

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Doç. Dr. Yıldız DALLAR

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ VE ROMATİZMAL KALP
HASTALIĞI TANISINDA ‘HIGH SENSITIVE C REAKTİF
PROTEİN’, TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ,
HOMOSİSTEİN, HAPTOGLOBİN VE KAN LİPİD PROFİLİNİN
ÖNEMİ**

Dr. Nergiz ÖNER

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2008

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Doç. Dr. Yıldız DALLAR

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ VE ROMATİZMAL KALP
HASTALIĞI TANISINDA ‘HIGH SENSITIVE C REAKTİF
PROTEİN’, TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ,
HOMOSİSTEİN, HAPTOGLOBİN VE KAN LİPİD PROFİLİNİN
ÖNEMİ**

Dr. Nergiz ÖNER

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Yıldız DALLAR**

ANKARA, 2008

TEŞEKKÜR

Bizlere hastanemizde huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ'e,

Uzmanlık eğitimim süresince sevgisini ve şefkatini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yetişmeme yardım eden, aynı zamanda tez danışmanım olan hocam Doç. Dr. Yıldız DALLAR'a,

Tezimin her aşamasında bana destek olan S.B. Yüksek İhtisas Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi şefi Prof. Dr. Ayşenur PAÇ ve Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ'a

Desteklerinden dolayı hastanemiz biyokimya bölümü uzmanları Dr. Mehmet ŞENEŞ ve Dr. Vildan FİDANCI'ya

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum çocuk kliniği şef yardımcıları Doç. Dr. F. İnci ARIKAN'a, Uzm. Dr. Ülkü TIRAŞ'a, Doç. Dr. İlknur BOSTANCI'ya, tezimdeki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. M. Ayşin TAŞAR'a, tüm uzmanlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve bu zamana kadar gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Sevgisi ile her zaman yanımda olan eşim Ertan ÖNER'e teşekkür ederim.

Dr. Nergiz ÖNER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	72
7. ÖZET.....	74
8. SUMMARY	75
9. KAYNAKLAR	76
10. EK	89

KISALTMALAR

ARA	:	Akut Romatizmal Ateş
RKH	:	Romatizmal Kalp Hastalığı
AHA	:	Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association)
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
GABHS	:	Grup A Beta Hemolitik Streptokok
MY	:	Mitral Yetmezlik
AY	:	Aort Yetmezliği
EKG	:	Elektro Kardiyo Grafi
EKO	:	Ekokardiyografi
AFR	:	Akut faz reaktanları
ASO	:	Anti Streptolizin O
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
TAK	:	Total Antioksidan Kapasitesi
Hs-CRP	:	High Sensitive C Reaktif Protein

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Modifiye Jones Kriterleri	9
Tablo 2.	Akut Romatizmal Ateş Tanısı	17
Tablo 3.	Akut Romatizmal Ateşte Antienflamatuar Tedavi.....	21
Tablo 4:	Enfektif Endokardit İçin Profilaksi Önerilen Durumlar	24
Tablo 5:	Enfektif Endokardit İçin Antibiyotik Profilaksisi.....	25
Tablo 6.	Apolipoprotein çeşitleri (91).....	31
Tablo 7.	ARA'li hastalarda kardiyak tutulumu göre cinsiyet dağılımı	44
Tablo 8.	Yaşa Göre Kardit Oranları	44
Tablo. 9.	hs-CRP değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.....	51
Tablo. 10.	TAK değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.....	52
Tablo. 11.	Homosistein değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.....	53
Tablo. 12.	Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, Kolesterol HDL oranı, HDL-LDL oranı değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.....	54
Tablo 13.	Apolipoprotein değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.....	55
Tablo 14.	Apo-b değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.....	56
Tablo 13.	Haptoglobulin değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı	56

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1.	ARA'li hastalarda cinsiyet dağılımı	43
Grafik 2.	ARA'li hastalarda yaşa göre kardit dağılımı	45
Grafik 3.	Vakaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı	46
Grafik 4.	Vakaların ateş şikayetlerine göre dağılımı	46
Grafik 5.	Vakaların artralji şikayetlerine göre dağılımı	47
Grafik 6.	Vakaların EKG'de PR uzaması bulgusu oranları.....	47
Grafik 7.	Vakaların major bulgularına göre dağılımı	48
Grafik 8.	Vakaların eklem tutulumlarına göre dağılımı	49
Grafik 9.	Vakaların AFR yüksekliğine göre dağılımı	49
Grafik 10.	Vakaların kardit görülme oranı ve kardit derecesine göre dağılımı.....	50
Grafik 11.	Vakaların EKO bulgularına göre dağılımı	51
Grafik 11.	Ortalama hs-CRP değerlerinin kardiyak tutulumuna göre dağılımı.....	52
Grafik 12.	Ortalama TAK değerlerinin kardiyak tutulumuna göre dağılımı	53
Grafik 13.	Tedavi dağılımı.....	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) ve onun klinik olarak önemli bir sekeli olan romatizmal kalp hastalığı (RKH), dünya nüfusunun üçte ikisini oluşturan endüstrileşmemiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve bu ülkelerde yılda 500 000 kadar yeni ARA olgusunun ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Potansiyel olarak önlenebilir bir hastalığın dünya çapında hala var olması ve yaşamın ilk 50 yılında kalp hastalığına bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırayı alması üzücüdür.

ARA halen ülkemiz için önemli bir sağlık problemi olarak ele alınmaktadır.

ARA oluşumunu ve insidansını etkileyen bazı faktörler bilinmektedir. Kalabalık ortam, yoksulluk, malnütrisyon, yaş, aile öyküsü, mevsim, sık geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu ve kişiye ait duyarlılık predispozan etkenlerdir. ARA'nın oluşumunda streptokok antijenlerine karşı artmış immün yanıtın rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda ARA'nın patogeneğinde konağa ait diğer faktörlerin yanısıra, hücrel immün yanıtta ki değişikliklerin ve serbest oksijen radikallerinin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Kardit hastaların %45-50'sinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen major bulgudur. Artrit ve kore tablosu ile başvuran hastalarda mutlaka sessiz kardit ekarte edilmelidir. Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler. Bu hastaların saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak gerekliliği kabul edilmiştir.

Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olması nedeni ile sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyrinin nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride romatizmal kapak hastası olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir.

Günümüzde steroid ve salisilat verilerek tedavi edilmeye çalışılmakla beraber, sekellerin en aza indirilmesi için yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

Son yıllarda RKH etyopatogenezinde ve seyrinde High Sensitive C Reaktif Protein (hs-CRP), haptoglobin, homosistein, serbest oksijen radikalleri ve vücuttaki oranlarının tespiti için kullanılan total antioksidan kapasitesi (TAK) düzeyleri ile ilgili çalışmalar artmıştır.

Lipidlerin ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları ile olan ilişkisi bilinmektedir. Son yıllarda apolipoproteinlerin ateroskleroz ve tromboz alanları arasında potansiyel bir köprü kurduğu ve lipid hastalıkları ile koroner arter hastalıkları (KAH) arasındaki anahtar bağlantıyı oluşturduğu düşünülmüş ve aterosklerotik ve trombotik hastalıklarla ilişkisi geniş olarak ele alınmaya başlanmıştır. Yine ARA'ya bağlı kardiyak hasarda lipidlerin rolü olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalar artmıştır.

Günümüzde ARA etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın kesin bir tanısının olmaması ve kardiyak tutulumla bağlı morbidite ve mortalitenin hala büyük bir sorun olması, tanı ve tedavide yeni yöntemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın amacı, bir akut faz reaktanı olan hs-CRP düzeyinin yanı sıra serum TAK, homosistein, haptoglobin, lipid ve apolipoprotein düzeylerinin ARA'ya bağlı kardiyak tutulum oluşumu ve tedavi yaklaşımını belirlemede ki önemini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Akut Romatizmal Ateş

Tanım

Akut romatizmal ateş (ARA) A grubu β - hemolitik streptokok (GABHS) tonsillofaranjitinin nonsüpüratif bir komplikasyonudur. Bu nedenle postenflamatuvar bir konnektif doku hastalığı olarak sınıflandırılır. ARA, A grubu β -hemolitik streptokok tonsillofaranjitini izleyen 1-5 (ortalama 3) haftalık bir asemptomatik latent dönemden sonra sıklıkla eklemleri ve kalbi, daha az sıklıkla merkezi sinir sistemi, deri ve deri altı dokuları tutan bir multisistem enflamatuvar reaksiyon olarak kendini gösterir (1). ARA, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık sorunudur ve kardiyak kökenli morbidite ve mortalite nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır.

Tarihçe

Eklem romatizması milattan önce 5. yüzyıldan beri bilinen bir hastalıktır. Hipokrat, 'Hastalıklar hakkında 4 kitap' eserinde akut romatizmal ateşi tanımlamıştır. 1686'da Sydenham tarafından kore tanımlanmış, daha sonraki yıllarda da bunun ARA ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Pitcairn 1778'de ARA' da kalp rahatsızlıklarının genel popülasyona göre daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Eritema marginatum ise ilk kez 1831'de Bright tarafından tanımlanmıştır. Romatizmal nodüller ilk kez 1812 yılında Wells tarafından tanımlanmış, 1881'de Barlow ve Wamer bu nodüllerle ARA arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Tüm bu belirtiler 1889 yılında ortaya atılmış ve 'Cheadle Cycle' başlığı altında toplanmıştır. Streptokokların ARA'nın nedeni olabileceği ilk kez 1930'larda Sick tarafından ileri sürülmüştür. Bu tarihlerde kalabalık ortamlarda yaşayan kişilerde boğaz enfeksiyonu yada kızıl sonrası birçok

vakada ARA geliştiği görülmüştür. 1950'lerden sonra yapılan çalışmalarda A grubu streptokokların neden olduğu tonsillofaranjit ile ARA arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konmuştur (2).

ARA tanısında kullanılan kriterler ilk kez 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından ortaya konulmuştur. Bu kriterler 1955 yılında değişikliğe uğramış. Son olarak 1992 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından ve 2002-2003 yıllarında DSÖ tarafından son şekli verilmiştir (3).

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Akut romatizmal ateş (ARA) ve buna bağlı gelişen kalp hastalıkları sanayileşmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık haline gelmiş olmakla birlikte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir (1, 4-7).

Dünyanın gelişmekte olan bazı bölgelerinde akut romatizmal ateşin yıllık insidansı 282/100.000 gibi yüksek bir rakamdır. Tüm dünyada romatizmal kalp hastalığı hala tüm yaşlarda, edinilmiş kalp hastalığının en sık sebebidir. Gelişmekte olan ülkelerde kardiyak nedenlerle hastaneye başvuruların yaklaşık %50'sinden sorumludur (5).

20. yüzyılın başlarında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akut romatizmal ateş yıllık 100-200/100.000 sıklıkta görülmekte olup çocuklar ve ergenler arasında en önde gelen ölüm sebeplerinden biriydi. Romatizmal kalp hastalığı ise 40 yaş altındaki erişkinlerde en sık kalp hastalığı sebebiydi.

1940'larda akut romatizmal ateşin yıllık insidansı 50/100.000'e düştü ve daha sonraki 4 dekada insidans hızla azaldı. 1980'lere geldiğinde ABD'nin bazı bölgelerinde insidans 0.5/100.000'e kadar düşmüştü. Akut romatizmal ateş insidansındaki bu hızlı düşüş diğer endüstrileşmiş ülkelerde de görüldü (5).

Salt Lake City bölgesinde 1985-1989 yılları arasında akut romatizmal ateş salgını görüldü ve bu dönemde 198 vaka bildirildi (5).

Diğer salgınlar ise Colombus, Pittsburg, Nashville ve Memphis, New York City, Kansas City, Dallas şehirlerinde ve San Diego Deniz Eğitim Merkezi ile Missouri'deki Ordu Eğitim Merkezi'nde görüldü (5).

Bu lokal salgınlar sırasında 1970 ve 1980'lerin başında sık olmayarak görülen bazı romatojenik serotiplerin (örneğin tip 1, 3, 5, 6 ve 18) dramatik olarak yeniden ortaya çıktığı görülmüştür. Romatojenik suşların bazı topluluklarda ortaya çıkması muhtemelen bu akut romatizmal ateş salgınlarında ki temel faktördür.

Dünya ölçeğinde düşünüldüğünde ARA hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bugün dünya üzerinde 15 600 000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300 000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233 000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir (7). Son yıllarda dünyanın geri kalmış bölgelerinde konu ile ilgili araştırma ve yayınlar artmaya başlamıştır (8-11).

Romatizmal ateşin en sık görüldüğü bölgeler Sahra çölünün güneyinde yer alan Afrika ülkeleri, Brezilya, Orta-Güney Asya'dır. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış toplulukları örneğin Avustralya'da Aborjinler ve Yeni Zelanda ve bazı Pasifik adalarında yaşayan yerli topluluklar hastalığın sık görüldüğü topluluklardır. Ülkemiz hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (1 000 000'de 25-100 arasında) Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır (1, 8).

Hastanemiz çocuk polikliniğinde Ocak 1993 – Ocak 1999 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada romatizmal ateş insidansı %0.032 bulunmuştur (12). Olguntürk ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı 4086 okul çocuğunu içeren çalışmada da romatizmal kalp hastalığı kümülatif prevalansının 1000'de 3.7 olduğu ve son yıllarda romatizmal kalp hastalığı prevalansının arttığı belirtilmiştir (13).

Akut romatizmal ateş kalbi, eklemleri, beyni, ciltaltı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar ancak kalıcı sekel sadece kalp tutulumuna bağlıdır. Bu durum 1884 yılında Laseque tarafından “akut romatizmal ateş eklemleri yalar, kalbi ısırır” sözleri ile ifade edilmiştir (4). Akut romatizmal ateş kardit, artrit, kore kliniği ile karşımıza

çıkabilir. Romatizmal kalp hastalığı denildiğinde ise mitral yetersizlik, aort yetersizliği, mitral stenozu şeklindeki kapak hastalıkları kastedilir (4).

Hastalığın en sık görülme yaşı 5-15 yaş arası olup 2- 65 yaş arasında ataklar bildirilmiştir (7,14-16). Beş yaş altındaki olgular toplam sayının % 3-5'ini oluşturmaktadır. Tami ve ark.'ları (14) beş yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nisbeten az olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Canter ve ark.'larının (15) serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir. Kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir. Herhangi bir toplumun % 3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir (7). En önemli risk etmeni yoksulluktur (7,10). Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir. Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında ARA daha çok görülür (1, 4). İkizlerde yapılan çalışmalarda, monozigot ikizlerde ARA oranı ve klinik bulguların benzerliği dizigot olanlara göre daha fazla birliktelik göstermektedir (17).

ARA'ya karşı ailevi yatkınlık olduğu öteden beri bilinmektedir. ARA'lı hastaların %99'da spesifik β -hücresi alloantijenleri saptanmıştır. Klas II HLA antijenleri ARA'lılarda sık bulunmuştur (HLA DR 1, 2, 3, 4, 7, 16, B1 16). ARA yalnızca insanlarda görüldüğünden hastalığın hayvan modeli yoktur. ARA, genetik olarak predispoze bireylerde GABHS enfeksiyonu ile başlayan anormal humoral ve hücrel immun cevap sonucudur (1).

Patogenez

Hastalığın etkeni A grubu beta-hemolitik streptokoklardır ancak streptokokların hangi mekanizmalarla hastalığa yol açtığı henüz aydınlatılamamıştır. Bunun en büyük nedeni hayvan deneylerinin yapılamamasıdır. Streptokoklar doğada yaygın olarak bulunan gram (+) mikroorganizmalardır. Sferik yada oval yapıda olup bazı streptokoklar normal insan florasında yer alır. Diğerleri ise insanlarda önemli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Lancefield tarafından duvar yapısında bulunan

glikoprotein yapısındaki grup karbohidratının antijenik özelliklerine göre A, B, C, D, G grupları tanımlanır. Kanlı agar besi yerine ekildiğinde hemoliz yapma özelliklerine göre alfa, beta, gamma olarak sınıflandırılır. A grubu streptokoklar aynı zamanda “streptokokus piyogenes” adını alır ve çocukluk çağındaki bakteriyel enfeksiyonların %90’ından sorumludur (4). 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. Bazı M tipleri akut poststreptokoksik glomerülonefrite yol açtiklarından nefritojenik (M tipleri 12, 49), bazıları da romatojenik (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır (18). Bakteri genomunda emm sekansının araştırılması ile de gruplandırma yapılabilir. Sınıf I streptokoklar serum opasite faktörü (SOF) negatif, boğaz enfeksiyonu yapan, romatizmaya yol açan grup, Sınıf II streptokoklar SOF (+), fibronektine bağlanan cilt enfeksiyonu ve akut glomerülonefrite neden olan gruptur. Ancak son yıllarda romatizma sıklığının yüksek olduğu Aborjin’lerde yapılan çalışmalarda streptokoklarla gelişen püyodermilerin yaygın olduğu, romatizmalı hastaların boğaz kültürlerinde de benzer mikroorganizmaların üretildiği bu nedenle püyodermilerin de patojenezde rol oynayabileceği en azından streptokoklar için bir kaynak oluşturalacakları öne sürülmektedir (7, 19).

Nefritojenik olarak tanımlanan suşlar daha az sayıda olmakla birlikte romatojenik suşlar daha çok sayıda ve çeşitlidir ve farklı coğrafi bölgelerde ve salgınlar sırasında farklı suşlar üretilebilmektedir. Bu nedenle ARA’nın mikroorganizmanın tipinden çok konağa ait etmenlerle geliştiği düşünülmektedir. Aynı aile bireyleri arasında ARA görülme sıklığının artmış olması da genetik etmenlerin varlığını desteklemektedir (6, 7). Romatizmalı hastalardaki doku antijenleri daha önce çalışılmış, farklı ülke ve toplumlarda farklı HLA grupları ile ilişki bildirilmiştir (20-22). Son yıllarda immünglobülin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1), Toll-like reseptör ve immünglobülin genlerinin polimorfizmi gibi etmenlerle birliktelikten söz edilmektedir (23-25). Üzerinde durulan önemli bir etmen B hücre alloantijenleridir. D8/17 alloantijeninin varlığı ile romatizma arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (26).

Hastalığın patojenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır ancak en çok üzerinde durulan varsayım çapraz tepki kuramıdır. Bazı streptokok antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik göstermesi sonucu hücresel ve hümorale immün sistemin uyarılması ile klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir (27,28). Romatizmal hastaların serumlarında artmış sitokin seviyeleri, nitrit ve adrenomedüllin düzeylerinde artış gösterilmiştir (29,30). Kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ve kompleman birikimi sözkonusudur (31). Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının hazırlayıcı etkisi öne sürülmektedir (7).

Zaman zaman virüslerin de patojenezde rol oynadığı öne sürülmüştür. Li ve ark.'ları (32) ameliyat edilen hastaların miyokard dokularında PCR ile Herpes simplex virüs DNA'sını elde etmişlerdir. Ancak bunun önemi bilinmemektedir.

Patoloji

Akut romatizmal ateşte bağ dokusunda başlıca iki lezyon oluşur. Erken dönemde gelişen lezyon eksudatif, dejeneratif ve enflamatuvardır, kollajen liflerde parçalanma ve ödem oluşur. T lenfositler, makrofajlar, B lenfositler ve mast hücreleri tutulmuştur. Erken dönem lezyonları ARA'nın geçici bulgularını oluşturur, iyileşme döneminde tümüyle kaybolur ve anti-enflamatuvar tedaviye iyi yanıt verir. Geç dönemde gelişen lezyon ise proliferatiftir ve "**Aschoff**" cisimcikleri (ortada damarsız fibrinoid bölge ve çevresinde rozet şeklinde polimorf nükleuslu ve bazofilik sitoplazmalı hücre infiltrasyonu) nden oluşur. Geç dönem lezyonları aylarca ya da yıllarca sürer. Özellikle kalpte sekel bırakır. ARA'da miyokard tutulumu ile Aschoff cisimcikleri, endokard tutulumu ile valvüler lezyonlar, perikard tutulumu ile serofibrinöz perikardit oluşur.

Aschoff nodülleri akut hastalık tablosu düzeldikten sonra da yıllarca miyokard dokusu içinde varlığını sürdürür (1,4).

Klinik Bulgular

Akut romatizmal ateşin tanısında saptanmış hiçbir spesifik klinik labaratuvar bulgu yoktur. ARA 'nın klinik bulguları beta hemolitik streptokoklara bağlı olarak geçirilen tonsillit ya da farenjiti takibeden bir sessiz (latent) dönem sonrası ortaya çıkar, bu süre 1-5 hafta arasında değişir. Bu süre sonrasında gezici poliartrit, kardit ya da kore bulguları ortaya çıkar. Gezici poliartrit, kardit, kore, eritema marjinalum ve ciltaltı nodülleri romatizmanın majör bulgularıdır (1-7,33,34). (Tablo 1).

Tablo 1. Modifiye Jones Kriterleri

Major kriterler	Minor kriterler	Geçirilmiş Streptokok enfeksiyonu kanıtı
Kardit	Artralji	Boğaz kültürü veya hızlı antijen testiyle Streptokok saptanması
Poliartrit	CRP veya Sedimantasyon yüksekliği	ASO titresinin artması
Korea	EKG'de PR aralığında uzama	
Eritema marginatum		
Subkutan nodüller		

Artrit: Akut romatizmal ateşin en sık görülen bulgusudur. Hastaların % 75-80'inde görülür. Tipik olarak diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Gövdenin el ve ayaktaki küçük eklemlerin ve kalçanın tutulumu nadirdir. Birden fazla eklem tutulumu vardır ve gezici özellik gösterir. Akut başlangıçlı bir artritir ve tutulan eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı, işlev kaybı gibi enflamasyon bulguları vardır. Eklem tutulumu birkaç haftadan (en uzun dört hafta) daha uzun sürmez ve kalıcı sekel bırakmaz. Salisilatlar ve benzeri anti-enflamatuvar ilaçlar başlandığında 24-48 saat içinde belirgin yanıt alınır. Akut romatizmal ateşin % 3,5-17 arasında tek eklem tutulumu ile de gidebileceği bildirilmektedir (35). Bazı hastalarda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği hatırlanmayabilir (36). Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıradışı olgular da bildirilmiştir (37). Böylesine farklı eklem bulgularının varlığında sıradışı artrit seyri ile romatizmal ateş'ten ayrılan poststreptokoksik reaktif artrit'in ayrı bir hastalık olarak kabul edilip edilmemesi

tartışmalıdır (7). Akut romatizmal ateşte sinovyal sıvıda genelde 10.000-100.000 beyaz küre/mm³ vardır ve çoğunluğu nötrofildir, protein yaklaşık 4 gr/dl 'dir, glukoz normaldir ve iyi bir mûsin pıhtı oluşturur. Sıklıkla artrit ARA 'nın en erken belirtisidir (5).

