta/yıl olarak bulundu.
26. Reaktivasyon gelişen hastaların %46,9'unun profilaksiyi düzensiz kullandıkları görüldü.
27. Profilaksiyi düzensiz kullanan hastaların 15'inde (%50), düzenli kullananların 16'sında (%11) reaktivasyon gelişti ($P < 0,05$).
28. Mortalite oranı %0,9 olarak bulundu. Kaybedilen iki hastada da ağır kardit, KKY ve pulmoner hipertansiyon vardı. Bu hastalardan biri operasyon sırasında kaybedildi. Diğer hastada eşlik eden coombs pozitif hemolitik anemi mevcuttu. İki hastanın da penisilin profilaksisini düzenli kullanmadıkları görüldü.

VII. ÖZET

Şükrü GÜNGÖR, Akut Romatizmal Ateş, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü

Pediyatri Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010

Amaç: Pediatrik Kardiyoloji Bölümünde akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar özellikleri ve sonuçların değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Bölümünde Aralık 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında modifiye Jones kriterleri esas alınarak akut romatizmal ateş tanısı alan 204 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların 95'i (%46,5) kız, 109'u (%53,5) erkekti. Hastaların çoğu (%95,6'sı) 6-15 yaş arasındaydı. Hastalar daha çok (%38,2) kış aylarında başvurdu. 26 hastada (%12,4) sadece artrit, 81 hastada (39,7) sadece kardit, üç hastada (%1,4) sadece kore; altı hastada (%3) kardit ve kore, 87 hastada (%42,6) artrit ve kardit, bir hastada (%0,5) artrit, kardit ve eritema marginatum (EM), bir hastada ise (%0,5) kardit, EM ve subkutan nodül birlikte idi. Yüz yetmiş altı karditli hastanın dokuzunda (%5,1) konjestif kalp yetersizliği, 56'sında (%32) kardiyomegali, dördünde (%2) perikardit tespit edildi. Yüz yetmiş bir hastada (%83,8) mitral kapak, 106 hastada (%51,9) aort kapağı, 101 hastada (%49,5) ise mitral ve aort kapağın birlikte tutulduğu görüldü. İki yüz dört ARA'lı hastanın romatizmal kalp hastalığı prevalans hızı % 52,4 iken, karditli olgularda bu oran %63 olarak saptandı. Karditli

hastaların 25'inde (%19,6) tamamen iyileşme gözlemlendi. Karditin şiddeti artıkça sekel kalma olasılığının arttığı gözlemlendi ($P<0,05$). Romatizmal kalp hastalığı prevalans hızı hafif karditli hastalarda %52, orta karditli hastalarda %78,8, ağır karditli hastalarda ise %100 bulundu. Otuz iki hastada reaktivasyon gelişti ($P<0,05$). Hastaların reaktivasyon hızı 0,038/hasta/yıl olarak bulundu. Reaktivasyon gelişen hastaların %46,9'unun profilaksiyi düzensiz kullandıkları görüldü. Dört hasta şiddetli konjestif kalp yetersizliği nedeniyle kaybedildi. Mortalite oranı %0,9 olarak bulundu.

Sonuç: Akut romatizmal ateş gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Çalışmamızda, ülkemizde de akut romatizmal ateşin önemli bir morbidite nedeni olduğunu gözlemledik. Akut romatizmal ateş, streptokok eradikasyonu ile önlenilebilir bir hastalık olması nedeniyle, erken tanı ve tedaviye daha çok önem gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut romatizmal ateş, çocuk, A grubu streptokok

VII. ABSTRACT

Şükrü GÜNGÖR, Acute rheumatic fever, Dr. Sami Ulus Gynecology, Children's Health Training and Research Hospital, Department of Pediatric Cardiology

Thesis for Pediatric Speciality, Ankara, 2010

Objectives: To evaluate epidemiological, clinical, laboratory features and outcome of acute rheumatic fever (ARF) in children who were admitted to Pediatric Cardiology unit.

Methods: In this study, 204 children diagnosed to have ARF between December 2004 and April 2009 at the Pediatric Cardiology Department of Dr. Sami Ulus Gynecology, Children's Health Training and Research Hospital, were evaluated retrospectively. The diagnosis of ARF was based on the modified Jones criteria.

