

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**SESSİZ KARDİT VE GEÇİRİLMİŞ SESSİZ KARDİT  
OLDUĞU KABUL EDİLEN HASTALARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZM. DR. MURAT ŞAHİN**

**PEDİATRİK KARDİYOLOJİ  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2010**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**SESSİZ KARDİT VE GEÇİRİLMİŞ SESSİZ KARDİT  
OLDUĞU KABUL EDİLEN HASTALARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZM. DR. MURAT ŞAHİN**

**PEDİATRİK KARDİYOLOJİ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. SÜHEYLA ÖZKUTLU**

**ANKARA  
2010**

## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Pediatrik Kardiyoloji uzmanlık eğitimim sırasında her zaman desteklerini sunan ve hekim olarak yetişmemi sağlayan Pediatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülsev Kale'ye, tez danışmanım ve Pediatrik Kardiyoloji ünitesi Başkanı Prof. Dr. Süheyla Özkutlu'ya, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi öğretim üyeleri Prof. Dr. Sema Özer'e, Prof. Dr. Dursun Alehan'a ve Doç. Dr. Tefvik Karagöz'e, tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı Dr. Işıl Yıldırım'a, tüm Pediatrik Kardiyoloji çalışanlarına, her zaman beni karşılıksız destekleyen aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## ÖZET

**Şahin M.; Sessiz Kardit ve Geçirilmiş Sessiz Kardit Olduğu Kabul Edilen Hastaların Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.**

**Giriş ve Amaç:** Akut romatizmal ateş (ARA) gelişmekte olan ülkelerde genç erişkinlerde edinsel kalp hastalığının en önemli sebebidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, romatizmal kardit ve koreli hastalarda oskültasyonla patolojik üfürümü olmayan ancak Doppler ekokardiyografi ile saptanan patolojik mitral ve aort yetmezlikleri subklinik kardit (sessiz kardit) olarak kabul edildi. Ancak subklinik karditin ARA tanısında major veya minor bir kriter olarak kullanılabilmesi tartışmalara neden oldu. Polikliniğimizde romatizmal ateş artriti, kore ve reaktif artrit dışında herhangi bir sistemik, konjenital ve enfeksiyona bağlı olmayan ve Doppler ekokardiyografi ile saptadığımız patolojik mitral ve aort yetmezlikli hastaların sessiz kardit geçirmiş olduklarını düşünüyoruz. Bu çalışma, romatizmal artriti, artraljisi ve koresi olan subklinik karditli ve geçirilmiş sessiz kardit olarak düşündüğümüz hastalarımızın orta-uzun dönemdeki bulgularını, varsa bulgulardaki değişimleri ve sessiz kardit ile ilgili yeni görüşleri irdelemek amacı ile planlandı.

**Gereç ve yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde Haziran 2000 ile Ocak 2010 tarihleri arasında ekokardiyografi ile sessiz kardit geçirdiği ve sessiz kardit geçirmiş olduğu düşünülen 158 hasta çalışmaya dahil edildi. Patolojik üfürümü olan hastalar (klinik kardit) çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik verileri, masum üfürüm olup olmadığı, yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, ailede ARA öyküsü, EKG'de PR uzaması, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, ASO değeri ve boğaz kültür sonucu, telekardiyografi ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. Eklem şikayeti öyküsü veya bulgusu olanlar ile kore ile başvuranlar grup I, diğer sessiz kardit geçirmiş olduğu düşünülen hastalar alanlar ise grup II olarak adlandırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 61'i erkek (%38,6), 97'si kızdı (%61,4). Yaşları ortalama±standart sapma (ort.±SS) 10,5±2,9 yıl, vücut ağırlıkları 36,6±12,3 kg idi. Başvuru sebepleri olarak 20 hasta (%12,7) eklem şikayeti (artrit, artralji), 29 hastada (%18,4) izole sydenham koresi, 109 hasta (%68,9) ise masum üfürüm, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi ve senkop gibi farklı şikayetler ile başvurdu. Masum üfürüm 114 hastada (%72,2) saptandı, diğer hastalarda üfürüm duyulmadı. Grup II'deki hastaların dokuzunda daha önce başka nedenlerle yapılan ekokardiyografi normaldi. Ekokardiyografik incelemede 136 (%86,1) hastada izole mitral yetmezliği (MY), 6 (%3,8) hastada aort yetmezliği, 16 (%10,1) hastada her ikisinin birlikteliği saptandı.

Mitral kapakta prolapsus, kapakta kalınlaşma, nodularite gibi morfolojik değişiklikler tanı anında 73 (%46,2), takipte ise 52 (%47,2) hastada izlendi. Grup I'de 13 hastada (%8,2), grup II'de 60 hastada (%38) mitral kapakta morfolojik değişiklikler izlendi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,01). Kontrolde ise grup I'de 12 hastada (%11), grup II'de 40 hastada (%36,7) mitral kapakta morfolojik değişiklik saptandı ve anlamlı fark bulundu (p: 0,035). Hastalar  $32,6 \pm 26,1$  ay takip edildi. Toplam 158 hastadan 135'ine (%85,4) kontrol ekokardiyografi çalışması yapılabildi. İlk 5 yıl içinde hastaların %60'ında, 5 yıldan uzun izlenen hastaların %82,6'sında MY'de azalma veya kaybolma izlendi. Hastaların 5 yıllık takibinden sonra MY jet uzunluğu azalan veya kaybolan hastalar ile MY derecesi değişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0,039). Eklem bulgusu ve/veya koresi olan hastalarla diğer sessiz karditler arasında MY'nin takipte azalma veya kaybolması ile değişmemesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, yani grup I ve II'deki hastalar uzun dönem içinde benzer oranlarda düzelve gösterdi.

**Tartışma:** Geçirilmiş sessiz kardit düşünülerek sekonder profilaksi verdiğimiz dokuz hastanın daha önceki ekokardiyografi bulgularının normal olması, hastaların mitral yetmezliğindeki azalma veya kaybolmanın ilk 5 yılda %60, 5 yıldan sonra %82,6'ya çıkması, zamanla mitral yetmezliğindeki azalma ve kaybolma oranının her iki grupta farklı olmaması, grup II'deki vakaların gerçekten subklinik kardit geçirdiklerini destekler. Bu çalışmamız ve önceki çalışmalarımıza dayanarak biz ve birçok araştırmacı, subklinik karditin ARA tanı kriterleri içinde major kriter olarak yer almasını önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** akut romatizmal ateş, sessiz (subklinik) kardit.

## ABSTRACT

**Şahin M.; Evaluation Of Patients With Silent Carditis And Those Accepted As Having Silent Carditis. Hacettepe University, School Of Medicine, Department Of Pediatrics, Pediatric Cardiology Clinical Fellowship Thesis, Ankara, 2010.**

**Introduction and Purpose:** Acute rheumatic fever (ARF) is the most important reason of the acquired heart disease in the developing countries. As evidenced from studies in the recent years, patients without pathologic murmur but with pathologic mitral and aortic insufficiency by Doppler echocardiography have been accepted as having subclinical carditis (silent carditis). However, there has been a debate whether subclinical carditis may be used as a major or minor criterion in the diagnosis of ARF. We consider our Doppler ultrasonographic finding of pathologic mitral and aortic insufficiency in patients with rheumatic fever arthritis, chorea and reactive arthritis as silent carditis. This study was planned to determine the medium and long term findings of patients with subclinical carditis with rheumatoid arthritis, arthralgia and chorea, and patients diagnosed with preexisting silent carditis.

**Materials and methods:** 158 patients with echocardiographic findings of silent carditis and those accepted as having subclinical carditis at the Cardiology Clinic of the Hacettepe University School of Medicine İhsan Doğramacı Children's Hospital, between June 2000 and January 2010 were included into the study. Patients with pathologic murmur (clinical carditis) were excluded from the study. The patients' demographic data, presence/absence of innocent murmur, history of recent upper respiratory tract infection, family history of ARF, presence of long PR interval, physical examination findings, complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, ASO titers, throat culture results, telecardiography and echocardiographic findings were recorded. Patients with a history of joint related symptoms or signs and those presenting with chorea were accepted as group I and those with silent carditis were accepted as group II.

**Results:** 61 (%38.6) patients were male and 97 were female (%61.4). The mean age was  $10.5 \pm 2.9$  years, mean body weight was  $36.6 \pm 12.3$  kg. The symptoms at presentation were joint related (arthritis, arthralgia) in 20 (%12.7) patients, isolated sydenham chorea in 29 (%18.4) patients. 109 (%68.9) patients had different presentations like innocent murmur, chest pain, palpitation, dizziness and syncope. Innocent murmur was detected in 114 (%72.2) patients. In the rest of the patients no murmur was heard. Echocardiography, performed for different other reasons was normal in nine of the group II patients. Echocardiography revealed isolated mitral insufficiency (MI) in 136 (%86.1) patients, aortic insufficiency in 6 (%3.8)

patients and both in 16 (%10.1) patients. Morphological changes like mitral valve prolapse, thickening and nodularity were detected in 73 (%46.2) patients at the time of diagnosis and 52 (%47.2) patients during the follow up. Morphological changes in mitral valve was observed in 13 of the group I patients (%8,2) and 60 of the group II patients (%38). This difference was found to be statistically significant ( $p: 0,01$ ). The morphological changes in the mitral valve was detected in 12 of the group I patients (%11) and 40 of the group II patients (%36,7) during the follow-up, which was statistically insignificant ( $p: 0,035$ ). Patients were followed-up for  $32,6 \pm 26,1$  months. 135 of the 158 (%85,4) patients had a control echocardiography performed. MI was found to be decreased or absent in 60% of the patients followed for the first 5 years and in 82,6% of the patients followed for more than 5 years. In the first 5 year follow up, there was a statistically significant difference between the patients with a variation (decrease or absence) in MI jet length and those without any variations ( $p: 0,039$ ). There was no any statistically significant difference between patients with joint involvement and/or chorea and patients with silent carditis in the course of MI during the follow-up. In other words, patients in group I and II had a similar long term recovery rates.

**Discussion:** The normal previous echocardiographic findings in the nine patients on secondary prophylaxis due to assumed silent carditis, the complete recovery or decrease in MI of 60% in the first 5 years, an increase in the recovery to 82.6% after 5 years and the lack of difference over time in the decrease or complete recovery ration of MI in both groups support our hypothesis that patients in group II had subclinical carditis. We recommend the inclusion of silent carditis as one of the major diagnostic criteria for ARF based on this and our previous studies.

**Key words:** acute rheumatic fever, silent (subclinical) carditis.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv-v
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vi-vii
İÇİNDEKİLER	viii-ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.1.1. Konak ve Çevre	5
2.1.1.2. Streptokok enfeksiyonu	6
2.1.2. Patogenez	9
2.1.2.1. Organizma	9
2.1.2.2. Duyarlı konak	10
2.1.3. Doğal seyir	12
2.1.4. Patoloji	12
2.1.4.1. Perikardit	13
2.1.4.2. Miyokardit	13
2.1.4.3. Endokardit	13
2.1.5. İmmunopatogenez	14
2.1.6. Vaskulit	14
2. 2. KLİNİK BULGULAR	15
2. 2. 1. Tanı ve değerlendirme	15
2. 2. 2. Major kriterler	17
2. 2. 2. 1. Artrit	17



2. 2. 2. 2. Sydenham koresi	18
2. 2. 2. 3. Kardit	21
2. 2. 2. 4. Eritema marginatum	25
2. 2. 2. 5. Subkutan nodüller	26
2. 2. 3. Minor kriterler	27
2. 2. 3. 1. Klinik bulgular	27
2. 2. 3. 2. Laboratuvar testleri	27
2.3. EKOKARDİYOĞRAFİ	29
2. 4. SESSİZ (SUBKLİNİK) KARDİT	30
2. 5. TELEKARDİYOĞRAFİ	31
2. 6. KALP KATETERİZASYONU	31
2. 7. TEDAVİ	32
2. 7. 1. Akut romatizmal ateşin medikal tedavisi	33
2. 7. 2. ARA'da kalp yetmezliğinin medikal tedavisi	34
2. 7. 3. Primer proflaksi	35
2. 7. 4. Sekonder proflaksi	35
2. 7. 5. Endokardit proflaksisi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3. 1. Vakalar	39
3. 2. Ekokardiyografi	39
3. 3. Dosya incelemesi	40
3. 4. İstatistiksel değerlendirme	41
4. BULGULAR VE SONUÇLAR	42
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	64

## SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: yüzde
AGBHS	: A grubu beta hemolitik streptokok
AMVP	: Anterior MVP
Anti-DNase B:	Antideoksiribonükleaz B
APMVP	: Anterior ve posterior MVP
ARA	: Akut romatizmal ateş
ASO	: Antistreptolizin O
AV	: Atriyovenriküler
AVP	: Aort kapak prolapsusu
AY	: Aort yetmezlik
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cm	: Santimetre
CRP	: C-reaktif protein
dl	: Desilitre
EEG	: Elektroensefalografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
g	: Gram
HLA	: İnsan lökosit antijenleri
IU	: İnternasyonal ünite
KF	: Kısalma fraksiyonu
kg	: Kilogram
LA	: Sol atriyum
LV	: Sol ventrikül
LVEDD	: LV diastol sonu çapı
LVESD	: LV sistol sonu çapı
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MVP	: Mitral kapak prolapsusu
MY	: Mitral yetmezlik
ort.	: Ortalama
p	: İstatiksel anlamlılık
PANDAS	: "Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections"
PMVP	: Posterior MVP
PSRA	: Poststreptokokal reaktif artrit
RKH	: Romatizmal kalp hastalığı
SS	: Standart sapma
TY	: Triküspit yetmezlik
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Grup A streptokok hücre duvarının şematik görünümü	8
<b>Şekil 2.</b> Akut romatizmal ateş patogenezi etkileyen faktörler	11
<b>Şekil 3.</b> Mitral kapağa ait hastalarımızın resimlerinden örnekler.	23
<b>A.</b> Posterolateral yönelim gösteren mitral yetmezliği,	
<b>B.</b> Mitral kapakta prolapsus,	
<b>C.</b> Mitral ön kapakta kalınlaşma	
<b>D.</b> Mitral ön kapak altında nodüler görünüm. LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum	
<b>Şekil 4.</b> Eritema marginatumlu bir hastanın gövde ve proksimal ekstremitelerde görülen lezyonlarının fotoğrafı	25
<b>Şekil 5.</b> Elin ekstensör tarafı ve sırtta spinöz çıkıntılarda görülen subcutan nodüller	26

**TABLULAR**

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> A grubu streptokok ile diğer organlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar	8
<b>Tablo 2.</b> Akut romatizmal ateş tanısında Jones ve Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri	16
<b>Tablo 3.</b> Poliartrit ve ateş sebepleri	20
<b>Tablo 4.</b> Sydenham koresi ayırıcı tanıları	21
<b>Tablo 5.</b> Akut karditin tedavisi	32
<b>Tablo 6.</b> Primer profilaksi (Streptokokal farenjit tedavisi)	38
<b>Tablo 7.</b> Akut romatizmal ateş sonrası sekonder profilaksi	38
<b>Tablo 8 A.</b> Hastaların genel özellikleri, ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları	46
<b>Tablo 8 B.</b> Hastaların genel özellikleri, ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları	47

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) tonsillofarenjitinden sonra duyarlı kişilerde meydana gelen akut, diffüz, nonsüpüratif, inflamatuvar bir hastalıktır. A grubu beta hemolitik streptokok, duyarlı konak ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Streptokokal farenjit sonrasında ARA gelişimi kabul gören bir durum olmasına rağmen ARA'nın patogenezi hala tamamen anlaşılammıştır. Günümüzdeki kanıtlar duyarlı konakta romatojenik streptokok türlerinin sebep olduğu farenjit sonrasında ortaya çıkan gecikmiş bir otoimmün reaksiyon sonucu ARA geliştiğini göstermektedir. Hastalığın prognozu ve doğal seyri, ilk ataktaki kardiyak tutulumun şiddeti ve ARA rekürrenslerinden ciddi bir şekilde etkilenmektedir. Romatizmal kardit, gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalığının en sık sebebi olmaya devam etmektedir[1-5].

İlk defa 1986, 1987 ve 1989 yıllarında Steinfeld[6], Veasy[7], Folger[8] ve arkadaşları tarafından romatizmal kardit ve koreli hastalarda oskültasyonla patolojik üfürümü olmayan ancak Doppler ekokardiyografi ile saptanan patolojik mitral ve/veya aort yetmezliklerini sessiz kardit (subklinik kardit) olarak tanımlandılar. Daha sonra yapılan çalışmalar sessiz kardit tanısını desteklediler ancak bu bulgunun akut romatizmal ateş tanısındaki yeri tartışmalara sebep oldu. Bazı araştırmacılar subklinik karditi ARA'nın major bir bulgusu[9-15], bazıları da minor bir bulgusu[16-19] olarak kabul etmektedirler. Merkezimizde yapılan bir çalışmaya dayanarak biz sessiz karditi ARA'nın major bir kriteri olarak kabul ediyoruz[13].

Polikliniğimizde romatizmal ateş artriti, kore ve reaktif artrit dışında herhangi bir sistemik, konjenital ve enfeksiyona bağlı kalp hastalığı olmayan ve masum üfürüm, göğüs ağrısı, senkop gibi nedenlerle başvuran bazı hastalarda da Doppler ekokardiyografi (konvansiyonel ve renkli) ile patolojik

mitral ve aort yetmezliği görmekteyiz. Biz bu patolojik bulguların geçirilmiş sessiz kardit sonrası gelişmiş olabileceğini düşünerek hastalara bir süre sekonder profilaksi veriyoruz. Araştırmalarımızın sonucunda da bu konu ile ilgili literatür bilgisine rastlanılmadı.

Bu çalışmada romatizmal artrit, artraljisi ve koresi olan subklinik karditli ve geçirilmiş sessiz kardit olarak düşündüğümüz hastalarımızın orta-uzun dönemdeki bulgularını, varsa bulgulardaki değişimleri ve sessiz kardit ile ilgili yeni görüşleri irdelemek istedik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) tonsillofarenjitinden sonra meydana gelen inflamatuvar bir hastalıktır. A grubu beta hemolitik streptokok, duyarlı konak ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte eklemler, kalp, beyin, deri, seröz membranlar etkilenebilir. Kalp tutulumu dışında sekel bırakmaz. Kalp tutulumunun derecesi, asemptomatik, hafif valvülitten kalp yetmezliği oluşturacak kadar ağır mitral ve/veya aort yetmezliğine kadar oldukça değişken olabilmektedir. Kalp tutulumu düzelebilir veya kronik romatizmal kalp hastalığına (RKH) dönüşebilir, kardiyak bulgular ilk ataktan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Akut romatizmal ateşin ilk atağının önemli morbidite ve düşük mortalitesi olmasına rağmen klinik ve halk sağlığı açısından asıl sorun kardiyak valv hasarı sonucu uzun dönemde RKH'na dönüşmesidir[1,3-5].

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir, çocuklar ve genç erişkinlerdeki edinsel kalp hastalığının en önemli sebebidir[20-26]. Dünya genelinde tüm yaş gruplarında yılda  $\geq 470.000$  yeni ARA vakasının olduğu, bunların yaklaşık 340.000'inin 5-14 yaş grubundaki çocuklar olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların çoğu gelişmekte olan ülkelere bildirilmekte ve insidans 200-300/100.000 rapor edilmektedir[24-27]. Veri elde edilmesinin zor olduğu bazı bölgelerde hastalık insidansının 500/100.000 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir[5,28].

Ülkemizde 1974 ve 1999 yılında yapılan iki farklı çalışmada hastalığın sıklığında 9-10 kat azalma olduğu görülmüştür ve sıklık 0,73/1000, kümülatif prevalans hızı 3,7/1000 olarak bildirilmiştir[29,30].

Son yüzyılda sağlık koşullarının iyileşmesi, kalabalık ortamda yaşamın azalması, daha iyi beslenme koşulları ve sağlık hizmetine ulaşımın iyileşmesi gibi sebeplerden dolayı ARA ve RKH gelişmiş ülkelerde oldukça azalmıştır. Penisilin kullanıma girmesi ile bu azalma hızlanmış ve hastalığın mali yükü azalmıştır[1,27,31-33]. Streptokok tür ve virulansında değişiklikler de gelişmiş ülkelerde ARA insidansında azalmaya katkıda bulunmuş olabilir[34]. İnsidansın bu azalma sonucunda akut romatizmal kardite bağlı ölüm oranı %8-30'dan nerdeyse %0'a inmiştir[31,35]. Ancak Amerika'da 1980'lerin ortasından sonra fokal salgınlar bildirilmeye başlanmış ve sonrasında 24 eyalette yapılan bir değerlendirmede ARA insidansının 5-12 kat arttığı tespit edilmiştir[7,36]. Bu artışa rağmen yine de insidansın 0,5-3/100.000 olduğu ve gelişmekte olan ülkelere göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir[26,35].

Romatizmal kalp hastalığı prevalansı, ARA insidansı ile paralellik göstermekte ve çoğu gelişmekte olan ülkede RKH hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde 15-20 milyon insanda RKH olduğu ve bunun yaklaşık 2,4 milyonunun 5-14 yaş arası çocuklar olduğu tahmin edilmektedir[26,27]. RKH prevalansı ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir, gelişmekte olan ülkelere göre <0,5/1000 olan prevalans Samoa'da 78/1000'dir ve prevalans 25-34 yaşlarda pik yapıp yaş ile artmaktadır[5,27,37]. Gelişmiş ülkelere göre farklı olarak gelişmekte olan ülkelere göre ARA'nın ilk atağı daha genç yaşlarda olmakta ve çoğu zaman tanı alamamaktadır. Buradan yola çıkarak %50 veya daha fazla hastanın hastalığından habersiz olduğu, %70'inin de sekonder profilaksi almadığı tahmin edilmektedir[25]. Gelişmekte olan ülkelere göre gelişmiş ülkelere göre RKH daha erken ortaya çıkmakta, daha hızlı ilerlemekte, morbidite ve mortalite ile ilişkili olan kalp yetmezliği daha sık görülmektedir[21,38-42]. RKH'ye bağlı mortalite %0,9-8/100.000 olarak tahmin edilmektedir[25,26,43]. Dünya genelinde yılda RKH'ye bağlı 233.000-492.000 ölüm olduğu ve



mortalitenin de %95'inin gelişmekte olan ülkelerde olduğu öngörülmektedir[27].

### **2.1.1.1. Konak ve Çevre**

Akut romatizmal ateş, çoğunlukla 5-15 yaş arası çocuklarda görülür. Kız erkek dağılımı benzerdir. Beş yaşından küçük ve 35 yaştan büyük kişilerde nadirdir, 2 yaşından önce görülmemiştir[23]. ARA 5 yaşından önce görüldüğünde sıklıkla artrit ile başvurur, kore nadirdir, eğer kalp tutulumu varsa büyük çocuklara göre daha ciddi seyreder ve daha fazla RKH'ye dönüşür[44,45]. Erişkin yaşlarda ortaya çıkan ARA'da genellikle eklem tutulumu vardır, kardiyak etkilenme daha azdır[46]. Rekürrensler adölesan ve genç erişkin yaşlarda daha siktir. Bazı bulgular ARA patogenezinde konak faktörünün önemini desteklemektedir.

