



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2011-2016 YILLARI ARASINDA TANI ALAN
ROMATİZMAL KARDİTLİ HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE KARDİT PROGNOZUNA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze AKCA DİNÇ

SAMSUN - 2017



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2011-2016 YILLARI ARASINDA TANI ALAN
ROMATİZMAL KARDİTLİ HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE KARDİT PROGNOZUNA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze AKCA DİNÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M Kemal BAYSAL

SAMSUN - 2017

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, çalışması, düzenlenmesi aşamasında bilgi, tecrübe ve yardımlarından yararlandığım değerli tez hocam Prof. Dr. M. Kemal Baysal'a ,

Uzmanlık eğitiminin boyunca hem Kırıkkale Üniversitesi hem Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda bulunan eğitimime katkı sağlayan başta manevi desteği ile yanımda olan kıymetli Prof. Dr. Canan Aygün hocam'a ve bütün saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde yanımda olan birçok acı tatlı anıyı paylaştığım bütün uzman büyüklerim ve her dönemden asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde hep yanımda, arkamda, kalbimde olan anneme, babama, kardeşime,

Yanımda olmasa da her an her konuda yardımcı olan sevgili hayat arkadaşşıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Romatizmal Ateş.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez.....	7
2.1.4. Etyolojik Ajan.....	7
2.1.5. Duyarlı Konakçı.....	9
2.1.6. Anormal İmmün Yanıt Teorisi.....	11
2.1.7. Patoloji.....	14
2.1.8. Klinik Bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri.....	16
2.1.9. Majör Kriterler.....	17
2.1.10. Minör Kriterler.....	25
2.1.11. Bakteriyolojik ve Serolojik Testler.....	26
2.1.12. Diğer Tetkikler.....	27
2.2. Tedavi.....	27
2.2.1. Grup A β -Hemolitik Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi.....	28
2.2.2. Antiinflamatuvar Tedavi.....	28
2.2.3. Profilaksi.....	31
2.2.4. Yatak İstirahati.....	35
2.2.5. Cerrahi.....	35
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ.....	87
7. KAYNAKLAR.....	93

KISALTMALAR

AGBHS	Grup A β -Hemolitik Streptokok
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AS	Aort Stenozu
ASA	Asetil Salisilik Asit
ASD	Atrial Septal Defekt
ASO	Anti Streptolizin O
AY	Aort Yetersizliği
CRP	C-Reaktif Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
HLA	İnsan Lökosit Antijen
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
İm	İntramusküler
i.v.	İntravenöz
JRA	Juvenil Romatoid Artrit
MHC	Major Histokompabilite Kompleksi
MS	Mitral Stenoz
MY	Mitral Yetmezlik
PFO	Patent Foramen Ovale
PS	Pulmoner Stenoz
Po	Peroral
RKH	Romatizmal Kapak Hastalığı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TELE	Telekardiyografi
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TY	Triküspit Yetmezlik
VSD	Ventriküler Septal Defekt
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR LİSTESİ

Tablo I. Birincil koruma	31
Tablo II. İkincil Koruma	32
Tablo III. Sekonder Profilaksi Süreleri	32
Tablo IV. Antibiyotik Profilaksisi	34
Tablo V. Hastaların cinsiyete göre yaş grubu dağılımları	43
Tablo VI. Hastaların başvuru yıllarının dağılımı	45
Tablo VII. Hastaların başvuru aylarının dağılımı	45
Tablo VIII. Hastaların başvuru mevsimlerinin dağılımı	46
Tablo IX. Hastaların başvuru illeri	48
Tablo X. Jones kriterlerine göre major bulguların dağılımı	49
Tablo XI. Jones kriterlerine göre izole ve kombine major bulguların dağılımı	49
Tablo XII. Hastalardaki kardit şiddetlerinin dağılımı	50
Tablo XIII. Minör bulguların dağılımı	50
Tablo XIV. Destekleyici bulgular	51
Tablo XV. Başlıca şikayetlerin dağılımları	51
Tablo XVI. Romatizmal aktivite süresi	51
Tablo XVII. Telekardiyografi ve EKG değerlendirmeleri	52
Tablo XVIII. Kapak hastalıklarının dağılımı	52
Tablo XIX. EKO bulgularının dağılımı	53
Tablo XX. Hastaların tedavi özellikleri	53
Tablo XXI. Kapak hastalıklarına ait tedavi özellikleri	54
Tablo XXII. Ateş yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı	54
Tablo XXIII. PR uzaması olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı	55
Tablo XXIV. CRP yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı	56
Tablo XXV. Sedimentasyon yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı	56
Tablo XXVI. ASO yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı	57
Tablo XXVII. Kardit alt gruplarının dağılımı	57
Tablo XXVIII. Kardit alt gruplarında temel özelliklerin dağılımı	58
Tablo XXIX. Kardit alt gruplarında başlıca şikayetlerin dağılımları	59
Tablo XXX. Kardit alt gruplarında başlıca şikayetlerin dağılımları	60
Tablo XXXI. Kardit alt gruplarında başlıca şikayetlerin dağılımları	61
Tablo XXXII. Kardit alt gruplarında kapak hastalıklarının dağılımı	61
Tablo XXXIII. Aktif karditi olan ve olmayan hastalarda EKO parametrelerinin dağılımları	62
Tablo XXXIV. Subklinik karditi olan ve olmayan hastalarda EKO parametrelerinin dağılımları	63
Tablo XXXV. Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastalarda EKO parametrelerinin dağılımları	64
Tablo XXXVI. Artriti olan hastalarda başlıca şikayetler ve EKO bulguları	65
Tablo XXXVII. Yaş gruplarına göre kardit şiddetinin dağılımı	66
Tablo XXXVIII. Cinsiyetlere göre kardit şiddetinin dağılımı	66
Tablo XXXIX. Aktif karditi olan ve olmayan hastaların kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı	67
Tablo XL. Subklinik karditi olan ve olmayan hastaların kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı	68
Tablo XLI. Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastaların kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı	69
Tablo XLII. Kardit şiddetine göre kapak hastalığının düzelme durumu	70
Tablo XLIII. Kardit şiddetine göre ek lezyon gelişim durumu	70
Tablo XLIV. Tedavi başlama ve romatizmal aktivite süresinin kapak düzelmesi ile ilişkisi	71
Tablo XLV. Kardit şiddetine göre alınan tedavilerin dağılımı	71
Tablo XLVI. Alınan tedavilere göre kapak düzelme durumu	72
Tablo XLVII. Alınan tedavilere göre ek lezyon gelişimi	72
Tablo XLVIII. Polikliniğimizde ARA tanısı konan hastalarda belirlenen kardit oranlarının zaman içindeki dağılımı	73

ŞEKİLLER LİSTESİ

Resim 1. Streptokokal çapraz reaksiyonlar.....	13
Resim 2. Streptokokal çapraz reaksiyonlar-2	13
Resim 3. Aschoff cisimcikleri.....	14
Resim 4. Eritema Marginatum.....	23
Resim 5. Subkutan Nodüller	24
Resim 6. Hastaların cinsiyet dağılımları.....	44
Resim 7. Hastaların yaş grubu dağılımları.....	44
Resim 8. Hastaların başvuru yılları.....	46
Resim 9. Hastaların başvuru ayları	47
Resim 10. Hastaların başvuru mevsimleri	47
Resim 11. Hastaların başvuru illeri.....	48

ÖZET

Giriş: Akut romatizmal ateş, çocukluk döneminde edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedenidir. Gelişmiş ülkelerde akut romatizmal ateş ve neden olduğu romatizmal kalp hastalığı az görülürken, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Az gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda akut romatizmal ateşin erken dönemde tanınıp, tedavi edilmesi ve profilaksinin titizlikle uygulanması, hastalığın sekel bırakmasını önlemek açısından önem taşımaktadır. Bu yaklaşımdan yola çıkarak, kliniğimizde son 5 yılda tanı alan akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı olan hastaların klinik bulgularını ve kardit olan hastaların prognozunu etkileyen etmenleri belirlemek amacı ile bu çalışmayı planladık.

Method: Kliniğimizde 2011-2016 yılları arasında tanı alan ve düzenli olarak kontrollere gelen akut romatizmal ateş tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmamızda 96 akut romatizmal ateş tanısı alan hasta değerlendirilmiştir. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı $10^9/12 \pm 2^{10}/12$ yıldır. Hastalarımızın %55,2 si kız, %44,8 i erkektir. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı görülme oranının önceki yaklaşık 30 yıllık çalışmadan farklılık göstermediği görülmüştür. Hastaların %91,6'sında romatizmal kalp hastalığı saptanmış ve hastaların çoğunda hafif şiddette kardit bulunmuştur. Seçilen tedavinin prognozu etkileyen önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Kardit oranlarının bu kadar yüksek görülmesi kliniğimizin 3. Basamak olması ve ekokardiyografik incelemenin kardit tanısındaki önemini göstermesi bakımından da dikkat çekicidir.

Tartışma: Romatizmal kalp hastalığının prognozuna etki eden faktörler ele alındığında, tedavi seçiminin kapak lezyonlarında düzelme, ek kapak lezyonu gelişimi açısından önemli olduğu saptanmıştır. Tüm bu bulgular ele alındığında, kardit oranının artmış olduğu, tedavi seçimi ile karditte düzelme olduğu ve ek lezyonlardan korunabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, kardit, 19 mayıs üniversitesi

ABSTRACT

Background: Acute rheumatic fever is the most important cause of acquired heart diseases of childhood. Acute rheumatic fever and consequent rheumatic valve disease are rare in developed countries, but still important health problems in under-developed and developing countries. Early diagnosis, appropriate treatment, and prophylaxis of acute rheumatic fever in under-developed and developing countries are important to prevent sequels. This study aimed to evaluate the clinical characteristics, and the factors affecting prognosis, in the cases diagnosed with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease during the preceding 5 years at our clinic.

Method: Patients diagnosed with acute rheumatic fever and rheumatic valve disease at our clinic between 2011-2016 were evaluated retrospectively.

Results: We have evaluated 96 acute rheumatic fever patients whom were on routine follow-up. The mean age of diagnosis was $10^9/12 \pm 2^{10}/12$ years. Female to male ratio was 55.2% to 44.8%, respectively. We observed that the acute rheumatic fever and rheumatic valve disease frequency was similar with the previous 30 years' findings. Rheumatic heart disease was observed in 91.6% of the acute rheumatic fever patients, and mild carditis was found in most of the patients. High rates of carditis can be attributed to our clinic to be a tertiary healthcare facility, and the importance of echocardiographic examination in the diagnosis of carditis.

Conclusion: When the factors affecting the prognosis of rheumatic heart disease are considered, it was determined that treatment choice is important for both improvement of current valvular lesions, and also development of additional valve lesions. All these findings suggest that the carditis rate is increased, and optimal treatment choice both improved carditis, and also prevented the progression of additional lesions.

Keywords: Acute rheumatic fever, carditis, 19 mayis university

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) bağ dokusunun Grup A β -Hemolitik Streptokokal antijenlere karşı otoimmün bir yanıtıdır, özellikle kalp, eklem, beyin ve subkutan dokuyu tutan nonsüpüratif inflamatuvar bir hastalıktır^{1,2}. Romatizmal kalp hastalığı ise akut romatizmal ateş atakları sonrasında ortaya çıkan kardiyak sekeldir, çocuklarda ve 25 yaş altı gençlerde görülen edinsel kalp hastalıklarının en sık nedenidir^{1,2,3}.

Gelişmiş ülkelerde ARA prevalansı hijyen ve sağlık şartlarının iyileşmesi ile azalış göstermektedir⁴. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.⁵ 1940 yılından itibaren penisilin kullanımı gelişmiş ülkelerde ARA ve RKH insidansının azalmasında rol oynamıştır⁶.

Dünyada RKH olan en az 15.600.000 kişi yaşamaktadır^{5,7}. Her yıl yaklaşık 500 000 yeni ARA olgusu görülür. Bunların yaklaşık 280.000'inde romatizmal kalp hastalığı görülmekte ve yılda 233.000 birey ARA veya RKH dan dolayı kaybedilmektedir⁵.

Yakın zamanda yayınlanan, popülasyona dayalı çalışmaları içeren sistematik bir derlemede, bildirilen ARA insidansı, dünya çapında 5-15 yaş grubunda 100.000/5-51 dir^{4,8}.

Ankara'da 30 yıllık bir süre içinde 1980-2000 yılları arasında ARA hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada insidans 1980 ve 1989 yılları arasında 37/100.000, 1990 ve 1999 yılları arasında 60/100.000, 2000 ve 2009 yılları arasında 21/100.000 olarak değerlendirilmiştir^{5,9}.

Romatizmal kalp hastalığının prevalansı Güney Sahra Çölü'nde Afrika'da 5,7/1.000, Avustralya, Yeni Zelanda ve Pasifik'teki yerlilerinde 3,5/1.000'i, Orta-Güney Asya'da 2,2/1.000, ve Gelişmiş ülkelerde 0,5/1.000'in altındadır^{5,10}. Türkiye'de romatoid kalp hastalığının prevalansını belirlemek için yapılan yeni bir çalışma bulunmamaktadır. 1988'de düşük bir sosyo-ekonomik grupta yapılan bölgesel bir araştırmada, prevalansın 5,6/1000 olduğu tespit edildi^{5,11}.

OMÜTF de yapılan çalışmalarda çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların, 1978-1988 yılları arasında %0,35'inin ARA tanısı aldığı ve bunların %56,9'unun RKH olduğu, 1990-2000 yılları arasında başvuran hastaların %0,29'unun ARA tanısı aldığı ve bunların

%69,9'unun RKH olduğu, 2001-2011 yılları arasında başvuran hastaların %0,28'inin ARA tanısı aldığı ve bunların %88'inin RKH olduğu saptanmıştır.

Bu alışma, 2011-2016 yılları arasında hastanemiz ocuk kardiyoloji bölümüne başvuran hastalarda ARA ve RKH sıklığını, klinik özelliklerini, prognoza etki faktörlerini belirlemek ve buna ilişkin alınabilecek koruyucu önlemleri belirlemek amacı ile yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş

ARA, üst solunum yolu enfeksiyonlarının Grup A β -Hemolitik Streptokok (AGBHS) enfeksiyonlarından yaklaşık 2 hafta sonra görülen, nonsüpüratif enflamatuvar bir konnektif doku hastalığıdır. Başlıca kalp, eklemler, santral sinir sistemi, deri ve dokularını tutabilir.

Tekrarlayan AGBHS farenjit enfeksiyonları ile ARA tekrarlayabilir ve kalp kapakçıklarında hasar meydana gelebilir, akut hastalık ciddi olgularda ölüme de sonuçlanabilir¹.

2.1.1. Tarihçe

Akut romatizmal ateş milattan önce beşinci yüzyıldan beri bilinen bir hastalıktır. Hipokrat “Hastalıklar Hakkında Dört Kitap” adlı eserinde şöyle yazmıştır: “Artrit varlığında halsizlik meydana gelir, şiddetli bir ağrı vücudun tüm eklemlerini tutabilir ve bu ağrılar bazen çok şiddetli bazen de hafiftir fakat, bir eklemden diğerine sıçrayabilir”¹².

Artriti ilk kez tanımlayan Guillaume de Baillou’dur (1538-1616), Sydenham (1624-1668) ise korenin tanımını yapmış, ancak bu bulguları ARA ile ilişkilendirememişlerdi^{12,13}.

Romatizma ile kalp hastalığı arasındaki ilişki tanımı ilk yapan Wells’tir ve David Pitcairn ile beraber 1778’de konu hakkında yayın yapmıştır. David Dundas 1809 yılında yaptığı seri çalışmada kalp hastalığından ölen dokuz romatizma hastasından altısına otopsi yapmış ve hemen hepsinde kalbin genişlediğini, sadece bir tanesinde perikardiyal sıvı fazlalığı olduğunu ve bazılarında da perikardın yüzeye yapışık olduğunu söylemiştir¹².

Cheadle, 1889 yılında ARA bulgularını: “endokardit ve/veya perikardit, plörezi, tonsillit, eksudatif eritema, kore ve subkutan nodüller” olarak tanımlamıştır ve bu daha sonraki Jones kriterlerine öncülük etmiştir. Aschoff ise 1904 yılında Aschoff cisimciklerini tanımlanmıştır. Streptokokların ARA etiyojisinde rol oynadığını Sick 1930’lu yıllarda

keşfetmiş, Lancefield ise streptokokların subgrupları tanımlamıştır. 1940'lı yıllarda penisilin bulunması ile ARA'dan etkili olarak korunma başlamıştır^{14,15}.

Charles Wells, 1812'de romatizma ve artrit arasında ilişkiyi bulmuş, ilk olarak da subkutan nodüller tanımlamıştır¹³.

İlk şekli ile major kriterler şunlardır: 1. Aktif kardit (EKG'de ve/veya TELE'de kardiyomegali olan, üfürüm duyulan) 2. Artralji 3. Kore 4. Subkutan nodüller 5. Rekürren romatizmal ateş.

Minör bulgular ise: 1. Ateş 2. Karın ağrısı 3. Göğüs ağrısı 4. Döküntü 5. Burun kanaması 6. Akciger bulguları 7. Laboratuvar bulguları (lökositoz, yüksek sedimantasyon hızı, mikrositer anemi)^{15,16}.

İkinci dünya savaşından sonra Hindistan'da ve diğer gelişmekte olan ülkelerde ARA prevalansı giderek artmıştır. 1950'lerde ABD'de antibiyotiklerin güçlüğü elde edilebildiği dönemlerde 15.000 kişinin ARA sebebiyle öldüğü bilinmektedir^{17,18,19}.

1950'lerde ABD ve İngiltere'de ACTH, kortizon ve aspirinin ARA tedavisinde kullanılması ile bu hastalıktan ölüm oranında göreceli bir düzelme sağlanmıştır¹⁸.

Son 60 yıl içinde ABD ve Batı Avrupa'da ARA insidansında belirgin bir azalma görülmüş ise de gelişmekte olan ülkelerin halen önemli bir sorundur²⁰.

ARA tanısında kullanılan kriterler ilk kez 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından ortaya konulmuştur, bu kriterler 1955 yılında, 1992 yılında, 2002 yılında ve de son olarak 2015 yılında değişikliğe uğramıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş çocuklarda görülen edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir²¹.

Akut romatizmal ateş atağından öncesinde iyi tedavi edilmemiş A grubu streptokoksik farenjit enfeksiyonu vardır. Akut farenjitin etkin şekilde tedavi edilmesi hastalık gelişme riski ortadan kaldırır.

Epidemiyolojik çalışmalarda, tedavi edilmemiş streptokok farenjitinin ardından ARA (ilk atak) insidansı %2-3 olarak bulunmuştur. İlk ataktan sonraki ilk zaman içerisinde bu olasılık %50'dir. ARA'lı olguların üçte biri, asemptomatik farenjiti izleyerek oluşabilmektedir.²⁰ AGBHS'ların vücutta başka bölgelerdeki enfeksiyonlardan örnek olarak pyodermiden sonra görülmez, nedeni tam olarak açıklanamamıştır ancak cilt enfeksiyonu yapan suşlarla farenkse yerleşen suşlar arasında romatojenik patojenite bakımından farklılıklar olduğu öne sürülmektedir^{22,23,24}.

Bugün dünya üzerinde 15.600.000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500.000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300.000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233.000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeniyle kaybedilmektedir^{5,7}.

Fiji'de Grup A β -Hemolitik Streptokok görülme insidansı her yıl %14 civarındadır, Afrika ülkelerinde ise %9,3 ve %41,3 arasında değişmektedir. ARA sıklıkla 5-15 yaş arasında görülür, 30 yaştan sonra nadir görülür. Endemik toplumlarda yaşayan ARA hastalarının yaklaşık %60'ında RKH gelişir³.

Son 50 yılda ARA ve RKH görülme sıklığı, gelişmiş ülkelerin çoğunda önemli ölçüde azalmıştır. Sosyoekonomik koşulların iyileştirilmesi ve ardından penisilin tedavisinin uygulanması 1940'lı yıllarda bu düşüşte önemli rol oynamıştır. 1980'li yılların başında streptokokkal suşlardaki M proteinindeki değişiklikler ve virulans azalması ile sıklık daha da azalmıştır. Öte yandan, 1980'lerin ortalarında, ABD'de çeşitli bölgelerde hastalık için artan oranlar bildirilmiştir⁶. Bu gelişmelere rağmen, gelişmiş ülkelerde ARA insidansı 0,5-3/100.000 düzeyinde tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, ARA gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl her yaştan 470.000 yeni ARA vakası geliştiği tahmin edilmektedir ve bu vakaların yaklaşık 340.000'i 5-14 yaş arasındaki çocuklardır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın 500/100.000 olduğu tahmin edilmektedir^{6,9,10,25,26,27}.

İsrail'de yapılan bir çalışmada ARA insidansı 2-3/100.000²⁸, Kuzey Avusturalya'da Aborijinlerde insidans 54/100.000²⁹, Meksika'da 700/100.000³⁰, İsveç'te insidans 4.5/100.000, Çekoslovakya'da 16/100.000^{31,32}, Slovakya'da Cernay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 0.7/100.000, Yunanistan'da yapılan bir çalışmada da 1,1/100.000 olarak bulunmuştur^{33,34}. Romatizmal kalp hastalığı yaygınlığı ise Sahra Çölü'nün güneyinde

Afrika'da 5,7/1000; Avustralya, Yeni Zelanda ve Pasifikler'deki yerli ırkta 3,5/1.000; Orta ve Güney Asya'da 2,2/1.000 olarak saptanmıştır¹⁰.

Ülkemizde ARA insidansı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte var olan çalışmalar bunun 50-100/100.000 olduğunu göstermektedir. 1970-1973 yılları arasında Beyazova ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada insidans 56,6/100.000 saptanmış olup aynı araştırmacılar 15 yıl sonra yaptıkları ikinci çalışmada bu insidans oranını 36,7/100.000 olarak saptamışlardır³⁵. Seksenli yılların ortasında ARA sıklığında bütün dünyada olduğu gibi Türkiye'de de bir artış olduğu görülmüştür. Ankara'da 1980 ve 2000 yılları arasındaki 30 yıllık dönemi kapsayan ARA hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise insidans 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak hesaplanmıştır³⁶. Burada saptanan insidans azalması sağlık hizmetlerinin artması antibiyotik kullanımının artması, hijyen koşullarının iyileştirilmesi, sınıf mevcudunun azalması gibi nedenlere bağlanabilir. Hastanemizde 1978-1988 yılları arasında yapılan bir çalışmada ARA insidansı %0,35 RKH ise %0,19, 1990-2001 yılında yapılan bir çalışmada ARA insidansı %0,29 RKH ise %0,20, 2001-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise ARA insidansı %0,28 RKH %0,25 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ARA insidansı %0,167 RKH %0,15 olarak saptanmıştır.

Akut romatizmal ateş sıklıkla 5-15 yaş arasında görülen bir hastalıktır. Özellikle kapalı topluluklarda örneğin askeri birlikler, okullar, yurtlar gibi kalabalık ve enfeksiyon bulaşımının daha yaygın olduğu yerlerde görülme sıklığı artar. Mevsimsel insidans streptokoksik farenjitin sıklığı ile direk ilişkilidir, bahar aylarında daha sık görülür²⁰.

Avrupa ülkeleri ve ABD'de ARA piki ilkbahar aylarında olmasına karşın, ülkemizde yapılan farklı iki çalışmada pikin kış aylarında görüldüğü bildirilmiştir^{37,38}. Fakat başka bir çalışmada ise en sık başvurunun ilkbaharda olduğu bildirilmiştir³⁹.

ARA bildirim zorunlu hastalıklar listesinde olmadığından insidans hakkında yeterli ve güncel veri toplamak ülkemizde güçleşmektedir.

2.1.3. Patogenez

Epidemiyolojik ve immünolojik çalışmalar, duyarlı bir konakçıda ARA'ı tetikleyen etyolojik ajan olarak Grup A β -Hemolitik Streptokok'u açıkça tanımlamış olsa da A β -hemolitik streptokoktan ARA oluşumuna neden olan moleküler yollar halen iyi anlaşılammıştır. Moleküler taklit ve otoimmünite muhtemelen ARA ve RKH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır³.

Akut romatizmal ateş etyolojisinde rol oynayan 3 önemli faktör vardır:

1. Etken (Grup A β -Hemolitik Streptokok) organizmanın virulans özelliği
2. Konakçı (5-15 yaş, genetik yatkınlığı olan bireyler)
3. Çevre (sosyoekonomik durum, sağlık hizmetlerine ulaşabilme, kalabalık yaşam şartları)

Akut romatizmal ateş bu üç faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkar^{22,23,24,40,41,42}.

Streptokokal farenjit, ARA ile açıkça ilişkili olan tek streptokok enfeksiyonudur. Streptokokal deri enfeksiyonlarında (impetigo veya pyoderma gibi) ARA'e neden olduğu kanıtlanamamıştır. Buna ek olarak, diğer bakterilerin neden olduğu viral farenjit ve farenjit, ARA ile sonuçlanmaz. Bu teoriye ters olarak Avustralya Aborjinlerinde ve Pasifik Ada popülasyonlarında ARA sıklığı yüksek olmasına rağmen, grup A β -hemolitik streptokok'a bağlı farenjit nadir olarak görülür, grup B ve C streptokoklar boğaz florasında daha sık görülür fakat bu konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir⁴³.

ARA'nın patolojenezinin anlaşılması için yapılan çalışmalarda en uygun model olarak Lewis sıçanı kullanılmış, valvülit ve kore açısından incelenmiştir fakat daha uygun model ve daha fazla çalışma gerekmektedir¹.

2.1.4. Etyolojik Ajan

Streptokokus pyogenes (AGBHS), zincirler halinde büyüyen fakültatif, gram pozitif bir kottur. Solunum yollarını ve yumuşak dokularda hafiften şiddetliye doğru değişen bir dizi enfeksiyona neden olur. Bilinen tek rezervuar insanın deri ve mukoza zarlarıdır. Bu enfeksiyonların altındaki patojenik mekanizmalar, çoğunlukla, insan konakçı savunma

mekanizmaları ile organizmanın spesifik virulans faktörleri arasındaki son derece karmaşık etkileşimlerle ortaya çıkmaktadır, tam olarak anlaşılammıştır.

Grup A β -Hemolitik Streptokok kan ürünlerini içeren kompleks bir ortamda çoğalır. En iyi %10 karbondioksit içeren ortamda yetişir ve kanlı agarda koloniler üretir; bu kolonilerin tamamı (beta) hemoliz alanıyla çevrilidir^{45,46,47}.

Grup A β -Hemolitik Streptokok bileşenleri:

1. **Kapsül:** S. pyogenes'in (AGBHS) bazı suşları kalın hyaluronik asit kapsüllerine sahiptir; Bunlar kan agarında büyük mukoid koloni oluştururlar. Fazla M-proteini üretimi de mukoid koloni morfolojisine neden olabilir; bu, en yaygın olarak M-18 suşlarıyla ilişkilendirilmiştir⁴⁸.
2. **Hücre Duvarı:** Hücre duvarı bileşenleri lipoteikoik asit ve peptidoglikan tabakasından oluşur. Lipoteikoik asit, Grup A β -Hemolitik Streptokok'un farengal epitel hücrelerine yapışmasını kolaylaştırarak patogeneizde rol oynar. Peptidoglikan alternatif kompleman yolağını aktive eder⁴⁹.
3. **M Proteini:** Tekrar eden aminoasitlerin dört bölgesinden (A dan D ye), prolin/glisin den zengin bir bölgeden ve bir hidrofobik bölgeden oluşur. Faktör H, antikor ve opsonin arasındaki bağlanmanın inhibisyonuna neden olarak organizmayı humoral bağışıklıktan korur⁵⁰.

M-protein ayrıca, organizmayı, polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından fagositoza karşı korur⁵¹.

İmmünokimyasal olarak yüz civarında M proteini tanımlanmıştır. Sık olarak karşılaşılan tipleri; M1, M3, M5, M6, M14, M18, M19, M24, M27 VE M29'dur.

4. **Sitolizinler:** Sitolizinler, bakteriler tarafından salınan streptokokkal enzimlerden oluşur. Streptolizinler, hiyalüronidaz, streptokinaz, nikotinamid-adenin dinükleotidaz ve deoksiribonükleazları içerir. Sitolizinler kanlı agar plaklarında S. pyogenes'in kolonilerini çevreleyen geniş beta-hemoliz bölgesini üretir⁵².

ASO titreleri yaş, mevsim ve coğrafyaya göre değişir, sağlıklı ilkökul çocukları, sıklıkla 200-300 ü/ml titrelerine sahipken, asemptomatik farenal taşıyıcılar, saptanabilir değerlerin hemen üzerinde çok düşük titrelere sahiptir. Streptokokal farenjitten sonra, antikor tepkisi

yaklaşık dört ila beş hafta içinde doruk noktasına ulaşır. Romatizmal ateş ve poststreptokoksik glomerülonefrit gibi nonsüpüratif komplikasyonlar genellikle hastalığın ikinci veya üçüncü haftasında ortaya çıkar. Bu nedenle, nonsüpüratif bir komplikasyondan önce şüphelenildiğinde bir titre gerçekleştirmek ve daha sonra titreyi yaklaşık iki hafta sonra tekrar etmek yararlı olabilir⁴³.