Results: There were 95 (46,5%) girls and 109 (53,5%) boys. The majority of the patients were between 6 and 15 years old and %38,2 of patients were admitted in winter months. Twenty-six (%12,7) patients had only arthritis, 81 (%39,7) only carditis and three (1,4%) only chorea; six (3%) had carditis and chorea, 87 (42,6%) had arthritis and carditis, one had arthritis, carditis and erythema marginatum (EM) and one had carditis, EM and subcutaneous nodules. Among 176 patients (32%) with carditis, 56(%31,8) patients were found to have cardiomegali, 9 (5,1%) had congestive heart failure and 4 (2%) had pericarditis. The mitral valve was affected in 171 patients, aortic valve in 106 (51,9%) and both aortic and mitral valve in 101(49,5%). The prevalence of rheumatic heart disease (RHD) was found 52,4% in patients with ARF, while 63% in patients with carditis. Twenty five (%19,6) of the

patients with carditis were fully recovered. The prevalence of RHD was found 52% in patients with mild carditis, 78,8% in moderate carditis and 100% in severe carditis respectively. It was observed that there is a relation between the severity of carditis and the probability of developing sequelae ($p < 0.05$). Thirty-two patients had a reactivation attack ($p > 0.05$). The incidence of reactivation was found 38 per 1000 patient-years. Among patients with reactivation, 46,9% of patients had irregular prophylaxis. Four patients died as a result of severe congestive heart failure. The mortality rate was %0,9.

Conclusions: Although the decline in the incidence and importance of acute rheumatic fever in industrialized countries, it remains the most common cause of acquired heart disease in developing and underdeveloped countries. We also observed that ARF is still a significant cause of morbidity in our country. As the disease is preventable by the eradication of streptococcus, we conclude that more effort should be made in the early detection and treatment of streptococcal infections.

Keywords: Acute rheumatic fever, children, group A streptococcus

VIII. KAYNAKLAR

- 1) Gök H Akut Romatizmal Ateş: Klinik Kardiyoloji, 1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 1996: s. 327-336.
- 2) Laura Mirkinson, MD: The diagnosis of rheumatic fever. Pediatrics in Review Vol. 19 No:9 September 1998.
- 3) Carapetis JR, Curre BJ: Clinical epidemiology of rheumatic fever and rheumatic heart disease in tropical Australia Adv Exp Med Biol 1997;418:233-236.
- 4) Kiem Oen, MD: Comparative epidemiology of the rheumatic disease in children. Current Opinion in Rheumatology 2000,12:410-414.
- 5) Gürsan CT, Neyzi O: İstanbul'un Rami gecekondü bölgesinde çocuk sağlığı konusunda araştırmalar. Kağıt ve Basım İşleri AŞ İstanbul 1966.
- 6) Yenal O, Bilecan N, Lov İ, Tok T: 1963-1964 yılı kış aylarında görülen kızıl epidemisi sekellerinin akut mafsallı romatizması cephesinden klinik, serolojik ve elektrokardiyografik tetkiki. Medikal ve Terapötik Hidroklimatoloji Yıllığı 1964, s. 17.
- 7) Yenal O, Bilecan N, Osman N: İlkokul çağı çocuklarında üst teneffüs yollarında tespit edilen gizli ve manifest streptokokun tanısı ile buna bağılı akut mafsallı romatizmalanımın klinik ve intralidnik yayılışı. Medikal ve Terapötik Hidroklimatoloji Yıllığı 1962, s.21.
- 8) Öztürk M, Öztürk E: Sivas'da ilk ve orta öğretim öğrencilerinde kalp hastalıkları prevalansı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, cilt 5, Sayı:3, 1974.
- 9) Yüksel H, Öztürk E: İlk ve orta öğretim öğrencilerinde romatizmal kalp hastalığı prevalansı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1978:7:63-71.

