

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI OLAN
HASTALARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatma İSSİ

Trabzon-2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI OLAN
HASTALARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatma İSSİ

Tez Danışmanı Prof. Dr. Embiya DİLBER

Trabzon-2018

ÖNSÖZ

Pediatric eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan kıymetli hocalarıma,

Hayatımın her döneminde beni destekleyen, yorulduğum her an her yerde varlıklarıyla bana güç katan, sevgisini ve sabrını esirgemeyen sevgili aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün çalışma arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Çalışmanın konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında desteğini, bilgisini ve sabrını benden esirgemeyen ve bu çalışmada beraber çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Embiya Dilber'e çok teşekkür ediyorum.

Dr. Fatma İSSİ
Trabzon, 2018

ÖZET

Akut Romatizmal Ateş Tanısı olan Hastalarımızın Değerlendirilmesi

Amaç: Akut romatizmal ateş tanısı ile Doğu Karadeniz Bölgesi'nde 2005-2017 yılları arasında takip edilen hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde Ocak 2005–Aralık 2017 tarihleri arasında akut romatizmal ateş tanısı alan 175 hastanın verileri, dosya kayıtları incelenerek kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 26 ay ile 17 yaş arasında (ort. $11\pm 3,52$ yıl) değişmekte olup, kız/erkek oranı 1.38 idi. Hastalar en sık Şubat, Mayıs ve Ağustos aylarında başvurdu. Kardit en sık (%80) görülen major bulgu iken, artrit %51,4 oranında, kore %16 oranında görüldü. Eritema marjinalum bir hastada mevcuttu. Karditli hastalarda en sık izole mitral kapak tutulumu (%54,3) görülürken, hastaların %30,7'sinde mitral ve aort kapak tutulumu birlikte, %10'unda ise izole aort kapak tutulumu saptandı. Triküspit yetmezlik, mitral tutulum ile birlikte üç (%2,1) hastada görüldü. Sekonder profilaksiye uyumsuz yedi hastanın dördünde (%57,1) rekürrens tespit edildi. Klinik izlemde, iki hastaya mitral ve aort kapak replasmanı yapılırken, hastalarımızda mortalite görülmedi.

Sonuç: Ülkemizde son yıllarda sosyoekonomik koşullarda gelişmeler olmasına rağmen, akut romatizmal ateş, bölgemiz için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, kardit, romatizmal kalp hastalığı.

SUMMARY

Evaluation of Patients with Acute Rheumatic Fever.

Objective: The aim of this study is to retrospectively evaluate the epidemiological and clinical characteristics of acute rheumatic fever in Eastern Black Sea region between 2005-2017.

Methods: We performed a retrospective analysis of 175 patients who were diagnosed with acute rheumatic fever at Department of Pediatric Cardiology in the Medical Faculty of Karadeniz Technical University between January, 2005 and December, 2017.

Results: The age of the patients ranged from 26 months to 17 years (mean $11\pm 3,52$ years) and the female/male ratio was 1.38. Patients were mostly diagnosed on February, May and August. Carditis was the most common major finding (80%), followed by arthritis (51.4%), Sydenham's Chorea (16%) and erythema marginatum in one patient. Mitral valve was the most commonly involved (54.3%), followed by combined mitral and aortic valve (30.7%), and the aortic valve alone (10%). Tricuspid valve involvement was seen in three (2.1%) patients with mitral regurgitation. Recurrence was observed in four (57.1%) of seven patients who had irregular secondary prophylaxis. During the follow-up combined mitral and aortic valve replacements were performed in two patients, and mortality was not observed.

Conclusion: Although there has been some socio-economic development in Turkey in the recent years, acute rheumatic fever remains an important health problem for our region.

Keywords: Acute rheumatic fever, carditis, rheumatic heart disease.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	II
ÖZET	III
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
GRAFİKLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji	9
2.5. Patogenez	13
2.5.1. Streptokokkal Virulans Faktörler	13
2.5.2. Genetik Yatkınlık	15
2.5.3. İmmün Yanıt ve Doku Hasarı	16
2.6. Patoloji	18
2.6.1. Kardiyak Lezyonlar	18
2.6.2. Kalp Dışı Lezyonlar	20

2.7. Klinik Bulgular ve Tanı	20
2.7.1. Major Bulgular	23
2.7.2. Minör Bulgular	29
2.7.3. Geçirilmiş A Grubu Streptokok Enfeksiyonunu Destekleyen Bulgular	31
2.8. Ayırıcı Tanı	31
2.9. Profilaksi	35
2.9.1. Primordiyal Profilaksi	35
2.9.2. Primer Profilaksi	35
2.9.3. Sekonder Profilaksi	37
2.10. Tedavi.....	39
2.10.1. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi	39
2.10.2. Antimikrobiyal Tedavi	39
2.10.3. Antienflamatuvar Tedavi.....	40
2.10.4. Kalp Yetmezliği Kontrolü.....	41
2.10.5. Cerrahi	41
2.10.6. Kore Tedavisi	41
2.11. Prognoz	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
7. KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
AGBHS	: A Grubu β - hemolitik Streptokok
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
Anti-DNase B	: Anti-Deoksiribonükleaz B
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASO	: Anti-Streptolizin O
AY	: Aort Yetmezliği
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GAS	: Grup A Streptokok
HLA	: Human Leukocyte Antigen
JİA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LV	: Sol Ventrikül
MY	: Mitral Yetmezlik
PSRA	: Poststreptokoksik Reaktif Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
<i>S. pyogenes</i>	: <i>Streptococcus pyogenes</i>
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
TY	: Triküspit Yetmezliği
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Proteini-1

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Akut Romatizmal Ateş İnsidans Çalışmaları	5
Tablo 2.2. Ülkemizde ARA İnsidansı için Yapılan Çalışmaları	8
Tablo 2.3. 2015 Revize Jones Kriterleri.....	22
Tablo 2.4. Akut Romatizmal Ateşin Ayırıcı Tanısı	32
Tablo 2.5. Romatizmal Valvulitte Ekokardiyografi Bulguları	34
Tablo 2.6. Akut Romatizmal Ateş Primer Profilaksi	36
Tablo 2.7. Akut Romatizmal Ateş Sekonder Profilaksi	37
Tablo 2.8. Akut Romatizmal Ateş Sekonder Profilaksi Süreleri	38
Tablo 4.1. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı	49
Tablo 4.2. ARA Olgularının Başvuru Şikayetleri	51
Tablo 4.3. ARA Olgularında Major Bulguların Dağılımı	52
Tablo 4.4. ARA Olgularında Major Bulguların Cinsiyete Göre Dağılımı	52
Tablo 4.5. ARA Olgularında Major Bulguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	53
Tablo 4.6. ARA Olgularında Kapak Tutulumlarının Cinsiyete Göre Dağılımı	53
Tablo 4.7. ARA Olgularında Kapak Tutulumlarının Birlikte Görülme Sıklığı	54
Tablo 4.8. Kapak Tutulumlarının Ekokardiyografik Olarak Derecelendirilmesi	55
Tablo 4.9. ARA Karditli Olguların Karditin Ciddiyetine Göre Dağılımı	55
Tablo 4.10. Akut Dönemdeki ARA Olgularında Minör Bulguların Dağılımı	56
Tablo 4.11. Akut Dönemdeki ARA Olgularının Laboratuvar Verileri	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Romatizmal Kalp Hastalığı Küresel Prevelans Oranları	7
Şekil 2.2. Grup A Streptokokların Hücre Duvarı Bileşenleri	10
Şekil 2.3. Akut Romatizmal Ateş Patogenezi	13
Şekil 2.4. GAS Hücre Bileşenleri ile Konak Dokuları Arasında Moleküler Benzerlik.....	14



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1. ARA Olgularının Cinsiyete Göre Dağılımı	47
Grafik 4.2. ARA Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	48
Grafik 4.3. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı	48
Grafik 4.4. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Mevsimlere Göre Dağılımı	49
Grafik 4.5. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Aylara Göre Dağılımı	50
Grafik 4.6. ARA Olgularının Kapak Tutulumu Açısından Dağılımı	54
Grafik 4.7. ARA Tanısı Sonrası Kapak Tutulumlarının Seyri	58



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), grup A streptokok (GAS)'lara bağı üst solunum yolu enfeksiyonuna ikincil, geç otoimmün yanıt olarak gelişmektedir. Hastalık gezici eklem tutulumu, kardiyak tutulum, kore, eritema marginatum ve subkutan nodüller gibi cilt bulguları ve ateş gibi yaygın sistemik tutulumla karakterizedir (1).

Akut hastalık döneminde klinik bulguların çoğu kısa süreli hastanede yatış ile düzelmesine rağmen, kalp kapak hasarı devam edebilir. Romatizmal kalp hastalığı (RKH), ARA kaynaklı mortalite ve morbiditenin ana nedenini oluşturur (2). Dünya genelinde son tahminlere göre RKH prevalansı 33,4 milyon olup her yıl 275.000 kişi ARA veya RKH nedeniyle kaybedilmektedir. Ölümler daha çok düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir (3).

Gelişmiş ülkelerde, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren, ARA sıklığı ve hastalığa ikincil olarak gelişen RKH prevalansı belirgin olarak azalmıştır (4). Bu ülkelerde hastalığa ancak nadir vakalar şeklinde rastlanmaktadır. ARA sıklığının azalmasında hijyen koşullarının düzeltilmesi, sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ve uygun antibiyotiklerin kullanımı, kalabalık hane halkı sayısının azalması ile birlikte diğer sosyoekonomik gelişmeler etkili olmuştur.

Gelişmekte olan ve sosyoekonomik koşullarında yeterli iyileşme sağlayamayan ülkelerde ise ARA önemli bir kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Düşük ve orta gelir düzeyindeki bu ülkelerde, hastalık yılın her ayında görülebilmekte ve epidemi düzeylerine ulaşabilmektedir. Hastalıktan etkin korunmanın sağlanamadığı bu ülkelerde, sosyal ve ekonomik koşullardaki yetersizlik nedeniyle, sekel olarak oluşan kardiyak hastalıkların tedavi ve izlemleri de sorun oluşturmaktadır (5).

Akut romatizmal ateş sıklığı düşük olan bazı gelişmiş ülkelerdeki belirli coğrafik bölgelerde izole olarak yaşayan ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan özel etnik topluluklarda da ARA sıklığı halen yüksek düzeylerde bulunmaktadır (6). Bu durum, Jones kriterlerinin tüm toplumlara aynı şekilde uygulanmasının, tanı duyarlılığında sorunlar oluşturacağını gündeme getirmiştir. Yeni düzenlenen

kriterlere göre ülkemiz, ARA insidansı bakımından orta-yüksek riskli düzeyde bulunmaktadır (7).

Ülkemizde ARA sıklığını araştıran çalışmalar daha çok yerel verileri yansıtmaktadır. Çocuk Kardiyoloji Derneği, 2016 yılında ülke genelindeki sıklığı belirlemek amacıyla çalışmalara başlamış olup, çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu çalışma ile Çocuk Kardiyoloji Kliniğimizde 2005-2017 yılları arasında ARA tanısı ile takip edilen hastaların klinik, laboratuvar ve demografik verileri, hastalığın gelişim nedenlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız ile; bölgemizdeki ARA sıklığı belirlenecek, görülmesindeki nedenler ortaya konularak hastalığın azaltılması amacıyla önerilerde bulunulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Akut romatizmal ateş, sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda, streptokok enfeksiyonuna anormal immün yanıt sonucu oluşan, eklemler, kalp, santral sinir sistemi, cilt ve ciltaltı dokuyu etkileyen inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1).

Romatizmal kalp hastalığı, ARA'nın kronik kardiyak hasarı olarak tanımlanır ve edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek azalmasına rağmen, düşük ve orta gelirli ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (3).

2.2 Tarihçe

Akut romatizmal ateş, geçmişten günümüze “Rheumatism”, “Rheuma”, “Bouillaud’s Disease”, “Poliarthritis Subacuta Rheumatism”, “Poliarthritis Acuta”, “Poliarthritis Rheumatica Acuta”, “Rheumatismus Infectiosus”, “Rheumatismus Cerus” ve “Morbus Rheumaticus Specificus” gibi birçok isimle anılmıştır (8).

Milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat eklem bulgularını; “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.” şeklinde tariflemiştir (9).

Artrit ilk kez Guillaume de Baillou tarafından tanımlanmıştır. Sydenham Koresi 1686 yılında Thomas Sydenham tarafından tanımlanmış ancak artrit ile olan ilişkisi belirtilmemiştir. Charles Wells 1812’de artrit ile kore arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve ilk olarak subkutan nodüllerden bahsetmiştir. 1878’de West ve 1879 yılında Goodhart romatizmanın seyrinde miyokard tutulumu olduğunu ilk kez ortaya koymuşlardır.

Laseque 1884 yılında; “ARA eklemleri yalar, kalbi ısıtır” tanımını yapmıştır. ARA bulgularını ilk kez 1889 yılında “endokardit ve/veya perikardit, plörezi,

tonsillit, eksudatif eritema, kore ve subkutan nodüller” olarak Cheadle tanımlamıştır. Bu klinik bulgular “Cheadle’s Cycle” olarak isimlendirilmiştir (10).

Ludwig Aschoff, kendi adını verdiği kalpteki nodülleri 1904 yılında keşfetmiş, Aschoff nodüllerinin ARA tanısı için karakteristik olduğunu ise Thelhimer ve Rothschild belirtmişlerdir.

Kalabalık ortamlarda salgınlar yapması ve mevsimsel dağılım göstermesi, etiyojide enfeksiyonların olabileceğini düşündürmü ve 1930’larda streptokokların etiyojideki rolü olduğu öne sürülmüştür (11).

Akut romatizmal ateşin tanı kriterleri ilk kez T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. Kriterler, Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından 1956 yılında düzenlenmiş, 1965 ve 1992 yılında AHA, 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellenmiş olup, son olarak 2015 yılında AHA tarafından revize edilmiştir. Son güncellemede düşük riskli ve orta-yüksek riskli topluluklara göre majör ve minör kriterler yeniden tanımlanmıştır (7).

2.3. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş ve RKH, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önlenabilir en önemli nedenlerindendir (1).

Hastalığın görülme sıklığının 20.yüzyıldan itibaren Avrupa, Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerde önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Bu azalma, tıbbi bakım hizmetlerinin iyileşmesi, streptokokal tonsillofarenjit tedavisinde benzatin penisilinin yaygın kullanımı, hane halkı sayısının azalması ve diğer sosyoekonomik gelişmelerle ilişkilendirilmiştir (4). Ancak son yıllarda gelişmiş ülkelerin bazı bölgelerinde de salgınlar görülmekte olup, bunun sebebi ARA’ya neden olan patojenik streptokok suşlarının bölgesel olarak daha sık görülmesi olarak düşünülmektedir. Hastaların aynı bölgeden olması da bu durumu destekler niteliktedir. Bir diğer olası faktör de antibiyotik direncini önlemek amacıyla antibiyotik kullanımının sınırlandırılması olabilir (12). Sporadik vakalar gelişmiş ülkelerde görülmeye devam etmesine

rağmen, ARA'nın büyük çoğunluğunu düşük ve orta gelirli ülkeler ve seçilmiş yerli halklar oluşturmaktadır.

Dünya genelinde ARA insidansı 8-51/100.000 olarak tahmin edilmektedir (13). En düşük insidans Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 0,5-3,1/100.000 olarak bildirilmiştir (14). İki endemik bölge olan Fiji ve Hindistan'da son yıllarda yapılan çalışmalarda ARA insidansı 20/100.000'in altında saptanmıştır (15, 16). Gelişmiş ülkeler olmasına rağmen Avustralya'da Aborjinler, Yeni Zelanda'da Maoriler ve Pasifik adalarındaki yerlilerde ARA sık görülmektedir (17, 18). Avustralya'da 1997-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 5-14 yaş arasındaki yerli çocuklarda ARA insidansı 194/100.000 olarak bildirilmiştir (19). Yeni Zelanda'da ARA daha çok Maori ve Pasifik kökenli sosyoekonomik düzeyi düşük, 4-19 yaş arası yerli çocukları ve gençleri etkilemektedir (20, 21). Ancak hastalığın yaygın olarak görüldüğü Afrika ve Asya bölgesinden yeterli veriler elde edilemediği için dünya geneli gerçek insidansı belirtmek mümkün değildir. ARA insidansı ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar Tablo 2.1'de gösterilmiştir (22-24).

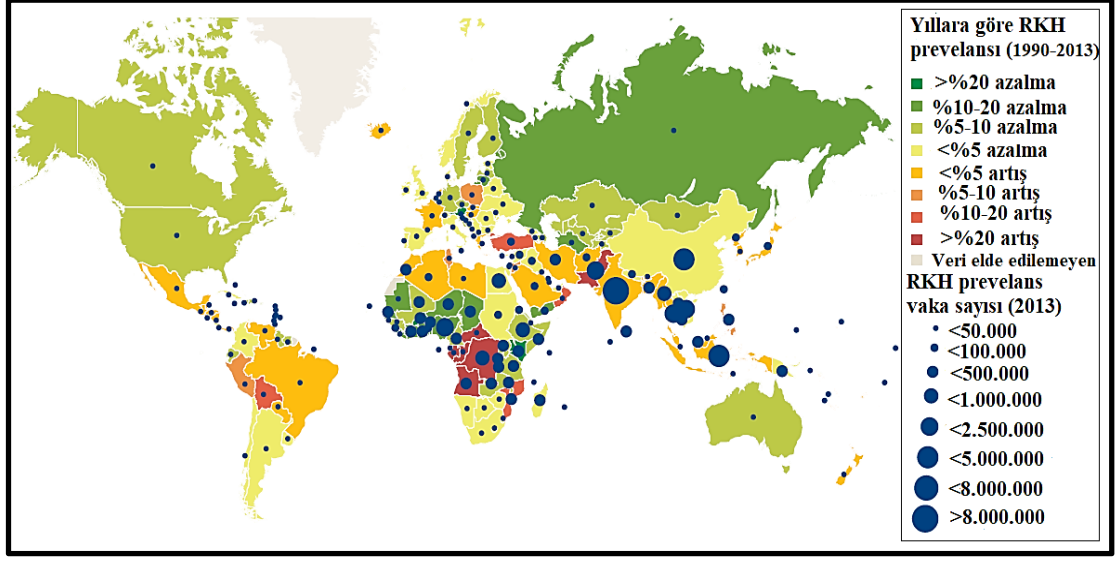
Tablo 2.1. Akut Romatizmal Ateş İnsidans Çalışmaları

Araştırmacılar	Ülke-Bölge	Yıllar	Sıklık
Steer ve ark. (2009)	Fiji	2005-2007	15,2/100.000
Vinker ve ark. (2010)	İsrail	2000-2005	7,5/100.000
Breda ve ark. (2012)	İtalya	2000-2009	4,1/100.000
Milne ve ark. (2012)	Yeni Zelanda	2000-2009	Genel:17,2/100.000 Maori:40,2/100.000 Pasifik:81,2/100.000 Diğerleri:2,1/100.000
Lawrence ve ark. (2013)	Avustralya	1997-2010	194/100.000
Kumar ve ark. (2014)	Hindistan	2002-2009	8,7/100.000
Beaudoin ve ark. (2015)	Amerikan Samoa	2011-2012	150/100.000
Fauchier ve ark. (2015)	Fransız Güney Pasifik Adası	2005-2013	112/100.000
Corsenac ve ark. (2016)	Yeni Kaledonya	2012-2013	131/100.000
Kočevar ve ark. (2017)	Slovenya	2008-2014	1,25/100.000

Son tahminlere göre, dünya genelinde 33,4 milyon romatizmal kalp hastası mevcut olup, her yıl 10,5 milyondan fazla kişi hastalığın sekeli nedeniyle günlük aktivitelerini yerine getirememekte ve 319.400 kişi ARA veya RKH nedeniyle kaybedilmektedir (25).

Küresel verilere göre 2015 yılında RKH yaygınlığı, endemik ülkeler için 444/100.000 iken, endemik olmayan ülkeler için 3,4/100.000 olarak tespit edilmiştir. RKH vaka sayısı en fazla olan ülkeler; Hindistan (13,1 milyon), Çin (7,07 milyon), Pakistan (2,25 milyon), Endonezya (1,18 milyon) ve Kongo Demokratik Cumhuriyeti (805.000) olup küresel vakaların %73'ünü oluşturmaktadır. En sık görülen ülkeler arasında doğru veriler elde edilememesine rağmen, RKH sıklığı Güney Asya ve Sahra altı Afrika'da yaşayanlarda 10/1000 ve Okyanusya'da 15/1000 olarak tahmin edilmektedir. Toplum modeli çalışma sonuçlarına dayanarak, 1990 yılında RKH nedeniyle 347.500 kişi, 2015 yılında ise 319.400 kişi hayatını kaybetmiştir. RKH nedeniyle 2015 yılında Hindistan'da 119.100 kişi, Çin'de 72.600 ve Pakistan'da 18.900 kişi hayatını kaybederken, en yüksek mortalite oranları; Pakistan, Papua Yeni Gine, Kiribati, Vanuatu, Fiji, Hindistan, Mikronezya, Marshall Adaları, Orta Afrika Cumhuriyeti ve Lesotho'da tespit edilmiştir (14).

Romatizmal kalp hastalığının dünya genelinde yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmada, son 25 yılda (1990–2015), ARA insidansındaki azalmaya bağlı RKH görülme oranında önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir. Dünya genelinde RKH mortalite oranı 1990 yılında 9,2/100.000 iken, 2015 yılında 4,8/100.000'e kadar gerileyerek %47,8' lik bir azalma görülmüştür (Şekil 2.1) (14). Ancak bu sonuçlar değerlendirilirken, hastalığın sık görüldüğü bölgeler arasında gözlemlenen büyük farklılıklar (ör. Doğu Asya'da hastalığın görülme oranı azalırken, Sahra altı Afrika'da hiçbir değişiklik gözlenmedi) açısından ayrıca gözden geçirilmelidir. DSÖ ve Dünya Kalp Federasyonu, 2025 yılına kadar, RKH da dahil olmak üzere, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitede %25'lik bir azalma için çalışmalarını sürdürmektedir (26).



Şekil 2.1: Romatizmal Kalp Hastalığı Küresel Prevelans Oranları

Ülkemizde ARA insidansı açısından yapılan çalışmalar daha çok yerel verileri yansıtmaktadır (Tablo 2.2). Beyazova ve ark. (27)'nin Ankara ve çevresinde yaptığı bir çalışmada ARA sıklığı 1970-1973 ve 1985-1988 yılları arasında sırasıyla 56,6/100.000 ve 36,7/100.000 olarak tespit edilmiştir. Aynı bölgede Saraçlar ve ark. (28), 1972-1976 yılları arasında ARA sıklığını 20/100.000 olarak saptamışlardır. Tokel ve ark. (29)'nin yaptığı başka bir çalışmada ise 1980-1984 ve 1985-1989 yılları arası ARA sıklığı sırasıyla 28,3/100.000 ve 46/100.000 olarak bulunmuştur. Örün ve ark. (30)'nın Ankara'da 30 yıllık dönemde ARA sıklığını değerlendirildiği bir çalışmada; 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak saptanmıştır. Otuz yıllık dönemde en yüksek insidans 1990-1992 yılları arasında 107,7/100.000 olarak bildirilmiştir (31). Son olarak Kayseri'de yapılan çalışmada, İç Anadolu Bölgesi'nde ARA insidansı 7,4/100.000 bulunmuştur (32).