5. **Pirojenik Ekzotoksinler:** Streptokoksik pirojenik ekzotoksinler (tip A, B ve C), lenfosit blastogenezisine neden olur, endotoksin kaynaklı şokun uyarılması ve ateşe neden olurlar, antikor sentezini bastırır ve süperantijenler gibi davranırlar⁵³.
6. **Ig Bağlayan M Protein Benzeri Proteinler:** Grup A β -Hemolitik Streptokok, M-proteinlerine yapısal benzerlikleri olan ve ayrıca IgG, IgM ve IgA da dahil olmak üzere immüoglobulinleri bağlayan bir protein ailesi üretir. Bu moleküller kompleman aktivasyonuna müdahale ederek patogeneizde rol oynayabilir⁵⁴.
7. **Protein F:** Grup A β -Hemolitik Streptokok'un yüzeylere yapışmasında rol oynar⁵⁵.

2.1.5. Duyarlı Konakçı

Diğer enfeksiyon hastalıklarında da olduğu gibi ARA enfeksiyonunda da konağa ait faktörler önem taşır. Yapılan klinik çalışmalar ARA'ya duyarlı genlerin olduğunu düşündürmektedir. ARA'in akkiz ve genetik nedenleri vardır fakat bunların ne ölçüde öneme sahip olduğu bilinmemektedir. ARA'e neden olan ya da direnç gösteren belirli bir ırk veya etnik grup farklılığı bulunamamıştır. Çoğu çalışmada cinsiyet farkı yokken, bazı çalışmalarda cinsiyet ve yaş farkı gözlenmiştir. Sydenham koresi puberte öncesi her iki cinste eşit sıklıkta görülürken, daha sonraki dönemlerde kızlarda sık görülmektedir⁴¹.

Son yıllarda, ARA'in genetik temeliyle ilgili deliller toplanmaya başlanmıştır. İnsan lenfositlerinin incelenmesi ile, özgün B hücre alloantijenlerinin varlığı saptanmıştır. ARA'li hastaların %99'unda, kontrol grubunda ise %14'ünde özgün monoklonal antikorlar tanımlanmıştır⁵⁷.

Akut romatizmal ateş bağışıklık sisteminin tam olarak gelişmesini tamamlamadığı çocuklarda çok nadir görülürken, 10 yaşından sonra sıklığı artar daha sonrasında ise azalır. Kardit sıklığı ve şiddeti yaş azaldıkça artar, artrit ise büyük çocuk ve yetişkinlerde sıktır. Akut

romatizmal ateşin tek yumurta ikizlerinde birlikteliği diğer immün sistem hastalıklarına göre daha az olarak görülür⁴².

Duyarlı konakçıyı gösteren belirteçler oldukları kabul görmektedir, Monoklonal antikorların ve özgün lenfosit yüzey antijenlerinin Monoklonal antikorlarının (D8/I7 ve PG1/MNII gibi) etnik gruplardaki farklı ARA/RKH insidanslarının tanımlanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir⁵⁸. D8/17 B hücre alloantijen yüzdesi ABD’de yaşayan ARA’lilerde çok yüksek iken, Hindistan’da yaşayan ARA’lilerde bu oran yüksek düzeyde bulunmamıştır⁵⁸.

Streptokok antijenleri ile HLA antijenleri arasındaki ilişki, genetik duyarlanmayı desteklemektedir. Bazı çalışmalarda, ARA’te streptokok antijenine karşı immün hiperreaktivite olduğu da öne sürülmektedir fakat bunlarla ilgili bulgular tam olarak aydınlatılamamıştır. Sadece Dudding R. ve Ayoubin R.’nin yaptığı bir çalışmada; romatizmal kalp hastalığı olan kişilerde grup A streptokoklara karşı aşırı yanıt ile ilgili bulgular elde edilmiştir. Ayoubin R. ve arkadaşları HLA DR2 ile siyah ırk ve HLA DR4 ile beyaz ırk arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Brezilya’da DR7 ve DW53, Özbeklerde HLA-B17 ve HLA-B21 arasında ilişkiler gösterilmiştir. İmmün yanıtın modülasyonunda HLA’nın rolü önemlidir^{20,59}.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HLA DR3, DR7, B16, HLA A10, HLA B35, HLA A2, DR4 ile ARA arasında ilişki olduğu saptanmıştır⁴².

ARA’li hastaların streptokokkal antijenik uyarılara aşırı yanıt verdikleri ve hastalıktan sonraki ilk bir yıl içinde her faringeal streptokok enfeksiyonu ile atağın tekrarlama oranının yüksek olduğu (%50), bunun ataktan 4-5 yıl sonra %10’lu oranlara indiği ve zaman içinde daha da azaldığı saptanmıştır^{60,61}.

Her streptokokkal farenjit enfeksiyonu geçiren hastada ARA gelişmediğinden, konakçının hastalığa yatkınlığı veya duyarlılığını etkileyen faktörler araştırma konusu olmuştur.

2.1.6. Anormal İmmün Yanıt Teorisi

Doğal bağışıklık sisteminin harekete geçirilmesi, streptokokus pyogenes (AGBHS) antijenlerinin T ve B hücrelerine girmesine neden olan bir farens enfeksiyonuyla başlar. CD4 ve T hücreleri aktive edilir ve B hücreleri tarafından spesifik IgG ve IgM antikoru üretilir^{1,62}. Günümüzde kabul gören mekanizma budur. Doku hasarı, moleküler taklitçilikle başlatılan bir immün aracılı mekanizma ile oluşur^{1,63}. Enfeksiyöz ajan ve insan proteinleri arasındaki yapısal benzerlik, insan proteinlerine yönelik antikorların ve/veya T hücrelerinin çapraz aktivasyonuna yol açar^{1,62}. ARA da bu çapraz reaktif immün yanıt, antikor bağlanması ve T hücrelerinin birleşmesinden ötürü kardit; bağışıklık komplekslerinin oluşumuna bağlı geçici arterit; bazal ganglionlara antikorların bağlanması nedeniyle kore ve gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu nedeniyle deri bulguları dahil romatizmal ateşin klinik özellikleriyle sonuçlanır¹.

Anormal moleküler yanıtın hem hümoral hem de hücrel çapraz reaktif immün yanıtları uyararak kardit gelişiminde rol oynadığını gösteren bir dizi çalışma bulunmaktadır^{1,62,63,64}. M proteini ve N-asetil-beta-D-glukozamin (S. pyogenes'in karbonhidrat antijeni) bulunan alfa-sarmal protein yapıları miyozin ile epitoplari paylaşır ve bu antijenlere karşı antikorlar insan dokularına karşı çapraz reaksiyona girer⁶². Streptokokus pyogenes (AGBHS) ile enfekte olan hastaların tonsiller veya periferik kan lenfositlerinden üretilen monoklonal antikorlar, miyozin ile çapraz tepki gösterir^{62,65}. Miyozin ve N-asetil-beta-D-glukozamin izole monoklonal antikorlar, romatizmal ateşli hastalarda insan kapak endoteline karşı tepki verir⁶³. Bir Lewis rat modelinde yapılan çalışmada rekombinant streptokokkal M protein tip 6 immünizasyonu ile gelişen valvülite rastlandı⁶⁶.

İnsan kalbi intralezyonel T hücre klonları, miyozin ve kapakçık proteinleri de dahil olmak üzere kardiyak dokulara tepki verir⁶⁷. Otoreaktif T hücreleri, kalp kapakçıklarındaki granümatöz inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Vasküler hücre adezyon molekülü 1, kapak yüzeyinde hümoral ve hücrel bağışıklık arasındaki bağlantı olabilir⁶⁶. Vasküler hücre adezyon molekülü 1, çapraz reaktif antikorların bağlanması sonucunda kapakçık endotel yüzünden salınmaya başlar. Bu, CD4 + T hücrelerinin endotele yapışmasına ve ardından bu hücrelerin kapakçık içine sızdırılmasına yol açar. Hem CD4 + hem de CD8 + T hücreleri romatizmal ateşte kapakçıklara infiltre olmaktadır⁶⁸, ancak romatizmal kapaktaki CD4 + T hücre altkütmesi baskındır. Granümatöz Th1 reaksiyonu belirgindir ve romatizmal kapaklarda gama IFN varlığı bildirilmiştir⁶⁹. T-hücreleri, γ -IFN salımı ile ağırlıklı olarak TH1 yanıtını başlatır. Enflamasyon, T hücrelerin yenilenmesine izin veren bir neovaskülarizasyona

yol açar. T-hücrelerinin vimentin ve tropomyosin gibi diğer kardiyak proteinlere karşı tepki gösterdiği kapakçıkta epitop yayılımı olur ve bu endokard altındaki granümatöz lezyonların oluşumuna yol açar (Aschoff cisimleri)⁶⁸. Son çalışmalarda streptokok M proteini ile karşılaşmış Lewis ratlarının T hücre dizilerinin valvülite yol açtığı ve bunu spesifik M5 proteinlerinin indüklediği gösterilmiş⁷⁰. M proteinine özgü T hücreleri, Lewis sıçan modelinde oluşan romatizmal valvülitin önemli mediatörleri olabilir⁷¹. Çocuklarda rekürren streptokok enfeksiyonlarına bağlı tekrarlayan romatizmal ateş atakları, kapakçıklarda skar oluşumunun artmasına neden olur. Akut romatizmal ateş ve karditin ilk atağından sonra, kapakçıklarda skar ve neovaskülarizasyon oluşur bu da kalıcı hastalığa neden olur. N-asetil-beta-D-glukozamin'e karşı antikorlar yüksek seviyede kalmaya devam ederse, bu romatizmal karditin kötü prognozlu olmasına ve kapakçık değişimi olana kadar tam iyileşme sağlanamamasına neden olur⁷².

Sydenham koreli hastalardan elde edilen monoklonal antikorlar ve A grubu streptokoksik karbonhidrat epitopu N-asetil-beta-D-glukosaminin beyin antiijenleri olan lizogangliozid ve tubulini taklit etmesi gösterilene kadar streptokokal antikorların beyini nasıl etkilediği bilinmiyordu⁷³. İnsan koresinde oluşan monoklonal antikorlar, streptokok ve beyin arasındaki otoantikorların çapraz reaksiyonunu kuvvetle desteklemektedir^{73,74,75}.

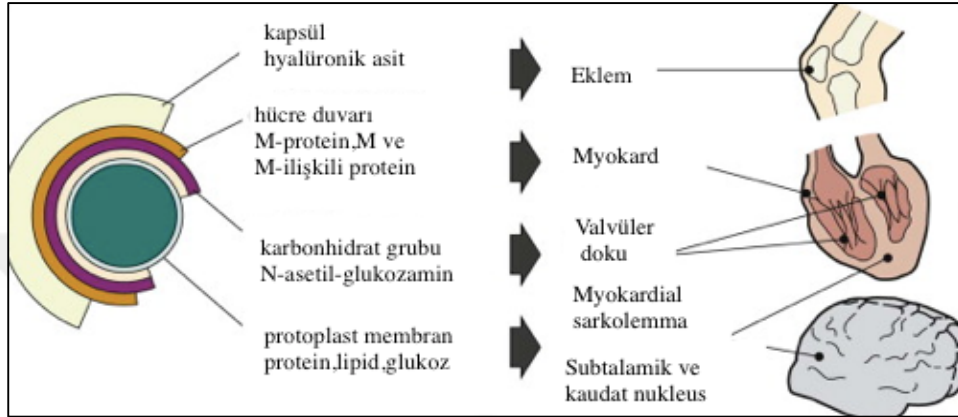
Sydenham koresi ve sekelleri hakkında yapılan yeni çalışmalarda streptokoklarla ilişkili pediatrik otoimmün nörolojik bozukluk (PANDAS) dikkat çekti. PANDAS ile ilgili ilk 50 vaka, Swedo ve arkadaşları tarafından, tikler veya obsesif kompulsif belirtiler ve genellikle parmakların küçük piyano çalar tarzda koreiform hareketler göstermesi şeklinde tanımlandı^{76,77}.

Özetle, sydenham koresi ve PANDAS'ta bulunan antinöral antikorlar anti-lisogangliozid, antitubulin, antidopamin D2 ve antidopamin D1 reseptör antikorlarını içerir. Kalsiyum kalmodulin protein kinazı II'nin (CaMKII) aktivasyonu ile salınan antikorlar tarafından saptanan SK-N-SH (katekolamin sekrete eden nöroblastoma hücre dizisi) insan nöronal hücre dizisi hem sydenham koresi hem PANDAS ta bulunan antikorları işaret etti^{75,78,79,80}.

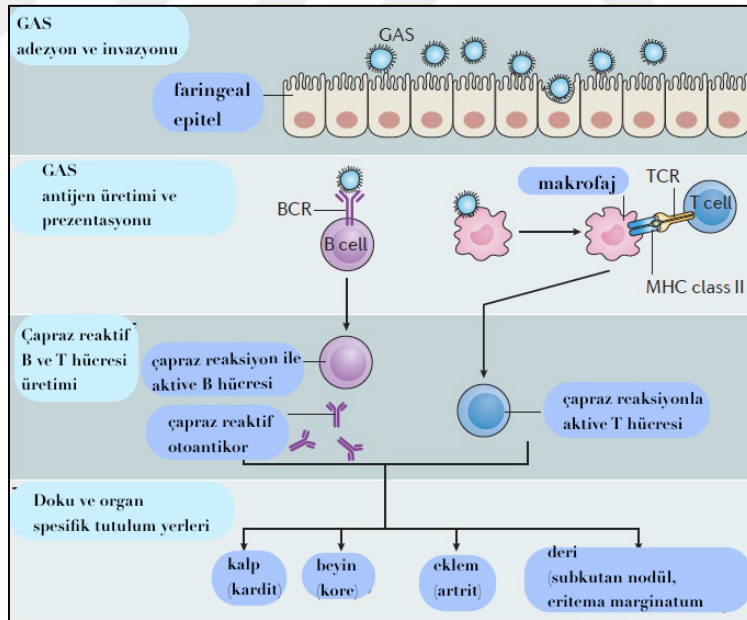
Ayrıca ARA patogenezinde çok sayıda inflamatuvar sitokin yer aldığı bilinmektedir. Bu sitokinlerden en fazla yer alanlar; interlökin 1a , interlökin 1b, interlökin 6, interlökin 8 ve tümör nekroz faktördür. ARA lı hastalarda tedaviden önce bu sitokin düzeylerinin yüksek

olduğu, tedaviden sonra normal düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Karditli hastalarda interlökin 8 düzeyleri diğer sitokinlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁸¹.

Mısır’da yapılan bir çalışmada da IL4 ve IL10 gen polimorfizminin ARA’daki mitral kapakçık hasarı ile direkt ilişkili olmadığı fakat rol oynayabileceği gösterilmiştir⁸².



Resim 1. Streptokokal çapraz reaksiyonlar (Textbook of Pediatric Rheumatology)



Resim 2. Streptokokal çapraz reaksiyonlar-2 (Carapedis ve ark.)

GAS: A grubu B hemolitik streptokok, BCR: B hücre reseptörü, TCR: T hücre reseptörü

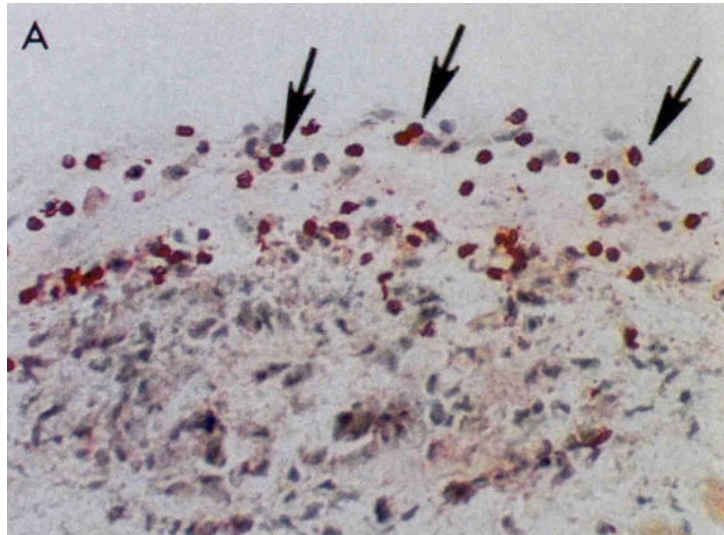
MHC: Major histocompatibilite kompleks

2.1.7. Patoloji

ARA patolojik olarak küçük kan damarları ve çevresindeki konnektif dokuda tutulum yapar. Erken dönemde eksudatif, dejeneratif ve inflamatuvar lezyonlar ortaya çıkar, kollajen liflerde kopma ve ödem oluşur. Bu erken dönem değişiklikleri geçici bulgulardır ve iyileşme döneminde tamamen kaybolurlar, ayrıca antiinflamatuvar tedaviye iyi yanıt verirler. Erken dönem değişiklikler 2-3 haftada kaybolur⁴⁴. Yapılan son çalışmalarda CD4+ lenfositlerinin inflamatuvar cevaba bağlı oluşan infiltrasyonlarda dominant hücre fenotipi olduğu gösterilmiştir²².

Geç dönemde proliferatif lezyonlar gelişir ve bu dönemin karakteristik lezyonu Aschoff cisimcikleridir. Antiinflamatuvar tedaviye cevap vermeyen bu proliferatif lezyonlar aylar, hatta yıllarca sürebilir. Aschoff cisimcikleri çevrelerinde yer anitschkow hücreleri olarak tanımlanan bazofilik sitoplazmalı, veziküler nukleuslu büyük histiyosit içeren kronik mononükleer inflamatuvar infiltrasyon ve ortasında fibrinöz nekrozdan oluşur⁴⁵.

Aschoff cisimcikleri kalbin konnektif dokusunun her yerinde bulunabilir fakat ARA'nın diğer tutulum bölgeleri olan eklemlerde ve beyinde bulunmaz. Subakut veya kronik myokarditin iyileşme sürecinde karşımıza çıkar²⁰.



Resim 3. Aschoff cisimcikleri

Kardiyak tutulumunda kalbin herhangi bir tabakası etkilenebilir. Akut kardit sırasında inflamatuvar lezyon en çok endokard ve miyokard tabakası ile sınırlı olsa da ağır miyokarditlerde perikard tutulumu da olabilir²².

Kapak lezyonları endokard tutulumu ile oluşur. En sık mitral ve aort kapağı, nadiren de triküspit ve pulmoner kapak tutulur. Aktif fazda kapakçıklar ödemli ve makrofaj fibroblastlar ile infiltredir. Bu inflamatuvar süreç, fibrozis ile iyileşir ve kapakçıkları, korda tendineaları ve anulusu daraltır. Hasar en fazla kapakların kapanma bölgelerinde meydana gelir. Kapaklarda oluşan hasar inflamasyonun şiddetiyle koreledir⁸³.

Akut romatizmal karditteki histolojik bulgular hastalığa özgün değildir. Histolojik değişim ile klinik bulguların ciddiyeti arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. Erken dönemde kardiyak dilatasyon gelişmişse, histolojik değişim minimal olmasına rağmen bu durum akut kardite bağlı belirgin kardiyak fonksiyon bozukluğu veya ölümlerle sonuçlanabilir²². Şiddetli kardit olgularında pnömoni ve plörezi de oluşumu da görülebilir²².

Eklem tutulumu patolojik açıdan; sinoviyada hiperemi, ödem, eklem sıvısında artma ile karakterize eksüdatif lezyonlardan ibarettir. Kalıcı hasar olmaksızın tamamen iyileşir. Aschoff nodüllerine benzerlik gösteren subkutan nodüller; ortasında fibrinoid nekroz alanı, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve histiyositlerden oluşan yapılardır. Hızlı ve sekelsiz iyileşme gösterirler^{84,85}.

Sinir sistemi tutulumunda ise korteks, serebellum ve bazal ganglionlarda arterit, hücresel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon ve peteşiyal kanamalar da sekelsiz iyileşme gösterir^{84,85}.

2.1.8. Klinik Bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri

Akut romatizmal ateş tanısı için kesin klinik ve laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Akut romatizmal ateşin klinik bulguları Grup A β -Hemolitik Streptokoklara bağlı olarak geçirilen tonsillit ya da farenjit enfeksiyonunu takiben 1 ila 5 hafta süren bir latent dönem sonrasında ortaya çıkar. Bu latent dönem korede üç ay kadar sürebilir^{22,85,86}.

ARA kriterleri ilk kez 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından tanımlanmıştır^{88,89}. Bu kriterler en son 1992'de Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından revize edilmiş ve güncellenmiş Jones kriterleri ortaya çıkmıştır. Bu hastalığın gelişmekte olan ülkelerdeki sıklığı nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından güncellenmiş Jones kriterleri 2003 yılında yeniden yorumlanmıştır⁸⁶. Bu kriterlerin güncellenmesindeki amaç; ilk ARA atağının tanısında klinisyenlere yardımcı olmak ve yanlış tanı olasılığını azaltmaya çalışmaktır. Bu kriterler kronik RKH'nın kesin tanısını ortaya koyma veya hastalığın ağır seyrini önleme amacı taşımaz⁸⁶.

Revize Edilmiş Jones Kriterleri (2015)⁵

A. Tüm hastalarda geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı (kore dışında)	
Tanı: ilk atak ARA	İki majör veya bir majör, iki minor bulgu
Tanı: tekrarlayan atak ARA	İki majör veya bir major, iki minör veya üç minör
B. Majör bulgular	
Düşük riskli topluluklar ^a	Orta ve yüksek riskli topluluklar
Kardit (Klinik ve/veya subklinik ^b)	Kardit (Klinik ve/veya subklinik ^b)
Artrit (Sadece poliartrit)	Artrit (Monoartrit veya poliartrit veya poliartralji ^c)
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Deri altı nodülleri	Deri altı nodülleri
C. Minör bulgular	
Düşük riskli topluluklar ^a	Yüksek riskli topluluklar
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
EÇH ≥ 60 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL ^d	EÇH ≥ 30 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dL ^d
EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)	EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)

ARA: akut romatizmal ateş; CRP: c-reaktif protein; EÇH: eritrosit çökme hızı

^aDüşük riskli topluluklarda okul çağı çocuklarında ARA sıklığı yılda $\leq 2/100\ 000$ veya tüm yaşlarda romatizmal kalp hastalığı $\leq 1/1\ 000$.

^bSubklinik kardit patolojik ekokardiyografik valvulittir.

^cPoliartralji yüksek risklielerde diğer nedenler dışlanırsa major bulgu kabul edilir. Eritema marginatum ve deri altı nodülleri eskisi gibi nadiren tek başına majör bulgu kabul edilir. Eklem bulguları aynı hastada ya majör ya da minör bulgu kabul edilir.

^dCRP laboratuvarın üst sınırının üstünde olmalıdır, en yüksek çıkan EÇH değeri kullanılır.

2.1.9. Majör Kriterler

A. Kardit

Kardit ve kronik romatizmal kalp hastalığı, akut romatizmal ateşin en ciddi bulgularıdır ve morbidite ve mortalite ile ilgili en önemli klinik bulgularıdır. Romatizmal kardit pankardit ve myokard, perikard ve endokardın aktif inflamasyonu ile karakterizedir⁹⁰. ARA da kardit görülme sıklığının %50-70 olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir^{91,93}.

Son 20 yılda birçok çalışmada ARA tanısında EKO nun yerine değinilmiştir. Yapılan 25 çalışmada, klasik oskültasyon bulguları bulunmamasına rağmen, ARA hastalarında ekokardiyografik dopplerde mitral veya aort kapak yetmezliği bulguları bildirilmiştir. Bu çalışmalar çeşitli coğrafi yerler ve nüfus özelliklerini içermektedir. Utah'daki ARA salgını raporları, gelişmiş bir dünya popülasyonunda doppler ekokardiyografinin ARA karditi tanısında geçerliliğini gösteren ilk çalışmalar arasındadır^{92,93}. Yapılan çoğu çalışmada, ARA'dan şüphelenilen hastalarda kardit varlığının teyit edilmesi için tanı kriterlerinin bir parçası olarak ekokardiyografik doppler sonuçlarının kullanılmasını desteklemektedir⁹³.

Akut romatizmal ateş sırasında kardiyak tutulum şiddeti fulminan, potansiyel olarak ölümcül eksudatif pankarditten hafif, geçici kalp tutulumuna kadar değişir.90 Kardit belirtileri genellikle artrit bulgularını takip eden 1-2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Diğer ARA bulguları gibi kardit bulguları da oldukça değişkendir. Hastalığın klinik bulgularından bağımsız olarak elektrokardiyografi ve EKO, ARA hastalarının tetkikleri içerisinde yer almalıdır. Bu tetkiklerde kardiyak tutulum gösterilemese dahi hastalar ilk 2-3 hafta kardit gelişimi riskinden dolayı izlenmelidir. Endokardit (valvülit), romatizmal karditte evrensel bir bulgudur; buna karşın, perikardit veya miyokardit varlığı değişkendir. Endokardit bulgusu olmayan miyokardit veya perikardit nadiren romatizmal kalp hastalığına bağlıdır. Çoğu vakada izole mitral kapak hastalığı veya kombine aortik ve mitral kapak hastalığı bulunur. İzole aortik veya sağ taraf kapak tutulumu nadirdir. Ciddi ve uzun süreli kalp hastalığı, tek bir atak veya akut romatizmal ateşin tekrarlayan atakların bir sonucu olarak tamamen ilişkilidir. Kapak yetmezliği akut romatizmal ateşin hem akut hem de iyileşme evresinin karakteristik halidir; oysa kapak stenozu genellikle akut hastalıktan birkaç yıl sonra hatta on yıllar sonra ortaya çıkar. Gelişmekte olan ülkelerde ARA ve buna bağlı gelişen aort ve mitral stenozu daha küçük yaştaki çocuklarda ortaya çıkar⁸⁴.

Endokard, miyokard ve perikard farklı derecelerde tutulabilir ve içeriden dışarıya doğru bir tutulum söz konusudur. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulumu olmaz⁹⁴. Hemen her zaman ARA'teki kalp tutulumuna kalp kapakçığı iltihabının varlığını gösteren üfürüm eşlik eder⁹⁵. En sık tutulan yapı mitral kapaktır. En iyi sol yana yatar pozisyonda duyulabilen, apekten sol koltuk altına doğru yayılan, sistolün tamamının dolduran (pansistolik) tipik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olmasına bağlı olarak rölatif daralan mitral kapak ağzı nedeniyle mid-geç diyastolik "Carey Coombs üfürümü" ile saptanabilir. Uzun dönemde fibrozis nedeniyle gelişen en sık kapak darlığı mitral darlığıdır^{85,86}. İkinci sıklıkta tutulan kapak aort kapağıdır ve aort kapak yetersizliği romatizmal karditli hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Çoğunlukla mitral kapak tutulumuyla beraberdir. İkinci kalp sesiyle başlayan, aort odağından sternumun sol yanına yayılan erken diyastolik dekresendo tarzında yetersizlik üfürümü duyulur. Aort kapak yetersizliği akımının etkisiyle mitral kapak ön yaprakçık açılımının kısıtlanmasına bağlı olarak geç diyastolik üfürüm (Austin Flint üfürümü) de duyulabilir⁸⁵.

Perikard tutulumu ile göğüs ağrısı, derinden gelen kalp sesleri, sürtünme sesi veya frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü saptanabilir. Genel olarak perikardial tutulum sekel bırakması, konstriktif perikardit ve tamponada yol açması beklenmez, ancak nadir de olsa tamponad gelişen olgular bildirilmiştir⁹⁶.

Uyku esnasında ve ateşle ilişkisiz sinüs taşikardisi miyokarditi gösterir erken ve önemli bir bulgudur⁹⁷. Bunun haricinde kardiyomegali, kalp yetersizliği, ritim ve ileti bozuklukları görülebilir^{57,98}. Orta ila şiddetli romatizmal kardit, hepatomegali, periferik ve pulmoner ödem ile kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon, azalmış ventriküler kontraktile ve aortik veya mitral yetersizlik bulunur⁹⁰.

Miyokardit ileti sistemini de etkileyebilir ve atriyoventriküler bloklar veya ventriküler disritmiler görülebilir. En sık 1. derece atriyoventriküler blok görülür ve bu bulgu klinik olarak kardit saptanmayan olgularda minör kriter olarak kabul edilir. 2. ve 3. derece AV bloklar da nadir olarak bildirilmiştir^{99,100}.

Klinik olarak kardiyak bulgulara yol açmadan ekokardiyogramda saptanan patolojik kapak tutulumuna, subklinik kardit veya sessiz kardit denir. Subklinik kardit ile ilgili çalışmaların yapıldığı bir meta-analizde, ARA'lı hastaların %0-53'ünde (ortalama %16,8)

subklinik karditin bulunduğu bildirildi^{5,100}. Önce Avustralya ile Yeni Zelanda Kalp Birliği'nin ARA tanı ölçütlerinde ve en son 2015 yılında yeniden düzenlenen Jones ölçütlerinde subklinik kardit hem düşük hem de orta ve yüksek riskli topluluklarda majör bulgu olarak kabul edilmiştir^{102,103}.

Revize Edilmiş Jones Kriterleri Kardit (2015)⁵

B. Majör bulgular	
Düşük riskli topluluklar ^a	Orta ve yüksek riskli topluluklar
Kardit (Klinik ve/veya subklinik ^b)	Kardit (Klinik ve/veya subklinik ^b)
Artrit (Sadece poliartrit)	Artrit (Monoartrit veya poliartrit veya poliartralji ^c)
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Deri altı nodülleri	Deri altı nodülleri

Çocuklarda kazanılmış mitral yetersizliğin en önemli sebebi ARA olmasına rağmen; viral, mikoplazmal ve riketsiyal enfeksiyonlarla ilişkili veya Kawasaki hastalığına bağlı mitral yetersizlikli kardit gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, sadece EKO bulguları ile ARA tanısı koymak yeterli olmayıp hastanın fizik muayene ve diğer laboratuvar bulguları ile de tanının desteklenmesi gerekmektedir⁹⁴.