- 10) Yüksel H, Akıncı T: İstanbul ili kırsal kesiminde romatizmal kalp hastalığı prevalansı. Türk Kardioloji Demeği Arşivi 1992; 20; 10-13.
- 11) Persson B: The naturel history of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Malmö Acta Med Scan 1982;666:12-32
- 12) Sanyal SK: Acute rheumatic fever and its sequele during childhood historical perspective and a global overview. Indian Pediatr 1987;24(4):275-294
- 13) Ayoub EM: Acute rheumatic fever. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and the Young Adult. Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA eds Moss (Ed), 5th edn. Williams & Wilkins, Baltimore 1995:Ch85;1400-1416
- 14) Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. JAMA 1992 Oct;268:2069-2073
- 15) Shiffman RN: Guideline Maintenance and Revision, 50 years of the Jones criteria for diagnosis of rheumatic fever. Arch Pediatr Adolesc Med 1995 Jul; 149:727-732
- 16) Dajani AS, Ayoub E, Bierman ZK, et al: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endokarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 1993 Jan; 87(1): 302-307
- 17) Thatai D, Turi ZG: Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. Drugs 1999 Apr;57(4):545-555

- 18) Da Silva NA, Pereira BF: Acute rheumatic fever still a challenge. *Rheumatic Disease Clinics of Nort America* 1997 Aug;23(3):546-558
- 19) American Heart Association: Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of Rheumatic fever. *Circulation* January 1984;69; 204-208.
- 20) Siegel AC, Johnson E, and Stollerman GH: Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N. Engl. JM.*: 265:559-566, 1961.
- 21) Toronto A, Kleinberg E, Feinstein AR, et al: A long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections and clinical sequelae. *Ann. Int. Med*: 60 (Suppl):58, 1964.
- 22) Stollerman GH: Rheumatic fever and streptococcal infection. *Clinical Cardiology Monographs* Grune and Stratton 1975.
- 23) Silber EN, Katz LN: *Heart Disease* 1975 McMillan Publishing Co.
- 24) Wannamaker LN and Ayoub EM: Antibody titers in acute rheumatic fever. *Circulation* 1:598, 1960.
- 25) Eisenberg MJ: Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention, and control. *Eur Heart J* 1993;14:122-128
- 26) Karademir S, Demirçeken S, Atalay S et al: Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study 1980-1989. *Acta Pediatr* 1994;83:862-865
- 27) Rana Olgunturk, Berna Canter et al; Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated jones criteria. *International journal of Cardiology* 112 (2006) 91-98
- 28) Hutchison SJ: Acute rheumatic fever. *J Infection* 1998;36:249-253

- 29) James Todd: Rheumatic fever. Nelson Textbook of Pediatrics. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed), 1^{6th} edn. Philadelphia Saunders 2000;Ch184:806-810
- 30) Todd JK. Rheumatic Fever. In The Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. WB. Saunders Company, 16th ed. Philadelphia, London/ Toronto / Montreal / Sydney / Tokyo. 2000: 806-810.
- 31) El Said GM, Sorour KA. Acute Rheumatic Fever. In The Science and Practice of Pediatric Cardiology, Garson A, Bricker JT, Mcnamara DG, eds. Lea and Febiger, Philadelphia / London, 1990: 1485-1500.
- 32) Manjula BN, and Fischetti VA. Tropomyosin-like seven residue periodicity in three immunologically distinct streptococcal M proteins and its implications for antiphagocytic property of the molecule. J Exp Med 151: 695, 1980.
- 33) Quinn A, Kosanke S, Fischetti VA, et al: Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. Infect Immun 2001 Jun; 69 (6): 4072-8.
- 34) Guilherme L, Cunha Neto E, et al: Heart -directed autoimmunity: the case of rheumatic fever. J Autoimmun 2001 May; 16 (3): 363-7.
- 35) Guilherme L, Oshiro SE, et al: T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart-infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. Infect Immun 2001 Sep; 69(9): 5345-51.
- 36) Martin JM, Barbadora KA: Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: possible rheumatogenic fever emm types of streptococcus pyogenes. J Pediatr 2006; 149: 58-63.

- 37) Carapedis JR, Mc Donald M, Wilson N: Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155-66
- 38) Mc Donald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 240-5.
- 39) Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış yayınları, Fakülteler kitapevi, İzmir 1990; BI 8:208-238
- 40) Li EK: Rheumatic disorders associated with streptococcal infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000 Sep;14(3):559-578
- 41) Dale SB, and Beachey EH: Multiple heart cross-reactive epitopes of streptococcal M proteins. *J Exp Med*, 161: 113, 1985.
- 42) Benderly A, and Etzioni A. Role of the immune system in the etiology of rheumatic fever. *Surv. Immunol. Res.*, 4(4): 319, 1985.
- 43) Watanabe N, and Nakamura Y. Estimation of antistreptococcal esterase in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Jpn Circ J*, 49(12): 1262, 1985.
- 44) Guilherme L, Kalil J: Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Cellular Mechanisms Leading Autoimmune Reactivity and Disease. *J Clin Immunol* 2009 Oct. 3.
- 45) Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunwald Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edition, Braunwald E, eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997: 1769-1775.
- 46) Ozkan M, Carin M, et al: HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease (see comment). *Circulation* 1993 Jun; 87(6): 2060 -2.