Tablo 2.2. Ülkemizde ARA İnsidansı için Yapılan Çalışmalar

Araştırmacılar	Şehir	Yıl	Sıklık
Saraçlar ve ark.	Ankara	1972-1976	20/100.000
Beyazova ve ark.	Ankara	1970-1973 1985-1988	56,5/100.000 36,7/100.000
Tokel ve ark.	Ankara	1980-1984 1985-1989	28,3/100.000 46/100.000
Karademir ve ark.	Ankara	1990-1992	107,7/100.000
Örün ve ark.	Ankara	1980-1989 1990-1999 2000-2009	37,6/100.000 60/100.000 21/100.000
Narin ve ark.	Kayseri	1998-2011	7,4/100.000

Akut romatizmal ateş ve RKH için risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet ve çeşitli çevresel faktörler yer almaktadır (1). Yaş grubu olarak ARA en sık 5-15 yaş arasında görülür. Beş yaşından önce görülme sıklığı %5 civarında iken iki yaş altında başlangıç vakası oldukça nadirdir (33, 34). Literatürde en küçük yaş olarak dokuz aylık bir kız hasta bildirilmiştir (35). Hastalığın erişkinlerde rapor edilmiş insidans oranı bulunmamakla birlikte Tayvan, Tayland ve Amerika Birleşik Devletleri'nde vaka bildirimleri bulunmaktadır (36). Tekrarlayan ataklar daha çok adolesan ve genç erişkinlerde görülmektedir. RKH sıklıkla kümülatif hasardan kaynaklandığı için en sık görüldüğü yaş grubu 25-35 yaş arasındadır (19).

Akut romatizmal ateş her iki cinsten de eşit oranda görülürken, RKH kadınlarda daha sık görülme eğilimindedir. RKH için cinsiyet açısından bu farkın, *S. pyogenes* enfeksiyonunu takiben otoimmün yanıt gelişmesine karşı kadınların daha yatkın olmasından mı, yoksa çocuk yetiştirme konusunda sosyal faktörlerin farklılığından dolayı kız çocukların primer ve sekonder profilaksi önlemlerine erişiminin azalmasından mı kaynaklandığı net değildir. Ayrıca, gebelik sırasındaki hemodinamik değişikliklerden dolayı var olan RKH kötüleşebilmektedir (2).

Çevresel faktörler, *S. pyogenes* enfeksiyonlarına maruz kalma sıklığını artırarak ARA prevalansını etkiler. ARA en sık, streptokok enfeksiyonlarının yoğun olarak görüldüğü kış ve ilkbahar döneminde görülür. Hastalık olasılığını artıran önemli bir çevresel faktör, *S. pyogenes* enfeksiyonlarının yayılmasını kolaylaştıran

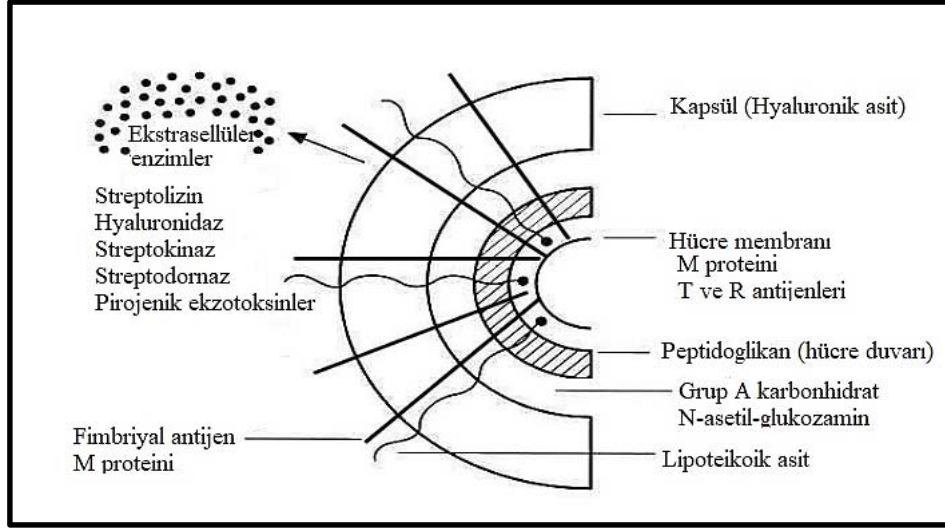
kalabalık (yatılı okul, askeri kışla gibi) ortamlardır (1). Benzer şekilde kentlerde gecekondu mahallelerinde ve kırsal bölgelerde hastalığın daha yaygın olması, düşük sosyoekonomik koşullar, kalabalık hane halkı ve tıbbi kaynaklara erişimin sınırlı olması ile ilişkilendirilmiştir (37). Çocukluk çağındaki yetersiz beslenme de ARA duyarlılığını artırmaktadır. Fakat beslenme yetersizliğinin, *S. pyogenes* enfeksiyonuna anormal immün yanıtı uyarak mı, yoksa kalabalık hane halkı ve yoksulluk gibi yatkinlik oluşturan diğer faktörlerle ilişkili olarak mı ARA duyarlılığını artırdığı net değildir (2).

2.4. Etiyoloji

Akut romatizmal ateş etiyojisinde, Grup A streptokokların romatojenik suşlarının oluşturduğu üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü yer almaktadır. Ayrıca hastalığın en sık görüldüğü yaş ve mevsimsel sıklığı da GAS enfeksiyonlarının görülme dönemleri ile paralellik göstermektedir (38). Ancak GAS'ın tüm serotipleri ARA yapmamaktadır. ARA gelişiminden GAS'ın M 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24 serotipleri sorumlu tutulmuştur ve bunlardan en sık M5 izole edilmiştir (39).

Streptokoklar, çiftler ve zincirler halinde büyümeye meyilli gram pozitif koklardır. At ya da koyun kanlı agar plaklarındaki kültürlerinde hemoliz reaksiyonuna göre alfa, beta ve gama hemolitik streptokoklar olarak sınıflandırılmışlardır. Etiyolojiden sorumlu A grubu beta hemolitik streptokoklar (AGBHS), kanlı jelöz besi yerinde eritrositleri tam olarak hemolize ederlerken, alfa hemolitiklerde kısmi hemoliz görülür. Hemoliz görülmeyen grup ise gama streptokoklar olarak adlandırılmaktadır (40).

Streptokokların çevresinde sitoplazmik zar ve hücre duvarı yer almaktadır. Ayrıca hücre duvarının dış yüzeyinde, hyaluronik asit yapısındaki bir kapsül bulunmaktadır. Bu kapsül bakteriyi fagositozdan korumaktadır. Hücre duvarı içten dışa; (i) peptidoglikan, (ii) polisakkarit veya grup spesifik karbonhidrat ve (iii) en dış tabakada protein yapı olmak üzere üç bölüm içerir (Şekil 2.2). Peptidoglikan tabaka hücre duvarının temel yapısını oluşturur. Ancak GAS'larda diğer gram pozitif bakterilerden farklı olarak peptidoglikan tabaka, A grubuna özgü üç tip antijen içerir. Bunlar; N-asetilglukozamin, N-asetilmuramik ve oligopeptid antijenlerdir (41).



Şekil 2.2. Grup A Streptokokların Hücre Duvarı Bileşenleri

Hücre duvarında yer alan glikoprotein yapısındaki karbonhidratların antijenik özelliklerine göre, Rebecca Lancefield, 1930'lu yılların başında beta hemolitik streptokokları gruplara ayırmıştır. Günümüzde A'dan T'ye kadar sınıflandırılmış 20'den fazla grup tanımlanmıştır. Serogrup A izolatları (*S. pyogenes*), tonsillofarenjit ve impetigo/piyoderminin en yaygın nedeni olan streptokoksik suş olup, basitrasin duyarlılıkları ile de diğer gruplardan ayırt edilebilirler (42).

Hücre duvarının en dış tabakasında antijenik özellikte proteinler (M, T, R) bulunmaktadır. Bu proteinlerden en önemlisi antifagositik özellik gösteren M proteindir. Bu protein, mikroorganizmanın konak epitel hücresine yapışarak tutunması ve fagositozdan korunarak konak dokuya girişini sağlar. M proteinine karşı immünite, enfeksiyona karşı korunmada belirleyici faktördür. Bağışıklığı olmayan konak dokuda M proteini, alternatif kompleman yolun aktivasyonunu inhibe ederek kendi antifagositik etkisini gerçekleştirir (43).

Grup A streptokokların epidemiyolojik amaçla daha ileri tiplendirilmesi, M ve T proteinleri ve emm genleri ile yapılmaktadır. M protein geni (emm) ile ilişkili genler M geni süperailisi olarak adlandırılır ve immünglobulin bağlayan proteinler içerirler. Streptokokların M proteinine göre sınıflama neticesinde 80'den fazla serotipi tanımlanmıştır. ARA salgınları ile bazı M serotipleri ilişkilendirilmiş ve bu

M tipleri romatojen olarak adlandırılmıştır (44). Romatojen suşlar arasında M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 yer almaktadır.

Hastalık patogeneğinde ve GAS'ların epidemiyolojik tiplendirmesinde diğer streptokokkal hücre duvarı antijenleri de önemlidir (36). Lipoteikoik asit ve F proteini, enfeksiyon sürecinin başlamasında önemli bir olay olan *S. pyogenes*'in insan epitel hücre yüzeyindeki fibronektine yapışmasında rol oynayan hücre duvarı yapı elemanlarıdır (37).

Serum opasite faktörü, M tiplendirilmesi ile tespit edilemeyen suşların sınıflandırılmasında faydalı olan bir lipoproteinazdır. Serum opasite faktörü negatif olan sınıf I streptokoklar tonsillofarenjit yaparak ARA'ya neden olurken, serum opasite faktörü pozitif sınıf II streptokoklar fibronektine bağlanarak cilt enfeksiyonu ve böbreklerde akut glomerulonefrit tablosuna yol açmaktadır (45). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ARA'nın sık görüldüğü Avustralya yerlilerinde streptokok kaynaklı piyodermilerin sık görüldüğü, ARA'lı hastaların boğaz kültürlerinde de benzer mikroorganizmaların üremesi nedeniyle piyodermilerin de patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (46). Bu bölgelerde piyodermi enfeksiyonlarına karşı da ARA profilaksisine benzer koruma programlarının uygulanması gerektiği belirtilmesine rağmen konu ile ilgili henüz kesinleşmiş bir bilgi mevcut değildir.

Streptokoklar üç farklı şekilde hastalık yapabilmektedir. Bunlar; inflamasyon, immünolojik mekanizma ve ekzotoksin üretimi olarak tanımlanır (41).

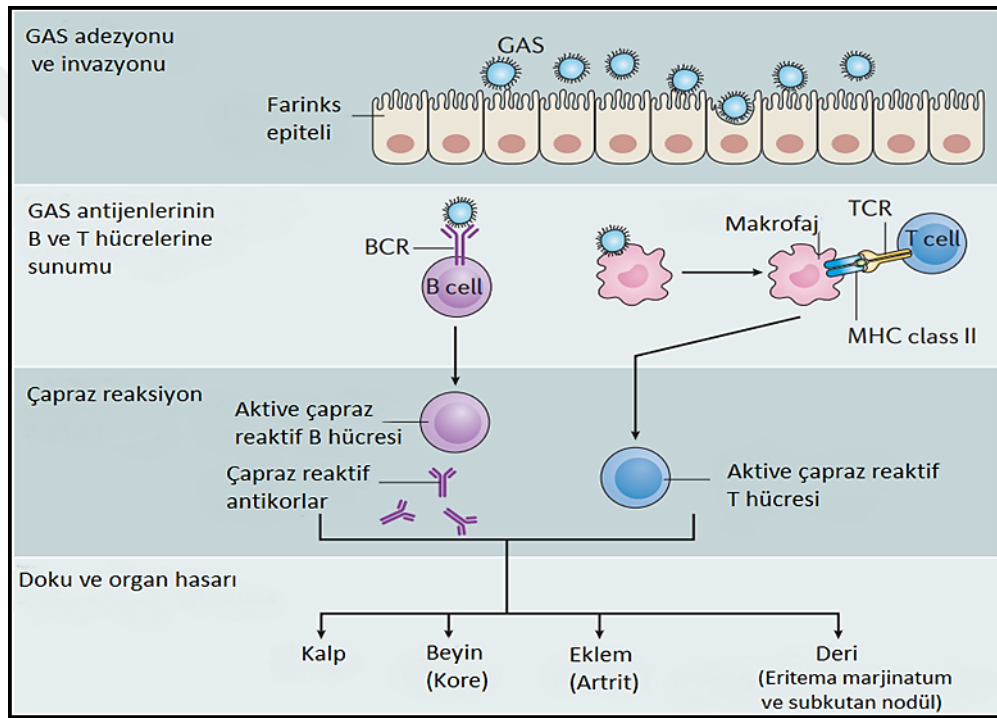
İnflamasyondan sorumlu enzimler; streptokinaz (fibrinolizin), DNAase (streptodornaz) ve hyaluronidazdır. Streptokinaz plazminojeni plazmine çevirir ve fibrinolitik özellik gösterir. İmmünojenik bir enzimdir ancak anti-streptokinazın günümüzde tanınmış amaçlı kullanımı yaygın değildir. DNAase eksuda veya nekrotik dokudaki DNA'yı depolimerize eder, anti-DNAase tanı amaçlı kullanılabilir. Hyaluronidaz, bağ dokunun önemli bileşenlerinden hyaluronik asidi parçalayarak, *S. pyogenes*' in neden olduğu sellülit gibi cilt enfeksiyonlarının hızla yayılmasına yol açar.

Grup A streptokokların immünolojik yoldan hastalığa yol açması çapraz reaksiyon teorisi ile açıklanmaktadır. M proteini ile memelilerdeki tropomiyozin arasında ve streptokokların lipoprotein yapısındaki sitoplazmik membran ile vücuttaki glomerüler bazal membran ve sarkolemması arasında moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (47). Benzer şekilde mikroorganizmanın hücre duvarı yapısında yer alan peptidoglikanın da artrit gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca ARA tanılı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, kalp kapağındaki fibroblastlara, bazal ganglionda yer alan nöronlara, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar saptanmıştır (48).

Streptokokların ürettiği ekzotoksin ve hemolizinler ise; eritrojenik toksin, streptolizin O, streptolizin S, pirojenik ekzotoksin A ve ekzotoksin B'dir (49). Eritrojenik toksin, *Staphylococcus aureus*'un toksik şok sendrom toksinine benzerdir, süperantijen gibi hareket eder ve kızılın döküntüsünden sorumlu toksindir. Grup A streptokoklar tarafından iki tip hemolizin oluşturulmaktadır. Bunlar; streptolizin S ve streptolizin O'dur. Sadece streptolizin O antijenik özellik taşımakta olup, oksidasyon ile inaktive olan bir hemolizindir. Streptolizin O sitolitik olup, eritrosit, ökaryotik hücreler ve lökositlerin lizisine sebep olmaktadır. Toksine karşı vücutta anti streptolizin O antikor (ASO) gelişmektedir. ASO testi, GAS antikor testleri arasında en iyi standardize edilmiş, en sık kullanılan testtir. ASO'nun konakta koruyucu rolü bulunmamaktadır. Streptolizin S ise oksijenle inaktive olmaz ve polimorfonükleer lökositler ve subselüler organellerin hasarlanmasına neden olurken antijenik özelliği yoktur. Pirojenik ekzotoksin A, stafilokokkal toksik şok sendromuna benzer bir tablo oluşturan süperantijen olup, sitokin salınımını indüklemektedir. Ekzotoksin B, nekrotizan fasciitis etkeni *S. pyogenes* suşları tarafından salgılanan, hızlı hücre yıkımına sebep olan bir sistein proteaz öncülüdür (40).

2.5. Patogenez

Akut romatizmal ateşin patogenezini tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kabul gören teori GAS ile farinksin kolonizasyonu ile tetiklenen immün yanıt sonucu; (i) streptokokkal antijenler tarafından B lenfositlerin duyarlı hale gelmesi, (ii) antistreptokokkal antikörlerin oluşumu, (iii) kardiyak sarkolemmal antijenler ile çapraz reaksiyona giren immün kompleksleri ve (iv) kardiyak ve valvüler inflamatuvar yanıtın oluşmasını içerir (1). ARA patogenezinde rol oynayan etmenler Şekil 2.3'te şematize edilmiştir.



Şekil 2.3. Akut Romatizmal Ateş Patogenezini

ARA patogenez modeli; streptokokların virülans faktörleri, genetik yatkınlık, anormal immün cevap ve doku hasarından oluşmaktadır.

2.5.1. Streptokokkal Virülans Faktörler

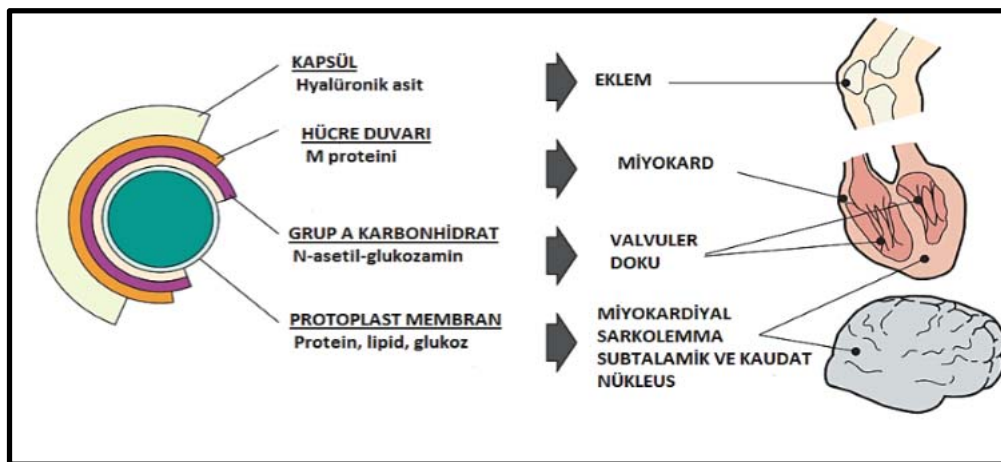
Artmış ARA insidansı ile belirli GAS suşları ile görülen tonsillofarenjit salgınları arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu suşlar romatojenik olarak

tanımlanmakta ve genellikle yoğun kapsülle çevrelenmiş olup, M proteininden zengin, iri, mukoid koloniler oluşturmaktadırlar. Hastalığın yaygın görüldüğü toplumlarda sık karşılaşılan romatojenik GAS suşları; M 1, 3, 5, 6, 18, 19 ve 24'dür (50).

Moleküler düzeyde, GAS üzerindeki M proteini, mikroorganizmanın farinks epitel hücrelerine tutunmasını sağlar. Aynı zamanda bu protein fagositozu engeller ve antikorları nötralize eder. M proteininin belirli parçaları, konakçının dokusunu hedef alarak immün sistem aktivasyonuna neden olur (4).

Grup A streptokok hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik sonucu çapraz reaksiyon gelişmesi, kapak hasarı ve RKH'nın kabul gören teorisi. M proteini üzerindeki antijenik α -sarmal parçaları ile miyozin, tropomiyozin, aktin ve laminin gibi kardiyak helikal proteinler yapısal olarak benzerlik göstermektedir (41).

Streptokokların hücre membranı ile subtalamik ve kaudat nükleustaki nöronlar arasında çapraz reaktivite saptanmıştır. Mikroorganizmanın kapsülünde bulunan N-asetilglukozamin, insan kalp kapağında da tespit edilmiştir. Ayrıca GAS kapsülünde bulunan hyaluronik asit, memeli eklem dokusunda bulunan hyaluronik asit ile benzerlik göstermektedir (51). Streptokokların hücre bileşenleri ve konak dokuları arasındaki moleküler benzerlik Şekil 2.4'de gösterilmiştir (52).



Şekil 2.4. GAS hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik

Akut romatizmal ateşe neden olan spesifik romatojenik GAS suşlarının yaygın olarak kabul gören bu serotipleri için tartışmalar mevcuttur. Avustralya'da ARA'nın endemik bölgelerinde yapılan çalışmalarda klasik GAS'ın M serotiplerinin romatojenik suşlarıyla uyuşmayan, C ve G grubu streptokokların daha sık görüldüğü vakalar ortaya koyulmuştur. Ayrıca, GAS enfeksiyonlarının en yaygın klinik bulgusu olarak farenjit yerine piyodermi gibi cilt enfeksiyonunun da tespit edilebileceği bildirilmiştir (53).

2.5.2. Genetik Yatkınlık

Streptokokkal tonsillofarenjit geçirip uygun tedavi almayan vakaların yaklaşık %3-6'sında ARA gelişmektedir. Bu nedenle ARA patogenezi sadece romatojenik streptokok suşları ile açıklamak yetersiz olacaktır. Soygeçmişte bazı ailelerde ARA tanılı bireylerin olması, ARA ve RKH ile bazı insan lökosit antijeni (*Human Leukocyte Antigen*-HLA) tipleri arasında ilişki bulunması ve özgül bir B hücre alloantijeni olan D8/17 varlığında ARA'ya yatkınlık tespit edilmesi, genetik faktörlerin hastalığın patogeneziinde rolünü destekler niteliktedir (54).

Akut romatizmal ateş ile genetik yatkınlık arasında ilişkiyi göstermek adına, 2011 yılında 435 ikiz çiftle yapılan bir meta-analizde, monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre artmış risk tespit edilmiştir (55).

İnsan lökosit antijeni molekülleri, altıncı kromozomun kısa kolunda bulunan HLA genleri (-A, -B, -C, -DR, -DQ ve -DP) tarafından kodlanır. İlk çalışmalar, çoğunlukla DR ve DQ genleri tarafından kodlanan HLA sınıf II allellerinin ARA ve RKH'na duyarlılık oluşturduğunu göstermiştir (56). Dünyanın çeşitli bölgelerinden birçok çalışmada HLA sınıf II allelleri ile ARA ve RKH arasında ilişki tanımlanmıştır (57). ARA ve RKH ile ilişkisi en çok tanımlanan HLA sınıf II alleli, HLA-DR7 olarak belirtilmiştir. Ayrıca, HLA-DR7'nin bazı HLA-DQB veya -DQA allelleri ile birlikte, Mısır ve Letonya'daki romatizmal kalp hastalarında çoklu kapak lezyonlarının gelişmesi ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, HLA sınıf I allellerinden HLA B5, ARA patogeneziinde immünkompleks oluşumu ile ilişkili bulunmuştur.

Ülkemizde ARA ve konak duyarlılığında genetik yatkınlık ile ilgili çalışmalar 1990'lı yıllardan beri mevcut olup, HLA-DR4 ile kardit, HLA DR3, DR7 ve DRB16 ile RKH, HLA A10 ve B35 ile ARA gelişmesi arasında ilişki tespit edilmiştir (58, 59). Hallıoğlu ve ark. (60), HLA DQA1*03 allelinin, ARA'lı çocuklarda koruyucu bir faktör olabileceğini, DRB1*04 ve DQA1*03 allellerinin kombinasyonunun DQA1*03'den daha güçlü bir koruyucu faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Kudat ve ark. (61) ise HLA sınıf II allelleri DRB1*13, DRB5 ve DRB3'ün romatizmal kapak hasarına karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir.