Kardit: Hastaların % 45-50'sinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen majör bulgudur. Kalbin tüm tabakalarını tutan bir pankardittir. Endokard, miyokard ve perikard tutulabilir ve içeriden dışarıya doğru bir tutulum söz konusudur. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmaz (38).

Aktif kardit tanısı koyabilmek için şu 4 bulgudan bir veya daha fazlası olmalıdır:

- 1) Daha önce mevcut olmayan belirgin bir üfürümün varlığı,
- 2) Kardiyomegali,
- 3) Konjestif kalp yetmezliği
- 4) Perikard efüzyonu ve/veya frotman.

Endokard tutulumu kapak yetersizlikleri ile kendini gösterir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken ilerleyen yıllarda fibrozis nedeni ile stenozlar ortaya çıkar. En sık tutulan kapak mitral kapaktır. Klinikte mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apikal pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak "leaflet"lerinin ödemli olmasına bağlı olarak duyulan diyastol ortası Carey-Coombs üfürümü duyulur. İkinci sıklıkta aort kapağı tutulur, aort kapağı erkeklerde kızlara oranla daha sık tutulur. Bu kapağın tutulumuna bağlı olarak da erken diyastolik dekresendo tarzındaki yetersizlik üfürümü ve Austin-Flint üfürümü duyulur. Triküspid ve pulmoner kapaklar daha nadir olarak etkilenirler (1, 4). Miyokardın tutulmasına bağlı olarak sinüs taşikardisi görülür. Ateşle orantısız, dinlenme sırasında taşikardi gözlenmesi miyokardit bulgusudur. Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetersizliği, ritm ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir. Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik işlevlerinin korunması ve kreatinin fosfokinaz ve MB fraksiyonu gibi enzimlerde ve troponin-T gibi proteinlerde artış olmaması nedeni ile bunun gerçek bir miyokardit

olmadığı öne sürülmüştür (38-40). Ancak biyopsi örneklerinde enflamasyon varlığının gösterilmiş olması ve bir çalışmada da QT dispersiyonunun arttığı gösterilmesi miyokard tutulumunun kanıtları olarak düşünülebilir (41). Diğer taraftan romatizmal miyokardit Dallas ölçütleri ile belirlenen ve viral miyokardit tanısında kullanılan özellikleri taşımaz, miyokard hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu söz konusu değildir (37, 39). Miyokardit ileti sistemini de tutabilir ve AV bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. Birinci derece AV blok klinik olarak kardit saptanmayan hastalarda minör ölçüt olarak kabul edilir, nadir de olsa 2., 3. derece geçici AV bloklar bildirilmiştir (42, 43).

Perikardın tutulmasına bağlı olarak da klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, sürtünme sesi duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır görünümü söz konusu olabilir. Perikard tutulumu da genellikle sekel bırakmaz ve tamponad ve konstriktif perikardite yol açmaz, ancak nadir olguda tamponad bildirilmiştir (44).

Kardit uzun süre sinsi bir seyir gösterebilir ve ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi kronik hastalık bulguları ile gidebilir. Hasta tanı aldığı anda genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumları ortaya çıkmıştır. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında artış, antistreptolizin-O (ASO) düzeyinde yükseklik gibi bulgular saptanmayabilir. Bu duruma “sinsi kardit” adı verilir ve tek başına ARA tanısı için yeterlidir (33, 45).

Artrit ve kore tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum da “sessiz kardit” olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir (46). Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler (47, 48). Bu hastaların saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak gerekliliği kabul edilmiştir (48-53). Vijayalaksmi ve ark.’ları (48) kore tanısı alan hastaların %75’inde ekokardiyografik olarak kardit ya da valvülit saptamışlardır. Aynı çalışmada artrit tanısı alan hastaların %47’ sinde kardit görüldüğü bildirilmiştir, bunların sadece

%17'si klinik bulgu veren kardit, diğeri sessiz kardittir. Ekokardiyografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının da ayırıldığını sağlamaktadır (48). Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğeri bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırıldığınıdır. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlenmiştir. Mitral kapakta yetersizlik akımının pansistolik olması, en az iki farklı kesitte yetersizliğin gözlenmesi, jet akımının 1,5 cm'den uzun olması, akım hızının 2,5 m/sn üzerinde ölçülmesi patolojik yetersizlik düşündürür (50). Aort kapağında fizyolojik yetersizlikten söz edilebilmesi için akımın holodiyastolik olmaması ve jet kalınlığının 1 mm den geniş olmaması gerekir (51). Ancak romatizmadaki yetersizliğin ilerleyici bir süreç olması nedeni ile bu ayırımın geçerliliği sorgulanabilir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olması nedeni ile sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyrinin nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride romatizmal kapak hastası olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir (46,47).

İlk romatizma atağı sırasında kardit bulgusu olan hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında da kardiyak tutulum nadir görülür. Ataklar en sık ilk beş yıl içinde ortaya çıkar. Erken lezyonlar kapak yetersizlikleri şeklinde iken uzun dönem izlem sonrasında fibrozisin eklenmesiyle kapak darlıkları, en sık olarak mitral darlık gelişir (1,4).

Kore (Sydenham koresi): ARA'nın geç ortaya çıkan bulgusudur. 3 yaş altında nadir olup, puberte çağında ve özellikle kızlarda sıktır (54) .

Bazal gangliyonların özellikle kaudat çekirdeğin tutulumu sonucu ortaya çıkar. Klinik bulgular ekstremitelerde istemsiz sıçrayıcı hareketler ile tanınır. İnce motor hareketlerde bozulma, düğme ilikleyememe, el yazısının bozulması, dilde istemsiz kas kasılmalarının bulunması, uygun olmayan duygulanım bozuklukları, ağlama ve gülme atakları görülebilir. Tek taraflı ya da iki taraflı olabilir. Hasta kas tonusunu sürdüremez, süt sağma belirtisi görülebilir, dilde kas kasılmaları dikkati çeker. Kendini sınırlayan bir durumdur, klinik bulgular 2-3 ay arasında düzelir.

Ancak iki yıl kadar uzayan olgular da bildirilmiştir (4,7,33,39). Çocuğun okula devamını etkileyebilir ve önemli işgücü kaybına neden olabilir. Kore'de sessiz sürecin uzun (6 ay-1 yıl) olması bu hastalarda diğer aktivasyon bulgularının saptanmamasına neden olabilir, ASO düzeyi yüksek bulunmayabilir, eritrosit çökme hızında artış, CRP pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle kore tek başına tanı koyduran bir majör bulgudur (33).

Kore kalıcı sekel bırakmaz ancak sessiz kardit olgularının fazla olması nedeniyle ileri dönemde romatizmal kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilir (7,48). Streptokok enfeksiyonları sonrası gelişen tikler ve benzeri belirtilerle seyreden çocukluk dönemi otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluklar (PANDAS) ile ARA ilişkisi araştırılmış, bu hastalarda kapak yetersizliğine rastlanmamıştır (55).

Koreli hastalarda nörolojik sekel çok nadir olup çoğunlukla psikonörotiktir. ARA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada EEG'de %81 oranında romatizmal ensefalopati gösterilmiştir (56). Ertuğrul ve arkadaşlarının çalışmasında koreli olgularda %29, karditli olgularda ise %94 oranında EEG değişiklikleri tespit edilmiştir (57). Saf koreli hastaların %21'inde romatizmal kapak hastalığı geliştiği bildirilmiştir ve saf koreli hastaların %25'inde 20 yıl sonra mitral stenoz geliştiği gösterilmiştir (58).

Diğer taraftan Sydenham koresi geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluklara daha sık rastlanmaktadır (59).

Eritema Marjinatum: Akut romatizmal ateş seyri sırasında ortaya çıkan gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşmiş büyük maküler lezyonlardır. Hastaların %5'inde görülür. Karditli hastalarda daha sık ortaya çıkar. Kaşıntısız, kenarları dantel ya da harita şeklinde girintili çıkıntılı, koyu pembe renkte, ortası soluk, basmakla solmayan cilt döküntüleridir. Isı ve basınç uygulaması ile yeni lezyonlar ortaya çıkabilir (4,33).

Deriyaltı nodülleri: Hastaların %5 kadarında görülür. Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, vertebraların spinoz çıkıntılarının üzerinde, oksiputta bulunabilen

sert, ağrısız, mobil, yaklaşık 1 cm çapında nodüllerdir. Histolojik görünümüleri Aschoff nodülleri ile benzerlik gösterir (4, 33).

Hem eritema marjınatum, hem de ciltaltı nodülleri majör bulgular olmakla birlikte diğer majör ölçütlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başlarına tanı koydurmazlar (33).

Diğer klinik bulgular: Akut romatizmal ateş seyri sırasında tanı ölçütü olarak kabul edilmese de burun kanaması, şiddetli karın ağrısı ve romatizmal pnömoni adı verilen akciğer bulguları saptanabilir (4). Akut romatizmal ateş bu tipik klinik bulguların dışında da birçok farklı tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Koroner arter tutulumu (60,61), kalp tamponadına yol açan perikardit (44), ileri AV bloklar ve buna bağlı senkop (42,43), akut apandisit birlikteliği (43), akut glomerülonefrit ve ARA (62), Henoch Schoenlein ve ARA'nın birlikte görülmesi (63), tek taraflı akciğer ödemi (64) ile giden olgular bildirilmiştir.

Minör bulgular

Klinik bulgular

Ateş: Ateşin 38 derece ve üzerinde ölçülmesi minör bulgu olarak kabul edilir, bazı yazarlar romatizma sıklığının fazla olduğu bölgelerde ateş öyküsünün de minör ölçüt olarak kabul edilebileceğini öne sürmektedir.

Artralji: ARA'nın önemli bulgularından biridir. Jones ölçütlerinin ilk tanımlanması sırasında majör bir bulgu olarak önerilmiştir (7). Daha sonraki değişikliklerle minör ölçüt olarak kabul edilmiştir (33,34). Ancak hastalığın sık görüldüğü bölgelerde kliniği romatizma ile uyumlu hastalarda ekokardiyografik değerlendirme yapılarak kapak yetersizlikleri aranmalıdır. Artriti olan hastalarda artralji ek ölçüt olarak kabul edilmez.

Laboratuvar bulguları

ARA'da tanı koydurucu bir laboratuvar testi mevcut değildir. ARA tanısında:

- (1) Akut faz reaktanlarında yükselmeyi,
- (2) EKG'de PR aralığının uzaması,
- (3) Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu,
- (4) Tele'de kardiyomegaliyi ve
- (5) Ekokardiyografi de kapak tutulumu kullanılabilir (5).

Akut Faz Reaktanlarında Yükselme: Bu amaçla eritrosit sedimentasyon hızı(ESR), C-reaktif protein (CRP), beyaz küre sayısı gibi parametreler kullanılır. ESR değeri genelde çocukta 10-20 mm/saat arasında değişirken ARA'da bu değer artar. Steroidler ve salisilatlarla bağlı olarak ESR düşer. Antiinflamatuvar tedavi erken kesilirse tekrar artar. Nadir olarak ESR 6 aydan fazla yüksek kalabilir. Eritrosit çökme hızının 60/mm/sa üzerinde olması minör ölçüt olarak kabul edilir. Eritrosit çökme hızı kalp yetersizliği ve anemiden etkilenebilir.

Diğer akut faz yanıtı karaciğerde sentez edilen C-reaktif proteindir ve kalp yetersizliği ve anemiden etkilenmez (4,7,33).

CRP Yüksekliği, tedavi ile ESR'den daha erken normale döner ve tedavi kesilmesi ile yükselme olmaz.

PR Uzaması: Karditi bulunmayanlarda da bulunabilir. Yaşa ve kalp hızına göre değişse de 0.20 saniyeden uzun olması anlamlıdır (65). PR uzaması karditli hastalarda akut dönemde %40-50 oranında görülür. EKG'de ayrıca atrioventriküler bloklar, miyokard ve perikart tutulumuna bağlı olarak ST-T değişiklikleri olabilir.

Geçirilmiş Streptokoksik Enfeksiyon Bulguları: Alınan boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokların üretilmesi ve antistreptokokkal antikor pozitifliği Jones ölçütlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul etmektedir (7). Antistreptokokkal antikorlar içinde en yaygın olarak

kullanılanı ASO'dur. Hastaların % 85'inde pozitif olarak bulunur. Negatif bulunması durumunda klinik bulgular ARA düşündürüyorsa diğer antikorlar (anti DNAz, anti NADaz, antihyalüronidaz vs.) bakılabilir. Akut romatizmal ateşli hastalarda üç farklı antikordan birinin pozitif bulunma olasılığı %95'dir (4). ASO titresi streptokokkal boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda tepe noktasına ulaşır ve 6 ay- 1 yıl kadar yüksek kalabilir. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir (66). Sadece ASO titresinin pozitif bulunması klinik bulguların yokluğunda romatizma lehine değerlendirilmemelidir.

Telekardiyografi Bulguları: Tele'de kardiyomegali olması karditi düşündürmelidir, ayrıca perikardit varlığında çadır kalp bulunur (5).

Ekokardiyografi Bulguları: Karditin tanı ve takibinde önemlidir. Kapak tutulumunu, perikardiyal efüzyonu ve bakteriyel endokarditi gösterir (5).

Tanı

Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmaması nedeni ile ARA tanısı bir sorun olmaya devam etmektedir. T. Duckett Jones 1944 yılında romatizma için majör ve minör ölçütler önermiştir. Bu ölçütler birkaç kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Son olarak 1992 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından ve 2002-2003 yıllarında DSÖ tarafından son şekli verilmiştir (7,33,34) (Tablo 2). Jones ölçütleri ve DSÖ ölçütleri arasında ilk atak sırasında fark yoktur, ancak tekrarlayan ataklar sırasında Jones ölçütleri 1 majör ölçüte gerek duyarken DSÖ ölçütlerine göre minör ölçütlerle de tanı konulabilir. Diğer bir farklılık ise DSÖ ölçütlerinin laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok kanıtı olarak kabul etmesidir (7,33). 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 (67). Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (68).

Tablo 2. Akut Romatizmal Ateş Tanısı

- Majör Bulgular: Kardit
- Kore
- Artrit
- Eritema Marjinalum
- Cilt altı nodülleri
- Minör Bulgular: Ateş
- Artralji
- Akut faz belirteçlerinde artma (ESR, CRP)
- EKG'de PR aralığında uzama
- Streptokok enfeksiyonu kanıtı:
- Boğaz kültürü pozitifliği/hızlı antijen testi pozitifliği
- Artmış/yükselen antistreptokok antikor titresi
- Değiştirilmiş Jones ölçütleri (1992):
- İlk atak: 2 majör ya da 1majör+2 minör bulgu ile birlikte streptokok kanıtının varlığı yüksek olasılıktır.
- Kore ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz
- Tekrarlayan atak: 1 majör veya birkaç minör ölçütle birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı bulunmalı.
- DSÖ ölçütleri (2002-2003):
- Kore ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz ilk atak: Jones ölçütlerindeki gibidir.
- Tekrarlayan ataklar: Hasta daha önce romatizmal kalp hastalığı tanısı almamışsa ilk atak olarak kabul edilir.
- Tanı almış romatizmal kalp hastalığı varsa 2 minör ölçüt ile birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekir.
- Geçirilmiş kızıl hastalığı öyküsü streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir.

Ayırıcı Tanı

ARA birden fazla organ veya dokuyu tutabildiğinden birçok hastalıkla karışabilir. Artritli vakalar en sık juvenil romatoid artrit, SLE, poststreptokoksik reaktif artrit, Henoch-Schönlein vaskülit ile karışır.

Poststreptokoksik reaktif artrit; GABHS enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan, Jones kriterlerine tamamen uymayan hastalarda gezici olmayan bir artrittir. Aspirin ve diğer nonsteroidal ilaçlara cevapsızlık, vaskülit ve glomerülonefrit görülür, bunlar da uzun süreli antibiyotik tedavisine gerek yoktur (5).

Juvenil Romatoid Artrit: Sistemik JRA'da ateş yüksek olup, uzun sürer. Döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi sistemik bulgular olur. Burada görülen artritte deformasyon olur. Akut dönemde aspirine yanıt kötüdür. RF ve ANA pozitifliği olabilir (5).

Septik Artrit; daha çok monoartikülerdir, toksik belirtiler mevcuttur. Eklem sıvısında patojen ajan ve bol lökosit bulunur (5).

Ailevi Akdeniz Ateşi (poliserozitis rekürrens); artralji, ateş, karın ağrısı, epanşmanlı perikardit, sedimentasyonun yükselmesi ve lökositoz gibi bulgular yüzünden ayırıcı tanıda karışıklık yaratabilirse de, hastalığın sadece 2-3 gün sürmesi ve belirli aralıklarla tekrarlaması bakımından kolaylıkla ARA 'dan ayrılır (5).

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 ayırılır (5).

Sistemik Lupus Eritematozis

Endokardit, miyokardit, perikardit, arterit, ekzantem ve artrit olması bakımından benzeyebilir de, daha ziyade 15-40 yaşlarında kızlarda rastlanması ve bilhassa

böbrek bozukluğu, antinökleer antikorlar ve LE hücrelerinin bulunması ile ayırtd edilir (5).

Henoch-Schönlein Vaskülit; Eklem ağrısı, karın ağrısı ve ateş gibi belirtilerle ARA' yı taklit edebilir. Fakat peteşi ve purpurik lezyanların simetrik olarak ekstremiteelerde görülmesi, renal bozukluğun olabilmesi (proteinüri pozitifliği) ve karditin bulunmaması ile ayırtd edilir (5).

Akut lökozlar; Bazen ekstremite ağrıları, artrit ve artralji ile başlayabilir. Sedimentasyonun yükselmesi karışıklık yaratabilirse de anemi, hepatosplenomegali ve lökositlerdeki tipik değışikliklerle kolayca ayırt edilir (5) .

ARA'nın Rekürrensi

Epidemik streptokokal farenjiti takiben genel popülasyonda ARA'nın ilk atak oranı %3' dür. Önceden romatizmal ateş öyküsü olan hastalarda sekonder atak oranı %65' e kadar yükselir. Romatizmal atak geçirme oranı, son ataktan 10 yıl veya daha fazla bir süre sonra %48' lere kadar azalır. Sekonder enfeksiyonu takiben romatizmal atak ve valvüler kalp hastalığı olasılığı artar. Romatizmal kalp hastalığı olan bir kişide sebebi bilinmeyen ateş varsa, ayrıca streptokok enfeksiyonu mevcut ise hastalığın rekürrensinden şüphelenilmelidir (69).

Komplikasyonlar

Ağır olgularda KKY gelişebilir. Diğer komplikasyonları, aritmiler, effüzyonlu perikardit, romatizmal pnömoni, pulmoner emboli, enfarktüs, erken veya geç valvüler hasarın gelişmesidir. Romatizmal valvüler kalp hastalığı gelişimi ARA 'nın major komplikasyonudur. Diğer bulguların hiçbiri kronik hastalıkla sonuçlanmaz (5).

Tedavi

ARA' nın 3 klinik bulgusu akut olarak tedavi edilmelidir: artrit, kardit ve kore. Eritema marginatum ve subkütan nodüllerin spesifik tedavisi yoktur. ARA'nın tedavisi 3 bölümde incelenebilir:

- 1) Hastalığa yol açan GAS enfeksiyonlarının tedavi edilmesi,
- 2) Antienflamatuar tedavi ve
- 3) Destekleyici tedaviler (KKY tedavisi gibi).

Antibiyotik tedavisi

ARA tanısı konduğunda, GABHS saptansın veya saptanmasın, tüm hastalarda antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Tespit edilmiş A grubu streptokok enfeksiyonlarında en iyi tedavi ajanı penisilindir. Tek doz intramüsküler benzatin penisilin yapılabilir; enjeksiyonu ağrılı olduğundan, 10 güne tamamlanmak şartıyla oral penisilin V verilebilir. Oral alamayan ya da tedavi rejimine uyum göstereceği şüpheli olan hastalarda ise prokain penisilin kullanılabilir. Penisilin allerjisi olanlara 10 gün süreyle eritromisin verilir (1, 4).

Antienflamatuar tedavi:

ARA'da en sık kullanılan antienflamatuar ilaçlar salisilatlar ve kortikosteroidlerdir. Salisilatlar artritli olgularda hızlı ve dramatik bir rahatlama sağlar. Ancak, kesin tanı öncesi salisilatların erken kullanılması, gezici poliartrit gelişimini önleyerek tanı karışıklığına yol açabildiğinden, ARA tanısı kesinleşmeden herhangi bir antienflamatuar ajan verilmemelidir. Artrit nedeniyle çok ağrısı olan hastalara parasetamol gibi ilaçlar verilebilir. Çünkü bu ilaçlar hastalığın ilerlemesini ve tanının geciktirilmesine neden olmaz (5). Salisilatlar, kan seviyesi 15-30 mg/ dL olacak şekilde ayarlanmalıdır, doz arttıkça salisilatların kulak çınlaması, hepatotoksisite, bulantı, kusma gibi yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Toksisite olasılığına karşı kan

salisilat seviyesi ve karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir. Çocuklarda bu seviyeyi sağlamak için gerekli doz genellikle 75-100 mg/kg/gündür. İlaç dört eşit dozda verilmelidir. Kardiyomegalisi veya kalp yetmezliği olmayan karditli olgularda salisilatlar tek başına kullanılır. Kardiyomegali veya KKY varsa ilk olarak kortikosteroidler (prednizolon) 2 mg/kg/ gün, dört dozda ve genellikle 2 hafta süreyle verilir. 2. haftanın sonunda steroid dozu azalattılırken rebound fenomenini önlemek için salisilat eklenir. Salisilat veya kortikosteroid kullanımının RKH gelişmesini önleyici bir etkisi olduğuna ilişkin kanıt yoktur ancak steroidler hastalığı daha çabuk kontrol altına alır (5).