- 47) Khana AK, Buskirk DR, Williams RC, et al: Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as designed by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83:1710-16.
- 48) Guilherme I, Weidbah W, Kiss MH, et al: Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in Brazil population. *Circulation* 1991; 83:1995-98.
- 49) Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S, et al: Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(2):49-52.
- 50) Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, and Krish JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest*, 77 (6): 2019, 1986.
- 51) Düzgün N, Duman T, Haydardedeoğlu FE, Tutkak H: Cytotoksik Tlymphocyte-associated antigen-4 polymorphism in patients with rheumatic heart disease. *Tissue Antigens* 2009 Sep. 8.
- 52) Reed WP, et al. Streptococcal adherence to pharyngeal cells of children with rheumatic fever. *J Infect Dis*, 142: 803, 1980
- 53) Etzioni A, et al. Transient immunoregulatory returbation during the acute phase of rheumatic fever. *J Clin Lab Immunol*, 20 (1): 7, 1986.
- 54) Haidan A, Talay SR, et al: Pharyngeal carriage of group C and group G streptococci and acute rheumatic fever in an Aboriginal population. *Lancet* 2000 Sep 30; 356 (9236): 1167-9.
- 55) Persellin ST, Ramirez G, and Moatamed F. Immunopathology of rheumatic pericarditis. *Arthritis Rheum*, 25 (9): 1054, 1982.

- 56) Roberts S, Kosanke S, et al: Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis* 2001 Feb 1; 183 (3): 507-511.
- 57) Chopra P, Gulwani H: Patology and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2007 Oct; 50(4): 685-97
- 58) Buja LM: Kalp Basic Patology. Robbins SL, Kumar V (Ed), 4th edn. Patoloji, Türkçe çeviri, Uluoğlu Ö (Ed), Güneş kitapevi Ankara 1990; BI 11: 401-452
- 59) Di Matteo L: Managing streptococcal pharyngitis: a review of clinical decision-managing strategies, diagnostic evaluation, and treatment. *J Am Acad Nurse Pract* 1999 Feb; 11(2): 57-62
- 60) H.Bitar FF, Hayek P, Obeid M et al: Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 119-122
- 61) Figueroa FE, Fernandez MS, et al: Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001 Apr; 85 (4): 369 -70
- 62) Saxena A: Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones Criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr* 2000 Mar; 67 (3 Suppl): SI 1-4.
- 63) Carapetis JR, Currie BJ: Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001 Sep; 85 (3): 223 -7.
- 64) Onat T: Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı. Eksen Basın Yayın, İstanbul 1996: 588-595.

- 65) Wong S, French R, Et al: Morphologic features of the rheumatic mitral regurgitant valve by three-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 2001 Nov; 142 (5): 897 -907.
- 66) Bavdekar SB, Soloman R, Kamat JR: Rheumatic fever in children. *J Indian Med Assoc* 1999 Dec; 97 (12): 489-92.
- 67) Ben-Dov I, and Berry E: Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: An analysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 10: 100, 1980.
- 68) Marques - Dias MJ, Mercadante MT, Tucker D, Lombroso P. Sydenham's chorea. *Psychiatr Clin North Am* 1997 Dec; 20 (4): 809-20
- 69) Mercadante MT, Busatto GF, et al: The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J psychiatry* 2000 Dec; 157 (12): 2036-8.
- 70) Malmborg P, Dahlstrom K et al: Rheumatic fever behind acute chorea in a young girl. A case report. *Lakartidningen* 2001 Aug 22; 98 (34): 3545-9.
- 71) Lane SK, Gravel JW. Clinical utility of common serum rheumatological tests. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1073-80.
- 72) Kowalczyk J, Professor Edmund Biernacki (1866-1911) and the discovery of the erythrocyte sedimentation rate. *S Afr Med J* 2006;96:40-1.
- 73) Sox HC, Liang MH: The erythrocyte sedimentation rate. *Ann Inter Med* 1986; 104: 515-23.
- 74) Paulus HE, Brahn E, Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2004; 31: 838-40.