1. Streptokok epidemilerinde bile AGBHS farenjitine bağlı çok az kişide (%3) ARA gelişmektedir.
2. Önceden ARA geçirmiş kalp tutulumu olan hastalarda AGBHS farenjiti sonrası rekürrens insidansı %50'ye kadar çıkabilmektedir.
3. Bazı çalışmalarda ailesel sıklık gösterilmiştir, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha sık (%18,7, %2,5) rastlanmıştır. Bazı etnik gruplarda (Yeni Zellanda'nın Maoris ve Pasifik adalarında yaşayanlarda, Samoa ve Hawai'de "Samoa"larda ve Avusturalya'da "Aborjin"lerde) ARA ve RKH daha sık olarak görülmektedir[1,47-50].

Mevcut bilgilere göre çoğu ülkede AGBHS farenjit insidansında ve AGBHS'ye karşı konakçı direncinde belirgin farklılık yoktur. Bu sebeple gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki ARA insidansı ve RKH prevalansı açısından fark diğer faktörlere bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde kalabalık ortamda yaşama, fakirlik, beslenmede yetersizlik, kötü hijyen, sağlık hizmetine ulaşmada zorluk gibi çevresel faktörler daha yaygındır. Çevresel faktörler AGBHS'nin damlacık yoluyla hızlı yayılımı ve virulansındaki artışa etki etmektedir[1,51]. Sağlık hizmetine ulaşmadaki güçlük sebebiyle AGBHS

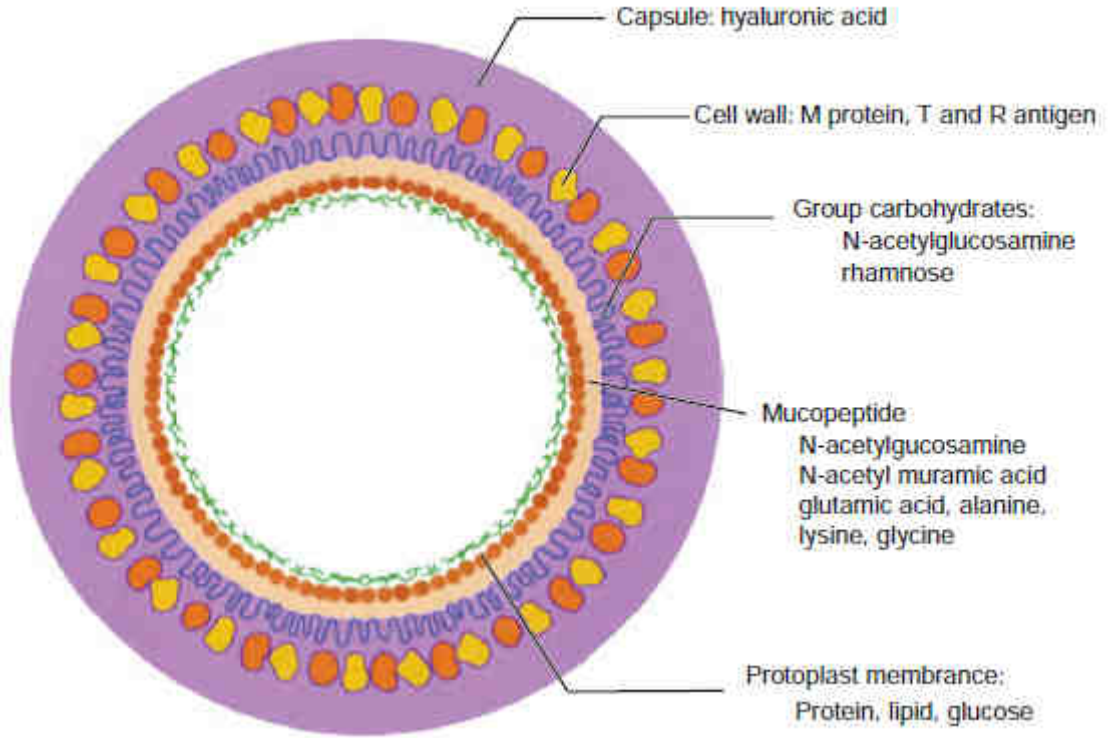
farenjiti muhtemelen tanı ve tedavi alamamakta dolayısıyla ARA için primer profilaksi verilememektedir. Ek olarak tanı alamamış ARA hastalarına sekonder profilaksi de uygulanamadığı için rekürrensler sık olmaktadır. AGBHS farenjiti ve ARA iklimsel değişiklik göstermektedir, kış ve ilkbaharda daha siktir.

### **2.1.1.2. Streptokok enfeksiyonu**

Çoğu çocuk yılda en az bir kez farenjit geçirir ve bunun yaklaşık %10-30'u bakteriyel kökenli farenjitin en sık sebebi olan AGBHS kaynaklıdır[52,53]. Streptokok farenjiti 5-15 yaş arası çocuklarda daha sık olarak görülür, 2 yaş altında nadirdir. AGBHS farenkste gerçek enfeksiyon veya taşıyıcı olarak bulunmasına rağmen ancak gerçek enfeksiyon antikor oluşumuna ve ARA gelişimi için riske neden olur[54]. Semptomatik veya asemptomatik olan tedavi edilmemiş streptokok farenjitinde %0,3-3 oranında ARA gelişir. Eski çalışmalarda farenjitin şiddeti ile ARA gelişimi arasında ilişki olduğu söylene de son zamanlarda asemptomatik veya hafif farenjitlerde de ARA gelişebileceği bildirilmiştir[7,55].

Streptokokun türü ve virulansı ARA gelişiminde etkilidir. Epidemiyolojik veriler belirli streptokok türlerinin romatojenik olduğunu göstermektedir. Streptokokların hücre sitoplazması lipoproteinlerden oluşan üç tabakalı bir hücre duvarı (protein, karbohidrat, mukopeptid tabakalar) ile çevrilidir (**Şekil 1**). Hücre duvarı üç yapısal bileşenden oluşur. Bazı türlerde en dışta antifagositer özelliği olan hyaluronik asitten yapılmış kapsül bulunur. Hücre duvarında ilk bileşen olan peptidoglikan hücre duvarının sertliğinden sorumludur ve artrit gelişiminde önemli rol oynar. İkinci bileşen, polisakkarit veya grup spesifik karbohidratlardır ve kardit gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üçüncü bileşen ise M, R ve T proteinleridir. M proteininin miyokard hücreleri ile çapraz reaksiyonu gösterilmiştir (**Tablo 1**)[3]. Konak hücrenin fagositoz yeteneğini etkileyebilen M proteininin streptokokların en önemli virulans faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. M proteininin

130'dan fazla tipi vardır, bunlardan 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29 tipleri romatojenikken, 2, 4, 12, 22, 28 tipleri nadiren ARA gelişimine neden olurlar[26,34,56]. M proteini epitop antijenlerinin insan kalp ve beyin dokusu ile çapraz reaksiyon gösterdiğine dair kanıtlar bulunmuştur. Ağır kapsüllü (mukoid) streptokok türlerinin toplumda bulunması ile yeni ARA vakalarının artması arasında bağlantı vardır. Bu kanıtlar ile gelişmiş ülkelerde ARA insidansındaki azalmanın sebebinin AGBHS M proteini türlerinde değişme ve romatojenik türlerin sebep olduğu streptokokal farenjitte azalma sonucu olduğu söylenebilir[34,57-62]. AGBHS taşıyıcılığının yüksek olduğu endemik bölgelerde ARA ile ilişkili AGBHS suşların hakkında elde edilen ve M tipi ile ilişkisiz ya da genellikle cilt hastalıkları ile ilişkili M tipleri ile oluşmuş ARA'lı hastalardan sağlanan bilgilerdir[63]. Tek başına M tipi birbirinden farklı organizmalara ait farklı genetik bilgileri taşıyabilir[64]. Her ne kadar belli bir organizmanın romatojenik potansiyeli M proteini özelliklerine bağlı olabilirse de, ARA ile ilişkili pek çok suşun belli M tipi proteini taşıması, romatojenitenin M tipinden daha çok, suşa bağımlı olduğu düşüncesinin ağırlık kazanmasına neden olmuştur. Herhangi bir AGBHS tipi bakteri ARA oluşturma yeteneği kazanabilir. AGBHS'lerin genetik materyallerini horizontal olarak transfer edebildikleri kanıtlanmıştır[65]. Uygun şartlar altında romatojenik faktörler AGBHS suşları arasında birinden diğerine aktarılabilir. AGBHS enfeksiyonu için endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda tek kişide hatta tek yarıda genetik olarak farklı AGBHS suşlarının bulunabileceği gösterilmiştir[66]. Bu durum, genetik değişim için en uygun ortam olup endemik bölgelerde ARA ile ilişkili suşların neden geleneksel tiplere uymadığını veya sıklıkla M tiplemesinin yapılamadığını açıklayabilir[67,68].



**Şekil 1.** Grup A streptokok hücre duvarının şematik görünümü[4].

<b>Tablo 1. A grubu streptokok ile diğer organlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar</b>	
<b>A grubu streptokok</b>	<b>Doku/Organ</b>
<b>Kapsül</b> Hyaluronik asit	➔ Eklem
<b>Hücre duvarı</b> M protein, M ve M-bağlı protein	➔ Miyokard
Karbohidratlar (N asetil glukozamin, Rhamnose)	➔ Kalp kapakları
<b>Sitoplazmik membran</b> Protein, lipid, glukoz	➔ Subtalamik ve kaudat nükleus

*Streptococcus pyogenes* en az 20 ekstraselüler toksin veya enzim üretir. Streptokokların hücre dışı ürünleri; Streptolizin (hemolizin), pirojenik ekzotoksin ve streptokinazdır. Streptolizinlerin oksijen labil O ve oksijen stabil S olmak üzere iki alt grubu vardır ve streptokokların hemoliz etkisinden sorumludurlar. Pirojenik ekzotoksinler eritrojenik toksinler salgırlar, deri döküntüleri ve kızıldan sorumludur. Başlıcaları Spe-A, -B, -C ve -F (mitojenik faktör)dir. Ekzotoksinler, süperantijen gibi hareket ederek; T lenfositlerin invitro proliferasyonunu (tümör nekrosis faktör- $\alpha$ , interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6) ve nitrik oksit sentetaz gibi çeşitli sitokinlerin salınımını uyarırlar. Streptokinaz ise; fibrinolitik sistem, nikotinamid adenin dinükleotidaz, proteinaz, amilaz ve esterazın aktivasyonunu sağlar. *Streptococcus pyogenes* iki tip streptokinaz ve dört tip deoksiribonükleaz (A, B, C, D) üretir. Bu enzimlerin virulansta rolü zayıftır. Özellikle deoksiribonükleaz B çok güçlü immunojeniktir ve serolojik yanıtta önem taşır. Streptokoklar ayrıca yayılma faktörü olarak isimlendirilen güçlü antijenik özellikte hyaluronidaz enzimleri üretir. Bu enzimlere ek olarak nikotinamid adenin dinükleotid glukohidrolaz, opasite faktörü ve pirojenik ekzotoksinleri bulunur[3,69].

Enfeksiyon sırasında hastada hücre dışı ürünlere karşı antikorlar gelişir. Streptokoksik antikor testleri, bu ürünlerin immunitesinden yararlanılarak, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu saptamada kullanılır.

## **2.1.2. Patogenez**

### **2.1.2.1. Organizma**

Akut romatizmal ateş, A grubu beta hemolitik streptokok, duyarlı konak ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Streptokokal farenjit sonrasında ARA gelişimi kabul gören bir durum olmasına rağmen ARA'nın patogenezi hala tamamen anlaşılammıştır. AGBHS insanlar için patojendir, hayvanlarda nadiren hastalık yaparlar. Bu sebeple ARA patogenezi araştırmakta en büyük zorluk hayvan deneyleri yapılamayıdır.

Önceden AGBHS kendisi veya toksininin direk hasarı sonucu ARA geliştiği düşünülüyordu ancak mikroorganizma etkilenmiş kişilerin organ sistemlerinden izole edilemeyince bu teoriden vazgeçildi. Günümüzdeki kanıtlar duyarlı konakta romatojenik streptokok türlerinin sebep olduğu farenjit sonrasında ortaya çıkan gecikmiş bir otoimmün reaksiyon sonucu ARA geliştiğini göstermektedir. Streptokok antijenlerinin normal insan doku antijenleri ile gösterdiği benzerlik sonucu anormal hücrel ve humoral immün cevap gelişir (**Şekil 2**).

AGBHS farenjiti sonrasında ARA gelişimi olduğunu gösteren kanıtlar şöyledir[1,2,31,70,71]:

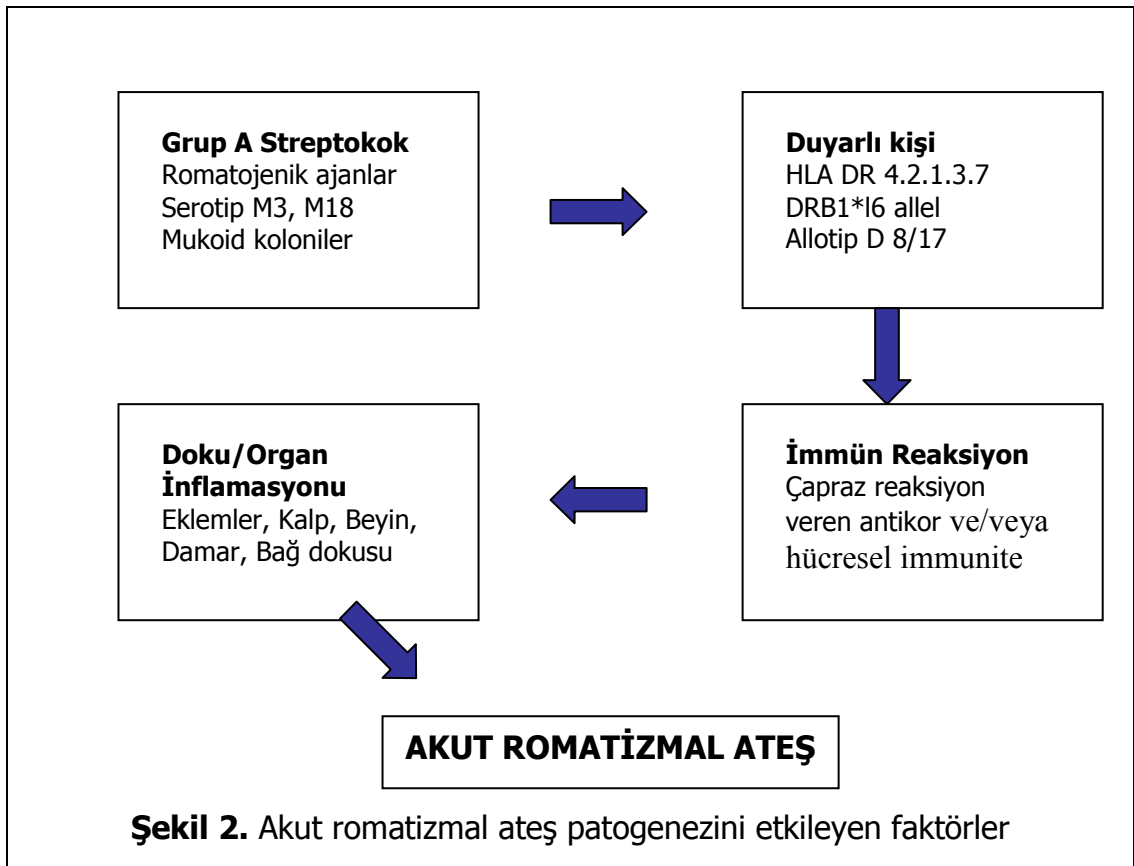
1. AGBHS farenjit epidemileri ile ARA bağlantısı gösterilmesi.
2. Streptokok enfeksiyonu geçirildiğine dair antikor titresinin yükselmesi (immunolojik kanıt).
3. AGBHS farenjitinin yeterli tedavisi sonrası ARA'nın önlenmesi.
4. Antibiyotik profilaksisinin ARA rekürrenslerini önleyebilmesi.
5. Sivil ve askerlerde kitle profilaksisinin ARA epidemilerini sonlandırması.

Akut romatizmal ateşe sebep olan başlangıç olayının AGBHS farenjiti olduğu kanıtlanırsa da son zamanlarda deri enfeksiyonu yapan streptokok türlerinin de ARA geliştirdiği öne sürülmektedir. Avustralya'da yaşayan Aborjinler gibi streptokokal deri enfeksiyonlarının çok sık olduğu toplumlarda romatojenik-nonromatojenik, farenjit-cilt enfeksiyonu yapan streptokok türlerinin ayırımını yapmak zordur[72].

#### **2.1.2.2. Duyarlı konak**

Duyarlı konakta AGBHS farenjitini takiben çoğunlukla 10 gün ile 5 hafta (ortalama 18 gün) sonrasında ARA klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda AGBHS enfeksiyonuna olan anormal immün cevabın genetik olarak kontrol edildiği öne sürülmüştür. Belirli insan lökosit antijenleri (HLA) sınıf II allellerle ARA ilişkisi tanımlanmıştır, ancak bu tipler ülkeler arasında

farklılık göstermektedir. HLA DR2 ve DR4 pozitif olan kişilerin hastalığa daha duyarlı olduğu saptanmıştır[73-76]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; HLA DR3, DR7, B16; HLA A10, HLA B35, HLA CW32 ve HLA A2, DR4 ile hastalık gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir[77-80]. Son zamanlarda spesifik bir B hücresi alloantijeninin ARA'lı hastalarda genel popülasyona göre daha sık (>%99 ve %14) olarak tespit edilmiştir. Ancak sonraki çalışmalar ARA konak duyarlılığını gösterebilecek genetik bir belirteç olan bu B lensosit alloantijeni ile ARA ilişkisini desteklememiştir[81-83]. Bu konuda daha fazla çalışmaya gerek vardır.



### **2.1.3. Doğal seyir**

Romatizmal kardit ve RKH'nin prognozu ve doğal seyri, ilk ataktaki kardiyak tutulumun şiddeti ve ARA rekürrenslerinden ciddi bir şekilde etkilenmektedir. Rekürrens göstermeyen hafif kardit, ilk ataktaki ciddi kardit ve rekürrens gösteren ARA'ya göre daha büyük oranda düzelme göstermektedir. Akut mitral yetmezlik üfürümü olan hastaların %30-40'ında üfürüm takipte devam etmektedir, hastaların çoğunda akut hastalıktan sonra ilk 6 ay içinde klinik düzelme olmaktadır. Kalp yetmezliği ve kardiyomegalisi olan ağır karditli hastalar çoğunlukla RKH geliştirmektedirler, aort yetmezliği mitral yetmezliğe göre daha az düzelmektedir. ARA'nın RKH'ye dönüşme oranı penisilin öncesi %60-90'dan sonrasında %35-65'e azalmıştır. Kardiyak tutulum erkeklerde daha fazla düzelme gösterirken, 5 yaş altında ARA tanısı alan hastalarda kardiyak tutulum daha ciddi olur ve daha yüksek oranda RKH gelişir[1,44,45,84,85].

### **2.1.4. Patoloji**

Romatizmal ateşte patolojik bulgular, kalp, eklem ve cilt altı bağ dokusunda inflamasyonla karakterizedir. Romatizmal karditteki patolojik değişiklikler esas olarak perivasküler ve intertisiyeldir, miyosit nekrozu yoktur. Eksudatif ve granülamatöz faz olmak üzere iki faz tanımlanmıştır. Eksudatif faz hastalık başlangıcından sonraki ilk 2-3 haftada olur, intertisiyel ödem, B hücreleri, T hücreleri ve makrofajlardan oluşan hücreyel infiltrasyon, kollajen parçacıkları ve fibrinoid materyalin dağınık depolanması ile karakterizedir. Granülamatöz (proliferatif) faz, aylar yıllar sürebilir. Aschoff nodülü, ARA ve RKH için patognomonik bir morfolojik ayırıcı özelliktir ve endokardda, subendokardda, miyokardiyal intertisiyumda bulunabilir. Aschoff nodülü, merkezde fibrinoid değişikliğin olduğu bir alanın çevresinde veya içinde çok çekirdekli hücrelerin "owl eye" bulunduğu bir perivasküler hücre birikimi ile karakterizedir. Aschoff cisimcikleri, akut hastalıktan bir hafta sonra ölen kişilerin kalbinde görülmemiştir, ARA'dan yıllar sonra görülebilir ve hastalığın şiddeti ile ilişkili değildir[1].



#### **2.1.4.1. Perikardit**

Perikard yüzeyi beyaz, fibrinöz, ipliksi bir eksuda ile kaplanabilir. Perikarda tüm vakalarda lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Aschoff nodülleri perikardda da bulunabilir. Yapışıklık olmadan perikard iyileşir, konstriktif perikardit nadirdir.

#### **2.1.4.2. Miyokardit**

Romatizmal kalp hastalığında atriyum ve ventriküller sıklıkla genişlerler. Histolojik olarak miyokard ödemli olabilir ve nonspesifik inflamasyon gösterebilir, sıklıkla hücre hasarı bulgusu yoktur. İnflamasyonda lenfosit, makrofaj ve diğer hücreler olabilir. Aschoff cisimcikleri miyokardiyal intertisyum içinde de görülebilir. Elektrokardiyogramda (EKG) 1. derece atriyoventriküler (AV) blok görülmesine rağmen iletim sistemindeki patolojik değişiklikler azdır.

#### **2.1.4.3. Endokardit**

Endokardiyal inflamatuvar değişiklikler, klinik olarak çok önemli olan valvulitten sorumludurlar. Küçük, 1-2 mm, kolay parçalanabilen, fibrinöz, verrüköz vejetasyonlar kapakların kapandığı taraf olan mitral kapağın atriyal veya aort kapağının ventriküler tarafında bulunabilirler. Endokard inflamasyonu lenfosit ve histiyositleri içerir.

Mitral kapak yaprakları ödemli ve vaskularize olabilir. Zamanla granülasyon dokusu oluşarak kapakta kalınlaşma ve sonunda fibrozis gelişebilir. Benzer şekilde kordal inflamasyonu izleyen granülasyon dokusu, fibrozis ve sonunda kordal yapışıklıkla sonuçlanabilir. Bu değişiklikler kronik RKH sırasında mitral yetmezlik ve darlık ile sonuçlanabilir. Makroskopik olarak akut romatizmal valvulit, mitral ön kapakta prolapsus ile birlikte kordal uzama (rüptür de olabilir), anüler dilatasyon, kapağın normal şekilde kapanmasında (koaptasyon) bozulma ve mitral yetmezlikle sonuçlanabilir[86,87]. Bu değişiklikler çoğunlukla posterolateral yönlü mitral yetmezlikle sonuçlanır, bu da "MacCallum patch" olarak adlandırılan sol atriyum duvarının posteriorunda

fibrotik bir kalınlaşma alanına sebep olur. Aort kapak prolapsusunun akut romatizmal aort yetmezliğine sebep olan mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir[88].