İnsan lökosit antijeni sınıf II moleküllerinin otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturan moleküler mekanizması net değildir. Bu moleküllerin rolü; T hücre reseptörlerine (TCR) antijen sunmak ve hücre dışı patojenleri tanıyan CD4⁺ T hücrelerin toplanmasını ve kazanılmış immün yanıtın aktivasyonunu sağlamaktır. Bu nedenle, ilişkili aleller muhtemelen moleküler benzerlik aracılı otoimmün reaksiyonları tetikleyen bazı streptokokal peptidlerin T hücrelerine sunulmasını kolaylaştıran molekülleri kodlar (56).

İmmün aracılı proteinleri kodlayan bazı gen polimorfizmlerinin de ARA ve RKH duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Bu proteinler ve genleri; mannoz bağlayıcı protein C 2 (MBL2), *ficolin 2* (FCN2), düşük afiniteli immüoglobulin- γ Fc reseptör 2A (FCGR2A), *toll-like reseptör 2* (TLR2), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 reseptör antagonisti (IL1RN), transforme edici büyüme faktörü β 1 (TGF β 1) ve sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA4) olarak tanımlanmıştır (1).

2.5.3. İmmün Yanıt ve Doku Hasarı

Akut romatizmal ateşte klinik bulguların, GAS üzerindeki antijenler ile insan dokuları arasındaki moleküler benzerlik sonucu hücrel ve humoral immün sistemin uyarılmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (51). GAS enfeksiyonu ile ARA'nın klinik bulgularının ortaya çıkışı arasında latent bir dönem olması, ARA hastalarında artmış serum sitokin seviyeleri, nitrit ve adrenomedüllin düzeylerinde artış, kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu, kompleman birikimi ve antikor yapımı zayıf olan infantlarda ARA'nın çok nadir görülmesi bu immünolojik görüşü destekler niteliktedir (39, 62).

Grup A streptokok farenjitinin başlangıcından ARA gelişimine kadar geçen yaklaşık 2-5 haftalık latent dönemin, bağışıklığın oluşturulması için gereken süre ile ilişkili olduğu düşünülmekte, ASO titreleri ve anti-DNAse B gibi anti-streptokokkal enzimlerin yükselişi ile korele seyretmesi, bu durumu destekler niteliktedir. ARA hastalarının %80'inde ASO titreleri yükselmiştir. Anti-DNAse B veya anti-grup A karbonhidrat gibi ek GAS özgül antikorlar dahil edildiğinde, ARA hastalarının %95'inde yüksek titreler tespit edilmiştir (41).

Mevcut araştırmalar, GAS enfeksiyonu sonucu üretilen antikorların yapısal M proteinini değil, bunun yerine GAS hücre duvar yapısının bir bileşenini oluşturan grup A karbonhidratı hedef alabileceğini önermektedir (43, 51). Tarihsel olarak, anti-grup A karbonhidrat antikorlarının seviyeleri kapak hastalığının ciddiyetiyle paralellik gösterdiği ve bu nedenle etkilenen kapaklar cerrahi olarak çıkarıldığında anti-grup A karbonhidrat antikorlarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca anti-grup A karbonhidrat antikorlarının miyozin gibi kardiyak proteinler için yüksek afiniteye sahip olduğu görülmüştür (63). Bununla birlikte, kapaklar miyozin içermemekte ve troponin yükselmesi ile tespit edilen miyokard hasarı ve ekokardiyografi (EKO) ile saptanan miyokard disfonksiyonu ARA sırasında görülmemektedir (64). Mevcut çalışmalar, miyozin ile çapraz reaksiyona giren antikorların, miyozine benzer helikal yapıya sahip, kapakların endotel yüzeylerinde bulunan laminin ve diğer bazal membran proteinlerine bağlandığını varsaymaktadır. İlk antikor aracılı hasar kapak endotelinde gelişir ve inflamatuvar belirteçlerden vasküler hücre adhezyon proteini-1 (VCAM-1) sentezinde artış görülmektedir (65). VCAM-1, kapak endotel yüzeyinde por oluşumuna sebep olur ve T hücrelerinin kapak dokusuna sızmasına izin verir. Bu özgül T hücreleri, M proteini ve miyozini antijen olarak tanır ve RKH'da kapak hasarına ve skarlaşmaya neden olan inflamasyon kaskatının başlamasına ve sitokin üretimine sebep olmaktadır. Humoral yanıtın (esas olarak antikor aracılı) endotel disfonksiyonu için tetikleyici faktör olduğu düşünülse de, yeni çalışmalar, bağ dokusu proteinlerini hedefleyen özgül CD4⁺ T hücrelerine işaret etmektedir (4). Normalde bağışıklık sisteminden gizlenen bu proteinler, başlangıçtaki inflamatuvar süreçten kaynaklanan endotel hasarının ardından ortaya çıkar. Birçok araştırmaya rağmen, hastalığın ayrıntılı patogenezi açıklamak için birleştirici immünolojik yolak mevcut değildir.

2.6. Patoloji

Akut romatizmal ateşin patolojisinde bağ dokuya karşı inflamatuvar yanıt görülmektedir. Bu inflamatuvar yanıt öncelikli olarak kalp, eklem ve beyin dokusunda ortaya çıkmaktadır. Gelişen patolojik yanıt erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılır (66).

Hastalığın erken döneminde; eksudatif, dejeneratif ve inflamatuvar lezyonlar gözlenmektedir. T ve B lenfositler, makrofaj ve mast hücre infiltrasyonu sonucu bağ dokuda hasar ve ödem görülür. Kardiyak hastalık patogeneğinde fagositik hücrelerden salınan serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceği düşünülmektedir. Erken dönem yaklaşık 2-3 hafta kadar sürmekte olup, lezyonlar antienflamatuvar tedaviye oldukça iyi cevap verir ve iyileşme döneminde tamamen kaybolurlar.

Geç dönem ise proliferatif bir lezyon olan Aschoff nodülleri ile karakterizedir. Aschoff nodülleri miyokardın genellikle interventriküler septumunda, sol ventrikül duvarında ve sol atriyal appendikste görülmektedir. Bu lezyonlar antienflamatuvar tedaviye cevap vermezler ve düzelmeleri aylarca sürebilmektedir. Aschoff nodüllerinin merkezinde fibrinoid dejenerasyon ve etrafında rozet şeklinde yerleşmiş bazofilik sitoplâzma ve polimorf nükleuslarla karakterize Anitschkow hücreleri adı verilen dev hücre infiltratları yer almaktadır (67). Aschoff nodülü ilk olarak 1904'te tanımlanmış olup, 1960'lara kadar bağ dokudan kaynaklandığı düşünülmekte iken Murphy, Aschoff nodülünün sinir hücreleri kökenli olabileceğini ve kalbin sinir ileti liflerinin uçlarında bulunabileceğini öne sürmüştür (68). Uzun dönem etiyojisi tartışılmış olup, 1992 yılında, Aschoff nodüllerinin makrofaj/histiyositlerden kaynaklanan granümatöz lezyonlar olduğu gösterilmiştir.

Patolojik tutulum bölgelerine göre lezyonlar, kardiyak ve kalp dışı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

2.6.1. Kardiyak Lezyonlar

Kardiyak lezyonlar kalbin herhangi bir tabakasında bulunabilir. Akut kardit sırasında en çok endokard ve miyokarda inflamatuvar lezyonlar görülse de, ağır miyokarditlerde perikard da etkilenebilmektedir. Kalbin perikard, miyokard ve

endokarddan oluşan üç tabakasının da tutulabildiği durum pankardit olarak tanımlanmaktadır (52).

Perikardit: Perikard tutulumunda, visseral ve seröz yüzeylerin fibrinöz eksuda ile çevrilmesi ve perikardiyal boşlukta serofibrinöz sıvı birikimi görülür ve kalıcı hasar bırakmadan iyileşir. Bazı kollajen doku hastalıklarında (sistemik lupus eritamatozus gibi) serozit varlığında perikardit sıklıkla görülürken, ARA'da farklı olarak endokardit ve miyokardit olmadan perikardit gelişmesi çok nadirdir. Bu nedenle ARA' da perikardit varlığı, genellikle pankardit olduğunu göstermektedir (69).

Miyokardit: Miyokard lezyonları; diffüz ve fokal interstisyel miyokardiyal hücre hasarı, kas liflerinin zedelenmesi, ileti sistemi tutulumu şeklinde görülebilmektedir (66). Miyokardiyal lezyonun yoğunluğuna bağlı olarak kardiyak fonksiyon bozuklukları oluşabilmektedir. Miyokardit sırasında; ateş ile ilişkisiz taşikardi, kardiyomegali ve kalp yetmezliği görülebilir. ARA'nın ciddi bir komplikasyonu olan konjestif kalp yetmezliği (KKY), miyokardit göstergesi olarak kabul edilmektedir (67).

Endokardit: Endokarditte sıklıkla valvuler lezyonlar görülmekte olup, inflamasyonun başlangıç döneminde valvüler yetmezlik görülmektedir. Endokarditin histolojik bulguları arasında; valvüler dokuların, korda tendineaların hücresel inflamasyonu ve ödem yer alır. Mc Callum plağı, romatizmal kardit için karakteristik olup, sol atriyum arka duvarında subendokardiyal fibröz kalınlaşma şeklinde görülür. Kapak tutulumundaki hyalin dejenerasyon nedeniyle verrü adı verilen 1-2 mm'lik küçük trombüsler oluşur. Bu inflamatuvar olay, fibrozis ve kalsifikasyonla iyileşirken kapakçıklar, korda tendinealar ve anulusta daralmaya neden olur. İnflamasyon nedeniyle en büyük hasar kapakların kapanma esnasında temas ettiği bölgelerde görülür. En fazla etkilenen kapak ise yüksek basınçla kapandığı için mitral kapaktır. İkinci sıklıkla aort kapağı tutulumu görülürken, triküspit ve pulmoner kapak ise nadiren etkilenmektedir. İnflamasyonun şiddeti ne kadar fazla ise kapaklarda oluşan hasar o kadar fazladır (70).

2.6.2. Kalp Dışı Lezyonlar

Eklem tutulumu: Artritin temelinde serozit bulunmaktadır. Kıkırdak dokuda tutulum görülmezken sinoviyal hiperemi, ödem, eklem içi sıvıda artış ile karakterize eksudatif lezyonlar ve sinoviyal dokuda fibrinoid dejenerasyon görülmektedir. Eklemde kalıcı hasar oluşmaz ve rezolusyon ile tamamen iyileşir (52).

Subkutan nodüller: Sıklıkla tendonların ekstensör yüzlerinde görülen subkutan nodüllerin patolojisinde; Aschoff nodülüne benzer, merkezde fibrinoid nekroz alanı, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve histiyositler yer almaktadır. Subkutan nodüller, hızlı ve sekelsiz iyileşirler (1).

Sydenham koresi: Santral sinir sistemi tutulumunun patolojisinde vaskülitik sürecin rol aldığı düşünülmektedir. Başta bazal gangliyonlar ve serebellumda olmak üzere hücrel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon ve arterit, peteşiyal kanamalar gözlenebilmektedir. Lezyonlar izlemde tamamen iyileşmektedir.

2.7. Klinik Bulgular ve Tanı

Akut romatizmal ateş tanısı klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak konulur. Klinik belirtiler, GAS tonsillofarenjitinden 1- 5 hafta sonra ortaya çıkar. Kalbi, eklemleri, santral sinir sistemini, cilt ve cilt altı dokusunu etkileyen multisistemik bir hastalık olan ARA'nın klinik bulguları, tutulumun yerine, şiddetine, süresine göre değişkenlik göstermektedir (71).

Hastalığın tanı kriterleri ilk olarak 1944 yılında Dr. T. Duckett Jones tarafından "Jones Kriterleri" adı ile oluşturulmuştur. Daha sonra bu kriterler 1956 yılında düzenlenmiş, 1965 ve 1992 yıllarında güncellenmiştir (50). Avusturalya ve Yeni Zelanda yerlilerinde ARA'nın sık görülmesi nedeniyle Avusturalya ve Yeni Zelanda Kalp Birliği sırasıyla 2006 ve 2008 yılında kendi kılavuzunu oluşturmuş ve 2014 yılında da güncellenmiştir (72). Bu kılavuzlarda yüksek ve düşük riskli topluluklara göre majör ve minör tanı kriterlerinin farklı olması gerektiğinden bahsedilmiştir. Hastalığın endemik veya epidemik olduğu bölgelerde tanı kriterlerinin yeterince duyarlı olmaması ve son 20 yılda EKO kullanımının yaygınlaşması ile klinik bulgulardan üfürüm olmaksızın EKO ile saptanan subklinik

(sessiz) kardit tanımının gündeme gelmesi nedeniyle 2015 yılında Jones kriterleri güncellenmiştir.

Son Jones kriterlerine göre okul çağı çocuklarında ARA sıklığı $\leq 2/100.000$, tüm yaşlarda RKH yaygınlığı $\leq 1/1000$ olan topluluklar düşük riskli; diğerleri orta ve yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Ayrıca yeterli güvenilir epidemiyolojik verilerin olmadığı topluluklar için orta-yüksek riskli topluluklardaki tanı kriterlerinin uygulanması önerilmiştir (7).

Türkiye’de ARA ve RKH sıklığını belirlemek üzere yapılan çalışmalar bölgesel verileri içermektedir. Ankara çevresinde 1970-1973 yılları arasında yapılan bir çalışmada ARA sıklığı 56,6/100.000 ve 15 yıl sonra 36,7/100.000 olarak tespit edilmiştir (31). Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de 1980’lerden itibaren ARA sıklığı artmış olup Ankara’da 30 yıllık değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada; 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 olarak bulunmuştur (30). Olguntürk ve ark. (73), 1999 yılında Ankara’da 4086 okul çocuğu ile yaptıkları çalışmada, RKH kümülatif prevalansını 3,7/1000 olarak belirtmişlerdir. Ülkemiz, ARA ve RKH açısından yapılan yerel taramalar sonucu orta-yüksek riskli topluluklar grubuna dahil edilmiştir.

Tanısal önemlerine göre klinik ve laboratuvar bulguları majör ve minör kriterler olmak üzere ikiye ayrılır. Majör kriterler; kardit, artrit, Sydenham koresi, subkutan nodüller ve eritema marjinalis’tir. Minör kriterler ise; ateş, artralji, elektrokardiyografide (EKG) PR mesafesinin uzaması ve akut faz reaktanlarında (eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP)) artışıdır. Tanıyı destekleyen bulgular olarak; pozitif boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi ya da ASO yüksekliği kullanılmaktadır.

Güncel Jones kriterlerine göre düşük riskli topluluklarda; klinik karditin yanısıra EKO ile saptanan subklinik kardit de majör bulgu kabul edilmiştir. Minör bulgular açısından düşük riskli topluluklarda; ateş 38,5 °C ve üzerinde, akut faz reaktanlarından ESR 60 mm/sa ve üzerinde olması gerekmektedir. Ülkemizin de dahil olduğu orta-yüksek riskli topluluklarda ise subklinik karditle beraber eklem

bulgularından gezici artrite ek olarak başka bir nedene bağlanamayan aseptik monoartrit ve poliartralji majör bulgu, monoartralji ise minör bulgu olarak kabul edilmiştir (7). Ayrıca orta-yüksek riskli topluluklarda; ateşin 38°C ve üzerinde, ESR 30 mm/sa ve üzerinde olması minör bulgular arasında yer almaktadır (Tablo 2.3). Yeni Jones kriterlerinde de, önceki Jones kriterlerinde olduğu gibi, kardit geçirenlerde EKG'de PR uzaması minör bulgu olarak kabul edilmemektedir. Eklem bulguları majör bulgu olarak kullanıldığında artralji minör bulgu olarak kullanılmamaktadır.

Tablo 2.3. 2015 Revize Jones Kriterleri

A. Tüm hastalarda geçirilmiş A grubu streptokok kanıtı olmalı (kore dışında)	
Tanı: ilk atak ARA	2 majör veya 1 majör, 2 minör bulgu
Tanı: tekrarlayan atak ARA	2 majör veya 1 majör, 2 minör veya 3 minör
B. Majör bulgular	
<u>Düşük riskli topluluklar*</u>	<u>Orta ve yüksek riskli topluluklar</u>
Kardit - Klinik ve/veya subklinik ¹	Kardit - Klinik ve/veya subklinik
Artrit - Sadece poliartrit	Artrit - Monoartrit veya poliartrit - Poliartralji ²
Kore Eritema marjınatum Subkutan nodüller	Kore Eritema marjınatum Subkutan nodüller
C. Minör bulgular	
<u>Düşük riskli topluluklar</u>	<u>Orta ve yüksek riskli topluluklar</u>
Poliartralji Ateş (≥38,5 °C) ESR ≥60 mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dl³ EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit majör bulgu değilse)	Monoartralji Ateş (≥38 °C) ESR ≥30mm/sa ve/veya CRP ≥ 3 mg/dl EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit majör bulgu değilse)
<p>ARA: akut romatizmal ateş; CRP: C-reaktif protein; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı *<u>Düşük riskli topluluklarda</u> ARA sıklığı okul çağı çocuklarda yılda ≤2/100.000 veya tüm yaşlarda romatizmal kalp hastalığı ≤1/1000. ¹Subklinik kardit patolojik ekokardiyografik valvulittir. ²Poliartralji yüksek risklilerde diğer nedenler dışlanırsa majör bulgu kabul edilir. Eritema marjınatum ve subkutan nodüller eskisi gibi nadiren tek başına majör bulgu kabul edilir. Eklem bulguları aynı hastada ya majör ya da minör bulgu kabul edilir. ³CRP laboratuvarın üst sınırının üzerinde olmalıdır, en yüksek çıkan ESR değeri kullanılır.</p>	

Geçirilmiş ARA öyküsü olanlarda hastalığın tekrarlama riski normal topluma göre çok daha yüksektir. Bununla birlikte tekrarlayan ataklarda kalp yetmezliği ve mortalite riskinde artış saptanmıştır. Bu nedenle tekrarlayan atakların tanısında

özgünlükten çok duyarlılığı yüksek kriterler kullanılmalıdır. Son Jones kriterlerinde tekrarlayan atak tanısı için; geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı varlığında iki majör ya da bir majör, iki minör ya da üç minör bulgu gerekmektedir. Ancak ARA sıklığının yüksek olduğu bölgelerde tekrarlayan atak tanısı koyulurken, GAS tonsillofarenjit endemilerinin olabileceği ve toplumda ASO düzeyinin yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır (74).

2.7.1. Major Bulgular

Kardit

Akut romatizmal ateş, sıklıkla kapak endokardını tutarak valvülite yol açarken, hastaların yaklaşık %10'unda miyokard ve perikard tutulumunun da eşlik ettiği pankardit tablosu görülebilmektedir. Kardit, ARA'nın en ciddi bulgusu olup morbidite ve mortalitenin en önemli belirtecidir. Hastalığın akut dönemindeki inflamatuvar süreç endokard, miyokard ve perikardı etkilemektedir. Akut dönemden sonra kardiyak tutulum fibrozis ve kalıcı kapak hasarı ile karakterize olup, medikal tedaviye dirençli kalp yetmezliğine neden olabilmektedir (11). Bu nedenle cerrahi müdahale gerekebilmekte ve bakteriyel endokardit gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Genel olarak tüm ARA olgularının %50–60'ında kardit görülmesine rağmen, EKO kullanımının yaygınlaşması nedeniyle bu oran artış göstermiştir (75). Ülkemizde kardioloji ünitesi olan merkezlerde kardit görülme oranı daha yüksek iken, genel pediatri servislerinde yapılan çalışmalarda ise artrit daha sık görülmektedir. Olguntürk ve ark. (73)'nin 1982-2002 yılları arasında yaptığı bir çalışmada artrit %61,4 oranında görülürken, kardit %46,1 oranıyla ikinci sırada yer almıştır. Güngör ve ark. (76) tarafından 2004-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise en sık görülen majör bulgu kardit (%82,2) iken, artrit %55,4 oranında tespit edilmiştir.

Kardit ARA seyrinde tek bulgu olabileceği gibi, genellikle artrit bulgularını takip eden 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. Başlangıç tetkiklerinde kardiyak tutulum olmasa bile hastalar ilk 2-3 hafta olası kardit gelişimi açısından yakın takip edilmelidir (77).

Endokardit (kapak tutulumu-valvulit), en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. En iç tabakada yer alan endokardiyal yapılar tutulduktan sonra miyokard ve perikard tutulumu olur. Endokardit romatizmal karditte her zaman görülürken miyokardit ve/veya perikardit bulunmayabilir (11).

Klinikte kardit varlığı; valvülite bağlı üfürüm duyulması, taşikardi, ciddi romatizmal karditte kalp yetmezliğine bağlı hepatomegali, periferik ve pulmoner ödem ile karakterizedir.

Romatizmal karditin en tipik bulgusu mitral kapak yetmezliğidir. Olguların çoğunda tek başına mitral kapak hastalığı veya aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu görülmektedir. İzole aort ya da sağ kalp kapaklarının tutulumu nadirdir (77). Kapak yetmezliği, ARA'nın hem akut hem de iyileşme döneminde görülürken, darlık genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar. Ancak ARA'nın daha küçük yaşta görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde mitral ve aort darlığı gelişmiş ülkelerden daha erken dönemlerde görülebilmektedir.

Mitral kapak yetmezliği (MY) varlığında, yüksek frekanslı, yumuşak, apikal pansistolik üfürüm duyulmaktadır. Bu üfürüm en iyi, hasta sol yan yatar pozisyonunda iken duyulabilir ve üfürüm maksimum şiddeti kalbin apeksinde olup sol koltuk altına yayılım göstermektedir. Uzun dönemde fibrozis nedeniyle mitral kapakta darlık gelişebilmektedir. Ağır kapak yetmezliğinde ise mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olması nedeniyle mitral kapak ağzı daralır ve mid-diyastolik 'Carey Coombs üfürümü' duyulur.

İkinci sıklıkla tutulum aort kapağında görülmekte olup aort yetmezliği (AY), RKH vakalarının %20 kadarında saptanmaktadır. İzole aort tutulumu görülebilse de sıklıkla MY ile birlikte dir. AY, ikinci kalp sesi ile başlayan erken diyastolik dekresendo üfürüm ile karakterizedir. Bu üfürüm en iyi, steteskobun diyafram kısmı ile oturur pozisyonda sol 3. interkostal aralıkta duyulur (52). Ayrıca aort kapak yetmezlik akımının etkisiyle mitral kapak ön yaprakçık açılımının kısıtlanması nedeniyle geç diyastolik üfürüm duyulabilir (Austin Flint üfürümü). Bu üfürümü mitral darlıktan ayıran mitral açılma sesinin olmayışıdır.

Miyokardit varlığında görülen en önemli bulgu; ateşle ilişkisi olmayan, istirahatte iken saptanan sinüs taşikardisidir (79). Ayrıca kardiyomegali, ciddi kapak yetmezliğine ikincil gelişen sol ventrikül yüklenmesi ve kalp yetmezliği, ritm ve ileti bozuklukları da görülebilmektedir. Telekardiyogram ile kardiyomegali, EKO ile miyokardiyal disfonksiyon bulguları saptanabilir. Kalp yetmezliğinin ilk atakta görülme oranı %5-10 iken, hastalığın tekrarlaması durumunda daha sık görülebilmektedir.