Tablo 3. Akut Romatizmal Ateşte Antienflamatuar Tedavi

Artrit	Salisilat 50-75 mg/kg/gün 2 hafta verilir. 2-3 haftada azaltılır (Artrit cevap vermezse 100 mg/kg çıkılabilir)
Kardiyomegalisiz <u>kardit</u>	Salisilat 90-100 mg/gün 4-8 hafta verilir. 4-6 haftada kesilir.
Kardiyomegalili kardit veya <u>KKY</u>	Prednizolon 2 mg/kg/gün 2 hafta verilir. 2-3 haftada kesilir. Salisilat Steroid kesilmeden 1 hafta önce 90-100 mg/kg/gün başlanır ve 4-8 hafta süreyle verilir.

KKY bulguları olmayan hafif karditli olgularda salisilat kullanılır. Bununla birlikte KKY olan ve karditi önemli diğer bulguları olan hastalarda kortikosteroid kullanımı gerekir. Salisilat yada kortikosteroid kullanımı RKH'nin bulgularının ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (5). Eskiden yatak istirahati karditli ve artriti olan hastalarda özellikle önerilirdi, yatak istirahati karditli ve kalp yetmezlikli hastaların tedavisi için gereklidir, ancak uzun süreli yatak istirahatine gerek yoktur. Sedimantasyon düzeyi normale dönene ve KKY kontrolü sağlanana kadar yatak istirahati tercih edilmelidir (5).

Kore tedavisi: Kore gelişen vakalarda tedavinin temelini yatak istirahati ve sedasyon oluşturur. Semptomları şiddetli olan hastalarda koreik hareketlerin kontrolünde fenobarbital, klorpromazin, haloperidol ve karbamazepin gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Artrit yada kardit yoksa antienflamatuar tedaviye gerek yoktur, ancak ağır vakalarda steroid denenebilir (5).

Kronik RKH'da hemodinamik bozukluğu gidermek için cerrahi girişim yapılabilir. Komissürotomi ve kapak replasmanı çocuklarda başarılı sonuçlar vermektedir (5).

Profilaksi

Primordiyal koruma: Toplumdaki risk etmenlerinin ortadan kaldırılmasını içerir. Toplumun sosyoekonomik düzeyinin yükseltilmesi, kalabalık yaşam koşullarının düzeltilmesi, iyi beslenme, sağlık hizmetinin kolay ulaşılabilir olması, boğaz enfeksiyonlarının romatizmaya neden olabileceği konusunda halkın eğitilmesi gibi önlemler romatizma sıklığını ve romatizmaya bağlı kalıcı sekelleri azaltacaktır (5) .

Birincil koruma: Beta hemolitik streptokoklarla oluşan boğaz enfeksiyonlarının antibiyotiklerle erken ve uygun tedavisini içerir. İlk dokuz günde verilen antibiyotiğin romatizmayı önlediği düşünülmektedir. Ancak antibiyotik aldığı halde romatizma geliştiren hastalar da mevcuttur. Daha önemlisi romatizmalı hastaların önemli bir kısmı (2/3) tonsillit geçirdiğini hatırlamamaktadır. Tonsillofarenjitler viral etkenlerle de meydana gelebilmektedir ve streptokok tonsilliti ile viral tonsilliti ayırmakta kullanılan ölçütler yeterince ayırmedici değildir (70,71). Tüm tonsillit geçiren çocuklar tedavi edildiğinde, tonsillitlerin % 3-20'si streptokoklarla oluştuğu gözlenmekte ve streptokok tonsilliti geçirenlerin % 0,3'ünde romatizma gelişmektedir. Bu nedenle hızlı streptokok antijen tarama testleri ve boğaz kültürünün kullanılması ve pozitif olanların tedavisi daha mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Profilaksi için Benzatin Penisilin, oral Penisilinler, birinci kuşak Sefalosporinler ve Eritromisin kullanılabilir (4) .

Daha etkili bir yöntem streptokoklara karşı geliştirilebilecek bir aşının kullanılmasıdır. Farelerde burun içi streptokok yüzey protein C5a peptidazı verilmesi ile GAS kolonizasyonunun önlendiği gösterilmiştir, ancak süregelen çalışmalar halen ticari olarak kullanılabilir bir aşığı ortaya çıkarmamıştır (62).

İkincil Koruma: Akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastaların seyrini etkileyen ve bu etkisi kanıtlanmış olan en önemli ve tek girişimdir. Profilaksinin en etkin yolu üç haftada bir kas içi yapılan Benzatin Penisilin enjeksiyonlarıdır. 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. Penisilin alerjisi olan ya da kas içi tedavi alamayan hastalarda Eritromisin kullanılabilir . Ancak ağızdan korumanın etkinliği düşük ve uyumu güçtür bu nedenle Penisilin enjeksiyonlarının kesilmemesi için çaba sarf edilmelidir. Koruma için uyum hastanın ve sağlık çalışanının bu konudaki istekliliği ve aralarındaki iletişim, hastanın kendisi ile ilgilenildiği ve “holistik” bir bakım sağlandığına olan inancı ile doğrudan ilişkilidir. Hastalık mekanizmalarının bilinmesi, ağırlı enjeksiyonlar, hastanın sorumluluk almasının ise uyumu etkilemediği gösterilmiştir. Yine de ağrıyı azaltmaya yönelik, ince iğne kullanılması, yavaş enjeksiyon, enjeksiyon yerini ovma, ilacı ısıtma, prokain ile birlikte verilmesi gibi yöntemler kullanılabilir . Başlanan koruma tedavileri kanıta dayalı olmaksızın kesilmemelidir (73).

Romatizmal kapak hastası olup penisilin koruma tedavisi almakta olan hastalar ayrıca enfektif endokardit koruma tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu hastalarda penisilin tedavisi enfektif endokardite koruyucu değildir. Gerekli işlemlerde enfektif endokardite karşı uygun antibiyotik ile proflaksi yapılmalıdır. Hastanın ameliyat geçirmesi ve kapak değişimi yapılması durumunda da koruma kesilmemelidir, bu durumda da hastalar atak geçirebilir (Tablo 4-5) (1,4,5).

Tablo 4: Enfektif Endokardit İçin Profilaksi Önerilen Durumlar

Dental girişimler

- Diş çekimleri
- Cerrahi periodontal prosedürler
- Dental implant yerleştirilmesi ve kaybedilen dişlerin re-implantasyonu
- Endodontik enstrümantasyon
- Antibiyotik lif veya şeritlerin subgingival yerleştirilmesi
- Ortodontik şeritlerin yerleştirilmesi
- İntraligamenter lokal anestezi enjeksiyonları
- Kanamanın eşlik edebileceğinin düşünüldüğü diş ve implantların profilaktik temizleme işlemleri

Respiratuvar yol

- Tonsillektomi, adenoidektomi veya her ikisi birden
- Respiratuvar mukozayı içeren cerrahi operasyonlar
- Rijid bronkoskopi ile yapılan bronkoskopi

Gastrointestinal yol

- Özefageal varisler için skleroterapi
- Özefageal striktür dilatasyonu
- Biliyer obstrüksiyonla birlikte endoskopik retrograd kolanjiyografi
- Biliyer cerrahi
- İntestinal mukozayı içeren cerrahi operasyonlar

Genitoüriner yol

- Sistoskopi

Tablo 5: Enfektif Endokardit İçin Antibiyotik Profilaksisi

DENTAL GİRİŞİMLER VE ÜST SOLUNUM YOLU CERRAHİSİ	
Oral amoksisilin	Çocuk : Girişimden 1 saat önce 50 mg/kg Erişkin : Girişimden 1 saat önce 2 g Oral alamıyorsa: girişimden 30 dk. Önce 50 mg/kg İV
Penisilin allerjisi olanlarda	
Klindamisin	Çocuk : Girişimden 1 saat önce 20 mg/kg Erişkin : Girişimden 1 saat önce 600 mg oral Oral alamıyorsa: girişimden 30 dk. Önce 20 mg/kg veya 600 mg İV
Sefalexin veya	Çocuk : Girişimden 1 saat önce 50 mg/kg
Sefadroksil	Erişkin : Girişimden 1 saat önce 2 gr oral
Azitromisin veya	Çocuk : Girişimden 1 saat önce 15 mg/kg
Klaritromisin	Erişkin : Girişimden 1 saat önce 500 mgr oral
GASTROİNTESTİNAL VE ÜROGENİTAL SİSTEM CERRAHİSİ VEYA İNSTRUMENTASYONU YÜKSEK RİSKLİ HASTALAR	
Ampisilin+gentamisin	Çocuk : Girişimden 30 dk. önce ve 6 h. sonra ampisilin 50 mg/kg + gentamisin 1.5 mg/kg (IM/IV) Erişkin : Girişimden 30 dk. önce ve 6 h. sonra ampisilin 2 gr + gentamisin 1.5 mg/kg;
Penisilin allerjisi varsa:	
Vankomisin +	Çocuk : 20 mg/kg, girişimden 30 dk önce bitecek şekilde
Gentamisin	1-2 saatlik infüzyon halinde (İV) Erişkin : 1 gr, girişimden 30 dk. önce bitecek şekilde 1 saatlik infüzyon halinde (İV) + girişimden 30 dk. önce gentamisin 1.5 mg/kg (IM/IV)
Not: Gentamisin bir seferde en fazla 120 mg verilebilir.	

Seyir

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 (74-76). Meira ve ark.'ları (74) 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 (75). 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 gözlenebilir, hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Kapak değişimine giden hastalarda da ciddi hastalanma riski söz konusudur ve antikoagülasyon sorunları, aritmiler, tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelikle ilgili sorunlar ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların düzenli ikincil koruma alması hayati önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; akut romatizmal ateş çeşitli kılıklarda karşımıza çıkabilen, öldüren, ya da sakat bırakabilen bir hastalıktır. Hastalık patojenezi ile ilgili hala birçok bilinmeyen mevcuttur, tanı için özgün bir laboratuvar yöntemi yoktur, klinik bulguların değerlendirilmesi önem taşımaktadır ve elimizdeki en önemli silah hala ikincil korumadır (76).

Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein

CRP pentraxin ailesinin bir üyesi olup 5 adet 23 kd birimin birleşiminden meydana gelmiş olan esas olarak karaciğerde üretilen bir akut faz reaktandır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Sentez hızında enflamatuvar prosesde yer alan sitokinler başlıca rolü alırlar. Biyolojik yarı ömrü ortalama 13-16 saat olup bir akut faz reaktanı olarak enflamasyonun başlamasını takiben 24 saat içinde salgılanır (77).

Çok hızlı salgılanıp yine hızlı bir şekilde yıkıldığı için enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda hastalığın aktivitesini saptamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. CRP düzeylerinin belirgin derecede yükseldiği (genellikle >10 mg/L yüksek ve hatta 100-500 mg/L'ye kadar ulaşabilen değerler) bu akut durumlarda CRP düzeyleri standart testlerle ölçülür (77).

Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik enflamatuvar prosesin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogenezinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir. Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki enflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlılıkları CRP ya da high sensitive CRP (hs-CRP) testleri denilmektedir. Genellikle ELISA metodu gibi daha komplike ölçüm metodlarını kullanan bu testlerle 5 mg/L'den daha düşük CRP düzeyleri kalitatif değil kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Bu testlere göre normal sağlıklı bir insanda CRP düzeyi <5mcg/ml olarak bildirilmektedir. CRP'nin yükselmesi enflamasyon kaynağının yerini göstermez. Standart bir referans aralığı olmadığı için incelenen hasta grubunun özellikleri de göz önünde bulundurulur. Yine de yapılan çalışmalar ışığında hs-CRP düzeyleri genelleştirilerek Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından kardiyak riski belirlemek amacıyla sınıflandırılmıştır. Buna göre;

- 1mg/L'den düşük CRP düşük kardiyak riski;
- 1-3 mg/L arasındaki değerler orta düzeyde kardiyak riski,
- 3 mg/L'den daha yüksek seviyeler ise yüksek kardiyak riski göstermektedir. Önemli olan konu ise CRP gibi spesifik olmayan ve ölçülmesi kolay bir belirtecin değişik kardiyovasküler hastalıklarda önemli ve bağımsız bir rol aldığıdır. İlerleyen yıllarda bu alanda yeni bilgilerin ortaya çıkması da çok muhtemel gözükmektedir (78).

Hs-CRP ile ilgili çalışmalar primer olarak vasküler hastalıklarla yapılmış olup romatizmal kalp hastalıklarında yapılmış olan çalışmalar az sayıdadır. Özellikle akut dönem kapak yetmezliği ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. İlk çalışma Galante ve ark. tarafından dejeneratif ciddi operasyon bekleyen aort darlıklı hastalarda yapılmış ve hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. CRP düzeyi ile aortik kapak alanı, aortik jet velosite ve kalsifikasyon derecesi arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır(79), daha sonra yapılan çalışmalarda da bu bulgular doğrulanmıştır(80-81). Aort darlığında esas önemli karakteristik yapı kapağın kalsifikasyonudur. Warriier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada in vitro aşırı artmış hs-CRP düzeylerinde aortik duvarda artmış kalsifikasyon saptanmıştır. Bu bulgu aortik kapak kalsifikasyonunda hsCRP'nin etkili olduğunu düşündürmüştür (82). Renal yetmezlikteki hastalarda da kapaktaki kalsifikasyon derecesi artmış inflamasyon ile uyumludur (83). Üstelik kronik hemodializ hastalarında enfeksiyöz veya enflamatuvar bir durum olmadan artmış kalsiyum fosfat düzeylerinin yüksek hs-CRP ile ilişkili olduğunu bununda kapak kalsifikasyonu ile uyumlu olduğu saptanmıştır (84, 85). Hastalığın hızlı progresyonunda da hs-CRP'nin önemli olduğu gösterilmiştir (86). Mitral darlığında hs-CRP'nin rolünü araştıran çalışmalar daha az sayıdadır. Ancak bu çalışmalarda da hs-CRP düzeyinin devam eden kronik bir inflamasyonu gösterecek tarzda yüksek olduğu saptanmıştır (78).

Total Antioksidan Kapasitesi

Serbest radikaller paylaşılmamış elektron içeren atom ya da moleküllerdir. Yaşam süreleri çok kısa olmasına rağmen hücrelerdeki protein, lipid ve nükleik asitler gibi hücre için önemli makromoleküllerle etkileşirler. Bu nedenle hücrelerin yapı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere yol açarlar.

İnsan vücudunda açığa çıkan serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunmak için antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir. Antioksidanlar, okside olabilen substratların oksidasyonlarını önleyen veya geciktiren moleküller olarak tanımlanırlar. Bu savunma sisteninde süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon

peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimlerin yanında albumin, vitamin C, vitamin E, ürik asit ve glutatyon (GSH) gibi enzim olmayan moleküllerde bulunmaktadır.

Plazmadaki antioksidanlar iki gruba ayrılır. Birinci grubu plazmanın sıvı fazında bulunan suda çözünen antioksidanlar ikincisini plazma lipoproteinlerinde yer alan yağda çözünen antioksidanlar oluşturur. Ayrıca plazmada serüloplazmin ve transferrin gibi metal taşıyıcısı önleyici antioksidanlar ve SOD, katalaz, GSH-Px gibi enzimler de antioksidan etki gösterir (87).

Bu antioksidanlar vücutta savunmaya birlikte katılarak organizmayı oksidatif stresten korurlar. Bu nedenle, son zamanlarda yapılan çalışmalar tek tek antioksidanlardan çok, antioksidan savunmayı kümülatif olarak gösteren total antioksidan aktivitesi ölçümü üzerinde yoğunlaşmıştır.

Sağlıklı bireylerde, oluşan serbest radikallerle antioksidan savunma sistemi hemen hemen dengededir. Bu dengenin serbest radikallerin artması yada antioksidanların azalması sonucu bozulması, oksidatif stresin açığa çıkmasına yol açar. Oksidatif stresin çeşitli hastalıkların patogeneğinde ve ilerlemesinde rolü olduğuna dair görüşler ve bilimsel çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (88).

ARA'lı hastalarda serbest oksijen radikallerinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (88). Bu da TAK düzeyinde ki düşüklüğü açıklamaktadır.

Kurban ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akut romatizmal ateş tanısı alan vakalarda tedavi öncesi total antioksidan kapasitesi değerlerinin düşük olduğunu ve tedavi sırasında progresif olarak yükseldiğini göstermiştir (89).

Lipidler ve lipoproteinler:

Lipid Türleri, Yapı ve Fonksiyonları: Lipidler hidrofob özelliğe sahip oldukları için suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Hücrelerin bütünlüğünü koruyan ve sitoplazmanın özgül organeller halinde bölümlere

ayrılabilmesini sağlayan hücre zarında bulunurlar. Ayrıca besin deposu ana formu (trigliseridler), adrenal steroidler, cinsiyet hormonları ve safra asitlerinin yapı taşları (kolesterol) ve hücre içi ve dışı aracı (prostaglandinler ve fosfatidil inositol) olarak işlev görmektedirler. Lipidler yağ asitleri ve kompleks lipidler olmak üzere iki ana grupta incelenebilirler (90).

Kompleks lipidler: Trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol bu gruba girer.

Lipoproteinler

Lipoproteinler (LP) kolesterol, trigliserid (TG) ve yağda çözünen vitaminlerin transportu için gerekli olan lipid-protein kompleksleridir. Lipoproteinler diyet kolesterolünün, uzun zincirli yağ asitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin emiliminde, TG, kolesterol, ve yağda çözünen vitaminlerin karaciğerdan periferik dokulara ve kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında hayati rol oynar (90).

Lipoproteinlerin çeşitleri: Lipoproteinler, vücut sıvılarıyla temastaki hidrofilik lipidler ile (fosfolipidler, esterleşmemiş kolesterol), “apolipoprotein” olarak isimlendirilen proteinleri içeren dış tabaka ve hidrofobik lipidleri (TG, kolesterol esterler) içeren çekirdektan oluşur. Yoğunluklarına göre şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak beş ana sınıfa ayrılırlar. Lipoproteinler elektroforetik mobilitelerine göre de farklılaşırlar (pre-beta, beta ve alfa). Lipoproteinlerin genel görevi, çözünmeyen lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri şeklinde taşınması için bir araç işlevi görmeleridir (90).

Apolipoproteinler LP'lerin yapısı ve bütünlüğü için gerekli olmakla birlikte LP'lerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasına ve LP metabolizmasında görevli enzimlerin aktivasyonuna da aracılık ederler. Karaciğer ve barsakta sentezlenen ApoA-I, tüm HDL partiküllerinde bulunurken, ApoA-II HDL'lerin 2/3'ünde bulunur. ApoB CM, VLDL, IDL ve LDL'in ana yapısal proteini olup, her bir LP

partikülü Apo B- 48 (CM) veya ApoB- 100 (VLDL, IDL, LDL)' den birini taşır. Apo B- 48 barsakta sentezlenirken, Apo B-100 karaciğerde sentezlenir. ApoE çok sayıda kopya halinde CM, VLDL ve IDL' de bulunur ve Apo- C' lerin her üç serisi gibi TG'den zengin parçacıkların metabolizma ve klirensinde görev alır (91-92) (Tablo 6).

Tablo 6. Apolipoprotein çeşitleri (91).

Apolipoprotein	Kaynak	İlişkili Lipoprotein	İşlevi
Apo A-I	Bağırsak, karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini! LCAT' i aktive eder.
Apo A-II	Karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini!
Apo A-IV	Bağırsak	HDL, CM	Bilinmiyor
Apo A-V	Karaciğer	VLDL	Bilinmiyor
Apo B-48	Bağırsak	CM	Şilomikronun yapısal proteini!
Apo B-100	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	VLDL, LDL, IDL ve Lp(a)' nin yapısal proteini! LDL reseptör ligandı!
Apo C-I	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Bilinmiyor
Apo C-II	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	LPL' in kofaktörü!
Apo C-III	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Lipoproteinlerin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder.
Apo D	Dalak, beyin, testis, adrenaller	HDL	Bilinmiyor
Apo E	Karaciğer	CM artıkları, IDL, HDL	LDL reseptör ligandı!
Apo H	Karaciğer	CM, VLDL, LDL, HDL	Fosfatidil serine bağlanmada yüksek affiniteli!
Apo J	Karaciğer	HDL	Bilinmiyor
Apo L	Bilinmiyor	HDL	Bilinmiyor
Apo (a)	Karaciğer	Lp(a)	Bilinmiyor

Lipoprotein(a)

Kare Berg ve arkadaşları tarafından LDL' nin farklı bir çeşidi olarak tanımlanan ve 1987'de yapısı belirlenen Lipoprotein(a) [Lp(a)] son zamanlarda, özellikle kardiyovasküler sistemdeki etkileri de ortaya çıktıktan sonra, yoğun araştırmaların hedefi haline gelmiştir.

Ateroskleroz için güçlü, bağımsız ve genetik bir risk faktörü olarak kabul edilen Lp(a) vücutta iki önemli fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir:

1- Lipid transport sistemi,

2- Pıhtılaşma sistemi.

Lp(a)'nın ateroskleroz ve tromboz alanları arasında potansiyel bir köprü kurduğu ve lipid hastalıkları ile koroner arter hastalıkları (KAH) arasındaki anahtar bağlantıyı oluşturduğu düşünülmüş ve aterosklerotik ve trombotik hastalıklarla ilişkisi geniş olarak ele alınmaya başlanmıştır (93).