- 75) Wolfe F: Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1447-85.
- 76) Rantz LA, Randoll E, Rantz HH: Antistreptolysin "O", A Study of this antibody in health and in hemolytic streptococcus respiratory disease in man. *Am J Med*: 5: 3-23, 1948.
- 77) Jones TD: Jones Criteria (Revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* Vol: XXXII. Oct. 1965.
- 78) Wood HF and Maclyn Mc Carty: Laboratory aids in the diagnosis of rheumatic fever evaluation of disease activity. *Am J Med*: 768-773, 1954, December.
- 79) Kaplan EL, Antony BF, Chapman SS, et al: The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest* 1970; 49: 1405-1417.
- 80) Stollerman GH: Tile use of hemolysin inhibition in the study of experimental and clinical hyperlipemia. *J Clin Invest*; 33: 1232-1341, 1954.
- 81) Schieken RM, Kerber RE: Echocardiography abnormalities in acute rheumatic fever. *Am J Cardiol* 1976 Oct; 38(4): 458-462
- 82) Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M et al: Echocardiographic evaluation of patient with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996 Jul;94(1): 73-82
- 83) American Heart Association: Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of Rheumatic fever. *Circulation* January 1984: 69; 204-208.

- 84) Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation* 2002; 106: 2521-3
- 85) Writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki Disease of council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. *JAMA* 1992; 268: 2069-73.
- 86) Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 117-21.
- 87) Ralph A, Jcups S, McGough K, et al: The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 113-8.
- 88) İmamoğlu A: Akut romatizmal ateş. *Türk Pediatri Kurumu* 35. Ulusal Pediatri Kongresi, Ankara 1999: 33-42
- 89) Iglesias - Gamarra A, Mendez EA, Et al.: Poststreptococcal reactive arthritis in adults: long-term follow-up. *Am J Med Sci* 2001 Mar; 321 (3): 1737.
- 90) Bont L, Brus F, et al: The clinical spectrum of post-streptococcal syndromes with arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1998 Nov-Dec; 16(6): 750-2
- 91) Birdi N, Hosking M, et al: Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic and treatment practices of pediatric subspecialists in Canada. *J Rheumatol* 2001 Jul; 28 (7): 1681-8.
- 92) Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease, working group on pediatric acute rheumatic fever and cardiology chapter of Indian academy of pediatrics volume 45-july 17, 2008.

- 93) Hayes CS, Williamson HJ: Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2001 Apr;63(8): 1557-1564
- 94) Oğuz D: Akut romatizmal ateş tanı ve tedavisinde problemler. 4. Çukurova Pediatri Günleri, Adana 2000: 40-51
- 95) Vicvanatan K, Manjarez RC, Zabriskie JB: Rheumatic fever. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 1999 Oct;1(3): 253-258
- 96) Dajani A, Taubert K, Ferrieri P et al: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995 Oct; 96(4Pt1): 758-764.
- 97) Barzilai A, Miron D, Sela S: Etiology and management of acute and recurrent group A streptococcal tonsillitis. *Curr Infect Dis Rep* 2001 Jun; 3(3): 217-223
- 98) Tokel NK: 1980-1984 ve 1985-1989 dönemleri akut romatizmal ateş olgularının karşılaştırılması. Dr.SUÇH Uzmanlık Tezi, Ankara 1991
- 99) Feldman T: Rheumatic heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1996 Mar; 11 (2): 126-130
- 100) Wannamaker LW, and Kaplan EL: Acute Rheumatic Fever. Heart disease in infants, children and adolescents. Moos, Adams, Emmonoulides; 515-532, 1971.
- 101) Karaaslan S, Demirören S, et al: Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2003; 13: 500-5.
- 102) 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
- 103) Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC: Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91: 1019-22.
- 104) Taronto A, Wood HF, Feinstein AR, et al: Rheumatic fever in children and adolescents. *Ann. Int. Med.*: 60: (Suppl) 47-57, 1964.
- 105) Feinstein AR, Spagnuolo M: The clinical patterns of acute rheumatic fever. *A reappraisal medicine* 1962; 41; 279-280,
- 106) Pador E, Elster SK: Studies of acute rheumatic fever in the adult. *Clinical* 1959.
- 107) Macartey A: *Pediatric Cardiology acute and chronic rheumatic heart disease.* 1987; 50: 1179-1195.
- 108) United Kingdom and United States joint report on rheumatic heart disease: The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease ten year report of a cooperative-clinical trial of ACTH, cortizone and aspirine. *Circulation*: 32: 457-476, 1965.
- 109) Massell BF, Chute CG, Walker AM, et al. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N Engl J Med* 1988; 318: 280-286.
- 110) Gordis L: The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: Lessons in the rise and fall of disease. T Duckett Jones memorial lecture. *Circulation* 1985; 72: 1155-1162.