Miyokardite bağlı kalbin ileti sistemi tutulduğunda, atriyoventriküler (AV) bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. Birinci derece AV blok en sık görülen ileti bozukluğu olup, kardit saptanmayan vakalarda minör kriter kabul edilir. İkinci ve 3. derece AV bloklar ise nadir olarak bildirilmiştir (80).

Romatizmal kardit vakalarının %5-10'unda perikard tutulumu görülebilmektedir. Perikardite bağlı olarak göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü saptanabilmektedir. Bu bulgulardan frotman olarak tanımlanan inflame perikard yapraklarının oluşturduğu sürtünme sesi perikardit için patognomoniktir. Frotman en iyi oturur pozisyonda midprekordiyal bölgede ve sol 2.-3. interkostal aralıklardan duyulabilmektedir. Efüzyonlu perikardit varlığında sıvı nedeniyle frotman duyulmaz, kalp sesleri derinden gelir. Genellikle perikard tutulumunda sekel görülmez, konstriktif perikardite neden olmaz ancak nadir de olsa tamponad gelişen vakalar bildirilmiştir. Perikarditin EKG bulgusu olarak voltaj düşüklüğü ve ST değişiklikleri de görülebilmektedir (50).

Fizik muayenede kardit bulgusu olmaksızın EKO'da patolojik kapak tutulumunun saptanması 'subklinik (sessiz) kardit' olarak tanımlanmaktadır. Eski Jones kriterleri ve DSÖ tarafından major kardiyak bulgu olarak sadece klinik kardit kabul edilirken son yıllarda ARA tanısı alan hastalarda karditin tespit edilmesinde EKO kullanımının, oskültasyondan daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir. Klinik kardit bulgusu olmayan ARA'lı hastalarla yapılan bir metaanalizde ortalama %16,8 (%0-53) oranında subklinik kardit saptandığı bildirilmiştir (75). Subklinik kardit, ilk olarak yerli halkta sık görülmesi nedeniyle Avustralya ile Yeni Zelanda Kalp Birliği

tarafından ve sonrasında 2015 yılı Jones kriterlerinde, hem düşük hem de orta-yüksek riskli topluluklar için majör bulgu olarak kabul edilmiştir.

Subklinik kardit tanısı konulurken, fizyolojik kapak yetmezliklerinden iyi ayırt edilmesi gerekmektedir (7). Aksi takdirde yanlışlıkla ARA tanısı alan hasta sayısı artar ve gereksiz profilaksi uygulanmasına neden olur. Bu ayrımı yapabilmek amacıyla 2012 yılında Dünya Kalp Federasyonu öneriler yayınlamıştır (78).

Akut romatizmal ateş kardiyak tutulumu; hafif, orta ve ağır kardit olarak derecelendirilmektedir (81):

-Hafif kardit: Fizik muayene, teleradyografi, EKG ve EKO'da kalp yetmezliği ve kardiyomegali bulgusu olmaksızın hafif derecede mitral ve aort yetmezliği varlığı hafif kardit olarak tanımlanmaktadır.

-Orta kardit: Klinik olarak (örneğin orta derecede kardiyomegaliye sebep olmuş) veya EKO'da orta derecede kapak lezyonu bulgusu (Orta MY için EKO bulgusu; yüksek yoğunlukta proksimal jet akımının sol atriyumun %40'tan daha azını doldurmasıdır. Orta AY; regurjitan akım çapının, sol ventrikül çıkış çapının %25-64'ü olmasıdır) ya da kardiyak boşluklarda genişleme olması orta kardit olarak değerlendirilir.

-Ağır kardit: ARA nedeniyle geçirilmiş kardiyak cerrahi veya klinik olarak ağır kapak yetmezliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetmezliği) veya EKO'da ağır kapak lezyonu bulguları (MY için, pulmoner venlere kadar uzanan anormal regurjitan akım bulgusu, AY için inen aortada doppler akımı bulguları) saptanması ağır kardit olarak tanımlanmaktadır.

Artrit

Artrit, birçok çalışmada ARA hastalarının %75-80'inde görülen en sık belirti olmakla birlikte, en az özgünlüğe sahip majör kriterdir. Son yıllarda ARA düşünülen her hastada EKO önerilmesi sonrası kardit sıklığında artış görülmüş ve EKO yapılan merkezlerde kardit en sık görülen majör bulgu haline gelmiştir. Jones kriterlerinde 1992 yılında gezici poliartrit majör bulgu olarak kullanılmakta iken, 2015 yılındaki düzenlemede düşük riskli topluluklarda yine sadece gezici poliartrit majör bulgu,

ülkemizin de içinde bulunduğu orta-yüksek riskli topluluklarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit ya da poliartralji majör bulgu olarak kabul edilmiştir (7).

Eklem tutulumu olarak sıklıkla diz, dirsek, el bileği ve ayak bileği gibi büyük eklemler tutulmakta iken kalça ve omuz eklemleri büyük olmasına rağmen nadiren tutulur. Tipik olarak artrit gezici vasıfta olup, bir eklemden diğerine geçmekte ve asimetric tutulum göstermektedir. Tedavi verilmediğinde bile bir eklem tutulumu iki haftadan kısa sürer. Gezici artrit tedavi edilmese bile genellikle birkaç gün ya da haftada (en geç 4 haftada) sekelsiz kendiliğinden iyileşir. ARA artritinin tipik olarak salisilat tedavisine yanıtı çok iyi olup, uygun dozda salisilat tedavisi sonrası ilk 24 saat içinde artrit bulguları düzelir (74). Uygun dozda salisilat tedavisine rağmen 48-72 saat sonra düzelmeyen artritlerde tanı şüphe ile karşılanmalıdır.

Akut romatizmal ateş artritinde sıklıkla birden fazla eklem tutulumu mevcut olmasına rağmen, hastalığın yüksek sıklıkta görüldüğü ülkelerde yapılan çalışmalarda %17'ye varan oranlarda aseptik monoartritle seyreden ARA vakaları bildirilmiştir (82). Poliartralji ise romatolojik hastalıkların birçoğunda görülen nonspesifik bir bulgudur. Bu nedenle 1956 yılına kadar Jones kriterlerine göre ARA'nın majör bulgusu olarak kabul edilen poliartralji, güncel Jones kriterlerine göre düşük riskli topluluklarda yanlış tanıya neden olduğu için majör bulgulardan çıkarılmış ve minör bulgu olarak, orta-yüksek riskli topluluklarda ölçütlerin duyarlılığını artırmak için majör bulgu olarak kabul edilmiştir.

Akut romatizmal ateş dışındaki hastalıklara bağlı artritlerin birçoğunda da akut faz reaktanları ve ateş yüksek saptanabilmekte ve Jones tanı kriterlerini (bir majör ve iki minör) karşıladığı düşünülerek yanlış tanı koyulabilmektedir. Bu durumda ARA tanısı için geçirilmiş GAS enfeksiyonu bulgusu mutlaka aranmalıdır. Ancak GAS enfeksiyonu geçiren hastaların hepsinde ARA gelişmemektedir. Boğaz kültüründe streptokok üremesinin, GAS taşıyıcılığı sırasında da olabileceği unutulmamalıdır.

Artrit yakınması ile başvuran hastalarda ARA tanısı netleşmeden erken dönemde ibuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılması, gezici artrit kliniğini baskılayabilmektedir. Bu nedenle tanısı şüpheli olan hastalarda

antipiretik ve analjezik olarak asetaminofen benzeri ilaçların kullanımı daha uygundur (74).

Sydenham koresi

Sydenham koresi ARA tanısı alan hastaların %7-21'inde görülür ve sıklıkla izole, sessiz bir nörolojik davranış bozukluğu olarak ortaya çıkar. Genellikle iki taraflı, kızlarda ve ergenlik döneminde daha sık görülmekte iken, vakaların %15-30'unda tek taraflı (hemikore) görülebilmektedir (83). Klinik olarak duygusal dengesizlik (hiperaktivite, ağlama ve gülme atakları vb.), koordinasyon bozukluğu, okul başarısının düşmesi, istemsiz, hızlı, amaçsız kontrol edilemeyen hareketler ile yüzde stresle artıp uykuda kaybolan mimiklerle karakterizedir.

Akut streptokok enfeksiyonundan kore oluşumuna kadar geçen latent dönem kardit ve artrite göre daha uzundur ve ilk enfeksiyondan 2-6 ay sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle inflamasyon göstergeleri ve streptokokkal antikor titreleri normale dönmekte ve tek başına korenin varlığı ARA tanısı konulması için yeterli kabul edilmektedir. Son Jones kriterlerinde kore ile ilgili değişiklik yapılmamıştır.

Duygusal dengesizlik, kolayca ağlayıp uygunsuz davranışlar sergileyebilmeleri nedeniyle hastalar, kore tanısı alana kadar yanlışlıkla davranış bozukluğu tanısıyla takip edilebilmektedirler. Kore tanısını koymak için kullanılacak klinik yöntemler; (i) "süt sağma hareketi" nin (hastanın el kaslarının doktorun parmağını sıkarken düzensiz kasılıp gevşetmesi) gösterilmesi, (ii) hastanın kolları ekstansiyonda iken pronasyon hareketi, (iii) dilin çıkarılması sırasında solucanvari hareketler ve (iv) ince motor hareketleri değerlendirmek için el yazısının incelenmesidir (11).

Sydenham koresi kendi kendini sınırlayan bir hastalık olup, ortalama üç ay sürmekte ve bu süreç 17 aya kadar uzayabilmektedir. Tedavisiz düzelebilmekle beraber düzelen bulgular tekrarlayabilmektedir.

Kore tanısı alan hastaların uzun dönem takiplerinde yaklaşık %27'sinde RKH geliştiği gözlenmiştir. Bunun nedeni kore ile subklinik kardit birlikteliğinin sık

görülmesidir. Bu nedenle kore şüphesi olan hastalara subklinik kardit açısından EKO yapılmalı ve izlemde kardiyak açıdan takip edilmesi gerekmektedir (84).

Korenin dikkat çeken bir diğer özelliği de kalıcı nörolojik sekeli çok nadir olmasına rağmen, bu hastalarda dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluğun daha sık görülmesidir (85).

Eritema marjinatum

Eritema marjinatum hastaların %3'ünden daha azında görülen ancak akut romatizmal ateş için karakteristik bir döküntüdür. Eritemli, yayılım gösteren, kaşıntısız, kenarları dantel ya da harita şeklinde girintili çıkıntılı, ortası soluk, basmakla solmayan maküler lezyonlardır (2). Sıklıkla gövde ve ekstremitelerin iç yüzünde görülürken, yüz bölgesinde görülmez. Sıcak uygulama ile lezyonlar belirginleşebilmektedir.

Subkutan nodüller

Subkutan nodüller ARA tanı kriterleri arasında yaklaşık %1 gibi nadir görülen majör bulgudur. Sıklıkla dirsek, el bileği, ayak bileği, diz, oksiput ve vertebraların spinöz çıkıntılarına yakın bölgelerde yerleşim gösteren, hareketli, sert kıvamlı, ağrısız nodüllerdir (11). Boyutları birkaç milimetreden iki santimetreye kadar değişebilmektedir. Bu nodüller ARA için patognomonik olmamakla beraber, genellikle tekrarlayan ve ağır kardit olan vakalarda görülür. Lezyonlar kısa sürede kaybolabildikleri gibi bazen haftalar ve aylarca da sürebilirler.

2.7.2. Minör Bulgular

Ateş

Hastalığın erken döneminde görülen ateş, yaklaşık 1-2 haftada düzelir ancak tipik bir seyri yoktur. Ateş 1965 yılındaki güncellemede 38°C kabul ediliyorken 1992'de 39°C'ye çıkarılmıştır. Son Jones kriterlerinde düşük riskli topluluklarda ateşin 38,5°C ve üzerinde, ülkemizin de dahil olduğu orta-yüksek riskli topluluklarda ise 38°C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilmiştir (7).

Artralji

Artralji, bir ya da birden fazla eklemde şişlik, kızarıklık gibi inflamasyon bulgusu olmadan görülen ağrıdır. Son Jones kriterlerinde monoartralji, orta-yüksek riskli toplumlarda minör kriter olarak kabul edilmiştir. Poliartralji ise düşük riskli toplumlarda minör kriter, orta-yüksek riskli toplumlarda ise majör kriter olarak kabul edilmiştir (74).

PR aralığında uzama

Akut romatizmal ateşli hastalarda EKG’de PR aralığında uzama minör bulgu olarak alınır. Ateş ve miyokardit varlığında taşikardi görüleceği için yaşa ve kalp hızına göre PR aralığı hesaplanmalıdır.

Karditin majör bulgu olduğu durumlarda PR aralığında uzama minör kriter olarak kabul edilmemektedir (7). PR uzaması hastalığa özgü bir bulgu olmayıp bazı enfeksiyon hastalıklarında da görülebilmektedir.

Akut faz reaktanlarında yükselme

Akut doku inflamasyonunu gösteren laboratuvar bulgusu olarak ESR ve CRP kullanılır. Bu testler hastalığa özgün olmamakla beraber romatizmal ateşin akut fazında hemen daima yüksektir. Ancak kore saptanan hastalarda genellikle normaldir.

Son tanı kriterlerine göre, düşük riskli toplumlarda $ESR \geq 60$ mm/sa ve/veya $CRP \geq 3$ mg/dl olması anlamlı iken; orta-yüksek riskli toplumlarda $ESR \geq 30$ mm/sa ve/veya $CRP \geq 3$ mg/dl ise anlamlı kabul edilir (7).

Tedavi edilmeyen hastalarda ESR 6–12 hafta yüksek seyredebilmektedir. Antienflamatuvar tedavi ESR’yi düşürürken; anemi, kalp yetmezliği gibi durumlar ESR’yi artırır. Tedavinin erken kesilmesi halinde ARA halen aktifse ESR tekrar yükselebileceği için hastalığın seyrini izlem amacıyla bu laboratuvar testi kullanılabilir. Akut dönemde ESR normal değerlerine ulaşana kadar haftalık takip edilmelidir (71).

Normalde kanda bulunmayan CRP, inflamasyon durumlarında karaciğerden sentezlenen ve hızla yükselen bir proteindir. Bu değerin yüksek saptanması hastalığın aktif olduğuna işaret eder. ESR'den farklı olarak CRP kalp yetmezliği ve anemiden etkilenmez.

Akut romatizmal ateş olgularının yaklaşık yarısında lökosit değerlerinin normal sınırlarda olabildiği saptanmış ve akut faz reaktanı olarak lökositoz görülmesi Jones kriterlerinden çıkarılmıştır.

2.7.3. Geçirilmiş A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonunu Destekleyen Bulgular

Geçirilmiş GAS enfeksiyonunu destekleyen bulgular; pozitif boğaz kültürü, hızlı streptokok antijen testi ve yüksek veya artma eğiliminde olan streptokok antikor (ASO, anti-hyaluronidaz ve anti-DNase B) titreleridir.

Destekleyici bulgularda altın standart yöntem boğaz kültürü olmasına rağmen kültür sonuçları ile akut enfeksiyon ile streptokok taşıyıcılığını ayırt etmek mümkün değildir. ARA'lı hastaların ancak %25'inde boğaz kültüründe üreme olmaktadır (71).

Streptokokkal antikor testleri arasında en sık kullanılan ASO ve anti-DNase B'dir. ASO titresinin >240 Todd ünitesi olması anlamlı olup, hastalığın erken döneminde ARA vakalarının %80-85'inde yüksek saptanır. Tanıda ASO düzeyinin yüksek ya da artma eğiliminde olması anlamlıdır. Başlangıçta ASO düzeyi düşük ise 1-2 hafta sonra tekrar bakılır. Çünkü GAS kaynaklı boğaz enfeksiyonundan yaklaşık bir hafta sonra ASO yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda en yüksek seviyelere ulaşır ve 6 ay-1 yıl kadar yüksek kalabilir (86). ASO düzeyinin yüksek bulunması yalnızca geçirilmiş streptokok enfeksiyonu göstermekte olup, ARA tanısı için diğer klinik tanı kriterleri gerekmektedir (74).

2.8. Ayırıcı tanı

Akut romatizmal ateş, multisistemik tutulum göstermesi nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Tanı kriterlerinin güncellenmesindeki amaç; kriterlerin duyarlılığını artırıp, özellikle orta-yüksek riskli toplumlarda gözden kaçan hastaların tanısını koyabilmektir.

Ayırıcı tanı özellikle major bulgulardan artrit, kore, kardit varlığında dikkatli yapılmalıdır. Tablo 2.4’de ARA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar belirtilmiştir (7).

Tablo 2.4. Akut Romatizmal Ateşin Ayırıcı Tanısı

ARTRİT	KARDİT	KORE
Septik artritler (gonokokkal artrit)	Fizyolojik MY	İlaç zehirlenmeleri
Juvenil idiyopatik atrit	Mitral kapak prolapsusu	Wilson hastalığı
Bağ doku ve diğer otoimmün hast. (SLE, AAA gibi)	Miksomatoz mitral kapak	Tik bozuklukları
Viral artropatiler (Hepatit B, EBV, rubella)	Fibroelastom	Koreatoid serebral palsy
Reaktif artropati	Konjenital mitral/aort kapak hastalıkları	Ensefalit
Lyme Hastalığı	Enfektif endokardit	Ailevi kore (Huntington koresi)
Hemofili, orak hücreli anemi	Dilate kardiyomiyopati	Kafa içi tümör
Enfektif Endokardit	Viral/idiyopatik miyokardit	Hiperaktivite
Henoch-Schönlein purpurası	Viral perikardit	Antifosfolipid sendromu
Malignite (lösemi, lenfoma, kemik tm.)	Kawasaki hastalığı	Metabolik hastalık (Lesh Nyhan, ataksi telenjektazi)
Gut ve psödogut		Otoimmün: SLE
Poststreptokoksik reaktif artrit		Sarkoidoz

Ayırıcı tanıda sıklıkla poliartrit bulgusu olan hastalarda başta juvenil idiyopatik artrit (JIA) olmak üzere, sistemik lupus eritamatozus (SLE), Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Henoch Schölein purpurası gibi bağ doku hastalıkları ve poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) düşünölmelidir. Ayrıca septik artrit (gonokok vb.), gastrointestinal enfeksiyonlar (shigella, salmonella, yersinia vb.), viral nedenler (Hepatit B, Ebstein Barr virüs, rubella) ile ilgili reaktif artritler, Lyme hastalığı, serum hastalığı, orak hücre anemisi, malignite gibi diğer nedenler de ayırıcı tanıda yer almalıdır (50).

Artrit yakınması ile başvurup sıklıkla hatalı ARA tanısı alan JİA hastalarının en önemli özelliği geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu destekleyen bulgu olmayışıdır. JİA'ya özgü klinik bulgular; periferik küçük eklemler ve/veya gezici artrit olmadan simetrik büyük eklem tutulumu, etkilenen eklemlerde solukluk, hafif şiddette ağrı görülmesi, salisilat tedavisine yanıtın yetersiz olmasıdır (52). Salisilat tedavisi başladıktan 24–48 saat geçmesine rağmen yeterli düzelme sağlanamıyorsa ARA'dan ziyade JİA olma olasılığı yüksektir. Ayrıca ARA'da artrit sekelsiz iyileşirken, JİA'da artrit kalıcı deformasyonlara neden olur.

Streptokok enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunan ve Jones kriterlerini tam olarak karşılamayan PSRA ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar arasında yer almaktadır (87). ARA'dan farklı olarak latent dönem daha kısa (3-10 gün) olup, eklem tutulumu gezici değildir. ARA'da küçük eklem tutulumu çok nadirken, PSRA'da küçük eklem tutulumu daha siktir. Salisilat tedavisine zayıf yanıt alınmaktadır. PSRA'da vaskülit ve glomerulonefrit gibi eklem dışı bulgular da görülebilir (88). Bazı hastalarda klinik tablonun ARA'ya dönüştüğüne dair yapılan çalışmalar mevcuttur. Bununla ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte, Türkiye gibi ARA açısından orta-yüksek riskli topluluklarda PSRA düşünülen vakalara beş yıl profilaksi uygulanması, izlemde kalp tutulumu olmayanlarda profilaksinin kesilmesi, kardiyak tutulumu olanlarda devam edilmesi önerilmiştir (74). Profilaksi almayan PSRA tanılı hastaların yaklaşık %5'inde RKH benzeri kazanılmış kapak hastalıkları geliştiği bildirilmiştir. Bunun aksine; Hollanda'da erişkinlerde yapılan prospektif bir çalışma, uzun dönem kardiyak sekeller ile ilişkisi olmadığını göstermiştir (89).

Artropatilerin ayırıcı tanısında SLE, serum hastalığı ve enfeksiyöz artrit, özellikle gonokokal artritte birkaç eklem tutulumu görülebilir. Bu hastalıkların tanısında antinükleer antikor testi ve kan ve/veya eklem sıvısı kültürleri yardımcı olabilir. Hematolojik hastalıklardan orak hücreli anemi ve lösemi gibi malign hastalıklarda da artrit bulguları görülebilir. Kan ve kemik iliği incelemeleri bu hastalıkların tanısında kullanılan tetkiklerdir.

Akut romatizmal ateş tanısı koymak için tek majör kriterin kardit olduğu durumlarda ayırıcı tanıda viral miyokardit, viral perikardit, Kawasaki hastalığı ve enfektif endokardit düşünölmelidir. Enfektif endokardit, kalp ve eklem bulgularının

birlikte görülmesi, genellikle kalp dışı (hematüri, splenomegali, splinter hemoraji) bulguların olması ve kan kültürleri ile ARA'dan ayırt edilebilir. Kawasaki hastalarında ateş, kardit ve artrit bulunabilir. Bu hastalar EKO ile değerlendirildiğinde %5'ten daha az vakada kapak yetmezliklerinin saptandığı bildirilmiştir (90). Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu destekleyici bulgusu olmaması ve kapak lezyonları kendini sınırlayıcı vasıfta olup akut hastalık fazından sonraki birkaç ay içerisinde düzelmesi ile ARA tanısından uzaklaşılır.

Fizyolojik kapak yetmezlikleri, sağlıklı bireylerde aort kapağı dışındaki diğer üç kapakta görülebilmektedir. Ancak çocukluk döneminde saptanan AY konjenital ya da edinsel kapak sorunları nedeniyle oluşmaktadır. ARA tanısı için önemli olan hastalığa bağlı patolojik MY ile fizyolojik MY ayırımını yapmaktır. Son Jones kriterlerinde bu ayırımı yapabilmek için Dünya Kalp Federasyonu'nun 2012 yılında yayınladığı ve RKH'na bağlı kapak tutulumunu saptamada kullanılan kılavuza uyulması önerilmiştir (Tablo 2.5) (78).

Tablo 2.5. Romatizmal Valvulitte Ekokardiyografi Bulguları

Patolojik MY	Patolojik AY
<ul style="list-style-type: none">En az iki farklı kesitte görülmeli	<ul style="list-style-type: none">En az iki kesitte görülmeli
<ul style="list-style-type: none">Jet uzunluğu ≥ 2cm (en az bir kesitte)	<ul style="list-style-type: none">Jet uzunluğu ≥ 1cm (en az bir kesitte)
<ul style="list-style-type: none">Pik akım şiddeti ≥ 3m/s	<ul style="list-style-type: none">Pik akım şiddeti ≥ 3m/s
<ul style="list-style-type: none">Pansistolik Jet (en az bir)	<ul style="list-style-type: none">Pandiyastolik Jet (en az bir)

En sık görülen kapak tutulum şekli olan MY'nin ayırıcı tanısında; mitral kapak prolapsusu, konjenital mitral kapak anomalileri, miksomatöz mitral kapak, Kawasaki hastalığı, miyokardit, dilate kardiyomiyopati düşünülmelidir. Aort kapak yetmezliğinde ise biküspit aorta, aort kapak prolapsusu, subaortik membran gibi diğer nedenler dışlanmalıdır (7).