B. Artrit

Artrit, akut romatizmal ateşli hastaların yaklaşık %75'inde görülür ve genellikle diz, ayak bilekleri, bilekler ve dirsekler olmak üzere büyük eklemlerde görülür. Omurganın, ellerin ve ayaklardaki küçük eklemlerin veya kalça eklemlerinin tutulumu nadirdir. Romatizmal eklemler genellikle sıcak, kırmızı, şişmiş ve narindir. Yatak örtülerinin bile sürtünmesi rahatsızlık verici olabilir⁹⁰. Artrit büyük çocuklarda daha sık görülür ve beş yaş altında daha az görülür.¹⁰⁴ Tipik olarak birden fazla eklem tutulumu mevcuttur, tutulum simetrik değildir ve artrit gezici karakterdedir. Ancak %3,5 ila %17 oranında tek eklem tutulumu ile ortaya çıkan ARA vakaları da bildirilmiştir¹⁰⁵. Artritin en çarpıcı özelliği aspirin tedavisine dramatik cevap alınmasıdır. Uygun dozda verilen aspirine yanıt alınmıyorsa ve artrit dışında diğer majör bulgular yoksa, tanının tekrar gözden geçirilmesi gerekir¹⁰⁶. Akut romatizmal ateşte görülen

gezici artrit tedavi edilmese bile genellikle birkaç gün ya da birkaç haftada (en geç 4 haftada) hasar bırakmadan kendiliğinden iyileşir⁵. Romatizmal artrit tipik olarak deforme değildir. Bu hastalarda septik artrit ayırıcı tanı olarak değerlendirilmesi özellikle de küçük yaştaki çocuklarda gereklidir¹. Akut romatizmal ateşte görülen sinoviyal sıvı genellikle nötrofiller baskın olan 10,000-100,000 beyaz kan hücresi/mm³ içerir, protein seviyesi yaklaşık 4 g/dL, normal bir glikoz seviyesi ve iyi bir müsin pıhtısı oluşturur. Sıklıkla artrit, akut romatizmal ateşin en erken tezahürüdür ve geçici olarak antistreptokokkal antikor titreleri ile ilişkili olabilir⁹⁰.

Son Jones kriterlerinde düşük riskli topluluklarda yine sadece gezici poliartrit majör bulgu olarak kabul edilirken, ülkemizin de içinde bulunduğu orta ve yüksek riskli topluluklarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit ya da poliartralji majör bulgu olarak kabul edilmiştir¹⁰⁰. Poliartralji çoğu romatolojik hastalıklarda görülen ve spesifik olmayan bir bulgudur. Poliartralji Jones kriterlerine göre 1956 yılına kadar ARA hastalığının majör bulgusu olarak kabul edilmekte idi. Ancak Jones kriterlerinde yapılan değişiklikler ile düşük riskli topluluklarda yanlış tanıya neden olduğu gerekçesi ile majör bulgulardan çıkarılmış ve minör bulgulara dahil edilmiştir. 2015 yılında güncellenen Jones kriterlerinde düşük riskli toplumlarda yine minör bulgu olarak kalmış, orta ve yüksek riskli toplumlarda kriterlerin duyarlılığını artırmak amacı ile majör bulgu olarak kabul edilmiştir. Bu gruptaki hastalarda geçirilmiş Grup A β -Hemolitik Streptokok enfeksiyonu ile ilgili bulgular mutlaka aranmalıdır. Ancak Grup A β -Hemolitik Streptokok enfeksiyonu geçirenlerin hepsinde ARA gelişmeyeceği, boğaz kültüründeki üremenin taşıyıcılık olabileceği, streptokok enfeksiyonundan sonra 2 ila 4 haftada en yüksek değerine ulaşan antistreptolizin O (ASO) düzeyinin 3-6 ay, hatta 1 yıl süre ile yüksek kalabileceği unutulmamalıdır. Tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda tek başına ASO yüksekliğinin anlamı yoktur. ARA düşünülen hastalardada (kore bulgusu olanlar dışında) ASO titresi düşük gelmiş ise 1-2 hafta sonra tekrar edilmelidir. Yüksek ya da yükseliyor olması tanıyı destekler⁵. Günümüzde steroid dışı antiinflamatuvar ilaçların kullanımı artrit seyrini bozmakta, klinik tabloyu değiştirmekte ve tanıyı zorlaştırmaktadır. Akut romatizmal ateşten şüphelenilen hastalarda steroid dışı antiinflamatuvar ilaçların kullanımını sorgulamak, öykü ve bulguları buna göre değerlendirmek gerekmektedir. Artrit seyrinde ağrı kesici olarak steroid dışı antiinflamatuvar ilaçların kullanımı klinik ve laboratuvar bulgularını etkileyebilir. ARA’te gelişen artrit ilaç kullanmaksızın 4 haftada kendiliğinden iyileşecekken araya giren yetersiz süre ve dozlarda steroid dışı antiinflamatuvar ilaçların kullanımı artrit seyrinin uzamasına ve dalgalı bir seyir

göstermesine neden olabilir. ARA'ten şüphelenilen hastalarda tanı koyuluncaya kadar parasetamol gibi ilaçların ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak kullanılması önerilir.

Eklem bulgularının majör bulgu olarak kullanıldığı hastalarda artralji minör bulgu olarak kullanılmaz.

Poststreptokoksik reaktif artrit streptokokal enfeksiyonlardan sonra gelişen, sessiz dönemi kısa süren (7-10 gün), küçük eklemleri tutan, uzun süren (ortalama 2-8 ay) ve salisilat tedavisine cevap vermeyen artrittir. Bazı hastalarda klinik tablo ARA'ya dönüşebilir. Amerikan Kalp Birliği 2012 yılında poststreptokoksik reaktif artrit düşünülen hastaların kardit açısından dikkatli izleminde, kalp tutulumu olmayan hastalarda 1 yıl streptokoklara karşı ikincil profilaksi ve 1 yılın sonunda kalp tutulumu olmamış ise profilaksinin kesilebileceği; kalp hastalığı gelişenlerde ise profilaksinin devam edilmesi uygun görülmüştür^{107,108}.

Türkiye ARA bakımından orta ve yüksek riskli bir topluluk olduğu için poststreptokoksik reaktif artrit düşünülen hastalarda beş yıl profilaksi yapılması, bu sürenin sonunda kalp tutulumu olmayanlarda profilaksinin kesilmesi, kalp tutulumu olanlarda profilaksiye devam edilmesi gerekmektedir⁵.

Poliartrit ayırıcı tanısında septik artrit, viral artrit, mikobakteriyel ve fungal artritler, romatoid artrit, still hastalığı, postenfeksiyöz reaktif artrit, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, ailevi akdeniz ateşi, gut ve psödogut bulunmaktadır.

C. Kore

Kore, gövde veya ekstremitelerin amaçsız, istem dışı, stereotipik olmayan hareketi ile karakterizedir. Sıklıkla kas güçsüzlüğü ve duygusal değişkenlik ile ilişkilidir⁹³. Sydenham koresi akut romatizmal ateşli hastaların yaklaşık %10-15'inde görülür ve genellikle izole, sıklıkla ince, nörolojik bir davranış bozukluğu olarak ortaya çıkar⁹⁰. Poliartit ve karditten çok daha seyrekdir. Son Jones ölçütlerinde kore ile ilgili değişiklik yapılmamıştır⁹³. Kore kızlarda ve ergenlik döneminde daha sık görülür. Sessiz dönemi uzundur (1-6 ay, ortalama 4 ay)⁵. Bazal ganglionların, özellikle de kaudat çekirdeğin enflamasyonu nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır⁸⁵. Stresle daha da kötüleşen ve uykuyla kaybolan duygusal labilite, uyumsuzluk,

zayıf okul performansı, kontrol edilemeyen hareketler ve yüz hareketleri ile karakteristiktir. Kore çoğunlukla tek taraflıdır.

Körede hücre sel dejenerasyonlu serebral arterit gelişir. Histolojik incelemede endotelial şişme, perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu, arterit ve peteşiyal kanama bulunur¹⁰⁹. Bu değişiklikler bazal gangliyon fonksiyon bozukluğuna neden olur. Putamenin tutulumu kaudat nukleus tutulumu ve kortikal disfonksiyonda motor işaretlerin ve davranış değişikliklerinin ortaya çıkmasına neden olur¹¹⁰.

Kore özelliklerini ortaya çıkarmak için klinik manevralar şunları içerir:

1. Süt sağı tarzda hareketlerin olması (muayene eden kişinin parmaklarını sıkıştırırken ellerin kaslarının düzensiz kasılmaları)
2. Ellerini ileriye doğru uzattığında parmakları hiperekstense olarak “kaşık belirtisi” olur.
3. Dilde solucanvari hareketler
4. İnce motor hareketlerini değerlendirmek için el yazısının incelenmesi

Teşhis, Grup A β -Hemolitik Streptokok antikorlarının destekleyici kanıtı olan klinik bulgulara dayanmaktadır. Bununla birlikte, streptokok enfeksiyonuna neden olan uzun bir latent dönemi olan hastalarda, antikor seviyeleri normale dönmüş olabilir. Akut hastalık sıkıntı verici olmasına rağmen kore nadiren nörolojik sekellere yol açar¹⁰⁰.

Sydenham koresi, kendi kendini sınırlandıran bir hastalıktır, klinik bulgular genellikle 2–3 haftada kendiliğinden düzelir. Fakat ağır olgularda belirtiler birkaç ay, nadiren de 1-2 yıla kadar uzayabilir. Düzelen bulguların tekrarlaması nadiren görülebilir^{10,82,86,94}.

Latent periyodun uzun olması, ASO, Sedim ve CRP yüksekliği gibi aktivasyon bulgularının görülmemesine neden olabilir, bu durumda kore tek başına tanı koyduran bir majör bulgu olarak saptanabilir⁹⁴.

Kore görülen hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında kardit geliştiği gözlenmiştir. Bunun nedeninin kore ile birlikte sessiz kardit olgularının fazla görülmesidir^{10,93,111,112,113}. Koreli hastaların birçoğunda klinik olarak saptanmayan fakat ekokardiyografi ile saptanan subklinik kardit saptanır^{114,115}. Bu nedenle kore olan hastaların kardiyak açıdan takip edilmesi önemlidir. Dikkat çekici bir diğer nokta da kore geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluğun daha sık gözlenmesidir^{116,117}.

Korenin ayırıcı tanısında atipik nöbetler, serebrovasküler olaylar, kollajen vasküler hastalıklar, ilaç zehirlenmeleri, ailesel kore, hormon ilişkili kore, Wilson hastalığı bulunmaktadır.

D. Eritema Marginatum

Eritema marginatum nadir olarak (akut romatizmal ateşin%3'ünden daha az) görülür fakat akut romatizmal ateşin karakteristik döküntüsüdür. Kaşınıtısı olmayan, solgun, merkezleri olan eritemli, serpiginoz, maküler lezyonlardan oluşur. Çoğunlukla gövde ve ekstremitelerde görülür, yüzde görülmez ve cildin ısınmasıyla belirginleşir⁹⁰. Döküntüler yaklaşık 2-2,5 cm boyutlarındadır. Isı ve basınç ile yeni lezyonlar belirebilir. Eritem, artrit gibi gezicidir, hastalığın erken dönemlerinde kısa süreli görülür ve karditli hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır^{88,94}.



Resim 4. Eritema Marginatum⁹⁰

Eritema marginatum ayırıcı tanısında, henoch schönlein purpurası, püstüler psöriazis, kawasaki hastalığı, eritema nodozum, eritema multiforme, pyoderma gangrenozum, dermatomyozit, Behçet hastalığı bulunmaktadır.

E. Subkutan Nodiller

Deri altı nodüller nadir olarak (akut romatizmal ateşli hastaların $\leq 1\%$ 'i) görülür ve kemik çıkıntılarının yakınındaki tendonların ekstansör yüzeyleri boyunca yaklaşık 1 cm çapında nodüller bulunur⁹⁰. Sert, ağrısız, hareketli ve serbest nodüllerdir. Nodüllerin üzerinde renk değişimi olmaz ve ilk değerlendirmede birkaç adet nodül görülebilir. Akut romatizmal ateş için patognomonik değildir, çünkü bazı romatolojik hastalıklarda da bulunabilir. Histolojik görünümüleri Ashoff nodülleri ile benzerlik gösterir^{88,94}. Bu nodüllerin varlığı ile önemli romatizmal kalp hastalığı arasında bir korelasyon vardır⁹⁰. Birkaç gün ile 1-2 hafta arasında kaybolur¹⁰⁶.



Resim 5. Subkutan Nodüller.(Netter Anatomi Atlası)

2.1.10. Minör Kriterler

A. Artralji

Eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmadan sadece ağrı hissedilmesidir. Son Jones ölçütlerine göre düşük riskli toplumlarda poliartralji, bizim ülkemizin de içinde bulunduğu orta ve yüksek riskli topluluklarda monoartralji minör bulgu olarak kabul edilir. Ancak eklem bulguları tanıda kullanıldığında ayırıcı tanı yapılarak diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Artrit majör bulgu olarak kullanılan hastalarda artralji minör bulgu olarak kullanılmaz⁵.

B. Ateş

Bir önceki Jones kriterlerinde 39°C ve üzeri ateş minör bulgu olarak kabul edilirken, son yayınlanan Jones kriterlerinde düşük riskli toplumlarda ateşin 38,5°C ve üzerinde, orta ve yüksek riskli toplumlarda 38°C ve üzerinde saptanması minör bulgu olarak kabul edilir. Ülkemizde ateşin 38 °C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kullanılmalıdır. Hastalığın başlangıcında saptanan ateş birkaç gün içinde azalır⁵.

C. PR Uzunluğu

Akut romatizmal ateşli hastalarda EKG’de PR mesafesinde uzama sık görülür. Son yayınlanan Jones kriterlerinde yaşa göre PR mesafesinin uzun olması minör bulgu olarak önerilmiştir. PR uzaması hastalığa özgün bir bulgu değildir. Nadir hastada PR mesafesinin uzun olarak kalması akut dönemden sonra da devam edebilir. Karditi olan hastalarda PR mesafesinde uzama minör bulgu olarak kabul edilemez⁵.

D. Akut Enfeksiyonu Gösteren Laboratuvar Bulguları

Eritrosit çökme hızı (sedim) ve C-reaktif protein (CRP) kullanılır. Düşük riskli toplumlarda sedimin 60 mm/sa’ın üzerinde bulunması, orta ve yüksek riskli toplumlarda 30 mm/sa’ın üzerinde bulunması minör bulgu olarak kullanılır. Hem düşük riskli hem de yüksek

riskli toplumlarda CRP'nin 3 mg/dL üzerinde ya da çalışıldığı laboratuvarın üst sınırının üzerinde bulunması minör bulgu olarak kullanılır⁵.

Sedim steroid ve salisat tedavisi ile düşer. Hiç tedavi almayan olgularda 6-12 haftada normale döner, yeterli tedavi alan olgularda ise 2-4 haftada normale döner. Anemi, eritrositlerdeki rulo formasyonu, kalp yetersizliği ve kan proteinlerindeki değişiklikler sedimi artırır^{85,118}.

CRP inflamasyonun hassas bir belirteçidir. Tanı için spesipif değildir, tedaviye hızlı yanıt verir. Genellikle 2-3 hafta içinde normale döner. Anemiden etkilenmez. Özellikle tedavi kesildikten sonra romatizmal olayın hala aktif olup olmadığını gösteren CRP romatizmal olayın rebound açısından izlenmesinde faydalıdır^{119,120,121}.

2.1.11. Bakteriyolojik ve Serolojik Testler

A. Boğaz Kültürü

Streptokok enfeksiyonunu kanıtlamada altın standarttır. Grup A β -Hemolitik Streptokoklar ARA hastalarının yalnızca 1/3'ünde üretilebilir çünkü hastalığın uzun latent döneminden dolayı, mikroorganizma kaybolur^{85,122}.

B. Antistreptokokkal Antikorlar

Antistreptokokkal antikorlar arasında ilk bulunan ASO; en sık kullanılan ve standardize edilen testtir. Benzer sonuçlar antistreptokinaz ve antihyaluronidaz testlerine üstün olduğu çalışmalarda bildirilen anti-DNAz B testi ile de elde edilmiştir. Streptokok antijenlerinin aglütinasyon testi olan Streptozim testi de streptokok varlığını göstermek için kullanılmıştır^{83,120,121}. ARA'li olgularda ASO %80–85 yüksek bulunur. ARA'li hastalarda bu üç antikordan en az birinin yüksek bulunma oranı ise %95–100'dür⁸⁵. Streptolizin O'ya karşı gelişen antikor titreleri, streptokok enfeksiyonundan 1 hafta sonra yükselmeye başlar, 3–5 hafta sonrasında doruk noktasına ulaşır, 2 yıla kadar yüksek olarak kalabilir. Bu nedenle ASO ARA olmayan sağlıklı çocuklarda da yüksek bulunabilmektedir¹²³. Bu testler ARA için tanısal değildir, kriterlere göre streptokokun geçirilmiş olduğunu kanıtlamak gerekmektedir⁸³.

2.1.12. Diğer Tetkikler

Telekardiyografi, kalbin büyüklüğünün tespit edilmesinde yararlı bir tetkiktir. EKG ise inflamatuvar olayın ileti sistemi üzerindeki etkilerini gösterir^{22,40,122}.

A. Ekokardiyografik Bulgular

ARA'nın EKO bulgularında patolojik mitral yetmezlik son 2 görüntülemelerde olması, jet akım uzunluğu >2cm en az bir görüntülemelerde olması, pansistolik jet akım en az 1 kere, tepe hızının >3 m/s olması olarak belirlenmiştir, patolojik aort yetmezliği ise son 2 görüntülemelerde olması, jet akım uzunluğu >1 cm en az 1 görüntülemelerde olması, pandiastolik jet akım en az 1 kere, tepe hızının >3 m/s olması olarak belirlenmiştir⁹³. Bu bilgiler subklinik karditteki hafif kapak yetersizliği ile sağlıklı bireylerdeki fizyolojik kapak yetersizliğini birbirinden ayırt etmek için Dünya Kalp Federasyonu'nun 2012 yılında yayınladığı ve romatizmal kalp hastalığına bağlı kapak tutulumunu saptamada kullanılan kılavuz ile benzerlik göstermektedir⁵.

Akut mitral kapak değişiklikleri: Anüler dilatasyon, kordal uzama, ağır mitral yetersizlik ile yaprakçıkların çarpması sonucu olan korda rüptürü, anterior (veya daha az posterior) kapakçık uç prolapsusu, kapakçıklarda nodülarite.

Kronik mitral kapak değişikliği: Akut karditte görülmez. Kapakçık kalınlaşması, kordal kalınlaşma ve füzyon, kısıtlı kapakçık hareketi, kalsifikasyon.

Akut veya kronik karditte aort kapak değişiklikleri: Düzensiz veya fokal kapakçık kalınlaşması, kısıtlı kapakçık hareketi, kapakçık prolapsusu⁹³.

2.2. Tedavi

Akut romatizmal ateşin spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavinin amacı; streptokok enfeksiyonunu tedavi etmek, klinik bulguları düzeltmek ve kalp hasarını azaltmaktır. Tedavi; antimikrobiyal tedavi, antienflamatuvar tedavi, destekleyici tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere dört bölüme ayrılır. Profilaksi tedavisinin düzenli olarak kullanılmasının gerekliliği hakkında hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi, başlangıç tedavi planlanmasında önemlidir. Ayrıca kalp tutulumu olan hastalara ve ailelerine enfektif endokardit profilaksisinin önemi de anlatılmalıdır⁸³.

Tedavinin dört ana hedefi şöyledir:

- Akut hastalık belirtilerinin semptomatik olarak hafifletilmesi (örneğin artrit)
- Grup A β -Hemolitik Streptokokların yok edilmesi,
- Kalp hastalığının ilerlemesini önlemek için gelecekteki Grup A β -Hemolitik Streptokokların enfeksiyonuna karşı profilaksi
- Hasta ve hasta bakıcıları için eğitim sağlanması

2.2.1. Grup A β -Hemolitik Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi

Birincil ve ikincil koruma amacı ile antibiyotik tedavisi uygulanır. Birincil korumada amaç; streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunun tedavisi ve devam etmekte olan streptokokların yok edilmesidir. Bu nedenle boğaz kültürü alındıktan hemen sonra tedavi başlanmalıdır. Prokain penisilin 10 gün im ya da oral penisilin de tedavide kullanılmaktadır fakat Benzatin penisilin ile tek enjeksiyonluk profilaksi en etkili korumayı sağlar. Çünkü ağızdan uygulamaların etkinliği düşük ve hasta uyumu da kötü olabilmektedir. Benzatin penisilin enjeksiyonları sonrasında görülebilen alerjik reaksiyonlar %3 ve anafilaktik reaksiyonlar %0,2 oranında görülür ve bu reaksiyonlar profilaksi süresi ile ilişkili değildir^{83,124}.

Penisilin dirençli Grup A β -Hemolitik Streptokok bildirilmediği için birincil ve/veya ikincil koruma sonrası boğaz kültürü kontrolü almak gerekmez. ARA atağı süresince antibiyotik kullanılmasının kardiyak tutulumuna etkisi olmamaktadır. Ayrıca tonsillektominin ARA sıklığını azalttığı bildirilmemiştir. Özellikle ARA'nın sık olarak görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde A gurubu B hemolitik streptokok enfeksiyonundan korumada en etkili yöntemin streptokok aşısı olabileceği düşünülmektedir. Bu durum temel (primordial) koruma olarak da adlandırılmıştır. İnsanlarda uygulanabilecek bir streptokok aşısı henüz bulunamamıştır, farelerde yapılan bir çalışmada, streptokok yüzey protein C5a peptidazın enjekte edilmesi ile streptokok kolonizasyonunun engellendiği gösterilmiştir^{83,124}. Konu hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.2.2. Antiinflamatuvar Tedavi

A. Artrit tedavisi

Artralji veya atipik artrit, varsayılan akut romatizmal ateşin tek klinik bulgusu ise, anti-inflamatuvar ajanlar (örn., salisilatlar, kortikosteroidler) kullanılmamalıdır. Bu ilaçlardan biriyle tedaviye başlamak, karakteristik göç eden poliartritin gelişimine müdahale edebilir ve dolayısıyla akut romatizmal ateşin teşhisini engelleyebilir. Parasetamol gibi ajanlar, hastaya akut romatizmal ateşin daha kesin belirtileri varsa veya başka bir hastalık kanıtlanmışsa ağrı ve ateş kontrolü için kullanılabilir.

Tipik migratuvar poliartriti olan hastalar ve kardiyomegali veya konjestif kalp yetmezliği haricinde karditi olan hastalar oral salisilatlar ile tedavi edilmelidir. Aspirin'in normal dozu 4 bölünmüş dozda 3-5 gün süreyle 100 mg/kg/gün, bunu takiben 4 hafta süreyle 4 bölünmüş dozda 75 mg/kg/gün oral olarak uygulanır. Artrit cevap vermediği veya salisilat toksisitesinin (tinnitus, hiperventilasyon) belirtileri görülmedikçe serum salisilat seviyesinin belirlenmesi gerekli değildir. Steroidal olmayan antiinflamatuvar ajanların salisilatlardan daha etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur⁹⁰.

Naproksen'in aspirine üstün yan etki profili vardır ve günde iki kez dozajlanabilir. Hashkes ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize bir çalışma, naproksenlerin artrit çözünene kadar zamana göre aspirine benzer bir etkinliğe sahip olduğunu, ancak daha güvenli ve kullanımı daha kolay olduğunu ortaya koymuştur¹²⁵. Naproksen her 12 saatte bir bölünmüş dozlarla 10 ila 20 mg/kg/gün, günde en fazla 1000, yetişkinlerde maksimum 1250 mg'a kadar verilir. İbuprofen, romatizmal ateşli küçük çocuklarda başarıyla kullanılmıştır, ancak kullanımını destekleyecek spesifik bir yayınlanmış veri yoktur.

Tedavi iyi tolere edildiği sürece tüm iltihabi belirtiler ortadan kalkıncaya kadar sürdürülmelidir. Çoğu hasta bir ila iki hafta süreyle tedaviye ihtiyaç duyar, ancak bazı hastalarda sekiz haftaya kadar daha uzun süre tedavi gerekir. Artritin tekrarlanması antiinflamatuvar tedavi dozunda azalma ile görülürse bu büyük olasılıkla ARA'in "rebound fenomenini" yansıtır. Tekrarlayan bir ARA atağını göstermez daha ziyade, daha uzun bir tedavi seyrinin gerekliliğini gösterir¹²⁶.

B. Kardit Tedavisi

Romatizmal karditin temel tedavi amacı, ekokardiyografi ile ciddi kalp yetmezliğinin erken tanımlanması ve mevcut diğer komplikasyonların yönetimi ve sekonder profilaksinin başlanmasıdır.

Kardit, kardiyomegali veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalara kortikosteroid tedavisi verilmelidir. Prednizon 2 mg/kg/gün ,4 bölünmüş dozda 2-3 hafta süre ile verilmelidir ardından 2-3 günde bir 5 mg/24 saat olacak şekilde dozun azaltılır ve prednizon dozunun azaltılmasının başlangıcında 4 bölünmüş dozda 75 mg/kg/gün aspirin tedavisi başlanmalıdır, bu tedavi 6 hafta boyunca verilmelidir. Orta ila şiddetli kardit hastaları için destekleyici terapiler arasında digoksin, sıvı ve tuz sınırlaması, diüretik ve oksijen bulunur⁸⁹. Digoksin kullanımında dikkatli olunmalıdır, çünkü aktif miyokarditte toksisite gelişebileceği için digoksin dozunun düşürülmesi gerekir⁸³.

Antiinflamatuvar tedavi klinik ve laboratuvar anormallikleri düzelene kadar devam ettirilir.

Akut romatizmal kardit hastalarında kapakçık cerrahisi nadiren gerekmektedir. Kapakçık veya korda tendinea rüptürü olan hastalarda cerrahi gereklidir ve hayat kurtarıcıdır. İlerleyen yaşlarda görülebilen ve medikal tedavi ile kontrol edilemeyen kalp yetmezliğine neden olan mitral veya aort kapak cerrahi gerekli olabilir^{127,128,129}. Kapakçık onarımı, mümkünse kapakçık replasmanı yerine tercih edilir çünkü onarım olduğunda mekanik kapaklarla ilişkili uzun süreli antikoagülasyon kullanımı veya biyoprotezin aşınması gibi riskler görülmemektedir^{127,129}.

C. Sydenham Koresi Tedavisi

Kore bulgusuyla gelen hastada, öncelikle streptokok enfeksiyonu araştırılmalı varsa eradikasyon için penisilin tedavisi başlanmalıdır. Sydenham koresi olan hastaların çoğu tedavi verilmeden yönetilebilir. Korenin geçici olduğu çocuğun kendisine ve yakınlarına anlatılmalı, hastalar stresten uzak tutulmaya çalışılmalıdır¹³⁰.

Kore genellikle hastalığın akut evresinin çözülmesinden sonra izole bir bulgu olarak ortaya çıktığı için anti-inflamatuvar ajanlar genellikle endike değildir. Sedatif ajanlar korenin

erken safhalarında yardımcı olabilir; fenobarbital 16-32 mg her 6-8 saatte bir oral olarak tercih edilen ilaçtır. Eğer fenobarbital etkisiz ise o zaman haloperidol 0,01-0,03 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda oral veya klorpromazin 0,5 mg/kg her 4-6 saatte bir oral olarak başlatılmalıdır.90 Kore tedavisinde, 15–30 mg/kg/gün dozunda valproik asitin de etkili olduğu gösterilmiştir¹³¹.

2.2.3. Profilaksi

A. Birincil Koruma

Akut Grup A β -Hemolitik Streptokok farenjitinin semptomlarının 9. gününden önce uygulanan uygun antibiyotik tedavisi akut romatizmal ateşin ilk atağını önlemede oldukça etkilidir. Bununla birlikte, akut romatizmal ateşli hastaların yaklaşık %30'u önceki bir farenjit atağı geçirip geçirmediğini hatırlamamaktadır⁹⁰.

Tablo I. Birincil koruma

Benzatin Pen G	>27 kg 1200000 ü i.m	1 kez
Benzatin Pen G	<27 kg 600000 ü i.m	1 kez
Penisilin V	Çocuk 250 mg X 3	10 gün
Penisilin V	Erişkin 500 mg X 3	10 gün
Amoksisilin	50 mg/kg/gün (2 dozda)	10 gün
Eritromisin	20-40 mg/kg/gün (3 dozda)	10 gün
Klaritromisin	15 mg/kg/gün (2 dozda)	10 gün
Azitromisin	12 mg/kg/gün (tek doz)	5 gün
Sefalosporinler (sefaleksil, sefadroksil)	Değişken	10 gün
*Sulfonamid, tetrasiklin, kinolonlar ve trimetoprim kullanılmamalı		

B. İkincil Koruma

İkincil korunma, ciddi akut romatizmal ateş riski bulunan hastalarda akut Grup A β -Hemolitik Streptokok farenjitinin önlenmesine yöneliktir. İkincil korunma, sürekli antibiyotik profilaksisi gerektirir ve bu durum, akut romatizmal ateşin tanısı konduktan ve antibiyotik tedavisi tamamlandıktan hemen sonra başlamalıdır. İlk kez akut romatizmal atak geçiren ve kardit olan hastalar rekürrens gösteren kardit ve ek kardiyak hasarın devam etmesi açısından nispeten yüksek risk taşıdığından yetişkinliğe kadar süren ve belki de yaşam boyu uzun süreli antibiyotik profilaksisi almalıdırlar.