### **2.1.5. İmmunopatogenez**

Her ne kadar ARA ve RKH patogenezini açıklamakta yetersizlik olsa da geçirilmiş AGBHS enfeksiyonuna karşı konak immün yanıtının önemi açıktır. Güncel bilgiler aşağıdakileri göstermektedir:

- 1.** Genetik olarak duyarlı bir konakta AGBHS farenjiti, bazı ürünler ve kalp proteinleri ile moleküler benzerlikleri nedeniyle çapraz reaksiyon gösteren streptokok antijenlerinin oluşumuna yol açar.
- 2.** Enfeksiyona karşı oluşan çapraz reaksiyon gösteren antikorlar ve sitokin ürünleri ile immün yanıt oluşur.
- 3.** Antikorların kapak endotelini hasarlandırması sonucu vasküler adezyon molekülü ortaya çıkar, bu da inflamasyonu ve hasarı arttıran T hücre, B hücre ve makrofajların endotele tutunmasını sağlar.
- 4.** Hücrel infiltrasyon Aschoff cisimciklerinin oluşumuna katkıda bulunur.
- 5.** Aschoff cisimciklerindeki aktive edilmiş B hücreleri ve makrofajlardan yüzeylerinde büyük miktarda HLA sınıf II molekülü açığa çıkarılır ve kronik romatizmal kapak hastalığında önemi bilinen T hücrelerine antijen sunumu gerçekleştirilir.
- 6.** Streptokok M proteini, kardiyak miyozin ve laminin (kapakta bir protein) ile çapraz reaksiyon ve T hücreleri kronik RKH gelişmesindeki süreçte önemli bir rol oynar.
- 7.** Duyarlı kişide romatizmal valv lezyonunun oluşmasında ve ilerlemesinde sitokinler özellikle interlökin-4 önemlidir[89-95].

### **2.1.6. Vaskulit**

Koroner arter ve aortayı etkileyen vaskulit tanımlanmıştır. Hipersensitivite vaskulitine benzer değişiklikler görülür ancak nadiren doku hasarı ve klinik bulguya sebep olur.

## 2. 2. KLİNİK BULGULAR

### 2. 2. 1. Tanı ve değerlendirme

Patognomonik bir test olmadığından ilk ataktaki ARA tanısı modifiye edilmiş Jones kriterlerine göre konulur. T. Duckett Jones tarafından ilk olarak 1944 yılında önerilmiş bu kriterler dört kez revizyon veya modifikasyondan geçirilerek 1992'de "American Heart Associations' Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease" tarafından son hali verilmiştir[96,97]. Revizyon veya modifikasyonların amacı spesifiteyi artırıp sensiviteyi azaltarak fazladan tanı konulmasından kaçınmaktır (**Tablo 2**). Ancak ARA'nın sık olduğu ülkelerde modifiye Jones kriterlerine uymak bazı hastaların gözden kaçmasına neden olmaktadır[98-100]. Tanı için iki major veya 1 major ve 2 minör kriterle beraber geçirilmiş streptokok enjeksiyonun kanıtı gerekir. Major kriterler; poliartrit, kardit, kore, artrit, eritema marginatum ve subkutan nodüllerdir. Minor kriterler; ateş, artralji, akut faz reaktanlarında yükselme (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein [CRP]) ve EKG'de PR uzamasıdır. Son güncelleme ile izole kore, sessiz kardit veya önceden geçirilmiş ARA veya RKH modifiye Jones kriterlerini karşılamamaktadır. Bu kriterler RKH geliştirmemiş ARA rekürrenslerinin tanısında kullanılabilmesine rağmen RKH geliştirmiş hastaların rekürrenslerinin tanısını koymak güç olabilmektedir. Bu hastalarda akut kardit ile RKH'nin progresyonunu ayırmak sıklıkla zor olmaktadır. Bu ayırım aktif karditli hastalarda faydalı, hayat kurtarıcı olabilen steroidlerin kullanımı açısından önemlidir. Diğer taraftan kronik RKH olan hastalarda steroid tedavi seçenekleri arasında yoktur, aksine steroid kullanımı doğru tedavinin kullanımını geciktirebilir. Tanı zorluğu olan bu grup hastalar için "Dünya Sağlık Örgütü" (WHO) rekürrenslerin tanısını klavuzda aşağıdaki şekilde önermiştir: a) RKH geliştirmemiş ARA rekürrensi tanısı için Jones kriterlerini karşılamalıdır (iki major veya 1 major ve 2 minör kriterle beraber geçirilmiş streptokok enjeksiyonun kanıtı), b) RKH geliştirmiş ARA rekürrensi

tanısı için iki minor kriterle beraber geçirilmiş streptokok enjeksiyonun kanıtı gerekmektedir[26].

<b>Tablo 2. Akut romatizmal ateş tanısında Jones ve Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri</b>	
<b>Major kriterler</b>	<b>Minor kriterler</b>
Kardit	Ateş
Kore	Artralji
Poliartrit	Akut faz reaktanlarında yükselme
Eritema marginatum	Eritrosit sedimentasyon hızı
Subkutan nodüller	C-reaktif protein
	EKG'de PR aralığının uzaması
<b>Geçirilmiş A grubu streptokokal farenjiti destekleyici kanıtlar</b>	
Pozitif boğaz kültürü veya hızlı streptokok testi	
Streptokok antikor titresinde yükseklik veya artış	
<b>Tanı kriterleri:</b>	
<b>İlk atak ARA</b>	2 major veya 1 major + 2 minor kriter ek olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyon kanıtı
<b>RKH olmayan bir hastada ARA rekürrensi</b>	2 major veya 1 major + 2 minor kriter ek olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyon kanıtı
<b>RKH olan bir hastada ARA rekürrensi</b>	2 minor kriter ek olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyon kanıtı
<b>Kore veya sessiz kardit</b>	Diğer kriterler veya geçirilmiş streptokok enfeksiyon kanıtı gerekli değil
[26,96]	

## 2. 2. 2. Major kriterler

### 2. 2. 2. 1. Artrit

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu ile ARA'nın klinik bulguları arasında geçen latent süre 10 gün ile 5 hafta arasında (korede latent süre 1-6 ay) değişmektedir[101]. Major Jones kriterlerinden en sık olanı gezici poliartrit, hastalarda %40-70 oranında görülür. ARA'da görülen artrit klasik olarak büyük eklemleri tutar, gezici özelliindedir ve sıklıkla diz, ayak bileği, dirsek, el bileğini etkiler. Eklem bulgularının ortaya çıkışı ve değişimi anti inflamatuvar ilaçlardan etkilenebilir. Dünyasının bazı bölgelerinde sık olarak monoartiküler artrit ile başvuru olmaktadır[98,102]. Etkilenmiş eklemlerde ağrı, şişlik, kırmızı renk değişikliği vardır. ARA ilişkili artrit tedavi edilmezse bile 3-4 haftada spontan, sekel bırakmadan iyileşir. Ancak artrit ve kardit sıklıkla beraberdir, artrit ve karditin şiddeti arasında ters ilişki vardır. Bunun sebebi tam anlaşılamamıştır ancak bazı yazarlar eklem bulguları ile başvuru olduğunda hastaya erken dönemde tedavi başlandığı için ciddi kalp tutulumunun önlendiğini öne sürmektedirler. Artrit tipik olarak 48-72 saat içinde aspirine cevap verir. Eğer bu sürede aspirin cevabı yoksa ayırıcı tanıları düşünülmalıdır[103]. Az sayıda hastada antiinflamatuvar tedaviden 6 hafta sonra relaps görülebilir[104]. Artrit, ARA'nın en çok görülen major klinik bulgusu olmasına rağmen en az spesifik olan bulgusudur, bu sebeple tanı hatalarına neden olabilmektedir. Jones kriterlerine göre febril poliartritin diğer sebeplerini ayırmak zordur, alternatif tanıları daha çok bulguların kronik olması ile konulabilmektedir[1]. Poliartrit ve ateşin ayırıcı tanısı **Tablo 3**'de verilmiştir[105].

Bazı hastalarda tipik ARA'dan farklı olarak streptokok farenjitinden sonra eklem bulguları görülür. Poststreptokokal reaktif artrit (PSRA) adı verilen bu klinik durumda latent peryot daha kısadır (7-10 gün), sıklıkla gezici özellikte değildir, antiinflamatuvar tedaviye ARA'da olduğu gibi dramatik cevap vermez ve daha sürekli olma eğilimindedir[106,107]. PSRA'nın önemi kalp kapak hastalığı geliştirebilmesi ve antistreptokokal profilaksi

gerektirmesinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden AGBHS farenjiti sonrası artriti olan hastalar modifiye Jones kriterlerini karşılıyorsa ARA gibi kabul edilip uygun şekilde tedavi edilmelidir[106-110].

### 2. 2. 2. 2. Sydenham koresi

“St. Vitus' Dance”, “Sydenham chorea” olarak da isimlendirilen kore, 17. yüzyılın sonlarında tanımlanmasına rağmen ARA ile ilişkisi 19. yüzyılda anlaşılmıştır. Bazal gangliyonlar, serebral korteks ve serebellumda inflamasyon ve nöropatolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkar. ARA'lı hastaların yaklaşık %10-30'unda görülür. Küçük çocuklarda kız erkek dağılımı eşit olsa da 10 yaşından sonra kızlar daha çok etkilenir, puberteden sonra erkeklerde görülmesi nadirdir. İstem dışı, amaçsız hareketler, muskuler koordinasyon bozukluğu ve/veya kas zayıflığı, duygusal değişkenlik ile karakterizedir. Hareketler ani ve dengesizdir, sıklıkla yüz ve ekstremiteler etkilenir. Bulgular içinde yerinde duramama, yüz buruşturma, dil hareketleri, aksayan ve patlayıcı konuşma, eller başın üzerine getirildiğinde ellerde pronasyon olması, bir cismim sıkılması istendiğinde ellerde düzensiz kasılmalar, gözler kapalı iken ellerin ileri doğru uzatılması istendiğinde parmaklarda hiperekstansiyon ve beceriksizlik olabilir. Ek olarak okul başarısının bozulması, iritabilite, dikkat süresinin azalması, kooperasyon kaybı, obsesif-kompulsif bozukluk da görülebilir. Duyusal bozukluk görülmez. Nörolojik bozukluklar bilateraldir ancak unilaterale de (hemikore) olabilir. Semptomlar uyku ve dinlenme ile azalır, heyecan ve efor ile artar. Median 15 haftada düzelir, hastaların %75'inde 6 haftada düzelme görülür. Rekürrens görülebilir[1,111-114]. Sydenham koresi ile karışabilecek hastalıklar **Tablo 4'**de gösterilmiştir.

Streptokok enfeksiyonu ile kore arasındaki latent dönem diğer bulgulardan daha uzun olarak 1-6 aydır. Sydenham koresi ortaya çıktığında sıklıkla akut faz reaktanları normaldir, antistreptokokal antikorlar yüksek olmayabilir. Kore ile kardit birlikteliğinde bazı serilerde %47 oranında

kardiyak tutulum olduğu, karditin rölatif olarak hafif ve kalp yetmezliğinin nadir olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca kardiyak tutulum zamanla ilerleyerek RKH'ye dönüşebilir. İzole kore varlığında bile %20-44 oranında RKH gelişebileceği tahmin edilmektedir[40,55,115-118].

Sydenham koresinde bazı hastalarda BT veya MRI ile santral sinir görüntülendiğinde çeşitli anormallikler bulunmasına rağmen hastaların çoğunda bu incelemeler normaldir[119]. Bu sebeple atipik seyirli hastalarda ayırıcı tanı yapmak için görüntüleme yapılması önerilmektedir. EEG için de bahsedilen durum benzerdir.

Nöropsikiatrik bulgularla giden PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) olarak adlandırılan klinik durum ile Sydenham koresini birbirinden ayırmak zor olabilmektedir. PANDAS, puberte öncesi başlayan, ani ortaya çıkan, relaps ve düzelmeler gösteren obsesif-kompulsif bulgular ve/veya diğer nörolojik bozukluklarla (kore benzeri hareketler) beraber tikler görülebilen streptokok enfeksiyonu ile bağlantılı bir durumdur. Sydenham koresinde olduğu gibi PANDAS'ta da duyarlı kişide antistreptokok antikorlarının bazal gangliyon ile çapraz reaksiyon vermesi söz konusudur. PANDAS'ta ek olarak iritabilite, dikkatini toplayamama, dikkatsizlik, dürtüsel hareketler, motor hiperaktivite, seperasyon anksiyetesi, aykırı davranışlar görülebilir. Tedavide plazmaferez veya intravenöz immunglobulin uygulanmaktadır. Kardit de dahil olmak üzere ARA'nın diğer bulguları görülmez. Bu sebeple doğru tanı ve tedavi için PANDAS ve Sydenham koresi ayırt edilmelidir[120-124].

<b>Tablo 3. Poliartrit ve ateş sebepleri</b>	
<b>Tanı</b>	<b>Doğrulayıcı tetkik</b>
<b>Enfeksiyöz artrit</b>	
Bakteriyel enfeksiyonlar	
Septik artrit	Sinoviyal sıvı ve kan kültürü
Bakteriyel endokardit	Kan kültürü
Lyme hastalığı	Serolojik çalışmalar
Mikobakteriyel ve fungal artrit	Kültür veya biyopsi
Viral artrit	Serolojik çalışmalar
<b>Postenfeksiyöz veya reaktif artrit</b>	
Enterik enfeksiyon	Kültür ve serolojik çalışmalar
Ürogenital enfeksiyon (Reiter sendromu)	Kültür
Romatizmal ateş	Klinik bulgular
İnflamatuvar barsak hastalığı	Klinik bulgular
<b>Romatoid artrit ve Still hastalığı</b>	Klinik bulgular
<b>Sistemik romatizmal hastalıklar</b>	
Sistemik vaskulit	Biyopsi veya anjiyografi
Sistemik lupus eritematozus	Serolojik çalışmalar
<b>Kristal ilişkili artrit</b>	
Gut ve psödogut	Sinoviyal sıvı veya tofusün polarizasyon mikroskopunda incelenmesi
<b>Diğer hastalıklar</b>	
Ailevi Akdeniz ateşi	Klinik bulgular
Kanserler	Biyopsi
Sarkoidoz	Biyopsi
Mukokutanöz hastalıklar	Biyopsi veya klinik bulgular
Dermatomyozit	
Behçet hastalığı	
Henoch-Schönlein purpura	
Kawasaki hastalığı	
Eritema nodosum	
Eritema multiforme	
Pyoderma gangrenosum	
Püstüler psöriasis	



<b>Tablo 4. Sydenham koresi ayırıcı tanıları</b>	
<b>Tanı</b>	<b>Tanısal ipuçları</b>
Atipik nöbetler	Elektroensefalografik anormallikler Bilinç düzeyinde değişiklikler
Serebrovasküler olaylar	MRI veya BT ile lezyon kanıtı
Kollajen vasküler hastalıklar(Örneğin SLE, periarteritis nodosa)	Anamnez ve fizik muayene Laboratuvar kanıtları (örneğin kompleman düzeyinde düşme, ANA titresi pozitifliği) (Not: ANA enfeksiyon sonrası yükselebilir ve bu yüzden ARA'da pozitif olabilir)
İlaç zehirlenmesi	İlaç taraması, özellikle fenitoin, amitriptilin, metoklopramid ve flufenazin
Ailesel kore	Huntington hastalığı prototiptir ayrıca benign ailesel kore, ailesel paroksizmal distonik koreatetoz, ailesel paroksizmal kinesigenic koreatetoz, akantozisle birlikte ailesel kore (periferik yaymada akantosit varlığı), bazal gangliyonlarda ailesel kalsifikasyon (MRI veya BT taraması yararlı olabilir), ataksiya telenjiektazi ve Hallervorden-Spatz hastalığı da bu grupta yer alır
Hormonal ilişkili kore	Oral kontraseptiflerin kullanımı Gebelik (chorea gravidarum)
Hipertiroidi	Anormal tiroid fonksiyonları test sonucu
Hipoparatiroidizm	Hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperfosfatemi
Lyme disease	Hikaye ve eşlik eden semptomlar Fizik muayene bulguları (örneğin raş) Borrelia burgdorferi'ye karşı antikor titresi
Sydenham koresi	ARA'nın diğer işaretleri Geçirilmiş streptokok enfeksiyon kanıtı
Wilson hastalığı	Serum seruloplazmin düzeyinde düşme İdrar bakır atılımında artış Kayser-Fleischer halkası Anemi, hepatit Aile hikayesi

[125]

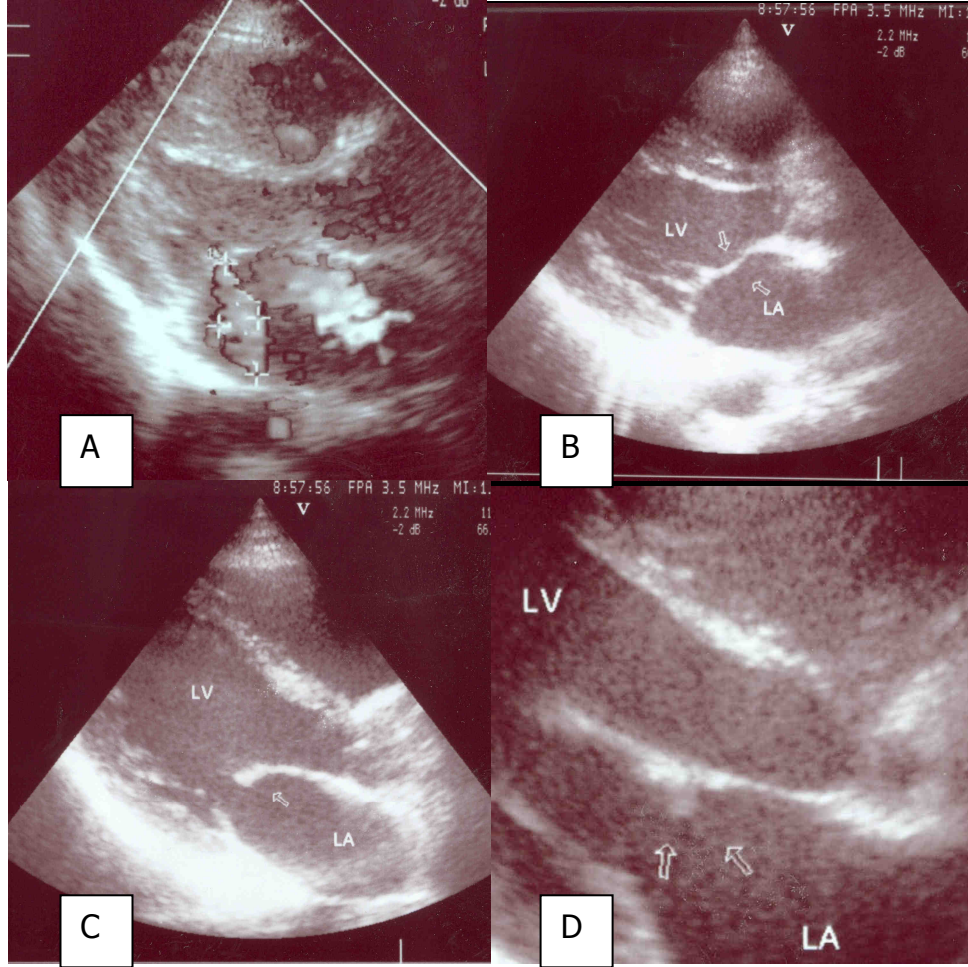
### 2. 2. 2. 3. Kardit

Akut romatizmal ateşte kardit %30-70 oranında görülür ve uzun dönemde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Romatizmal kardit, gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalığının en sık sebebi olmaya devam etmektedir. Geleneksel olarak pankardit olarak

tanımlanan akut kardiyak tutulumda en önemli anormallik valvulittir, özellikle mitral ve/veya aort yetmezliğine sebep olur. Klinik bulgular asemptomatik durumdan ağır kalp yetmezliğine kadar oldukça değişken olabilir. ARA vakalarında ağır kardit ve kalp yetmezliği %13-64 oranında görülür, bu da karditli hastaların %15-50'sini temsil etmektedir. ARA'ya bağlı karditi olan hastaların yaklaşık %80'i akut hastalığın ilk iki haftası içinde görülür. İnflamasyonun azalmasıyla karditin ve kapak yetmezliğinin şiddeti azalır. Eğer kardit hafifse zamanla bulgular tamamen düzelebilir, kardit orta-ağır ise daha büyük olasılıkla kronikleşerek RKH gelişimi görülebilir[55,98,117,126-133].

Mitral yetmezlik (MY), akut romatizmal karditli hastaların yaklaşık %95'inde görülen en sık kardiyak anormalliktir. Mitral yetmezliğin mekanizması olarak anüler dilatasyon, kordal uzama sonucu kapak kapanmasının bozulması, mitral ön kapakta prolapsus üzerinde durulmaktadır (**Şekil 3**). Nadiren mitral kapak korda rüptürü sonucu ağır mitral yetmezlik görülebilir[134-137].

Mitral yetmezliği hafif olan çoğu hasta asemptomatiktir. Orta-ağır mitral yetmezlik, sol ventriküle (LV) baş edemeyeceği miktarda hacim yükü artışına neden olursa, LV dolum basıncı artarak pulmoner venöz konjesyon ve pulmoner ödeme oluşturur. Bu hastalar genellikle dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, öksürük ve hemoptiziyi içeren sol kalp yetmezliği bulgularını gösterirler. Sekonder pulmoner hipertansiyon gelişebilir ve bu da sağ ventrikül disfonksiyonu, triküspit yetmezlik (TY), sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir. ARA geçiren 5 yaş altı çocuklarda kardit semptomları ateş, azalmış iştah, letarji, müphem ağrı gibi nonspesifik olabilir, bu yüzden kardit tanısı gecikebilir, daha büyük çocuklara göre daha sık oranda kalp yetmezliği ile başvuru gerçekleşebilir[44].



**Şekil 3.** Mitral kapağa ait hastalarımızın resimlerinden örnekler.

**A.** Posterolateral yönelim gösteren mitral yetmezliği, **B.** Mitral kapakta prolapsus, **C.** Mitral ön kapakta kalınlaşma **D.** Mitral ön kapak altında nodüler görünüm. LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum.

Fizik muayenede saptanan taşikardi karditin erken belirtilerinden biridir. Ağır MY'de prekordiyal aktivitede artma, takipne, dispne görülebilir. MY üfürümü, en iyi apekte duyulan sıklıkla sol koltuk altına yayılım gösteren çok tiz, holosistolik bir yetersizlik üfürümüdür. Bu üfürüm en iyi hasta sol yanına yatarken, ekspirasyon sonunda en iyi duyulur.