Sydenham koresi ARA tanısında tek majör bulgu olarak kullanılmakta olup, ayırıcı tanıda; Huntington koresi, SLE, Wilson hastalığı, ensefalitler, ilaç

zehirlenmeleri ve dejeneratif nörolojik hastalıklar düşünölmelidir. Koreiform hareketlerin kendiliğinden düzelmesi Sydenham koresini destekleyen bir bulgudur. Ancak olası diğör nörolojik hastalıkların dışlamak amacıyla bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntöleme tekniklerinden faydalanılabilir.

2.9. Profilaksi

Akut romatizmal ateşin atak ve tekrarlarının önlenmesi için GAS nedenli tonsillofarenjitin kontrolü sağlanmalıdır. GAS enfeksiyonları için alınacak tedbirler ve korunma yöntemleri primordiyal, primer ve sekonder profilaksi olmak üzere üç başlıkta incelenmektedir (91).

2.9.1. Primordiyal Profilaksi

Primordiyal profilaksinin amacı GAS maruziyetinin azaltılmasıdır. Bu maruziyeti önlemek için alınacak tedbirler arasında; sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi ve kalabalık yaşam, hijyen, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi ve GAS için aşı geliştirilmesi bulunmaktadır.

Günümüzde streptokok enfeksiyonlarına karşı insanlarda uygulanabilecek bir aşı henüz yoktur. Ancak farelerde yapılan bir çalışmada, streptokok yüzey protein C5a peptidazın verilmesi ile GAS kolonizasyonunun önlendiği gösterilmiştir (92). Streptokokların 80'den fazla serotipi olduğu ve her bir suşun farklı immünolojik yanıtı açtığı düşünölecek olursa, bu kadar çok antijenik epitopun bir aşıda toplanması riskli olabilir. GAS için multivalan, yan etkisi olmayan, tercihen oral veya mukozal aşı geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir (93).

2.9.2. Primer Profilaksi

Primer profilakside amaç; GAS tonsillofarenjitini tanıyarak etkin tedavi ile gelişebilecek ARA atağını önlemektir. Akut hastalık başladıktan sonraki dokuz gün içinde tedaviye başlanması ARA gelişimini önlemektedir (24). Boğaz kültürü sonucu için 24-48 saat antibiyotik başlamadan beklemek ARA riskini arttırmaz. Tedaviye başladıktan 24 saat sonra bulaşıcılık kaybolur.

Grup A streptokok tedavisi için önerilen en etkin tedavi tek doz intramusküler (i.m.) benzatin penisilin G (27 kg altı çocuklara 600.000 ünite, 27 kg üzeri çocuklara 1.200.000 ünite) tedavisidir. Bunun dışında uygulanacak ağızdan tedavilerin mutlaka 10 gün kullanılması gerekmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda ARA'nın eradike edildiği toplumlarda kısa süreli tedavi önerilebileceği ya da tedavisiz izlem öne sürülmüş, ancak hastalığın yaygın olduğu toplumlarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir (94). Belçika, Hollanda, Almanya, İskoçya ve Birleşik Krallık gibi ARA insidansının son derece düşük olduğu ülke kılavuzları, yüksek riskli hastalar (geçirilmiş ARA öyküsü, immünsüpresyon, streptokok epidemisi vb.) haricinde GAS tonsillofarenjiti için tedavi önermemektedir (95-100). Avustralya ve Yeni Zelanda ise riskli gruptaki yerli halk için penisilin tedavisi uygulamaktadır (94). Amerika Birleşik Devletleri'nin önemli kuruluşları, Fransa, İspanya, Polonya, Kanada ve Finlandiya gibi diğer gelişmiş ülkeler ise hızlı antijen testi veya boğaz kültürü alınarak GAS farenjitinin tedavisini önermektedir (101-107). Ülkemizde ise AHA tedavi kılavuzu uygulanmaktadır. Penisilin alerjisi olan çocuklara ağızdan azitromisin (12 mg/kg, günde tek doz, beş gün) veya klaritromisin (7,5 mg/kg, günde iki kez 10 gün) verilebilir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Akut Romatizmal Ateş Primer Profilaksi

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	≤ 27 kg 600.000 Ü	İM, Tek doz
veya	> 27 kg 1.200.000 Ü	
Penisillin V	Çocuk 250 mg, 2-3 kez/gün	PO, 10 gün
veya	Erişkin 500 mg, 2-3 kez/gün	
Amoksisilin	50 mg/kg/gün (max. 1 gr)	PO, 10 gün
<u>Penisilin alerjisi varsa</u>		
Azitromisin	12 mg/kg/gün, tek doz (max. 500 mg)	PO, 5 gün
Klaritromisin	15 mg/kg/gün, 2 dozda (max. 500 mg)	PO, 10 gün
Klindamisin	20 mg/kg/gün, 3 dozda (max. 600 mg)	PO, 10 gün

Akut romatizmal ateş tanılı hastaların yaklaşık %30'unda yakın zamanda geçirilmiş tonsillofarenjit öyküsü yoktur. Bununla birlikte tonsillofarenjit öyküsü olanların ise sağlık hizmeti almak için doktora başvurmaması veya antibiyotik

önerilmemesi ya da önerilere rağmen tedavinin yeterli süre ve dozda kullanılmaması primer profilaksi etkinliğini sınırlandırmaktadır.

2.9.3. Sekonder Profilaksi

Sekonder profilaksinin amacı; streptokokların yeniden kolonize olmasını ve böylece ARA'nın tekrarlamasını önlemektir. Tekrarı tetiklemek için GAS enfeksiyonunun semptomatik olması gerekmez. Ayrıca semptomatik enfeksiyon uygun tedavi edilse bile ARA tekrarlayabilmektedir. Enfeksiyon atağının tanı ve tedavisinden çok devamlı antibiyotik profilaksisi zorunludur. Sekonder profilaksi olarak tanımlanan devamlı antibiyotik profilaksisine, ARA tanısı konulup ilk antibiyotik tedavisi ile kür sağlandıktan hemen sonra başlanmalıdır (25).

Sekonder profilaksi olarak; benzatin penisilin G; vücut ağırlığı 27 kg ve altında olan hastalarda 600.000 ünite, 27 kg'ın üzerinde ise 1.200.000 ünite 3-4 haftada bir, tek doz i.m. olarak uygulanmalıdır. AHA tarafından dört haftada bir i.m. enjeksiyon önerilirken endemilerin görüldüğü ve ARA riskinin yüksek olduğu ülkemiz gibi bölgelerde üç haftada bir penisilin kullanımı gerekmektedir (108). Tedavi uyumu iyi olan hastalar için tercih edilebilecek diğer bir yol günlük ağızdan penisilin profilaksisi (günde 250-500 mg penisilin, iki dozda) veya günde bir kez sülfadiazin alınmasıdır. Penisilin allerjisi olan az sayıdaki hastada makrolid grubu ilaçlar (eritromisin, klaritromisin ya da azitromisin) kullanılabilir. Tablo 2.7'de sekonder profilaksi tedavi seçenekleri gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Akut Romatizmal Ateş Sekonder Profilaksi

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	≤ 27 kg 600.000 Ü, >27 kg 1.200.000 Ü	İM, 3-4 haftada bir*
Pen V	250 mg x 2 kez / gün	PO
Sulfadiazin	≤ 27 kg 0,5 gr / gün >27 kg 1 gr / gün	PO
<u>Pen. veya sulfadiazin allerjisi varsa</u>		
Makrolid	Yaş ve kiloya göre değişken	PO
*AHA dört haftada bir öneriyor, endemik bölgelerde üç haftada bir		

Sekonder profilaksi süresini etkileyen en önemli faktör ilk atak sırasında kardit bulunuşudur. Bu hastalarda sonraki ARA ataklarında kardit geçirme riski daha fazla olup her atakta daha ağır RKH gelişebilmektedir. Kardiyak tutulumda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu bildirilmiştir. Bu risk, ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda en yüksek olup, son atak sonrası süre beş yıldan fazla ise bu oran giderek azalmaktadır (50).

Sekonder profilaksi süresi; (i) kardit geçirmeyenlerde 21 yaşına veya son ataktan beş yıl sonrasına kadar (hangi süre daha uzunsa), (ii) karditi olan ama kalıcı RKH olmayan ARA'lı hastalarda son ataktan 10 yıl sonrasına kadar ya da 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa), (iii) kalıcı RKH olan hastalarda ise 10 yıl veya 40 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa) hatta bazen ömür boyu profilaksi uygulanmaktadır (Tablo 2.8) (11). Cerrahi kapak değişimi yapılan RKH'lı hastalarda, tekrarlayan ataklarla gelişebilecek olası kapak hasarlarını engelleyebilmek için sekonder profilaksiye devam edilmelidir.

Tablo 2.8. Akut Romatizmal Ateş Sekonder Profilaksi Süreleri

SINIFLAMA	SÜRE
Kardit olmayan romatizmal ateş	Beş yıl ya da 21 yaşına kadar, hangisi daha uzunsa
Kardit olan ama kalıcı RKH yapmayan romatizmal ateş (kapak hastalığı yok)	10 yıl ya da 21 yaşına kadar, hangisi daha uzunsa
Kardit ve kalıcı RKH yapan romatizmal ateş (kalıcı kapak hastalığı)	10 yıl ya da 40 yaşına kadar, hangisi daha uzunsa, bazen ömür boyu profilaksi

Hastaların sekonder profilaksiye uyumu açısından eğitim sağlanmalı, belirli aralıklarla değerlendirme ve kontroller yapılmalıdır.

Akut romatizmal ateş nedeniyle RKH gelişen hastalar enfektif endokardit açısından artmış risk altındadırlar. AHA tarafından 2007 yılında güncellenen kılavuza göre öncelikli olarak ağız hijyeni sağlanmalıdır. Prostetik kapak varlığında

veya enfektif endokardit geçirme öyküsü olan hastalarda ise girişim öncesi antibiyotik kullanımı önerilmektedir (108).

2.10. Tedavi

Akut romatizmal ateşin kendine özgü bir tedavisi olmayıp, streptokok enfeksiyonunun tedavi edilmesi, yakınmaları düzeltmek ve kalp hasarını azaltmak amaçlanmaktadır.

2.10.1. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş tanılı her hastada fiziksel aktivite sınırlandırılmalı ve mutlak yatak istirahati önerilmelidir. İzole artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normalleşene kadar istirahat yeterlidir. Bu süreçte hastalar kardit gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Karditi olan hastalarda ise sol ventrikül basınç ve hacminin mitral kapak yetmezliğindeki artış ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve bu hastalarda en az dört hafta yatak istirahati önerilmiştir (109). Kalp yetmezliği bulguları var ise bu süre klinik düzeline kadar devam etmeli ve sonrasındaki dört haftada aşırı aktivitelerden kaçınılmalıdır. Poliartritli hastaların klinik bulgular başladıktan dört-altı hafta sonra, karditli hastaların ise kapak tutulumunun şiddetine göre bir-üç ay sonra okula gitmesine izin verilir. Artritli hastalarda klinik olarak düzeldikten altı hafta sonra, karditi olan hastalarda ise karditin ciddiyetine göre orta karditlerde üç-altı ay sonrası aktif olarak spor yapmasına müsaade edilirken ağır karditlerde bu süre değişebilmektedir (110).

2.10.2. Antimikrobiyal Tedavi

Akut romatizmal ateş tanısı konulan hastaların boğaz kültürü sonucuna bakılmaksızın üst solunum yolundan GAS eradikasyonu amacıyla tek doz i.m. benzatin penisilin (27 kg ve altındakilere 600.000 ünite, 27 kg üzeri 1.200.000 ünite) veya 10 gün boyunca ağızdan penisilin veya penisilin allerjisi varsa makrolid tedavisi alması gerekmektedir. Bu antimikrobiyal tedavi sonrası hastaya sekonder profilaksi başlanmalıdır (11).

2.10.3. Antienflamatuvar Tedavi

Akut romatizmal ateş tanısı netleşmemiş, tek bulgu artralji ya da atipik artrit olan vakalarda, antienflamatuvar tedavi hemen başlanmamalıdır. Çünkü bu ilaçların başlanması ARA için karakteristik olan gezici artrit/poliartralji bulgusunun gelişmesini engeller ve tanıyı zorlaştırır. Bu durumda kesin tanı konulana kadar ağrı ve ateşin kontrolünde asetaminofen grubu analjeziklerin kullanımı önerilmektedir (108).

Antienflamatuvar tedavi olarak en sık kullanılan ilaçlar salisilatlar ve kortikosteroidlerdir. Bu ilaçlar hastalığın şiddetini ve prognozu etkilemezken, bazı çalışmalarda steroidlerin orta/ağır karditli olgularda; akut ödem ve inflamasyonu hızla düzelttiği, mevcut üfürümlerin kaybolduğu, cerrahi gerekecek vaka sayısını azalttığı belirtilmiştir. Ancak uzun süreli izlemde steroidin salisilata üstünlüğü çok açık değildir (111).

Salisilatlar sıklıkla gezici artrit/poliartralji ve kardiyomegali ya da kalp yetmezliği bulgusu olmayan hafif karditli hastalarda kullanılmaktadır. Aspirin dozu olarak genellikle 80-100 mg/kg/gün (maksimum 4 gr/gün), ağızdan, bölünmüş dört doz olarak 3-5 gün verilir. İzlemede 75 mg/kg/gün dozuna düşülerek dört hafta boyunca devam edilir. Salisilat tedavisi ile 48-72 saatte artrit düzelmeye başlar, yanıt yoksa tanı sorgulanmalıdır. İlaç kan düzeyi 20-30 mg/dl olacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Ancak artrit bulguları düzelmiş ve salisilat intoksikasyon bulguları (tinnitus, bulantı, kusma, hepatotoksisite, hiperventilasyon, metabolik asidoz, respiratuvar alkaloz, hipoglisemi) gelişmezse ilaç düzeyi bakılmasına gerek yoktur. Salisilat tedavisi sırasında hepatotoksisite açısından belirli aralıklarla transaminaz düzeyleri takip edilmelidir (11).

Artrit başlangıcından sonra 2-3 hafta içinde kardit gelişebilmektedir. Ancak antienflamatuvar tedavinin kardit gelişmesini önlemediği düşünülmektedir. Hafif karditte artrit tedavisiyle aynı doz salisilat kullanılmaktadır. Kardiyomegali veya KKY olan orta ve ağır karditli hastalarda ise kortikosteroid tedavisi tercih edilir. Bu amaçla prednizolon 2 mg/kg/gün bölünmüş dört dozda ağızdan 2-3 hafta verilerek ardından 2-3 hafta için dozun yarısı ve daha sonra her 2-3 günde bir 5 mg/gün olacak

şekilde doz azaltılmalıdır. Steroid dozu azaltılırken oluşabilecek reboundu önlemek amacıyla salisilat tedavisi bölünmüş dört dozda 75-80 mg/kg/gün başlanmalı ve steroid kesildikten sonra salisilat tedavisine 3-4 hafta daha devam edilmektedir. Antienflamatuvar tedavinin süresi için ortalama 4-6 haftada sonlandırıldığı gibi akut faz reaktanları normale dönene kadar devam edilebileceği de belirtilmiştir (111).

Tedavi kesildikten yaklaşık 2-3 hafta sonra (en geç 4-6 hafta) klinik bulgular ya da laboratuvar değerlerinde yeniden bozulma görülmesi rebound olarak tanımlanmaktadır. Genellikle tedavi gerekmeyen bu durumda, semptomlar şiddetli ise antienflamatuvar tedavi tekrarı gerekebilir. Reboundun rekürrensten farkı süre olup, rekürrens hastalığın başlangıcından sekiz hafta sonra görülmektedir.

2.10.4. Kalp Yetmezliği Kontrolü

Kalp yetmezliği gelişen vakalarda su ve tuz kısıtlaması, tedavi seçenekleri olarak digoksin, diüretikler ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Digoksinin kardiyak toksisitesi miyokardit varlığında arttığı için dikkatli kullanılmalı ve dozu düşürülmelidir. Kalp yetmezliğinin ağır olmadığı vakalarda, diüretik tedavi amacıyla furosemid kullanılabilir (112). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ise ağır AY'de ardyükü azaltmak için kullanılan tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (1).

2.10.5. Cerrahi

Akut romatizmal ateşe bağlı ciddi mitral ve/veya aort kapak tutulumu olan hastalarda kalp yetmezliği bulguları medikal tedavi ile kontrol altına alınamıyorsa valvuloplasti veya kapak replasmanı açısından değerlendirilmelidir (77).

2.10.6. Kore Tedavisi

Kore, sıklıkla hastalığın akut dönemi geçtikten sonra izole bir bulgu olarak görüldüğü için antienflamatuvar tedaviye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Öncelikli olarak olası streptokok enfeksiyonu eradikasyonu için tek doz penisilin tedavisi uygulanmalıdır. Hafif vakalar farmakolojik tedavi verilmeksizin yönetilebilir. Korenin geçici bir durum olduğu hakkında hasta ve ailesi bilgilendirilmeli ve hastalar stresten uzak bir ortamda istirahat etmelidir. Ağır vakalarda medikal tedavi

seçenekleri arasında fenobarbital, valproik asit, haloperidol, klorpromazin ve diazepam kullanılabilir (38). En etkin tedavi seçeneği haloperidoldur ancak ekstrapiramidal yan etkiler açısından dikkatli kullanılmalıdır. Haloperidol dozu 0,01-0,03 mg/kg/gün bölünmüş iki dozda ağızdan verilir. Korenin medikal tedavisi ortalama 2-3 hafta iken hastanın durumuna ve tedavi seçeneği ile ilaç dozlarına göre farklılık gösterebilmektedir.

2.11. Prognoz

Akut romatizmal ateşin prognozunu etkileyen en önemli faktörler; başlangıç dönemindeki klinik bulgular, akut atağın ciddiyeti ve tekrarlayıcı özellikte olup olmamasıdır. Artrit tedavi edilmese bile birkaç gün ile haftalar içinde düzelir ve kalıcı hasara neden olmaz. Benzer şekilde kore ise 6-7 ay veya daha uzun sürede yavaşça düzelir ve genellikle kalıcı nörolojik sekele neden olmaz. Ancak hastalığın akut döneminde karditi olan vakaların %70'i sekelsiz iyileşmesine rağmen, kardit ARA'nın sekel bırakan tek bulgusu olması nedeniyle önem taşımaktadır (11). Atak sırasında ne kadar ağır kalp tutulumu varsa rezidüel kalp hastalığı görülme olasılığı o kadar fazladır.

Akut atak sırasında karditi olmayan hastalarda, hastalık nüks ettiğinde de kardit beklenmez. Ancak akut ARA atağı sırasında karditi olan vakalarda hastalık tekrarladığında genellikle kardit vardır ve her tekrarda kalıcı kalp hasarı riski artmaktadır.

Hastalığın seyrinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör rekürrenslerdir. Rekürrens; tedavi kesildikten iki ay veya daha uzun bir süre sonra yeni bir streptokok enfeksiyonu ile olan ARA tekrarı olarak tanımlanır (113). Geçirilmiş ARA öyküsü olan hastalar GAS ile yeniden enfekte olduklarında tekrar atak geçirmeye yatkındırlar. Bu nedenle ARA hastalarına sekonder profilaksi olarak tanımlanan uzun dönem sürekli penisilin profilaksisi verilmesi gerekmektedir. Rekürrens sıklıkla sekonder profilaksinin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Hastaların %20'si ilk beş yıl içinde ikinci atağını geçirmektedir, beş yıldan sonra rekürrens nadirdir. Bir streptokok epidemisinde ARA olasılığı %3 iken, ikinci bir atak geçirme

ihtimali kısa süre önce ARA geçiren hastalarda %65 olur. İlk ataktan 10 yıl sonra bu oran %4 e düşer (114).

Akut romatizmal ateş atağı sırasında iyi tedavi edilmemiş ya da önerilen sekonder profilaksi tedavisini düzenli yaptırmayan hastalarda ilerleyen dönemlerde ağır RKH tablosu gelişebilmektedir (115). Bu nedenle ARA geçiren hastalar, tekrarlayan atakları önlemek için sekonder profilaksi uyumu açısından mutlaka yakından takip edilmelidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde Ocak 2005–Aralık 2017 tarihleri arasında ARA tanısı alan 175 olgu retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara tanı; 2015 yılına kadar 1992 yılı modifiye Jones kriterlerine göre, 2015 yılından sonra ise yeniden güncellenen Jones kriterlerine göre konulmuştur.

Hastaların kayıtlarından başvuru anındaki yaş, cinsiyet, başvuru ayı, geldiği yer, sosyoekonomik durum, geliş şikayeti, öyküsünden; (i) Tonsillit geçirip geçirmediği, (ii) Tonsillit nedeniyle doktora başvurmuş mu?, (iii) Antibiyotik önerilmiş mi?, (iv) Önerildiyse kullanım süresi/dozu ve (v) Ailede ARA öyküsü olup olmadığı kaydedildi.

Bölümümüzde, çalışmanın başlangıcı olan 2005 yılı Ocak ayından itibaren, üfürüm duyulsun veya duyulmasın, ARA düşünülen tüm hastalara çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından transtorasik ekokardiyografi yapılmaktadır. Ekokardiyografik çalışma KTÜTF Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında yapıldı. EKO cihazında (Vivid 7 Pro, GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) 3S ve 7S transducerlar kullanıldı. Patolojik kapak yetmezliğinin tanımlanmasında Dünya Kalp Fedarasyonu'nun önerdiği kriterler kullanıldı. Patolojik MY için bu kriterler; (i) Mozaik posterolateral jetin en az iki planda görülmesi, (ii) Jetin posterolateral olması, tüm sistol boyunca devam etmesi, (iii) Jet uzunluğunun ≥ 2 cm olması ve pik akım şiddetinin ≥ 3 m/sn olması gerekmektedir. Patolojik AY için; (i) Jetin tüm diyastolü kaplaması ve (ii) Jet uzunluğunun ≥ 1 cm olması ve ve pik akım şiddetinin ≥ 3 m/sn olması gerekmektedir.

Mitral kapak yetmezliğinin ciddiyetinin derecelendirilmesi için Renkli Doppler EKO ile en az iki planda MY regürjitan jet alanı hesaplandı ve sol atriyum (LA) alanına bölündü:

MY Jet alanı / LA alanı

- +1 : < % 20
- +2: % 20-40
- +3: > % 40
- +4: > % 40 + semptom

Aort kapak yetmezliğinin ciddiyetinin derecelendirilmesi için Renkli Doppler ekokardiyografi ile uzun eksen pozisyonunda jet genişliği ölçüldü ve sol ventrikül (LV) çıkış yolu genişliğine bölündü:

AY Jet genişliği / LV çıkış yolu genişliği

- + 1: % 25
- + 2: % 25-64
- + 3: \geq % 65
- + 4: \geq % 65 + semptom

Kalp tutulumunun ciddiyeti; hafif, orta ve ağır olmak üzere derecelendirildi:

- 1- Hafif kardit: Fizik muayenede ve EKO'da kardiyomegali ve kalp yetmezliği bulgusu olmaksızın, hafif mitral ve/veya aort yetmezliği varlığıdır.
- 2- Orta kardit: Klinik olarak orta derecede kardiyomegaliye sebep olmuş veya EKO'da kardiyak boşluklarda genişleme olması ya da orta derecede kapak lezyonu bulgusu varlığıdır.
- 3- Ağır kardit: Klinik olarak ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetmezliği veya EKO'da ağır kapak lezyonu bulguları varlığıdır. Geçirilmiş ARA nedenli kardiyak cerrahi geçiren hastalar da bu grupta yer almaktadır.