İlk akut romatizmal ateş atağı ile birlikte kardit bulunmayan hastalar kardiye ile birlikte nüks açısından nispeten düşük risk taşırlar. Hastalar 21 yaşına gelene veya son romatizmal ateş atağının üzerinden 5 yıl geçene kadar, hangisi daha uzun olursa, antibiyotik profilaksisi devam etmelidir. Profilaktik antibiyotikleri kesme kararı, potansiyel riskleri, faydaları ve Grup A β -Hemolitik Streptokok enfeksiyonlarına maruz kalma riski gibi epidemiyolojik faktörleri dikkatle değerlendirdikten sonra yapılmalıdır⁹⁰.

Tablo II. İkincil Koruma

Benzatin Pen G	1200000 ü/3-4 hafta	im
Penisilin V	2 X 250 mg/gün	oral
Eritromisin	2 X 250 mg/gün	oral
Sülfadiazin	<27 kg 0,5 gr/gün	oral
Sülfadiazin	> 27 kg 1 gr/gün	oral
Makrolid ve azalidler	değişken	oral

Tablo III. Sekonder Profleksiyon Süreleri

Kardit, RKH var	En az 40 yaşına kadar bazen hayat boyu son ataktan sonra 10 yıl
Kardit, RKH yok	10 yıl veya 21 yaşına kadar*
Karditsiz ARA (Artrit, Kore, Eritema Marginatum, Subkutan Nodüller)	5 yıl veya 21 yaşına kadar*

*Hangisi daha uzunsa o süre seçilir¹³²

C. İnfektif Endokardit Profilaksisi

Dental ve diğer cerrahi prosedürlerden önce Amerikan Kalp Derneği tarafından antimikrobiyal profilaksi için yapılan tavsiyeler, 2007'de büyük çaplı bir revizyona tabi tutulmuştur. Profilaktik tedaviye ihtiyaç duyan hasta sayısında ve kapsamında önemli bir azalma önerildi. Bu revize edilmiş tavsiyelerin nedenleri şunlardır; enfektif endokarditte, günlük faaliyetlerle ilişkili rastgele bakteriyemilere maruz kalma olasılığının bir diş veya cerrahi prosedürden daha yüksek olduğunun düşünülmesi, rutin profilaksi çok küçük bir vakayı bile engelleyebilmesi ve antibiyotik ile ilişkili advers olay riski profilaktik tedavinin faydalarının daha az olmasıdır. Genel diş hijyeninin iyileştirilmesinin, günlük bakteriyemi kaynaklı enfektif endokardit riskini azaltmada daha önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar için profilaksi, dişeti dokusunun manipülasyonu veya dişlerin periapikal bölgesini veya oral mukozanın perforasyonunu içeren tüm diş hekimliği prosedürleri için önerilir. Ayrıca, çıkarılabilir protez veya endodontik cihazların yerleştirilmesi, ortodontik cihazların ayarlanması, ortodontik dirsek dişlerinin dökülmesi ve travma sonucu dudaklara veya oral mukozaya kanama profilaksisi için endikasyon değildir. Pek çok invaziv solunum yolu prosedürlerinin bakteriyemi oluşturduğu göz önüne alındığında, bu prosedürlerin birçoğu için profilaksi makul kabul edilmiştir. Önceki önerilerin aksine, çoğunlukla gastrointestinal veya genitoüriner prosedürler için rutin profilaksi önerilmemektedir. Protez materyali yerleştirilerek kalp cerrahisi geçiren hastalar için profilaksi hala önerilmektedir. Bu önerilerin son derece bireysel niteliği ve bazı kardiyologlar tarafından benimsenmesi üzerine devam eden endişeler göz önüne alındığında, çocuğun kardiyologuyla doğrudan istişarede bulunmak, belirli bir hastanın halen devam etmekte olan profilaksi ihtiyacını belirlemek için en iyi yöntemdir⁹⁰.

Yüksek riskli hastalar

- Transkateter kapak da dahil olmak üzere herhangi bir protez kapağı olan veya kalp kapak onarımı için herhangi bir protez malzemesinin kullanıldığı hastalar
- Daha önce bir infektif endokardit atağı olan hastalar
- Her türlü siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlar
- İster cerrahi olarak ister perkütan tekniklerle yerleştirilmiş olsun, prostetik materyalle tamir edilen herhangi bir tipte konjenital kalp hastalığı operasyonundan 6 ay sonrasına kadar veya ömür boyu kalıcı şant veya kapak yetersizliği olan hastalar

Orta ve düşük riskli hastalar

- Daha önce romatizmal ateş öyküsü olan hastalar
- Doğal kapak hastalığının diğer herhangi bir formuna sahip hastalar (biküspid aort kapağı, MVP ve kalsifik aort stenozu dahil)
- Kalp kapaklarının düzeltilmemiş konjenital anomalileri olan hastalar

Antibiyotik profilaksisi yapılması gereken prosedürler

Dişeti dokusunun manipülasyonunu veya dişlerin periapikal bölgesini veya oral mukozanın delinmesini gerektiren tüm diş prosedürleri.

Solunum sistemi veya enfekte deri, cilt yapıları veya kas-iskelet sistemi dokuları üzerindeki prosedürler¹³³.

Tablo IV. Antibiyotik Profilaksisi

DURUM	İLAÇLAR	DOZLAR
Oral	Amoksisilin	50 mg/kg
Oral ilaç alamayanlar	Ampisilin Sefazolin Seftriakson	50 mg/kg im/iv 50 mg/kg im/iv 50 mg/kg im/iv
Penisilin/amoksisilin alerjisi olan ve oral alabilenler	Sefalekssin Klindamisin Azitromisin/Klaritromisin	50 mg/kg po 20 mg/kg po 15 mg/kg po
Penisilin/amoksisilin alerjisi olan ve oral ilaç alamayanlar	Sefazolin/Seftriakson Klindamisin	50 mg/kg im/iv 20 mg/kg im/iv
*Proflaksi işlemden 30-60 dk önce uygulanmalıdır.		

2.2.4. Yatak İstirahati

Yatak istirahatinin amacı etkilenen eklemın iş yükünü azaltmaktır. ARA'li her hastada yatak istirahati zorunludur. Süresi karditin varlığına ve derecesine göre değişir. Yalnız poliartritle seyreden vakalarda 1-2 haftalık yatak istirahati yeterlidir. Artrit semptomları düzelen çocuklar 4-6 hafta sonra okula başlayabilirler. Hafif karditli hastalar 6 hafta sonra okula gidebilirler, ancak 4-6 hafta süre ile aşırı aktivite kısıtlanmalıdır. Orta ve ağır karditli hastalarda, aktivite bulguları geçmesi ve kalp yetersizliği kontrol altına alınması gerçekleşene kadar ev istirahatine devam etmelidir. Okula 8-12 hafta sonra başlayabilirler ve aşırı aktivite 8-12 hafta daha engellenir^{134,135}.

2.2.5. Cerrahi

Şiddetli mitral yetersizliği bulunan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%30 olan hastalarda, ya da mitral yetersizliği olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu >%30 iken semptomatik olan ve sol ventrikül sistol sonu çapı <55 mm olan hastalarda ya da sol ventrikül genişlemesi, işlev bozukluğu olan hastalarda cerrahi düşünülür. Aort yetmezliğinde ise hastalar semptomatik ise veya şiddetli sol ventrikül dilatasyonu, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu mevcut ise cerrahi düşünülür¹³⁴.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında Ocak 2011-Ocak 2016 yılları arasında polikliniğe başvuran 96 ARA tanılı hasta 26.05.2017 tarihli B.30.2.ODM.0.20.08/974 sayılı etik kurul onayı ile değerlendirildi. Polikliniğe toplam başvuru sayısı 58.603 idi, bu hastaların 503'ü ARA tanısı ile takipli idi, kliniğimizde yeni ARA tanısı konan ve bütün bilgilerine ulaşabildiğimiz 96 hasta değerlendirildi. 96 hastadan 88 tanesi RKH idi. Yeni ARA tanısı alan hastaların 53'ü kız (%55,2), 43'ü erkek (%44,8) cinsiyetinde idi. Erkek/kız oranı 0,81 idi.

Hastaların yaş dağılımı 3-17 yaş arasında ortalama $10^{9/12} \pm 2^{10/12}$ idi.

Hastalar poliklinik kayıtlarından tespit edildi ve dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, yaşadıkları yerler, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, ASO, Sedimantasyon, C-Reaktif Protein, TELE, EKG ve ekokardiyografik inceleme bulguları kaydedildi. 2 hastamıza steroid tedavisi başlamadan önce malignite ekartasyonu için kemik iliği aspirasyon biyopsisi uygulandı ve malignite olmadığı teyit edildi.

2015'te revize edilen Jones Kriterlerine göre 96 hastanın dağılımı yapıldı. ARA ve RKH tanısı alan hastalar yıllara, aylara göre dağılımı incelendi.

Kardit hastaları kardit şiddetine göre üç gruba ayrıldı.

1. Grup: Hafif şiddetli kardit

- Fizik muayenede üfürüm var
- Telekardiyografisi normal
- EKG si normal

2. Grup: Orta şiddetli kardit

- Fizik muayenede üfürüm var
- Telekardiyografide kardiyomegali var
- EKG si normal/ventrikül hipertrofisi/atrial dilatasyon olabilir

3. Grup: Ağır şiddetli kardit

- Fizik muayenede üfürüm var
- Telekardiyografide kardiyomegali var
- EKG si normal/ventrikül hipertrofisi/atrial dilatasyon var
- Konjestif kalp yetersizliği var

Kardiyomegaliyi saptamak amacı ile TELE de kardiyotorasik oran hesaplandı. Oranın 0,5 üzerinde olması kardiyomegali olarak değerlendirildi.

2015 AHA kılavuzuna göre, subklinik kardit klinik olarak üfürüm duyulmayan ancak ekokardiyografi ile aort veya mitral kapak yetmezliği tespit edilmesi durumudur.

Ekokardiyografide ile mitral ve aort kapakta en az iki ekseninde renkli dopler ile aort yetersizliğinde diyastolik yetersizlik akımı jet akım uzunluğu 1 cm, jet akım hızı 3 m/s olduğunda, mitral yetersizlikte pansistolik yetersizlik akımı jet akım uzunluğu 2 cm, jet akım hızı 3m/s olduğunda patolojik olarak kabul edildi. Klinik olarak gözden kaçan subklinik karditlerin tanısı kondu.

Geçirilmiş karditler üfürüm duyulan, akut faz reaktanları negatif olan ve karditi olan olgular olarak tanımlandı.

Hastaların kalp kapak lezyonlarına göre dağılımı yapıldı. RKH seyir ve prognoza etki eden kardit şiddeti, romatizmal aktivite süresi, tedaviye başlama zamanı, profilaksi düzeni, tedavi şekli incelendi. İzlemede kapak lezyon düzelmesi, ek kapak lezyon gelişimi, cerrahi uygulanması, reaktivasyon gelişimi değerlendirildi.

Romatizmal aktivite süresi hastanın şikayet başlangıcından itibaren klinik ve laboratuvar olarak normal dönmesi olarak değerlendirildi. Bunun için sedim yanıtını kullandık.

Hastalar aldıkları ASA, steroid, penisilin profilaksisi tedavilerine göre gruplandı.

Şikayetlerinin başlangıcından ASA ya da steroid tedavisi başlanan kadar geçen süre tedaviye başlama zamanı olarak adlandırıldı.

Kapak lezyon düzelmesi RKH tanısı alan hastaların izleminde EKO ile kalp kapak lezyonunda düzelme saptadığımız hastalarda değerlendirildi.

Tanı aldığı zaman var olan kalp kapak lezyonlarına izlemde yeni kapak lezyonu eklenenleri ek kapak lezyonu gelişenler olarak değerlendirildi.

Cerrahi uygulanan hasta grubunda kalp kapak replasmanı yapılanlar değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri sayısal veriler için ortalama±standart sapma ile, kategorik veriler için frekans ve yüzde ile gösterildi. Analitik istatistiksel değerlendirmelerde bağımsız gruplar arası sayısal veri karşılaştırmaları iki grup için Mann-Whitney U testi ile, ikiden fazla grup için Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirildi. Kategorik veri karşılaştırmaları ise ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Çalışmanın analizlerinde istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. Tüm analizler SPSS for Windows 21 yazılımı ile gerçekleştirildi.

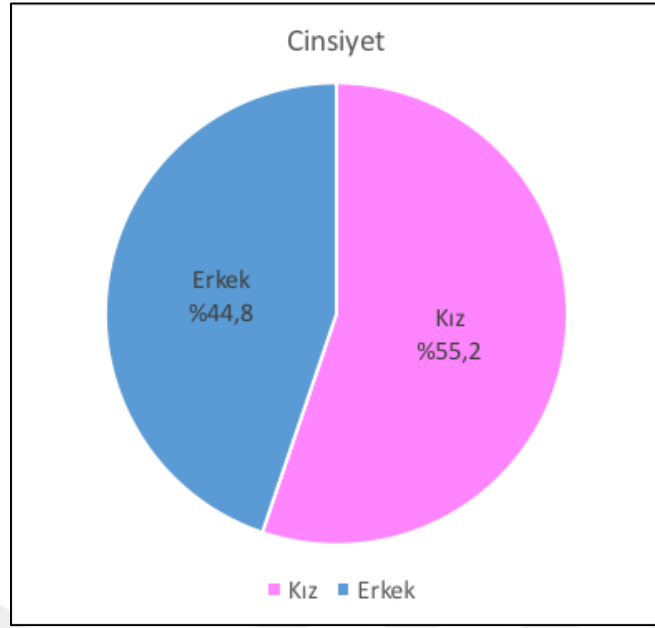
4. BULGULAR

Çalışmada toplam 96 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Ortalama yaşı $10^{9/12} \pm 2^{10/12}$ yıl olan hasta grubunun %55,2'si kız (n=53) ve %44,8'i erkek (n=43) idi. Yaş gruplarının dağılımı incelendiğinde hastaların %40,6'sının 6-10 yaş grubunda, %53,1'inin ise 11-15 yaş grubunda yer aldığı tespit edildi (tablo V, şekil 1).

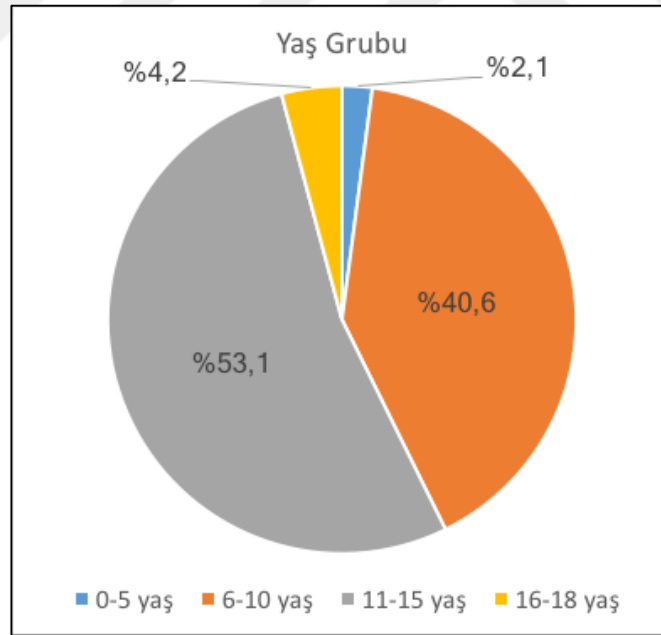
Tablo V. Hastaların cinsiyete göre yaş grubu dağılımları

	Kız	Erkek	Toplam	p
Yaş grubu				
0-5 yaş	1 (1,9)	1 (2,3)	2 (2,1)	
6-10 yaş	23 (43,4)	16 (37,2)	39 (40,6)	
11-15 yaş	26 (49,1)	25 (58,1)	51 (53,1)	
16-18 yaş	3 (5,7)	1 (2,3)	4 (4,2)	
Toplam	53 (55,2)	43 (44,8)	96 (100)	0,806

Hastaların cinsiyete göre yaş gruplarının dağılımı incelendiğinde kızların ve erkeklerin yaş dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,806, Tablo V).



Resim 6. Hastaların cinsiyet dağılımları



Resim 7. Hastaların yaş grubu dağılımları

Tablo VI. Hastaların başvuru yıllarının dağılımı

	Kız	Erkek	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Başvuru yılı				
2011	6 (11,3)	8 (18,6)	14 (14,6)	
2012	13 (24,5)	8 (18,6)	21 (21,9)	
2013	7 (13,2)	9 (20,9)	16 (16,7)	
2014	21 (39,6)	10 (23,3)	31 (32,3)	
2015	6 (11,3)	5 (11,6)	11 (11,5)	
2016	-	3 (7)	3 (3,1)	
Toplam	53 (55,2)	43 (44,8)	96 (100)	0,177

Hastaların cinsiyete göre başvuru yıllarının dağılımı incelendiğinde kızların ve erkeklerin başvuru yıllarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,177, Tablo VI).

Tablo VII. Hastaların başvuru aylarının dağılımı

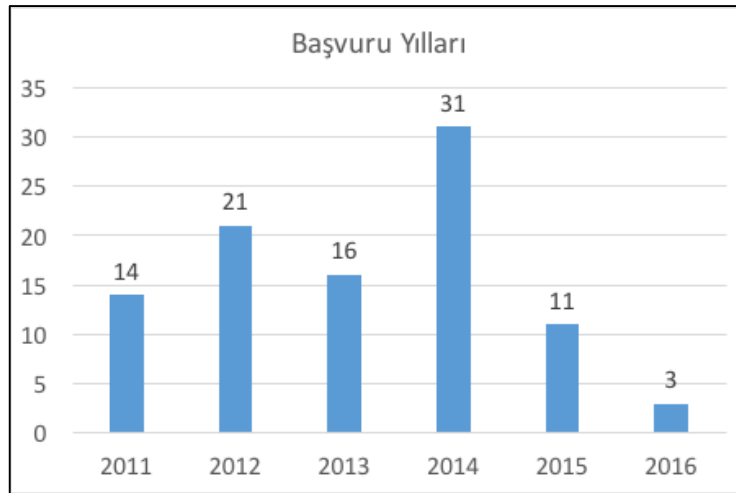
	Kız	Erkek	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Başvuru ayı				
<i>Ocak</i>	6 (11,3)	2 (4,7)	8 (8,3)	
<i>Şubat</i>	12 (22,6)	3 (7)	15 (15,6)	
<i>Mart</i>	5 (9,4)	5 (11,6)	10 (10,4)	
<i>Nisan</i>	7 (13,2)	6 (14)	13 (13,5)	
<i>Mayıs</i>	3 (5,7)	5 (11,6)	8 (8,3)	
<i>Haziran</i>	4 (7,5)	5 (11,6)	9 (9,4)	
<i>Temmuz</i>	3 (5,7)	3 (7)	6 (6,3)	
<i>Ağustos</i>	3 (5,7)	1 (2,3)	4 (4,2)	
<i>Eylül</i>	1 (1,9)	2 (4,7)	3 (3,1)	
<i>Ekim</i>	3 (5,7)	6 (14)	9 (9,4)	
<i>Kasım</i>	2 (3,8)	4 (9,3)	6 (6,3)	
<i>Aralık</i>	4 (7,5)	1 (2,3)	5 (5,2)	
Toplam	53 (55,2)	43 (44,8)	96 (100)	0,365

Hastaların cinsiyete göre başvuru aylarının dağılımı incelendiğinde kızların ve erkeklerin başvuru zamanlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,365, Tablo VII).

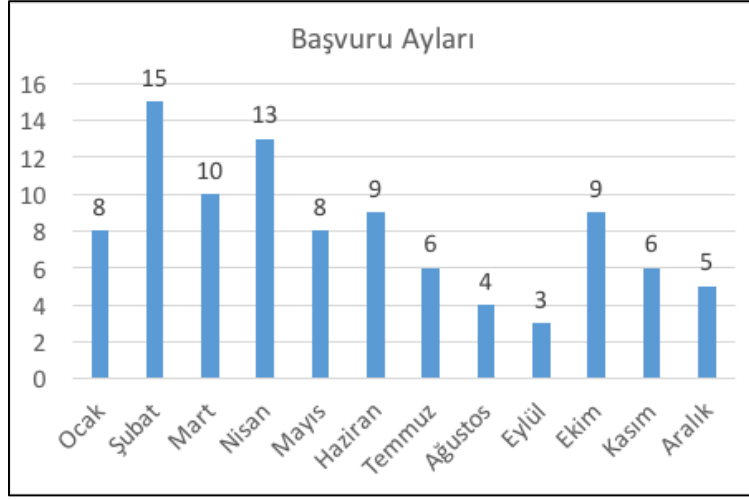
Tablo VIII. Hastaların başvuru mevsimlerinin dağılımı

Başvuru mevsimi	Kız	Erkek	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>İlkbahar</i>	15 (28,3)	16 (37,2)	31 (32,3)	0,039
<i>Yaz</i>	10 (18,9)	9 (20,9)	19 (19,8)	
<i>Sonbahar</i>	6 (11,3)	11 (25,6)	17 (17,7)	
<i>Kış</i>	22 (41,5)	7 (16,3)	29 (30,2)	
Toplam	53 (55,2)	43 (44,8)	96 (100)	

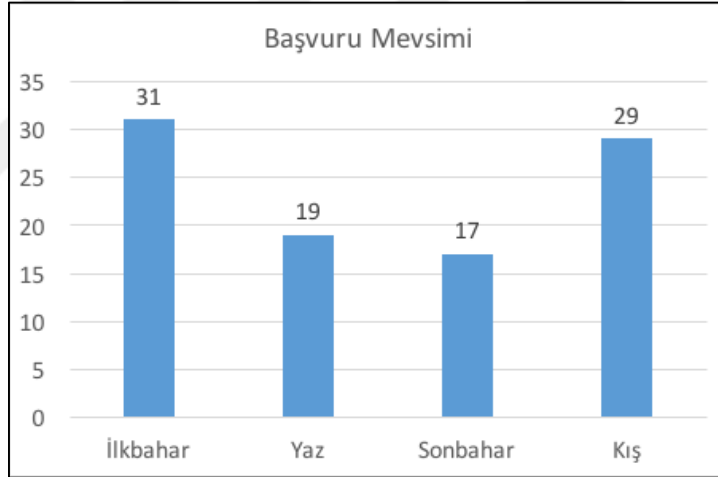
Hastaların cinsiyete göre başvuru mevsimlerinin dağılımı incelendiğinde kızların ve erkeklerin başvuru mevsimlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi (p=0,039, Tablo VIII). Buna göre kızların kış mevsiminde, erkeklerin ise diğer mevsimlerde daha sık başvurdukları görüldü.



Resim 8. Hastaların başvuru yılları



Resim 9. Hastaların başvuru ayları

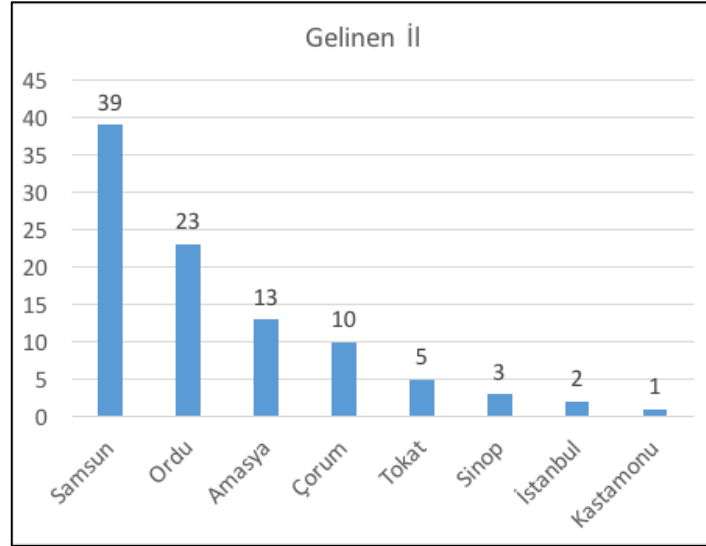


Resim 10. Hastaların başvuru mevsimleri

Tablo IX. Hastaların başvuru illeri

Gelinen il	n (%)
<i>Samsun</i>	39 (40,6)
<i>Ordu</i>	23 (24)
<i>Amasya</i>	13 (13,5)
<i>Çorum</i>	10 (10,4)
<i>Tokat</i>	5 (5,2)
<i>Sinop</i>	3 (3,1)
<i>İstanbul</i>	2 (2,1)
<i>Kastamonu</i>	1 (1)

Hastaların başvuru illerine göre en sık başvurunun Samsun'dan gerçekleştiği (%40,6), bu ili Ordu (%24), Amasya (%13,5) ve Çorum'un izlediği (%10,4) tespit edildi (Tablo IX, Şekil 6).



Resim 11. Hastaların başvuru illeri

Tablo X. Jones kriterlerine göre major bulguların dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
İzole artrit*	2 (2,1)	94 (97,9)	96 (100)
İzole kardit	56 (58,3)	40 (41,7)	96 (100)
İzole kore	-	96 (100)	96 (100)
İzole eritema marginatum	-	96 (100)	96 (100)
İzole subkutan nodül	-	96 (100)	96 (100)

*Poliartit, monoartrit, poliartralji

Jones kriterlerine göre izole majör bulguların dağılımları incelendiğinde hastaların %2,1'inde izole artrit ve %58,3'ünde izole kardit bulunduğu görülmüştür (Tablo X).

Tablo XI. Jones kriterlerine göre izole ve kombine majör bulguların dağılımı

	n (%)
Kardit	56 (58,3)
Kardit+Artrit*	18 (18,7)
Kardit+Kore	12 (12,5)
Kardit+Eritema marginatum	2 (2,1)
Artrit*	2 (2,1)
Majör izole bulgu yok	6 (6,3)

*Poliartrit, monoartrit, poliartralji

Jones kriterlerine göre majör bulguların izole ve kombine olarak dağılımlar incelendiğinde hasta grubunda en sık kardit tespit edilirken (%58,3) bunu kardit+artrit (%18,7) ve kardit+kore (%12,5) tespit edildi (Tablo XI).

Tablo XII. Hastalardaki kardit şiddetlerinin dağılımı

	n (%)
Kardit şiddeti	
<i>Hafif</i>	67 (93,1)
<i>Orta</i>	1 (1,4)
<i>Ağır</i>	4 (5,6)
Toplam	72 (100)

Hasta grubunda tespit edilen kardit tanıları hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde %93,1'inin hafif kardit, %1,4'ünün orta şiddette kardit ve %5,6'sının da ağır kardit olduğu tespit edildi (Tablo XII).

Tablo XIII. Minör bulguların dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Ateş	25 (26)	71 (74)	96 (100)
Monoartralji	44 (45,8)	52 (54,2)	96 (100)
PR uzama*	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100)
PR uzama**	16 (18,2)	72 (81,8)	88 (100)
PR uzama***	17 (17,7)	79 (82,3)	96 (100)
	Pozitif	Negatif	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
CRP	79 (82,3)	17 (17,7)	96 (100)
Sedimentasyon	85 (88,5)	11 (11,5)	96 (100)

*: Karditi olmayan olgular; **: Karditli olgular; ***: Tüm olgular

Hastalarda minör bulguların dağılımları incelendiğinde hastaların %26'sında ateş, %45,8'inde monoartralji, %12,5'inde PR uzaması, %82,3'ünde CRP yüksekliği ve %88,5'inde sedimentasyon yüksekliği tespit edildi (Tablo XIII).

Tablo XIV. Destekleyici bulgular

	n (%)
ASO	
<i>Negatif</i>	3 (3,1)
<i>Pozitif</i>	93 (96,9)
Boğaz kültürü	
<i>Normal</i>	7 (100)

Hastalar değerlendirildiğinde %96,9’unda ASO pozitifliği saptanırken, boğaz kültürü yapılan 7 hastanın tamamının sonuçları normal bulundu (Tablo XIV).

Tablo XV. Başlıca şikayetlerin dağılımları

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Üfürüm	68 (70,8)	28 (29,2)	96 (100)
Çabuk yorulma	20 (20,8)	76 (79,2)	96 (100)
Göğüs ağrısı	17 (17,7)	79 (82,3)	96 (100)
Nefes darlığı	16 (16,7)	80 (83,3)	96 (100)
Çarpıntı	15 (15,6)	81 (84,4)	96 (100)

Tablo XVI. Romatizmal aktivite süresi

	Ort±SS gün
Romatizmal aktivite süresi	33,4±32,4

Yapılan değerlendirmelerde hastaların %70,8’inde üfürüm bulunduğu, %20,8’inin çabuk yoruldukları, %17,1’inin göğüs ağrılarının bulunduğu, %16,7’sinin nefes darlığı olduğu ve %15,6’sının çarpıntı şikayetlerinin mevcut olduğu tespit edildi. Hasta grubunda ortalama romatizmal aktivite sürelerinin 33,4±32,4 gün olduğu tespit edildi (Tablo XV, Tablo XVI).