- 111) Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *New Engl J Med* 1987; 316: 421-427.
- 112) Hosier DM, Craenen JM, Teske DW, et al. Resurgence of acute rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1987; 141: 730-733.
- 113) Congeni B, Rizzo C, Congeni J, et al. Outbreak of acute rheumatic fever in northeast Ohio. *J Pediatr* 1987; 111: 176-179.
- 114) Wald ER, Dashefsky B, Feidt C, et al: Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and the tristate area. *Pediatrics* 1987; 80: 371-374.
- 115) Westlake RM, Graham TP, Edwards KM. An outbreak of acute rheumatic fever in Tennessee. *J Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 97-100.
- 116) Leggiadro RJ, Birnbaum SE, Chase NA, et al: A resurgence of acute rheumatic fever in a mid-South children's hospital. *South Med J* 1990; 83: 1418-1420.
- 117) Kavey RE, Kaplan EL: Resurgence of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 1989; 84: 585-586.
- 118) Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş ve Ajun A. (1978), Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*; 7, 50-55. ve 1987;7: 50-54.
- 119) Beyazova U, Benli D ve Beyazova M: Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*; 2, 78 -80. ve 1987; 2: 76-80.
- 120) İmamoğlu A: Ankara ilkokul çocuklarında romatizmal kalp hastalıkları sıklığı. *AÜTF Mecmuası* 1975; 98: 28

- 121) İmamoğlu A, Özen S: Epidemiology of acute rheumatic heart disease. Arch Dis Child 1988; 63:15-19
- 122) Aydın ÖF: 1993-1995 yıllarında akut eklem romatizması olgularının retrospektif incelenmesi ve 1980-1992 dönemi ile karşılaştırılması. Dr. SUÇH Uzmanlık Tezi, Ankara 1996
- 123) Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE: Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? Pediatrics 2003; 112: 1065-8.
- 124) Canter B, Olgunturk R, Tunaoglu S: Rheumatic fever in children under 5 years old. Pediatrics 2004; 114: 329-30.
- 125) 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.
- 126) Mbewu AD: Rheumatic heart disease is a neglected disease of poverty requiring a multisectoral approach for control and eradication SAM 2006; 96: 231-2
- 127) Canan A: Dr. Sami ulus çocuk sağlığı ve hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi pediatrik kardioloji ünitesinde 1996-2000 yılları arasında Akut romatizmal kardit tanısıyla izlenen hastaların karditin şiddetine ve tutulan kapaklara göre prognozunun değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. 2001.
- 128) Apaydın S: 1994-1997 yılları arasında 1. çocuk servisine yatan akut romatizmal ateşli hastaların retrospektif incelenmesi. Şişli Etfal Hastanesi Uzmanlık Tezi, İstanbul 1997.
- 129) Lahiri K: Clinical profile of rheumatic fever: A study of 166 cases. J Tropical Ped 1985; 31: 273-5.

- 130) Dr. Selim Sırrı EJDAR, Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde 1993-1995 yılları arasında izlenen akut romatizmal ateş olgularının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tez Çalışması Ankara 1996.
- 131) Veasy LG, Tani LY, and Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 124:9, 1994.
- 132) Padmavatti S (1995): Present status of rheumatic fever and rheumatic heart disease in India. *Indian Heart Journal*; 47, 395-398.
- 133) Imanake H, Eto S, Takei S et al. (1995), Acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis occurring together in a selected case. *Acta Padiatr Jap*; 3,381-383.
- 134) Sukumar IP. (1987), Acute and chronic rheumatic heart disease. *Pediatric Cardiol*; 2, 117-122.
- 135) Halıcıoğlu O, Bakiler AR, Kozan M. Akut romatizmal ateşte rekürrens ve kardiyovasküler hasar oranları. XXXVII. Türk Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2001
- 136) Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 743-6.
- 137) Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000; 320: 362-5.
- 138) Olguntürk R, Canter B, Tunaoğlu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006; 112: 91-8.