Hastane kayıtlarından; hastaların laboratuvar ve mikrobiyolojik verilerinden hemogram, CRP, ESR, ASO ve boğaz kültürü sonuçları kaydedildi. ESR değeri 30

mm/sa, CRP 3 mg/dl ve ASO için 240 todd/ünitenin üzerinde olması anlamlı kabul edildi. On iki derivasyonlu EKG çekilen hastaların PR mesafesi yaşa uygun olacak şekilde değerlendirildi.

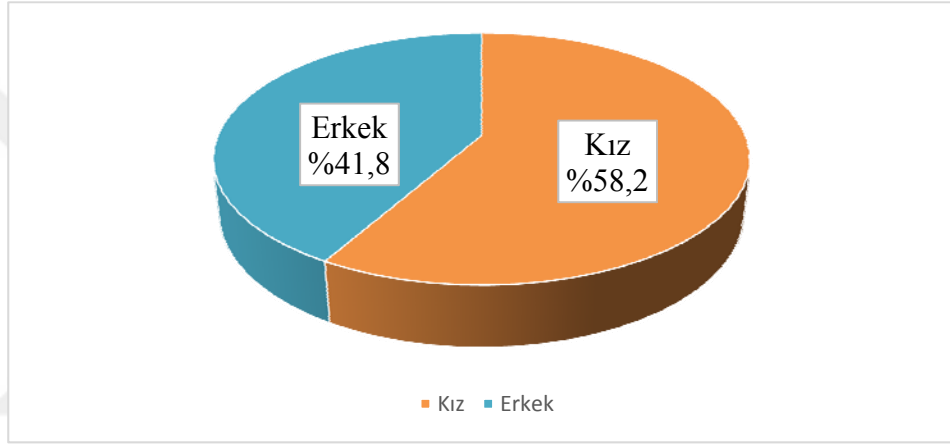
Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde; istatistiksel analizler için sosyal bilimler için istatistik paket programı (*SPSS-Statistical Package for the Social Sciences, IBM, 23. sürüm, Şikago, ABD*) kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanında, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher-Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde; elde edilen p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler ortalama±standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

Çalışmamız, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Onay no: 2017/99) alındıktan sonra, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

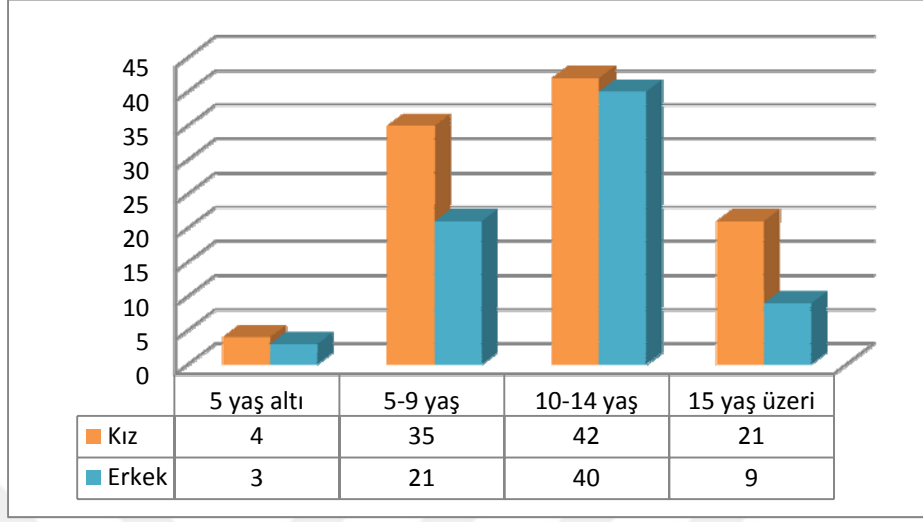
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde, Ocak 2005 ile Aralık 2017 tarihleri arasında ARA tanısı alan 175 olgu çalışmaya alındı. Olguların 102'si (%58,2) kız, 73'ü (%41,8) erkek idi. Kız/erkek oranı 1.38 idi (Grafik 4.1).

Grafik 4.1. ARA Olgularının Cinsiyete Göre Dağılımı



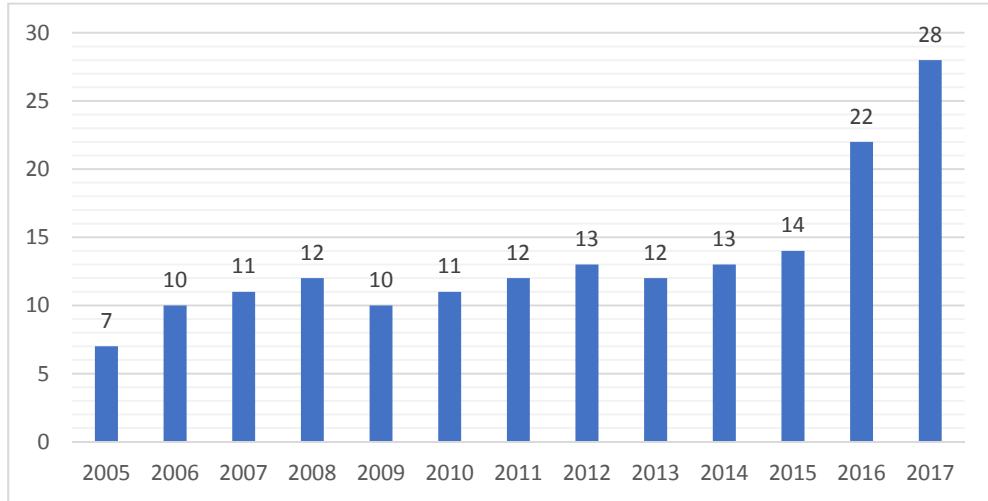
Çalışmaya dahil edilen 175 olgunun yaşları iki ile 17 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $11 \pm 3,52$ yıl olarak saptandı. Olgular yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında en büyük grup 82 hasta sayısı ile 10-14 yaş arası olup, tüm olguların %46,8'ini oluşturmaktaydı. Beş yaş altı yedi (%4), 5-9 yaş arası 56 (%32), 15 yaş üstü 30 (%17,2) olgu tespit edildi (Grafik 4.2). En küçük olgu 26 aylık olup gezici artralji yakınması ile başvurdu. Başvuru sırasında ateş, akut faz reaktanları ve ASO değeri yüksek idi. Ekokardiyografik çalışması normaldi. Hastada ARA düşünülmesine rağmen hastanın başvurduğu dönemde gezici poliartralji majör bulgu olarak kabul edilmediğinden hasta yatırılarak izleme alındı. İzleminde ASO değerlerinin yükselmeye devam etmesi ve tekrarlanan EKO'da mitral kapakta ilerleyici yetmezlik gelişmesi üzerine hasta ARA tanısı aldı ve tedavi başlandı.

Grafik 4.2.ARA Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



Olguların tanı aldıkları yıllara göre dağılımına bakıldığında en fazla yıllık olgu sayısı 28 kişi ile 2017 yılında iken, en az olgu sayısı yedi olgu ile 2005 yılında tanı almıştır (Tablo 4.1, Grafik 4.3).

Grafik 4.3. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı

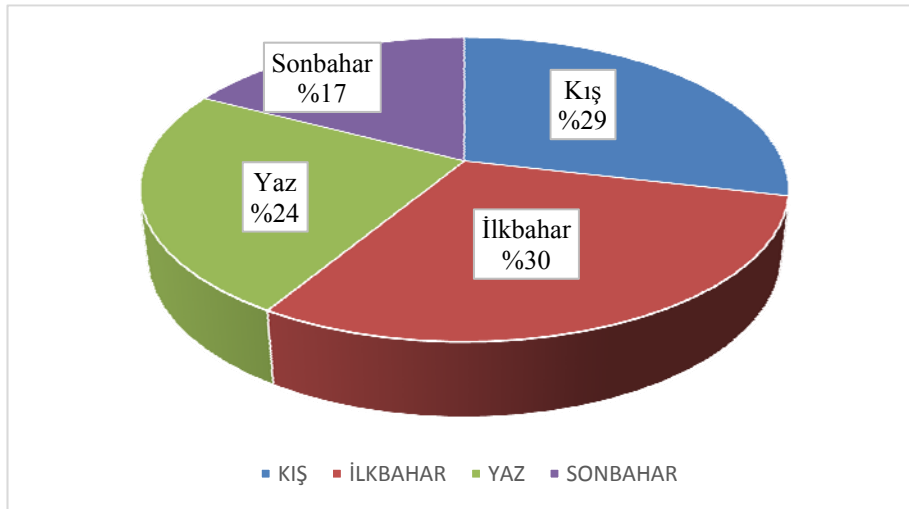


Tablo 4.1. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı

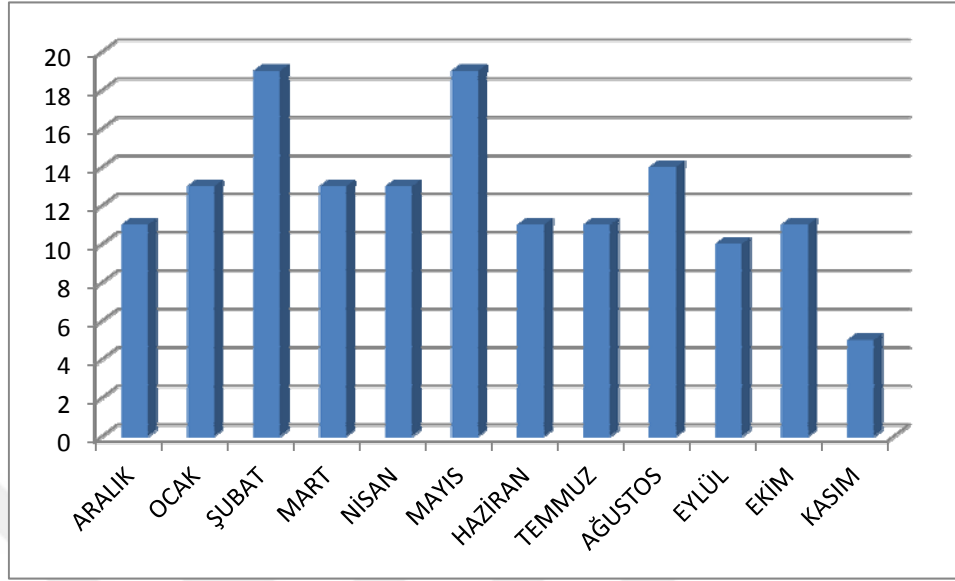
Yıllar	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
2005	7	4
2006	10	5,7
2007	11	6,3
2008	12	6,9
2009	10	5,7
2010	11	6,3
2011	12	6,9
2012	13	7,4
2013	12	6,9
2014	13	7,4
2015	14	8
2016	22	12,5
2017	28	16

Mevsimsel dağılıma bakıldığında ise hastalığın ilkbahar (%30) ve kış (%29) mevsiminde daha fazla görüldüğü tespit edildi. Hastalığın aylara göre dağılımı incelendiğinde ise olgular en sık Şubat (%13), Mayıs (%12) ve Ağustos (%9) aylarında başvurmuştur (Grafik 4.4 ve Grafik 4.5).

Grafik 4.4. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Mevsimlere Göre Dağılımı



Grafik 4.5. ARA Olgularının Tanı Aldıkları Aylara Göre Dağılımı



Olguların 17'sinde (%9,7) aile öyküsü mevcuttu.

Akut romatizmal ateş tanısı öncesinde geçirilmiş tonsillofarenjit öyküsü 47 (%26,8) olguda mevcuttu. Olguların 43'ü (%24,6) tonsillofarenjit nedeniyle doktora başvurmuştu. Doktora başvuran olgulardan 28'ine (%65,1) antibiyotik önerilmiş olup, 24 (%55,8) olgunun antibiyotik kullandığı tespit edildi. Dört olgu tek doz benzatin penisilin tedavisi almış olup, ortalama antibiyotik kullanım süresi $5,8 \pm 3,25$ (1-15) gün olarak saptandı.

Olgular tanı aldıklarında, 89 (%51)'u akut dönemde iken, 86 (%49) olgu akut dönemde değildi. Akut dönemde tanı alan olgular, en sık eklem yakınması (eklemde şişlik, ağrı) ile başvurmuş olup, tüm başvuru nedenlerinin %51,4'ünü oluşturmaktaydı. Diğer başvuru nedenleri arasında; ateş, üfürüm duyulması, halsizlik, döküntü, çarpıntı-göğüs ağrısı yakınmaları vardı. Akut dönemde olmayan olgulardan 28'i (%16) kore, 18'i (%10,2) başka nedenlerle doktora başvurduklarında yapılan fizik muayeneleri sırasında üfürüm duyulması nedeniyle bölümümüze gönderilmişti. Bu olgularda başka bir nedene bağlanamayan kapak tutulumu saptandı ve ARA tanısı ile izleme alındılar. Olgulardan 40'ı (%22,8) ise başka bir sağlık

merkezinde izlenmekte iken daha sonra bölümümüze başvuran ve izleme alınan olgulardan oluşmaktaydı. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2.ARA Olgularının Başvuru Şikayetleri

Başvuru şikayeti	(n)	(%)
Eklem yakınması	90	51,4
İstemsiz hareketler	28	16
Üfürüm duyulması	18	10,2
Ateş	17	9,7
Çarpıntı	10	5,7
Göğüs ağrısı	8	4,6
Halsizlik	3	1,7
Döküntü	1	0,5

Major bulgulardan en sık kardit (140 olgu-%80), ikinci sıklıkta ise artrit/poliartralji (90 olgu-%51,4) tespit edildi. Olguların 28'inde (%16) Sydenham koresi görülürken, bunlardan ikisinde hemikore mevcuttu. Nadir görülen major kriterlerden eritema marjinalum bir olguda görülürken, subkutan nodül tespit edilmedi. Birden fazla major kriter varlığı açısından değerlendirildiğinde olguların 65'inde (%37,1) kardit ve artrit birlikteliği görülürken, kore ve kardit birlikteliği 18 (%10,2) olguda saptandı (Tablo 4.3). İzole kardit 55 (%31,4) olguda, izole artrit 25 (%14,2) olguda saptanırken, izole kore 10 (%5,71) olguda görüldü.

Tablo 4.3. ARA Olgularında Major Bulguların Dağılımı

Major bulgular	(n)	(%)
Kardit	140	80
Artrit/Poliartralji	90	51,4
Sydenham Koresi	28	16
Eritema Marjınatum	1	0,5
Subkutan Nodül	-	-
<u>Birden fazla major kriter</u>		
Artrit+Kardit	65	37,1
Kore+Kardit	18	10,2

Major bulguların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; karditin kız olgularda görülme oranı %80,4, erkek olgularda ise %79,5 idi. Artrit için kız olgularda görülme oranı %42,2 iken erkeklerde %64,4 olarak tespit edildi. Kardit ve artrit için cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p>0,05$). Major bulgulardan korenin kızlarda görülme oranı %19,6 iken erkeklerde %11 bulundu. Korenin görülme sıklığı cinsiyet olarak kızlarda daha fazla saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Eritema marjınatum ise bir kız olguda görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. ARA Olgularında Major Bulguların Cinsiyete Göre Dağılımı

	Kız		Erkek		p değeri
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Kardit	82	80,4	58	79,5	0,456
Artrit	43	42,2	47	64,4	0,165
Sydenham Koresi	20	19,6	8	11	0,090
Eritema marjınatum	1	1	-	-	-

Major bulguların yaş gruplarına göre görülme sıklığına bakıldığında, kardit; beş yaş altı olgularda %71,4, 5-9 yaş aralığında %76,8, 10-14 yaş aralığında %86,6

ve 15 yaş üstü olgularda %70 oranında saptanırken, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi ($p>0,05$). Artrit/poliartralji ise en sık 10-14 yaş arasındaki olgularda (%59,8) görülürken, beş yaş altı %28,6, 5-9 yaş arası %53,6, 15 yaş ve üzerinde ise %30 olarak tespit edildi. Artrit/poliartraljinin yaş gruplarına göre görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Kore beş yaşın altındaki olgularda görülmezken, 5-9 yaş arası %16, 10-14 yaş arası %13,4, 15 yaş ve üzerinde ise %26,7 sıklığında tespit edildi. Korenin yaş gruplarına göre görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5.ARA Olgularında Major Bulguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	5 yaş altı		5-9 yaş		10-14 yaş		15 yaş ve üzeri		istatistik <i>p</i> değeri
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Kardit	5	71,4	43	76,8	71	86,6	21	70	.
Artrit	2	28,6	30	53,6	49	59,8	9	30	.
Kore	-	-	9	16	11	13,4	8	26,7	.
Eritema marjinalatum	-	-	1	1,8	-	-	-	-	.

Kardit saptanan olgular kapak tutulumu açısından değerlendirildiğinde; 125'inde (%89,3) MY, 57'sinde (%40,7) AY, üçünde (%2,1) triküspit yetmezlik (TY) mevcuttu. En sık tutulum şekli izole MY (76 olgu-%54,3) iken, MY ve AY birlikte 43 (%30,7) olguda, izole AY 14 (%10) olguda görüldü. TY olan olguların her üçünde de birlikte MY vardı (Tablo 4.6, Tablo 4.7, Grafik 4.6).

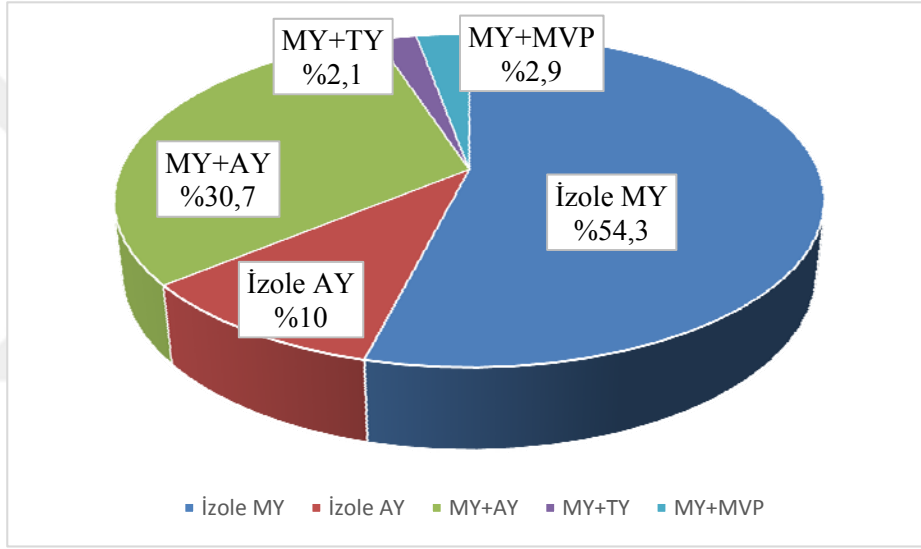
Tablo 4.6. ARA Olgularında Kapak Tutulumlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Kapak tutulumları	Kız		Erkek		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mitral yetmezlik	78	62,4	47	37,6	125	89,3
Aort yetmezliği	25	43,9	32	56,1	57	40,7
Triküspit Yetmezlik	2	66,7	1	33,3	3	2,1

Tablo 4.7. ARA Olgularında Kapak Tutulumlarının Birlikte Görülme Sıklığı

Kapak tutulumu	(n)	(%)
MY+AY	43	30,7
MY+MVP	4	2,9
MY+TY	3	2,1

Grafik 4.6. ARA Olgularının Kapak Tutulumu Açısından Dağılımı



Ekokardiyografik olarak kapak tutulumlarının derecesi değerlendirildiğinde; 1. derece MY 61 (%43,6), 2. derece MY 33 (%23,6), 3. derece MY 26 (%18,6), 4. derece MY beş (%3,6) olguda görüldü. Aort kapağı tutulumlarında ise; 1. derece AY 48 (%34,2), 2. derece AY yedi (%5), 3. derece AY iki (%1,4) olguda tespit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kapak Tutulumlarının Ekokardiyografik Derecelendirilmesi

Kapak derecelerine göre dağılım	1.derece AY n (%)	2.derece AY n (%)	3.derece AY n (%)	İzole MY n (%)
1.derece MY	17 (12,1)	1 (0,7)	-	43 (30,7)
2.derece MY	10 (7,1)	1 (0,7)	-	22 (15,7)
3.derece MY	8 (5,7)	1 (0,7)	-	17 (12,1)
4.derece MY	1 (0,7)	2 (1,4)	2 (1,4)	-
İzole AY	12 (8,6)	2 (1,4)	-	-

Karditin ciddiyeti; klinik, ekokardiyografi ve telekardiyografi bulguları dikkate alınarak belirlendi. Klinik ciddiyetine göre kardit sınıflandırıldığında hafif derecede kardit 94 (%67) olguda, orta derecede kardit 31 (%22) olguda, ağır kardit ise 15 (%11) olguda görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. ARA Karditli Olguların Karditin Ciddiyetine Göre Dağılımı

Karditin ciddiyetine göre dağılım	(n)	(%)
Hafif kardit	94	67
Orta kardit	31	22
Ağır kardit	15	11

Akut dönemdeki 89 olgu minör bulgular için değerlendirildiğinde; monoartralji bir (%1,1) olguda görülürken, EKG kaydı bulunan 42 olgunun dört (%9,5) tanesinde PR uzaması tespit edildi. Ateş 17 (%19) olguda saptanırken, akut faz reaktanlarından CRP ve/veya ESR yüksekliği akut dönemdeki tüm olgularda mevcuttu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Akut dönemdeki ARA Olgularında Minör Bulguların Dağılımı

Minör Kriterler	(n)	(%)
Monoartralji	1	1,1
EKG'de PR uzaması	4	9,5
Ateş	17	19
Akut faz reaktanlarında artış	89	100

Destekleyici bulgulardan ASO yüksekliği; akut dönemdeki 89 olgunun tamamında ve akut dönemde olmayan 11 olgu olmak üzere toplam 100 olguda (%57,1) tespit edildi. Boğaz kültürü 65 hastadan alınmış olup, altısında (%9,2) üreme saptandı. Olguların 37'sinde (%41,1) lökositöz tespit edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Akut dönemdeki ARA Olgularının Laboratuvar Verileri

Laboratuvar testleri	Min-maks	Ortalama değeri	Anormal değer	n (%)
ESR (mm/sa)	34-140	71,4	≥ 30	89 (100)
CRP (mg/dl)	3,1-31	9,46	≥ 3	89 (100)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	4,4-29,9	13,8	$>10,8$	37 (41,1)
ASO (IU/ml)	247-1740	1060	>240	89 (100)

Akut romatizmal ateş tanısı alan olgulara uygulanan medikal tedavi; antibiyotik, antienflamatuvar tedavi, kore ve kalp yetmezliği tedavisini içermektedir. Ayrıca akut dönemde tanı alan olgulara mutlak yatak istirahati uygulanmıştır. Tüm hastalara primer profilaksi olarak tek doz benzatin penisilin uygulanmıştır. Artrit tedavisinde salisilat kullanılmıştır. Artrit tedavisinde uygun dozlarda salisilat başlanan bir hastada transaminaz değerlerinde ciddi yükselmeler olması üzerine, salisilat tedavisi kesilerek tedaviye düşük dozlarda steroid ile devam edilmiş ve tedavi steroid tedavisi ile tamamlanmıştır. Kardiyak tutulumu olan bütün olgulara

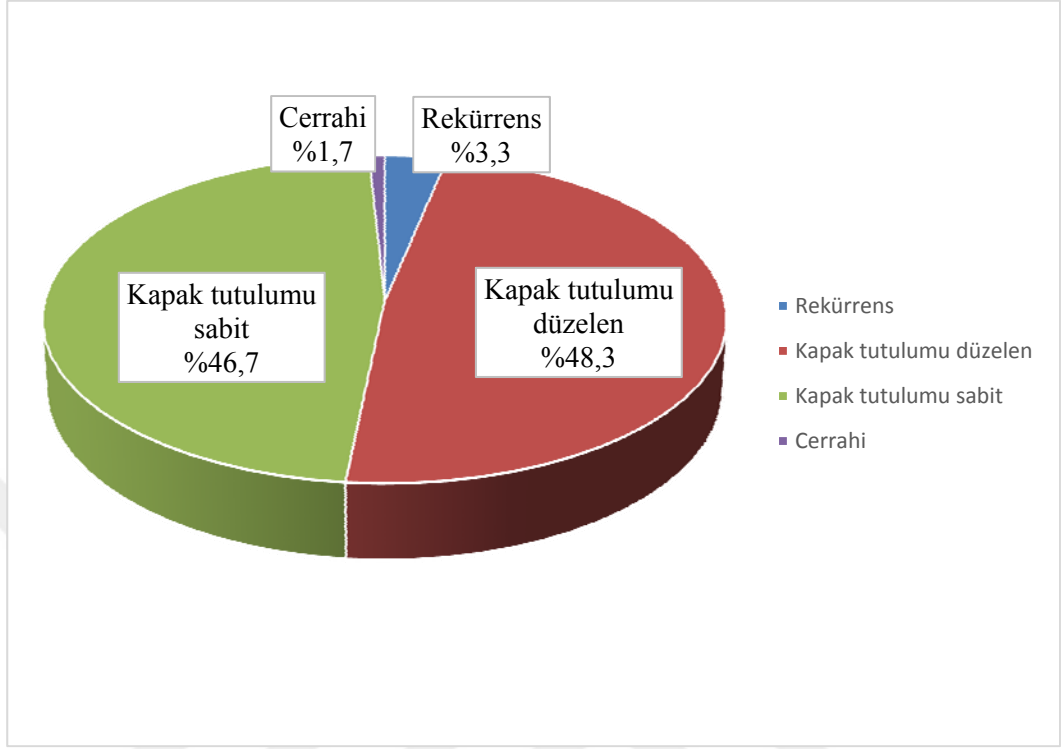
steroid tedavisi verilmiştir. Kore tanılı tüm olgular haloperidol tedavisi ve sekonder profilaksi almıştır.