Lp(a), plazma lipoprotein ailesindeki heterojenitenin en iyi örneklerinden biridir. Agaroz jelde VLDL gibi pre-beta bandında yer alır, hidrate edilmiş dansitesinin 1.063 gr/ml'den yüksek (1.050-1.120 gr/ml) olması dolayısıyla HDL gibi yüksek yoğunluklu lipoproteinler arasında sayılır. Büyüklük ve lipid içeriği açısından LDL' ye benzemekle beraber, LDL'den daha büyüktür (çapı 230 Å), daha fazla protein molekülüne sahiptir ve daha yüksek oranda glikozile olmuştur. Lp(a) Apo-B100'e bir disülfid bağıyla bağlanan ve apo-(a) olarak isimlendirilen ayrı bir ek antijene sahip olması nedeniyle diğer lipoproteinlerden ayrılır (93).

Yapılan çalışmaların sonuçları, Lp(a)'nın diğer dokulardan veya diğer lipoproteinlerden transfer edilen okside fosfolipidleri sıkıca bağlayan bir alıcı gibi davrandığını ortaya koymuştur. Buradan yola çıkılarak, Lp(a)'nın potansiyel olarak zararlı okside lipidleri bünyesine alan ve böylece bu fosfolipidleri içeren başlıca LDL olmak üzere diğer lipoproteinlerin damar duvarına alınmasını engelleyen bir çöpçü

görevini üstlendiği düşünülebilir. Ancak, damar duvarına alınabilecek okside fosfolipid içeren Lp(a)'nın ateroskleroz gelişimini hızlandırabileceği de açıkça ortadadır. Sonuçta okside fosfolipid ve Lp(a) seviyelerinin KAH varlığı ve yaygınlığı ile güçlü ve kademeli bir ilişkisi olduğu ortaya çıkmış ve Lp(a)'nın aterojenitesinin kısmen taşıdığı proenflamatuar okside fosfolipid içeriğinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür (93).

Apolipoprotein B

İnsan serumunda her çok düşük yoğunluklu (VLDL), orta yoğunluklu (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve küçük, yoğun LDL yapısında bir adet apolipoprotein (apo) B molekülü bulunur. Apolipoprotein B'nin önemi bahsedilen aterojen parçacıkları kantitatif olarak yansıtmasından ileri gelir. Bu parçacıklar apo B sayesinde ilgili reseptörlere tutunarak kolesterol taşınması ve metabolizmasında önemli rol oynar. Apolipoprotein B'nin %90'ı LDL'de bulunur Benzer biçimde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) esas lipoproteini olan apo A-I'in temel işlevi periferiden fazla kolesterolü karaciğere "geri taşıma" sürecidir. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düşük iken apo B'nin yüksek bulunması plazmadaki aterojenliği fazla olan küçük, yoğun LDL parçacıklarının arttığı anlamına gelir.

Apolipoprotein B parçacıkları esas itibariyle koroner riski değerlendirmek amacıyla belirlenir; ayrıca tedavi etkisinin denetlenmesinde (örneğin restenoz gelişme olasılığı bakımından) yararlanılır. Framingham ikinci kuşak çalışması apo A-I değerinin <120, apoB değerinin >120 mg/dl oluşunun her birinin koroner kalp hastalık riskini artırdığını göstermiştir. Apolipoprotein B değerleri tek başına risk göstergesi olarak kullanılabildiği gibi, apo A-I ile arasındaki oranın aynı amaçla kullanılması da değer taşır (94).

Vasküler riskin belirteci olarak, kolesterol göstergelerinden herhangi birine kıyasla, apo B'nin daha yüksek değer taşıdığı birden fazla çalışmadan anlaşılmıştır (94).

Homosistein ve Metabolizması

30 yılı aşkın süredir yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, farklı nedenlerden dolayı kan homosistein düzeyindeki artışın, erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan tıkaçıcı damar hastalıkları (tromboembolik hastalıklar) için ‘tek başına’ bir risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir. Bu durumdaki damar hastalıkları, genellikle 40 yaşın altındaki bireylerde oluşmaktadır (95).

Vücutta homosistein düzeylerindeki artışın önemi, erken yaşlarda gelişen ve hayatı tehdit edecek derecede önemli olabilen damar tıkanıklıklarına (beyin, kalp-koroner ve periferik) yol açmasıdır. Vurgulanması gereken önemli bir konu ise, hafif düzeylerdeki artışın bile damarlardaki tıkaçıcı mekanizmaları uyarabilmesidir (95).

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, 60 yaş altında venöz tıkaçıcı damar hastalığı geçirenlerde yüksek homosistein prevalansının %30.4, arteriyel tıkaçıcı damar hastalığı geçirenlerde ise % 37.5 olduğu saptanmıştır (95).

Artmış kan homosistein düzeyi ile venöz tıkaçıcı hastalıkların ‘gelişimi ve tekrarlama’ arasındaki pozitif bir ilişkinin saptanmasının yanısıra, bugüne kadar bildiğimiz risk faktörlerinin olmaması durumunda (kolesterol yüksekliği, sigara kullanımı, arterial hipertansiyon), bu yüksekliğin miyokard infarktüsü için bir risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir (95).

Homosistein düzeylerindeki artış genetik olarak bazı enzim sistemlerindeki yetmezlikten olabileceği gibi, bu enzim yapılarının normal olmasına rağmen, B6, B12 vitaminleri ve folik asidin beslenme yolu ile alımındaki yetersizlik sonucunda da gelişebilir. Genetik olarak enzimlerdeki yetersizlik sonucu oluşan kan homosistein düzey artışında, taşıyıcı bireylerin ve bu bireylerin çocuklarının belirlenmesi gerekmektedir. Böylece erken yaşlarda gelişme riski olan tıkaçıcı damar hastalıklarının önlenmesine yönelik tedavi olanakları denenebilecektir. Beslenme yolu ile alım azlığında ise eksik olan vitamin veya folik asidin yerine konması hastalık riskinin azalmasını sağlayabilecektir (95).

Yapılan çalışmalarda homosistein düzeyinin erkeklerde ve menopozdaki kadınlarda daha yüksek olduğu, yaşla birlikte artış gösterdiği, yine başta böbrek yetmezliği olmak üzere pek çok organ hastalığı (hipotiroidi, psöriazis, lösemi, solid tümör v.b) durumlarda artabileceği saptanmıştır.

Homosistein Metabolizması

Homosistein metionin metabolizması esnasında oluşan, yapısında sülfür bulunduran bir aminoasittir. Homosistein iki şekilde metabolize olur: remetilasyon ve transsülfürasyon. Remetilasyon döngüsünde homosistein metionin sentetazın katalizlediği reaksiyonda metil grubu alarak kurtarılır. B12 vitamini (kobalamin) metionin sentetaz için esansiyel bir kofaktördür. N5-metil-tetrahidrofolat bu reaksiyonda metil donörü olarak görev yapar. N5, N10- metiltetrahidrofolat redüktaz ise remetilasyon proesinde katalizördür. Fazla metionin ortamda bulunduğunda veya sistein sentezi gerektiğinde homosistein, B6 vitaminine bağlı sistationin beta sentetazın katalizlediği reaksiyonda sistationin oluşturmak üzere serin ile birleşir. Sistationin daha sonra sisteine hidrolize olur. Sistein ya glutationa bağlanır veya sülfata metabolize olarak idrarla atılır (96).

Plazma Homosistein lm

Homosistein ile yapılmış birçok çalışmada homosistein, homosisteine bağlı mikst disülfitler, homosistein tiolakton, serbest homosistein ve proteine bağlı homosistein olmak üzere total homosistein havuzunun %70 ile %80' ini kapsar. Normal toplam homosistein konsantrasyonu açlıkta 5 ile 15 mol/L arasında değişir (97).

Homosistein Metabolizmasının Genetik Bozuklukları

Plazma homosistein artışlarının tipik olarak iki nedeni vardır: Homosistein metabolizmasından sorumlu bir enzimin genetik defekti veya vitamin kofaktör eksikliğine yol açan alım eksikliği. Homosistinüri veya hiperhomosisteinemi nadir genetik enzim eksiklikleri neticesi oluşur ve yüksek miktarlarda plazma ve idrar homosisteinine yol açar. Sistation beta sentetaz eksikliği ağır homosisteineminin en sık görülen genetik bozukluğudur. Bu hastalığın homozigot formu olan konjenital homosistinüri açlık esnasında 400 µmol/L' e varan plazma homosisteini ile karşımıza çıkar. Homozigot trait nadirdir (200,000 doğumda bir) ve klinik olarak ektopia lentis, iskelet deformiteleri, zeka geriliği, tromboemboli ve ağır prematür ateroskleroz görülür. Homozigot N5,N10 metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği ağır hiperhomosisteinemi nedeni olabilir. Bu enzim defektine sahip olan hastaların prognozu etkili bir tedavinin olmamasından dolayı sistationin beta sentetaz eksikliğine göre daha ağırdır (98).

Hiperhomosisteinemiye Yol Açan Nutrisyonel Eksiklikler

Homosistein metabolizması için gerekli olan vitamin kofaktörlerinin (folat, B12 vitamini, B6 vitamini) eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açabilir. Esansiyel bir kofaktör olan B12 vitamini ve kosubstrat folat eksikliğinde oldukça yüksek homosistein seviyeleri bildirilmiştir. Normal insanlarda homosistein seviyesi ile B12 vitamini, folat ve B6 vitamini arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hiperhomosisteinemi nedenleri aşağıda verilmiştir (99).

Hiperhomosisteinemi nedenleri:

1-) Edinsel sebepler Vitamin eksiklikleri

- Folik asit
- B6 vitamini
- B12 vitamini

Kronik hastalıklar

- Kronik böbrek yetmezliği
- Hipotiroidi
- Psöriazis
- Maligniteler (akut lenfoblastik lösemi vb.)

İlaçlar

- Antiepileptik
- Metotreksat
- Nitroz oksit

2-)Kalıtsal sebepler

- Cystathionine β -synthase eksikliği
- Methylene tetrahydrofolate reductase eksikliği ve defekti
- Methionine synthase defekti
- Vitamin B12 transport defekti
- Vitamin B12 koenzim sentez defekti

Hiperhomosisteineminin Diğer Sebepleri

Birçok hastalık ve ilacı içine alan diğer sebepler de hiperhomosisteinemiden sorumludur. Kreatinin seviyesinin artmasıyla homosistein seviyesi artar ve kronik renal yetmezlikte 4 katına varan artışlar tipiktir. Diyalizde homosistein seviyesi düşmesine karşın artışların homosisteinin metabolizmasının bozulmasına mı yoksa renal ekskresyonunun azalmasına mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinde görülen aterosklerotik damar hastalığı artışlarını kısmen homosistein seviyesindeki artışlara bağlanabilir (100).

Birçok araştırmalar hipotiroidi ile hiperhomosisteinemi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu da hipotiroidide görülen vasküler olaylardaki artışları kısmen de olsa izah edebilir. Pernisyöz anemide de hiperhomosisteinemi bildirilmiştir ve bu hastalığın tanısında yardımcıdır (101).

Yüksek homosistein konsantrasyonları meme, over ve pankreas kanserleri gibi birçok kanserde de yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca akut lenfoblastik lösemide çok yüksek homosistein seviyeleri görülür ve kemoterapiyle dramatik bir düşüş gözlenir (102).

Birçok ilaç ve toksin plazma homosistein konsantrasyonunu artırır. Metotreksat metionin sentazın bir kosubstratı olan folatı azalttığından plazma homosistein konsantrasyonunda geçici bir artma meydana gelir. Ayrıca fenitoin folat metabolizmasına etki ederek hafif hiperhomosisteinemiye yol açabilir. Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin piridoksal fosfat (B6 vitamini) sentezini engelleyerek hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Sigara içiminin de piridoksal fosfat sentezini engellediği bilinir. Bu da sigara ile ateroskleroz arasında bir ilişki daha olduğunu gösterir (103).

Hiperhomosisteinemi Tedavisi

Hiperhomosisteinemi tedavisi sebebine göre değişmekle beraber genellikle vitamin (folik asit, piridoksin ve B12 vitamini) takviyesi ile düşmektedir. Piridoksin ve folik

asitin en düşük etkili dozu henüz saptanmamıştır. Birçok hastada 1 ile 5 mg folat takviyesi homosisteini hızlı bir şekilde düşürmektedir. Sadece folik asit, B6 ve B12 vitamini kombinasyonu veya B6 ve B12 vitaminleri kombinasyonunun homosisteini düşürdüğü gösterilmiştir. Homosistein normalizasyonuna genellikle 4 ila 6 hafta içinde ulaşılır. Bazen de 2 hafta içinde düşebilir. İlginçtir ki 1960'tan bu yana uygulanan gıdalara B6 vitamini takviyesi ile kardiyovasküler ölümlerde düşüş gözlenmiştir (103).

Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) hemoglobini (Hb) geriye dönüşümsüz olarak bağlayan bir alfa 2 glikoproteindir. Hp karaciğerden sentezlenir ve Hb'deki ($\alpha\beta$)₂ konfigürasyonuna benzer, iki çiftin disülfür bağları ile bağlandığı dört peptit zincirinden oluşur. Her bir Hp 1 monomeri iki Hb $\alpha\beta$ dimerini veya bir intakt Hb molekülünün eşdeğerini bağlar; H p- β zinciri Hb- α zincirini bağlar (104).

Biyokimyası ve İşlevi

Extrasellüler hemoliz sırasında, Hb eritrositlerden salınır ve serbest Hb dimerleri hemen bütünüyle Hp'e bağlanır. Hp-Hb kompleksi Hb ve onun demirinin renal kaybını önlemek veya büyük oranda azaltmak için yeterince büyüktür. Kompleksler hepatik Kuppfer hücreleri tarafından hızla alınır, proteinleri yıkılır demir ve aminoasitler tekrar kullanılır. Ayrıca, Hp-Hb kompleksleri lokal inflamatuvar sürecin kontrolünde önemli olabilir; Hp-Hb kompleksi fagositoz ve öldürme sırasında enflamatuvar alanda polimorfnükleer lökositlerden salınan peroksitleri hidrolize eden güçlü bir peroksidazdır. Hp aynı zamanda E. coli gibi demir gerektiren bakteriler için doğal bir bakteriostatik ajandır, bu organizmaların Hb demirini kullanmalarını önler.

Hem α hem β zincirinin genetik varyantları vardır; en yaygın bilinen polimorfizm ilki ile ilgilidir. α ₂ zinciri α ₁ zincirinin 2 katı büyüklüğündedir ve yüksek molekül ağırlıklı Hp polimer moleküllerinin oluşumu ile sonuçlanır (104).

Klinik Önemi

Hp düzeyi kortikosteroid hormonlar ve birçok NSAİD ile artar. Hp zayıf ve geç reaksiyon veren bir AFR'dır. Hp düzeyleri nefrotik sendrom gibi selektif protein kaybettiren sendromlarda artar. Hp azalması genellikle hemolizin en duyarlı laboratuvar göstergelerinden biridir. Östrojenler Hp sentezini azaltır. Akut viral hepatit veya siroz gibi akut ve kronik hepatosellüler hastalıkların çoğu Hp düzeyindeki azalma ile ilişkilidir. Genetik yokluk (ahaptoglobimemi) ve hipohaptoglobinemi, özellikle Afrika kökenli bireylerde olmak üzere, birçok toplumda rapor edilmiştir (104).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 2005-2008 yılları arasında başvuran hastalar arasında ilk defa ARA tanısı almış toplam 31 hasta çalışmaya alındı ve hastalar prospektif olarak incelendi.

Hastaların ARA tanısı modifiye Jones kriterlerine göre konuldu. Tüm hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, ASO, boğaz kültürü, tam kan sayımı, EKG, telekardiyografi, EKO yapıldı.

Hastaların biyokimyasal tetkikleri hastanemiz biyokimya bölümü tarafından, ARA tanısı alan hastalarda tedavi öncesi alınan kan örneklerinden çalışıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında alındı.

Tam kan sayımı ve ESH ölçümü EDTA'lı tüplere alınan 2 cc kan örneğinden çalışıldı. Tam kan sayımı "Gen-S Analyzer Beckman Coulter" ile yapıldı. Beyaz küre için $15\ 000/\text{mm}^3$ ve üzerindeki değerler yüksek olarak değerlendirildi. ESH ölçümü Westergren yöntemiyle çalışıldı ve 20 mm/saat ve üzerindeki değerler yüksek olarak değerlendirildi.

Serum CRP ölçümü biyokimya tüpüne alınan 1 cc kan örneğinden çalışıldı. "Beckman Coulter Immage[®]" cihazında nefelometrik yöntemle ölçüm yapıldı. Serum CRP düzeyi için normal değer aralığı 0-0.8 mg/dl olarak alındı.

Trigliserit, kolesterol ve HDL-kolesterol testleri biyokimya tüpüne alınan 1 cc kan örneğinden ticari orijinal Olympus kitleri kullanılarak Olympus AU640 analizöründe çalışıldı.

Homosistein biyokimya tüpüne alınan 1 cc kan örneğinden ticari Chromosystem kiti ile Agilent 1100 HPLC sisteminde çalışıldı.

Apo A1, Apo B, Lp(a), Haptoglobin ve hsCRP ölçümleri orijinal Beckman Coulter kitleri ile Beckman Coulter Immage Immunochemistry analizöründe yapıldı.

Total Antioksidan Kapasite (TAK) ise Özcan Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntem kullanılarak Olympus AU640 analizöründe ölçüldü (87).

LDL-kolesterol Friedewald formülüyle ($LDL\text{-Kolesterol} = Total\ kolesterol - (Triglycerit/5 + HDL\text{-kolesterol})$), VLDL Triglycerit /5 formülüyle, Kolesterol/HDL ve HDL/LDL birbirlerine oranlanarak hesaplandı.

Hastaların Ekokardiyografileri S.B. Yüksek İhtisas Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi tarafından yapıldı. Kardit tanısı yapılan EKO ile konuldu.

Oskültasyon ile üfürüm duyulamayan ancak EKO ile romatizmal kapak tutulumu tespit edilen hastalar sessiz kardit olarak kabul edildi. Telekardiyografide kardiyotorasik orana (KTO) göre kardiyomegali değerlendirildi. KTO >0.5 'in üzerinde ise kardiyomegali olarak değerlendirildi.

Bu çalışma, Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'nun (EPK) 15.02.2006 tarihli 0176 numaralı kararı ile kabul edilmiştir (ek 1).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 12 paket programı yardımı ile değerlendirildi.

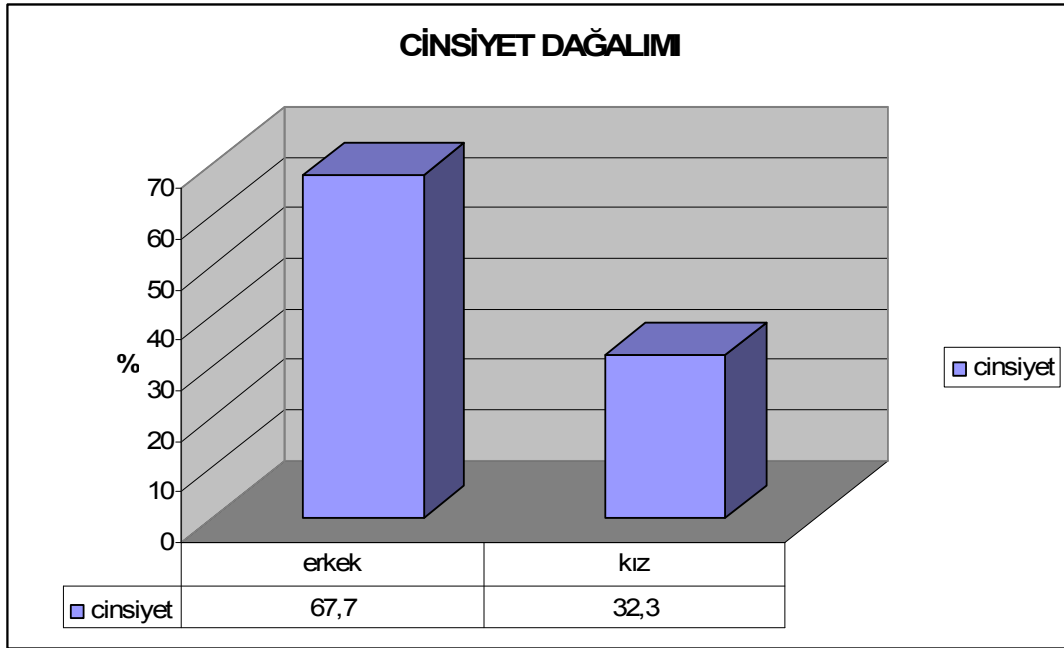
Değişkenler arasındaki bağımlılık testleri Fisher's Exact testi ile, iki grulu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve 3 ve daha fazla grulu karşılaştırmalarda da Benferoni düzeltmeli Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olmadığı belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Akut Romatizmal Ateş tanısı konulan 31 hasta alındı. Hastalar 5-15 yaş arasında idi, yaş aralıkları 10.6 ± 2.6 yaş olarak tespit edildi.

Hastalardan 21'i (%67.7) erkek, 10'u (%32.3) kızdı (Grafik 1). Hastalarda kardiyak tutulum ile cinsiyet karşılaştırıldığında; erkeklerin %76.2'sinde kardit saptanırken, kızların %60'ında kardit görülmedi.

Erkeklerin %23,8 inde sessiz kardit görülürken, kızların %10 nunda sessiz kardit görüldü (Tablo 7).