- 139) Ozer S, Hallioğlu O, et al: Childhood acute rheumatic fever in Ankara , Turkey. Turk J Pediatr 2005; 47: 120-4.
- 140) Recep A: akut romatizmal ateşin klinik tanı ve tedavisindeki özelliklerin prospektif incelenmesi. İÜTF Uzmanlık Tezi, İstanbul 1988
- 141) Saltık L: 1974-1976 ve 1984-1986 dönemi ARA olgularının karşılaştırılması. HÜTF Uzmanlık Tezi, Ankara 1989
- 142) Kahraman Ö: 1987-1989 yılları arasındaki 302 karditli olgunun incelenmesi. Pediatrik Kardiyoloji Günleri, Ankara 1990
- 143) Oran B: Romatizmal kardit tedavisinde intravenöz yüksek doz metil prednizolonun önemi. DEÜTF Uzmanlık Tezi, İzmir 1993
- 144) Ayla IA: Akut romatizmal ateş tanısı alan 130 olgunun değerlendirilmesi; Dicle Üniv Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi 2001.
- 145) Okoroma EO, Ihenacho NC, Anyanwu CH: Rheumatic fever in Nigerian children: a prospective study of 66 patients. Am J Dis Child 1981; Mar; 135: 236-138
- 146) Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. Immunol Res 1999; 19 (1): 89-103.
- 147) Karaaslan S, Oran B, Reislı I, Erkul I: Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. Pediatr Int 2000 Feb; 42 (1): 71-5.
- 148) Dr. Mehmet Veysel BAYOğLU İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinde İlk Kez Akut Romatizmal Ateş Tanısı Alan Hastaların Epidemiyolojik, Klinik ve

Laboratuar Olarak Değerlendirilmesi Uzmanlık Tez Çalışması İSTANBUL
2006.

- 149) Dr. Ali EK SSK Bakırköy Doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Kliniği, Akut romatizmal ateşin klinik ve labratuar bulguları. Uzmanlık Tez Çalışması. İstanbul 2003.
- 150) Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, et al: Cairns LM, Lennon DR. Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever a randomized controlled tral. Circulation 2001 Jan 23; 103 (3): 401-6.
- 151) Stollerman GH: Acute Rheumatic Fever. Lancet; (1997): 349, 935 -942.
- 152) Abernethy M, Bass N, Sharpe N: Doppler echocardiography and the early diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. Aust N Z J Med 1994 Oct;24(5): 530-535
- 153) Carapetis JR, Kilburn CJ, MacDonald KT et al: Ten-year follow-up of a cohort with rheumatic heart disease (RHD). Aust N Z J Med 1997;27:691-697
- 154) Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, et al. The return of acute rheumatic fever in young adults. JAMA, 1989; 262; 2557
- 155) Agarvval BL. Rheumatic fever: decline and resurgence. J Assoc. Physicians(1994); 42, 175-176.
- 156) Quinn RW, Federspiel CF, Lefkowitz LB et al: Recurrences and sequelae of rheumatic fever in Nashville: a follow-up study. JAMA 1977 Oct;238(14):1512-1515
- 157) Majeed HA, Yousof AM, Khuffash FA et al: The naturel history of acute rheumatic fever in Kuwait: a prospective six year folluw-up report. J Chronic Dis 1986;39(5):361-369

- 158) Essop MR, Nkomo VT: Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease. Epidemiology, management and prevention in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3584-91.
- 159) Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N: Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155-66
- 160) Bland EF, Jones TD: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A - twenty-year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1961;4: 836-843
- 161) Figen A: Akut romatizmal ateş ve yenilikler. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. *Türk Ped Arş* 2007; 42: 85-93.
- 162) McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR: Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart* 2005; 91: 1131-3.