Konjestif kalp yetmezliği gelişen 15 (%10,7) olguya destek tedavi olarak konjestif kalp yetmezliği tedavisi verilmiştir. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan 4. derece MY ve 3. derece AY mevcut olan iki (%1,7) olguya mitral ve aort kapak replasmanı yapılmıştır.

Sekonder profilaksi açısından değerlendirildiğinde ise kayıtlardan 122 olguya ulaşılmış olup, 115 (%94,2) olgu düzenli sekonder profilaksi yaptırırken, yedi (%5,8) olgunun düzenli profilaksi yaptırmadığı tespit edildi. Olgulardan üçüne penisilin allerjisi nedeniyle, dört olguya ise ağrı nedeniyle benzatin penisilin profilaksisini kabul etmedikleri için günlük ağızdan tek sefer makrolid tedavisi önerildi. Makrolid tedavisi olarak, eritromisin temin edilemediğinden klaritromisin kullandı.

Klinik izlemde; profilaksiye uyum, hastalığın aktivasyonu, kapak yetmezlik derecelerinde değişme, rekürrens ve cerrahi gereksinim açısından olgular değerlendirildi. Sekonder profilaksi uyumu iyi olan 59 (%48,3) olguda kapak tutulumunda düzelme gözlemlendi. Bu olgulardan 45 (%36,9) 'inde kapak yetmezliğinin derecesinde gerileme tespit edilirken, 14 (%11,4) olguda kapak tutulumu tamamen kayboldu. Kapak yetmezliğinin kaybolma süresi ortanca 4 ay (1-6) olarak saptandı. İlk bir ayda kapak yetmezliğinde düzelme 37 (%26,4) olguda saptandı. Karditli 57 (%46,7) olguda kapak yetmezlik derecesinde değişme olmadı. Sekonder profilaksi uyumu tam olan olgularımızda rekürrens görülmezken, uyumsuz yedi olgunun dördünde (%57,1) rekürrens saptandı. RKH nedeniyle iki olguya cerrahi müdahale gerekirken, olgularımızda mortalite görülmedi (Grafik 4.7).

Grafik 4.7. ARA Tanısı Sonrası Kapak Tutulumlarının Seyri



5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş insidansı ve hastalığa ikincil gelişen romatizmal kalp hastalığı prevalansı, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve dünyanın gelişmiş diğer ülkelerinde belirgin olarak azalmıştır (4). Bu ülkelerde hastalığa ancak nadir vakalar ya da küçük bölgesel salgınlar şeklinde rastlanmaktadır. ARA sıklığının azalmasında hijyen koşullarının düzeltilmesi, sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ve uygun antibiyotiklerin kullanımı, kalabalık hane halkı sayısının azalması ile birlikte diğer sosyal ve ekonomik gelişmeler etkili olmuştur.

Gelişmekte olan ve sosyoekonomik koşullarında yeterli iyileşme oluşturamayan ülkelerde ise ARA önemli bir kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Düşük ve orta gelir düzeyindeki bu ülkelerde, hastalık yılın her ayında görülebilmekte ve epidemi düzeylerine ulaşabilmektedir (5). Sosyal ve ekonomik koşullardaki yetersizlik nedeniyle hastalıktan etkin korunmanın sağlanamadığı bu ülkelerde, sekel olarak oluşan kardiyak hastalıkların tedavi ve izlemleri de sorun oluşturmaktadır (116, 117). Bu ülkelerdeki seçilmiş bazı bölgelerde, uygun sağlık politikaları uygulanması ve çevresel şartların düzeltilmesi ile ARA insidansında %90'lara varan azalmalar sağlanabilmiştir (118).

Dünya genelinde ARA insidansındaki bu farklılık, Jones kriterlerinin bütün toplumlara aynı şekilde uygulanmasının, tanı duyarlılığında sorunlar oluşturacağını gündeme getirmiştir. ARA insidansının yüksek olduğu toplumlarda tanı kriterlerinin duyarlılığını artırmak, insidansın düşük olduğu toplumlarda ise hatalı fazla tanı konulmasını engellemek amacıyla toplumlar düşük ve orta-yüksek riskli olmak üzere ayrılmış ve tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir (7).

Ülkemiz ARA sıklığı bakımından orta-yüksek riskli ülkeler arasında yer almakta olup, hastalığın insidansının doğru tahmini için veriler yetersizdir. Hastalık ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışmalardan biri Saraçlar ve ark. (28), tarafından 1972-

1976 yılları arasında Ankara ve çevresinde yapılmış ve bu çalışmada ARA insidansı 20/100.000 olarak bulunmuştur. Aynı bölgede Beyazova ve ark. (27) tarafından ARA insidansı 1970-1973 yılları arasında 56,6/100.000 ve 1985-1988 yılları arasında 36,7/100.000 olarak tespit edilmiştir. Olguntürk ve ark. (73), 1999 yılında Ankara'da 4086 okul çocuğu ile yaptıkları çalışmada, RKH kümülatif prevalansını 3,7/1000 olarak belirtmişlerdir. Kayseri'de 1998-2011 yılları arasında yapılan çalışmada ise İç Anadolu Bölgesi tahmini ARA insidansı 7,4/100.000 olarak tespit edilmiştir (32). Örün ve ark. (30) tarafından Ankara'da 30 yıllık dönemi kapsayan bir çalışmada ise ARA insidansı; 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 bulunmuştur. Araştırmacılar; özellikle çalışmanın yapıldığı son on yılda, bir önceki on yıla göre ARA insidansında azalma gözlenmesine rağmen, hastalığın halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini belirtmişlerdir. Bu iyileşmede özellikle; uygun antibiyotik kullanımı, ev ve okul ortamında kalabalık yaşamın iyileşmesi, hijyen koşullarının düzelmesi ve genel olarak sağlık sistemindeki iyileşmenin etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Ülkemizde olduğu gibi gelişmekte olan diğer ülkelerde de hastalık insidansı halen yüksek seyretmektedir. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada 5-19 yaş arasında ARA insidansı 60/100.000 olarak saptanmıştır (119). Yeni Kaledonya'da yapılan çalışmada ise hastalığın insidansı 131/100.000 olarak tespit edilmiştir (18).

Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde ARA sıklığında önemli iyileşmeler sağlanmış olup bazı gelişmiş ülkelerde ise hastalık ancak vaka sunumları veya küçük endemiler şeklinde rapor edilmektedir. İtalya'da 2014-2016 yılları arası ARA insidansı 4,2/100.000 olarak tespit edilmiştir (120). Slovenya'da 2008-2014 yılları arası ARA insidansı 1,25/100.000 olarak bulunmuştur. Tanı alan 19 hastadan sekizi (%62), 2010 yılında aynı bölgeden başvurması nedeniyle endemi olarak değerlendirilmiştir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde azalan ARA insidansı nedeniyle hastalıktan şüphelenilmeyen ve acil servise üçüncü başvurusunda ağır kardit tanısı alan bir vaka bildirilmiş ve hastalığın kardiyovasküler morbidite açısından önemini koruduğu vurgulanmıştır (121).

Aynı ülkenin, farklı bölgelerindeki sosyoekonomik gelişmişlik düzeylerindeki farklılıklar ile uyumlu olarak da farklı insidanslar rapor

edilebilmektedir. Sosyoekonomik olarak gelişmiş bir ülke olarak Avusturalya’da ARA nadir vakalar şeklinde rapor edilirken, ülkenin kuzeyinde izole olarak, ilkel koşullarda yaşayan Aborjin topluluklarında ise ARA insidansı 194/100.000 olarak bildirilmiştir (19).

Biz, çalışmamızın yapıldığı 2005-2017 yıllarına ait, ilimiz ve bölgemizde hastalığın insidansı ile ilgili bir saptama yapamadık. Bu dönemde, zaman zaman ilimizde ikinci bir merkezde çocuk kardiyoloğu bulunması, yine hastalarımızın geldiği komşu illere de aralıklarla çocuk kardiyoloğu tayin edilmesi insidans vermemizi olanaksız hale getirmiştir. Yine merkezimizin üçüncü basamak sağlık hizmeti vermesi nedeniyle, sıklıkla komplike ve karditli olguların merkezimize gönderildiğini gözlemlemekteyiz. Çalışmanın yapıldığı son iki yılda vaka sayılarında artış gözlemlendiği dikkati çekse de bunun, bu dönemde ilimiz ve çevre illerde ağırlıklı olarak başka çocuk kardiyoloğu bulunmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, çalışmamız sonuçları ile bölgemizde yıllar içerisinde ARA insidansında belirgin bir azalma sağlanamadığı ve hastalığın bölgemiz için de halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini düşünmekteyiz.

Akut romatizmal ateş en sık, GAS tonsillofarenjit riskinin en yüksek olduğu 5-15 yaş arası çocuklarda ve adölesanlarda görülür (1). Hastalığın beş yaşından önce görülme sıklığı %5 civarında iken, iki yaş altında vakalar oldukça nadirdir (33, 34). Olgularımızın %78,8’i 5-15 yaş arasında idi. Beş yaş altında yedi (%4) olgu vardı. En küçük olgumuz 26 aylık olup gezici artralji yakınması ile başvurmuştu. Başvuru sırasında ateş, akut faz reaktanları ve ASO değeri de yüksek bulunmuştu. Ekokardiyografik çalışması normaldi. Hastada ARA düşünülmesine rağmen, başvurduğu dönemde gezici poliartralji majör bulgu olarak kabul edilmediğinden hasta yatırılarak izleme alındı. İzleminde ASO değerlerinin yükselmeye devam etmesi ve tekrarlanan EKO değerlendirmelerinde mitral kapakta ilerleyici yetmezlik gelişmesi üzerine hasta ARA tanısı almış ve tedavi başlanmıştır. Literatürde bildirilen en küçük vaka olan dokuz aylık kız hasta; ateş, diz ve ayak bileklerinde ağrı şikayetleri ile başvurmuş olup apekte 3/6 pansistolik üfürüm duyulması üzerine yapılan EKO incelemesinde MY saptanmış ve ARA tanısı almıştır (35). Ülkemizden, en fazla sayıdaki vaka ile Örün ve ark. (30) tarafından yapılan

çalışmada olguların %98,3'ü 5-15 yaş arasında bulunmuştur. Aynı çalışmada beş yaş altı olgular tüm olguların %1,7'sini oluşturmaktadır. Tani ve ark. (34)'nın çalışmasında da, beş yaş altında vaka insidansı çalışmamıza benzer şekilde %5 olarak bildirilmiştir.

Akut romatizmal ateşin kızlarda ve erkeklerde görülme sıklığı eşitken, RKH kadınlarda daha sık görülme eğilimindedir. RKH prevalansındaki bu farkın, *S. pyogenes* enfeksiyonunu takiben otoimmün yanıt gelişmesine karşı kadınların daha yatkın olmasından mı, yoksa çocuk yetiştirmede sosyal faktörlerin farklılığından dolayı kız çocukların primer ve sekonder profilaksi önlemlerine erişiminin azlığından mı kaynaklandığı net değildir (2). Major bulgulardan kardit ve artrit için cinsiyete göre farklılık yokken, kore kızlarda daha sık görülmektedir (1). Çalışmamızda ARA'nın cinsiyete göre dağılımında kız/erkek oranı 1.38 olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grup A streptokoklara bağlı boğaz enfeksiyonlarının en sık ilkbahar ve kış mevsiminde görülmesine paralel olarak ARA da en sık bu mevsimlerde görülmektedir (38). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastalık en sık ilkbahar (%30) ve kış (%29) mevsiminde görülmüştür. Aylara göre dağılımı incelendiğinde ise olgular en sık Şubat (%13) ve Mayıs (%12) aylarında başvurmuştur. Çalışmamızda, yaz aylarında da olguların tanı aldığı görülmektedir. Ancak yaz ve erken sonbahar döneminde tanı alan vakalarımız genellikle akut dönemde olmayıp, muayene sırasında üfürümleri duyulması nedeniyle EKO yapılan ve geçirilmiş ARA tanısı alan hastalardan oluşmaktadır.

Akut romatizmal ateş, GAS tonsillofarenjitinin en önemli nonsupuratif komplikasyonu olup, ARA öncesi geçirilmiş tonsillofarenjit öyküsü %24-81 arasında değişmektedir (31). Bostan ve ark. (122)'nin çalışmasında ARA öncesi tonsillofarenjit öyküsü hastaların %39'unda mevcutken, Güngör ve ark. (76) bu oranı %82,8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ARA öncesi geçirilmiş tonsillofarenjit öyküsü olguların %26,8'inde mevcuttu. Olguların %24,6'sı tonsillofarenjit nedeniyle doktora başvurmuştu. Doktora başvuran olgulardan %65,1'ine antibiyotik önerilmiş olup, bu olgulardan %55,8'inin antibiyotik kullandığı tespit edildi. Ortalama antibiyotik kullanım süresi $5,8 \pm 3,25$ (1-15) gün olarak saptandı. Dört olgu ise tek doz

benzatin penisilin tedavisi almıştı. Çalışmamızın sonuçları ile bölgemiz için ARA sıklığının yüksek olmasındaki en önemli sorunların; hastaların önemli bir kısmının GAS tonsillofarenjit enfeksiyonunu asemptomatik geçirmesi veya enfeksiyon nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmaması, antibiyotik tedavisi önerilmemesi, ağızdan antibiyotik tedavisinin uygun sürede önerilmemesi veya önerilmesine rağmen antibiyotik tedavisinin uygun sürelerde kullanılmamasıdır. Çalışmamızda sadece dört olguya primer profilakside benzatin penisilin tedavisi uygulanmıştır. Bunun da son derece az olduğu, tek doz benzatin penisilin tedavisi uygulanmasının artırılması ile ARA insidansında önemli iyileşmeler sağlanacağını düşünmekteyiz.

Olgularımız tanı aldıklarında, %51'i akut dönemde iken, %49 olgu akut dönemde değildi. Akut dönemde tanı alan olgularda, başvuru anındaki en sık şikayet eklem yakınması olup tüm başvuru nedenlerinin %51,4'ünü oluşturmaktaydı. Diğer başvuru nedenleri arasında; ateş, üfürüm duyulması, halsizlik, döküntü, çarpıntı-göğüs ağrısı yakınmaları vardı. Akut dönemde olmayan olguların %16'sı kore, %10,2'si başka nedenlerle doktora başvurduklarında yapılan fizik muayeneleri sırasında üfürüm duyulması nedeniyle bölümümüze gönderilmişti. Bu olgularda başka bir nedene bağlanamayan kapak tutulumu saptandı ve ARA tanısı ile izleme alındılar. Olguların %22,8'i ise başka bir sağlık merkezinde izlenmekte iken daha sonra bölümümüze başvuran ve izleme alınan olgulardan oluşmaktaydı. Bursa'da yapılan çalışmada ise hastaların %43'ü başvuru anında akut dönemde iken, %57'sinin akut dönemde olmadığı tespit edilmiştir. Akut dönem en sık başvuru yakınması eklem ağrısı olup, akut dönemde olmayan olguların %14'ü üfürüm duyulması nedeniyle, %43'ü başka bir sağlık biriminde tanı konulup, tedavi sonrası EKO ile değerlendirme amacıyla gönderilmiştir (122).

Çalışmalarda, majör bulguların görülme sıklığı ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. İtalya'da Grassi ve ark. (123) tarafından 1992-2006 yılları arasında yapılan çalışmada kardit %75,6, artrit 52,6, kore %21,5, eritema marjinalum %5,9, subkutan nodül %0,7 oranında tespit edilmiştir. Carapetis ve ark. (124)'nin Avustralya'da 1976-1996 yılları arasında yaptığı çalışmada ise kardit %55, artrit %55, kore %28, eritema marjinalum %0,5 ve subkutan nodül %0,5 oranında bulunmuştur. Chockalingam ve ark. (125) tarafından Hindistan'da 1992-2000 yılları

arasında yapılan çalışmada, artrit %72 ile en sık major bulgu iken, kardit %67, kore %8, subkutan nodül %6,2 oranında tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer farklılıklar dikkati çekmektedir. Karaarslan ve ark. (126) tarafından 1993-1998 yılları arasında Konya’da yapılan bir çalışmada artrit %81,4 ile en sık majör bulgu iken, kardit %60,9, kore %17,9, subkutan nodül %0,7 ve eritema marjınatum %0,4 oranında saptanmıştır. Güngör ve ark. (76) tarafından 2004-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada kardit %82,2, artrit %55,4, kore %4,4, eritema marjınatum %1, subkutan nodül %0,5 oranında bildirilmiştir. Örün ve ark. (30)’nın 30 yıllık dönemi kapsayan çalışmasında ise en sık görülen majör bulgu %61,7 oranı ile kardit olurken, artrit %59,1, kore %14,1, eritema marjınatum %0,8 ve subkutan nodül %0,6 oranında saptandı. Çalışmanın ilk ve üçüncü on yıllık dönemi karşılaştırıldığında kardit tanısındaki belirgin artış için ekokardiyografi kullanımının yaygınlaşması ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, artrit sıklığının son yıllarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak antipiretik ve analjeziklerin yaygın kullanımının etkili olabileceği belirtilmiştir.

Kardit ya da artrit en sık görülen bulgu olması; başvuru merkezinin kardioloji bölümü olup olmamasına bağlı olabilir. Bir diğer sebep olarak kardit ve kalp yetmezliği olan hastaların üçüncü basamak hastanelere sevk edilirken, artritli olguların pediatri uzmanları tarafından tedavi edilerek ileri merkezlere sevk edilmemeleri olabileceği düşünülmektedir (122). Çalışmamızda ise kardit %80, artrit %51,4, kore %16 oranında ve eritema marjınatum bir olguda görülürken, subkutan nodül tespit edilmedi. Kore tanısı alan olgularımızın ikisinde (%7,2) hemikore mevcuttu. Kore genellikle iki taraflı görülmekte iken vakaların %15-30’unda tek taraflı (hemikore) görülebilmektedir. Demirören ve ark. (127)’nin çalışmasında 65 Sydenham koreli olgunun %22’sinde hemikore saptanmıştır.

Major bulguların birlikte görülme sıklığı açısından en sık görülen kardit ve artrit birlikteliği olup, Bursa’da yapılan bir çalışmada 1994-2000 yılları arasındaki 207 olgu incelenmiş olup artrit ve kardit birlikte %37 olguda görülmüştür (122). Bizim çalışmamızda kardit ve artrit birlikteliği %37,1 oranında görülmüştür. Kore ve kardit birlikteliği ise major kriterlerin beraber görülmesinde ikinci sırada yer alır.

Narin ve ark. (32)'nin çalışmasında kardit ve artrit %22, kardit ve kore birlikte %16 oranında görülmüştür. Literatürde koreli hastaların yarısından çoğunda kardit bildirilmiştir (128). Caldas ve ark. (129)'nin yaptığı bir çalışmada da koreli hastaların %64'ünde karditle birlikteliği saptanmış ve koreli hastalara mutlaka EKO yapılmasının önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde koreli olguların %64,2'sinde kardit tespit edilmiştir. Hastanemizde kore tanısı alan hastaların tamamına EKO yapılmakta ve kardiyak tutulumun da eşlik ettiği hastalar ARA tanısı ile izleme alınmaktadırlar. Kardiyak etkilenim saptanmayan kore hastaları nörolojik yönden araştırılmaktadır. Nörolojik nedene bağlanamayan kore hastaları da sekonder profilaksi başlanarak izleme alınmaktadırlar.