Grafik 1. ARA'li hastalarda cinsiyet dağılımı

Tablo 7. ARA'li hastalarda kardiyak tutulumu göre cinsiyet dağılımı

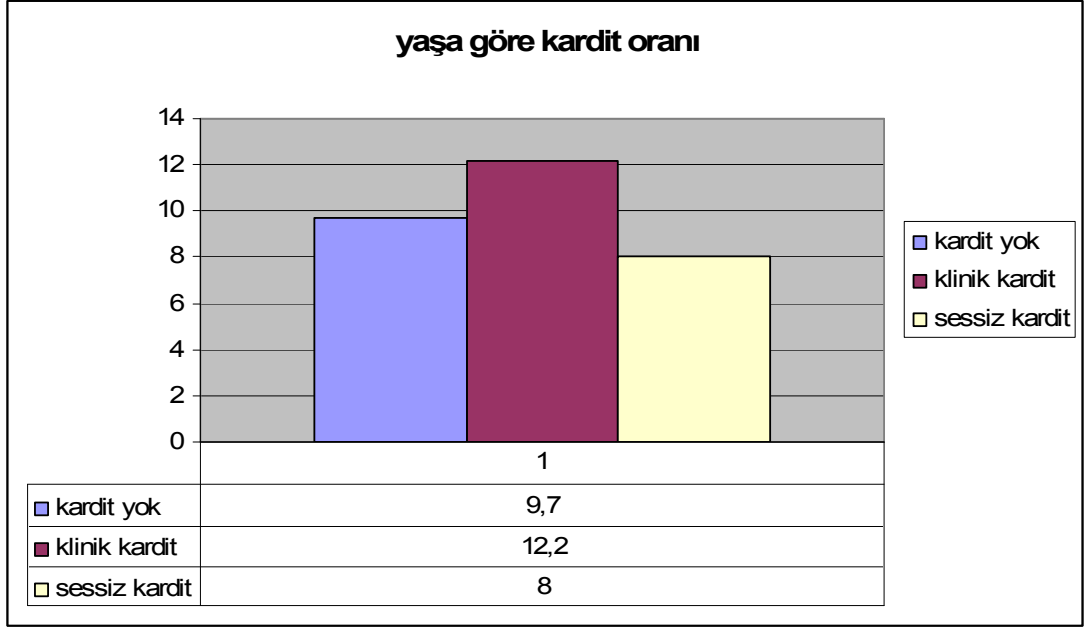
karditt	Cinsiyet					
	Erkek		Kiz		Total	
	N	%	N	%	N	%
yok	5	23,8	4	40,0	9	29,0
Klinik kardit	11	52,4	5	50,0	16	51,6
Sessiz kardit	5	23,8	1	10,0	6	19,4
Total	21	100,0	10	100,0	31	100,0

p>0,05

Klinik kardit olanlarda, sessiz kardit olanlara ve kardit olmayanlara göre yaş anlamlı derecede yüksek görüldü (Tablo 8) (Grafik 2).

Tablo 8. Yaşa Göre Kardit Oranları

Kardit	Yas									İkili Karşılaştırma
	n	Mean	ss	Min	Max	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H	Sd	P	
Yok	9	9,7	2,2	6	13	12,3	11,39	2	0,003*	1-2** 2-3**
Klinik kardit	16	12,2	1,8	9	15	21,1				
sessiz kardit	6	8,0	2,8	5	13	7,9				

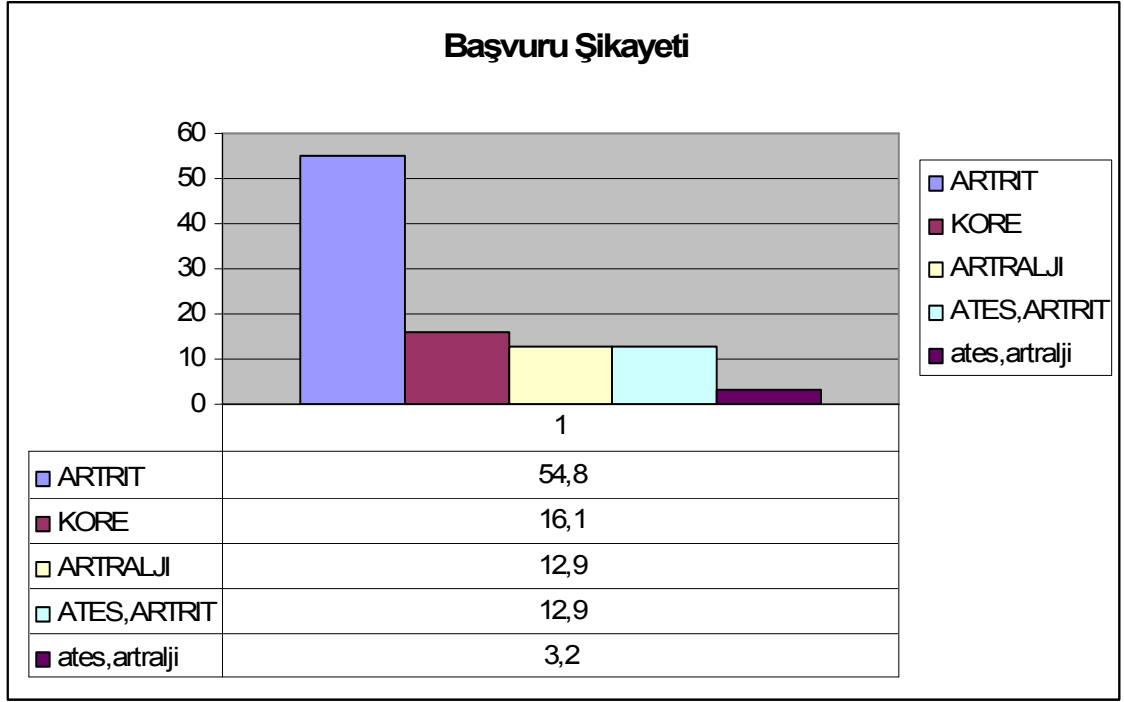


Grafik 2. ARA'li hastalarda yaşa göre kardit dağılımı

Hastalığın en fazla görüldüğü mevsim kış, ilkbahar ve sonbaharda eşit olup %25.8 oranında olduğu tespit edildi. Yaz mevsiminde %25.6 oranında görüldü. Literatürlerden farklı olarak görülme zamanı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

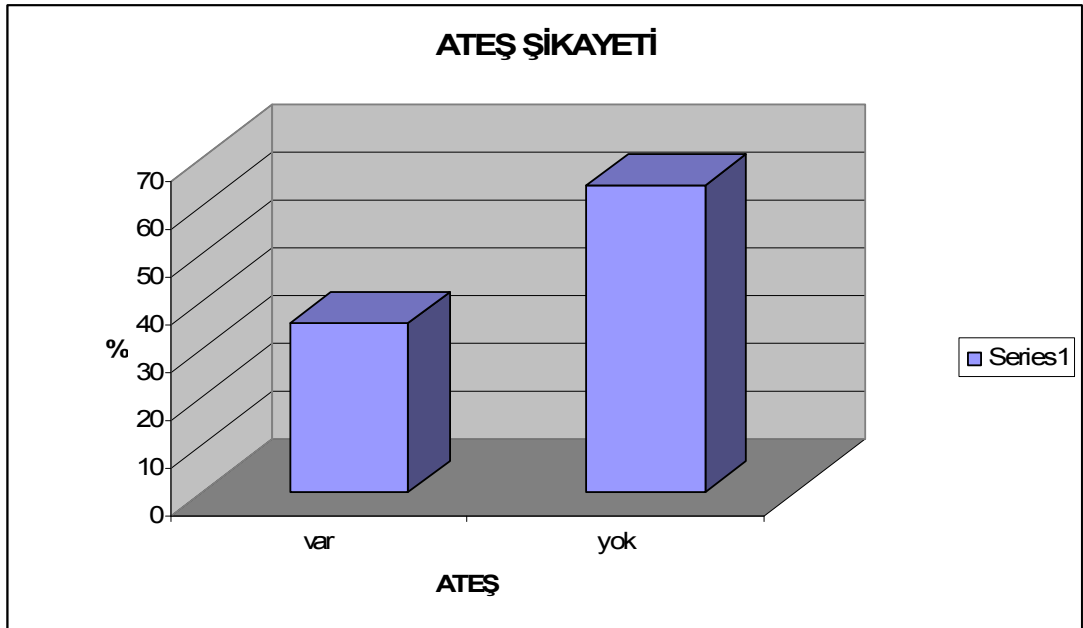
Kardit saptanan hastalarda EKO bulgularına bakıldığında, klinik kardit olanların %43,8 inde MY ve %56,3 ünde MY ve AY görüldü. Sessiz kardit olanların ise %66,7 sinde MY görüldü.

Hastaların en sık başvuru şikayeti %54.8 ile artrit olarak tespit edildi bunu sırası ile kore, artralji, ateş ve artrit, ateş ve artralji şikayetleri izledi (**Grafik 3**).



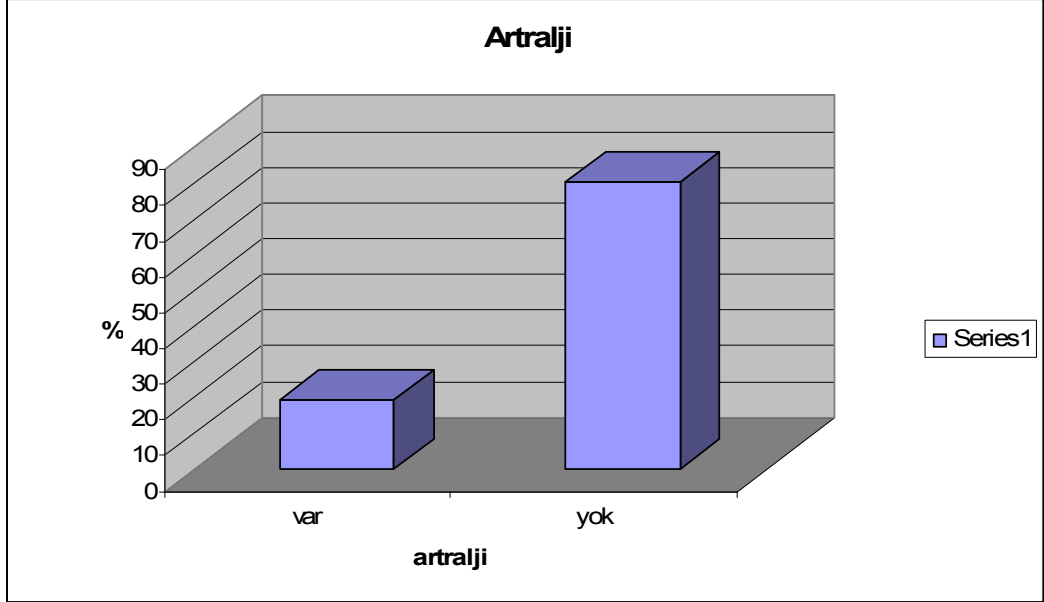
Grafik 3. Vakaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

ARA'li hastaların 20'sinde(%64.5) ateş görülmezken, 11'inde (%35.5) ateş mevcuttu (**Grafik 4**).



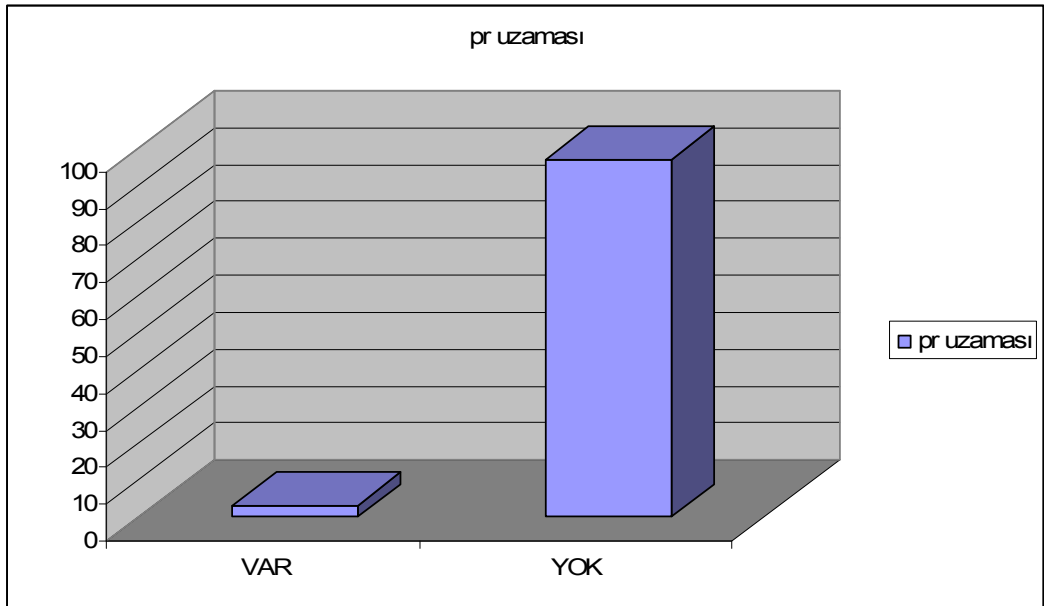
Grafik 4. Vakaların ateş şikayetlerine göre dağılımı

ARA'li hastaların 25'inde(%80.6) artralji görülmezken, 6'sında (%19.4) artralji mevcuttu. Artriti olan hastalarda artralji yok kabul edildi (**Grafik 5**).



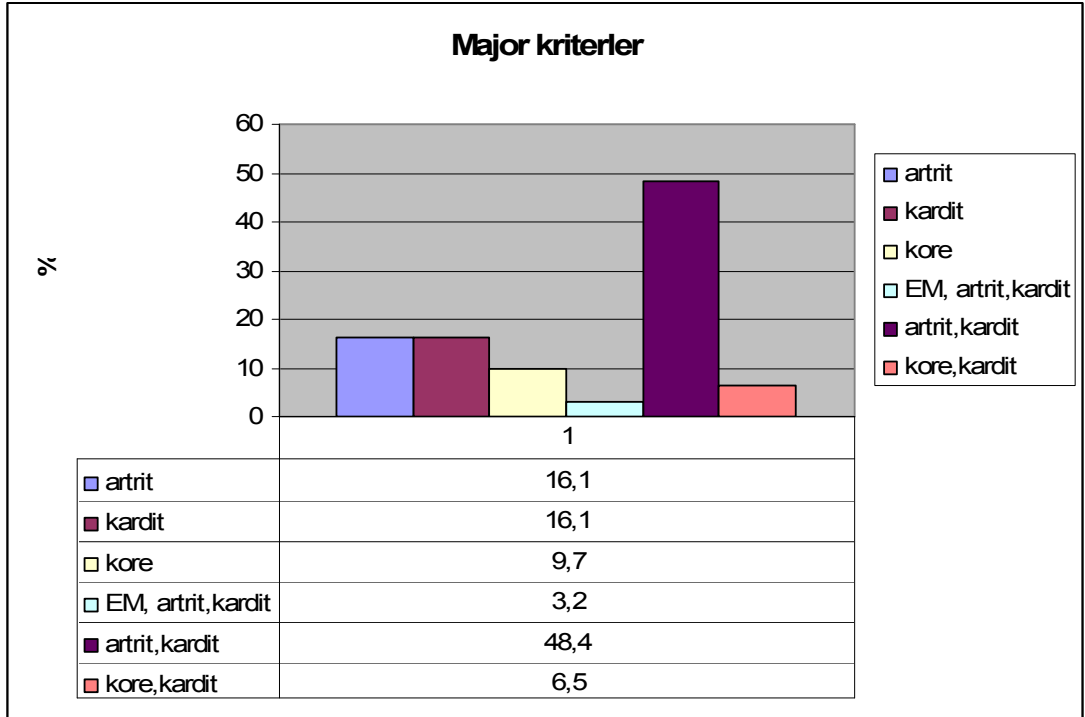
Grafik 5. Vakaların artralji şikayetlerine göre dağılımı

ARA'li hastaların 30'unda (%96.8) EKG'de PR mesafesinde uzama görülmezken, 1'inde (%3.6) PR mesafesinde uzama mevcuttu (**Grafik 6**).



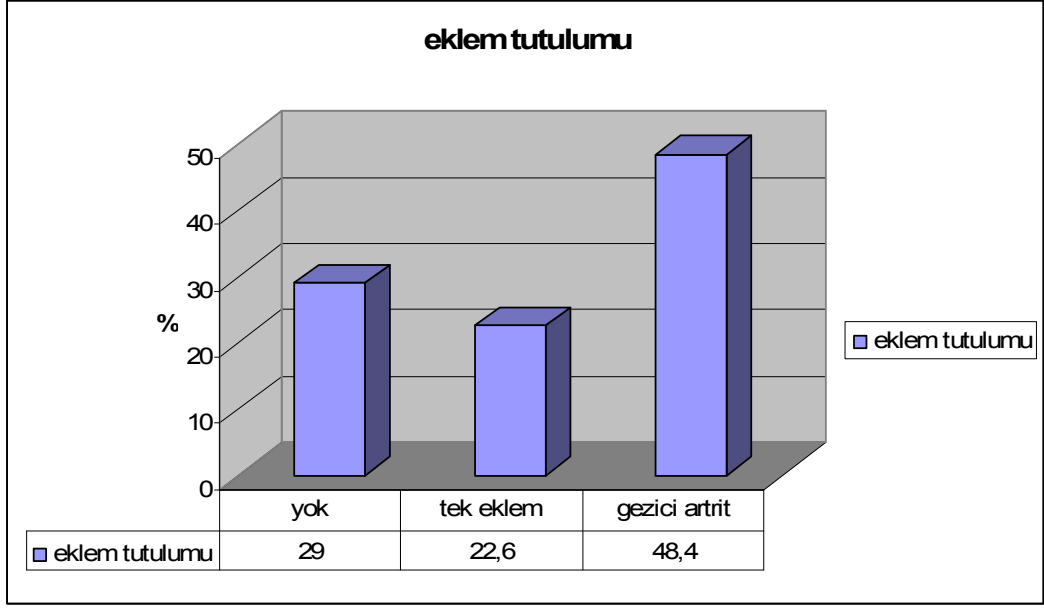
Grafik 6. Vakaların EKG'de PR uzaması bulgusu oranları

Hastalarda görülen klinik bulgulardan majör kriterler; toplam 31 hastanın 5'inde (%16.1) yalnız artrit bulgusu mevcut iken, yalnız kardit bulgusu 5 (%16.1) hastada vardı. Kore bulgusu vakaların 3'ünü (% 9.7) oluşturmaktaydı. 1 (% 3.2) vakada kardit, artrit ve eritema marginatum birlikte bulunmakta idi. 15 (% 48.4) vakada artrit ve kardit birlikteliği tespit edildi. 2 (%6.5) hastada kardit ve kore birlikte bulunmakta idi. (**Grafik 7**).



Grafik 7. Vakaların majör bulgularına göre dağılımı

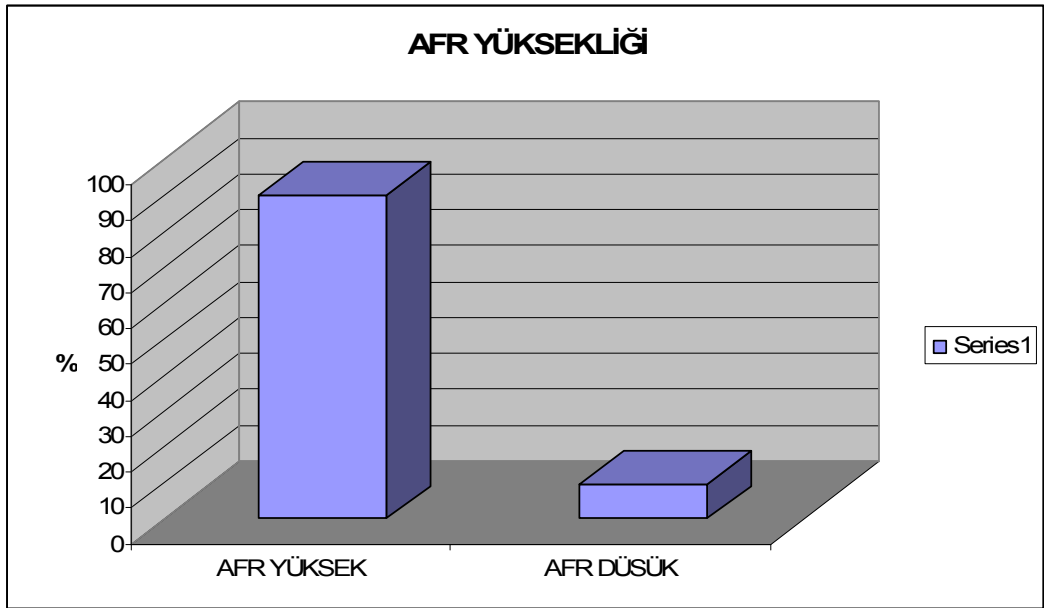
ARA'li hastaların 9'unda (% 29) artrit gözlenmedi. 7 (%22.6) hastada tek eklem tutulumu, 14 (%48.4) hastada gezici artrit görüldü (**Grafik 8**).



Grafik 8. Vakaların eklem tutulumlarına göre dağılımı

ARA'li 31 hastanın hiçbirinde boğaz kültüründe üreme olmadı.

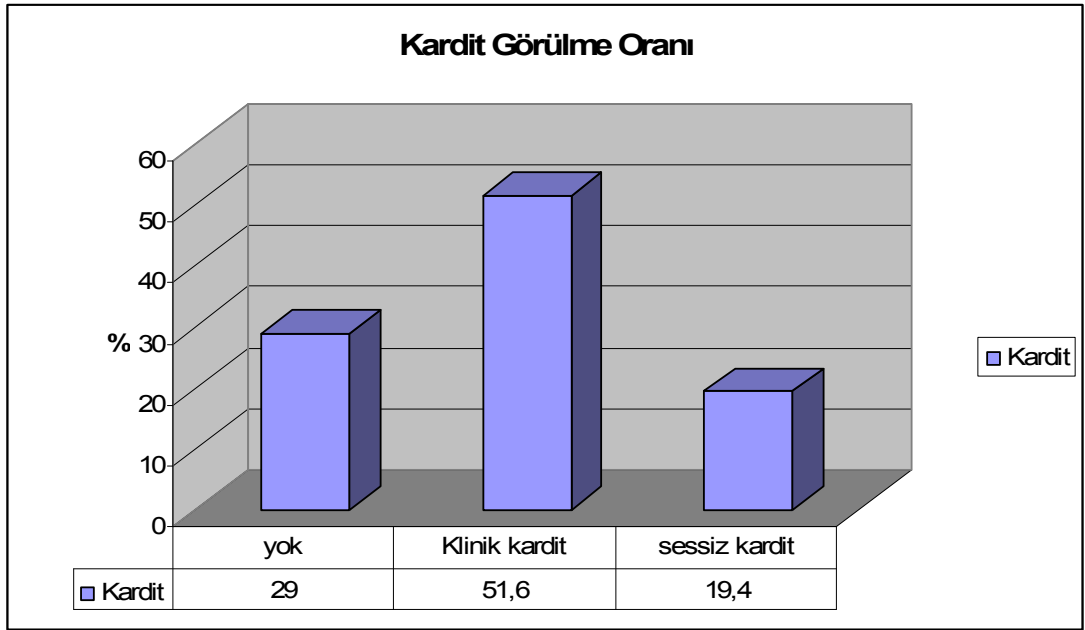
ARA'li 31 hastanın 28'inde (%90.3) ESR ve CRP değerleri yüksek olarak saptandı. 3 (%9.7) hastada Akut faz reaktanları (AFR) düşük olarak saptandı (**Grafik 9**).