IX. EK.1

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Adres:

Tarih:

Yakınma:

Eklemlerle ilgili	Var / yok	Ağrı: kızarıklık:	şişlik:
Ateş	Var / yok		
Kalp ile ilgili	Var / yok	Çarpıntı: senkop:	çabuk yorulma :
İstemsiz hareketler	Var / yok		
Döküntü	Var / yok		
Deri altı şişlik	Var / yok		
Nefes darlığı	Var / yok		
Asemp. kar.üfürüm	Var / yok		
Aile öyküsü	Var / yok	Anne : Baba: Kardeşler : Diğer akrabalar:	
Geç. ARA öyküsü	Var / yok	Artrit:	Kardit: Kore:
Geç. ÜSYE, tonsillit öyk.	Var / yok		
Proflaksi düzeni	Düzenli Düzensiz		

Fizik Muayene:

Ateş	C ⁰	Bakılmamış:
Monoartrit	Var / yok B. ekl:	k. ekl.
Poliartrit	Var / yok B. ekl.	k. ekl.
İstemsiz hareketler	Var / yok	
Döküntü	Var / yok	
Deri altı şişlik	Var / yok	
Taşikardi	Var / yok	
Kardiak üfürüm	Var / yok	
Hepatomegali / splenomegali /.....	
Asit / ödem /.....	

Laboratuvar:

CBC	Bk:	Hb:	PLT:
CRP			
SEDİM			
ASO			
KCFT	AST:	ALT:	T. protein: Albümin:
BOĞAZ KÜLTÜRÜ	Üreme var / üreme yok		

Majör bulgular:

Artrit	Var / yok			
Kardit	Var / yok	Hafif	Orta	Ağır
Kore	Var / yok			
Eritema m.	Var / yok			
Subcutan nodül	Var / yok			

Minör kriterler:

Artralji	Var / yok	
Ateş	Var / yok	
PR uzaması	Var / yok	
ESR yüksekliği	Var / yok	
CRP yüksekliği	Var / yok	
Lökositoz	Var / yok	
ASO yüksekliği	Var / yok	
Boğaz kültür (+)	Var / yok	

Tetkikler

TELE(kardiyomegali)	Var / yok	
---------------------	-----------	--

EKG:

Anormal aks	Var / yok	Aritmi	Var / yok
PR uzaması	Var / yok	ST değişikliği	Var / yok
ORS değişikliği	Var / yok	T değişikliği	Var / yok
Ek bulgular			

EKO bulguları:

MY	Var / yok cm regürjm/s peak akım	
MD	Var / yok			
AY	Var / yok cm regürjm/s peak akım	
TY	Var / yok cm regürjm/s peak akım	
Normal	Var / yok			
Ek anomaliler	Var / yok			
Perikardit	Var / yok			

Kontrol EKO

MY	Var / yok cm regürjm/s peak akım	
MD	Var / yok			
AY	Var / yok cm regürjm/s peak akım	
TY	Var / yok cm regürjm/s peak akım	
Normal	Var / yok			
Ek anomaliler	Var / yok			
Sessiz kardit	Var / yok			
Perikardit	Var / yok			

Tedavi

Tanı			
Aspirin / süre			
Steroid /süre			
Ek ilaç tedavisi / süre			
Ek patolojilerin tedavisi			
Cerrahi			

Tedavinin yan etkileri: var / yok

	Aspirin/süre	Steroid /süre	Ek ilaç tedavisi	Cerrahi /süre
KCFT yüksekliği	AST.... / ALT....	AST.... / ALT....		
BFT bozukluğu	Na: K: C a: BUN: Cr: ü.asit:	Na: K: C a: BUN: Cr: ü.asit:		
GİS yakınmaları				
Ateş-döküntü				
Kulak çınlaması				
Serum hastalığı				
Kanama diatezi				
Lenfadenopati				
Kont. gelmeyenler				

TAKİP:

..... süre

Takiplerde ek sorun : var / yok

Var ise:

		Relaps/ süre/ Tedavi süresi	Rebound/ süre/ tedavi süresi	Rekürens/ süre/ Tedavi süresi
Kardit	Var/yok			
Artrit	Var/yok			
Kore	Var/yok			
Ateş	Var/yok			
Artralji	Var/yok			
Disritmi	Var/yok			
Taşikardi	Var/yok			
ESR artışı	Var/yok			
CRP artışı	Var/yok			
ASO artışı	Var/yok			
Boğaz kült. üreme	var / yok			
Atak sayısı				
Atak süre	Tanıdan sonra			
Cerrahi / Geçen süre				