Tablo XVII. Telekardiyografi ve EKG değerlendirmeleri

	n (%)
TELE	
<i>Normal</i>	91 (94,8)
<i>Kardiyomegali</i>	5 (5,2)
EKG	
<i>Normal</i>	89 (82,3)
<i>PR uzun</i>	17 (17,7)

Hastaların %5,2'sinin telekardiyografi incelemesinde kardiyomegali saptanırken, %13,5'inin PR uzaması olduğu tespit edildi (Tablo XVII).

Tablo XVIII. Kapak hastalıklarının dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
İzole aort yetmezliği	7 (8)	81 (92)	88 (100)
İzole mitral yetmezlik	48 (54,5)	40 (45,5)	88 (100)
Aort+Mitral yetmezlik	32 (36,4)	56 (63,6)	88 (100)
TY	4 (4,5)	84 (95,5)	88 (100)
AS	-	88 (100)	88 (100)
MS	-	88 (100)	88 (100)
PS	-	88 (100)	88 (100)

Hasta grubunda kapak hastalıklarının dağılımı incelendiğinde %8'inde izole aort yetmezliği, %54,5'inde izole mitral yetmezlik, %36,4'ünde aort+mitral yetmezlik, %4,5'inde TY tespit edildi Hastaların hiçbirinde AS, MS veya PS tespit edilmedi (Tablo XVIII).

Tablo XIX. EKO bulgularının dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
ASD	-	96 (100)	96 (100)
VSD	-	96 (100)	96 (100)
PFO	2 (2,1)	94 (97,9)	96 (100)
Sol atrial dilatasyon	2 (2,1)	94 (97,9)	96 (100)
Biküspit aorta	-	96 (100)	96 (100)
MVP	22 (22,9)	74 (77,1)	96 (100)
Kalp yetersizliği	4 (4,2)	92 (95,8)	96 (100)
Perikardiyal effüzyon (perikardit)	4 (4,2)	92 (95,8)	96 (100)

Hastaların ekokardiyografik değerlendirmelerinde 2 hastada (%2,1) sol atrial dilatasyon, 22 hastada (%22,9) MVP, 4 hastada (%4,2) kalp yetersizliği ve 4 hastada (%4,2) perikardiyal effüzyon tespit edildi. Hastaların hiçbirinde ASD, VSD veya biküspit aorta tespit edilmedi (Tablo XIX).

Tablo XX. Hastaların tedavi özellikleri

	n (%)
Tedavi başlama zamanı	
0-15 gün	63 (87,5)
16 gün üzerinde	9 (12,5)
İlaç profilaksisi	
Benzatin Penisilin G	90 (93,8)
Penisilin V	6 (6,3)
Profilaksi alma düzeni	
Düzensiz	3 (3,1)
Düzenli	93 (96,9)
Tedavi grupları	
Aspirin	24 (33,3)
Steroid	16 (22,2)
Aspirin+Steroid	23 (31,9)
Tedavi yok	9 (12,5)

	Var	Yok	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Aspirin	47 (65,3)	25 (34,7)	72 (100)	0,222
Steroid	39 (54,2)	33 (45,8)	72 (100)	

Tedavi özelliklerine göre hasta grubunun %87,5'inin tedavileri 0-15 günde başlandı. İlaç profilaksisi olarak hastaların %93,8'i Benzatin Penisilin G kullanmış, profilaksiyi düzenli alma oranı %96,9 olarak tespit edildi. Hasta grubunun %33,3'ü aspirin, %22,2'si steroid ve %31,9'unun ise hem aspirin hem steroid aldıkları tespit edildi (Tablo XX).

Tablo XXI. Kapak hastalıklarına ait tedavi özellikleri

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Cerrahi gereksinimi	1 (1)	87 (99)	88 (100)
Kapak düzelmesi	49 (55,7)	39 (44,3)	88 (100)
Ek lezyon gelişimi	3 (3,4)	85 (96,6)	88 (100)

Kapak hastalıklarına ait tedavi özellikleri değerlendirildiğinde sadece 1 hastada cerrahi gereksiniminin duyulduğu, %55,7'inin kapak lezyonunda düzelme olduğu ve ek lezyon gelişim oranı ise %3,4 olarak tespit edildi (Tablo XXI).

Tablo XXII. Ateş yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Artrit*	7 (28)	18 (72)	25 (100)
<i>İzole artrit*</i>	-	25 (100)	25 (100)
Kardit	24 (96)	1 (4)	25 (100)
<i>İzole kardit</i>	17 (68)	8 (22)	25 (100)
Kore	-	25 (100)	25 (100)
<i>İzole kore</i>	-	25 (100)	25 (100)
Eritema marginatum	-	25 (100)	25 (100)
<i>İzole eritema marginatum</i>	-	25 (100)	25 (100)
Subkutan nodül	-	25 (100)	25 (100)
<i>İzole subkutan nodül</i>	-	25 (100)	25 (100)
Kardit+artrit	7 (28)	18 (72)	25 (100)

*Poliartrit, monoartrit, poliartralji

Ateş yüksekliği olan hastalar incelendiğinde artrit oranı %28 ve kardit oranı %96 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde kore, eritema marginatum ya da subkutan nodül varlığı tespit edilmedi (Tablo XXII).

Tablo XXIII. PR uzaması olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Artrit*	6 (35,3)	11 (64,7)	17 (100)
<i>İzole artrit*</i>	-	17 (100)	17 (100)
Kardit	16 (94,1)	1 (5,9)	17 (100)
<i>İzole kardit</i>	9 (52,9)	8 (47,1)	17 (100)
Kore	1 (5,9)	16 (94,1)	17 (100)
<i>İzole kore</i>	-	17 (100)	17 (100)
Eritema marginatum	-	17 (100)	17 (100)
<i>İzole eritema marginatum</i>	-	17 (100)	17 (100)
Subkutan nodül	-	17 (100)	17 (100)
<i>İzole subkutan nodül</i>	-	17 (100)	17 (100)
Kardit+artrit	6 (35,3)	11 (64,7)	17 (100)
Kardit+kore	1 (5,9)	16 (94,1)	17 (100)

*Poliartrit, monortrit, poliartralji

PR uzaması olan hastalar değerlendirildiğinde artrit oranı %35,3, kardit oranı %94,1 ve kore oranı %5,9 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde eritema marginatum ya da subkutan nodül varlığı tespit edilmedi (Tablo XXIII).

Tablo XXIV. CRP yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Artrit*	20 (25,3)	59 (74,7)	79 (100)
<i>İzole artrit</i>	2 (2,5)	77 (97,5)	79 (100)
Kardit	72 (91,1)	7 (8,9)	79 (100)
<i>İzole kardit</i>	45 (57)	34 (43)	79 (100)
Kore	7 (8,9)	72 (91,1)	79 (100)
<i>İzole kore</i>	-	79 (100)	79 (100)
Eritema marginatum	2 (2,5)	77 (97,5)	79 (100)
<i>İzole eritema marginatum</i>	-	79 (100)	79 (100)
Subkutan nodül	-	79 (100)	79 (100)
<i>İzole subkutan nodül</i>	-	79 (100)	79 (100)
Kardit+artrit	18 (22,8)	61 (77,2)	79 (100)
Kardit+kore	7 (8,9)	71 (91,1)	79 (100)

*Poliartrit, monortrit, poliartralji

CRP yüksekliği olan hastalarda majör bulgular değerlendirildiğinde artrit oranı %25,3, kardit oranı %91,1, kore oranı %8,9 ve eritema marginatum oranı %2,5 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde subkutan nodül varlığı tespit edilmedi (Tablo XXIV).

Tablo XXV. Sedimentasyon yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Artrit*	20 (23,5)	65 (76,5)	85 (100)
<i>İzole artrit*</i>	2 (2,4)	83 (97,6)	85 (100)
Kardit	77 (90,6)	8 (9,4)	85 (100)
<i>İzole kardit</i>	47 (55,3)	38 (44,7)	85 (100)
Kore	10 (11,8)	75 (88,2)	85 (100)
<i>İzole kore</i>	-	85 (100)	85 (100)
Eritema marginatum	2 (2,4)	83 (97,6)	85 (100)
<i>İzole eritema marginatum</i>	-	85 (100)	85 (100)
Subkutan nodül	-	85 (100)	85 (100)
<i>İzole subkutan nodül</i>	-	85 (100)	85 (100)

*Poliartrit, monortrit, poliartralji

Sedimentasyon yüksekliği olan hastalarda majör bulguların değerlendirildiğinde artrit oranı %23,5, kardit oranı %90,6, kore oranı %11,8 ve eritema marginatum oranı %2,4 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde subkutan nodül varlığı tespit edilmedi (Tablo XXV).

Tablo XXVI. ASO yüksekliği olan hastalarda izole, kombine ve tüm majör bulguların dağılımı

	Var	Yok	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Artrit*	20 (21,5)	73 (78,5)	93 (100)
<i>İzole artrit*</i>	2 (2,2)	91 (97,8)	93 (100)
Kardit	85 (91,4)	8 (8,6)	93 (100)
<i>İzole kardit</i>	53 (57)	40 (43)	93 (100)
Kore	12 (12,9)	81 (87,1)	93 (100)
<i>İzole kore</i>	-	93 (100)	93 (100)
Eritema marginatum	2 (2,2)	91 (97,8)	93 (100)
<i>İzole eritema marginatum</i>	-	93 (100)	93 (100)
Subkutan nodül	-	93 (100)	93 (100)
<i>İzole subkutan nodül</i>	-	93 (100)	93 (100)
Kardit+artrit	18 (19,4)	75 (80,6)	93 (100)
Kardit+kore	12 (12,9)	81 (87,1)	93 (100)
Kardit+eritema marginatum	2 (2,2)	91 (97,8)	93 (100)

*Poliartrit, monortrit, poliartralji

ASO yüksekliği olan hastalarda majör bulguların dağılımı değerlendirildiğinde artrit oranı %21,5, kardit oranı %91,4, kore oranı %12,9 ve eritema marginatum oranı %2,2 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde subkutan nodül varlığı tespit edilmedi (Tablo XXVI).

Tablo XXVII. Kardit alt gruplarının dağılımı

	n (%)
Aktif kardit	72 (82)
Subklinik kardit	4 (4,5)
Geçirilmiş kardit	12 (13,5)

Kardit alt gruplarının dağılımları incelendiğinde %82'sinde aktif kardit bulunduğu, %4,5'inde subklinik kardit görüldüğu ve %13,5'inin geçirilmiş karditi olduğu tespit edildi (Tablo XXVII).

Tablo XXVIII. Kardit alt gruplarında temel özelliklerin dağılımı

	Aktif kardit	Subklinik kardit	Geçirilmiş kardit	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				0,356
<i>Kız</i>	39 (54,2)	4 (100)	6 (50)	
<i>Erkek</i>	33 (45,8)	-	6 (50)	
Yaş grubu				0,592
0-5 yaş	1 (1,4)	-	-	
6-10 yaş	28 (38,9)	2 (50)	7 (58,3)	
11-15 yaş	39 (54,2)	2 (50)	5 (41,7)	
16-18 yaş	4 (5,6)	-	-	
Ateş				0,027
<i>Yok</i>	48 (66,7)	4 (100)	12 (100)	
<i>Var</i>	24 (33,3)	-	-	
CRP				<0,001
<i>Negatif</i>	-	4 (100)	12 (100)	
<i>Pozitif</i>	72 (100)	-	-	
Sedimentasyon				<0,001
<i>Negatif</i>	2 (2,8)	2 (50)	7 (58,3)	
<i>Pozitif</i>	70 (97,2)	2 (50)	5 (41,7)	
ASO				0,005
<i>Negatif</i>	-	1 (25)	2 (16,7)	
<i>Pozitif</i>	72 (100)	3 (75)	10 (83,3)	
Boğaz kültürü				-
<i>Normal</i>	7 (100)	-	-	

Kardit alt gruplarında temel özelliklerin dağılımı incelendiğinde aktif, subklinik ve geçirilmiş kardit grupları arasında cinsiyet ($p=0,356$) ve yaş grubu ($p=0,592$) dağılımlarının benzer olduğu, yüksek ateş ($p=0,027$) ve CRP pozitifliğinin ($p<0,001$) sadece aktif karditi olan hastalarda görüldüğü, sedimentasyon yüksekliği olan hastaların oranının ise en yüksek yine aktif kardit grubunda olduğu ($p<0,001$) tespit edildi (Tablo XXVIII).

Tablo XXIX. Kardit alt gruplarında başlıca şikayetlerin dağılımları

	Aktif Kardit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Çabuk yorulma			0,004
<i>Yok</i>	24 (100)	52 (72,2)	
<i>Var</i>	-	20 (27,8)	
Göğüs ağrısı			0,062
<i>Yok</i>	23 (95,8)	56 (77,8)	
<i>Var</i>	1 (4,2)	16 (22,2)	
Nefes darlığı			0,065
<i>Yok</i>	23 (95,8)	57 (79,2)	
<i>Var</i>	1 (4,2)	15 (20,8)	
Çarpıntı			0,019
<i>Yok</i>	24 (100)	57 (79,2)	
<i>Var</i>	-	15 (20,8)	
Artralji			0,012
<i>Yok</i>	13 (54,2)	19 (26,4)	
<i>Var</i>	11 (45,8)	53 (73,6)	

Aktif karditi olan ve olmayan hastaların başlıca şikayetleri karşılaştırıldığında çabuk yorulma ($p=0,004$), çarpıntı ($p=0,019$) ve artralji ($p=0,012$) şikayetlerinin aktif karditi olan olgularda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Göğüs ağrısı ($p=0,062$) ve nefes darlığı ($p=0,065$) şikayetleri ise aktif karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo XXIX).

Tablo XXX. Kardit alt gruplarında başlıca şikayetlerin dağılımları

	Subklinik Kardit		P
	Yok n (%)	Var n (%)	
Çabuk yorulma			0,577
<i>Yok</i>	72 (78,3)	4 (100)	
<i>Var</i>	20 (21,7)	-	
Göğüs ağrısı			1
<i>Yok</i>	75 (81,5)	4 (100)	
<i>Var</i>	17 (18,5)	-	
Nefes darlığı			0,524
<i>Yok</i>	77 (83,7)	3 (75)	
<i>Var</i>	15 (16,3)	1 (25)	
Çarpıntı			1
<i>Yok</i>	77 (83,7)	4 (100)	
<i>Var</i>	15 (16,3)	-	
Artralji			0,106
<i>Yok</i>	29 (31,5)	3 (75)	
<i>Var</i>	63 (68,5)	1 (25)	

Subklinik karditi olan ve olmayan hastaların başlıca şikayetleri karşılaştırıldığında çabuk yorulma ($p=0,577$), göğüs ağrısı ($p=1,000$), nefes darlığı ($p=0,524$), çarpıntı ($p=1,000$) ve artralji ($p=0,106$) şikayetlerinin hiçbirinin subklinik karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo XXX).

Tablo XXXI. Kardit alt gruplarında başlıca şikayetlerin dağılımları

	Geçirilmiş Kardit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Çabuk yorulma			0,066
<i>Yok</i>	64 (76,2)	12 (100)	
<i>Var</i>	20 (23,8)	-	
Göğüs ağrısı			0,686
<i>Yok</i>	68 (81)	11 (91,7)	
<i>Var</i>	16 (19)	1 (8,3)	
Nefes darlığı			0,207
<i>Yok</i>	68 (81)	12 (100)	
<i>Var</i>	16 (19)	-	
Çarpıntı			0,203
<i>Yok</i>	69 (82,1)	12 (100)	
<i>Var</i>	15 (17,9)	-	
Artralji			0,002
<i>Yok</i>	23 (27,4)	9 (75)	
<i>Var</i>	61 (72,6)	3 (25)	

Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastaların başlıca şikayetleri karşılaştırıldığında sadece artralji (p=0,002) şikayetinin geçirilmiş karditi olan hastalarda anlamlı derecede düşük oranda görüldüğü; çabuk yorulma (p=0,066), göğüs ağrısı (p=0,686), nefes darlığı (p=0,207) ve çarpıntı (p=0,203) şikayetlerinin hiçbirinin geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo XXXI).

Tablo XXXII. Kardit alt gruplarında kapak hastalıklarının dağılımı

	Aktif kardit		Subklinik kardit		Geçirilmiş kardit		p
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Aort yetmezliği	36 (50)	36 (50)	-	4 (100)	3 (25)	9 (75)	0,036
Mitral yetmezlik	66 (91,7)	6 (8,3)	4 (100)	-	10 (83,3)	2 (16,7)	0,537
Aort+Mitral yetmezliği	31 (43,1)	41 (56,9)	-	4 (100)	1 (8,3)	11 (91,7)	0,017

Kardit alt gruplarında kapak hastalıklarının dağılımı incelendiğinde aktif karditi olan hastaların %50'sinde ve geçirilmiş karditi olan hastaların %25'inde aort yetmezliği olduğu (p=0,036); aktif karditi olan hastaların %91,7'sinde, subklinik karditli hastaların tümünde ve geçirilmiş karditi olan hastaların %83,3'ünde mitral yetmezlik tespit edildiği (p=0,537); aort+mitral yetmezliklerin ise aktif karditli hastaların %43,1'inde ve geçirilmiş karditli hastaların %8,3'ünde pozitif olduğu (p=0,017) tespit edildi (Tablo XXXII).

Tablo XXXIII. Aktif karditi olan ve olmayan hastalarda EKO parametrelerinin dağılımları

	Aktif Kardit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
MVP			0,779
<i>Yok</i>	19 (79,2)	55 (76,4)	
<i>Var</i>	5 (20,8)	17 (23,6)	
ASD			-
<i>Yok</i>	24 (100)	72 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
VSD			-
<i>Yok</i>	24 (100)	72 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
PFO			0,409
<i>Yok</i>	24 (100)	70 (97,2)	
<i>Var</i>	-	2 (2,8)	
Sol atrial dilatasyon			0,409
<i>Yok</i>	24 (100)	70 (97,2)	
<i>Var</i>	-	2 (2,8)	
Biküspit aorta			-
<i>Yok</i>	24 (100)	72 (100)	
<i>Var</i>	-	-	

Aktif karditi olan ve olmayan hastalar arasında EKO parametrelerinin dağılımı karşılaştırıldığında MVP (p=0,779), PFO (p=0,409), sol atrial dilatasyon (p=0,409) varlığının hiçbirinin aktif karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi. Hasta grubunda ASD, VSD ve biküspit aorta varlığı izlenmedi (Tablo XXXIII).

Tablo XXXIV. Subklinik karditi olan ve olmayan hastalarda EKO parametrelerinin dağılımları

	Subklinik Kardit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
MVP			0,188
<i>Yok</i>	72 (78,3)	2 (50)	
<i>Var</i>	20 (21,7)	2 (50)	
ASD			-
<i>Yok</i>	92 (100)	4 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
VSD			-
<i>Yok</i>	92 (100)	4 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
PFO			0,766
<i>Yok</i>	90 (97,8)	4 (100)	
<i>Var</i>	2 (2,2)	-	
Sol atrial dilatasyon			0,766
<i>Yok</i>	90 (97,8)	4 (100)	
<i>Var</i>	2 (2,2)	-	
Biküspit aorta			-
<i>Yok</i>	92 (100)	4 (100)	
<i>Var</i>	-	-	

Subklinik karditi olan ve olmayan hastalar arasında EKO parametrelerinin dağılımı karşılaştırıldığında MVP (p=0,188), PFO (p=0,766), sol atrial dilatasyon (p=0,766) varlığının hiçbirinin subklinik karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi. Hasta grubunda ASD, VSD ve biküspit aorta varlığı izlenmedi (Tablo XXXIV).

Tablo XXXV. Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastalarda EKO parametrelerinin dağılımları

	Geçirilmiş Kardit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
MVP			0,199
<i>Yok</i>	63 (75)	11 (91,7)	
<i>Var</i>	21 (25)	1 (8,3)	
ASD			-
<i>Yok</i>	84 (100)	12 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
VSD			-
<i>Yok</i>	84 (100)	12 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
PFO			0,589
<i>Yok</i>	82 (97,6)	12 (100)	
<i>Var</i>	2 (2,4)	-	
Sol atrial dilatasyon			0,589
<i>Yok</i>	82 (97,6)	12 (100)	
<i>Var</i>	2 (2,4)	-	
Biküspit aorta			-
<i>Yok</i>	84 (100)	12 (100)	
<i>Var</i>	-	-	

Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastalar arasında EKO parametrelerinin dağılımı karşılaştırıldığında MVP (p=0,199), PFO (p=0,589), sol atrial dilatasyon (p=0,589) varlığının hiçbirinin geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi. Hasta grubunda ASD, VSD ve biküspit aorta varlığı izlenmedi (Tablo XXXV).

Tablo XXXVI. Artriti olan hastalarda başlıca şikayetler ve EKO bulguları

	Artrit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Çabuk yorulma			1
<i>Yok</i>	60 (78,9)	16 (80)	
<i>Var</i>	16 (21,1)	4 (20)	
Göğüs ağrısı			1
<i>Yok</i>	62 (81,6)	17 (85)	
<i>Var</i>	14 (18,4)	3 (15)	
Nefes darlığı			0,179
<i>Yok</i>	61 (80,3)	19 (95)	
<i>Var</i>	15 (19,7)	1 (5)	
Çarpıntı			0,183
<i>Yok</i>	62 (81,6)	19 (95)	
<i>Var</i>	14 (18,4)	1 (5)	
Artralji			<0,001
<i>Yok</i>	32 (42,1)	-	
<i>Var</i>	44 (57,9)	20 (100)	
MVP			1
<i>Yok</i>	58 (76,3)	16 (80)	
<i>Var</i>	18 (23,7)	4 (20)	
ASD			-
<i>Yok</i>	76 (100)	20 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
VSD			-
<i>Yok</i>	76 (100)	20 (100)	
<i>Var</i>	-	-	
PFO			0,375
<i>Yok</i>	75 (98,7)	19 (95)	
<i>Var</i>	1 (1,3)	1 (5)	
Sol atrial dilatasyon			1
<i>Yok</i>	74 (97,4)	20 (100)	
<i>Var</i>	2 (2,6)	-	
Biküspit aorta			-
<i>Yok</i>	76 (100)	20 (100)	
<i>Var</i>	-	-	

Artriti olan hastaları incelediğimizde hepsinde artralji şikayeti olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Artriti olan hastaların %20'sinde MVP, %1'inde PFO olduğu tespit edildi (Tablo XXXVI).

Tablo XXXVII. Yaş gruplarına göre kardit şiddetinin dağılımı

	0-5 yaş	6-10 yaş	11-15 yaş	16-18 yaş	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Kardit şiddeti					
<i>Hafif</i>	1 (1,5)	25 (37,3)	37 (55,2)	4 (6,0)	
<i>Orta</i>	-	1 (100)	-	-	
<i>Ağır</i>	-	2 (50)	2 (50)	-	
Toplam	1 (1,4)	28 (38,9)	39 (54,2)	4 (5,6)	0,720

Yaş gruplarına göre kardit şiddetinin dağılımı değerlendirildiğinde hafif karditi olanların %1,5'sinin 0-5 yaş grubunda, %37,3'ünün 6-10 yaş grubunda, %55,2'sinin 11-15 yaş grubunda ve %6'sının da 16-18 yaş grubunda oldukları tespit edildi. Orta şiddetli karditi olan tek hasta 6-10 yaş grubunda idi. Ağır karditi olan olguların ise %50'si 6-10 yaş, %50'si 11-15 yaş grubunda yer aldığı tespit edildi. Kardit şiddetinin yaş gruplarına göre herhangi bir dağılım farkı göstermediği tespit edildi (p=0,720, Tablo XXXVII).

Tablo XXXVIII. Cinsiyetlere göre kardit şiddetinin dağılımı

	Kız	Erkek	p
	n (%)	n (%)	
Kardit şiddeti			
<i>Hafif</i>	35 (52,2)	32 (47,8)	
<i>Orta</i>	1 (100)	-	
<i>Ağır</i>	3 (75)	1 (25)	
Toplam	39 (54,2)	33 (45,8)	0,617

Kardit alt gruplarında cinsiyet dağılımı incelendiğinde hafif karditi olanların %52,2'sinin kız ve %47,8'inin erkek olduğu, orta şiddetli karditi olan tek hastanın kız olduğu, ağır şiddetli karditi olanların ise %75'inin kız ve %25'inin erkek olduğu görüldü. Cinsiyetler arasında kardit şiddetlerinin dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,617, Tablo XXXVIII)

Tablo XXXIX. Aktif karditi olan ve olmayan hastaların kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı

	Aktif Kardit		p
	Yok n (%)	Var n (%)	
Kapak düzelmesi			0,106
<i>Yok</i>	10 (62,5)	29 (40,3)	
<i>Var</i>	6 (37,5)	43 (59,7)	
Ek lezyon gelişimi			1,000
<i>Yok</i>	16 (100)	69 (95,8)	
<i>Var</i>	-	3 (4,2)	
Reaktivasyon			1,000
<i>Yok</i>	16 (100)	68 (94,4)	
<i>Var</i>	-	4 (5,6)	
Cerrahi gereksinimi			1,000
<i>Yok</i>	16 (100)	71 (98,6)	
<i>Var</i>	-	1 (1,4)	
Perikardiyal effüzyon (perikardit)			1,000
<i>Yok</i>	16 (100)	68 (94,4)	
<i>Var</i>	-	4 (5,6)	

Aktif karditi olan ve olmayan hastalar arasında kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı karşılaştırıldığında kapak düzelmesi (p=0,106), ek lezyon gelişimi (p=1,000), reaktivasyon (p=1,000), cerrahi gereksinimi (p=1,000) ve perikardiyal effüzyon (p=1,000) varlığının hiçbirinin aktif karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo XXXIX).

Tablo XL. Subklinik karditi olan ve olmayan hastaların kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı

	Subklinik Kardit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Kapak düzelmesi			0,035
<i>Yok</i>	35 (41,7)	4 (100)	
<i>Var</i>	49 (58,3)	-	
Ek lezyon gelişimi			1,000
<i>Yok</i>	81 (96,4)	4 (100)	
<i>Var</i>	3 (3,6)	-	
Reaktivasyon			1,000
<i>Yok</i>	79 (94)	4 (100)	
<i>Var</i>	5 (6)	-	
Cerrahi gereksinimi			1,000
<i>Yok</i>	83 (98,8)	4 (100)	
<i>Var</i>	1 (1,2)	-	
Perikardiyal effüzyon (perikardit)			1,000
<i>Yok</i>	80 (95,2)	4 (100)	
<i>Var</i>	4 (4,8)	-	

Subklinik karditi olan ve olmayan hastalar arasında kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı karşılaştırıldığında sadece kapak düzelmesinin anlamlı fark gösterdiği ($p=0,035$) ve subklinik karditi olmayan hastalarda meydana geldiği; bunun dışında ek lezyon gelişimi ($p=1,000$), reaktivasyon ($p=1,000$), cerrahi gereksinimi ($p=1,000$) ve perikardiyal effüzyon ($p=1,000$) varlığının hiçbirinin subklinik karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo XL).

Tablo XLI. Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastaların kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı

	Geçirilmiş Kardit		p
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Kapak düzelmesi			0,670
<i>Yok</i>	33 (43,4)	6 (50)	
<i>Var</i>	43 (56,6)	6 (50)	
Ek lezyon gelişimi			1,000
<i>Yok</i>	73 (96,1)	12 (100)	
<i>Var</i>	3 (3,9)	-	
Reaktivasyon			0,528
<i>Yok</i>	72 (94,7)	12 (100)	
<i>Var</i>	4 (5,3)	-	
Cerrahi gereksinimi			1,000
<i>Yok</i>	75 (98,7)	12 (100)	
<i>Var</i>	1 (1,3)	-	
Perikardiyal effüzyon (perikardit)			1,000
<i>Yok</i>	72 (94,7)	12 (100)	
<i>Var</i>	4 (5,3)	-	

Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastalar arasında kapak hastalığına ait özelliklerin dağılımı karşılaştırıldığında kapak düzelmesi ($p=0,670$), reaktivasyon ($p=0,528$), cerrahi gereksinimi ($p=1,000$) ve perikardiyal effüzyon ($p=1,000$) varlığının hiçbirinin geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo XLI).

Tablo XLII. Kardit şiddetine göre kapak hastalığının düzelme durumu

	Kapak düzelmesi yok	Kapak düzelmesi var	p
	n (%)	n (%)	
Kardit şiddeti			
<i>Hafif</i>	27 (40,3)	40 (59,7)	
<i>Orta</i>	1 (100)	-	
<i>Ağır</i>	1 (25)	3 (75)	
<i>Toplam</i>	29 (40,3)	43 (59,7)	0,579

Kardit şiddetine göre kapak hastalığının düzelme oranları değerlendirildiğinde hafif karditi olanların %40,3'ünün ve ağır karditi olanların %75'inin kapak lezyonlarında düzelme olduğu, orta şiddette karditi olan tek hastanın ise kapak düzelmesinin olmadığı tespit edildi. Kardit şiddetine göre kapak düzelme oranları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,579, Tablo XLII).

Tablo XLIII. Kardit şiddetine göre ek lezyon gelişim durumu

	Ek lezyon gelişimi yok	Ek lezyon gelişimi var	p
	n (%)	n (%)	
Kardit şiddeti			
<i>Hafif</i>	64 (95,5)	3 (4,5)	
<i>Orta</i>	1 (100)	-	
<i>Ağır</i>	4 (100)	-	
<i>Toplam</i>	69 (95,8)	3 (4,2)	1,000

Kardit şiddetine göre ek lezyon gelişme oranları değerlendirildiğinde hafif karditi olanların %4,5'inde ek lezyon gelişimi olduğu, orta ve ağır karditi olan hastalarda ise ek lezyon gelişimi görülmediği tespit edildi. Kardit şiddetine göre ek lezyon gelişim oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=1,000, Tablo XLIII).