Aort yetmezliği (AY), ARA'da %20-25 oranında vardır ve genellikle MY ile kombine halde bulunur. ARA'lı hastalarda yaklaşık %5 oranında izole AY

görülür[55,130]. Bazı yazarlar AY'de kapak disfonksiyonun sebeplerinde biri olarak aort kapağında prolapsusu göstermektedirler[88,138]. Akut, hafif AY'si olan hastalar genellikle semptom vermez. Orta-ağır AY daha az oranda tolere edilir ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Ağır AY'de LV fazla hacim yükünü kompanse edecek zaman bulamazsa ileri atılan kan hacmi azalır, bunun sonucunda LV diastol sonu basıncı artar ve düşük kardiyak debi ve pulmoner ödem kombinasyonu bir durum oluşur. Akut ağır AY'de hasta taşikardik ve takipneiktir. Kronik AY'den farklı olarak akut ağır AY'de nabız basıncı daralır, sıçrayıcı nabız yoktur. Prekordiyal aktivite sıklıkla artmıştır, apeks vurusunun yeri değişmemiş olabilir. Kronik yetmezlikte oskültasyonda düşük tizlikte, kısa, yumuşak dekresendo diastolik üfürüm duyulur. Özellikle taşikardinin sıklıkla eşlik ettiği hastalığın akut fazında bu üfürüm kolaylıkla atlanabilir. Artmış akımdan dolayı sol ventrikül çıkış yoluna uyan bölgede kısa sistolik bir ejeksiyon üfürümü duyulabilir. "Austin-Flint" üfürümü olarak adlandırılan mitral darlık olmadığı halde, apekte orta-geç diastolde, düşük tizlikte, presistolik şiddetlenme gösteren bir üfürüm duyulabilir. Akut romatizmal AY, MY'ye göre akut hastalığın düzelmesinden sonra daha az oranda kaybolur[117,139].

Akut romatizmal karditli vakaların yaklaşık %4-11'inde perikardit görülür[55,126,128,130]. Perikardit varlığı hemen her zaman ciddi sol taraflı kapak hastalığı ile ilişkilidir. ARA'da önemli derecede MY ve/veya AY olmadığı halde perikardit varlığında diğer sebepler düşünülmelidir. Klinik olarak pozisyonla değişen göğüs ağrısı ve omuz ağrısı perikarditte görülebilir. Oskültasyonda duyulan perikard sürtünme sesi, valv yetmezliği üfürümünü maskeleyebilir. Perikardiyal frotman sesi intermitant duyulabilir. Perikardit ilişkili tamponat ve konstriktif perikardit nadirdir[136,140].

Akut RKH'nin uzun süredir pankardit olarak düşünülmektedir. Ancak klinik olarak önemli olan anormallikler miyokardit ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğundan çok valv patolojisine bağlıdır[115,141]. Biyopsi ve otopsi

çalışmaları patolojik olarak karakteristik Aschoff cisimcikleri içeren miyokardiyal tutulumu göstermiştir ancak lenfosit infiltrasyonunun olduğu miyosit nekrozu yoktur ve troponin I seviyesi yükselmez[142-145]. Bazı çalışmalarda kalp kasılmasında anormallikler olmasına rağmen bu hastalarda ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu normal bulunmuştur[141,146,147]. Bundan dolayı akut ve kronik romatizmal kalp hastalığında ciddi kapak yetmezliği yoksa kalp yetmezliği ortaya çıkmaz[19,38,141,148].

#### 2. 2. 2. 4. Eritema marginatum

Eritema marginatum ARA'lı hastalarda rölatif olarak az rastlanan bir bulgudur, %5'den az hastada görülür. Buradaki raş, ortası soluk, etrafında parlak pembe renkte makül veya papülden oluşan bir görünümündedir. Ağrısız ve kaşıntısız olan bu lezyonlar basmakla soluklaşır, papülden çok makül yapısındadır (**Şekil 4**). Sıklıkla gövde ve proksimal ekstremitelerde görülür, lezyonlar kısa sürede kaybolur. Sıcak bir banyo ile tekrar ortaya çıkar veya belirgin hale gelirler. Kısa sürede gözden kaybolduğundan kolaylıkla tanısı atlanabilir. Eritema

marginatum, genellikle kardit ile beraber bulunur ve tek başına hiçbir zaman major Jones kriteri olarak kullanılmaz[55,149,150].



**Şekil 4.** Eritema marginatumlu bir hastanın gövde ve proksimal ekstremitelerde görülen lezyonlarının fotoğrafı[4].

### 2. 2. 2. 5. Subkutan nodüller

ARA'da oldukça nadirdir, %0-10 arasında bildirilmiştir. ARA için patognomonik değildir, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi hastalıklarda da görülebilir. Nodüller 0,5-2 cm çapında, yuvarlak, kolayca hareket ettirilebilir, serttir, hassas değildir ve inflamasyon bulgusu yoktur. El bilekleri, dirsekler, ayak bilekleri, dizler, kafa ve spinöz çıkıntılarının arka tarafında olmak üzere kemik ve eklemlerin ekstensör yüzlerinde yerleşirler (**Şekil 5**). Bu nodüller birkaç gün ile 1-2 ay arasında görünürler. Semptom vermedikleri ve küçük oldukları için kolaylıkla gözden kaçabilirler. Eritema marginatum gibi subkutan nodüller de daima kardit ile beraber bulunur ve tek başına iken nadiren major Jones kriteri olarak kullanılır[1].



**Şekil 5.** Elin ekstensör tarafı ve sırtta spinöz çıkıntılarda görülen subkutan nodüller[4].

### 2. 2. 3. Minor kriterler

Major Jones kriterlerinden daha az spesifiktirler. Bunlar; ateş, artralji, akut faz reaktanlarında yükselme ve EKG'de 1. derece AV bloktur.

#### 2. 2. 3. 1. Klinik bulgular

**Ateş**, ARA hastalığının başlangıcında çoğu hastada vardır, 37,8-39,5°C arasında olabilir. Bazı hastalar ateş öyküsü verirler ancak hastalığın başlangıç döneminde afebril olabilirler. Kore ile başvuran hastalarda genellikle ateş olmaz.

**Artralji**, büyük eklemlerde objektif bulgular olmadan ağrı şikayeti olmasıdır. Ağrı şiddeti oldukça değişken ve gezici tarzda olabilir. Major Jones kriterlerinden poliartrit varlığında artralji minor kriter olarak sayılmaz.

#### Diğer klinik bulgular

Akut romatizmal ateşte görülen ancak modifiye edilmiş Jones kriterleri içini sokulmayan klinik bulgular vardır. **Epistaksis**, epigastrik ve periumblikal bölgede hissedilen **karın ağrısı** yaklaşık hastaların %5'inde görülür, major bulgulardan biri ortaya çıkmadan önce saatler-günler süresince devam edebilir. Her iki bulgu da orijinal Jones kriterlerinde vardır ancak spesifitelerinin düşük olması nedeniyle kriterlerden çıkarılmıştır. Diğer nonspesifik klinik bulgular; **anoreksi, halsizlik, anemi** ve **ailede ARA veya RKH hikayesi** varlığıdır[1].

#### 2. 2. 3. 2. Laboratuvar testleri

Akut romatizmal ateşte tanı koydurucu bir test yoktur. Kore ve sessiz kardit gibi az sayıda istisnalar dışında major ve/veya minor Jones kriterlerine ek olarak geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu kanıtı varlığında akut romatizmal ateş tanısı konulur. Pozitif boğaz kültürü ve streptokok hızlı antijen testleri kabul edilen geçirilmiş streptokokal enfeksiyon bulgusu olmalarına rağmen ARA'lı hastalarda boğaz kültüründen AGBHS izole edilme oranı düşüktür. Bundan

başka pozitif boğaz kültürü gerçek enfeksiyon yerine taşıyıcılık sebebiyle de olabilir. Bu yüzden yüksek veya titre artışı gösteren antikor titreleri daha güvenilir bir geçirilmiş streptokokal enfeksiyon kanıtıdır. AGBHS farenjitinden 3-4 hafta sonra antikor titresi yüksek değerlere ulaşır. **Antistreptolizin O (ASO)** ve **antideoksiribonükleaz B (anti-DNase B)** sıklıkla kullanılan antikor testleridir. Bu iki testten biri kullanılırsa %80-85, her ikisi beraber kullanılırsa %90 oranında ARA'lı hastalarda yüksek antikor titresi bulunur[1]. Unutulmamalıdır ki antistreptokokal antikor testleri geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösterir, ARA geçirilip geçirilmediğini göstermez.

**Akut faz reaktanlarında yükselme** (Sedimentasyon ve CRP) minor Jones kriterlerindedir, artrit ve/veya akut karditte sıklıkla yüksek bulunurlar[96]. Akut faz reaktanlarının ölçümü, antiinflamatuvar tedavi vermek açısından akut kardit ile sessiz karditin (akut inflamasyon düzeldikten sonraki evre) ayrılmasında kullanılabilir. Akut romatizmal karditte hastalığın zamanla kronikleşme olasılığı olduğundan inflamasyonun derecesi prognostik açıdan önemlidir. ARA'da kalp yetmezliği olduğunda eritrosit sedimentasyon hızı düşük bulunabilir. Daha önce bahsedildiği gibi sydenham koresinde akut faz reaktanlarında yükselme görülmeyebilir. Sedimentasyon ve CRP'deki yükselme ayrı ayrı minor kriter olarak kabul edilmemelidir, her ikisi de yüksekse tek bir minor bulgu olarak sayılmalıdır.

### **Elektrokardiyografi**

ARA'dan şüphe edilen hastalarda EKG'de 1.derece AV blok minor bir Jones kriteri olduğu için EKG çekilmelidir. ARA gelişip gelişmediğine bakmaksızın streptokokal enfeksiyon geçiren hastaların üçte birinde PR uzaması görüldüğü unutulmamalıdır. EKG'de 1.derece AV blok, tanı kriterlerinden biri olmasına rağmen akut karditin şiddetini veya ne olasılıkla kronikleşeceğini göstermemektedir.



### 2. 3. EKOKARDİYOĞRAFI

İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi kapak hastalığının tanı ve yönetiminde önemli bir rol oynar. Akut ve kronik romatizmal kalp hastalığı olan tüm hastalara yapılmalıdır. Ekokardiyografi ile valv yetmezlik ve/veya darlığın mekanizması ve ciddiyeti, kapakçık ve kordaların morfolojisi, anulüs boyutu, kalp boşluklarının boyut ve fonksiyonu, perikardiyal sıvı, pulmoner arter basıncı hakkında değerli bilgiler elde edilebilir[88,147,151,152]. Ayrıca ekokardiyografi ile masum üfürüm, konjenital kalp hastalığı, miyokardit gibi diğer durumlar ile RKH'nin ayırıcı tanısı yapılabilir böylece  $\leq 20$  hastaya gereksiz tanı (overdiagnosis) konulması önlenir.

Hafif akut romatizmal MY'de mitral kapak sıklıkla normal bulunur. Bazı yazarlar kapakçıklarda daha sonra kaybolan fokal nodüler kalınlaşma bildirmişlerdir, bunlar izlemde kaybolmuştur[147]. Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda kordal uzama ve anuler genişleme görülebilir, sıklıkla bu hastalarda anterior mitral kapakta prolapsus vardır. ARA'da görülen mitral prolapsus, migzamötöz mitral kapak ve Barlow sendromunda görülen prolapsustan farklıdır. Romatizmal karditte mitral ön kapağın sadece koaptasyona katılan kısmında prolapsus vardır, kapağın orta kısmında veya gövdesinde dalgalanma (billowing) yoktur[153]. Bu anormal koaptasyon sonucunda yetmezlik akımı tipik olarak posterolateral yönelim gösterir[16]. Nadir olarak korda rüptürü sonucu "flail" mitral kapak ve ağır mitral yetmezlik oluşur[135-137,154-156]. Akut romatizmal aort yetmezliğinde, iki boyutlu ekokardiyografi çalışmasında aort kapağının görünümü normaldir veya hafif prolapsus görülebilir.

## 2. 4. SESSİZ (SUBKLİNİK) KARDİT

Fizik muayenede klinik karditi (patolojik üfürüm) olmayan akut romatizmal ateşli hastalarda ekokardiyografi ile mitral ve/veya aort yetmezliği saptanabilir. Kardiyak tutulumu saptamak prognoz açısından önemlidir. Akut atak sırasında kardit tanısı alamayan hastalara sekonder profilaksi verilemediği için yaklaşık yarısında RKH gelişmekte ve sadece oskültasyon bulguları ile "overdiagnosis" yapılmaktadır. Oskültasyonda deneyimli hekimler bile subklinik kardit de her zaman üfürüm duyamamaktadırlar. Karditi saptamak için tek bir laboratuvar testi yoktur. Kardit hemen her zaman valvilit ile beraber seyretmektedir. Karditin doğru tanısının oskültasyon yerine ekokardiyografi ile daha doğru saptanabileceği açıktır. Ekokardiyografi bulguları eklenerek daha kesin ve doğru bir şekilde kardit tanısı konulabilir [9,13,157,158]. Klinik kardit olmadığında kardiyak tutulum olmadığını söyleyen bir rapor vardır[147]. Ancak bunun aksine izole poliartrit veya izole kore ile başvuran hastalarda tanı anında subklinik veya sessiz kardiyak tutulumun bildirildiği birçok yayın vardır[11,13,15,16,158,159]. Kardiyak tutulumun ciddiyeti hafiften ağıra kadar oldukça değişken olabilir. Klinik oskültasyon altın devrini yaşadığı 1950'li yıllarda bile bazı ARA'lı hastalarda klinik olarak kardiyak tutulum saptanmazken takipte bu hastalarda RKH geliştiği bildirilmiştir[117]. Bazı serilerde başlangıçta üfürümü saptanmayan ekokardiyografide subklinik kardit tespit edilen hastaların izleminde mitral ve/veya aort yetmezliği üfürümü ortaya çıktığı bildirilmiştir[159-161]. Subklinik veya sessiz karditin indirek bir bulgusu da RKH tanısı konulan çoğu erişkinde romatizmal ateş öyküsü alınamamasıdır[1]. Bu hastaların ARA'nın çok hafif veya subklinik kardit formu olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca izole koresi olan hastalarda %20-44 oranında takipte kronik RKH geliştirdiği rapor edilmiştir[40,118,134]. Normal, fizyolojik bulguları anormal olarak adlandırmaktan kaçınmak için, patolojik mitral ve aort yetmezliğini normal kişilerdeki Doppler ekokardiyografi bulgularından ayırt etmek için kesin kriterler uygulanmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, mitral ve aort yetmezliğinde fizyolojik-patolojik ayrımını yapmak için aşağıdaki önerilerde bulunmuştur[26];

1. Renkli jet uzunluğu > 1cm olmalı
2. Renkli jeti en az iki pozisyonda görülmeli
3. Mozaik özellikteki jetin Doppler akım hızı  $\geq 2,5$  m/s olmalı
4. Doppler sinyali mitral yetmezlikte holosistolik, aort yetmezliğinde holodiyastolik olmalı.

Akut romatizmal ateşin sık görüldüğü gelişmekte olan bazı ülkelerde ekokardiyografi tetkiki ulaşılabilir değildir[162]. Bu sebeple WHO eğer imkan varsa ARA'lı hastaların değerlendirilmesinde ve takibinde ekokardiyografi yapılmasını önermektedir. Ek olarak sessiz ancak ARA düşündürecek kadar mitral ve/veya aort yetmezliği varsa, WHO, bu hastalara uzun dönemde RKH gelişme ihtimali olduğu için sekonder profilaksi verilmesini önermektedir[26].

## **2. 5. TELEKARDİYOĞRAFI**

Akut ve kronik RKH'de kalp büyüklüğü, yerleşimi, pulmoner venöz izleri değerlendirmek için kullanılabilir. Kalp gölgesi kapak yetmezliği, kardiyomegali, perikardiyal efüzyon nedeniyle büyük olarak görülebilir.

## **2. 6. KALP KATETERİZASYONU**

Akut romatizmal ateşli hastaların yönetiminde, sonunda cerrahi gereken hastalarda bile kalp kateterizasyonu ve anjiyografi nadiren gerekli olur. Endomiyokardiyal biyopsi tanı için ek bir katkı sağlamaz. Kateterizasyon, semptomları ve noninvaziv görüntüleme bulguları uyum göstermeyen hastalarda ve mitral darlıktan dolayı balon valvuloplasti yapılacak hastalarda yapılmalıdır. Erişkinlerde ise kateterizasyon ve anjiyografi, RKH sebebiyle kapak ameliyatı planlanan hastalarda koroner vasküler sistemin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır[142,151,163].

## 2. 7. TEDAVİ

Akut romatizmal karditin medikal tedavisinde 1950’li yıllardan bu yana büyük ölçüde değişiklik olmamıştır. Tedavi büyük ölçüde destekleyicidir, rekürrens ve komplikasyonları önlemeye, kronik valv hastalığında en uygun müdahale zamanına karar vermeye yöneliktir. Antiinflamatuvar tedavi, ARA tedavisinin ayrılmaz bir parçası olarak büyük ölçüde kabul görmüştür ve hastalarda semptomatik iyileşme sağlar. Ancak bu tedavinin RKH’nin doğal seyrini değiştirdiğine dair çok az kanıt vardır[43,164,165]. Geleneksel olarak ARA’li çoğu hasta tanı, değerlendirme ve uygun tedavi için yatırılarak izlenir. Bazı merkezler bu hastaların tanı ve tedavisini ayaktan yapmaktadırlar (**Tablo 5**).

<b>Tablo 5. Akut karditin tedavisi</b>	
<b>Genel öneriler</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktivite kısıtlanması: bazı yazarlar karditli hastalara 4-6 haftaya kadar yatak/sandalye istirahati önerirler</li> <li>○ Primer profilaksi (<b>Tablo 6</b>)</li> <li>○ Sekonder profilaksinin başlatılması (<b>Tablo 7</b>)</li> <li>○ Endokardit profilaksisi</li> </ul>	
<b>Kardit</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Anti-inflamatuvar ilaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hafif-orta kardit: aspirin</li> <li>▪ 80–100 mg/kg/gün, 4 dozda, çocuklarda</li> <li>▪ 4–8 g/gün adolesan ve erişkinlerde</li> <li>▪ Hedef salisilat düzeyi 20–30 mg/dl</li> </ul> </li> <li>○ <b>Ağır kardit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ İlk olarak steroid verilir (prednison 2 mg/kg/gün), yaklaşık 2 hafta tedavi sonrasında azaltılır</li> <li>▪ Reboundu önlemek için steroidi kesmeden yaklaşık 1 hafta önce aspirin başlanır</li> <li>▪ Akut faz reaktanlarının takibi (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein)</li> </ul> </li> <li>○ <b>Kardiyak tedavi tutulum ve semptomların şiddetine göre değişir</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Orta-ağır: geçici bir önlem olarak kalbin ard yükünü azaltmak için sıvı ve tuz kısıtlaması, diüretik tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır</li> <li>▪ Dirençli kalp yetmezliği: Cerrahi</li> </ul> </li> </ul>	
[1]	

### **2. 7. 1. Akut romatizmal ateşin medikal tedavisi**

Akut romatizmal karditin tedavisi, antiinflamatuvar tedavi ve yatak istirahatını içermelidir[56,115,166-169]. 1940'lı yıllarda ARA'lı hastaların dolaşmasına izin veriliyordu ve yatak istirahati yapan hastalara göre dolaşmasına izin verilen bu hastalarda karditin daha uzun sürdüğü ve daha şiddetli seyrettiği, daha çok rekürrens olduğu görüldü. Akut fazda aktivite kısıtlaması yapılabilir ancak 1940-1950'li yıllarda yapıldığı gibi uzun süre kesin yatak istirahati muhtemelen gereksizdir. Karditi olan hastalarda tutulumun şiddetine göre bazı yazarlar 4-6 hafta yatak/sandalye istirahati önermektedirler. Önemli derecede akut mitral ve/veya aort yetmezliği olan hastalarda akut inflamasyonu düzelttiği için, aspirin ve steroidler gibi antiinflamatuvar ilaçlar her ne kadar yararı kanıtlanmamış olsa da romatizmal karditin standart tedavisi olmuştur. Uzun dönem sonuçları bakımından steroidlerin aspirinden üstün olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur[170]. Ancak aspirine göre steroidler, inflamasyonu daha hızlı düzeltirler, daha az yeni üfürüm ortaya çıkar, mevcut üfürümler daha hızlı kaybolur[171,172]. Hafif-orta karditlerin tedavisinde çoğu yazar aspirin dozunu 80-100 mg/kg/gün (erişkinlerde doz 4-6 g/gün kadar yüksek verilebilir) olarak önermektedirler. Aspirin düzeyi kontrol edilmelidir, serum konsantrasyonu 20-30 mg/dl arasında tutulmalıdır. Orta-ağır kardit ve kalp yetmezliği olan hastalara ise çoğunlukla 2 hafta süre ile steroid tedavisi (prednison 2 mg/kg/gün), sonrasında haftada bir doz %20-25 azaltılması önerilmektedir. Steroidi kesmeden önceki haftada salisilat başlanmalıdır. Salisilat ve/veya steroid tedavisinin optimal kullanılma süresi bilinmemektedir, ancak bazıları 4-6 hafta kullanılmasını, diğerleri de akut faz reaktanlarında düşme oluncaya kadar kullanılmasını önermektedirler. Antiinflamatuvar tedavi kesildikten sonra klinik ve laboratuvar olarak "rebound" gelişebilmesine rağmen genellikle tedavi gerektirmeksizin spontan olarak düzelir[26,167]. Ağır kapak yetmezliği ve medikal tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği olan hastalarda yapılacak cerrahi (kapak tamiri veya replasmanı) müdahale hayat kurtarıcı

olabilmektedir[153]. İntravenöz immunglobulin veya pentoksifilin ARA tedavisinde yararı gösterilememiştir[173].

ARA'da artrit tipik olarak 48-72 saat içinde aspirin tedavisine çok iyi yanıt verir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların aspirine alternatif olarak poliartriti olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir, ancak bunlar kardit tedavisinde etkileri değerlendirilmemiştir[174,175]. Romatizmal artrit tedavisinde antiinflamatuvar tedavinin süresi semptom ve tedavi cevabına göre düzenlenebilir[170]. Koresi olan hastalarının çoğu ilaç tedavisi verilmeden izlenebilir. Ciddi semptomları olan hastalara fenobarbital, haloperidol, valproik asit, kortikosteroid, plazma değişimi, intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanabilir[176-179].