Grafik 9. Vakaların AFR yüksekliğine göre dağılımı

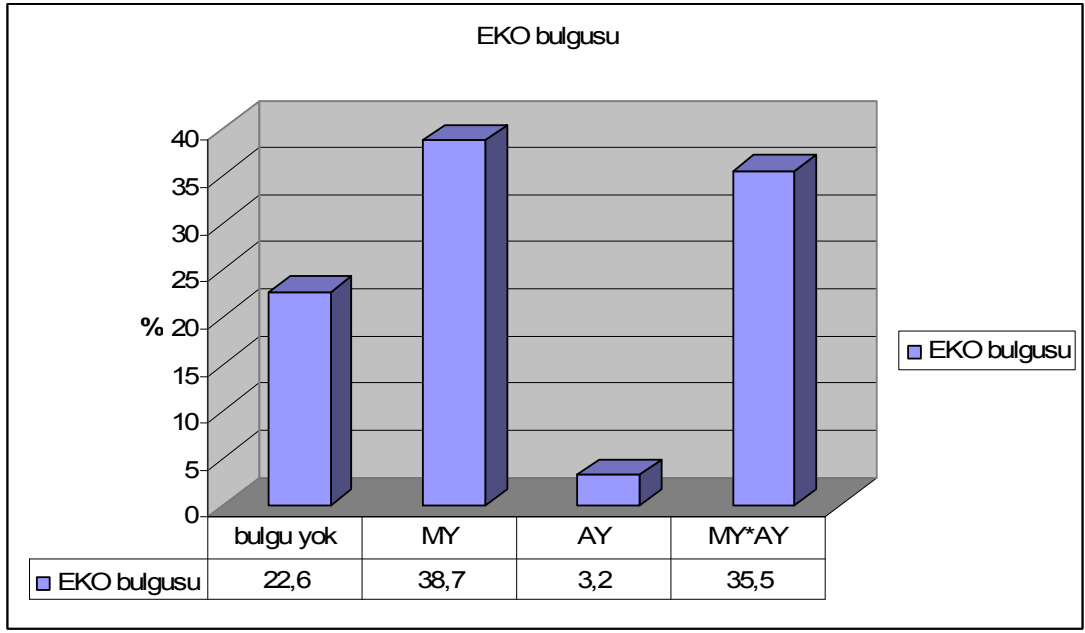
Destekleyici bulgulara bakıldığında 31 hastanın 4'ünde (%12.9) geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. 3 (%9.7) hastada yalnızca ASO yüksekliği saptanırken, 20 (%64.5) hastada hem ASO yüksekliği hemde geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküsü saptandı.

ARA'li 31 hastanın 9'unda (%29) kardit saptanmazken, 16 (%51.6) vakada klinik kardit, 6 (%19.4) vakada sessiz kardit saptandı (**Grafik 10**).



Grafik 10. Vakaların kardit görülme oranı ve kardit derecesine göre dağılımı.

EKO bulguları 7 (%22.6) vakada saptanmazken, 12'sinde (%38.7) mitral yetmezlik, 1'inde (%3.2) aort yetmezliği, 11(%35.5) vakada aort ve mitral yetmezlik bulguları birlikte saptandı. (**Grafik 11**).

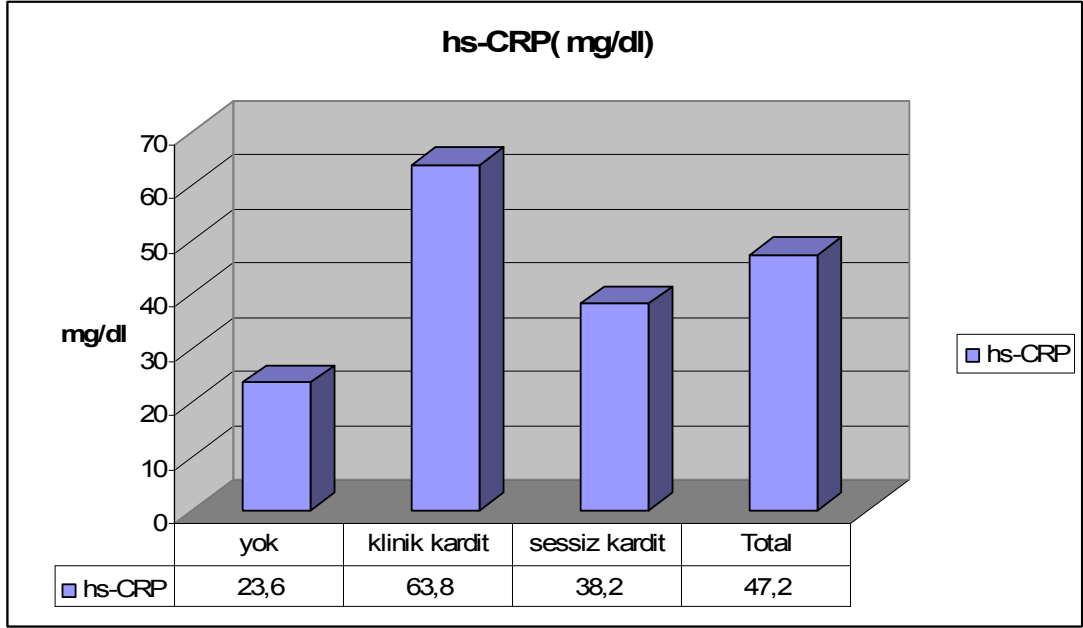


Grafik 11. Vakaların EKO bulgularına göre dağılımı

Hs-CRP değerleri ARA'lı hastaların tamamında yüksek bulunurken gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak ortalama değerlerine bakıldığında klinik kardit grubunda 63.8 mg/dl, sessiz kardit grubunda 38.2mg/dl, kardit olmayan grupta ise 23.6 mg/dl olarak tespit edildi (**Tablo 9**) (**Grafik 12**).

Tablo. 9. hs-CRP değerlerinin kardiyak tutulumuna göre dağılımı.

kardit	Hs CRP							İkili Karşılaştırma		
	n	Mean	Ss	Min	Max	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H		Sd	p
Yok	9	23,6	9,0	29.1	88.8	10.89	4,678	2	0,096	
Klinik kardit	16	63,8	49,8	55.0	228.0	19.06				
sessiz kardit	6	38,2	36.5	26.9	82.5	15.50				



Grafik 12. Ortalama hs-CRP değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.

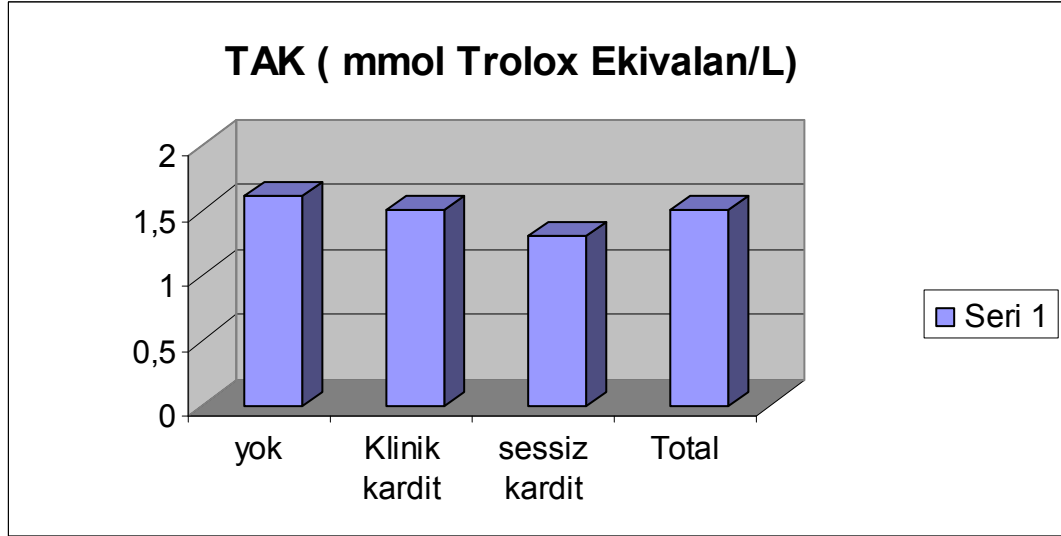
Total antioksidan kapasitesinin kardit olan ve olmayan gruplarda ki düzeyine bakıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 10**).

Tablo. 10. TAK değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.

Değişkenler	kardit	n	Mean	Median	SS	Min	Max	Sıra Ort.	Mann-Whitney U	Sd
Total antioksidan kapasitesi	Kardit Yok	9	1,58	1,68	0,24	0,98	1,74	160	83	0,486
	Kardit Var	22	1,48	1,44	0,24	1,05	1,78	336		
	Total	31	1,51	1,58	0,24	0,98	1,78	248		

p>0,05

Ancak ortalama değerlere bakıldığında kardit ve sessiz kardit grubunda daha düşük olduğu görüldü(**Grafik 13**).



Grafik 13. Ortalama TAK değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağalımı.

ARA'da kardiyak tutulum varlığı ile homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak ARA'lı hastaların tamamında homosistein değerlerinin yüksek olduğu gözlemlendi (**Tablo 11**).

Tablo. 11. Homosistein değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağalımı.

Değişkenler	kardit	n	Mean	Median	SS	Min	Max	Sıra Ort.
Homosistein	Kardit Yok	9	9,84	9,23	2,25	5,80	13,88	150
	Kardit Var	22	9,95	9,56	2,43	6,76	15,13	346
	Total	31	9,92	9,52	2,34	5,80	15,13	248

Hastaların kan lipid seviyeleri karşılaştırıldığında kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, kolesterol hdl oranı ve hdl ldl oranında kardit olan grup ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (**Tablo 12**).

Tablo. 12. Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, Kolesterol HDL oranı, HDL-LDL oranı değerlerinin kardiyak tutulumu göre dağılımı.

Değişkenler	Kardit	n	Mean	Median	SS	Min	Max	Sıra Ort.
Kolesterol	Kardit Yok	9	139,67	133,00	30,87	81,00	189,00	126,5
	Kardit Var	22	150,73	150,00	27,07	112,00	203,00	369,5
	Total	31	147,52	147,00	28,16	81,00	203,00	248
Trigliserid	Kardit Yok	9	89,33	84,00	27,17	53,00	124,00	142
	Kardit Var	22	92,18	83,00	29,94	59,00	174,00	354
	Total	31	91,35	84,00	28,74	53,00	174,00	248
Hdl	Kardit Yok	9	38,11	39,00	11,54	23,00	58,00	165
	Kardit Var	22	34,05	31,50	11,72	20,00	62,00	331
	Total	31	35,23	32,00	11,62	20,00	62,00	248
Ldl	Kardit Yok	9	83,78	81,00	24,35	39,00	125,00	103,5
	Kardit Var	22	100,50	104,50	25,48	47,00	140,00	392,5
	Total	31	95,65	91,00	25,92	39,00	140,00	248
Vldl	Kardit Yok	9	17,80	16,80	5,54	10,00	24,80	142
	Kardit Var	22	18,44	16,60	5,99	11,80	34,80	354
	Total	31	18,25	16,80	5,78	10,00	34,80	248
kol/hdl	Kardit Yok	9	3,85	3,24	1,03	2,71	5,39	107
	Kardit Var	22	4,86	4,69	1,61	2,29	7,90	389
	Total	31	4,57	4,54	1,52	2,29	7,90	248
hdl/ldl	Kardit Yok	9	0,49	0,54	0,18	0,26	0,72	188,5
	Kardit Var	22	0,37	0,34	0,19	0,17	1,04	307,5
	Total	31	0,40	0,36	0,19	0,17	1,04	248

Lipoprotein değerleri ele alındığında LP a ve Apo A değerlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken Apo B değeri kardit olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**Tablo 13.**).

Tablo 13. Apolipoprotein değerlerinin kardiyak tutuluma göre dağılımı.

Değişkenler	Kardit	n	Mean	Median	SS	Min	Max	Sıra Ort.
Lpa	Kardit Yok	9	285,11	182,00	249,78	71,00	871,00	165
	Kardit Var	22	274,36	152,50	399,74	23,00	1760,00	331
	Total	31	277,48	182,00	358,49	23,00	1760,00	248
Apoa	Kardit Yok	9	1445,22	1560,00	505,13	799,00	2180,00	168
	Kardit Var	22	1208,55	1160,00	455,16	312,00	2240,00	328
	Total	31	1277,26	1220,00	474,32	312,00	2240,00	248
Apob	Kardit Yok	9	807,33	741,00	219,77	485,00	1180,00	90
	Kardit Var	22	1002,59	979,00	231,01	553,00	1410,00	406
	Total	31	945,90	864,00	241,57	485,00	1410,00	248

*p<0,05

Sessiz kardit grubundaki apob değerleri kardit olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek görüldü(**Tablo 14**).

Tablo 14. Apo-b değerlerinin kardiyak tutuluma göre dağalımı.

Değişkenler	kardit	n	Mean	Median	SS	Min	Max	Sıra Ort.
Apob	yok	9	807,3	741,0	219,8	485,0	1180,0	10,00
	Klinik kardit	16	956,1	906,0	211,9	553,0	1330,0	16,75
	sessiz kardit	6	1126,7	1230,0	252,9	763,0	1410,0	23,00
	Total	31	945,9	864,0	241,6	485,0	1410,0	16,58

*p<0,05 , **p<0,017

Haptoglobulin değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü.(p<0,05)

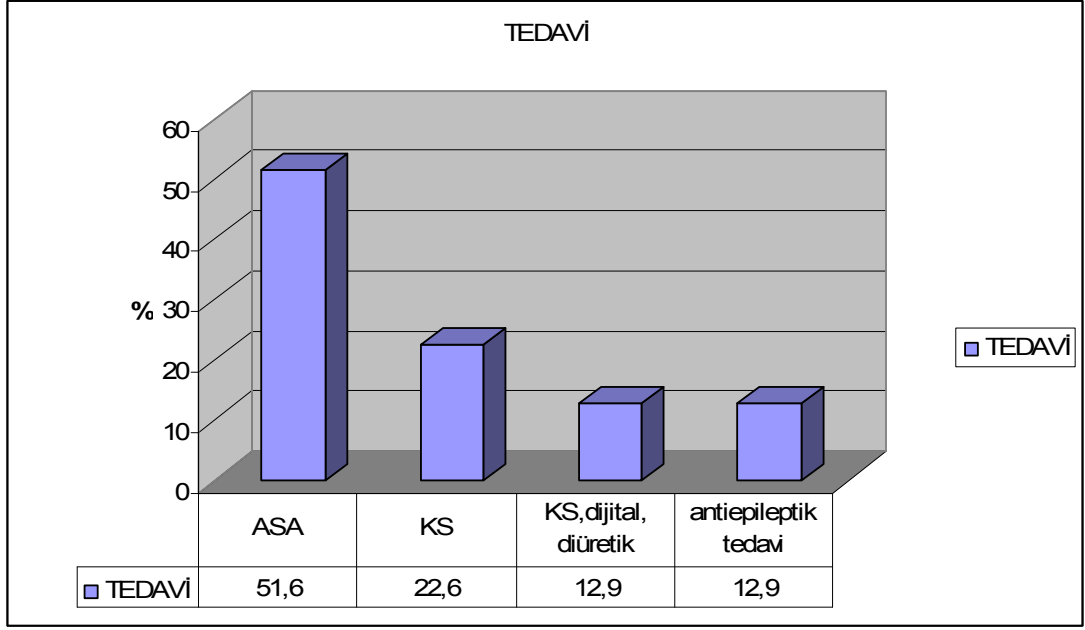
Klinik kardit grubundaki haptoglobulin değerleri kardit olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek görüldü (**Tablo 13**).

Tablo 15. Haptoglobulin değerlerinin kardiyak tutuluma göre dağalımı.

Değişkenler	kardit	n	Mean	Median	SS	Min	Max	Sıra Ort.
haptoglobülin	yok	9	2152,1	2500,0	1279,9	396,0	3630,0	9,61
	Klinik kardit	16	3528,9	3770,0	1118,5	912,0	4770,0	19,25
	sessiz kardit	6	3150,2	3395,0	1488,8	591,0	4600,0	16,92
	Total	31	3055,9	3360,0	1340,9	396,0	4770,0	15,26

(p<0,05)

Olguların tümü yatak istirahatine alınarak benzatin penisilin, atrit olup ve/veya kardit olup kalp yetmezliği olmayan 16 (%51.6) hastaya ASA, klinik kardit olan 7 (%22.6) hastaya steroid, kardit ve kalp yetmezliği olan 4 (%12.9) olguya steroid, digoksin ve ACE inhibitörü tedavisi başlandı. 4 (%12.9) vakada konjestif kalp yetmezliği gözlendi. Koresi olan 4 (%12.9) vakaya antiepileptik tedavi başlandı. Tüm hastalar sekonder profilaksiye alındı (Grafik 14).



Grafik 14. Tedavi dağılımı

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş (ARA) sıklık, morbidite ve mortalite açılarından sosyoekonomik faktörlerle yakından ilgili, akut veya kronik kalp hastalığına neden olabilen, tekrarlayabilen önemli bir hastalıktır.

ARA ve buna bağlı gelişen kalp hastalıkları sanayileşmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık haline gelmiş olmakla birlikte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir (1, 2-7).

Dünya ölçeğinde düşünüldüğünde ARA hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bugün dünya üzerinde 15 600 000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300 000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233 000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir (7). Son yıllarda dünyanın geri kalmış bölgelerinde konu ile ilgili araştırma ve yayınların artmış olması ise toplumların kendi sorunlarına sahip çıkmaya başladığını göstermesi açısından sevindiricidir (8-11).

Dünyanın gelişmekte olan bazı bölgelerinde akut romatizmal ateşin yıllık insidansı 282/100.000 gibi yüksek bir rakamdır. Tüm dünyada romatizmal kalp hastalığı hala tüm yaşlarda, edinilmiş kalp hastalığının en sık sebebidir. Gelişmekte olan ülkelerde kardiyak nedenlerle hastaneye başvuruların yaklaşık %50'sinden sorumludur.

Hastanemiz Çocuk kliniğinde Ocak 1993 – Ocak 1999 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada romatizmal ateş insidansı %0.032 bulunmuştur (12).

Olguntürk ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı 4086 okul çocuğunu içeren çalışmada da romatizmal kalp hastalığı kümülatif prevalansının 1000'de 3.7 olduğu ve son yıllarda romatizmal kalp hastalığı prevalansının arttığı belirtilmiştir (14).

Ülkemizde de 1989 yılından sonra hastalığın sıklığında belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (105).

Endüstrileşmiş ülkelerde akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı insidansındaki bu hızlı düşüşün açıklaması net değildir. Tarihsel olarak akut romatizmal ateş özellikle şehirlerde fakirlikle ilişkilidir. Antibiyotik çağından önce endüstrileşmiş ülkelerde akut romatizmal ateş insidansındaki düşüşün çoğu yaşam koşullarında ki iyileşmeye bağlı olabilir. Kalabalık yaşamın akut romatizmal ateş insidansındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde son dört dekada akut romatizmal ateş insidansındaki azalma tıbbi bakımın daha çok kullanılmasına, iyi yaşam koşullarının sağlanmasına ve antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olabilir. Antibiyotik tedavisi Grup A streptokok faranjitinin ilk ataklarını önlemede ve özellikle hastalığın rekürrensini önlemede önemlidir.

Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmaması nedeni ile ARA tanısı bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastaların tanı almasında ve ayırıcı tanıda ki güçlükler hekimleri yeni tanı kriterleri arayışına sürüklemiştir. Son yıllarda ARA'nın etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen immün-enflamatuvar mekanizmalardan yola çıkılarak yeni biyokimyasal parametreler çalışılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda bu düşünceden yola çıkarak ARA tanısında ve kardiyak tutulumu belirlemede hs- CRP, TAK, homosistein, haptoglobin, kan lipid ve apolipoprotein düzeylerinin önemini araştırıldı.

Çalışmamıza 2005- 2008 yılları arasında başvuran ve AHA'nın 1992 yılında yeniden gözden geçirdiği Modifiye Jones kriterlerine göre ARA tanısı alan 31 hasta alındı. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri incelendi.

Hastalığın en sık görülme yaşı 5-15 yaş arasındır ancak 2 yaş ile 65 yaş arasında atak bildirilmiştir (7,14-16). Beş yaş altındaki olgular toplam sayının % 3-5'ini oluşturmaktadır. Tami ve ark.'ları (14) beş yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nisbeten az olduğunu bildirmişlerdir, ancak Canter ve ark.'larının (15) serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir. Bilimsel anlamda güvenilir istatistiksel değerlerin elde edilmesi için ülke çapında çok merkezli organize bir epidemiyolojik çalışmanın yapılması gerekmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada

hastalarımızın yaş dağılımı incelendiğinde olgularımızın tümü 5-15 yaş arasında idi. Ortalama yaş 10.6 ± 2.6 yaş olarak bulundu. Literatür ile uyumlu idi.

Literatürlerden farklı olarak çalışmamızda klinik karditi olanlarda, sessiz kardit olanlara ve kardit olmayanlara göre yaş anlamlı derecede yüksek görüldü (Grafik2).

ARA, kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte, her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir. Çalışmamızda farklı olarak olgularımızın %67'sini erkekler oluşturuyordu. Çalışmamızda cinsiyete göre kardit görülme oranı istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p > 0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erkeklerde kardit olma oranı (%76,2) daha yüksek görüldü (Tablo 7).