Tablo XLIV. Tedavi başlama ve romatizmal aktivite süresinin kapak düzelmesi ile ilişkisi

	Kapak düzelmesi yok		Kapak düzelmesi var		p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi başlama süresi					0,075
<i>0-15 gün</i>	28 (44,4)		35 (55,6)		
<i>16 gün üzerinde</i>	1 (11,1)		8 (88,9)		
	Median [min-maks]		Median [min-maks]		p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Romatizmal aktivite süresi	23 [5-100]		20 [5-210]		0,850

Tedavi başlama süresi ve romatizmal aktivite süresi ile kapak düzelmesi varlığı arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde tedavi başlama süresinin (p=0,075) ve romatizmal aktivite süresinin (p=0,850) kapak düzelmesi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (Tablo XLIV).

Tablo XLV. Kardit şiddetine göre alınan tedavilerin dağılımı

	Tedavi yok	Aspirin	Steroid	Aspirin+Steroid	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Kardit şiddeti					
<i>Hafif</i>	9 (13,4)	24 (35,8)	14 (20,9)	20 (29,9)	
<i>Orta</i>	-	-	1 (100)	-	
<i>Ağır</i>	-	-	1 (25)	3 (75)	
Toplam	9 (12,5)	24 (33,4)	16 (22,2)	23 (31,9)	0,048

Kardit şiddetine göre verilen tedaviler değerlendirildiğinde hafif şiddetli karditi olan hastaların %13,4'ünün tedavi almadığı, %35,8'inin aspirin aldığı, %20,9'unun steroid kullandığı, %29,9'unun ise hem aspirin hem steroidi birlikte aldıkları tespit edildi. Orta şiddetli karditi olan tek hastanın steroid kullandığı, ağır karditi olanların %25'inin steroid, %75'inin ise aspirin+steroid kullandığı tespit edildi. Kardit şiddetine göre ilaç kullanım oranlarının anlamlı fark gösterdiği tespit edildi (p=0,048, Tablo XLV).

Tablo XLVI. Alınan tedavilere göre kapak düzelme durumu

Tedavi	Kapak düzelmesi		p
	yok	var	
	n (%)	n (%)	
<i>Tedavi yok</i>	7 (77,8)	2 (22,2)	
<i>Aspirin</i>	9 (37,5)	15 (62,5)	
<i>Steroid</i>	12 (75)	4 (25)	
<i>Aspirin+Steroid</i>	1 (4,3)	22 (95,7)	
Toplam	29 (40,3)	43 (59,7)	<0,001

Alınan ilaca göre kapak hastalığının düzelme oranları değerlendirildiğinde en yüksek düzelme oranlarının %95,7 ile aspirin+steroid alanlarda görüldüğü, sadece aspirin alanların düzelme oranının %62,5 ve sadece steroid alanların düzelme oranlarının %25 olduğu tespit edildi. Tedavi grupları ile kapak düzelme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edildi ($p<0,001$, Tablo XLVI).

Tablo XLVII. Alınan tedavilere göre ek lezyon gelişimi

Tedavi	Ek lezyon gelişimi		p
	yok	var	
	n (%)	n (%)	
<i>Tedavi yok</i>	9 (100)	-	
<i>Aspirin</i>	24 (100)	-	
<i>Steroid</i>	15 (93,8)	1 (6,3)	
<i>Aspirin+Steroid</i>	21 (91,3)	2 (8,7)	
Toplam	69 (95,8)	3 (4,2)	0,481

Alınan ilaca göre ek lezyon gelişim oranları değerlendirildiğinde steroid alanların %6,3'ünde ve aspirin+steroid alanların %8,7'sinde ek lezyon geliştiği, tedavi almayanlar ile sadece aspirin alanlarda ise ek lezyon gelişmediği tespit edildi. Alınan ilaca göre ek lezyon gelişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,481$, Tablo XLVII).

Tablo XLVIII. Polikliniğimizde ARA tanısı konan hastalarda belirlenen kardit oranlarının zaman içindeki dağılımı

Dönem	ARA tanısı konan hasta sayısı	Kardit tespit edilen hasta sayısı ve oranı
Haziran 1978 – Haziran 1988	281	92 (%32,7)
Ocak 1990 – Aralık 2001	309	216 (%69,9)
Ocak 2001 – Mart 2011	198	176 (%88,9)
Mart 2011 – Ocak 2016	96	88 (%91,6)
TOPLAM	884	572 (64,7)

Polikliniğimizde daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda ARA tanısı konan hastalar ve bu hastalarda kardit tespit edilme oranları incelendiğinde 1978-2016 yılları arasında toplam 884 ara tanısı konulan hasta bulunduğu, bunların da %64,7'sinde (n=572) kardit tespit edildiği görüldü (Tablo XLVIII).

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş (ARA), Grup A β -Hemolitik Streptokokal farenjit enfeksiyonlarına karşı gelişen otoimmün yanıtı bağılı olarak görülen sistemik bir hastalık olup kalp ve kalp kapakçıklarında kronik progresif bir hasara neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada gelişmiş ülkelerde bu hastalığın sıklığında bir düşüş izlenmekle birlikte gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedeni olmaya devam etmektedir.⁹¹ Ülkemizde de çocukluk çağı önemli bir hastalığı olan ARA'nın değerlendirildiği çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalında 2011-2016 yılları arasında ARA tanısı ile tedavi ve takip edilen hastaların genel demografik ve klinik özellikleri incelenmiştir.

Çalışmamızda hasta grubumuzun ortalama 11 yaşında oldukları belirlenmiştir. Hastalarımızın yaş aralıklarının dağılımı incelendiğinde ise olguların %94'ünün 6 ila 15 yaşları arasında yer aldıkları, 5 yaşın altındaki hasta oranının %2 ve 15 yaş üzeri hasta oranının %4 olduğu tespit edilmiştir. Güncel literatürde yaş ve cinsiyetin ARA için bilinen risk faktörleri olduğu¹³⁶ ve yaş grubu olarak değerlendirildiğinde ARA'nın en sık 5 ila 14 yaş arasındaki çocukları etkilediği bildirilmektedir¹³⁷. Tekrarlayan ARA atakları genellikle daha büyük yaştaki çocukları etkilese de ilk kez görülen ARA olguları daha küçük yaşta ortaya çıkabilmektedir¹³⁸. Ülkemizde ARA konusunda yapılan çalışmalardan biri olan ve Karademir ve ark.¹³⁹ tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'ne 1980-1984, 1985-1989 ve 1990-1992 yılları arasında başvurmuş olan ARA tanılı hastalar değerlendirilmiş, 1980-1984 döneminde başvuran hastaların %97'sinin, 1985-89 döneminde başvuranların %98'inin, 1990-1992 döneminde başvuran hastaların ise %99'unun 5 ila 15 yaşları arasında yer aldığı bildirilmiştir. Pirinççioğlu ve ark.¹⁴⁰ tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada Ocak 2004 ila Ocak 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji bölümünde ARA tanısı alan hastalar değerlendirilmiş ve araştırmacıların bulgularına göre hastaların ortalama yaşlarının 10,1 yıl olduğu, yaşların dağılım aralığının 3 ila 17 yıl arasında yer aldığı ve ARA'nın en sık izlendiği yaş grubunun 9 ila 11 yaşlar arası olduğu bildirilmiştir. Özer ve ark.¹⁴¹ tarafından Ankara'da gerçekleştirilen ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine Ocak 1999 ila Temmuz 2002 tarihleri arasında başvurmuş olan

ARA'li çocukları değerlendirdikleri çalışmada ortalama başvuru yaşının 11,2 yıl olduğu, hastaların yaş dağılım aralığının 6 ila 21 yıl olduğu ve en sık izlenen yaş grubunun %91,1 oranında görülen 6 ila 14 yaş arası olduğu bildirilmiştir. Çağatay ve ark.¹⁴² tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2000-Aralık 2008 tarihleri arasında ARA tanısı alan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve hastaların tamamının 4 ila 15 yaşları arasında yer aldıkları bildirilmiştir. Yılmaz ve ark.¹⁴³ tarafından gerçekleştirilen diğer bir araştırmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010 ila Mayıs 2014 tarihleri arasında ARA tanısı alıp tedavi ve takipleri gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak incelenmiş, hastaların ortalama yaşlarının 11,6 yıl ve yaş aralıklarının 5 ila 17 yıl arasında olduğu bildirilmiştir. Tüm bu araştırmalar birlikte değerlendirildiğinde bizim hastalarımızın yaş dağılımlarının ülkemizde gerçekleştirilen bu çalışmalardan elde edilen bulgular ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Satoshi ve ark.⁴ tarafından 2010-2015 arasında Japonya'da yapılan çalışmada ARA tanısı ile 44 hasta bildirilmiş olup yaş dağılımları 3 ila 15 arasında ve yaş ortalaması 8,5 olarak bildirilmiştir. Breda ve ark.¹⁴⁴ İtalya'da yapmış olduğu bir çalışmada 2,5 ila 17 yaş arası hastalar incelenmiş ve ortalama tanı yaşı 8,7 olarak saptanmıştır. Bitar ve ark.¹⁴⁵ Lübnan'da yaptığı bir çalışmada 3 ile 17 yaş arasındaki 91 hastanın incelendiği ve yaş ortalamasının 11,1 olduğu bildirilmiştir. Mostafa Zaman ve ark.¹⁴⁶ 2005 yılında Bangladeş'te yapmış olduğu çalışmada 5 ila 19 yaş arası hastalar incelenmiş olup ortalama tanı yaşı 11 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaların yaş dağılımlarının bizim çalışmamız ile benzer olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda hastalarımızın cinsiyet dağılımı bakımından kızların oranının erkeklerden bir miktar daha yüksek olduğu (%55'e karşı %45) tespit edilmiştir. Güncel literatürde ARA'in genellikle kızlarda ve erkeklerde benzer oranlarda görüldüğü, ARA'e bağlı olarak gelişen romatizmal kalp hastalıklarının ise kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir³. Ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen bulgulara göre Karademir ve ark.¹³⁹ hasta gruplarında erkeklerin oranının daha yüksek olduğunu (%55), Pirinççioğlu ve ark.¹⁴⁰ benzer şekilde erkek hasta oranlarının daha yüksek olduğunu (%56), Özer ve ark.¹⁴¹ hasta gruplarında erkeklerin oranının yüksek olduğunu (%55), Çağatay ve ark.¹⁴² erkek hastaların oranının (%51) kızlara (%49) göre bir miktar daha yüksek olduğunu ve Yılmaz ve ark.¹⁴³ erkek hastaların oranlarının belirgin olarak yüksek olduğunu (%60) bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen bulguların aksine kızların oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun temel nedeni olarak çalışmalar arasındaki bölgesel veya dönemsel farklılıkların yattığı düşünülmüştür. Keza, kliniğimizde daha önce

yapılan iki çalışmada bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmaların ilki 1990 yılında Uzun ve ark.¹⁴⁷ tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar kliniğimizde Haziran 1978 ile Haziran 1988 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde romatizmal aktif kardit tanısı alan ve düzenli olarak izlenen 92 hastanın değerlendirmesini yaptıkları araştırmalarında ortalama tanı yaşının 11 yıl olduğunu ve olguların %62'sinin kız olduğunu tespit etmiştir. Daha sonraki 10 yıllık dönemi değerlendiren bir çalışma ise Tanyeri ve ark.¹⁴⁸ tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar kliniğimizde Ocak 1990 ile Aralık 2001 tarihleri arasında ARA tanısı alan 309 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve ortalama tanı yaşının 10,4 yıl olduğunu, kız hastaların oranının ise %52,8 olduğunu tespit etmiştir. Kliniğimizin 2001 ile 2011 arasındaki sonraki 10 yıllık dönemde romatizmal kardit tanısı ile takip edilen hastaların özellikleri ise Aydemir ve ark.¹²² tarafından 2012 yılında gerçekleştirilen bir uzmanlık tezi kapsamında incelenmiştir. Bu çalışmada elde edilen temel bulgulara göre hastalarımızın ortalama tanı yaşlarının 10,6 yıl olduğu belirlenmiş, ancak bu dönemde başvuran hastaların içinde erkeklerin oranının (%52,8) kızlara göre (%47,2) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu cinsiyet dağılımı kliniğimizin daha önceki dönemlerinde takip edilen hasta dağılımından farklı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonrasındaki 2011-2016 arası dönemin değerlendirildiği bizim çalışmamızda ise, 1978-2001 yılları arasındaki hasta popülasyonuna benzer olarak kız hastaların oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Olguntürk ve ark.¹⁴⁹ tarafından gerçekleştirilen ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 1982 ile Aralık 1991 arasındaki dönemde tedavi ve takip edilen 609 ARA tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada ortalama tanı yaşının 11,5 yıl olduğu, kız ve erkek hastaların dağılımlarının ise fark göstermediği tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer araştırmalar ve kendi kliniğimizin verileri incelendiğinde ARA tanısı ile tedavi ve takip edilen hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerinin coğrafi ve dönemsel farklar gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Breda ve ark.¹⁴⁴ yaptığı çalışmada kız hastalar %42, erkek hastalar %58 oranında saptanmıştır. Satoshi ve ark.⁴ tarafından yapılan çalışmada hastaların %36,3'ünün kız, %63,7'sinin erkek olduğu tespit edilmiştir. Mostafa Zaman ve ark.¹⁴⁶ yaptığı çalışmada hastaların %48'inin kız, %52'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda bizim çalışmamızın aksine erkek oranları daha yüksek olarak bulunmuştur. Miranda ve ark.¹⁵¹ Brezilya'da yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %52,4'ünün kız, %47,6'sının erkek olduğu bildirilmiş olup bizim çalışmamızla benzer olarak tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyetleri gibi başvuru oranlarının da dönemsel olarak değiştiği tespit edildi. 2011-2016 arasındaki dönemde en sık başvuru gerçekleşen yılın

2014 yılı olduğu, en az başvurunun ise 2015 yılında gerçekleştiği tespit edildi. Aylara ve mevsimlere göre yapılan değerlendirmede en sık kış ve ilkbahar dönemlerinde başvuruların gerçekleştiği tespit edildi. Hastaların cinsiyete göre başvuru mevsimlerinin dağılımı incelendiğinde kızların ve erkeklerin başvuru mevsimlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi. Bu bulgularımız ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla benzerdi. Kliğimizin önceki dönemlerinde izlenen ARA hastalarının değerlendirildiği araştırmalarda da bizim bulgularımıza benzer sonuç elde ettiği tespit edilmiştir¹⁴⁷. Karademir ve ark.¹³⁹ tarafından gerçekleştirilen araştırmada hasta başvurularının 1980-1992 arası dönemde yıllar içinde fark gösterdiği bildirilmiş, başvuruların 1985 ve 1991 yıllarında iki kez pik yaptığı ve sonraki dönemde tekrar düşüş gösterse de yıllar içinde genel bir artış seyri izlediği belirtilmiştir. Satoshi ve ark.⁴ 2010-2015 yılında Japonya’da yaptığı bir çalışmada başvuru sayılarının her yıl arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yıllar içerisinde ARA başvurularında artışlar ve azalışlar şeklinde farklılar olduğu tespit edilmiştir. Pirinçcioğlu ve ark.¹⁴⁰ tarafından gerçekleştirilen araştırmada en sık başvurunun kış mevsiminde gerçekleştiği, bunu sonbahar aylarının izlediği bildirilmiştir. Çağatay ve ark.¹⁴² çalışmalarında ise en sık başvuruların kış ve ilkbahar aylarında gerçekleştiği belirtilmiştir. Bu çalışmalardan çıkan genel sonuç itibariyle sonbahar-kış-ilkbahar mevsimlerinde görülme sıklığı artan streptokokkal farenjit enfeksiyonlarının sonrasında gelişen ARA’in sıklığının da Ekim-Mart aylarına denk gelen sonbahar-kış-ilkbahar mevsimlerde artış göstermesi klinik açıdan beklenen bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır.

Çalışma hastalarımızın başvuru illeri incelendiğinde %40,6’sının Samsun’dan, %24’ünün Ordu’dan, %13,5’inin Amasya’dan, %10,4’ünün Çorum’dan, %5,2’sinin Tokat’tan, %3,1’inin Sinop’tan, %2,1’inin İstanbul’dan ve %1’inin Kastamonu’dan geldiği tespit edilmiştir. Kliğimizin bölgemizde referans bir üçüncü basamak sağlık kurumu olarak hizmet vermesinden dolayı hastalarımızın yarısından fazlasının bölgenin farklı illerinden geldikleri tespit edilmiştir. Bölgemizde ARA hakkında yapılmış geniş kapsamlı araştırmalardan biri olan ve kliğimizin 2001-2011 arasında takip ettiği hastaların incelendiği Aydemir’in tez çalışmasıdır¹²². Hastalarımızın başvurdukları illerin dağılımı bu çalışma ile karşılaştırılmış, bir önceki değerlendirme döneminde hastalarımızın %57’sinin Samsun’dan, %19,2’sinin Ordu’dan, %9,6’sının Amasya’dan, %5,6’sının Sinop’tan, %5’inin Tokat’tan, %2,6’sının Giresun’dan, %0,5’inin Gümüşhane’den ve %0,5’inin Çorum’dan geldikleri görülmüştür. Bu değerler ile illerin başvuru oranlarının küçük farklılıklar göstermekle birlikte, başvuru sıralamasının genel olarak benzer olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarında Jones kriterlerine göre majör bulgularının dağılımları incelendiğinde hastaların %20,8'inde artrit, %91,7'sinde kardit, %12,5'inde kore ve %2,1'inde eritema marginatum bulunduğu hastaların hiçbirinde subkutan nodül görülmediği tespit edilmiştir. ARA tanısında kore dışındaki diğer klinik veya laboratuvar bulguların hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir. Bu nedenle tanıda kullanılacak kriterlerin yer aldığı tanısal bir algoritma ilk kez 1944 yılında Jones ve ark.⁸⁹ tarafından geliştirilmiştir. Bu kriterler 1956 yılında modifiye edilmiş, 1965 yılında revize edilmiştir. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yeni bir kriter seti geliştirmiş, 1992 yılında ise Amerikan Kalp Cemiyeti bu kriterleri güncelleştir⁹³. Zaman içinde yapılan bu güncellemeler özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde ARA'nın insidansının azalmasına paralel olarak tanısal kriterlerin sensitivitesinin kaybı göze alınarak spesifisitenin artırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu değişikliklerin neticesinde modifiye Jones kriterleri ARA'nın insidansının hala yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde tanı koymak için yeterli duyarlılığa ulaşamamış ve olgular tanı konularak sekonder profilaksi alamamaları nedeniyle romatizmal kalp hastalıklarının artma riski ortaya çıkmıştır. Buna bağlı olarak DSÖ 2002 yılında ARA tanı kılavuzunu yayınlamış, olguların ilk ataklarında 1992 Jones kriterlerinin kullanımı önerilmiş, tekrarlayan ataklarda ise tanısal kriterler hafifletilmiştir. ARA'nın sıklığının yüksek seyrettiği Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde yerel kılavuzlar da yayınlanmıştır⁵. Özellikle Doppler ekokardiyografinin yaygın olarak klinik pratiğe girmesi ve hastaların sağlık hizmetlerine erişiminin artışı ile birlikte Jones kriterlerinde en son güncelleme 2015 yılında gerçekleştirilmiş ve orta-yüksek riskli toplumlar ile düşük riskli toplumlar için farklı tanısal kriterler önerilmiştir⁹³. Ülkemizde ARA'li hastaların değerlendirildiği çalışmalarda tespit edilen majör kriterlerin sıklıkları incelendiğinde Karagenç ve ark.¹⁵⁰ tarafından gerçekleştirilen ve 1995-2003 yılları arasında Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde tedavi ve takip edilen ARA'li 207 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada izole majör bulgulardan olguların %85,5'inde artrit, %74,9'unda kardit, %4,8'inde kore, %0,5'inde eritema marginatum görüldüğü, kombine majör bulgu olarak ise %60,4'ünde artrit+kardit, %3,9'unda kore+kardit, %0,5'nde artrit+kardit+eritema marginatum bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında izole artritli olan hastalarımızın oranının daha düşük olduğu, ancak kardit ve özellikle koresi olan hasta oranlarımızın belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çağatay ve ark.¹⁴² tarafından gerçekleştirilen çalışmada hastaların %44,4'ünde kardit, %88,8'inde artrit, %2,2'sinde kore ve %2,2'sinde eritema marginatum tespit edilmiş, hastaların hiçbirinde subkutan nodül görülmediği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının ise artrit oranları bakımından bizim hasta grubumuza göre daha yüksek oranlar

bildirilmiş olması dışında majör kriterlerin dağılımı bakımından genel olarak bizim bulgularımızla benzer olduğu görülmüştür. Karaaslan ve ark.¹⁵² tarafından gerçekleştirilen ve 1993-1998 yılları arasında Konya bölgesinde, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda ARA tanısı ile tedavi ve takip edilen 274 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların %32,1'inde izole artrit, %50'sinde kardit ve %17,9'unda kore tespit edildiği, karditli olgulardan ikisinde ayrıca subkutan nodül ve birinde de eritema marginatum bulunduğu bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımızla kıyaslandığında artrit ve kore oranlarımızın benzediği, ancak bizim olgularımızdaki kardit oranlarının bu çalışmaya göre belirgin olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Karademir ve ark.¹³⁹ tarafından gerçekleştirilen geniş kapsamlı araştırmada 1990-1992 yılları arasında Ankara bölgesindeki 228 ARA tanılı hastanın %43,8'inde artrit, %25,8'inde kardit ve %17,5'inde kore görüldüğü bildirilmiştir. Bizim bulgularımızla karşılaştırıldığında bu çalışmada bildirilen kardit oranlarının belirgin olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Olguntürk ve ark.¹⁴⁹ tarafından gerçekleştirilen ve 1982-2001 yılları arasında tedavi ve takip edilen 609 ARA'li hastanın modifiye Jones kriterlerine göre değerlendirildiği araştırmada izole majör bulgulardan olguların %32,7'inde kardit, %48,3'ünde artrit, %3,8'inde kore, %2,5'inde eritema marginatum ve %0,2'sinde subkutan nodüller görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar kombine majör kriterler göz önünde tutulduğunda kardit oranlarının %46,1, artrit oranlarının %61,4 ve kore oranlarının %6,9'a yükseldiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada belirtilen oranlar bizim çalışmamızla kıyaslandığında izole kardit oranlarımızın belirgin olarak yüksek olduğu, izole artrit oranlarımızın ise belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir. Kardit oranlarımızın diğer çalışmalara oranla yüksek olmasının 3. basamak sağlık kuruluşu olduğumuzdan kaynaklandığı düşünülmüştür. Büyükbeşe ve ark.¹⁵³ tarafından gerçekleştirilen ve 1982-1995 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda izlenen 124 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada olguların %70'inde kardit, %66'sında poliartrit, %7'sinde eritema marginatum, %3'ünde kore ve %2'sinde subkutan nodüllerin görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında artrit ve kore oranlarının belirgin olarak yüksek olduğu görülmüş olmakla birlikte, araştırmacılar çalışmalarına 5 yaş ve üzeri hastaları dahil etmişler, ortalama başvuru yaşının ise 23 olduğunu belirtmişlerdir. Tekrarlayan ARA atakları sonrasında daha ileri yaşlarda romatizmal bulguların klinik olarak semptomatik hale gelmesi nedeniyle artrit ve kore oranlarının bizim çalışmamızda belirlenen oranlardan daha yüksek tespit edildiği düşünülmüştür. Satoshi ve ark.⁴ çalışmasında olgularının %50'sinde poliartrit, %61,4'ünde kardit, %6,8'inde kore, %15,9'unda eritema marginatum ve %2,3'ünde subkutan nodül olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda %58,3 kardit oranı benzemekle birlikte, artrit oranı

belirgin biçimde bizim çalışmamızdan fazla saptanmıştır, eritema marginatum oranı bizim çalışmamızla benzer olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda subkutan nodul tespit edilmedi. Karantana ve ark.³⁴ tarafından 1980-1997 arasında Yunanistan’da yapılan 66 ARA hastasının değerlendirildiği çalışmada izole kardit oranı %30, izole artrit %24, izole kore %1,5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda izole kardit oranı daha yüksek, izole artrit oranı ise daha düşük olarak tespit edildi, bizim çalışmamızda izole kore tespit edilmedi. Breda ve ark.¹⁴⁴ çalışmasında ise %48,9 kardit, %59,1 artrit, %5,7 kore, %11,4 eritema marginatum, %4,6 subkutan nodül tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızla kıyasladığımızda kardit oranının düşük olduğu, eritema marginatum ve subkutan nodul oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Bitar ve ark.¹⁴⁵ yaptığı çalışmada %93 kardit, %39 artrit, %4 eritema marginatum, %2 kore ve %1 subkutan nodül bildirilmiştir. Kardit oranının bizim çalışmamıza benzer olduğu ve Lübnan’da gelişmekte olan bir ülke olduğundan yüksek saptandığı tahmin edildi. Kendi kliniğimizde 1990-2001 döneminin değerlendirildiği Tanyeri ve ark.¹⁴⁸ çalışmasında olgularımızın %29,1’inde poliartrit, %16,8’inde kardit ve %0,6’sında kore görüldüğü, kombine majör bulgular olarak ise %49’unda poliartrit+kardit, %3,9’unda kore+kardit, %0,3’ünde eritema marginatum+poliartrit ve %0,3’ünde eritema marginatum+kardit+poliartrit görüldüğü belirlenmiştir. Kliniğimizin daha sonraki 2001-2011 döneminin değerlendirildiği Aydemir’in¹²² çalışmasının sonuçlarına göre ise olgularının %40,4’ünde poliartrit, %50,5’inde kardit, %10,1’inde kore tespit edildiği, eritema marginatum ve subkutan nodül belirlenmediği bildirilmiştir. Daha önceki hasta popülasyonumuz ile çalışma dönemimizdeki hasta özelliklerimiz kıyaslandığında kardit oranlarımızın daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bize yıllar içerisinde kardit oranlarında artış olduğunu göstermektedir.

Hasta grubumuzda ARA’in minör bulgularının dağılımları incelendiğinde olguların %26’sında ateş, %45,8’inde monoartralji, %17,7’sinde PR uzaması, %82,3’ünde CRP yüksekliği, %85,5’inde sedimentasyon yüksekliği görüldüğü tespit edilmiştir. Güncel Jones kriterleri göz önüne alındığında ARA gelişimi yönünden düşük riskli toplumlarda 38,5 °C üzerindeki, orta ve yüksek riskli toplumlarda 38 °C üzerindeki ateş değerleri minör bulgu olarak kabul edilmekte, ülkemiz için ise 38 °C değeri kullanılmaktadır. Hastalık başlangıcında izlenen ateş birkaç gün içinde düşmektedir. Artralji için ülkemizde monoartralji, düşük riskli popülasyonlar için ise poliartralji minör risk olarak kabul edilmektedir. Eğer eklem bulguları majör bulgu olarak kabul edilmişse ayrıca minör bulgu olarak kabul edilmemektedir. PR uzaması ise ARA’li hastaların EKG’lerinde sık izlenen bir bulgu olmakla birlikte, bu hastalarda ateş ve taşikardi de sık görülebileceği için yaşa ve kalp hızına göre düzeltilmiş PR

mesafelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Laboratuvar bulgularından eritrosit sedimentasyon hızının 30 mm/saat üzerinde olması, C-reaktif proteinin ise 3 mg/dL üzerinde olması güncel Jones kriterlerine göre minör risk olarak kabul edilmektedir. Bu modifiye kriterler ışığında ülkemizde yapılan diğer araştırmalar değerlendirildiğinde Olguntürk ve ark.¹⁴⁹ tarafından gerçekleştirilen çalışmada hastaların %40'ında ateş, %81,1'inde artralji, %26,6'sında PR uzaması, %89,5'inde sedimentasyon yüksekliği ve %72,7'sinde CRP yüksekliği tespit edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında ateş, artralji ve PR uzaması görülen hastaların oranlarının bir miktar daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Güngör ve ark.¹⁵⁴ tarafından gerçekleştirilen ve Dr. Sami Ulus Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde Aralık 2004-Nisan 2009 tarihleri arasında tedavi ve takip edilen ARA tanılı 204 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların %20,6'sında artralji, %28,9'unda ateş, %15,2'sinde PR uzaması, %97,5'inde sedimentasyon yüksekliği ve %84,4'ünde CRP yüksekliği tespit edilmiştir. Bizim hasta grubumuzla karşılaştırıldığında artralji oranlarının daha düşük tespit edildiği, diğer bulguların ise bizim hasta grubumuzla benzer oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Kliniğimizin bir önceki döneminin değerlendirildiği Aydemir'in¹²² çalışmasında ise hastalarımızda belirlenen minör bulgu oranları ateş için %25,2, artralji için %55, PR uzaması için %9,6, CRP yüksekliği için %52,5 ve sedimentasyon yüksekliği için %58,5 olarak bildirilmiştir. Bu değerlere göre laboratuvar bulgularındaki yükseklikler bir önceki dönemde daha düşük oranlarda izlenmiş, PR uzaması oranları ise bizim çalışmamızdaki oranların bir miktar altında kaldığı tespit edilmiştir. Satoshi ve ark.⁴ yaptığı çalışmada hastaların %86,4'ünde ateş yüksekliği, CRP ve Sedim yüksekliği %97,7, PR uzaması %21,4 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızla kıyasladığımızda ateş yüksekliğinin daha fazla bulunduğu, diğer bulguların benzer olduğu tespit edildi. Karantana ve ark.³⁴ çalışmasında sedim yüksekliği %85, CRP yüksekliği %65, PR uzaması %27 oranında bulunmuştur. Bulgular bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bitar ve ark.¹⁴⁵ çalışmasında ateş %62, artralji %55, CRP yüksekliği %83, Sedim yüksekliği %92, PR uzaması %26 olarak saptanmış olup bizim çalışmamızla kıyasladığımızda ateş yüksekliği oranının daha fazla olduğu diğer bulguların benzerlik gösterdiği tespit edildi. Farklı çalışmalarda hastaların minör bulgularının dağılımları arasında tespit edilen farklılıkların temel nedeninin günümüzde analjezik ve antipiretik özellikli non-steroid antiinflamatuvar ilaçların sıkça ve uygunsuz kullanılmaları olduğu düşünülmüştür. Bu preparatların yaygın olarak ve hekim kontrolü dışında kullanılmaları hem tanıyı geciktirmekte hem de hastalığın klinik seyri sırasında belirlenecek bulguların tespit edilmelerini güçleştirmektedir.