### **2. 7. 2. ARA'da kalp yetmezliğinin medikal tedavisi**

Bazı eski literatürlerde romatizmal karditte miyokardiyal disfonksiyonun önemli bir rol oynadığı düşünüldüğü için kalp yetmezliği olan ARA'lı hastalara digoksin tedavisi önerilmiştir[48,167]. Digoksin tedavisi için ARA'da primer hemodinamik problemin miyokardiyal fonksiyon bozukluğundan çok kapak yetmezliği olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Önemli kapak yetmezliği ve semptomu olan hastalara diüretikler ve afterload azaltan ilaçlar verilebilir. Ayrıca tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği olan hastalarda kapak tamiri veya replasmanı şeklindeki cerrahi tedavi hayat kurtarıcı olabilmektedir[137,180]. Özellikle mitral kapak kordal rüptürü olup medikal tedaviye cevapsız kalp yetmezliğinde cerrahi tedavi gereklidir **(Tablo 5)**[135,154].

### 2. 7. 3. Primer profilaksi

Streptokok farenjitine semptomlar başladıktan sonra ilk 9 gün içinde uygun tedavi verilirse ARA gelişme riski belirgin olarak azaltılabilir[31,181-184]. Maalesef birçok hastada (bazı serilerde 2/3 hasta) A grubu streptokok farenjiti subklinik olmakta, böylece primer profilaksi yapılamamaktadır[55]. ARA tanısı konulan tüm hastalara boğaz kültüründe ajan patojen saptanmasa da antijenik stimülasyonun tekrarlamasını önlemek için farenksten AGBHS'leri eradike etmek için tedavi verilmelidir[183]. Tek doz intramuskuler benzatin penisilin tedavisi en etkili tedavidir, alternatif olarak oral penisilin tedavisi 10 gün verilmelidir. Penisilin allerjisi varsa eritromisin veya 1. kuşak sefalosporinler verilebilir. Penisilin dirençli AGBHS suşu şimdiye kadar hiç bildirilmemiştir ve tedavi sonrası kontrol boğaz kültürü gerekli değildir **(Tablo 6)**. A grubu streptokok farenjiti tedavisinde "The Infectious Disease Society of American, the American College of Physicians–American Society of Internal Medicine, American Academy of Family Physicians, and the U.S. Center for Disease Control" tüm bu komiteler 10 günlük oral penisilin veya intramuskuler benzatin penisilin verilmesini önermektedirler[52,185]. ARA atağı sırasında antibiyotik verilmesi karditin gidişini veya şiddetini değiştirmemektedir[139]. ARA insidansının azaltılmasında tonsillektominin etkili olduğuna dair çalışma yoktur.

### 2. 7. 4. Sekonder profilaksi

ARA'nın etkili ve spesifik tedavisi olmadığı için rekürrenslerin önlemesi ile hastalığın şiddeti ve kronikleşme olasılığı azaltılması amaçlanır[26]. Özellikle kardiyak tutulumu olanlar olmak üzere bütün ARA'lı hastalar rekürrens riski taşırlar. Bazı çalışmalarda karditli hastalarda bu riskin %40-60 kadar yüksek olabileceği rapor edilmiştir. Rekürrens riski, ARA atağı geçirildikten sonraki ilk yıl içinde en yüksektir, risk zamanla azalmaktadır. Rekürrenslerdeki klinik bulgular ilk atakla benzerlik gösterir. Bu sebeple ilk ARA atağında kalp tutulumu olan hastalarda rekürrenste benzer şekilde kardit olacaktır. Rekürrensler romatizmal valv hastalığının şiddetini artırarak daha

yüksek olasılıkla kronik RKH gelişmesine neden olurlar. Maalesef rekürrenslerdeki klinik benzerlik kesin değildir, hastaların az bir kısmında (%6-14) sadece bir rekürrensten sonra kardit gelişmekte ve RKH ile sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı rekürrensleri önlemek amacıyla tüm ARA geçiren hastalara sekonder profilaksi uygulanmalıdır (**Tablo 7**)[1]. Birçok yerde enjeksiyon 4 haftada bir yapılmaktadır. İntramuskuler benzatin penisilin en etkili sekonder profilaksi yaklaşımıdır. Farmokinetik kanıtlar enjeksiyondan 21-28 gün sonra hastaların önemli bir kısmında penisilin düzeyinin düştüğünü göstermektedir[186]. ARA'nın endemik olduğu yerlerde intramuskuler benzatin penisilin enjeksiyonu 3 haftada bir yapılmalıdır[187]. Özellikle düşük riskli vakalarda ve ARA'nın az rastlandığı yerlerde oral penisilin veya sülfodiazin/sülfisoksazol alternatif ilaçlardır[183]. Sekonder profilaksiye uyulmadığı takdirde kardit ve konjestif kalp yetmezliği gelişiminin arttığı bildirilmiştir[188].

Sekonder profilaksinin süresi, akut veya kronik kardiyak tutulum varlığı ve son ARA atağından sonra geçen süreden etkilenmektedir (**Tablo 7**)[183]. RKH veya karditi olmayan seçilmiş düşük riskli hastalarda hastalıktan sonra 5 yıldan daha fazla zaman geçmişse profilaksi klavuza göre karar verilerek kesilebilir[189]. Kronik RKH olan hastalara bazıları ömür boyu sekonder profilaksi verilmesini önerirken, diğerleri 20'li yaşların ortasından sonra verilmesinin gerekli olmadığını söylemektedirler[168,180,183]. Kapak replasmanı yapılan hastalar bile diğer kapakların rekürrenslerden etkilenme olasılığına karşı sekonder profilaksiye devam etmelidirler[190]. Benzatin penisilin enjeksiyonu ile allerjik ve anafilaktik reaksiyonlar oldukça azdır ve profilaksinin süresi ile de ilişkili değildir[26].

ARA'lı hastaların 1/3-2/3'ünün subklinik AGBHS farenjiti geçirdiği düşünülürse çoğu hastaya primer profilaksi verilmesi imkansızdır. Eğer ARA'nın ilk atağına tanı konulmazsa sekonder profilaksi de uygulanamaz. İlk atakta ARA tanısı alınsa bile, sekonder profilaksiye uyulmaması durumunda



rekürrensler önlenemeyeceğinden hastalığın ilerlemesi engellenemeyecektir. ARA ve RKH'nin az görüldüğü gelişmiş ülkelerde RKH'nin önlenmesinde sekonder proflaksi muhtemelen en etkin maliyet/etkinlik yaklaşımıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ise ARA ve RKH'nin getirdiği ekonomik yükü en etkili azaltma yöntemi AGBHS farenjitinin etkili aşısı (primordiyal proflaksi) vasıtasıyla önlenmesidir. Geliştirilecek aşısı multivalan (romatojen M tiplerini içermeli) ve güvenli olmalı, tercihen oral veya intranazal uygulanabilmelidir[25,26].

### **2. 7. 5. Endokardit proflaksisi**

Endokardit, RKH'nin önemli bir komplikasyonu olmaya devam etmektedir. Diğer kalp kapak hastalıklarında olduğu gibi, romatizmal valv hastalığı olan hastalara da endokardit proflaksisi önerilmektedir. Kronik penisilin proflaksisi alan hastalarda amoksisilin dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonu oluşabileceği için endokardit proflaksisinde klindamisin, klaritromisin veya azitromisin önerilmektedir[27,191,192].

<b>Tablo 6. Primer profilaksi (Streptokokal farenjit tedavisi)</b>	
<b>Benzathine penicillin G</b>	
600,000 ünite intramuskuler tek doz, ≤27 kg hastalara	
1,2 milyon ünite intramuskuler tek doz, >27 kg hastalara	
veya	
<b>Phenoxymethylpenicillin (penicilin V)</b>	
Çocuklara günde 2x250 mg veya 3x250 mg oral olarak 10 gün	
Adolesan ve erişkinlere günde 2x500 mg veya 3x500 mg oral olarak 10 gün	
<b>Penisilin allerjisi olan hastalara</b>	
<b>Erythromycin estolate</b>	
20–40 mg/kg/gün (en fazla 1 g/gün) oral olarak 2-4 dozda, 10 gün	
<b>Erythromycin ethylsuccinate</b>	
40 mg/kg/gün (en fazla 1 g/gün) oral olarak 2-4 dozda, 10 gün	
Cephalosporin (1. jenerasyon): doz kullanılacak ajana bağlıdır*	
* Penisilin allerjisi olan hastaların yaklaşık %15'inde sefalosporin allerjisi de vardır.	
[183]	

<b>Tablo 7. Akut romatizmal ateş sonrası sekonder profilaksi</b>	
<b>Benzathine penicillin G</b>	
1,2 milyon ünite intramuskuler 3-4 haftada bir	
veya	
<b>Phenoxymethylpenicillin (penicillin V)</b>	
2x250 mg oral	
veya	
<b>Sulfadiazine veya sulfisoxazole</b>	
Her gün 0,5 g oral olarak ≤27 kg hastalara	
Her gün 1 g oral olarak >27 kg hastalara	
<b>Penisilin ve sülfanamid allerjisi olanlara</b>	
<b>Erythromycin</b>	
2x250 mg oral	
<b>Grup</b>	<b>Süre</b>
RKH (klinik veya ekokardiyografik)	Son ataktan sonra ≥10 yıl süre ve en az 40 yaşına kadar, muhtemelen yaşam boyu
ARA kardit var, fakat RKH yok	10 yıl veya erişkinlikte iyi durumda olursa*
ARA kardit yok	5 yıl veya 21 yaşa kadar*
* Hangisi daha uzunsa	
[183]	

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3. 1. Vakalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde ekokardiyografi ile sessiz kardit geçirdiği ve sessiz kardit geçirmiş olduğu düşünülen hastaların ulaşılabilen dosyaları incelendi. Haziran 2000 ile Ocak 2010 tarihleri arasında 158 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik kardit bulguları, sistemik hastalığı, eşlik eden konjenital kalp hastalığı olan 66 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların başvuru sebepleri; kore, artrit, artralji gibi ARA kriterleri ve göğüs ağrısı, senkop, masum üfürüm idi.

#### 3. 2. Ekokardiyografi

Çalışmada General Electric Vingmed System five Performance® (Vingmed Sound, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazı ve 3,5 veya 2,5 MHz frekanslı transdüserler kullanıldı. Hastalar optimal görüntü sağlanacak şekilde sırtüstü veya sol yan pozisyonda yatırıldı. Ekokardiyografi parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk, parasternal kısa eksen, subkostal frontal ve kaval, suprasternal pozisyonlarda yapıldı. Her iki atriyum ve ventrikül, interventriküler ve interatriyal septum, mitral, triküspit, aort ve pulmoner kapaklar, pulmoner arter, aorta ve kalp boşlukları değerlendirildi. Parasternal uzun eksen pozisyonda sol ventrikülde midpapiller kas düzeyinde kesit alınarak; LV diastol sonu çapı: LVEDD ve LV sistol sonu çapı: LVESD (mm), ejeksiyon fraksiyonu: EF (%), kısalma fraksiyonu: KF (%) hesaplandı. Devamlı akım (CW) Doppler ekokardiyografi ile mitral ve aorta yetmezliği değerlendirildi.

Ekokardiyografide fizyolojik ve patolojik mitral ve aort yetmezliği ayrımı için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği kriterler kullanıldı[26];

1. Renkli jet uzunluğu > 1cm olmalı
2. Renkli jeti en az iki pozisyonda görülmeli
3. Mozaik özellikteki jetin Doppler akım hızı  $\geq 2,5$  m/s olmalı

4. Doppler sinyali mitral yetmezlikte holosistolik, aort yetmezliğinde holodiastolik olmalı

Üfürümü olmayan veya kısa, sistolik, yumuşak karakterde, 1-2. derecede masum üfürümü olanlara yapılan ekokardiyografide patolojik mitral ve/veya aort yetmezliği saptandığında ARA açısından tetkik edildikten sonra sessiz kardit tanısı konuldu. Patolojik üfürümü olan hastalar (klinik kardit) çalışmaya dahil edilmedi. Sessiz kardit tanısı alan hastalara 30 yaşına kadar sekonder profilaksi uygulanması önerildi. Otuz yaşından sonra ise kalabalık ortamda, kötü hijyen koşullarında, ARA açısından yüksek riskli bölgelerde yaşıyorsa AGBHS enfeksiyonundan sonra benzatin penisilin yaptırılmasını öneriyoruz.

### 3. 3. Dosya incelemesi

Dosyalardan aşağıda sıralanan verilerden elde edilebilenler kaydedildi:

- Ad
- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut ağırlığı
- Tanı tarihi
- Son kontrol tarihi
- Başvuru şikayeti
- Şikayet süresi
- Masum üfürüm varlığı
- Ailede ARA öyküsü
- Yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü
- Geldiği şehir
- EKG'de PR uzaması
- Telekardiyografi
- Ateş
- Artrit, artralji
- Sydenham koresi
- Eritema marginatum
- Subkutan nodül
- Ekokardiyografide;
  - Sol ventrikül sistol sonu ve diastol çapı (LVESD, LVEDD)
  - Kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu (KF, EF)
  - Aorta, sol atriyum çapı
  - Mitral yetmezliği (uzunluk, çap, velosite, derece, yönelim)

- Mitral kapakta prolapsus (MVP) veya kapakta kalınlaşma, nodülerite gibi malformasyon varlığı
- Aort yetmezliği (uzunluk, çap, velosite, derece, yönelim) ve prolapsusu varlığı
- Laboratuvar tetkiklerinde;
  - Hemoglobin (<11,5 g/dl anemi kabul edildi)
  - Beyaz küre (>10.000/mm<sup>3</sup> lökositöz kabul edildi)
  - Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR, >20 mm/saat yüksek kabul edildi)
  - CRP (>0,8 mg/dl CRP yüksekliği olarak kabul edildi)
  - ASO (>200 IU/ml yüksek kabul edildi)
  - Boğaz kültüründe AGBHS üreme varlığı
- İlk tanıda hastaneye yatırılarak veya ayaktan izlem
- Anti inflamatuvar tedavi (steroid, aspirin)
- Aldığı diğer ilaçlar (Digoksin, enalapril)
- Kore tedavisi
- Takip süresi

Eklem şikayeti ve koresi olan hastalar belirli şikayetlerle hastaneye başvurduklarından bunların tanınması mümkün olabilmektedir. Ancak masum üfürüm, göğüs ağrısı, senkop gibi sebeplerle başvuran hastalara ekokardiyografi yapılmadan tanı koymak güçtür. Hastalar artralji ve/veya artrit bulguları ile kore bulguları olanlar (grup I) ve geçirilmiş sessiz kardit düşünülenler (grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

### **3. 4. İstatistiksel değerlendirme**

Elde edilen veriler, "Statistical Package for Social Science (SPSS) 17.0 for Windows XP" paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve kitle oranının anlamlılık testi için ki-kare çapraz tablo testleri, bağımlı gruplar arasında wilcoxon testi ile analiz edildi. Anlamlılık limiti  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR VE SONUÇLAR

Hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde Haziran 2000 ile Ocak 2010 tarihleri arasında sessiz kardit tanısı alan ve dosyalarına ulaşılabilen 158 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 61'i erkek (%38,6), 97'si kızdı (%61,4). Yaşları ortalama±standart sapma (ort.±SS) 10,5±2,9 yıl, vücut ağırlıkları 36,6±12,3 kg idi.

Başvuru sebepleri olarak 20 hastada (%12,7) eklem şikayeti (artrit, artralji), 29 hastada (%18,4) izole sydenham koresi mevcuttu. Artritle başvuran bir hastada daha sonra kore bulguları ortaya çıktı. Kalan 109 hastada (%68,9) ise akut romatizmal ateş kriterleri yoktu. Bu grupta başvuruların yaklaşık yarısını masum üfürüm oluştururken göğüs ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi ve senkop diğer sık müracaat sebepleriydi. Ayrıca sessiz kardit tanısı alan hastalardan dokuzunun daha önce hastanemizde başka bir sebeple yapılmış olan ekokardiyografi çalışmaları normaldi.

Öyküde son 2-3 hafta içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) 16 (%10,1), ailede ARA hikayesi 11 hastada (%7) vardı. Ankara'dan başvuran hasta sayısı 107 (%67,7) idi. Fizik muayenede 114 hastada (%72,2) masum karakterli üfürüm saptandı, geriye kalan hastalarda üfürüm yoktu.

ARA'nın major modifiye Jones kriterlerine araştırıldığında hastaların 15'inde (%9,5) tanı anında artrit, 30'unda kore (%19) saptandı. Klinik kardit (patolojik üfürüm, taşikardi, kalp yetmezliği, kardiyomegali), eritema marginatum ve subkutan nodül hiçbir hastada saptanmadı. Minor kriterlere göre hastaların 4'ünde ateş (%2,5), 27'sinde (%17,1) öyküde veya başvuruda artralji, 28'inde (%33,3) akut faz reaktanlarında yükseklik, 9'unda (%6,4) EKG'de PR uzaması vardı.

Ekokardiyografik olarak LVEDD, LVESD, KF ve EF referans değerlere göre normal sınırlar içindeydi[193]. Yüz otuz altı (%86,1) hastada izole mitral yetmezliği, 6 (%3,8) hastada aort yetmezliği, 16 (%10,1) hastada her ikisi birlikteydi. Renkli Doppler ekokardiyografide MY jeti 62 (%72,9) hastada posterolateral, 23 (%27,1) hastada santral yönelim gösteriyordu. Yetmezliğin ağırlığı 114 (%84,4) hastada hafif derecedeydi. MY jet uzunluğu  $18,2 \pm 5,5$  mm, hızı  $3,5 \pm 0,7$  m/sn ölçüldü. Mitral valv prolapsusu tanı anında %43, son ekokardiyografi çalışmasında % 46,8 görüldü. AVP %22,7 oranında bulundu. Mitral kapakta prolapsus, kapakta kalınlaşma, nodülerite gibi morfolojik değişiklikler büyük oranda mitral ön kapakçıkta izlendi. Mitral kapakta tanı anında 73 (%46,2), takipte ise 52 (%47,2) hastada yapısal değişiklik izlendi. Grup I'deki hastaların 13'ünde (%8,2), grup II'deki hastaların 60'ında (%38) mitral kapakta morfolojik değişiklikler izlendi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki-kare test, p: 0,01). Kontrolde ise grup I'de 12 hastada (%11), grup II'de 40 hastada (%36,7) mitral kapakta morfolojik değişiklik saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki-kare test, p: 0,035). Aort yetmezliği olan 22 hastanın beşinde (%22,7) kapakta yapısal değişiklik (prolapsus) vardı. Aort yetmezliği, bir hastada 2-3. derece arasında, diğerlerinde hafifti. AY jet uzunluğu  $14 \pm 5,8$  mm, hızı  $3 \pm 0,7$  m/sn ölçüldü. Dört hastada hafif-orta derecede triküspit yetmezliği izlendi.

Laboratuvar bulgularında; telekardiyografi yapılan 33 hastanın hiçbirinde kardiyomegali yoktu. Biyokimyasal verilerde hastaların 12'sinde (%11,1) anemi, 12'sinde (%11,3) lökositoz, 23'ünde (%24) ESR yüksekliği, 24'ünde CRP yüksekliği (%27) bulundu. Boğaz kültürü alınan 40 hastanın 5'inde (%12,5) AGBHS üremesi varken 35'inde normal boğaz florası saptandı. ASO 58 (%63,7) vakada yüksekti.

Tedavi sürecinde sadece üç hasta yatırılarak izlendi. Akut faz reaktanları yüksek olanlara antiinflamatuvar tedavi verilerek aktivite kısıtlaması önerildi. Sessiz kardit ve geçirilmiş sessiz kardit düşünülen tüm

hastalar sekonder profilaksiye alındı. Orta derecede MY ve akut faz reaktanları yüksek olan 8 hastaya 2mg/kg/gün (en yüksek 60 mg/gün) steroid tedavisi (prednison) başlandı, akut faz reaktanları normale döndükten sonra aspirin 80-100mg/kg/gün (en yüksek 3g/gün) ile devam edildi. Akut faz reaktanlarında yükseklik saptanan ve MY ve/veya AY derecesi eser-hafif olan hastalara sadece aspirin tedavisi verildi. Akut dönem geçtikten sonra hafif-orta derece MY ve/veya AY olan dokuz hastaya enalapril tedavisi bu bulgular devam ettiği sürece önerildi. Koresi olan hastaların semptomları 1-2 ay içinde tamamen düzeldi. Bu hastaların 24'üne haloperidol, birine diazepam, birine fenobarbital ve diazepam sonrasında haloperidol verildiği, bir hastanın ise spontan olarak düzeldiği görüldü.

Hastaların son kontrollerindeki ekokardiyografi çalışmalarının tarihi esas alınarak hesaplanan takip süresi  $32,6 \pm 26,1$  ay olarak bulundu. Toplam 158 hastadan 135'ine (%85,4) kontrol ekokardiyografi yapılabildi. Kontrol ekokardiyografisi olmayan hastalar takibini yerel merkezlerde sürdüren ve yeni tanı alıp henüz kontrol zamanı gelmeyenlerden oluşuyordu. Kontrol ekokardiyografileri yapılabilen vakalardan 111'i (%82,2) 5 yıldan az, 24'ü (%17,8) 5 yıldan daha uzun süreli izlenen hastalardı. Mitral kapaktaki yapısal değişiklikler kontrol ekokardiyografide 52 hastada (%47,2) saptandı. Kontrolde tanı anında olmadığı halde 16 hastada yapısal değişiklikler bulundu. Kontrolde MY jet uzunluğu 85 (%64,4) hastada azaldı veya kayboldu [19 hastada (%14,4) tamamen kayboldu], diğerlerinde değişmedi. MY jet uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (Wilcoxon testi,  $p < 0,01$ ) saptandı. MY akım hızında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı (Wilcoxon testi,  $p = 0,13$ ). AY jet uzunluğu 13 (%68,4) hastada azaldı veya kayboldu [5 hastada (%26,3) tamamen kayboldu], 6 hastada değişmedi. AY jet uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (Wilcoxon testi,  $p = 0,008$ ) saptandı.



İlk 5 yıl içinde hastaların %60'ında MY'de azalma veya kaybolma izlenirken 5 yıldan uzun izlenen hastalarda bu oran %82,6 olarak izlenmiştir. Hastaların 5 yıllık takibinden sonra MY jet uzunluğu azalan veya kaybolan hastalar ile MY derecesi değişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Ki-kare testi, p: 0,039).

Grup1 (eklem bulgusu+kore) ile grup II (geçirilmiş sessiz karditler) arasında MY'nin takipte azalma veya kaybolması ile değişmemesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,25).

Hastaların genel özellikleri, ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları **Tablo 8 A ve 8 B**'de gösterilmiştir.