Herhangi bir toplumun % 3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir (7). En önemli risk etmeni yoksulluktur (7,10). Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir. Hastanemizin hizmet verdiği bölgede genellikle orta ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip insanlar oturmaktadır. Çalışmamızda vakalarımızın %96.8'i orta ve düşük sosyoekonomik düzeye sahipti bu da literatürle uyumlu idi.

Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında ARA daha çok görülür (1, 4).

Bizim çalışmamızda kış, ilkbahar ve sonbahar aylarında ARA aynı oranda görüldü.

Hastalarımızın %87,1 şehirden, %12,9'u kırsal kesimden geliyordu. Bu durum ülkemizde ki kırsal kesimden kente olan göç ve kentte yaşayan nüfusun hızla artmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Hastaların majör bulgularının dağılımına bakıldığında; toplam 31 hastanın 5'inde (%16.1) yalnız artrit bulgusu mevcut iken, yalnız kardit bulgusu 5 (%16.1) hastada vardı. Kore bulgusu olan hastaların sayısı 3 (%9.7) olarak tespit edildi. 1 (% 3.2) vakada kardit, artrit ve eritema marginatum birlikte bulunmakta idi. 15 (48.4)

vakada artrit ve kardit birlikteliği tespit edildi, 2 (%6.5) hastada kardit ve kore birlikte bulunmakta idi (Grafik 7).

Akut romatizmal ateşin % 3,5-17 arasında tek eklem tutulumu ile de gidebileceği bildirilmektedir (35). Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 22.6'sında tek eklem tutulumu mevcuttu (Grafik 8). Bazı hastalarda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği hatırlanmayabilir (36). Vakalarımızın % 29'unda artrit saptanmadı. Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıradışı olgular da bildirilmiştir (37).

Hastalarımızda majör kriterlerden en sık %71 ile kardit görüldü. Bu hastaların %51.6'sına klinik olarak kardit tanısı konuldu (Grafik 10).

Kardit hastaların % 45-50 sinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen majör bulgudur. 1999 yılında ülkemizde Elevli ve arkadaşları (106) tarafından 22 vakada yapılan bir çalışmada klinik kardit oranı % 23 olarak, Panamonta ve arkadaşlarının (107) 44 vaka ile yaptıkları çalışmada bu oranı %39 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde 2003 yılında Karaaslan ve arkadaşları 104 olguda yaptığı çalışmada klinik kardit insidansını %49 olarak tespit etmiştir (74). Çalışmamızda kardit oranının yüksek olması hastaların tamamına EKO yapılmasına bağlandı.

Artrit ve kore tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum da “sessiz kardit” olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir. Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler (46, 47). Bu hastaların saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak gerekliliği kabul edilmiştir (47-53).

Vijayalaksmi ve ark.'ları (48) kore tanısı alan hastaların %75'inde ekokardiyografik olarak kardit ya da valvülit saptamışlardır. Aynı çalışmada artrit tanısı alan hastaların %47'sinde kardit görüldüğü bildirilmiştir, bunların sadece %17'si klinik bulgu veren kardit, diğerleri sessiz kardittir. Ekokardiyografik

görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının da ayırdedilmesini sağlamaktadır (48). Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırdedilmesidir.

Çalışmamızda sessiz kardit insidansı %19.4 olarak tespit edildi (Grafik 10). Bu da literatür verileri ile uyumlu idi (46). Ancak ARA'daki kapak yetmezliğinin ilerleyici bir süreç olması nedeni ile bu ayrımın geçerliliği sorgulanabilir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olması nedeni ile sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyri nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride romatizmal kapak hastası olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir (46,47).

İlk romatizma atağı sırasında kardit bulgusu olan hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında da kardiyak tutulum nadir görülür. Ataklar en sık ilk beş yıl içinde ortaya çıkar.

Çalışmamızda kardit saptanan hastaların tamamında kapak yetmezliği bulguları olup, ensık tutulan kapağın mitral kapak olduğu tespit edildi. Hastalardaki kapak lezyonları oranına bakıldığında %38.7 MY, %3.2 AY, %35.5 MY ve aort yetmezliği birlikte gözlemlendi (Grafik 11). Klinik kardit olanların %43,8 inde MY ve %56,3 ünde MY ve AY birlikte görüldü. Sessiz kardit olanların ise %66,7 sinde MY görüldü. Erken lezyonlar kapak yetersizlikleri şeklinde iken uzun dönem izlem sonrasında fibrozisin eklenmesiyle kapak darlıkları, en sık olarak mitral darlık gelişir (1,4).

Vakalarımızın 5'inde (% 16.2) kore görüldü. Bu hastaların 2'sinde koreye, kardit eşlik ediyordu (Grafik 7). Rayamajhi ve arkadaşları (108) tarafından 51 vaka ile yapılan bir çalışmada 4 (%8) hastada kore saptamışlardır. Kılıç ve arkadaşları (109) tarafından 304 ARA'lı hastada yapılan bir çalışmada kore 45 hastada saptamışlardır. Koreli hastaların 28'inde kardit, 28 vakanın 9'unda sessiz kardit saptamışlardır. Kore kalıcı sekel bırakmaz ancak sessiz kardit olgularının fazla olması nedeniyle ileri dönemde romatizmal kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilir (7,48).

Hastaların minor kriterlerine bakıldığında artralji görülme oranı %19.4 olarak bulundu (Grafik 5). Bu literatürdeki verilerden düşüktü. Bunun nedeninin artritli olguları dahil etmememizden kaynaklandığı düşünüldü. Biz çalışmamızda sadece artriti olmayan ARA hastalarındaki artraljileri aldık.

Çalışmamızda ateş görülme oranı %35.5 bulundu. Bu oran literatür bilgileri ile uyumlu idi (Grafik 4).

ARA'lı hastaların laboratuvar özelliklerine bakıldığında, 31 hastanın 28'inde (%90.3) ESR ve CRP değerleri yüksek olarak saptandı. 3 (%9.7) hastada Akut faz reaktanları düşük olarak saptandı (Grafik 9) .

Hastalarımızın tamamında boğaz kültüründe üreme olmazken, 4 (%12.9) hastada geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküsü, 3 (%9.7) hastada boğaz enfeksiyonu öyküsü olmaksızın ASO yüksekliği, 20 (%64.5) hastada boğaz enfeksiyonu öyküsü ve ASO yüksekliği birlikte saptandı. 4 (%12.9) hastada destekleyici bulgu saptanmadı. Destekleyici bulguların olmadığı grubu Kore'li hastalar oluşturuyordu.

EKG'de PR süresinin uzaması, yani 1.derecede A-V blok romatizmal ateşin aktivitesine ait bir minör belirtidir. Karditsizlerde de görülür. Karditi olan birinde bu bulgu ayrıca bir minör belirti olarak kabul edilmemelidir. Genellikle 5-15 yaşlarında görülen romatizmal ateşte taşikardi de bulunduğundan 0.16 saniye ve üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilir. Çalışmamızda sadece 1 (%3.2) olguda PR uzaması vardı (Grafik 6).

Romatizmal ateş streptokoksik farenjitin bir non-süpüratif komplikasyonudur ancak hastalığın patogenezi halen tam anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ARA için duyarlı bir populasyonun varlığını göstermektedir. ARA patogenezinde insan dokularından kalp, eklem ve beyin dokusu antijenleriyle çapraz reaksiyon veren streptokokal antijenlere artmış humoral ve hücrel immün cevabın rol oynayabileceği düşünülmektedir, ancak patogeneze yönelik bilgiler teorik olup, yeni araştırmalar devam etmektedir. ARA'lı hastalarda serbest oksijen radikalleri ve total antioksidan kapasitesinin önemini belirlemek amacı ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır (88, 89).

Sağlıklı bireylerde, oluşan serbest radikallerle antioksidan savunma sistemi hemen hemen dengededir. Bu dengenin serbest radikallerin artması yada antioksidanların azalması sonucu bozulması, oksidatif stresin açığa çıkmasına yol açar. Oksidatif stresin çeşitli hastalıkların patogeneğinde ve ilerlemesinde rolü olduğuna dair görüşler ve bilimsel çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

Yapılan bir çalışmada akut romatizmal ateş tanısı alan vakalarda tedavi öncesi total antioksidan kapasitesi değerlerinin düşük olduğu ve tedavi sırasında progresif olarak yükseldiği gösterilmiştir (89).

Total antioksidan kapasitesinin başlangıçta düşük olması ve tedavi ile hızla yükselmesi serbest oksijen radikallerinin ARA 'nın immunoenflamatuvar seyrinde rolü olabileceğini göstermektedir. Diğer bir çalışmada ARA'lı hastalarda serbest oksijen radikallerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (88). Bu da TAK düzeyinde ki düşüklüğü açıklamaktadır.

Çalışmamızda ARA'lı hastalarda klinik kardit, sessiz kardit ve karditi olmayan vakalar arasında total antioksidan kapasitesi oranları karşılaştırıldı.

Çalışmamızda total antioksidan kapasitesi değerleri açısından klinik kardit, sessiz kardit ve karditi olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ancak TAK ortalama değerleri ilginç olarak sessiz karditi olan grupta daha düşük olarak tespit edildi (Grafik 13). Romatizmal kalp hastalığında TAK'ın önemini belirlemek için daha fazla sayıda vaka ile yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hs-CRP ile ilgili çalışmalar primer olarak vasküler hastalıklarla yapılmış olup romatizmal kalp hastalıklarında yapılmış olan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda özellikle ARA'nın kronik dönemi ve kapak darlıkları ile hs-CRP arasında ki ilişki araştırılmıştır. İlk çalışma Galante ve ark. tarafından dejeneratif ciddi operasyon bekleyen aort darlıklı hastalarda yapılmış ve hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. CRP düzeyi ile aortik kapak alanı, aortik jet velosite ve kalsifikasyon derecesi arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (79), daha sonra yapılan

çalışmalarda da bu bulgular doğrulanmıştır (80-81). Aort darlığında esas önemli karakteristik yapı kapağın kalsifikasyonudur. Warriier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada in vitro aşırı artmış hs-CRP düzeylerinde aortik duvarda artmış kalsifikasyon saptanmıştır. Bu bulgu aortik kapak kalsifikasyonunda hs-CRP'nin etkili olduğunu düşündürmüştür (82).

Renal yetmezlikteki hastalarda da kapaktaki kalsifikasyon derecesi artmış inflamasyon ile uyumludur (83). Üstelik kronik hemodializ hastalarında enfeksiyöz veya enflamatuar bir durum olmadan artmış kalsiyum fosfat düzeylerinin yüksek hs-CRP ile ilişkili olduğunu bununda kapak kalsifikasyonu ile uyumlu olduğu saptanmıştır (84,85). Hastalığın hızlı progresyonunda da hs-CRP'nin önemli olduğu gösterilmiştir (86).

Mitral darlığında hs-CRP'nin rolünü araştıran çalışmalar daha az sayıdadır. Ancak bu çalışmalarda da hs-CRP düzeyinin devam eden kronik bir inflamasyonu gösterecek tarzda yüksek olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ARA'lı hastaların tamamında hs-CRP değereri yüksek bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken klinik karditi olan grupta ortalama hs-CRP değereri daha yüksek olarak tespit edildi. Klinik kardite sahip hastalarda hs- CRP değerlerinin yüksek olması enflamatuar mekanizmaların etyopatogeneizde ki rolünü desteklemektedir. Hs- CRP kardiyak tutulumu belirlemede kullanılabilir bir parametre olduğu düşüncesindeyiz. Ancak akut dönem kardiyak tutulum ile hs- CRP arasında ki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

30 yılı aşkın süredir yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, farklı nedenlerden dolayı kan homosistein düzeyindeki artışın, erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan tıkaçıcı damar hastalıkları (tromboembolik hastalıklar) için 'tek başına' bir risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir. Bu durumdaki damar hastalıkları, genellikle 40 yaşın altındaki bireylerde oluşmaktadır (95).

Vücutta homosistein düzeyindeki artışın önemi, erken yaşlarda gelişen ve hayatı tehdit edecek derecede önemli olabilen damar tıkanıklıklarına (beyin, kalp-

koroner ve periferik) yol açmasıdır. Vurgulanması gereken önemli bir konu ise, hafif düzeylerdeki artışın bile damarlardaki tıkaçıcı mekanizmaları uyarabilmesidir (95).

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, 60 yaş altında venöz tıkaçıcı damar hastalığı geçirenlerde yüksek homosistein prevalansının %30.4, arteriyel tıkaçıcı damar hastalığı geçirenlerde ise % 37.5 olduğu saptanmıştır (95).

Artmış kan homosistein düzeyi ile venöz tıkaçıcı hastalıkların ‘gelişimi ve tekrarlama’ arasındaki pozitif bir ilişkinin saptanmasının yanısıra, bugüne kadar bildiğimiz risk faktörlerinin olmaması durumunda (kolesterol yüksekliği, sigara kullanımı, arterial hipertansiyon), bu yüksekliğin miyokard infarktüsü için bir risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir (95).

Paç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada homosistein seviyesi çocuklarda ki prematüre koroner kalp hastalıklarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (110). Yine aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada sol sağ şant sonrası gelişen pulmoner hipertansiyonlu hastalarda homosistein seviyeleri yüksek bulunmuştur (111).

Homosistein ile koroner arter hastalığı artmış riski arasında ilişki bulunmaktadır. Ancak bugün için artmış homosistein seviyesinin akut romatizmal ateş etyolojisinde ki rolü bilinmemektedir, fakat hiperhomosisteineminin artmış serum sitokin seviyesi ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (112).

Yegin ve arkadaşları ARA akut fazında TNF a, IL 8 ve IL 6 gibi sitokinlerin seviyelerinde ki artışı göstermiştir (113). Narin ve arkadaşları da ARA aktif döneminde IL 1a ve IL 2 seviyelerinde ki artışı göstermiştir (114).

Sitokin seviyelerinde ki artış homosistein düzeyinde ki yükseliği açıklayan mekanizmalardan biridir ancak başka yollarda homosistein seviyesini arttırmaktadır.

Kurban ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada homosistein seviyesinin ARA aktif döneminde yüksek olduğu ve tedavi ile progresif olarak düştüğü gösterilmiştir (115).

Nitrik oksit'in (NO) ARA'lı hastalarda artmış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Artmış NO 'in methionin sentezini inhibe etmesi homosistein seviyesini arttırdığı düşünülmektedir (116).

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber sessiz karditli vakalarda ortalama homosistein düzeyi diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 11). Bu da kardiyak hasarda homosisteinin rolü olabileceği ve romatizmal kalp hastalığı tanısında kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermektedir. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir akut faz reaktanı olan haptoglobin ile akut romatizmal ateş arasında ilişki olduğuna dair yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Haptoglobin diğer akut faz reaktanlarına göre anemiden ve diğer dış faktörlerden etkilenmesi nedeni ile daha az kullanılan bir parametredir.

Anıl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ARA'lı hastalarda haptoglobin seviyesi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (117).

Bizim çalışmamızda aktif kardit grubundaki haptoglobin değerleri kardit olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek görülmektedir. Haptoglobin değeri karditli hastalarda erken dönemde tanı koymada, tedavinin planlanmasında ve hasta izleminde kullanılabilecek bir parametre olmakla beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Tablo 15).

Günümüzde lipidler ve koroner arter hastalıkları arasında ki ilişki bilinmektedir. Ancak ARA ve lipidler arasında ki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Panomonta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da Akut Romatizmal Ateş tanısı almış kardiyak tutulumu olan hastalarda HDL kolesterol düzeyi düşük, trigliserid düzeyi ise yüksek olarak tespit edilmiştir (118).

Çalışmamızda HDL, LDL, VLDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kardiyak tutulum arasında bir ilişki saptanmadı.

Günümüzde vasküler riskin belirteci olarak, kolesterol göstergelerinden herhangi birine kıyasla, apo B'nin daha yüksek değer taşıdığı düşünülmektedir.

Onat ve arkadaşlarının Türk halkında yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığını öngörmeye Apo B, LDL'den daha anlamlı olarak bulunmuştur (119).

Koroner kalp hastalıkları ile apolipoproteinler arasında ki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen ARA ve apolipoproteinler arasında ki ilişki şu an için net olarak bilinmemektedir.

Lp(a)'nın ateroskleroz ve tromboz alanları arasında potansiyel bir köprü kurduğu ve lipid hastalıkları ile koroner arter hastalıkları (KAH) arasındaki anahtar bağlantıyı oluşturduğu düşünülmüş ve aterosklerotik ve trombotik hastalıklarla ilişkisi geniş olarak ele alınmaya başlanmıştır (93). Okside fosfolipid ve Lp(a) seviyelerinin KAH varlığı ve yaygınlığı ile güçlü ve kademeli bir ilişkisi olduğu ortaya çıkmış ve Lp(a)'nın aterojenitesinin kısmen taşıdığı proenflamatuar okside fosfolipid içeriğinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür (93).

Çalışmamızda apo A ve lipoprotein a ile kardiyak tutulum arasında anlamlı bir fark saptanmazken, apoB değişkeni açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 14).

Sessiz kardit grubundaki apo B değerleri kardiyak tutulumu olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek görülmektedir (Tablo 14).

Bugün için eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerlerinin ARA tanısında önemi bilinmektedir ancak ayırıcı tanıda ki zorlukları aşmak ve kardiyak tutulumu belirlemek açısından haptoglobülin ve apo B düzeylerinin ölçümünden yararlanılabilir.

ARA birden fazla organ veya dokuyu tutabildiğinden birçok hastalıkla karışabilir. Artritli vakalar en sık juvenil romatoid artrit, SLE, poststreptokoksik reaktif artrit, Henoch-Schönlein vaskülit ile karışır.

Jones kriterlerine göre ARA tanısı alan bir vakamızın takibi sırasında SLE olduğu tespit edildi. Hastamızın artriti olması, AFR yüksekliği, ateşinin olması, geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküsünün olması ve ASO yüksekliği olması ARA'yı destekliyordu. Ayrıca erkek cinsiyette olması da SLE düşündürmedi ancak takibi sırasında ANA ve anti ds- DNA tetkikleri pozitifleşip renal tutulumu olması ve SLE kriterlerini karşılaması nedeni ile lupus tanısı aldı.

ARA'da özellikle tek eklem tutulumu olan hastalarda mutlaka ayırıcı tanı yapılmalıdır. Vakamızda geçirilmiş boğaz enfeksiyonu hikayesi ve ASO yüksekliği olması ARA tanısını destekledi ancak streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen ARA dışında ki artritleri araştıran çalışmalar mevcut bulunmaktadır (120). Günümüzde kullanılan modifiye Jones kriterlerinin yetersiz kaldığı vakalar bulunmaktadır. Bu vakalar için kullanılabilir yeni tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir vakamızda ARA'ya burusella eşlik ediyordu. ARA ile birlikte koincidental olarak diğer artrit yapan nedenlerin bulunabileceği unutulmamalı ve özellikle tek eklem artriti ile başvuran vakalarda diğer nedenler araştırılmalıdır.

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 (67). Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (68).

ARA tanısı alan hastaların tamamına tanı anında tek doz intramüsküler benzatin penisilin yapıldı. Artriti, sessiz karditi ve KKY bulguları olmayan hafif karditli olan hastalara asetil salisilik asit tedavisi başlandı. Klinik karditi olan hastalara kortikosteroid, kalp yetmezliği bulguları olanlara dijital ve ACE inhibitörü tedavisi başlandı.

KKY bulguları olmayan hafif karditli olgularda salisilat kullanılır. Bununla birlikte KKY olan ve karditin önemli diğer bulguları olan hastalarda kortikosteroid kullanımı gerekir. Salisilat yada kortikosteroid kullanımı RKH'nin bulgularının

ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (5). Günümüzde hafif ve sessiz kardit tedavisinde steroid kullanımı tartışmalıdır ve yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

Voss ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada kardiyak tutulumu olan ARA'lı hastalarda İntravenöz İmmün Globulin (İVİG) tedavisi kullanılmış ancak diğer tedavilere bir üstünlüğü tespit edilememiştir (113).

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 (74-76). Meira ve ark.'ları (74) hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay - 7 yıllık izlem süresi içinde %61 oranında gerileme saptamışlardır (75). 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 gözlenebilir, hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Kapak değişimine giden hastalarda da ciddi hastalanma riski söz konusudur ve antikoagülasyon sorunları, aritmiler, tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelik ile ilgili sorunlar ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların düzenli ikincil koruma alması hayati önem taşımaktadır.

Günümüzde hala ARA ve RKH etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılmaması ve RKH nedeni ile olan mortalite ve morbidite devam etmesi, yeni tedavi arayışlarına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Tedavi öncesi homosistein ve serbest radikal düzeyinde ki yüksekliği ve bu yüksekliğin tedavi ile giderek azaldığını, yine total antioksidan kapasitesinde ki düşüklüğü ve tedavi ile giderek yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da kardiyak tutulumu olan hastalarda tedavi öncesi ortalama homosistein değeri yüksek bulunurken, TAK değeri diğer gruplardan düşük bulunmuştur. Homosistein ve TAK değerleri tedaviyi belirlemede ve takipte kullanılabilir ancak daha çok denekle yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Vasküler riskin belirteci olarak, kolesterol göstergelerinden herhangi birine kıyasla, apo B'nin daha yüksek değer taşıdığı birden fazla çalışmadan anlaşılmıştır (117). Çalışmamızda kardiyak tutulumu olan hastalarda yüksek apo B değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RKH tanı ve tedavi takibinde apo B gelecekte büyük öneme sahip olabilir.

Sonuç olarak, çocuklarda ARA tanısında Jones kriterleri bazı vakalarda yetersiz kalabilmektedir. Özellikle kardiyak tutulumu belirlemede ve sessiz karditli hastaların tanı almasında EKO'nun rolü açıktır. Ancak ARA ve RKH'nın erken tanısı ve tedavisinin takibinde hs-CRP, TAK, haptoglobin ve apo B'nin kullanılabilir parametreler olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza ilk kez ARA tanısı almış 31 çocuk alındı.

1. Hastalarımız 5-15 yaş arasında idi. Yaş ortalamaları 10.6 ± 2.6 olarak tespit edildi (Grafik 2). Klinik kardit olanlarda sessiz kardit olanlara ve kardit olmayanlara göre yaş anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$)(Tablo 8).