Hasta grubumuzda başvuru anında tespit edilen bulgular incelendiğinde olguların %70,8'inde üfürüm, %20,8'inde çabuk yorulma, %17,7'sinde göğüs ağrısı, %16,7'sinde nefes darlığı ve %15,6'sında çarpıntı bulunduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalardan biri Pekpak¹⁵⁵ tarafından gerçekleştirilmiş ve 2003-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda tedavi ve takip edilen 156 ARA tanılı hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre olguların %58,3'ünde üfürüm, %3,2'sinde çabuk yorulma, %8,3'ünde göğüs ağrısı ve %1,3'ünde karın ağrısı görüldüğü bildirilmiştir. Ayana¹² tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Kardiyoloji Polikliniğinde Ocak 2000 ila Ocak 2013 tarihleri arasında ARA tanısı ile tedavi ve takip edilen 190 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, bu hasta grubunun %12'sinde üfürüm, %18'inde çabuk yorulma, %14'ünde göğüs ağrısı, %14'ünde nefes darlığı ve %11'inde çarpıntı şikayetlerinin bulunduğu bildirilmiştir. Kliniğimizin bir önceki döneminin değerlendirildiği Aydemir'in¹²² çalışmasında hastalarımızın %10,1'inde göğüs ağrısı, %4,5'inde çarpıntı, %3'ünde nefes darlığı ve %7'sinde çabuk yorulma tespit edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları bizim bulgularımızla karşılaştırıldığında çalışmamızda ARA'li hastalardan karditi olanların ağırlıklı olarak değerlendirilmiş olmasının hastaların kardiyovasküler sistem ile ilgili bulgularının daha yüksek oranda tespit edilmiş olmasına neden olduğu tespit edilmiştir.

Hasta grubumuzda var olan kapak hastalıkları değerlendirildiğinde olgularımızın %8'inde izole aort yetmezliği, %54,5'inde izole mitral yetmezlik ve %36,4'ünde aort+mitral yetmezlik bulunduğu tespit edilmiştir. İzole triküspit yetmezliği görülmemekle birlikte, olguların %3,4'ünde aort yetmezliği + mitral yetmezlik + triküspit yetmezliği, %1,1'inde ise mitral yetmezlik + triküspit yetmezliği olduğu tespit edilmiştir. ARA hastalarında kronik kapak hastalığı ve kalp yetmezliği kardit varlığına bağlı olarak gelişmektedir. Karditli olgularda endokard tutulumu nedeniyle kapak endokardı tutulmakta ve valvülit tablosu ortaya çıkabilmektedir. Karditli olgularda en sık izlenen kapak hastalığının mitral yetmezlik olduğu görülmektedir. Aort yetmezliği daha düşük oranlarda izlenirken genellikle mitral yetmezlikle birlikte görülmektedir. Triküspit ve pulmoner kapak tutulumlarının daha nadir olduğu görülmektedir. Kapak stenozları ise genellikle ARA'yi takip eden yıllar içinde geliştiği için daha ziyade erişkin yaş grubunda görülmektedir⁵. Bizim çalışma grubumuzda izlenen kapak hastalıkları literatürdeki bu bilgiler ile uyumlu olarak tespit edilmiş, en sık mitral yetmezlik görülmüş, bunu aort ve triküspit yetmezlikleri izlemiştir. Kapak stenozu ise hiçbir hastamızda

görülmedi. Bitar ve ark.¹⁴⁵ çalışmasında izole aort yetmezliği %5, izole mitral yetmezlik %37 ve aort+mitral yetmezlik %30 oranında bildirilmiştir. Aynı çalışmada triküspit yemezlik %3, pulmoner yetmezlik %1 oranında olarak bildirilmiştir. Aort yetmezlik oranının bizim çalışmamızla benzer olduğu, mitral yetmezlik oranının bizim çalışmamızda daha yüksek oranda olduğu tespit edildi. Miranda ve ark.¹⁵¹ yapmış olduğu çalışmada mitral yetmezlik %8,6, mitral+aort yetmezliği %0,8 olarak bildirilmiştir ve bizim çalışmamızdan oldukça düşük sonuçlar olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Karagenç ve ark.¹⁵⁰ çalışmasında ARA karditi olan hastalarda izole mitral yetmezlik %37,5, toplam mitral yetmezlik ise %94,1 oranında izlenmiştir. Aynı çalışmada izole aort yetmezliği %5,9, toplam aort yetmezliği ise %63,8 oranında görülmüştür. Güngör ve ark.¹⁵⁴ tarafından gerçekleştirilen çalışmada hastaların %83,3'ünde mitral yetmezlik, %51,9'unda aort yetmezliği, %49,5'inde hem mitral hem aort yetmezliği, %14,7'sinde triküspit yetmezliği, %2,9'unda ise pulmoner yetmezlik görüldüğü belirtilmiştir. Çağatay ve ark.¹⁴² tarafından gerçekleştirilen çalışmada olguların %20'sinde mitral yetmezlik, %24,4'ünde mitral ve aort yetmezliği tespit edilmiş, hastaların hiçbirinde tek başına aort yetmezliği görülmediği bildirilmiştir. Kliniğimizde daha önceki dönemlerde takip edilen hastaların değerlendirildiği Tanyeri ve ark.¹⁴⁸ çalışmasında ekokardiyografik değerlendirmelerde izole mitral yetersizliğin %41, diğer bulgularla birlikte mitral yetmezlik oranlarının %60,7 olduğu, izole ve tüm aort yetmezliği oranlarının ise sırasıyla %7,1 ve %20,7 olduğu görülmüştür. Yine kliniğimizde daha önce gerçekleştirilmiş olan Aydemir'in¹²² çalışmasında hastalarımızın %51,7'sinde mitral yetmezlik, %12,5'inde aort yetmezliği ve %35,8'inde kombine mitral ve aort yetmezliği bulunduğu tespit edilmiştir. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile bizim çalışmamızın bulgularının benzerlik gösterdiği ve literatür ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma grubumuzun tedavi özellikleri incelendiğinde olguların %93,8'ine benzatin penisilin G, %6,3'üne penisilin V verildiği, hastaların %96,9'unun düzenli olarak profilaksi almaya devam ettiği, %33,4'ünün aspirin ve %22,2'sinin steroid, %31,9'unun aspirin +steroid kullandıkları tespit edildi. Literatürde ARA'nın ilk atağında uygulanacak tedavinin temel olarak iki komponentinin olduğu, bunların atak yönetimi ve Grup A β -Hemolitik Streptokok enfeksiyonların veya subakut bakteriyel endokarditin önlenmesine yönelik olarak profilaksi verilmesi olduğu bildirilmektedir. Atak yönetimi streptokok enfeksiyonunun tedavisine yönelik antibiyotik kullanımını, meydana gelen inflamasyona karşı antiinflamatuvar kullanımını ve kore gelişen hastalarda anormal hareketlerin bastırılmasına yönelik tedavilerin verilmesini kapsamaktadır¹⁵⁶. ARA'li hastalarda akut atağın ilk 9 gününde verilecek

antibiyotik tedavisinin romatizmayı önlediği düşünülse de, antibiyotik tedavisi almasına rağmen romatizmal hastalık gelişen hastalar olduğu da görülmektedir. Tüm tonsillitlerin %3-20'sinin streptokokkal kökenli olduğu ve bunların da sadece %0,3'ünde romatizmal hastalık geliştiği göz önüne alındığında 1-6 çocuğun romatizmal hastalıklardan korunması için 300 ila 2000 çocuğa antibiyoterapi verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hızlı streptokok antijen tarama testleri ve boğaz kültürü ile antibiyoterapi gereken olguların tespiti önerilmektedir¹⁵⁷. İkincil profilakside ise üç haftada bir yapılacak intramusküler Benzatin Penisilin enjeksiyonlarının hastalık seyrini etkileyen en önemli ve etkisi kanıtlanmış tek tedavi olduğu bilinmektedir^{158,159}. Uzun süren bu ikincil profilakside karşılaşılan başlıca problem hastaların tedaviye uyum ve düzenli sürdürmeme sorunları olduğu görülmektedir. Hastalarımızın %3,1'inin düzenli profilaksi almadıkları tespit edilmiştir. Kliniğimizde daha önceki dönemlerde yapılan değerlendirmede hastaların %6'sının düzenli tedavi almadıkları tespit edilmiştir¹⁵⁹. Literatürde bu konudaki güncel çalışmalar incelendiğinde Culliford-Semmens ve ark.¹⁶⁰ tarafından gerçekleştirilen ve 2007-2012 döneminde romatizmal kapak hastalığı nedeniyle profilaksi alan hastaların değerlendirildiği çalışmada tedavi uyumunun %92 olduğu bildirilmiştir¹⁶⁰. Bu konudaki diğer bir çalışmada de Dassel ve ark.¹⁶¹ Avustralya'da sekonder penisilin profilaksisine uyum oranlarını değerlendirdiklerinde ortalama uyum oranının %67,3 olduğunu tespit etmişlerdir. Polikliğimizde daha önce yapılan değerlendirme çalışmaları ve literatürdeki oranlarla karşılaştırıldığında bizim hasta grubumuzda düzenli tedavi oranları daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Hasta grubumuzun tedavileri sonrasında süren takiplerinde %55,7'sinde mevcut kapak hastalıklarının düzeldiği, %4,5'inde reaktivasyon izlendiği, %3,4'ünde ek lezyon geliştiği, sadece 1 hastamızın cerrahi tedavi gereksinimi olduğu ve mitral kapak replasmanı yapıldığı tespit edilmiştir. Hastaların kardit şiddetlerine göre düzelmeye oranları incelendiğinde hafif karditi olanların %59,7'sinin ve ağır karditi olanların %75'inin kapak düzelmesi olduğu, orta dereceli karditi olan 1 hastanın ise kapak düzelmesinin olmadığı tespit edilmiştir. Tedavi başlama süresinin kapak düzelmesine etkisi incelendiğinde 0-15 gün arasında tedavi başlanan hastaların %55,6'sının, 16 gün ve üzerinde tedavi başlanan hastaların ise %88,9'unun kapak düzelmesi olduğu tespit edilmiştir. Verilen tedaviler bakımından ise sadece aspirin verilen hastaların %62,5'inin, sadece steroid verilen hastaların %25'inin, aspirin+steroid verilen hastaların %95,7'sinin kapak düzelmesinin gerçekleştiği tespit edilmiş olup, tedavi verilmeyen grupta ise kapak düzelmesi oranlarının %22,2 olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan Güngör ve ark.¹⁵⁴ çalışmasında karditli olguların %19,6'sında tam düzelmeye

izlendiği, %18,8'inde ise reaktivasyon görüldüğü bildirilmiştir. Karagenç ve ark.¹⁵⁰ tarafından gerçekleştirilen çalışmada hasta gruplarının %77,8'inde kapak lezyonlarının düzeldiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada elde edilen yüksek oranların sadece mitral yetmezliğin değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünölmüştür. Karaaslan ve ark.¹⁵² tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise hastalarda düzelme kriteri olarak ekokardiyografide kapak regürjitasyonunun düzelmesi değerlendirilmiş, hastaların %62'sinde regürjitasyonun gerilediği, %18,6'sında ise tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Kliniğimizde gerçekleştirilen ve 1978-1988 arası dönemin değerlendirildiği Uzun ve ark.¹⁴⁷ çalışmasında olguların %19,6'sının takipler esnasında kalp lezyonlarının düzeldiği, %13,0'ünde rekürrens görüldüğü ve %10,9'unda ek lezyon geliştiği bildirilmiştir. Tanyeri ve ark.¹⁴⁸ tarafından gerçekleştirilen çalışmada kliniğimizde daha önceki dönemde izlenen hastaların %52,3'ünün kapak lezyonlarının düzeldiği, %20,9'unda reaktivasyon geliştiği ve %6,9'unda ek lezyon geliştiği bildirilmiştir. Yine kliniğimizde gerçekleştirilen Aydemir'in¹²² çalışmasında hafif karditi olan olguların %31,8'inde, orta şiddetli karditi olan olguların %12,5'inde ve ağır şiddetli karditi olan olguların %9,1'inde kapak lezyonlarının düzeldiği belirlenmiş, toplam olarak ise hasta grubunun %29,5'inde kapak lezyonlarının düzeldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada ek kapak lezyonu gelişim oranı %5,1 ve reaktivasyon oranı da %3,4 olarak bildirilmiştir. Kliniğimizde daha önce yapılan bu çalışmalar kronolojik olarak değerlendirildiğinde zaman içinde reaktivasyon ve ek lezyon gelişimi oranlarının azaldığı, kapak düzelmesi oranlarının ise arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların aktif, subklinik veya geçirilmiş karditlerinin bulunmasının kapak lezyonu düzelme oranlarını, ek kapak lezyonu gelişim oranlarını ve reaktivasyon oranlarını etkilemediği görölmüştür. Ayrıca tedavi başlama süresi ile romatizmal aktivite sürelerinin de kapak düzelmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görölmüştür. Hasta grubumuzda kapak düzelmesini anlamlı olarak etkileyen tek klinik parametrenin hastalara verilen tedavi olduğu belirlenmiş, aspirin+steroid kullanımının kapak düzelmesi oranlarını anlamlı derecede yükselttiği tespit edilmiştir. Aydemir'in¹²² çalışmasında aspirin verilen hastaların %12,7'sinde, steroid verilen hastaların %23,5'inde ve tedavi uygulanmayan hastaların %38,7'sinde kapak düzelmesi görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca romatizmal aktivite süresinin daha kısa olmasının kapak düzelmesi ile ilişkili bulunduğu da ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında kapak düzelmesini etkileyen tedaviler ve romatizmal hastalık süresi bakımından farklı sonuçlar alındığı tespit edilmiştir.

Bizim kliniğimizde 1978-1988 yılları arasında Uzun ve ark.¹⁴⁷ yapmış olduğu çalışmada ARA tanısı konulan hastaların %32,7'sinde, 1990-2001 yılları arasında Tanyeri ve ark.¹⁴⁸ yapmış olduğu çalışmada ARA tanısı konulan hastaların %69,9'unda, 2001-2011 yılları arasında Aydemir ve ark yapmış olduğu çalışmada ARA tanısı konulan hastaların %88,9'unda, bizim 2011-2016 yılları arasında yapmış olduğumuz çalışmada ise ARA tanısı alan hastaların %91,6'sında RKH tespit edilmiş olup, yıllar içerisinde kardit oranlarındaki artış görülmektedir. Mostafa Zaman ve ark.¹⁴⁶ yapmış olduğu çalışmada Haziran-Aralık 2005 tarihleri arasında ARA tanısı alan 52 hastanın %30'unda RKH saptanmış olup, bizim çalışmamıza oranla düşük oranda bulunmuştur. Bruno ve ark.¹⁶² yapmış olduğu çalışmada RKH insidasının %4,2 olduğu yapılan EKO çalışmaları ile bildirilmiştir, bu çalışmadaki düşük oranın sadece ARA hastalarında değil okul taraması olarak alınan bütün hastalara oranı belirtildiğinden düşük olduğu düşünüldü.

Tüm bu bulgular ve değerlendirmeler ışığında çalışmamızın bölgemizde ARA'li hastaların genel epidemiyolojik özellikleri ve tedavi sonuçları hakkında güncel veriler sağlaması ile literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Akut romatizmal ateş, kalp ve kalp kapakçıklarında kronik progresif bir hasara neden olabilen önemli bir sağlık sorunu olup, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Ülkemizde de çocukluk çağı önemli bir hastalığı olan ARA'in değerlendirildiği çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalında 2011-2016 yılları arasında ARA tanısı ile tedavi ve takip edilen hastaların genel demografik ve klinik özellikleri incelenmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular genel olarak özetlenecek olursa:

- Çalışmada toplam 96 hastaya ait veriler değerlendirildi.
- Hastalarımızın ortalama yaşı $10^{9/12} \pm 2^{10/12}$ yılıdır.
- Olgularımızın %55,2'si kız (n=53) ve %44,8'i erkek (n=43) idi
- Yaş gruplarının dağılımı incelendiğinde hastaların %40,6'sının 6-10 yaş grubunda, %53,1'inin ise 11-15 yaş grubunda yer aldığı belirlendi.
- Kızların ve erkeklerin yaş dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,806).
- Olguların başvuru zamanları değerlendirildiğinde en sık başvurunun 2014 yılında yapıldığı (%32,3), en sık başvuru aylarının Şubat (%15,6) ve Nisan (%13,5) ayları olduğu ve en sık ilkbahar mevsiminde başvuru gerçekleştiği (%32,3) görüldü, istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,177).
- Jones kriterlerine göre izole majör bulguların dağılımları incelendiğinde hastaların %2,1'inde izole artrit ve %58,3'ünde izole kardit bulunduğu görüldü. İzole kore, izole eritema marginatum ve izole subkutan nodül ise hiçbir hastada tespit edilmedi.
- Jones kriterlerine göre majör bulguların izole ve kombine olarak dağılımlar incelendiğinde hasta grubunda en sık kardit tespit edilirken (%58,3) bunu kardit+artrit (%18,7) ve kardit+kore (%12,5) izledi, kardit+eritema marginatum %2,1 tespit edildi.
- Hasta grubunda tespit edilen kardit tanıları hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde %93,1'inin hafif kardit, %1'inin orta şiddette kardit ve %5,6'sının da ağır kardit olduğu tespit edildi.

- Hastalarda minör bulguların dağılımları incelendiğinde hastaların %26'sında ateş, %45,8'inde monoartralji, %12,5'inde PR uzaması, %82,3'ünde CRP yüksekliği ve %88,5'inde sedimentasyon yüksekliği tespit edildi.
- Hastalarda tanıya destekleyici bulgular incelendiğinde hastaların %96,9'unda ASO pozitifliği saptanırken, boğaz kültürü yapılan 7 hastanın tamamının sonuçları normal olarak tespit edildi.
- Hastaların başlıca şikayetleri değerlendirildiğinde %70,8'inde üfürüm bulunduğu, %20,8'inin çabuk yoruldukları, %17,1'inin göğüs ağrılarının bulunduğu, %16,7'sinin nefes darlığı olduğu ve %15,6'sının çarpıntı şikayetlerinin mevcut olduğu tespit edildi.
- Hasta grubunda ortalama romatizmal aktivite sürelerinin $33,4 \pm 32,4$ gün olduğu tespit edildi.
- Hastaların %5,2'sinin telekardiyogram incelemesinde kardiyomegali saptanırken, %17,7'sinin PR uzaması olduğu tespit edildi. Kardiyomegali olan hastaların hepsinde, PR uzaması olan hastaların %94,1'inde kardit olduğu tespit edildi.
- Kapak hastalıklarının dağılımı incelendiğinde %8'inde izole aort yetmezliği, %54,5'inde izole mitral yetmezlik, %36,4'ünde aort+mitral yetmezlik, %4,5'inde TY tespit edildi Hastaların hiçbirinde AS, MS veya PS tespit edilmedi.
- Hastaların ekokardiyografik değerlendirmelerinde 2 hastada (%2,1) sol atrial dilatasyon, 22 hastada (%22,9) MVP, 4 hastada (%4,2) kalp yetersizliği ve 4 hastada (%4,2) perikardiyal effüzyon saptandı. Hastaların hiçbirinde ASD, VSD veya biküspit aorta tespit edilemedi.
- Hastaların tedavi özellikleri incelendiğinde %87,5'inin tedavilerinin 0-15 gün içinde başladığı tespit edildi.
 - İlaç profilaksisi olarak hastaların %93,8'ine Benzatin Penisilin G kullanılırken, profilaksiyi düzenli alma oranı %96,9 olarak tespit edildi.
 - Hasta grubunun %65,3'ü aspirin ve %39'u steroid kullandığı tespit edildi.
 - Tedavi grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise hastaların %12,5'unun hiçbir ilaç kullanmadıkları, %33,3'ünün sadece aspirin aldığı, %22,2'sinin sadece steroid aldığı, %31,9'unun ise hem aspirin hem steroid aldıkları tespit edildi.
 - Hastaların kapak hastalıklarına ait tedavi özellikleri incelendiğinde sadece 1 hastada cerrahi gereksinimi duyulduğu, %55,7'sinde kapak lezyonunda düzelme izlendiği, ve ek lezyon gelişim oranının ise %3,4 olduğu tespit edildi.

- Ateş yüksekliği olan hastalarda majör bulguların dağılımı değerlendirildiğinde artrit oranı %28 ve kardit oranı %96 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde kore, eritema marginatum ya da subkutan nodül varlığına rastlanmadı.
- PR uzaması olan hastalarda majör bulguların dağılımı değerlendirildiğinde artrit oranı %35,3, kardit oranı %94,1 ve kore oranı %5,9 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde eritema marginatum ya da subkutan nodül varlığına rastlanmadı.
- CRP yüksekliği olan hastalarda majör bulguların dağılımı incelendiğinde artrit oranı %25,3, kardit oranı %91,1, kore oranı %8,9 ve eritema marginatum oranı %2,5 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde subkutan nodül varlığına rastlanmadı.
- Sedimentasyon yüksekliği olan hastalarda majör bulguların dağılımı değerlendirildiğinde artrit oranı %23,5, kardit oranı %90,6, kore oranı %11,8 ve eritema marginatum oranı %2,4 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde subkutan nodül varlığına rastlanmadı.
- ASO yüksekliği olan hastalarda majör bulguların dağılımı incelendiğinde artrit oranı %21,5, kardit oranı %91,4, kore oranı %12,9 ve eritema marginatum oranı %2,2 olarak saptanırken, hastaların hiçbirinde subkutan nodül varlığına rastlanmadı.
- Kardit alt gruplarının dağılımları incelendiğinde %82'sinde aktif kardit bulunduğu, %4,5'inde subklinik kardit görüldüğü ve %13,5'inin geçirilmiş karditi olduğu tespit edildi.
- Kardit alt gruplarında temel özelliklerin dağılımı incelendiğinde aktif, subklinik ve geçirilmiş kardit grupları arasında cinsiyet ($p=0,356$) ve yaş grubu ($p=0,592$) dağılımlarının benzer olduğu, yüksek ateş ($p=0,027$) ve CRP pozitifliğinin ($p<0,001$) sadece aktif karditi olan hastalarda görüldüğü, sedimentasyon yüksekliği olan hastaların oranının ise en yüksek yine aktif kardit grubunda olduğu ($p<0,001$) tespit edildi.
- Aktif karditi olan ve olmayan hastaların başlıca şikayetleri karşılaştırıldığında çabuk yorulma ($p=0,004$), çarpıntı ($p=0,019$) ve artralji ($p=0,012$) şikayetlerinin aktif karditi olan olgularda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.
- Geçirilmiş karditi olan ve olmayan hastaların başlıca şikayetleri karşılaştırıldığında sadece artralji şikayetinin geçirilmiş karditi olan hastalarda anlamlı derecede düşük oranda görüldüğü tespit edildi ($p=0,002$).

- Kardit alt gruplarında kapak hastalıklarının dağılımı incelendiğinde aktif karditi olan hastaların %50'sinde ve geçirilmiş karditi olan hastaların %25'inde aort yetmezliği olduğu tespit edildi (p=0,036).
- Aktif karditi olan hastaların %91,7'sinde, subklinik karditli hastaların tümünde ve geçirilmiş karditi olan hastaların %83,3'ünde mitral yetmezlik (p=0,537) tespit edildi.
- Aort+mitral yetmezliklerin ise aktif karditli hastaların %43,1'inde ve geçirilmiş karditli hastaların %8,3'ünde pozitif olduğu tespit edildi (p=0,017).
- Kardit alt gruplarında EKO parametrelerinin dağılımı incelendiğinde aktif karditi olanların %23,6'sında, subklinik karditlilerin %50'sinde ve geçirilmiş karditi olanların %8,3'ünde MVP tespit edildi (p=0,227). Kardit gruplarında ASD, VSD ve biküspit aortası olan hasta tespit edilemedi.
- Aktif karditi olan hasta grubunda ikişer hastada (%2,8) PFO ve sol atrial dilatasyon tespit edildi.
- Artriti olan hastaları incelediğimizde hepsinde artralji şikayeti olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Artriti olan hastaların %20'sinde MVP, %1'inde PFO olduğu tespit edildi.
- Yaş gruplarına göre kardit şiddetinin dağılımı incelendiğinde hafif karditi olanların %1,5'inin 0-5 yaş grubunda, %37,3'ünün 6-10 yaş grubunda, %55,2'sinin 11-15 yaş grubunda ve %4'ünün de 16-18 yaş grubunda oldukları tespit edildi.
 - Orta şiddetli karditi olan tek hasta 6-10 yaş grubunda idi.
 - Ağır karditi olan olguların ise %50'si 6-10 yaş, %50'si 11-15 yaş grubunda idi.
 - Kardit şiddetinin yaş gruplarına göre herhangi bir dağılım farkı göstermediği tespit edildi (p=0,720).
- Kardit alt gruplarında cinsiyet dağılımı incelendiğinde hafif karditi olanların %52,2'sinin kız ve %47,8'inin erkek olduğu, orta şiddetli karditi olan tek hastanın kız olduğu, ağır şiddetli karditi olanların ise %75'inin kız ve %25'inin erkek olduğu tespit edildi.
 - Cinsiyetler arasında kardit şiddetlerinin dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi (p=0,617).
- Kardit şiddetine göre kapak hastalığının düzelme oranları değerlendirildiğinde hafif karditi olanların %59,7'sinin ve ağır karditi olanların %75'inin kapak lezyonlarında düzelme olduğu, orta şiddette karditi olan tek hastanın ise kapak düzelmesinin olmadığı tespit edildi.