**Tablo 8 A.** Hastaların genel özellikleri, ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları.

	Durum	Vaka (%)	Toplam	p
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	61 (38,6)	158	
	Kız	97 (61,4)		
<b>Gruplar</b>	Grup 1	49 (31,1)	158	
	Grup 2	109 (68,9)		
<b>ÜSYE öyküsü varlığı</b>		16 (10,1)	18	
<b>Ailede ARA hikayesi</b>		11 (7)	29	
<b>Ailenin yerleşim yeri</b>	Ankara içi	107 (67,7)	158	
	Ankara dışı	51 (32,3)		
<b>ARA major kriterler</b>	Artrit	15 (9,5)		
	Kore	30 (19)		
<b>ARA minor kriterler</b>	Ateş	4 (2,5)	158	
	Artralji	27 (17,1)	158	
	EKG'de PR uzaması	9 (6,4)	140	
	Yüksek akut faz	28 (33,3)	84	
<b>Ekokardiyografi</b>	İzole MY	136 (86,1)		
	İzole AY	6 (3,8)		
	MY ve AY	16 (10,1)		
<b>MY jet yönelimi</b>	Posterolateral	62 (72,9)	85	
	Santral	23 (27,1)		
<b>Mitral kapakta morfolojik değişiklik</b>	Tanı anında	73 (46,2)	158	
	Takipte	52 (47,2)	109	
<b>Tanı anında mitral kapakta morfolojik değişiklik</b>	Grup 1	13 (8,2)	158	0,01*
	Grup 2	60 (38)		
<b>Kontrolde mitral kapakta morfolojik değişiklik</b>	Grup 1	12 (11)	109	0,035*
	Grup 2	40 (36,7)		
<b>Laboratuvar</b>	Anemi	12 (11,1)	108	
	Lökositoz	12 (11,3)	106	
	ESR yüksekliği	23 (24)	96	
	CRP yüksekliği	24 (27)	89	
	Pozitif boğaz kültürü	5 (12,5)	40	
	Yüksek ASO	58 (63,7)	91	
<b>Takip süresi</b>	3 ay-5 yıl	111 (85,2)	135	
	5 yıldan fazla	24 (17,8)		
<b>Takipte MY'de düzelme</b>	Var	85 (64,4)	132	
	Yok	47 (35,6)		
<b>Takipte AY'de düzelme</b>	Var	13 (68,4)	19	
	Yok	6 (31,6)		
<b>MY'de düzelme</b>	3 ay-5 yıl	64 (60)	130	0,039*
	5 yıldan fazla	19 (82,6)		
		Grup 1	30 (71,4)	132
	Grup 2	55 (61,1)		

<b>Tablo 8 B. Hastaların genel özellikleri, ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları.</b>				
	<b>Durum</b>	<b>ort.±SS (en küçük-en büyük)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		10,5±2,9 (4-17)	158	
<b>Vücut ağırlıkları (kg)</b>		36,6±12,3 (17-68)	133	
<b>MY jet uzunluğu (mm)</b>	Tanı anında	18,2±5,5 (10-38)	131	<0,01*
	Takipte	12±8,8 (0-42)	120	
<b>MY jet hızı (m/sn)</b>	Tanı anında	3,5±0,7 (2,5-5,2)	97	0,13
	Takipte	3,2±0,7 (1,6-4,6)	64	
<b>AY jet uzunluğu (mm)</b>	Tanı anında	14±5,8 (5-24)	17	0,008*
	Takipte	4,1±4,2 (0-10)	11	
<b>AY jet hızı (m/sn)</b>	Tanı anında	3±0,7 (1,3-3,8)	13	
<b>Laboratuvar</b>	Hb (gr/dl)	13±1,2 (9,2-16,3)	108	
	Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	7.691±2.247 (4.200-17.000)	106	
	ESR (mm/saat)	17,9±20,4 (1-97)	96	
	CRP (mg/dl)	1,2±2,4 (0-14)	87	
	ASO (IU/ml)	497,5±547 (25-3.250)	90	

## 5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı geliştirmekte olan ülkelerde halen major sağlık problemi olmaya devam etmektedir. ARA çocuklarda ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalıklarına neden olmakta, yaşam kalitesini bozmakta, sosyal ve ekonomik sorunlara sebep olmaktadır[17,160,182,194]. Kardit akut romatizmal ateşin kalıcı bozukluklara neden olan yegane bulgusudur. İlk atakta ARA hafif bir hastalık olarak geçirilebilse de rekürrensler onu hafif bir hastalık olmaktan çıkarmaktadır. Rekürrensler kardiyak hasarı arttırarak daha yüksek oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır[128]. Klinik olarak kardit bulgusu olmayan hastalarda ekokardiyografi ile %90'lara varan oranlarda kapak yetmezliği olduğunu öne süren çalışmalar vardır[18,158,159]. Subklinik karditle izole kore, izole artrit veya artraljide ilk atakta karşılaşılma oranı oldukça değişken oranlarda bildirilmekle beraber %15,6 ile %90 arasında bir sıklıkta olduğu bildirilmektedir[11-13,15,18,158,160,161].

Akut romatizmal ateş sonrası tanı alamayarak RKH gelişmesi sinsi karditten çok sessiz kardit olarak adlandırılmaktadır[195]. 1951 yılında romatizmal kalp hastalığını tanımlayan araştırmacılar tarafından yayınlanan makalede başlangıçta kalp tutulumu olmayan hastaların dörtte biri 10 yıldan fazla ve neredeyse yarısı 20 yıl süreyle izlenmiştir. Antibiyotik profilaksisi verilmediğinde izole kore ile başvuran hastaların artrit ile başvuranlara göre daha yüksek oranlarda rekürrens gösterdiklerini saptamışlardır[117]. Kore, sessiz kardit tanısı konulan olgularda önemli bir gruptur[195]. Eğer sekonder profilaksi verilmezse bu hastalar rekürrensler sonucu daha sık ve daha ciddi klinik kardit ile karşılaşılabilir[20].

ARA tanısı için 1944 yılında Duckett Jones bazı kriterler önerdiğinde henüz ekokardiyografi yoktu. ARA spesifitesini arttırmak amacıyla bu kriterlerde dört kez revizyon yapıldıktan sonra son klavuz 1992'de kabul

edildi, ancak bu revizyonlarla sensitivite azaldı[96]. O dönemde subklinik kardit ile ilgili birkaç rapor varken zaman içinde birçok çalışma yayınlandı. İkibiniki yılına gelindiğinde romatizma çalışma grubu subklinik karditin fizyolojik MY ve AY ile karışabileceğini ve "overdiagnosis"e sebep olabileceğini öne sürerek major kriter olarak kabul edilmeyeceğini belirtti [196], [15,197]. Ayrıca komite üyelerinin ağırlıklı olarak kardiyolog olmayan kişilerden oluşmasının bu kararda etkili olmuş olabileceği düşünülmektedir[10]. Mevcut klavuza göre kardit tanısı oskültasyon bulgularına dayanmaktadır. Ekokardiyografinin yapılmadığı bazı yerlerde ARA tanısının bu şekilde yapılması makul bir karardır. Ekokardiyografi tetkiki yapılabilen yerlerde klavuza göre klinik değerlendirme yeterli görülebildiğinden tüm hastalara ekokardiyografi yapılmaması olasıdır. Böyle bir durumda yanlış oskültasyon değerlendirmesi ile ARA tanısı konulan bir hasta etik olmayan bir şekilde yıllarca sekonder profilaksi alabilir. Artrit, artralji ile veya tipik, atipik ARA belirti ve bulguları ile başvuran kişilere ekokardiyografi yapılmazsa subklinik kardit atlanabilir. Bu tanıyı alamayan hastalara sekonder profilaksi uygulanamayacağı için rekürrensler görülebilir ve bu hastalar karşımıza daha erken yaşta ve daha ciddi bir kalp tutulumu ile çıkabilirler. Bu sebeple subklinik kardit tanısı çok önem kazanmaktadır[195]. Nitekim Pakistan'da kırsal alanda yapılan toplumsal bir tarama çalışmasında 9430 kişi incelenmiş 54'ünde RKH tanısı saptanmıştır ve bunların yaklaşık %20'sinin hastalığının farkında olmadığı ve sadece %8'inin sekonder profilaksi aldığı gösterilmiştir[198]. Tartışmalarında kore ve gezici artrit ile başvuran hastalarda ekokardiyografi ile daha yüksek oranlarda sessiz kardit tespit edildiğini, ARA şüphesi ile başvuran tüm hastalara Doppler ekokardiyografinin yapılmasını, subklinik karditin tanı kriteri olarak kabul edilmesini önermektedirler[195]. ARA rekürrenslerinin morbidite ve mortalitesinden kaçınmak için karditin erken ve kesin tanısı çok önemlidir[195]. Sekonder profilaksi süresi ve gerekliliğine karar vermek için ARA'nın kesin ve doğru tanısı kritik bir önem taşır. Özellikle ARA sıklığının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde rekürrensler yaşam boyu süren ciddi sorunlara sebep olmaktadır[195]. Ekokardiyografi çalışması, subklinik kardit

tanısı yanında oskültasyon bulgularının doğrulanmasına, miyokardit, perikardit ve kapak yetmezliğinin derecesinin saptamasına olanak sağlamaktadır. Mitral ve aort yetmezliğinin fizyolojik ve patolojik ayrımının nasıl yapılacağını gösteren birçok çalışma yapılmıştır[7,11,12,14,16,18,55,159-161,199-204]. Bunlardan bir kısmı prospektif olarak düzenlenmiştir[18,147,158,201]. Renkli Doppler ekokardiyografide yetmezlik jetinin özellikle posterolateral yönelimli olması sessiz kardit tanı spesifitesini artırmaktadır[16]. Dünya Sağlık Örgütü 1 cm'den daha uzun olan mitral jet akımını patolojik olarak kabul etmiştir[26]. Ancak bir çalışmada  $\geq 2$  cm ve daha uzun mitral jetinin kriter alınması durumunda "overdiagnosis"ın daha da azalabileceğini öne sürmektedirler[10].

Mozambik ve Kamboçya'da yapılan bir saha çalışmasında klinik muayene ile 5/2170 ve 8/3677 hastada romatizmal kardit tespit edildiği halde ekokardiyografi ile Mozambik'te 66, Kamboçya'da 79 vakada kardit tanısı konulmuştur ve ortaya çıkan bu prevalans klinik muayenede bulunandan 10 kat daha yüksek saptanmıştır. Ekokardiyografi ile hasta atlama riskinin %0 olduğunu ve çoğu olguda hastalık subklinik düzeydeyken saptanabileceğini savunmaktadırlar[205].

Son 30 yılda kapak hastalıklarını değerlendirmekte ekokardiyografinin çok önemli bir yeri olmuştur. Ekokardiyografi, kapak hastalıklarının etiolojisini saptamada olduğu gibi prognozu tahmin etmekte de kullanılmaktadır. Ekokardiyografide patolojik MY ve/veya AY olarak belirlenen subklinik valv yetmezliği (subklinik kardit), oskültasyonda deneyimli kardiologların bile üfürümünü duyamadığı, hemodinamik olarak önemi olmayan ve bu sebeple kapak hastalıklarıyla ilişkilendirilemeyen bir durumdur. Ancak subklinik kardiyak tutulumun saptanması tanı ve prognoz açısından önem taşımaktadır[10]. Sessiz karditin ARA'nın göz ardı edilemez bir parçası olduğuna dair inandırıcı kanıtlar vardır. ARA'nın endemik olduğu Avrupa, Ortadoğu, Asya, Okyanusya, Kuzey ve Güney Amerika gibi dünyanın

birçok yerinden birçok araştırmacı sessiz karditten bahsetmişlerdir[6-8,11-14,16,18,40,55,100,102,158-162,195,199-201,206-209]. ARA ve RKH'nin yüksek prevalansta olduğu yerlerde dünyadaki çocukların yaklaşık %80'i yaşamaktadır. Sessiz karditten bahseden araştırmacıların çoğu subklinik karditin Jones kriterlerine kardit kanıtı olarak eklenmesini savunmaktadırlar. Nitekim Yeni Zellanda ve Avusturalya subklinik karditi, kendi klavuzlarında major kriter olarak kabul etmişlerdir[210,211]. Bazı araştırmacılar sessiz karditin major[9-15], bazıları minor kriter[16-19] olarak kabul edilmesini önermektedirler. Subklinik karditin major bir kriter olarak eklenmesi ARA tanısını %11-16 oranında artıracaktır ve tanı alamayan hasta sayısını da azaltacaktır[10]. Biz de sessiz karditin major kriter olarak kabul edilmesi ve bu hastalara sekonder proflaksi verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz[13,158]. Nitekim 2010 yılında yayınlanan kaynak kitapta romatizmal kardit derecelendirmesinde sessiz kardit de kardit sınıflamasına dahil edilmiştir[4,13].

Subklinik karditin tanı kriterlerine eklenmesi haricinde de Jones kriterlerinde çeşitli değişiklik önerileri vardır. Major Jones kriterlerinden en sık görüleni gezici poliartrittir, hastalarda %40-70 oranında görülür. ARA'da görülen artrit klasik olarak büyük eklemleri tutar, gezici özelliindedir ve sıklıkla diz, ayak bileği, dirsek, el bileğini etkiler[1]. Akut romatizmal ateşin karşılaşılma şeklinin değiştiğine dair kanıtlar vardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada 1982-2002 yılları arasında 609 ARA vakası incelenmiştir. 1990'lı yıllarda kardit sıklığının azaldığı, artrit ve kore sıklığının arttığı, karditin ciddiyetinin ve reaktivasyonun azaldığı, bunun yanında küçük eklem tutulumu, monoartrit, sessiz kardit gibi atipik vakaların arttığı bildirilmiştir[102]. Dünyanın bazı bölgelerinde de monoartiküler artrit gibi atipik artrit ile başvuruların sıklığının arttığı bildirilmektedir[98,102,212,213]. Atipik artriti olup Jones kriterlerindeki gezici poliartriti olmadığı için ARA tanısı konulamayan ve sekonder proflaksi verilmeyen bu hastalar ARA rekürrensi ve ciddi kardiyak bulgular ile başvurabilmektedirler[10]. 1944'de Duckett Jones

Amerika'da ARA'nın endemik olduğu zamanlarda poliartraljiyi major kriter olarak önermişti. 1992'deki güncellemede gezici poliartrit major kriter olarak tanımlandı fakat atipik artrit komite tarafından major kriter olarak kabul edilmedi[96,196]. Klavuzlar gezici artralji veya atritin öyküde olmasını yeterli görmekte, bir doktorun artrit tanısı koymasını şart koşmamaktadır. Avusturalya'da aseptik monoartrit veya poliartraljinin sık karşılaşılan bir ARA başvuru şekli olduğu bildirilmiştir[98]. Bu sebeplerle Yeni Zellanda ve Avusturalya artrit spekturumunu genişleterek atipik artrit (monoartrit) de major kriter olarak kabul etmiştir[210,214]. ARA'nın endemik olduğu bölgelerde ekokardiyografi ile tanı konulan subklinik karditin major kriter olarak kabul edilmesini önermişlerdir. Benzer şekilde monoartrit ve poliartraljinin de major ARA kriteri olmasını teklif eden araştırmacılar vardır. Tartışmalarında klavuzların sensitivitesinin artırılarak tanı almamış hastaların yakalanmasını önermektedirler. Dünyanın %80'i endemik bölgelerde yaşadığından ve Jones kriterleri kullanıldığında gözden kaçan vakalar olabileceğinden ve ARA rekürrenslerini önlemede ve karditte kötüleşmede sekonder proflaksinin yararı gösterildiğinden yukarıdaki önerileri uygulamaktadırlar. Böylece bireysel ve toplumsal olarak RKH yükünün azaltılabileceğini öne sürmektedirler[10].

Şili'den yapılan prospektif bir çalışmada modifiye Jones kriterlerini karşılayan 35 hastaya ARA tanısı konulmuş. Bu vakalardan 32'si 1 yıl, 17'si 5 yıl sonra ekokardiyografi ile kontrol edilmiş. Otuz beş hastadan 10'u başlangıçta sessiz kardit tanısı (%29) almış ve 5 yıl sonra ancak 6'sı tekrar değerlendirilebilmiş. Ekokardiyografi ile tanı anında 25/35 hastada kardit tespit edilmiş. Bu hastalarda 10/20 vakada üfürüm duyulmadığı halde Doppler ekokardiyografi ile akut valv yetmezliği saptamışlar. Bu vakaların hiçbirinde anuler dilatasyon, kordal elongasyon, kapak prolapsusu, kapakta kalınlaşma, hareketlerinde azalma, fokal nodülarite saptamamışlar. Sessiz kardit olan vakaların ekokardiyografi kontrolünde 1 yıl sonra 4/9 vakada, 5 yıl sonra 3/6 vakada (%50) patolojik valv yetmezliğinin devam ettiğini izlemişler.



Sonuçta subklinik karditin geçici, benign bir durum olmadığını vurgulamışlardır[11].

Hindistan'dan kardit tanısında ekokardiyografi kriterlerinin etkinliğini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada ARA ön tanılı 333 hasta ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, 220 hastaya (%66) ekokardiyografi kriterleri ve modifiye Jones kriterlerine göre ARA tanısı konulmuştur. Ekokardiyografi kriteri olarak;

1. Mitral ve aort kapağında 4 mm'den fazla kalınlaşma,
2. Submitral yapılarda ekojenite artışı,
3. Tespih tanesi şeklinde romatizmal nodüler yapılar,
4. Mitral, aort ya da triküspit kapakta prolapsus,
5. Mitral, aort ya da triküspit kapakta yetmezlik,
6. Kapak hareketlerinde azalma,
7. Korda yırtığı,

8. Perikard sıvısı olmak üzere 8 maddelik bir skorlama sistemi uygulamışlardır. Her maddeye 2 puan verip  $\geq 6/16$  puan alanları pozitif ekokardiyografi kriteri olarak kabul etmişlerdir. Üfürüm duyulmayan, Jones kriteri negatif, ekokardiyografi kriterleri pozitif olan 52 hastaya (%15,6) subklinik kardit tanısı konulmuştur. Ekokardiyografi kriterlerinin sensitivitesi %81, spesitesisi %93 bulunmuştur. Tartışmalarında subklinik karditin doğru tanısının ekokardiyografi ile konulabileceğini, "overdiagnosis" in bu kriterlerle azaltılabileceğini ve ekokardiyografi kriterinin major Jones kriterlerine alınmasını önermişlerdir[9]. Ancak kapakta morfolojik değişikliklerin her zaman ARA'nın erken döneminde görülmemesinden dolayı çoğu yazar bunun subklinik kardit tanısı için gerekli olmadığını düşünmektedir[10]. Hindistan'dan yapılan çok merkezli, çift kör, prospektif bir başka çalışmada modifiye Jones kriterlerine göre 452 vakaya ARA tanısı konulmuştur. Artrit 239 vakada (%53) saptanmış. Klinik kardit düşünülen 164 vakanın 141'inde (%86) ekokardiyografi ile kardit gösterilmiştir. Kore ile başvuran 40 hastanın 28'inde (%70) kardit bulunmuştur. Poliartralji ile başvuran 213 (%47) hastanın

38'inde (%17,8) klinik kardit varken 88'inde (%41,3) kapakta kalınlaşma ve nodüleritenin olduğu subklinik kardit gösterilmiştir. Tartışmalarında morbidite, mortalite ve gereksiz tedavi uygulamalarından kaçınmak için erken dönemde ekokardiyografi yapılarak kardit tanısının doğru ve kesin olarak konulmasının önemini vurgulamışlardır ve bir sonraki Jones kriterlerinin revizyonunda kardit tanısında ekokardiyografinin kullanılmasının kriterlere eklenmesinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir[15].

Bizim çalışmamızdaki 158 hastanın 29'u (%18,4) kore, 20'si (%12,7) eklem şikayeti ile başvurmuştu. Grup I'de yer alan izole artrit ile başvuran 15 hastanın 6'sı modifiye Jones kriterlerine göre ARA tanısı alabilmekteydi. Grup II'de yer alan 109 hasta (%68,9) masum üfürüm, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi ve senkop gibi şikayetlerle başvurduktan sonra yapılan ekokardiyografi ile geçirilmiş sessiz kardit tanısı almıştı. Bu hastalara modifiye Jones kriterlerine göre ARA tanısı konulamamaktadır. Ayrıca sessiz kardit tanısı alan hastaların dokuzuna daha önce hastanemizde başka sebeplerle yapılan ekokardiyografi çalışmasında patolojik aort ve mitral yetmezliği saptanmamıştır. Çalışmamız toplumda subklinik kardit geçirdiği halde asemptomatik olan vakaların varlığını göstermektedir. Buradan yola çıkarak herhangi bir şikayeti olmayan ve bu sebeple sağlık kuruluşuna başvurmamış, tanı almamış sessiz kardit vakalarının olduğunu söyleyebiliriz. Tanı alamayan hastalar sekonder proflaksi de alamayacağı için bunların bir kısmında RKH gelişecektir. Ülkemizde olduğu gibi ARA'nın nispeten sık görüldüğü yerlerde RKH hala önemli bir sorun olmaya devam edecektir. Ancak sessiz kardit tanısı alıp sekonder proflaksi verilen hastalarda uzun dönemde düzelme görülmesi bu hastalara sekonder proflaksi verilmesinin doğru bir yaklaşım olduğunu desteklemektedir.

Çin'den yapılan bir çalışmada 66 ARA hastası kapak prolapsusu açısından değerlendirilmiştir. Retrospektif grupta hastaların %51'inde anterior MVP (AMVP), %7'sinde posterior MVP (PMVP), %9'unda ise anterior ve

posterior MVP (APMVP), %15 hastada ise aort kapağında prolapsus (AVP) olduğu bildirilmiştir. Prospektif gruplarında ise AMVP %82, APMVP %9, AVP %55 oranında izlenmiştir. MVP'li hastaların bu iki grupta sırasıyla %40 ve %64'ünde kapak üzerinde düzensiz fokal kalınlaşmalar görülmüştür. Bazı vakalarda ise AMVP izlemde ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak MVP ve AVP etiolojisinde ARA'nın önemli bir sebep olduğunu tahmin etmektedirler[138]. Brezilya'da yapılan ilk atak ARA tanılı 40 vakalık bir çalışmada ise subklinik kardit 2/12 (%16,7), mitral kapakta kalınlaşma 30/40 (%75), sol ventrikül dilatasyonu 18/40 (%45), MVP sadece bir olguda izlenmiştir. Takipte kapaktaki kalınlaşma 12/28 (%43) olguda devam etmiştir, MY 6/28 (%21), AY 7/17 (%41) olguda kaybolmuştur, subklinik kardit olan 2 hastada kapak yetmezliği 8 yıllık izlemde devam etmiştir. Sonuç olarak subklinik karditin her zaman geçici bir durum olmadığını ve Doppler ekokardiyografi bulgularının hafif kardit kanıtı olarak tanı kriterleri içinde yer almasını önermişlerdir[160].