2. Bu hastalardan 21'i (%67.7) erkek, 10'u (%32.3) kızdı (Grafik 1). Hastalarda kardiyak tutulum ile cinsiyet karşılaştırıldığında; Erkeklerin %76.2' inde, Kızların %60' ında kardit görüldü.

Erkeklerin %23,8 inde sessiz Kardit görülürken, kızların %10 nunda sessiz kardit gözükmemektedir. Cinsiyet ve kardit görülme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

3. ARA'li 31 hastanın 9'unda (%29) kardit saptanmazken, 16 (%51.6) vakada klinik kardit, 6 (19.4) vakada sessiz kardit saptandı (Grafik 10).

4. Hs-CRP değerleri ARA'lı hastaların tamamında yüksek bulunurken gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak ortalama değerlerine bakıldığında klinik kardit grubunda 63.8 mg/dl, sessiz kardit grubunda 38.2mg/dl, kardit olmayan grupta ise 23.6 mg/dl olarak tespit edildi. Kardit olan grup ve olmayan grupta hs-CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Kardiyak tutulumuna göre hs- CRP ortalama değerleri, klinik karditte 63.8 mg/dl, sessiz karditte 38.2 mg/dl, kardiyak tutulumu olmayan vakalarda 47.2 mg/dl bulundu (Grafik 11).

5. Total antioksidan kapasitesinin kardit olan ve olmayan gruplarda ki düzeyine bakıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Ancak ortalama değerlere bakıldığında kardit ve sessiz kardit grubunda daha düşük olduğu görüldü (Grafik 13).

6. ARA'te kardiyak tutulum varlığı ile homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak ARA'lı hastaların tamamında homosistein değerlerinin yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 11).

7. Hastaların kan lipit seviyeleri karşılaştırıldığında kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, kolesterol hdl oranı ve hdl ldl oranında kardit olan grup ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 12).

8. Lipoprotein değerleri ele alındığında LP a ve APO A değerlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken **Apo B değeri kardit olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 13)**. Sessiz kardit grubundaki apob değerleri kardit olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek görüldü (Tablo 14)

9. **Haptoglobulin değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$)**. Klinik kardit grubundaki haptoglobülin değerleri kardit olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek görüldü (Tablo 15).

7. ÖZET

Çalışmamızın amacı, bir akut faz reaktanı olan hs-CRP düzeyinin yanı sıra serum TAK, homosistein, haptoglobin, lipid ve apolipoprotein düzeylerinin ARA'e bağlı kardiyak tutulum oluşumu ve tedavi yaklaşımını belirlemede ki önemini saptamaktır.

Bu çalışmada çocukluk çağında Akut Romatizmal Ateş (ARA) ve Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) tanısında hs-CRP, TAK, homosistein, haptoglobin, serum lipid profili ve apolipoprotein düzeylerinin rolü ve kardiyak tutulumuna etkileri araştırıldı.

Çalışmaya 2005-2008 tarihleri arasında Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde ARA tanısı konan 31 hasta alındı. Hastalara ARA tanısı Modifiye Jones kriterlerine göre konuldu. Hastaların tamamına EKO yapıldı. Fizik muayenede kardiyak dinleme bulgusu olmayan ancak EKO bulgusu olan hastalara sessiz kardit tanısı aldı. Bütün hastalardan başvuruda tam kan sayımı, ESH, CRP, hs-CRP, TAK, homosistein, haptoglobulin, kan lipid profili ve apolipoprotein seviyeleri ölçümü yapıldı ve anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının bulunduğu form dolduruldu.

Tanı anında ki plazma haptoglobulin ve apo B değerleri sessiz karditli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kan homosistein ve hs-CRP değerleri klinik karditli ve sessiz karditli grupta yüksek, TAK değeri ise düşük olarak bulundu.

Sonuç olarak, çocuklarda ARA tanısında Jones kriterleri bazı vakalarda yetersiz kalabilmektedir. Özellikle kardiyak tutulumu belirlemede ve sessiz karditli hastaların tanı almasında EKO'nun rolü açıktır. Ancak ARA ve RKH'nın erken tanısı ve tedavisinin takibinde hs-CRP, TAK, haptoglobin ve apo B'nin kullanılacak parametreler olduğu düşüncesindeyiz.

8. SUMMARY

The aim of our study is to investigate; the role of hs-CRP, TAC, homocysteine, haptoglobin, blood lipid profyl and apolipoprotein values in the diagnosis of Acute Rheumatic Fever (ARF) and Rheumatic Heart Disease (RHD) in childhood and alsoinvestigate the importance of treatment.

We studied the role hs-CRP, TAC, homocysteine, haptoglobin, blood lipit profyl and apolipoprotein values at the diagnoses of ARF and RHD in childhood and also effect on heart.

This study included 31 patients with ARF in Peditary Clinic of Ankara Training and Reserch Hospital between 2005 and 2008. The diagnosis of ARF was based on modified Jones Criteria. Echocardiography was performed on all patients. Some patient with ARF have pathological valvular regurgitation that is not evident clinically, it can be seen only on echocardiography and it's termed subclinical carditis (SCC). All patients underwent whole blood count, ESH, CRP and of hs-CRP, TAC, homocystein, haptoglobin, blood lipid levels and apolipoprotein measurement at admission, and a form containing history, physical examination and laboratory findings was filled.

Serum haptoglobin and apo B levels of the patients in SCC were significantly higher, at the onset of diagnosis. The patients with carditis had higher serum homocysteine and hs-CRP levels and lower TAC level but it wasn't significant statistically.

In conclusion, Jones criteria are not always sufficient to diagnose ARF in children. We also want to point the importance of echocardiography in the diagnose of carditis and silient carditis. Hs-CRP, TAC, haptoglobin and apo B can be used on the early diagnosis and treatment of ARF and RHD.

9. KAYNAKLAR

1. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams' Heart Disease in infants, children and adolescents. Allen HD, Gutgesel HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001: 1226-41.
2. Sanyal SK. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood: Historical perspective and a global overview. *Indian Ped.* 1987; 24: 275-94.
3. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. WHO Technical Report Series. 2001; 923, Geneva.
4. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: The Science and practice of Pediatric Cardiology. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1998: 1691-24.
5. Bernstein D. Acquired heart disease In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). 17th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2004: 1565-72.
6. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ.* 2006; 333: 1153-6.
7. Carapetis JR, McDonald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2005; 366: 155-66.
8. Ozer S, Hallıoğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 120-4.
9. Mayosi BM. A proposal for eradication of rheumatic fever in our lifetime. *SAMJ.* 2006; 96: 229-30.
10. Mbewu AD. Rheumatic heart disease is a neglected disease of poverty requiring a multisectoral approach for control and eradication. *SAMJ.* 2006; 96: 231-2.

11. Yuko-Jowi C, Bakari M. Echocardiographic patterns of juvenile rheumatic heart disease at the Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J.* 2005; 82: 514-9.
12. Dallar Y, Şıklar Z, Tanyer G, Ünsal R. Çocukluk çağında görülen akut romatizmal ateş olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2002; 37: 81- 84.
13. Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoğlu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr.* 1999; 41: 201-206.
14. 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.
15. Canter B, Olguntürk R, Tunaoğlu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics.* 2004; 114: 329-30.
16. 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.
17. Disciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J.* 1980;99:635-8.
18. Martin JM, Barbadora KA. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. *J Pediatr.* 2006; 149: 58-63.
19. 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.
20. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation.* 1999; 99: 2784-90.

21. Kudat H, Telci G, Sözen AB, et al. The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. *Int J Immunogenet.* 2006; 33: 41-4.
22. Hallıoğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 117-20.
23. Aksu G, Bayram N, Ulger Z, et al. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF-b1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun.* 2005; 25: 141-9.
24. Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin FcgRIIA and FcgRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clin Biochem.* 2004; 37: 925-9.
25. Berdeli A, Çelik HA, Özyürek R, Doğrusöz B, Aydın HH. TRL-2 gene Arg 753 Gln polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children. *J Mol Med.* 2005; 83: 535-42.
26. Harrington Z, Visnavastan K, Skinner NA, Curtis N, Currie BJ, Carapetis JR. B-cell antigen D8/17 is a marker of rheumatic fever susceptibility in Aboriginal Australians and can be tested in remote settings. *Med J Aust.* 2006; 184: 507-10.
27. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart.* 2005; 91: 3-4.
28. Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun.* 2005; 24: 101-9.
29. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol.* 2004; 165: 1583-91.

30. Balat A, Kılınc M, Cekmen MB, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem* 2005; 38: 526-30.
31. Blank M, Aron-maor A, Shoenfeld Y. From rheumatic fever to Libman-Sacks endocarditis: is there any possible pathogenetic link? *Lupus*. 2005; 14: 697-701.
32. Li Y, Pan Z, Ji Y, Zhang H, Archard LC. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease. *Heart*. 2005; 91: 87-8.
33. 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 acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. *JAMA*. 1992; 268: 2069-73.
34. Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation*. 2002; 106: 2521-3.
35. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 743-6.
36. 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.
37. Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol*. 2006; 112: 91-8.
38. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation*. 1999; 100: 1576-81.
39. Veasy LG. Rheumatic fever- T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young*. 1995; 5: 293-301.
40. Akalın F, Ünver T, Başaran M . Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal*. 2001; 14: 84-8.

41. Polat TB, Yalçın Y, Akdeniz C, et al. QT dispersion in acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2006; 16: 141-6.
42. Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J*. 2004; 56: 668-9.
43. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2005; 15: 514-6.
44. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol*. 2005; 103: 217-8.
45. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişik yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2004; 4: 359-60.
46. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2007; 119: 54-8.
47. Özkutlu S, Hallıoğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2003; 13: 495-9.
48. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2005; 15: 583-8.
49. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation*. 1996; 94: 73-82.
50. Caldas AM, Terreri MRA, Moises VA, Silva CMC, Carvalho AC, Hilario MOE. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young*. 2007; 17: 42-7.

51. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol.* 1997; 20: 924-6.
52. Veasy LG, Tani LY. A new look at acute rheumatic mitral regurgitation. *Cardiol Young.* 2005; 15: 568-77.
53. Camara EJ, Neubauer C, Camara GF, Lopez AA. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with severe rheumatic heart disease: an echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations. *Cardiol Young.* 2004; 14: 527-32.
54. Sanyal SK. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood: Historical perspective and a global overview. *Indian Ped.* 1987; 24: 275-94.
55. Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. *Pediatrics.* 2004; 114: 748-51.
56. Bernios X, Quesney F, Moroks A, et al. Are all recurrences of 'pure' Sydenham chorea true recurrences of acute rheumatic fever? *J Ped.* 1985; 107: 867-72.
57. Ertuğrul A, Renda Y, Saraçlar M, et al. Electroencephalographic study in acute rheumatic carditis. *Am Heart J.* 1976; 91: 163.
58. Bland EF. Rheumatic fever, the way it was. *Circulation.* 1987; 76: 1190-5.
59. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham Chorea. *Neurology.* 2005; 64: 1799-801.
60. Turley AJ, McCarron B, de Belder MA. Acute rheumatic fever mimicking acute coronary syndrome. *Emerg Med J.* 2006: 23-45.
61. Gunal N, Baysal K, Hacıömeroğlu P, Belet N, Kolbakır F. Rheumatic fever and coronary vasculitis in children. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 118-20.

62. Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch Schonlein Purpura with rheumatic carditis. *Indian J Pediatr.* 2004; 71: 371-2.
63. Kula S, Saygılı A, Tunaoğlu FS, Olguntürk R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003; 3: 272-4.
64. Ei-Menyar A, Ai-Hroob A, Numan MT, Gendi SM, Fawzy IM. Unilateral pulmonary edema: unusual presentation of acute rheumatic fever. *Pediatr Cardiol.* 2005; 26: 700-2.
65. Nadas A, Fyler D. *Pediatric Cardiology.* 3rd edition. WB Saunders Co, Philadelphia. 1972.
66. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr.* 2003; 40: 1068-71.
67. Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr.* 2007; 74: 117-21.
68. Ralph A, Jcups S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ.* 2006; 15: 113-8.
69. Sanyal SK, Berry AM, Duggal S, et al. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from North India: A prospective 5-years follow-up study. *Circulation.* 1982; 65: 375-9.
70. Van Howe RS, Kusnier LP. Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outcomes. *Pediatrics.* 2006; 117: 609-19.
71. Rimoin AW, Hamza HS, Vince A, et al. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis child.* 2005; 90: 1066-70.

72. Park H, Cleary PP. Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils. *Infection and Immunity*. 2005; 73: 7878-86.
73. Harrington Z, Thomas DP, Currie BJ, Bulkanhawuy J. Challenging perceptions of non-compliance with rheumatic fever prophylaxis in a remote Aboriginal community. *MJA*. 2006; 184: 514-7.
74. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Uçar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young*. 2003; 13: 500-5.
75. 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.
76. 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.
77. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 8: 735-46.
78. Golbasi Z, Ucar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A, Diker E, Aydogdu S. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4(5): 593-5.
79. Galante A, Pietrouisti A, Velini M, et al: C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1078-82.
80. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, et al: can serum lipid and CRP levels predict the severity of aortic valve stenosis? *Acta Cardiol*. 2003; 58: 321-6.

81. Sanchez PL, Santos JL, Kaski JC, et al: Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valvular stenosis. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 90-93.
82. Warriar B, Mallipeddi R, Karla PK, et al: The functional role of C-reactive protein in aortic wall calcification. *Cardiology.* 2005; 104: 57-64.
83. Palta S, Pai AM, et al: New insights into the progression of aortic stenosis: Implications for secondary prevention. *Circulation.* 2000; 101: 2497-2502.
84. Kajbaf S, Veinot JP, Ha A, Zimmerman D: Comparison of surgically removed cardiac valves of patients with ESRD with those of the general population. *Am J Kidney Disease.* 2005; 46: 86-93.
85. Movilli E, Feliciani A, Camerini C, Brunori G, Zubani R, Scolari F, Parrinello G, Cancarini GC: A high calcium-phosphate product is associated with high C reactive protein concentrations in hemodialysis patients. *NephronClin Pract.* 2005; 101: 161-7.
86. Torun D, Sezer S, Baltali M, Adam FU, Erdem A, Ozdemir FN, Habberal M: Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis. *Ren Fail.* 2005; 27: 221-6.
87. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37(4): 277-85.
88. Oran B, Atabek E, Karaaslan S, Reisli Y, Gültekin F, Erkul Y. Oxygen free radicals in children with acute rheumatic fever. *Cardiol Young.* 2001; 11(3): 285-8.
89. Kurban S, Mehmetoglu I, Oran B, Kiyici A. Homocysteine levels and total antioxidant capacity in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem.* 2008; 41(1-2): 26-9.

90. Mahley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism. Principles and practice of endocrinology and metabolism. JB Lippincott Company, Philadelphia: Editor KL Becker. 1991: 1219- 1229.
91. Kasper D.L. Harrison's Principles of Internal Medicine. Rader D, Hobbs H. Chapter 335: Disorders of lipoprotein metabolism. 16. ed. McGraw-Hill Company; 2005: 2286-8.
92. Kasper D.L. Harrison's Principles of Internal Medicine. Rader D, Hobbs H. Chapter 335: Disorders of lipoprotein metabolism.16. baskı, McGraw-Hill Company; 2005: 2286-8.
93. Dahlen GH. Lp-(a) lipoprotein in cardiovascular disease. Atherosclerosis. 1994; 105: 111-126.
94. Onat A, Ozhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks. Anadolu Kardiyol Derg. 2007; 7(2): 128-33.
95. Ueland PM, Refsum. Plasma homocysteine, a risk for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. JLab Clin Med. 1989; 114: 473-501.
96. Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ. Methionine metabolism in mammals: the methionine- sparing effect of cystine. J Biol Chem. 1998; 263: 11750- 4.
97. Jacobsen DW, Gatautis VJ, Gree R et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. Clin Chem. 1994; 40: 873-81.
98. Ueland PM, Refsum , Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical application. Clin Chem. 1993; 39: 1764- 79.

99. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* , 1993; 270: 2693-8.
100. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M. Hyperhomocysteinemia a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl.* 1993; 41: 72-77.
101. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinants for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994; 96: 239-46.
102. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res.* 1991; 51: 828-35.
103. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med.* 1996; 2: 386-9.
104. Burtis C. A, Ashwood E. R, Klinik kimyada temel ilkeler. 5.baskı. syf: 333.
105. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircan G, Sipahi T, Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara region in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 862-5.
106. Eleveli M, Celebi A, Tombul T, Gökalp AS. Cardiac involvement in Sydenham's chorea: clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatr.* 1999; 88(10): 1074-7.
107. Panamonta M, Chaikitpinyo A, Kaplan EL, Pantongwiriyaikul A, Tassniyom S, Sutra S. The relationship of carditis to the initial attack of Sydenham's chorea. *Int J Cardiol.* 2004; 94(2-3): 241-8.
108. Rayamajhi A, Sharma D, Shakya U. Clinical, laboratory and echocardiographic profile of acute rheumatic fever in Nepali children. *Ann Trop Paediatr.* 2007 Sep;27(3):169-77.

109. Kiliç A, Ünüvar E, Tatlı B, Gökçe M, Omeroğlu RE, Oğuz F, Sidal M. Neurologic and cardiac findings in children with Sydenham chorea. *Pediatr Neurol.* 2007 Mar;36(3):159-64.
110. Paç F. A, Ozerol E, Ozerol I. H, et all. Homocysteine, Lipid Profile, Nitric Oxide, Vitamin B12 and Folate Values in Patients with Premature Coronary Artery Disease and Their Children. *Angiology.* 2005; 56(3): 253-257.
111. Ozerol I. H, Paç F. A, Ozerol E, et all. Plasma Endothelin-1, Homocysteine and Serum Nitric Oxide Values in Patients with Left-to-Right Shunt. *Indian Heart Journal.*2004; 56: 653-657.
112. Antoniadou C, Tousoulis D, Marinou K, Vasiliadou C, Tentolouris C, Bouras G, Pitsavos C, Stefanadis C. Asymmetrical dimethylarginine regulates endothelial function in methionine-induced but not in chronic homocystinemia in humans: effect of oxidative stress and proinflammatory cytokines. *Am J Clin Nutr.* 2006 Oct; 84(4): 781-8.
113. Yeğın O, Coşkun M, Ertuğ H. Cytokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr.* 1997; 156(1): 25-9.
114. Narin N, Kütükçüler N, Ozyürek R, Bakiler AR, Parlar A, Arcasoy M. Lymphocyte subsets and plasma IL-1 alpha, IL-2, and TNF-alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995; 77(2): 172-6.
115. Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, Whitlock RM, Ameratunga RV, Cairns LM, Lennon DR. Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2001; 103(3): 401-6.
116. Narin F, Narin N, Pasaoğlu H, Halici C, Aslan D. Nitric oxide metabolites in acute rheumatic fever. *Tohoku J Exp Med.* 2003; 199(3): 135-9.
117. Anil K, Praveen K, Sadhna, Gupta PK. Haptoglobin in rheumatic fever. *Mater Med Pol.* 1995; 27(3): 108-10.

118. Panamonta M, Settasatian N, Kaplan EL, Chaikitpinyo A. Serum cholesterol levels in patients with acute rheumatic fever. *Am J Dis Child.* 1993;147(7):732-6.
119. Onat A, Ozhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007; 7(2): 128-33.
120. Abel'diaev DV, Shostak NA, Briko NI, Timofeev VT, Aksenova AV, Fil'shina VL. Nosological diagnosis and outcomes of arthritis associated with streptococcal Infection. *Ter Arkh.* 2007; 79(5): 59-65. Russian.

10. EK



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0176

15.02.2006

BAŞKAN
Prof.Dr.Ali Pekcan Demiröz
Başhekim

EPKK ASİL ÜYELERİ	EPKK YEDEK ÜYELERİ
Doç.Dr.Yalçın Aral* - EPKK Başkan Vekili, YEK Başkanı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Klinik Şefi	Dr.Uğur Koşar*** I. Radyoloji Klinik Şefi
Op.Dr.Erdal Samim*** I. K.B.B. Hastalıkları Klinik Şefi	Doç.Dr.Gül Gürsoy*** III. İç Hastalıkları Klinik Şefi
Op.Dr.Sunay Duman** I. Göz Hastalıkları Klinik Şefi	Doç.Dr.Uğur Koşar*** I. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Klinik Şefi
Doç.Dr.Yıldız Dallar*** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi	Doç.Dr.Meliha Korkmaz*** Nükleer Tıp Klinik Şefi
Op.Dr.Ali Ulvi Öngören* II. Genel Cerrahi Klinik Şefi	Doç.Dr.Bülent Gökmen*** Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi

*Yerel Etik Kurul (YEK) ve Eğitim Plan ve Koordinasyon Kurulu (EPKK) Üyeleri **YEK Üyeleri ***EPK Üyeleri ****EPK Yedek Üyeleri

KARARLAR :

1045. İlk kez ARA tanısı alan veya daha önceden ARA tanısı ile izlenen veya buna bağlı olarak kronik kapak tutulumu olan hastalarda tanı tedavi ve sekel açısından high sensitive CRP ve antioksidan enzim serum düzeylerinin önemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefliği(Doç.Dr.Yıldız Dallar, Prof.Dr.Ayşenur Paç, Dr.Ayşin Taşar, Dr.Deniz Nazire Çağdaş, Dr.Nergiz Battaloğlu, Dr.Mehmet Şeneş, Dr.Vildan Fidancı) çalışması. Prospektif çalışma. Çalışmanın protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA” / **“OLMADIĞINA”** / **“OYÇOKLUĞU”** / **“OYBİRLİĞİ”** ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına **“İZİN”** **“VERİLMİŞTİR”** / **“VERİLMİŞTİR”**.

Doç.Dr.Yalçın Aral*

Op.Dr.Erdal Samim***

Op.Dr.Sunay Duman***

Doç.Dr.Yıldız Dallar***

Prof.Dr.Ali Pekcan Demiröz (96096)
Başhekim

Op.Dr.Ali Ulvi Öngören*

S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzm. Dr. UĞUR KOŞAR
Dip. No: 82AA014
RÖNTJEN-İ ŞEFİ