- Kardit şiddetine göre kapak düzelme oranları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0,579$).
- Kardit şiddetine göre ek lezyon gelişme oranları değerlendirildiğinde hafif karditi olanların %4,5'inde ek lezyon gelişimi olduğu, orta ve ağır karditi olan hastalarda ise ek lezyon gelişimi tespit edilemedi.
 - Kardit şiddetine göre ek lezyon gelişim oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1,000$).
- Tedavi başlama süresi ve romatizmal aktivite süresi ile kapak düzelmesi varlığı arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde tedavi başlama süresinin ($p=0,075$) ve romatizmal aktivite süresinin ($p=0,850$) kapak düzelmesi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi.
- Kardit şiddetine göre verilen tedaviler incelendiğinde hafif şiddetli karditi olan hastaların %13,4'ünün tedavi almadığı, %35,8'inin aspirin aldığı, %20,9'unun steroid kullandığı, %29,9'unun ise hem aspirin hem steroidi birlikte aldıkları tespit edildi.
- Orta şiddetli karditi olan tek hastanın steroid kullandığı, ağır karditi olanların %25'inin steroid, %75'inin ise aspirin+steroid kullandığı belirlendi. Kardit şiddetine göre ilaç kullanım oranlarının anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p=0,048$).
- Alınan ilaca göre kapak hastalığının düzelme oranları değerlendirildiğinde en yüksek düzelme oranlarının %95,7 ile aspirin+steroid alanlarda görüldüğü, sadece aspirin alanların düzelme oranının %62,5 ve sadece steroid alanların düzelme oranlarının %25 olduğu belirlendi.
 - Tedavi grupları ile kapak düzelme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edildi ($p<0,001$).
- Alınan ilaca göre ek lezyon gelişim oranları değerlendirildiğinde steroid alanların %6,3'ünde ve aspirin+steroid alanların %8,7'sinde ek lezyon geliştiği, tedavi almayanlar ile sadece aspirin alanlarda ise ek lezyon gelişmediği tespit edildi.
 - Alınan ilaca göre ek lezyon gelişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,258$).
- Polikliniğimizde daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda ARA tanısı konan hastalar ve bu hastalarda kardit tespit edilme oranları incelendiğinde 1978-2016 yılları arasında toplam 884 ARA tanısı konulan hasta bulunduğu, bunların da %64,7'sinde ($n=572$) kardit tespit edildi. 1978–1988 arasındaki çalışmada %32,7, 1990-2001 arasındaki çalışmada %69,9, 2001-2011 yılları arasında çalışmada %88,9, 2011-2016 yılları

arasında yapmış olduğumuz bizim çalışmamızda ise %91,6 kardit olduğu tespit edildi.
Bu verilerimize göre kardit oranının yıllar içerisinde arttığı tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

1. Dianne Sika-Paotonu, Jonathan Carapetis Acute Rheumatic Fever And Rheumatic Heart Disease March 10, 2017; Updated: April 3, 2017
2. Maziar Khorsandi, Philip Herbst, Rheumatic Heart Disease Screening: Current Concepts And Challenges Scott Dougherty. *Ann Pediatr Cardiol.* 2017 Jan-Apr; 10(1): 39–49
3. Liesl J. Zu'Hilke, MB Chb DCH Fcpaeds Cert Card, Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever And Rheumatic Heart Disease: Epidemiology And Clinical Considerations
4. Satoshi Sato, Yoji Uejima, Eisuke Suganuma, Tadamasa Takano, Yutaka Kawano, A Retrospective Study: Acute Rheumatic Fever And Post-Streptococcal Reactive Arthritis In Japan *Allergology International* Volume 66, Issue 4, October 2017, Pages 617-620
5. Guler Eroglu A. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. *Türk Pediatri Arşivi.* 2016:1-7.
6. World Health Organization (1995) Strategy For Controlling Rheumatic Fever Rheumatic Heart Disease, With Emphasis On Primary Prevention: Memorandum From A Joint WHO/ISFC Meeting. *Bull World Health Organ* 73:583-587
7. Carapetis JR, Steer AC. The Global Burden Of Group A Streptococcal Diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685-94.
8. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM, Incidence Of Acute Rheumatic Fever In The World: A Systematic Review Of Population-Based Studies. *Heart.* 2008 Dec;94(12):1534-40
9. Orün UA, Ceylan O, Bilic İM, et al. Acute rheumatic fever in The Central Anatolia Region Of Turkey: A 30-Year Experience In A Single Center. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 361-8.
10. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute Rheumatic Fever. *Lancet* 2005; 366: 155-68

11. Imamoglu A, Ozen S. Epidemiology Of Rheumatic Heart Disease. Arch Dis Child 1988; 63: 1501-3.
12. Ayana M. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'ne Ocak 2000-Ocak 2013 Tarihleri Arasında Başvuran Akut Romatizmal Ateş'li Hastaların Klinik Ve Epidemiyolojik Yönünden Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
13. Semizel E. Bostab Ö.M. Çil E. Akut Romatizmal Ateş – Derleme, J Curr Pediatr 2005
14. Olivier C. Rheumatic Fever-is it Still Problem? Journal Of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 45:13-21
15. Gülfidan E., Akut Romatizmal Ateş Tanılı Hastaların Klinik Seyirlerinin Değerlendirilmesi
16. Seller LA, Levine EB. Acute Rheumatic Fever İn Adult. The Permanente, 2000:4(4);1-11
17. Veasy L G, Robert E, Herbert D. Rheumatic Fever Reports Increasing İn The Utah Area. American Heart Association, 1998: 8-11
18. Rutstein DD, Dorfman A, Keith JD, Lichty JA. The Evolution Of Rheumatic Heart Disease İn Children. Circulation, 1960: 22; 503-515
19. Padmavati S. Rheumatic Fever And Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. Historical Data. Bulletin Of The World Health Organization, 1978: 56(4); 543-550.
20. Emmanouilides GC: Moss And Adams, Heart Disease in Infants, Children And Adolescents. Fifth Edition, Maryland: 2001.
21. İ. Levent Saltık. Akut Romatizmal Ateş. The Journal Of Current Pediatrics. Güncel Pediatri. March 2007 Cilt:5 Sayı:1
22. Ayoub EM. Rheumatic Fever-Rheumatic Heart Disease. in: Adams Fh, Emmanouilides GC, Riemenscheider TA(Eds). Moss Heart Disease in infant, Children And Adolescent (5th Ed). Baltimore Williams And Wilkins, 1995:1400-1440
23. Bernstein D. Rheumatic Heart Disease. in: Behrman RE, Kliegman RM, Johnsın HB (Eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. 16 Th Edition, W.B. Saunders Company, Pheladelphia, 2000; Pp: 1428-1430
24. Cassidy JR, Petty RE. Arthritis Related To infection. Textbook Of Pediatric Rheumatology (2nd Ed). Churcill Livingstone Inc. 1990:509-521
25. Barash Y, Matityahu A., Acute Rheumatic Fever. 2005, Isr J Fam Pract 15:7–13

26. Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD (2000) Cumulative Incidence Of Rheumatic Fever In An Endemic Region: A Guide To The Susceptibility Of The Population? *Epidemiol Infect* 124:239–244
27. Anonymous (1992) Guidelines For The Diagnosis Of Rheumatic Fever. Jones Criteria, Update (1992). 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* 268:2069–2073
28. Yarrow A, Slater PE (1990) The Decline Of Acute Rheumatic Fever In Israel. *Public Health Rev* 18:239–249
29. Stewart T, McDonald R, Currie B (2005) Use Of The Jones Criteria In The Diagnosis Of Acute Rheumatic Fever In An Australian Rural Setting. *Aust N Z J Public Health* 29:526–529
30. Soto Lopez ME, Gonzales C, De Casio F, Estrada L, Guel L, Abud Mendoza C, Reyes PA (2001) Rheumatic Fever In The 5-Year Period Of 1994–1999 At 2 Hospitals In San Luis Potosi And Mexico D.F. *Arch Cardiol Mex* 71:127–135
31. Sramek J., Kopecka B., Bosmansky K., Riegel J., Peychl L., Rheumatic Fever Situation In Czechoslovakia With Special Reference To Long Term Prognosis For Rheumatic Carditid. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 25. 449-464. 1981
32. Sievers J., Hall P.:Incidence Of Acute Rheumatic Fever. *Br Heart J* 33. 833 836. 1971
33. Cernay J,Rusnak M, Raisova A. Incidence Of Rheumatic Fever In Slovakia During The Last 20 Years. *Cesk Pediatr* 1993;48:79-83
34. Giannoulia-Karantana A,Anagnostopoulos G, Kostaridou S, Georgakopoulou T, Papadopoulou A,Papadopoulos G. Childhood Acure Rheumatic Fever İb Greece:Experience Of The Past 18 Years. *Açta Pediatr* 2001;90:809-12
35. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut Romatizmal Ateş Görülme Sıklığı. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi*; 2:76-80
36. Orün UA, Ceylan O,Bilici M, Karademir S, Ocal B, Senocak F,Ozgun S, Doğan V. Acute Rheumatic Fever In Central Anatolia Rgion Of Turkey: A 30-Year Experience In A Single Center. *Eur.J.Peaditr*.2012 Feb;171(2):361-8. Epub 2011 Aug 25.
37. Özbarlas N, Bingöl G. Bildiri Özetleri Kitabı. Kliniğimize Başvuran Akut Romatizmal Ateş Ve Romatizmal Kapak Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi. XXXIX Milli Pediatri Kongresi , Ankara 4-8 Haziran, 1995.
38. Lenk Mk, Okutan V, Akın R Et Al. Akut Romatizmal Ateşli Olguların Prospektif Analizi. *T Klin J Pediatr* 1997;6:29-32

39. Büyükmeşe M.A,Erkoyuncu B, Başaran H, Mert A,Üçışık Romatizmal Ateş: 124 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Tk Lin Kardiyoloji 1998. 11:59-64.
40. Gibofsky A, Aydoğdu A, Levent E, Özyürek AR, Parlar A. Akut Karın Tablosunda Gelen Akut Romatizmal Ateş Vakası. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi 2001;54:54-58
41. Hallıoğlu O, Özers. Akut Romatizmal Ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 2001;32:4-14.
42. Stollerman GH. Rheumatic Fever In The 21st Century. CID 2001; 33:806-814. Diab KA, Timani MA, Bitar FF. Treatment Of Rheumatic Carditis With İntravenous Gammaglobulin: Is There Beneficial Effect? Cardiol Young 2001;11:565-567
43. Steer AC, Jenney AW, Kado J, Et Al. Prospective Surveillance Of Streptococcal Sore Throat İn A Tropical Country. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:477.
44. Dennis L Stevens, Amy Bryant. Group A Streptococcus: Virulence Factors And Pathogenic Mechanisms. Literature Review Current Through: Apr 2017
45. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Valvular Heart Disease. Robbins Basic Pathology (6th Edition), Saunders, Ed. Çevikbaş U. Temmuz 2000; 321-325
46. Lancifield RC. Current Knowledge Of Type-Specific M Antigens Of Group A Streptococci. J Immunol 1962; 89:307.
47. Stanley J, Desai M, Xerry J, et al. High-Resolution Genotyping Elucidates The Epidemiology Of Group A Streptococcus Outbreaks. J Infect Dis 1996; 174:500.
48. Stevens DL. Streptococcus Pyogenes Infections. In: Internal Medicine, 4th Ed, Stein JH (Ed), Mosby, St. Louis 1994. P.2078.
49. Hasty DL, Ofek I, Courtney HS, Doyle RJ. Multiple Adhesins Of Streptococci. Infect Immun 1992; 60:2147.
50. Fischetti VA, Horstmann RD, Pancholi V. Location Of The Complement Factor H Binding Site On Streptococcal M6 Protein. Infect Immun 1995; 63:149.
51. Peterson PK, Schmeling D, Cleary PP, Et Al. Inhibition Of Alternative Complement Pathway Opsonization By Group A Streptococcal M Protein. J Infect Dis 1979; 139:575.
52. Alouf JE, Geoffroy C. Structure Activity Relationships İn Sulphydryl-Activated Toxins. In: Bacterial Protein Toxins, Freer JH, Jeljaszewicz J (Eds), Academic Press, London 1984. P.165.
53. Barsumian EL, Schlievert PM, Watson DW. Nonspecific And Specific İmmunological Mitogenicity By Group A Streptococcal Pyrogenic Exotoxins. Infect Immun 1978; 22:681.

54. Thern A, Stenberg L, Dahlbäck B, Lindahl G. Ig-Binding Surface Proteins Of Streptococcus Pyogenes Also Bind Human C4b-Binding Protein (C4BP), A Regulatory Component Of The Complement System. *J Immunol* 1995; 154:375.
55. Hanski E, Caparon M. Protein F, A Fibronectin-Binding Protein, Is An Adhesin Of The Group A Streptococcus Streptococcus Pyogenes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:6172.
56. Khanna AK, Buskirk DR. Presence Of A Non-HLA B Cell Antigen In Rheumatic Fever Patients And Their Families As Defined By A Monoclonal Antibody. *J Clin Invest* 1989; 83:1710-16
57. Veasy LG. Rheumatic Fever. T. Duckett Jones And The Rest Of The Story. *Cardiol Young* 1995;5:293-391.
58. Kaur S, Kumar D, Grover A. Ethnic Differences In Expression Of Susceptibility Marker(S) In Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease Patients. *Int J Cardiol* 1998; 64(1); 9-14.
59. Asay A, Gies R, Veasy LG, Hill HR, Ware J, Nichols CR. Acute Rheumatic Fever-Utah. *MMWR* 1987; 36(8); 108-10,115.
60. Williams RC: Acute Rheumatic Fever. Rudy S, Harris ED, Sledge CB(Eds.) *Kelley's Textbook Of Rheumatology*, 2001, Sixth Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, Pp:1529-1540.
61. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some Of The People, Some Of The Time: Susceptibility To Acute Rheumatic Fever. *Circulation* 2009; 119:742-753.
62. Cunningham MW. Pathogenesis Of Group A Streptococcal Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000;13(3):470-511.
63. Molecular Mimicry In The Autoimmune Pathogenesis Of Rheumatic Heart Disease Luiza Guilherme, Jorge Kalil & Madeleine Cunningham, Pages 31-39 | Published Online: 07 Jul 2009
64. Cunningham M. W., Antone S. M., Gulizia J. M., Mcmanus B. M., Fischetti V. A., Gauntt C. J. Cytotoxic And Viral Neutralizing Antibodies Crossreact With Streptococcal M Protein, Enteroviruses, And Human Cardiac Myosin. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America*. 1992;89(4):1320-1324.
65. Cunningham M. W., McCormack J. M., Talaber L. R., Harley J. B., Ayoub E. M., Muneer R. S., Et Al. Human Monoclonal Antibodies Reactive With Antigens Of The

- Group A Streptococcus And Human Heart. *Journal Of Immunology*. 1988;141(8):2760–2766
66. Quinn A., Kosanke S., Fischetti V. A., Factor S. M., Cunningham M. W. Induction Of Autoimmune Valvular Heart Disease By Recombinant Streptococcal M Protein. *Infection And Immunity*. 2001;69(6):4072–4078.
 67. Faé K. C., Da Silva D. D., Oshiro S. E., Tanaka A. C., Pomerantze P. M., Douay C., Et Al. Mimicry In Recognition Of Cardiac Myosin Peptides By Heart-Intralesional T Cell Clones From Rheumatic Heart Disease. *Journal Of Immunology*. 2006;176(9):5662–5670.
 68. Roberts S., Kosanke S., Terrence Dunn S., Jankelow D., Duran C. M., Cunningham M. W. Pathogenic Mechanisms In Rheumatic Carditis: Focus On Valvular Endothelium. *The Journal Of Infectious Diseases*. 2001;183(3):507–511
 69. Guilherme L, Cury P, Demarchi LMF, Abel L, Lopez AP, Oshiro SE, Et Al. Rheumatic Heart Disease: Pro-Inflammatory Cytokines Play A Role In The Progression And Maintenance Of Valvular Lesions. *Am J Pathol*. 2004; 165:1583–91.
 70. Kirvan CA, Galvin JE, Hilt S, Kosanke S, Cunningham MW. Identification Of Streptococcal M- Protein Cardiopathogenic Epitopes In Experimental Autoimmune Valvulitis. *Journal Of Cardiovascular Translational Research*. 2013 In Press.
 71. Quinn A, Kosanke S, Fischetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction Of Autoimmune Valvular Heart Disease By Recombinant Streptococcal M Protein. *Infect Immun*. 2001; 69(6):4072–8.
 72. Dudding BA, Ayoub EM. Persistence Of Streptococcal Group A Antibody In Patients With Rheumatic Valvular Disease. *J Exp Med*. 1968; 128:1081
 73. Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin Is A Neuronal Target Of Autoantibodies In Sydenham’s Chorea. *J Immunol*. 2007 Jun 1; 178(11):7412–21.
 74. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry And Autoantibody-Mediated Neuronal Cell Signaling In Sydenham Chorea. *Nat Med*. 2003 Jul; 9(7):914–20.
 75. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal Mimicry And Antibody- Mediated Cell Signaling In The Pathogenesis Of Sydenham’s Chorea. *Autoimmunity*. 2006 Feb; 39(1):21–9.
 76. Swedo SE. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS). *Mol Psychiatry*. 2002; 7(Suppl 2):S24–5.

77. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Et Al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description Of The First 50 Cases. *Am J Psychiatry*. 1998 Feb; 155(2):264–71.
78. Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, Et Al. Behavioral, Pharmacological, And Immunological Abnormalities After Streptococcal Exposure: A Novel Rat Model Of Sydenham Chorea And Related Neuropsychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Aug; 37(9):2076–87.
79. Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine Receptor Autoantibodies Correlate With Symptoms In Sydenham’s Chorea. *Plos One*. 2013; 8(9):E73516.
80. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoov A, Et Al. Brain Human Monoclonal Autoantibody From Sydenham Chorea Targets Dopaminergic Neurons In Transgenic Mice And Signals Dopamine D2 Receptor: Implications In Human Disease. *J Immunol*. 2013 Dec 1; 191(11):5524–41.
81. Yeğın O, Coşkun H. Citokines In Acute Rheumatic Fever. *Eur J Pediatr*,1997;156;25-29.
82. Association Of IL-4 (İntron 3) And IL-10 (-1082) Gene Polymorphisms With Risk Of Mitral Valve Disease In Children With Rheumatic Heart Disease Sherif M. Yousry , Yasser Sedky , Alaa Sobieh *Cardiology In The Young*, Volume 26, Issue 7 October 2016, Pp. 1290-1296
83. Hutchins GM, Paige KT. Possible Origin Of Cardial Aschoff Bodies Of Rheumatic Fever From Nerves. *John Hopkins Med J* 1973;132:315- 19.
84. Anita KM, Zaidi And Donald A. Goldman. Rheumatic Fever In The Nelson Textbook Of Pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Eds). 18 Th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:1140-5.
85. Köksoy AO, Soylu AG, Özdemir O. Acute Rheumatic Fever, Review ,*Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis / 2016; 4: 283-296*
86. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic Fever And Rheumatic Heart Disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds). *The Science And Practice Of Pediatric Cardiology*, 2nd Ed. Baltimore: Williams And Wilkins, 1998:1691-724.
87. Burke RJ, Chang C. Diagnostic Criteria Of Acute Rheumatic Fever. *Autoimmun Rev* 2014;13:503-7.

88. No Authors Listed. Jones Criteria (Revised) For Guidance In The Diagnosis Of Rheumatic Fever. *Circulation* 1965;32:664–8.
89. Jones TD. The Diagnosis of Rheumatic Fever. *Journal of the American Medical Association*. 1944;126(8):481
90. Kliegman R, Stanton B, Behrman R, St. Geme J, Schor N Nelson Textbook Of Pediatrics 19th Edition,2012
91. Seckeler MD, Hoke TR. The Worldwide Epidemiology Of Acute Rheumatic Fever And Rheumatic Heart Disease. *Clin Epidemiol*. 2011;3:67–84. Doi: 10.2147/CLEP.S12977.
92. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler Echo- Cardiography Distinguishes Between Physiologic And Pathologic “Silent” Mitral Regurgitation In Patients With Rheumatic Fever. *Clin Cardiol*. 1997;20:924–926.
93. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18.
94. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola. Diagnosis Of Active Rheu- Matic Carditis. The Echoes Of Change. *Circulation* 1999;100:1576- 81.
95. Guidelines For The Diagnosis Of Rheumatic Fever. Jones Criteria, 1992 Update. Special Writing Group Of The Committee On Rheumatic Fever, Endocarditis, And Kawasaki Disease Of The Council On Cardiovascular Disease In The Young Of The American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069–73.
96. Unal N, Kosecik M, Saylam S, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac Tamponade In Acute Rheumatic Fever. *Int J Cardiol* 2005;103:217-8.
97. Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yildirim A, Olgunturk R. Cardiac Troponin T In Children With Acute Rheumatic Carditis. *Pediatr Cardiol* 2011;32:55–8.
98. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasani RS, Tandon R, Et Al. Does Endomyocardial Biopsy Aid In The Diagnosis Of Active Rheumatic Carditis. *Circulation* 1993;88:2198-205.
99. Mohindro R, Pannu HS, Mohan B, Kumar N, Dhooria HS, Sehgal A, Et Al. Syncope In A Middle Aged Male Due To Acute Rheumatic Fever. *Indian Heart J* 2004;56:668-9.

100. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two Unusual Presentations Of Acute Rheumatic Fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-6.
101. Tubridy-Clark M, Carapedis JR. Subclinical Carditis İn Rheumatic Fever: A Systematic Review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-8
102. The Australian Guideline For Prevention, Diagnosis And Management Of Acute Rheumatic Fever And Rheumatic Heart Disease (2nd Edition) 2012
103. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N; New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic Fever Diagnosis, Management, And Secondary Prevention: A New Zealand Guideline. *N Z Med J* 2008; 121: 59-69.
104. Saltık İL. Akut Romatizmal Ateş. *The Journal Of Current Pediatrics* 2007;5 Özel Sayı 1:156-9.
105. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties İn Diagnosing Acute Rheumatic Fever- Arthritis May Be Short Lived And Carditis Silent. *BMJ* 2000;320:362-5.
106. Düzgün N., Akut Romatizmal Ateş , İç Hastalıkları Ve Romatoloji, 2014.
107. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Et Al. Prevention Of Rheumatic Fever And Diagnosis And Treatment Of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Scientific Statement From The American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, And Kawasaki Disease Committee Of The Council On Cardiovascular Disease İn The Young, The Interdisciplinary Council On Functional Genomics And Translational Biology, And The Interdisciplinary Council On Quality Of Care And Outcomes Research: Endorsed By The American Academy Of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541-51.
108. Barash J. Rheumatic Fever And Post-Group A Streptococcal Arthritis İn Children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 263-8.
109. K.G. Walker, J.M. Wilmshurst An Update On The Treatment Of Sydenham's Chorea: The Evidence For Established And Evolving Interventions, *Ther Adv Neurol Disord*, 3 (2010), Pp. 301–309
110. D.M. Oosterveer, W.C. Overweg-Plandsoen, R.A. Roos Sydenham's Chorea: A Practical Overview Of The Current Literature, *Pediatr Neurol*, 43 (2010), Pp. 1–6
111. Owlia M, Mirza M. Acute Rheumatic Fever: Over Estimation Or Misconception? *Int J Cardiol* 2013;174:53-8.

112. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The Role Of Echocardiography In Diagnosing Carditis In The Setting Of Rheumatic Fever. *Cardiol Young* 2005;15:583-86.
113. El Said GM, Sanour KA. Acute Rheumatic Fever. In: Garson A, Bricker JT, Mcnamara DG (Eds). *The Science And Practice Of Pediatric Cardiology*. Lea And Febiger. London:Philadelphia, 1990:1485-500.
114. Wilson NJ, Neutze JM. Echocardiographic Diagnosis Of Subclinical Carditis In Acute Rheumatic Fever. *Int J Cardiol* 1995; 50: 1-6.
115. Tubridy-Clark M, Carapedis JR. Subclinical Carditis In Rheumatic Fever: A Systematic Review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-8.
116. Mercadante MT, Busatta GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario- Campos MC, Dovalle R, Et Al. The Psychiatric Symptoms Of Rheumatic Fever. *Am J Psychiatry* 2000;157:2036-8.
117. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive Compulsive Behaviour, Hyperactivity And Attention Deficit Disorder In Sydenham Chorea. *Neurology* 2005;64:1799-801.
118. Onat T. Akut Romatizmal Ateş Ve Romatizmal Kardit. *Romatizmal Kardit. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kitabı*. İstanbul: Eksen Basın Yayın, 1999:558-95.
119. Vassallo L. Insidious Rheumatic Carditis And Athletic Activities. *Posgrad Med J* 1969; 45:738-740
120. Fyler DC. Acute Rheumatic Fever. *Nadas Pediatric Cardiology*, 4th Ed. Philadelphia:Belfus Company, 1992:305-309.
121. Human DG, Hill ID, Fraser CB. Treatment Choice In Acute Rheumatic Carditis. *Arch Dis Child* 1984;59: 410-413.
122. Aydemir Nİ. 2001-2011 Yılları arasında tanı alan romatizmal karditli hastaların klinik özellikleri ve kardit prognozuna etki eden faktörlerin belirlenmesi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2012.
123. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-Streptolysin O Titres In Normal Healthy Children Of 5-15 Years. *Indian Pediatr* 2003;40:1068-7.
124. Park H, Cleary PP. Active And Passive Intranasal Immunizations With Streptococcal Surface Protein C5a Peptidase Prevent Infection Of Murine Nasal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, A Functional Homologue Of Human Tonsils. *Infect Immun* 2005;73:7878-86.

125. 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. *Pediatric Rheumatology Study Group Of Israel Pediatr.* 2003 Sep;143(3):399-401.
126. Steer A.,Gibofsky A, Sundel R, Sexton DJ, Tepas E, Acute Rheumatic Fever: Treatment And Prevention, Literature Review Current Through: Apr 2017. | This Topic Last Updated: Jan 04, 2017. Uptodate
127. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute Rheumatic Fever. *BMJ* 2015; 351:H3443.
128. Skoularigis J, Sinovich V, Joubert G, Sareli P. Evaluation Of The Long-Term Results Of Mitral Valve Repair İn 254 Young Patients With Rheumatic Mitral Regurgitation. *Circulation* 1994; 90:II167.
129. National Heart Foundation Of Australia (RF/RHD Guideline Development Working Group) And The Cardiac Society Of Australia And New Zealand. Diagnosis And Management Of Acute Rheumatic Fever And Rheumatic Heart Disease İn Australia -- An Evidence Based Review. 2006.
130. Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines For The Treatment Of Patients With Rheumatic Fever. *Drugs* 1999;57:545-55.
131. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's Chorea; Clinical Findings And Comparison Of The Efficacies Of Sodium Valproate And Carbamazepine Regimens. *Brain Dev* 2002;24:73-6
132. Anderson Pediatric Cardiology 3.Edition chapter. Rheumatic Fever 1091-113.
133. Antibiotic Prophylaxis Of Infective Endocarditis. Martin H. Thornhill, Mark Dayer, Peter B. Lockhart, Bernard Prendergast. *Curr Infect Dis Rep* (2017) 19: 9
134. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği (EACTS) Kalp Kapak Hastalıkları Tedavisi Görev Grubu, 2012
135. Türk Kardiyoloji Derneği Tedavi Klavuzu, 2001
136. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:15084.
137. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, Edwards K, Condon JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation.* 2013;128(5):492-501.
138. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in indigenous Australian children. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(9):527-33.

139. Karademir S, Demirceken F, Atalay S, et al. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. *Acta Paediatr.* 1994;83(8):862-5.
140. Gozu Pirinccioglu A, Alyan O, Kangin M, et al. A Retrospective Investigation of Clinical and Laboratory Findings in Children with Acute Rheumatic Fever, Reactivation and Compliance with Prophylaxis. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology.* 2012;40(5):427-35.
141. Özer S, Hallioğlu O, Özkutlu S, et al. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2005;47:120-4.
142. Cagatay D, Yildiz F, Temel O, et al. Rheumatic Fever: A Clinical Experience. *Tuberculin Skin Test in Children.* 2013;10(4):183-9.
143. Yılmaz İ, Güvenç O, Yılmaz FH, et al. Akut Romatizmal Ateş Tanısı Konulan Hastaların Klinik Özellikleri ve Ekokardiyografik Bulguları. *Selçuk Tıp Derg.* 2015;31(2):73-6.
144. Breda L., Marzetti V., Gaspari S., Del Torto M, Chiarelli F, Altobelli E. Population-Based Study of Incidence and clinical Characteristics of Rheumatic Fever in Abruzzo, Central Italy, 200-2009 *The Journal of Pediatrics, Volume 160, Issue 5, Pages 832-836*
145. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Ddaibo GS., Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country, *Acta Paediatr.* 2000 Apr;89(4):427-30.
146. Mostafa Zaman M, Choudhury SH, Rahman S, Ahmed J, Prevalance of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Bangladeshi children, *Indian Heart J.* 2015 Jan-Feb; 67(1):45-49
147. Uzun N, Baysal K, Gürses N, et al. Aktif karditte klinik seyir ve prognoz. *Ondokuz Mayıs Üni Tıp Fak Derg* 1990;7(4):363-76.
148. Tanyeri B, Baysal K, Günalp N, Hacıömeroğlu P. 1990–2001 Yılları Arasında Tanı Alan Akut Romatizmal Ateşli Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *OMÜ Tıp Dergisi.* 2006;23(2):39-45.
149. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *International Journal of Cardiology.* 2006;112(1):91-8.
150. Karagenç A, Eevli M, Selçuk N, et al. Akut Romatizmal Ateşli 207 Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Kapak Tutulumu Olan 57 Hastanın Prognuzu. *Haseki Tıp Bülteni.* 2005;43(1):43-50.

151. Miranda LP, Camargos PAM, Torres RM, Meira ZMA, Prevalence rheumatic heart disease in a public school of Belo Horizonte, Arq Bras Cardiol.2014 Aug; 103(2): 89-97
152. Karaaslan S, Oran B, Reislı I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. Pediatrics International. 2000;42(1):71-5.
153. Büyükbeşe MA, Eryonucu B, Başaran G, et al. Romatizmal ateş:124 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji. 1998;11(2):59-64.
154. Gungor S, Doksoz O, Fettah A, et al. Retrospective evaluation of the patients with the diagnosis of acute rheumatic fever: A single center experience of 5 years. Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital. 2014;4(2):87-96.
155. Pekpak E. Akut Romatizmal Ateş Tanısı Alan Çocuklarda Sessiz Kardit Sıklığının Ekokardiyografi İle Saptanması, İzlemi ve Klinik Karditli Olgularla Karşılaştırılması. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2011.
156. Ayoub E. Acute rheumatic fever. In: Allen H, Gutgesel H, Clark E, Driscoll D, editors. Moss and Adams' Heart Disease in infants, children and adolescents. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1226-41.
157. Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler. Turk Pediatri Ars 2007;42(3):85-93.
158. McDonald M. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. Heart. 2005;91(9):1131-3.
159. Essop MR. Rheumatic and Nonrheumatic Valvular Heart Disease: Epidemiology, Management, and Prevention in Africa. Circulation. 2005;112(23):3584-91.
160. Culliford-Semmens N, Tilton E, Webb R, Lennon D, Paku B, Malcolm J, et al. Adequate adherence to benzathine penicillin secondary prophylaxis following the diagnosis of rheumatic heart disease by echocardiographic screening. N Z Med J. 2017;130(1457):50-7.
161. de Dassel JL, Fittock MT, Wilks SC, Poole JE, Carapetis JR, Ralph AP. Adherence to secondary prophylaxis for rheumatic heart disease is underestimated by register data. PLoS One. 2017;12(5):e0178264.
162. Bruno R. Nascimento, Andrea Z. Beaton, Maria Carmo P,Nunes, Adriana C.Diamantio, Gabriel A.L., Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from PROVAR study, International Journal of Cardiology, september 2015, Volume 219, Pages 439-445