Bizim çalışmamızda ise MVP tanı anında %43, son ekokardiyografide % 46,8 görüldü. AVP %22,7 oranında bulundu. Bunların büyük çoğunluğunda AMVP ve çok az bir kısmında ise anterior ve posterior MVP birlikte izlendi. Mitral kapakta morfolojik değişiklikler (MVP, kapakta kalınlaşma, deformasyon, nodülarite) hep beraber değerlendirildiğinde tanıda %46,2, takipte %47,2 oranında saptandı. Takipte tanı anında morfolojik kapak değişikliği olmayan 16 hastada daha bu yapısal değişiklikler saptandı. Grup I ve grup II mitral kapaktaki morfolojik değişiklikler açısından karşılaştırıldığında, grup II'de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hem tanı anında hem de kontrolde morfolojik değişiklikler daha fazla görüldü (Grup I'deki hastaların 13'ünde (%8,2), grup II'deki hastaların 60'ında (%38) mitral kapakta morfolojik değişiklikler izlendi, p: 0,01). Bunun sebebi grup II'deki hastaların ARA'nın klinik belirtilerini (eklem bulgusu ve kore gibi) vermeyerek morfolojik değişiklikleri ortaya çıktıktan sonra geçirilmiş sessiz kardit tanısı almış olabileceğindedir. Grup I'deki hastalar ise eklem şikayeti ve kore gibi aşikar klinik bulgularla başvurduğu ve bu hastaların hastalık süresi grup II'ye

göre daha kısa olduğu için, bunlarda mitral kapaktaki morfolojik değişiklik oranının daha düşük olabileceğini desteklemektedir. MVP ve AVP açısından yukarıda bahsedilen çalışma ile bizim verilerimiz benzerlik göstermektedir. Bahsedilen çalışmadaki ARA hastaları modifiye Jones kriterlerini sağlayan, hastaların %97'sinde pansistolik üfürüm duyulan vakalardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise klinik kardit bulgusu olmadığı halde Çin ve Brezilya'dan yapılan çalışmalara benzer oranlarda ekokardiyografide mitral ve aort kapağında yapısal değişikliklerin gösterilmesi bulgularımızın fizyolojikten çok patolojik olduğunu, tanıda "overdiagnosis" olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca renkli Doppler ekokardiyografide MY jetinin %72,9 hastada posterolateral yönelim göstermesi de bu bulguların patolojik olduğunu desteklemektedir.

Merkezimizde yapılan 29 artrit, 10 kore, 1 artrit+eritema marginatum olmak üzere 40 sessiz kardit olgusundan oluşan bir çalışmada hastaların 33'ünde MY, 6'sında MY+AY saptanmıştır. Hastalar 18,1±13,9 ay izlenmiş ve 23'ünde (%57,5) valv yetmezliği kaybolmuştur. Antiinflamatuvar tedavi olarak steroid alan hastaların daha hızlı düzeldiği gösterilmiştir[13].

Ülkemizden modifiye Jones kriterlerine göre ARA tanısı konulan 104 vakalık bir çalışmada üfürümü olmayan 53 hasta saptanmıştır. Poliartriti olan 52, koresi olan 29, kore+poliartriti olan 2, subklinik karditi olan 23 (%43,4) hasta incelenmiştir. İzole MY %82,6, izole AY %4,4, MY+AY %13 oranında saptanmıştır. İzlemde (3-24 ay, ortalama 8,5 ay) hastaların 13'ünde (%59,1) MY derecesinde düzelme, 6'sının (%27,3) MY'sinde tamamen kaybolma, 4'ünün (%18,2) MY renkli jetinin 1 cm altına indiği görülmüş, geri kalan %22,7'sinde MY değişmemiş veya artmıştır. MY hızı kriter olarak alındığında MY hızında düzelme %86,4 vakada görülmüştür. AY'si olan tüm hastalarda düzelme görülmüş, 2/4 hastada tamamen kaybolmuştur[161].

Çalışmamızda ise izole mitral yetmezliği 136 (%86,1), aort yetmezliği 6 (%3,8), her ikisinin birlikteliği 16 (%10,1) hastada görüldü. Yukarıda bahsedilen çalışmayla benzer oranlarda MY ve AY görülmüştür. Yetmezliğin ağırlığı 114 (%84,4) hastada hafif derecedeydi. MY jet uzunluğu  $18,2 \pm 5,5$  mm, hızı  $3,5 \pm 0,7$  m/sn ölçüldü. AY derecesi bir hastada 2-3. derece, diğerlerinde hafif derecedeydi. AY jet uzunluğu  $14 \pm 5,8$  mm, hızı  $3 \pm 0,7$  m/sn ölçüldü. Triküspit yetmezliği dört hastada hafif-orta derecedeydi.

Hastalar  $32,6 \pm 26,1$  ay süreyle izlendi. Toplam 158 hastadan 135'ine (%85,4) kontrol ekokardiyografi yapıldı. Kontrol ekokardiyografisi olmayan hastalar takibini yerel merkezlerde sürdüren ve yeni tanı alıp henüz kontrol zamanı gelmeyenlerden oluşuyordu. Kontrol ekokardiyografi yapılan vakalardan 111'i (%82,2) 5 yıldan az, 24'ü (%17,8) 5 yıldan daha uzun süre izlendi. Kontrolde MY jet uzunluğu 85 (%64,4) hastada azaldı veya kayboldu [19 hastada (%14,4) tamamen kayboldu], diğerlerinde değişmedi. MY jet uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (Wilcoxon testi,  $p: <0,001$ ) saptandı. MY akım hızında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı (Wilcoxon testi,  $p: 0,13$ ). AY jet uzunluğu 13 (%68,4) hastada azaldı veya kayboldu [5 hastada (%26,3) tamamen kayboldu], 6 hastada değişmedi. AY jet uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (Wilcoxon testi,  $p: 0,008$ ) saptandı. İlk 5 yıl içinde hastaların %60'ında MY'de azalma veya kaybolma izlenirken, 5 yıldan uzun izlenen hastalarda bu oran %82,6 olarak izlenmiştir. Beş yıllık takipten sonra MY jet uzunluğu azalan veya kaybolan hastalar ile MY derecesi değişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Ki-kare testi,  $p: 0,039$ ). Literatüre bakıldığında uzun dönem sonuçları verilen yayın ve bunların da vaka sayısı azdır. Uzun dönem takiplerde de kapak yetmezliğinin ne oranda düzelme gösterdiği bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda 5 yıldan daha uzun süreyle izlenen hastaların önemli bir kısmında valv yetmezliğinde azalma gösterilmiştir. Bu hastalara sekonder proflaksi verildiği için hiçbir hastada izlemde rekürrens ortaya çıkmadı. Grup I (eklem bulgusu+kore) ile grup II (diğer sessiz

karditler) arasında MY'nin takipte azalma veya kaybolması ile değişmemesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,25). Ayrıca ARA'nın kabul edilen tanı kriterlerinden olan eklem bulgusu (artrit, artralji) ve kore tanısı alan hastalar ile diğer sessiz karditlerin (grup II) uzun dönem içinde benzer oranlarda düzelme gösterdi. Yani bu iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmaması sessiz kardit tanısının doğruluğunu ve sessiz karditin ARA tanı kriterleri içinde yer alması gerektiğini desteklemektedir. Bu çalışma, sessiz karditin uzun dönemde düzelme gösteren geçici bir durum olduğunu düşündürmektedir. Geçirilmiş sessiz kardit düşünülerek sekonder profilaksi verdiğimiz (grup II) dokuz hastanın daha önceki ekokardiyografi bulgularının normal olması, artralji, artrit ve kore ile birlikte subklinik karditi olan (grup I) hastalarda zamanla mitral yetmezlik derecelerinde azalma ve kaybolmaların olması, herhangi bir sistemik, konjenital ve enfeksiyona bağlı olmayan ve Doppler ekokardiyografi ile saptadığımız patolojik mitral ve/veya aort yetmezliklerinin geçirilmiş sessiz kardit nedeniyle olduğunu kanıtlamaktadır.

Akut romatizmal ateş ve sonucunda ortaya çıkan kapak yetmezliğinin erken tanısı ve rekürrenslerinin önlemesi için antibiyotik profilaksisi uygulanması morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gereklidir[215]. Subklinik karditin uzun dönemli sonuçları bilinmemektedir, bu sebeple subklinik karditli hastalara klinik karditi olan ARA olguları ile aynı şekilde tedavi yaklaşımı uygulanıp uygulanmayacağı da bilinmemektedir[26]. Literatür taraması yapılarak 23 makalenin incelendiği bir derlemede sessiz kardit oranı %16,8 olarak hesaplanmıştır[215]. Bu makalelerin 11'inde ARA tanısından 3-23 ay sonra vakaların %44,7'sinde kapak lezyonlarında devam etme veya kötüleşme görülmüştür[215]. İzlemede bazı araştırmacılar kapak fonksiyonlarındaki bozukluğun devam ettiğini bildirmişlerdir[159,160,201,216]. Bazı araştırmacılar ise kapak fonksiyonlarında düzelme hatta kaybolma görüldüğünü rapor etmişlerdir[8,13,18,158,161,217,218]. Bu çalışmalardan elde edilen veriler düşük kaliteli ve yetersiz olduğundan sessiz karditin prognozunu belirlemede

güvenli sonuçlar çıkarılmamaktadır[215]. Kanıta dayalı daha iyi çalışmalar yapıncaya kadar klinisyenler kendi kararlarını vermek zorundadır. Ekokardiyografinin ARA tanısında, akut dönemde ve takipte kullanımı, subklinik karditli hastalara ne kadar süreyle sekonder proflaksi verileceği gibi önemli kararların nasıl verileceği henüz net değildir[215]. Yeni çalışmalar ile sessiz kardit hastaları için bir yönetim planı oluşturuluncaya kadar hastalara "overdiagnosis" yapılarak gereksiz sekonder proflaksi verilmesi ya da "underdiagnosis" yapılarak antibiyotik proflaksisi verilmediği için ARA rekürrensinde ve RKH şiddetinde artış gibi durumlar devam edecektir. ARA ve RKH'nin endemik ve ARA rekürrenslerinin yüksek olduğu yerlerde "underdiagnosis"ın olası ciddi sonuçlarını önlemek için bazı hastaların "overdiagnosis"e uğrama riskinden daha önemli olduğu düşünülmektedir[215]. Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü bu hastaları "olası RKH" olarak adlandırarak sekonder proflaksi önermektedir[26].

Çalışmamızın bazı eksik yönleri vardır. Bunlar, bazı dosyalara ulaşamaması, dosyalardaki veri kayıtlarında eksiklikler, uzun dönem takipli hasta sayısının azlığıdır.

Ancak yine de uzun süre takip edilen hastalarda mitral yetmezliğinin gerilemesi veya kaybolması subklinik karditin fizyolojik bir durum olmadığını göstermektedir. Uzun dönemde bu hastaların kardiyak bulgularında düzelmeye olabileceğini düşünmekteyiz. Biz hastalarımıza 30 yaşına kadar sekonder proflaksi uygulanmasını öneriyoruz. Ancak 2010 yılında basılan kaynak kitapta yer alan hastalara kardiyak sekel kalmaması durumunda son ataktan itibaren en az 10 yıl ve/veya 25 yaşına kadar sekonder proflaksi uygulanması önerisi de kabul edilebilir sınırlardadır[4].

Sonuç olarak; ARA şüphesi olan tüm hastalara imkan varsa ekokardiyografi hem erken dönemde tanı için, hem de takipte prognozu belirlemek için mutlaka yapılmalıdır. Günümüzde olası karditin değerlendirilmesinde ekokardiyografinin oskültasyondan üstün olduğu açıktır.

Subklinik kardit geçici, benign bir durum değildir. ARA'nın major bir kriteri kabul edilerek belirlenen bir süre sekonder proflaksi verilmelidir. Herhangi bir sistemik, konjenital ve enfeksiyona bağlı olmayan ve Doppler ekokardiyografi (konvansiyonel ve renkli ) ile patolojik mitral ve/veya aort yetmezliğinin olduğu hastalara da sessiz kardit geçirdikleri kabul edilerek sekonder proflaksi uygulanmalıdır. Sessiz kardit konusunda hekimler bilgilendirilmelidir.

Geçirilmiş sessiz kardit düşünülerek sekonder proflaksi verdiğimiz dokuz hastanın daha önceki ekokardiyografi bulgularının normal olması, grup II'deki hastaların mitral ve aort yetmezliklerinin geçirilmiş sessiz kardit nedeniyle olduğunu kanıtlamaktadır. Mitral yetmezliğindeki azalma veya kaybolmanın ilk 5 yılda %60, 5 yıldan sonra %82,6 oranında olması grup II'deki hastaların subklinik kardit geçirmiş olduklarını desteklemektedir. Zamanla mitral yetmezliğindeki azalma ve kaybolma oranının her iki grupta farklı olmaması, grup II'deki vakaların gerçekten subklinik kardit geçirdiklerini göstermektedir. Daha önceki çalışmalarımıza dayanarak biz ve birçok araştırmacı, subklinik karditin ARA tanı kriterleri içinde major kriter olarak yer almasını önermekteyiz.



## 6. SONUÇLAR

1. Hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde Haziran 2000 ile Ocak 2010 tarihleri arasında sessiz kardit geçirdiği ve geçirmiş olduğu düşünülen 158 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 61'i erkek (%38,6), 97'si kızdı (%61,4). Yaşları ortalama±standart sapma (ort.±SS) 10,5±2,9 yıl, vücut ağırlıkları 36,6±12,3 kg idi.

2. Çalışmada romatizmal artrit, artraljisi ve koresi olan subklinik karditli 49 (grup I) ve geçirilmiş sessiz kardit olduğu kabul edilen 109 hasta (grup II) saptandı. Toplam 158 hastadan 135'ine (%85,4) kontrol ekokardiyografi yapılabildi, hastalar 32,6±26,1 ay takip edildi.

3. ARA'nın major modifiye Jones kriterlerine bakıldığında hastaların 15'inde (%9,5) tanı anında artrit, 30'unda kore (%19) saptandı. Minor kriterlere göre hastaların 4'ünde ateş (%2,5), 27'sinde (%17,1) öyküde veya başvuruda artralji, 28'inde (%33,3) akut faz reaktanlarında yükseklik, 9'unda (%6,4) EKG'de PR uzaması vardı.

4. Ekokardiyografide 136 (%86,1) hastada izole mitral yetmezliği, 6 (%3,8) hastada aort yetmezliği, 16 (%10,1) hastada her ikisi birlikteydi. Renkli Doppler ekokardiyografide MY jeti 62 (%72,9) hastada posterolateral, 23 (%27,1) hastada santral yönelim gösteriyordu. Yetmezliğin ağırlığı 114 (%84,4) hastada hafif derecedeydi. MY jet uzunluğu 18,2±5,5 mm, hızı 3,5±0,7 m/sn ölçüldü. AY jet uzunluğu 14±5,8 mm, hızı 3±0,7 m/sn ölçüldü.

5. Geçirilmiş sessiz kardit düşünülerek sekonder proflaksi verdiğimiz dokuz hastanın daha önceki ekokardiyografi bulguları normaldi. Bu bulgu grup II'deki hastaların mitral ve aort yetmezliklerinin geçirilmiş sessiz kardit nedeniyle olduğunu kanıtlamaktadır.

6. Mitral kapakta tanı anında 73 (%46,2), takipte ise 52 (%47,2) hastada yapısal değişiklik izlendi. Grup I'deki hastaların 13'ünde (%8,2), grup II'deki hastaların 60'ında (%38) mitral kapakta morfolojik değişiklikler izlendi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki-kare test, p: 0,01). Kontrolde ise grup I'de 12 hastada (%11), grup II'de 40 hastada (%36,7) mitral kapakta morfolojik değişiklik saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki-kare test, p: 0,035). Grup I'de tanı anında hastaların %8,2'sinde, takipte %11'inde mitral kapakta morfolojik değişiklikler izlendi. Grup I'de vaka sayısı az olmasına rağmen hastalarda zamanla kapaktaki morfolojik değişikliklerin arttığını söyleyebiliriz.

7. Kontrol ekokardiyografileri yapılabilen vakalardan 111'i (%82,2) 5 yıldan az, 24'ü (%17,8) 5 yıldan daha uzun süreli izlenen hastalardı. Kontrolde MY jet uzunluğu 85 (%64,4) hastada azaldı veya kayboldu [19 hastada (%14,4) tamamen kayboldu], diğerlerinde değişmedi. MY jet uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (Wilcoxon testi, p: <0,01) saptandı. AY jet uzunluğu 13 (%68,4) hastada azaldı veya kayboldu [5 hastada (%26,3) tamamen kayboldu], 6 hastada değişmedi. AY jet uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (Wilcoxon testi, p: 0,008) saptandı.

8. İlk 5 yıl içinde hastaların %60'ında MY'de azalma veya kaybolma izlenirken 5 yıldan uzun izlenen hastalarda bu oran %82,6 olarak izlenmiştir. Hastaların 5 yıllık takibinden sonra MY jet uzunluğu azalan veya kaybolan hastalar ile MY derecesi değişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Ki-kare testi, p: 0,039). Buna dayanarak herhangi bir sistemik, konjenital ve enfeksiyona bağlı olmayan ve Doppler ekokardiyografi saptadığımız patolojik mitral ve/veya aort yetmezliklerinin geçirilmiş sessiz kardit nedeniyle olduğunu söyleyebiliriz.

9. Grup1 ile grup II arasında MY'nin takipte azalma veya kaybolması ile değişmemesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,25). Yani

grup I ve grup II'de uzun dönem içinde benzer oranlarda düzelme görüldü. Bu bulgu da yukarıdaki sonucu yani grup II'deki vakaların gerçekten subklinik kardit geçirdiklerini desteklemektedir.

10. Grup II'deki hastaların (geçirilmiş sessiz kardit) %38'inde mitral kapakta morfolojik değişiklikler izlenmesi ve hastalık süresi kısa olan grup I'deki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermesi (p: 0,01) zaman içinde kapaklarda morfolojik değişikliklerin arttığını işaret etmektedir. Bu da subklinik karditin patolojik bir durum olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle subklinik kardit tanısı konulan hastalara sekonder profilaksi uygulanmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

11. Daha önceki çalışmamıza dayanarak biz ve birçok araştırmacı subklinik karditin ARA tanı kriterleri içinde major kriter olarak yer almasını önermekteyiz[9-15].

## 7. KAYNAKLAR

1. Tani LY. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults* (7th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1256-1280.
2. Gerber MA. Group A streptococcus. In: Nelson W, Behrman R, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007: 1135-1145.
3. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). *Moss and Adams: Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 1226-1241.
4. Mota CC, Aiello VD, Anderson RH. Rheumatic Fever. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). *Pediatric Cardiology* (3rd ed). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: 1091-1113.
5. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366(9480): 155-168.
6. Steinfeld L, Ritter S, Rappaport H, Martinez E. Silent rheumatic mitral regurgitation unmasked by doppler studies. *Circulation* 1986; 74(4): 385-385.
7. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM and others. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987; 316(8): 421-427.
8. Folger GM, Jr., Hajar R. Doppler echocardiographic findings of mitral and aortic valvular regurgitation in children manifesting only rheumatic arthritis. *Am J Cardiol* 1989; 63(17): 1278-1280.
9. Vijayalakshmi IB, Vishnuprabhu RO, Chitra N, Rajasri R, Anuradha TV. The efficacy of echocardiographic criteria for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2008; 18(6): 586-592.
10. Wilson N. Echocardiography and subclinical carditis: guidelines that increase sensitivity for acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2008; 18(6): 565-568.
11. Figueroa FE, Fernandez MS, Valdes P, Wilson C, Lanas F, Carrion F, Berrios X, Valdes F. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001; 85(4): 407-410.
12. Mota CC. Doppler echocardiographic assessment of subclinical valvitis in the diagnosis of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2001; 11(3): 251-254.
13. Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvular disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003; 13(6): 495-499.
14. Wilson NJ, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 1995; 50(1): 1-6.
15. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva AN. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15(6): 583-588.
16. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent"

- mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20(11): 924-926.
17. Nordet P. Rheumatic heart disease in Africa. *World Health Forum* 1993; 14(3): 292-293.
  18. Folger GM, Jr., Hajar R, Robida A, Hajar HA. Occurrence of valvar heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis: colour-flow Doppler identification. *Br Heart J* 1992; 67(6): 434-438.
  19. Veasy LG. Time to take soundings in acute rheumatic fever. *Lancet* 2001; 357(9273): 1994-1995.
  20. Steer AC, Carapetis JR, Nolan TM, Shann F. Systematic review of rheumatic heart disease prevalence in children in developing countries: the role of environmental factors. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(3): 229-234.
  21. Agarwal BL. Rheumatic heart disease unabated in developing countries. *Lancet* 1981; 2(8252): 910-911.
  22. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol* 2001; 80(2-3): 213-219.
  23. Olivier C. Rheumatic fever--is it still a problem? *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 Suppl: 13-21.
  24. Ibrahim A, Rahman AR. Rheumatic heart disease: how big is the problem? *Med J Malaysia* 1995; 50(2): 121-124.
  25. Strategy for controlling rheumatic fever/rheumatic heart disease, with emphasis on primary prevention: memorandum from a joint WHO/ISFC meeting. *Bull World Health Organ* 1995; 73(5): 583-587.
  26. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2004; 923: 1-122, back cover.
  27. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(11): 685-694.
  28. Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect* 2000; 124(2): 239-244.
  29. İmamoğlu A. Ankara'da ilkokul çocuklarında romalizmal kalp hastalıkları sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1975; 28 (Suppl): 1-26.
  30. Olgunturk R, Aydın GB, Tunaoglu FS, Akalin N. Rheumatic heart disease prevalence among schoolchildren in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1999; 41(2): 201-206.
  31. Massell BF, Chute CG, Walker AM, Kurland GS. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N Engl J Med* 1988; 318(5): 280-286.
  32. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(6): 928-953.
  33. Markowitz M. Pioneers and modern ideas. Rheumatic fever--a half-century perspective. *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt 3): 272-274; discussion 288-279.
  34. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, Dale JB, Tanz RR. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin Infect Dis* 2006; 42(4): 441-447.
  35. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones memorial lecture. *Circulation* 1985; 72(6): 1155-1162.

36. Kavey RE, Kaplan EL. Resurgence of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 1989; 84(3): 585-586.
37. Steer AC, Adams J, Carlin J, Nolan T, Shann F. Rheumatic heart disease in school children in Samoa. *Arch Dis Child* 1999; 81(4): 372.
38. Barlow JB. Aspects of active rheumatic carditis. *Aust N Z J Med* 1992; 22(5 Suppl): 592-600.
39. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med* 1994; 120(3): 177-183.
40. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999; 80(4): 353-358.
41. Joshi MK, Kandoth PW, Barve RJ, Kamat JR. Rheumatic fever. Clinical profile of 339 cases with long term follow up. *Indian Pediatr* 1983; 20(11): 849-853.
42. Oli K, Asmera J. Rheumatic heart disease in Ethiopia: could it be more malignant? *Ethiop Med J* 2004; 42(1): 1-8.
43. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1988; 764: 1-58.
44. Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 2003; 112(5): 1065-1068.
45. Rosenthal A, Czoniczer G, Massell BF. Rheumatic fever under 3 years of age. A report of 10 cases. *Pediatrics* 1968; 41(3): 612-619.
46. McDanald EC, Weisman MH. Articular manifestations of rheumatic fever in adults. *Ann Intern Med* 1978; 89(6): 917-920.
47. Kurahara D, Tokuda A, Grandinetti A, Najita J, Ho C, Yamamoto K, Reddy DV, Macpherson K, Iwamuro M, Yamaga K. Ethnic differences in risk for pediatric rheumatic illness in a culturally diverse population. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 379-383.
48. DiSciaccio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J* 1980; 99(5): 635-658.
49. Ayoub EM. The search for host determinants of susceptibility to rheumatic fever: the missing link. T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation* 1984; 69(1): 197-201.
50. Chun LT, Reddy V, Rhoads GG. Occurrence and prevention of rheumatic fever among ethnic groups of Hawaii. *Am J Dis Child* 1984; 138(5): 476-478.
51. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325(11): 783-793.
52. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291(13): 1587-1595.
53. Giesecke KE, Roe MH, MacKenzie T, Todd JK. Evaluating the American Academy of Pediatrics diagnostic standard for *Streptococcus pyogenes* pharyngitis: backup culture versus repeat rapid antigen testing. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1): e666-670.
54. Kaplan EL, Huew BB. The sensitivity and specificity of an agglutination test for antibodies to streptococcal extracellular antigens: a quantitative analysis and comparison of the Streptozyme test with the anti-streptolysin O and anti-deoxyribonuclease B tests. *J Pediatr* 1980; 96(3 Pt 1): 367-373.

55. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994; 124(1): 9-16.
56. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6): 806-814.
57. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J, Kaplan EL, Musser JM, Hill HR. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics* 2004; 113(3 Pt 1): e168-172.
58. Smoot JC, Korgenski EK, Daly JA, Veasy LG, Musser JM. Molecular analysis of group A *Streptococcus* type emm18 isolates temporally associated with acute rheumatic fever outbreaks in Salt Lake City, Utah. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5): 1805-1810.
59. Miner LJ, Petheram SJ, Daly JA, Korgenski EK, Selin KS, Firth SD, Veasy LG, Hill HR, Bale JF, Jr. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates collected during periods of increased acute rheumatic fever activity in Utah. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(1): 56-61.
60. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992; 166(2): 374-382.
61. Stollerman GH. Rheumatogenic group A streptococci and the return of rheumatic fever. *Adv Intern Med* 1990; 35: 1-25.
62. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61(2 Pt 1): 131-142.
63. Martin DR, Voss LM, Walker SJ, Lennon D. Acute rheumatic fever in Auckland, New Zealand: spectrum of associated group A streptococci different from expected. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(4): 264-269.
64. Martin DR, Single LA. Molecular epidemiology of group A streptococcus M type 1 infections. *J Infect Dis* 1993; 167(5): 1112-1117.
65. Bessen DE, Hollingshead SK. Allelic polymorphism of emm loci provides evidence for horizontal gene spread in group A streptococci. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(8): 3280-3284.
66. Carapetis J, Gardiner D, Currie B, Mathews JD. Multiple strains of *Streptococcus pyogenes* in skin sores of aboriginal Australians. *J Clin Microbiol* 1995; 33(6): 1471-1472.
67. Tran PO, Johnson DR, Kaplan EL. The presence of M protein in nontypeable group A streptococcal upper respiratory tract isolates from Southeast Asia. *J Infect Dis* 1994; 169(3): 658-661.
68. Baykal Y, Sağlam K, Turan M. Akut eklem romatizmasının patogeneğinde yeni görüşler. *T Klin Tıp Bilim* 1998; 18(4): 231-235.
69. Senitzer D, Freimer EH. Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1984; 6(6): 832-839.
70. Acute rheumatic fever among Army trainees--Fort Leonard Wood, Missouri, 1987-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 37(34): 519-522.
71. Ottolini MG, Burnett MW. History of U.S. military contributions to the study of respiratory infections. *Mil Med* 2005; 170(4 Suppl): 66-70.
72. Carapetis JR, Currie BJ. Group A streptococcus, pyoderma, and rheumatic fever. *Lancet* 1996; 347(9010): 1271-1272.

73. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur Heart J* 1991; 12 Suppl B: 55-60.
74. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986; 77(6): 2019-2026.
75. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, Galal A, Thomson G, Zaher S, Kassem S, Kotb M. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999; 99(21): 2784-2790.
76. Gerbase-DeLima M, Scala LC, Temin J, Santos DV, Otto PA. Rheumatic fever and the HLA complex. A cosegregation study. *Circulation* 1994; 89(1): 138-141.
77. Ozkan M, Carin M, Sonmez G, Senocak M, Ozdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease *Circulation* 1993; 87(6): 1974-1978.
78. Olmez U, Turgay M, Ozenirler S, Tutkak H, Duzgun N, Duman M, Tokgoz G. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(2): 49-52.
79. Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doganci L. HLA and rheumatic fever in Turkish Children. *Pediatr Cardiol* 1992; 13(4): 204-207.
80. Hallioglu O, Mesci L, Ozer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(1): 117-120.
81. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC, Jr., Gibofsky A, Crow MK and others. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83(5): 1710-1716.
82. Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC, Jr., Fu SM, Yeadon CA, Fotino M, Braun DG. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985; 28(9): 1047-1051.
83. Weisz JL, McMahon WM, Moore JC, Augustine NH, Bohnsack JF and others. D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11(2): 330-336.
84. Sanyal SK, Berry AM, Duggal S, Hooja V, Ghosh S. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from north India. A prospective 5-year follow-up study. *Circulation* 1982; 65(2): 375-379.
85. Majeed HA, Batnager S, Yousof AM, Khuffash F, Yusuf AR. Acute rheumatic fever and the evolution of rheumatic heart disease: a prospective 12 year follow-up report. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(8): 871-875.
86. Camara EJ, Neubauer C, Camara GF, Lopes 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(5): 527-532.
87. Kamblock J, N'Guyen L, Pagis B, Costes P, Le Goanvic C, Lionet P, Maheu B, Papouin G. Acute severe mitral regurgitation during first attacks of rheumatic fever: clinical spectrum, mechanisms and prognostic factors. *J Heart Valve Dis* 2005; 14(4): 440-446.



88. Tomaru T, Uchida Y, Mohri N, Mori W, Furuse A, Asano K. Postinflammatory mitral and aortic valve prolapse: a clinical and pathological study. *Circulation* 1987; 76(1): 68-76.
89. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, Tanaka AC, Pomerantzeff PM and others. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol* 2006; 176(9): 5662-5670.
90. Guilherme L, Fae KC, Oshiro SE, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Kalil J. Rheumatic fever: how *S. pyogenes*-primed peripheral T cells trigger heart valve lesions. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 132-140.
91. Carreno-Manjarrez R, Visvanathan K, Zabriskie JB. Immunogenic and Genetic Factors in Rheumatic Fever. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2(4): 302-307.
92. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity* 2006; 39(1): 31-39.
93. Ellis NM, Li Y, Hildebrand W, Fischetti VA, Cunningham MW. T cell mimicry and epitope specificity of cross-reactive T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol* 2005; 175(8): 5448-5456.
94. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis* 2001; 183(3): 507-511.
95. Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, Harley JB, Ayoub EM, Muneer RS, Chun LT, Reddy DV. Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A *Streptococcus* and human heart. *J Immunol* 1988; 141(8): 2760-2766.
96. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992; 268(15): 2069-2073.
97. Shiffman RN. Guideline maintenance and revision. 50 years of the Jones criteria for diagnosis of rheumatic fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(7): 727-732.
98. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001; 85(3): 223-227.
99. Saxena A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones Criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr* 2000; 67(3 Suppl): S11-14.
100. Ralph A, Jacups 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(2): 113-118.
101. Rammelkamp CH, Jr., Stolzer BL. The latent period before the onset of acute rheumatic fever. *Yale J Biol Med* 1961; 34: 386-398.
102. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006; 112(1): 91-98.
103. Denny FW. T. Duckett Jones and rheumatic fever in 1986. T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation* 1987; 76(5): 963-970.
104. Hilario MO, Terreri MT. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(3): 481-494.
105. Pinals RS. Polyarthritis and fever. *N Engl J Med* 1994; 330(11): 769-774.

106. Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(8): 949-954.
107. Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(5): 562-565.
108. De Cunto CL, Giannini EH, Fink CW, Brewer EJ, Person DA. Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(10): 683-686.
109. Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, Wang CY, She JX. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998; 41(6): 1096-1102.
110. Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(4): 306-310.
111. Nausieda PA, Grossman BJ, Koller WC, Weiner WJ, Klawans HL. Sydenham chorea: an update. *Neurology* 1980; 30(3): 331-334.
112. Goldenberg J, Ferraz MB, Fonseca AS, Hilario MO, Bastos W, Sachetti S. Sydenham chorea: clinical and laboratory findings. Analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 1992; 110(4): 152-157.
113. Berrios X, Quesney F, Morales A, Blazquez J, Bisno AL. Are all recurrences of "pure" Sydenham chorea true recurrences of acute rheumatic fever? *J Pediatr* 1985; 107(6): 867-872.
114. Lessof MH, Bywaters EG. The duration of chorea. *Br Med J* 1956; 1(4982): 1520-1523.
115. Burge DJ, DeHoratius RJ. Acute rheumatic fever. *Cardiovasc Clin* 1993; 23: 3-23.
116. Eshel G, Lahat E, Azizi E, Gross B, Aladjem M. Chorea as a manifestation of rheumatic fever--a 30-year survey (1960-1990). *Eur J Pediatr* 1993; 152(8): 645-646.
117. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4(6): 836-843.
118. Bland EF. Chorea as a manifestation of rheumatic fever: a long-term perspective. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1961; 73: 209-213.
119. Zomorodi A, Wald ER. Sydenham's chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics* 2006; 117(4): e675-679.
120. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, Rettew DC. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 1993; 91(4): 706-713.
121. Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, Voeller KK. On defining Sydenham's chorea: where do we draw the line? *Biol Psychiatry* 2000; 47(10): 851-857.
122. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155(2): 264-271.
123. Garvey MA, Giedd J, Swedo SE. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol* 1998; 13(9): 413-423.
124. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354(9185): 1153-1158.

125. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994; 272(22): 1788-1791.
126. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. *Pediatr Cardiol* 2000; 21(2): 119-122.
127. Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: clinical profile of 550 cases in India. *Arch Med Res* 2003; 34(5): 382-387.
128. Chagani HS, Aziz K. Clinical profile of acute rheumatic fever in Pakistan. *Cardiol Young* 2003; 13(1): 28-35.
129. Sanyal SK, Thapar MK, Ahmed SH, Hooja V, Tewari P. The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in North India; a prospective study of the clinical profile. *Circulation* 1974; 49(1): 7-12.
130. Arora R, Subramanyam G, Khalilullah M, Gupta MP. Clinical profile of rheumatic fever and rheumatic heart disease: a study of 2,500 cases. *Indian Heart J* 1981; 33(6): 264-269.
131. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. *J Heart Valve Dis* 2003; 12(5): 573-576.
132. Griffiths SP, Gersony WM. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): a comparative study of two decades. *J Pediatr* 1990; 116(6): 882-887.
133. Khriesat I, Najada A, Al-Hakim F, Abu-Haweleh A. Acute rheumatic fever in Jordanian children. *East Mediterr Health J* 2003; 9(5-6): 981-987.
134. Aron AM, Freeman JM, Carter S. The Natural History of Sydenham's Chorea. Review of the Literature and Long-Term Evaluation with Emphasis on Cardiac Sequelae. *Am J Med* 1965; 38: 83-95.
135. de Moor MM, Lachman PI, Human DG. Rupture of tendinous chords during acute rheumatic carditis in young children. *Int J Cardiol* 1986; 12(3): 353-357.
136. Oliveira DB, Dawkins KD, Kay PH, Paneth M. Chordal rupture. I: aetiology and natural history. *Br Heart J* 1983; 50(4): 312-317.
137. Kalangos A, Beghetti M, Vala D, Jaeggi E, Kaya G, Karpuz V, Murith N, Faidutti B. Anterior mitral leaflet prolapse as a primary cause of pure rheumatic mitral insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(3): 755-761.
138. Zhou LY, Lu K. Inflammatory valvular prolapse produced by acute rheumatic carditis: echocardiographic analysis of 66 cases of acute rheumatic carditis. *Int J Cardiol* 1997; 58(2): 175-178.
139. Tompkins DG, Boxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation* 1972; 45(3): 543-551.
140. Przybojewski JZ. Rheumatic constrictive pericarditis. A case report and review of the literature. *S Afr Med J* 1981; 59(19): 682-686.
141. Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Evidence against a myocardial factor as the cause of left ventricular dilation in active rheumatic carditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(3): 826-829.
142. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasani RS, Tandon R, Bhatia ML, Southern JF. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1): 2198-2205.

143. Kamblock J, Payot L, Iung B, Costes P, Gillet T and others. Does rheumatic myocarditis really exist? Systematic study with echocardiography and cardiac troponin I blood levels. *Eur Heart J* 2003; 24(9): 855-862.
144. Williams RV, Minich LL, Shaddy RE, Veasy LG, Tani LY. Evidence for lack of myocardial injury in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2002; 12(6): 519-523.
145. Alehan D, Ayabakan C, Hallioglu O. Role of serum cardiac troponin T in the diagnosis of acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Heart* 2004; 90(6): 689-690.
146. Vardi P, Markiewicz W, Weiss Y, Levi J, Benderly A. Clinical-echocardiographic correlations in acute rheumatic fever. *Pediatrics* 1983; 71(5): 830-834.
147. Vasani RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94(1): 73-82.
148. Barlow JB, Marcus RH, Pocock WA, Barlow CW, Essop R, Sareli P. Mechanisms and management of heart failure in active rheumatic carditis. *S Afr Med J* 1990; 78(4): 181-186.
149. al-Eissa YA. Acute rheumatic fever during childhood in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1991; 11(3): 225-231.
150. Burke JB. Erythema marginatum. *Arch Dis Child* 1955; 30(152): 359-365.
151. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr., Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ and others. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98(18): 1949-1984.
152. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD and others. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(7): 777-802.
153. Barlow JB. Idiopathic (degenerative) and rheumatic mitral valve prolapse: historical aspects and an overview. *J Heart Valve Dis* 1992; 1(2): 163-174.
154. Hwang WS, Lam KL. Case reports. Rupture of chordae tendineae during acute rheumatic carditis. *Br Heart J* 1968; 30(3): 429-431.
155. Wu YN, Lue HC, Hou SH, How SW. Rupture of chordae tendineae in acute rheumatic carditis: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1992; 33(5): 376-382.
156. Haizlip JA, Di Russo GB, Vernon DD, Tani LY. Flail posterior leaflet of the mitral valve in acute rheumatic carditis. *Pediatr Cardiol* 2004; 25(2): 165-166.
157. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999; 100(14): 1576-1581.
158. Ozkutlu S, Ayabakan C, Saraclar M. Can subclinical valvitis detected by echocardiography be accepted as evidence of carditis in the diagnosis of acute rheumatic fever? *Cardiol Young* 2001; 11(3): 255-260.
159. Abernethy M, Bass N, Sharpe N, Grant C, Neutze J, Clarkson P, Greaves S, Lennon D, Snow S, Whalley G. Doppler echocardiography and the early diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Aust N Z J Med* 1994; 24(5): 530-535.

160. Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, Goulart EM, Mota CC. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiol Young* 2003; 13(5): 431-438.
161. Karaaslan S, Demiroren S, Oran B, Baysal T, Baspinar O, Ucar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis. *Cardiol Young* 2003; 13(6): 500-505.
162. Vijaykumar M, Narula J, Reddy KS, Kaplan EL. Incidence of rheumatic fever and prevalence of rheumatic heart disease in India. *Int J Cardiol* 1994; 43(3): 221-228.
163. Krishnamoorthy KM, Tharakan JA. Balloon mitral valvulotomy in children aged < or = 12 years. *J Heart Valve Dis* 2003; 12(4): 461-468.
164. The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation* 1965; 32(3): 457-476.
165. Czoniczer G, Amezcua F, Pelargonio S, Massell BF. Therapy of Severe Rheumatic Carditis. Comparison of Adrenocortical Steroids and Aspirin. *Circulation* 1964; 29: 813-819.
166. Bywaters EG, Thomas GT. Bed rest, salicylates, and steroid in rheumatic fever. *Br Med J* 1961; 1(5240): 1628-1634.
167. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs* 1999; 57(4): 545-555.
168. da Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever. Still a challenge. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(3): 545-568.
169. Lennon D. Acute rheumatic fever in children: recognition and treatment. *Paediatr Drugs* 2004; 6(6): 363-373.
170. Albert DA, Harel L, Karrison T. The treatment of rheumatic carditis: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74(1): 1-12.
171. TREATMENT of acute rheumatic fever in children a co-operative clinical trial of A.C.T.H., cortisone, and aspirin; a joint report by the Rheumatic Fever Working Party of the Medical Research Council of Great Britain and the Subcommittee of Principal Investigators of the American Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease, American Heart Association. *Br Med J* 1955; 1(4913): 555-574.
172. Saxena A. Treatment of rheumatic carditis. *Indian J Pediatr* 2002; 69(6): 513-516.
173. Narin N, Karakukcu M, Narin F, Akcakus M, Erez R, Halici C. Is pentoxifylline therapy effective for the treatment of acute rheumatic carditis? A pilot study. *J Paediatr Child Health* 2003; 39(3): 214-218.
174. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M, Harel L, Lorber A, Berkovitch M, Uziel Y. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr* 2003; 143(3): 399-401.
175. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Padeh S, Goldman R, Wolach B. The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. *J Pediatr* 2000; 137(2): 269-271.
176. Barash J, Margalith D, Matitiau A. Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2005; 32(3): 205-207.
177. Araujo AP, Padua PA, Maia Filho HS. Management of rheumatic chorea: an observational study. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(2-A): 231-233.

178. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, Amir J. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000; 23(2): 147-151.
179. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005; 20(5): 424-429.
180. Kalangos A, Beghetti M, Baldovinos A, Vala D, Bichel T, Mermillod B, Murith N, Oberhansli I, Friedli B, Faidutti B. Aortic valve repair by cusp extension with the use of fresh autologous pericardium in children with rheumatic aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(2): 225-236.
181. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Jr., Custer EA. Landmark article May 13, 1950: Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococcal infection. By Floyd W. Denny, Lewis W. Wannamaker, William R. Brink, Charles H. Rammelkamp Jr. and Edward A. Custer. *JAMA* 1985; 254(4): 534-537.
182. Markowitz M. The decline of rheumatic fever: role of medical intervention. Lewis W. Wannamaker Memorial Lecture. *J Pediatr* 1985; 106(4): 545-550.
183. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 758-764.
184. Gerber MA, Markowitz M. Management of streptococcal pharyngitis reconsidered. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(5): 518-526.
185. Shulman ST, Gerber MA. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics* 2004; 113(6): 1816-1819.
186. Kaplan EL, Berrios X, Speth J, Siefferman T, Guzman B, Quesny F. Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1,200,000 units. *J Pediatr* 1989; 115(1): 146-150.
187. Oran B, Tastekin A, Karaaslan S, Bas L, Aycicek A, Ceri A, Sutcu A, Erkul I. Prophylactic efficiency of 3-weekly benzathine penicillin G in rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2000; 67(3): 163-167.
188. Joshi PP, Mohanan CJ, Sengupta SP, Salkar RG. Factors precipitating congestive heart failure--role of patient non-compliance. *J Assoc Physicians India* 1999; 47(3): 294-295.
189. Majeed HA, Khuffash FA, Bhatnagar S, Farwana S, Yusuf AR, Yousof AM. Acute rheumatic polyarthritis. The duration of secondary prophylaxis. *Am J Dis Child* 1990; 144(7): 831-833.
190. Hodes RM. Recurrence of rheumatic fever after valve replacement. *Cardiology* 1989; 76(6): 465-468.
191. Deshpande J, Vaideeswar P, Amonkar G, Vasandani S. Rheumatic heart disease in the past decade: an autopsy analysis. *Indian Heart J* 2002; 54(6): 676-680.
192. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A and others. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277(22): 1794-1801.
193. Roge CL, Silverman NH, Hart PA, Ray RM. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 1978; 57(2): 285-290.

194. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention, and control. *Eur Heart J* 1993; 14(1): 122-128.
195. Beg A, Sadiq M. Subclinical valvulitis in children with acute rheumatic Fever. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(3): 619-623.
196. Ferrieri P. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002; 106(19): 2521-2523.
197. Veasy LG. Echocardiography for diagnosis and management of rheumatic fever. *JAMA* 1993; 269(16): 2084.
198. Rizvi SF, Khan MA, Kundi A, Marsh DR, Samad A, Pasha O. Status of rheumatic heart disease in rural Pakistan. *Heart* 2004; 90(4): 394-399.
199. Cotrim C, Macedo AJ, Duarte J, Lima M. [The echocardiogram in the first attack of rheumatic fever in childhood]. *Rev Port Cardiol* 1994; 13(7-8): 581-586, 563.
200. Caldas AM, Terreri MT, Moises VA, Silva CM, Carvalho AC, Hilario MO. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2007; 17(1): 42-47.
201. Hilario MO, Andrade JL, Gasparian AB, Carvalho AC, Andrade CT, Len CA. The value of echocardiography in the diagnosis and followup of rheumatic carditis in children and adolescents: a 2 year prospective study. *J Rheumatol* 2000; 27(4): 1082-1086.
202. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y and others. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988; 78(4): 840-847.
203. Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992; 123(1): 177-180.
204. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, Thomas JD, Weyman AE. Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1989; 117(3): 636-642.
205. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, Paquet C, Jacob S, Sidi D, Jouven X. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 470-476.
206. Agarwal PK, Misra M, Sarkari NB, Gupta AK, Agarwal P. Usefulness of echocardiography in detection of subclinical carditis in acute rheumatic polyarthritis and rheumatic chorea. *J Assoc Physicians India* 1998; 46(11): 937-938.
207. Regmi PR, Pandey MR. Prevalence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in school children of Kathmandu city. *Indian Heart J* 1997; 49(5): 518-520.
208. Eevli M, Celebi A, Tombul T, Gokalp AS. Cardiac involvement in Sydenham's chorea: clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatr* 1999; 88(10): 1074-1077.
209. Ozer S, Hallioglu O, Ozkutlu S, Celiker A, Alehan D, Karagoz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47(2): 120-124.
210. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. *N Z Med J* 2008; 121(1271): 59-69.

211. Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. *Med J Aust* 2007; 186(11): 581-586.
212. Pileggi GC, Ferriani VP. [Atypical arthritis in children with rheumatic fever]. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76(1): 49-54.
213. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(8): 743-746.
214. Walsh W, Brown A, Carapetis J. The diagnosis and management of chronic rheumatic heart disease--an Australian guideline. *Heart Lung Circ* 2008; 17(4): 271-289.
215. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119(1): 54-58.
216. 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): 401-406.
217. 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): 241-248.
218. Chehab G. [Subclinical carditis during an initial attack of acute rheumatic fever: contribution of colored Doppler echocardiography and therapeutic advantages]. *J Med Liban* 2001; 49(6): 311-315.