Kardit sekel bırakabilmesi nedeniyle ARA'nın en önemli majör bulgusudur. Akut romatizmal ateşte kardit genellikle valvülikle seyreder. Mitral kapak yetmezliği en sık görülen kardiyak bulgu olup, akut kardit atağında %95 oranında görülmektedir. MY, annüler dilatasyon ve kordal uzamaya bağlı olarak gelişmektedir (30, 77). Aort yetmezliği ise %20-25 oranında genellikle MY ile birlikte görülürken, izole AY vakaların %5'inde bulunur. Triküspit kapağın romatizmal karditten etkilenmesi nadir görülür. Fakat işlevsel TY, mitral kapak hastalığına eşlik edebilmektedir (130). Perikardit nadir kardiyak tutulumlardan olup vakaların %4-11'inde saptanmaktadır (131, 132). Narin ve ark. (32) tarafından yapılan çalışmada olguların %63'ünde izole MY, %32'sinde MY ve AY birlikte görülürken, %5'sinde izole AY tespit edilmiştir. Örün ve ark. (30) tarafından yapılan çalışmada ise, olguların %90,4'ünde MY, %35,7'sinde MY ve AY, %31,2'sinde izole AY saptanmıştır. Aynı çalışmada olguların %1,1'inde perikardiyal mayi tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da triküspit ve pulmoner kapak tutulumları rapor edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise kardiyak tutulumu olan olguların %54,3'ünde izole MY, %30,7'sinde MY ve AY birlikte görülürken, %10'unda izole AY saptandı. Nadir tutulumlardan olan TY ise, MY ile birlikte üç (%2,1) olguda görüldü. Yine nadir kardiyak tutulumlardan olan perikardiyal effüzyon olgularımızda tespit edilmedi.

Karditin klinik şiddeti açısından yapılan çalışmalar incelendiğinde en sık hafif kardit olgularının görüldüğü bildirilmiştir. İmamoğlu ve ark. (133) tarafından 1989-1998 yılları yapılan bir çalışmada 72 olgunun %44'ünde hafif, %17'sinde orta,

%39'unda ağır kardit saptanmıştır. Tutar ve ark. (134), 1991-2003 yılları arasında yaptığı çalışmada 77 olgunun %61'inde hafif, %16,9'unda orta, %22,1'ide ağır kardit saptamışlardır. Ekici ve ark. (135)'nin 2005-2008 yılları arasında yaptığı çalışmada 193 olgudan %63'ü hafif, %30,2'si orta ve %6,7'si ağır kardit olarak değerlendirilmiştir. Güngör ve ark. (76) ise 176 olgudan %68,2'sinde hafif, %26,7'sinde orta, %5,1'inde ağır kardit tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki 140 karditli olgu klinik ciddiyetine göre sınıflandırıldığında; %67'si hafif, %22'si orta, %11'i ağır kardit olarak değerlendirildi. Literatüre bakıldığında son yıllarda ağır kardit olgularının azaldığı görülmektedir. Bu durumun; sosyoekonomik koşullarda iyileşme ve antibiyotik kullanımının artması ile son yıllarda hastalığın şiddetinin azalması, tıbbi imkanlara daha kolay ulaşılması ve hastaların daha çok çocuk kardiyologları tarafından EKO ile değerlendirilerek karditin erken tanı ve tedavi edilebilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Majör bulguların yaş grupları arasında görülme dağılımı açısından; karditin küçük yaşlarda, artrit ise büyük çocuklarda daha sık görüldüğü çalışmalar mevcuttur (8). Bununla birlikte kore için ergenlik dönemindeki kızlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (77). Olguntürk ve ark. (73) tarafından yapılan çalışmada yaş grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde Narin ve ark. (32) da major bulguların yaş gruplarına göre dağılımında farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızda da major bulgular için yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Minör bulguların görülme sıklığı açısından literatür incelendiğinde; artralji %54,6-81,1, ateş %40-62, EKG'de PR uzaması %15,9-23, ESR yüksekliği %81,8-95, CRP yüksekliği %72-81,8 oranında tespit edilmiştir (28, 73, 131, 136). Ancak bu veriler 2015 yılı güncelleme öncesi Jones kriterlerine göre bildirilmiştir. Olguntürk ve ark. (73)'nin çalışmasında artralji %81, ateş %40, EKG'de PR uzaması %26,6, ESR yüksekliği %89,5, CRP yüksekliği %72,7 oranında tespit edilmiştir. Bu çalışmada poliartraljinin yüksek oranda görülmesi nedeniyle, major bulguların net olmadığı durumlarda ARA tanısının zorlaşabileceği ve ülkemiz gibi riskli topluluklarda ARA tanısında duyarlılığı artırmak için poliartraljinin major bulgu olması gerektiği vurgulanmıştır. Bozabalı ve ark. (137)'nin 1997-2012 yılları

arasında yaptığı çalışmada artralji %8,5, ateş %20, EKG’de PR uzaması %29, ESR yüksekliği %59, CRP yüksekliği %72 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda akut dönemdeki olgular minör bulguların görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; monoartralji %1,1, EKG kaydı bulunan olgularda PR uzaması %9,5, ateş %19 oranında görülürken, akut faz reaktanlarında yükselme akut dönemdeki tüm olgularda mevcuttu. Akut faz reaktanları literatürle uyumlu olarak en sık görülen minör bulgu iken, monoartralji 2015 yılından itibaren tanı kriterlerine dahil edildiği için düşük saptanmıştır.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun göstergesi ASO, önemli ve basit bir serolojik testtir. Streptokokkal tonsillofarenjitli olguların %80-85’inde ASO yüksekliği bildirilmiş olmasına rağmen %20’sinde normal değerler görülebilmektedir (30). Tanıda ASO düzeyinin yüksek ya da artma eğiliminde olması anlamlıdır. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun en önemli kanıtı olan boğaz kültüründe GAS üreme oranı ise %9-40,9 arasında bildirilmiştir (71, 73). Örün ve ark. (30), hastaların %85,6’sında ASO yüksekliği, %22,1’inde pozitif boğaz kültürü saptamışlardır. Güngör ve ark. (76) hastaların %92,2’sinde ASO yüksekliği, %4,4’ünde pozitif boğaz kültürü tespit etmişlerdir. Çalışmamızda geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtları olarak; akut dönemdeki olguların tamamında ASO yüksekliği görülürken, %9,2’sinde pozitif boğaz kültürü saptanmıştır. Çalışmamızda GAS için boğaz kültüründe üreme oranının düşük saptanmasında başvuru öncesi ampirik antibiyotik tedavisi ve antibiyotik kullanımı açısından seçeneklerin artmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kalp yetmezliği bulguları olmayan hafif karditli olgularda antienflamatuvar tedavi için sadece salisilat tedavisi önerilmektedir. Ancak hafif karditin de salisilat tedavisi ile kontrol altına alınması zor olabilmekte ve ilerleme riski nedeniyle kardit saptanan tüm hastalarda klinik tecrübelerle dayanılarak steroid kullanımı da önerilmektedir (138). Çalışmamızda artrit tedavisinde salisilat kullanılmıştır. Artrit tedavisinde uygun dozlarda salisilat başlanan bir hastada transaminaz değerlerinde ciddi yükselmeler olması üzerine, salisilat tedavisi kesilerek tedaviye düşük dozlarda steroid ile devam edilmiş ve tedavi steroid tedavisi ile tamamlanmıştır. İlk gözlemlerimiz, hafif kapak tutulumu olan olgularda salisilat tedavisi verildiğinde

kapak tutulumunun ilerlediği, tedavinin steroid ile değiştirildiğinde ise bu ilerlemenin durduğu şeklinde oldu. Bu deneyimiz sonrasında, kapak tutulumu olan bütün olgulara steroid başladığımızda seyirin daha iyi olduğunu gözlemledik. Halen bölümümüzde kardiyak tutulumu olan olguların tamamına steroid tedavisi verilmektedir.

Konjestif kalp yetmezliği, ARA karditli olgularda nispeten az görülmektedir. Göngör ve ark. (76) tarafından yapılan çalışmada ARA karditine sekonder KKY sıklığı %4,4 olarak saptanmıştır. Örün ve ark. (30)'nın yaptığı çalışmada karditli olguların %13,8'inde KKY tespit edilmiştir. Çalışmamızda olguların %10,7'sine KKY tedavisi verilmiştir.

Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan KKY olgularına cerrahi müdahale yapılmaktadır. Narin ve ark. (32) tarafından yapılan çalışmada kapak değişim oranı %2,8 olarak tespit edilmiştir. Bostan ve ark. (122)'nin yaptığı çalışmada ağır AY olan iki hasta ve mitral darlık düzeyi giderek artan iki hasta olmak üzere dört (%2) hastaya cerrahi müdahale yapılmıştır. Lübnan'da yapılan bir çalışmada 1980-1995 yılları arasında cerrahi müdahale %31 oranında görülürken, mortalite oranı %14 olarak bulunmuştur (132). Batılı ülkelerde akut atak sırasında mortalite oranı %1'den az olsa da, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlar görülebilmektedir. Örün ve ark. (30)'nın çalışmasında mortalite oranınının 30 yıl içinde %1,27'den %0,5'e düştüğü gözlenmiştir. Çalışmamızda iki (%1,7) olguya, medikal tedaviye yanıtız 4. derece MY ve 3. derece AY nedeniyle mitral ve aort kapak replasmanı yapılmış olup, olgularımızda mortalite görülmemiştir.

Akut romatizmal ateşin seyrinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri de rekürrenslerdir. Tekrarlayan atakları ve hastalığın kapak replasmanı gibi ağır sonuçlarını önlemek için en etkili korunma yöntemi, benzatin penisilin profilaksisidir (76). Bostan ve ark. (122)'nin yaptığı çalışmada rekürrens oranı %4,8 olarak saptanmış olup, rekürrens görülen on hastadan dört tanesi düzensiz profilaksi uygulamıştır. Ekici ve ark. (135)'nin çalışmasında sekonder profilaksiye uyum oranı %83,6 olup, olguların %16,7'sinde rekürrens gözlenmiştir. Profilaksiye uyum gösteren olgularda rekürrens oranı %4,8 iken, uyumsuz olanlarda bu oran %78 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda sekonder profilaksiye uyum oranı %94,2 iken,

olgularımızın %3,3'ünde kardit olarak rekürrens görüldü. Sekonder profilaksi uyumu tam olan olgularımızda rekürrens görülmezken, uyumsuz olgularda rekürrens oranı %57,1 olarak saptandı.

Akut romatizmal ateşin uzun dönem izlem sonuçlarına yönelik Brezilya'da 702 olgu 1.3-16.9 yıl takip edilmiş olup, çoğunluğu hafif kardit olan olguların %34,4'ünde kapak lezyonlarının tamamen düzeldiği gözlenmiştir (139). Bozabalı ve ark. (137) ise tedavi sonrası ortalama 3.4 ± 2.7 yıl izlenen MY'li 62 olgunun %32,2'sinde kapak tutulum derecesinde gerileme, %11,3 olguda ise tam düzelme gözlendiğini belirtmişlerdir. AY olan 35 olgunun %20'sinde AY derecesinde gerileme, %28,6 olguda ise tam düzelme tespit edilmiştir. Çalışmamızda olguların %48,3'ünde kapak tutulumunda düzelme gözlendi. Bu olgulardan %36,9'unda kapak tutulum derecesinde gerileme tespit edilirken, %11,4 olguda kapak tutulumu tamamen kayboldu. Kapak tutulumunun kaybolma süresi ortanca 4 ay (1-6) iken, ilk bir ayda kapak tutulumunda düzelme olguların %26,4'ünde saptandı.

Çalışmamızın sonuçları ile ARA bölgemiz için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. ARA sıklığının yüksek olmasındaki en önemli sorunlar; hastaların önemli bir kısmının GAS tonsillofarenjit enfeksiyonunu asemptomatik geçirmesi veya enfeksiyon nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmaması, antibiyotik tedavisi önerilmemesi, ağızdan antibiyotik tedavisinin uygun sürede önerilmemesi veya önerilmesine rağmen antibiyotik tedavisinin uygun sürelerde kullanılmamasıdır. Tek doz benzatin penisilin tedavisi uygulanmasının artırılması ile ARA insidansında önemli iyileşmeler sağlanacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Ocak 2005-Aralık 2017 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde ARA tanısı alan 175 olgu retrospektif olarak; klinik ve demografik özellikleri, laboratuvar verileri, hastalığın gelişim nedenleri ve sekonder profilaksi etkinliği açısından değerlendirildi. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Olguların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı incelendiğinde; en küçüğü iki yaşında, en büyüğü 17 yaşında olup, yaş ortalaması $11\pm 3,52$ yıl idi. Kız/erkek oranı 1.38 olarak saptandı.
- 2- Yıllara göre dağılım incelendiğinde; en fazla 28 olgu ile 2017 yılında, en az yedi olgu ile 2005 yılında saptanmıştır. Hasta sayısının arttığı yıllarda komşu illerde Çocuk Kardiyoloji uzmanı olmamasına bağlı artış olduğu düşünüldü.
- 3- Hastalık en sık ilkbahar (%30) ve kış (%29) mevsiminde görülürken, olguların yaklaşık 1/3'ünün (%34) Şubat, Mayıs ve Ağustos aylarında başvurduğu saptandı.
- 4- Aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde olguların 17'sinde (%9,7) aile öyküsü mevcuttu.
- 5- Akut romatizmal ateş tanısı öncesi tonsillit nedeniyle 43 (%24,6) olgu doktora başvurmuş olup, doktora başvuran olguların 28 (%65,1)'ine antibiyotik önerildiği, 24 (%55,8) olgunun antibiyotik kullandığı tespit edildi.
- 6- Olgular tanı aldıklarında, 89'u (%51) akut dönemde iken, 86 (%49) olgu akut dönemde değildi.
- 7- Olguların majör bulgulara göre dağılımı incelendiğinde en sık görülen majör bulgu kardit (140 olgu- %80), ikinci sıklıkla artrit/poliartralji (90 olgu-%51,4) idi. Kore 28 (%16) olguda, eritema marjinalum bir olguda görülürken, subkutan nodül tespit edilmedi.

- 8- Karditli olgular kapak tutulumu açısından değerlendirildiğinde; en sık %53,6 ile izole MY, ikinci sıklıkta %30,7 oranı ile MY ve AY birlikteliği görülürken olguların %10'unda izole AY saptandı.
- 9- Kardiyak tutulumun klinik sınıflandırılmasına göre; olguların %67'si hafif, %22'si orta, %11'i ağır kardit olarak değerlendirildi.
- 10- Majör bulguların cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi.
- 11- Majör bulguların yaş gruplarına göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 12- Minör bulgulardan akut dönemdeki tüm olgularda CRP ve/veya ESR yüksekliği mevcutken, ikinci sıklıkta görülen minör bulgu ateş olarak tespit edildi.
- 13- Olguların destekleyici bulgulara göre dağılımı açısından incelendiğinde; akut dönemdeki olguların tamamında ASO yüksekliği tespit edildi. Boğaz kültürü 65 hastadan alınmış olup, altı (%9,2) olguda üreme saptandı.
- 14- Tedavi açısından değerlendirildiğinde; tüm hastalara primer profilaksi olarak tek doz benzatin penisilin uygulandı. Artrit tedavisinde salisilat kullanılırken, kardiyak tutulum olan bütün olgulara steroid tedavisi verildi. Kore tanılı tüm olgular haloperidol tedavisi ve sekonder profilaksi aldı. KKY gelişen 15 (%10,7) olguya kalp yetmezliği tedavisi olarak diüretik ve/veya digoksin verildi.
- 15- Sekonder profilaksiye uyum açısından değerlendirildiğinde kayıtlardan 122 olguya ulaşılmış olup, 115 (%94,2) olgu düzenli sekonder profilaksi yaptırırken, yedi (%5,8) olgunun düzenli profilaksi yaptırmadığı tespit edildi.
- 16- Kapak tutulumunda düzelme 59 (%48,3) olguda gözlenirken, bu olgulardan 14'ünde (%11,4) kapak tutulumu tamamen kayboldu. Kapak

yetmezliğinin kaybolma süresi ortanca 4 ay (1-6) olarak saptandı. Karditli 57 (%46,7) olguda kapak yetmezlik derecesinde değişme olmadı.

17- Sekonder profilaksi uyumu tam olan olgularımızda rekürrens görülmezken, uyumsuz olan yedi olgunun dördünde (%57,1) rekürrens saptandı. RKH nedeniyle iki olguya cerrahi müdahale gerekirken, olgularımızda mortalite görülmedi.

18- Sonuç olarak; ARA bölgemiz için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. ARA sıklığının yüksek olmasındaki en önemli sorunlar; hastaların önemli bir kısmının GAS tonsillofarenjit enfeksiyonunu asemptomatik geçirmesi veya enfeksiyon nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmaması, antibiyotik tedavisi önerilmemesi, ağızdan antibiyotik tedavisinin uygun sürede önerilmemesi veya önerilmesine rağmen antibiyotik tedavisinin uygun sürelerde kullanılmamasıdır. Tek doz benzatin penisilin tedavisi uygulanmasının artırılması ile ARA insidansında önemli iyileşmeler sağlanacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. 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;14(2):1-24.
2. Sika-Paotonu D, Beaton A, Raghu A, Steer A, Carapetis J. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center [Internet]. 2016[son güncelleme 3 Nisan 2017; 5 Mart 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425394>
3. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME, Hugo-Hamman CT, Karthikeyan G, Katzenellenbogen JM, et al. Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(2):1-23.
4. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic Heart Disease in the Twenty-First Century. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(10):1-11.
5. Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, Ogah OS, Mondo C, Ojji D, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med*. 2012;172(18):1386-94.
6. Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic Review: Estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. *Trop Med Int Health*. 2011;16(1):2-11.
7. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. 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.
8. Saltık İL. Akut romatizmal ateş. *J Curr Pediatr*. 2007;5(1):156-9.
9. Acierno, LJ. The history of cardiology. First ed. Pearl River, New York, U.S.A.: The Parthenon Publishing Group; 1994. p.47-74.
10. Caulfield E. Cheadle on rheumatic fever. *Pediatrics*. 1955;15(5):601-2.

11. Shulman ST. Rheumatic fever. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders. 2016. p.1332-7.
12. Kočevar U, Toplak N, Kosmač B, Kopač L, Vesel S, Krajnc N, et al. Acute rheumatic fever outbreak in southern central European country. *Eur J Pediatr*. 2017;176(1):23-29.
13. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*. 2008;94(12):1534-40.
14. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713-722.
15. Steer AC, Kado J, Jenney AW, Batzloff M, Waqatakirewa L, Mulholland EK, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Fiji: prospective surveillance, 2005-2007. *Med J Aust*. 2009;190(3):133-5.
16. Kumar R, Sharma YP, Thakur JS, Patro BK, Bhatia A, Singh IP, et al. Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: Eight-year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India. *Natl Med J India*. 2014;27(2):70-5.
17. Fauchier T, Tafflet M, Filitoga G, Morisse L, Marijon E, Jouven X, Mirabel M. Acute Rheumatic Fever: A population-based study in Wallis, a South Pacific Island. *Int J Cardiol*. 2015;2(181):30-1.
18. Corsenac P, Heenan RC, Roth A, Rouchon B, Guillot N, Hoy D. An epidemiological study to assess the true incidence and prevalence of rheumatic heart disease and acute rheumatic fever in New Caledonian school children. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(7):739-44.
19. 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.
20. Milne RJ, Lennon DR, Stewart JM, Vander Hoorn S, Scuffham PA. Incidence of acute rheumatic fever in New Zealand children and youth. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(8):685-91.
21. Beaudoin A, Edison L, Introcaso CE, Goh L, Marrone J, Mejia A, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease among children-American Samoa, 2011-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(20):555-8.

22. Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(2):78-81.
23. 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, 2000-2009. *J Pediatr.* 2012;160(5):832-6.
24. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2018;392(10142): 161-174.
25. Nulu S, Bukhman G, Kwan GF. Rheumatic Heart Disease: The Unfinished Global Agenda. *Cardiol Clin.* 2017;35(1):165-180.
26. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM; World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(5):284-92.
27. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görölme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg.* 1987;2:76-8.
28. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme ve Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıklarının prevalansı. *Türk Kardiyoloji Dern Arş.* 1978;7:50-5.
29. Tokel K. 1980-1984 ve 1985-1989 dönemleri akut romatizmal ateş olgularının karşılaştırılması [tez]. Ankara: Dr. Sami Ulus Çocuk Hastalıkları Hastanesi; 1991.
30. Orün UA, Ceylan O, Bilici M, Karademir S, Ocal B, Senocak F, 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(2):361-8.
31. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Teziç T. 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.
32. Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, Pamukcu O, Baykan A, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998-2011. *Cardiol Young.* 2015;25(4):745-51.
33. Canter B, Olguntürk R, Tunaoglu FS. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics.* 2004;114(1):329-30.
34. Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics.* 2003;112(5):1065-8.
35. Abdin ZH, Eissa A. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children below the age of 5 years in the tropics. *Ann Rheum Dis.* 1965;24(4):389-91.

36. Wang CR, Liu CC, Li YH, Liu MF. Adult-onset acute rheumatic fever: possible resurgence in southern Taiwan. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(3):146-9.
37. Jaine R, Baker M, Venugopal K. Acute rheumatic fever associated with household crowding in a developed country. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):315-9.
38. Bono-Neri F. Acute Rheumatic Fever: Global Persistence of a Preventable Disease. *J Pediatr Health Care*. 2017;31(3):275-284.
39. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity*. 2006;39(1):31-9.
40. Schleiss MR, Kaplan EL. A Grubu Streptokok Enfeksiyonları. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. *Rudolph Pediatri*. 22.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. p. 1094-1096.
41. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):470-511.
42. Lancefield RC. Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci. *J Immunol*. 1962;89:307-13.
43. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):171-7.
44. Tomai M, Kotb M, Majumdar G, Beachey EH. Superantigenicity of streptococcal M protein. *J Exp Med*. 1990;172(1):359-62.
45. Martin JM, Barbadora KA. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. *J Pediatr*. 2006;149(1):58-63.
46. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(4):240-5.
47. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-964.
48. Owlia M, Mirzaei M. Acute rheumatic fever: over-estimation or misconception? *Int J Cardiol*. 2013;168(5):5107-8.
49. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart*. 2005;91(1):3-4.
50. Report of a WHO Study Group. (2001: Geneva, Switzerland). Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2004;923(1):1-122.

51. Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol.* 2014;33(4):314-29.
52. Alsaeid K, Uziel Y. Acute Rheumatic Fever and Poststreptococcal Reactive Arthritis. In: Ross E Petty, et al., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 571-85.
53. Bessen DE, Carapetis JR, Beall B, Katz R, Hibble M, Currie BJ, et al. Contrasting molecular epidemiology of group A streptococci causing tropical and nontropical infections of the skin and throat. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1109-16.
54. Yanagawa B, Butany J, Verma S. Update on rheumatic heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(2):162-8.
55. Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One.* 2011;6(9):1-6.
56. 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(5):742-53.
57. Guédez Y, Kotby A, El-Demellawy M, Galal A, Thomson G, Zaher S, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation.* 1999;99(21):2784-90.
58. Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doğancı L. HLA and rheumatic fever in Turkish Children. *Pediatr Cardiol.* 1992;13(4):204-7.
59. Ozkan M, Carin M, Sönmez G, Senocak M, Ozdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation.* 1993;87(6):1974-8.
60. Hallioglu O, Mesci L, Ozer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(1):117-20.
61. Kudat H, Telci G, Sozen AB, Oguz F, Akkaya V, Ozcan M, et al. The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. *Int J Immunogenet.* 2006;33(1):41-4.
62. Balat A, Kiliç M, Cekmen MB, Güler E, Yürekli M, Sahinöz S, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem.* 2005;38(6):526-30.
63. Ayoub EM, Taranta A, Bartley TD. Effect of valvular surgery on antibody to the group A streptococcal carbohydrate. *Circulation.* 1974;50(1):144-50.

64. Veasy LG, Tani LY. A new look at acute rheumatic mitral regurgitation. *Cardiol Young*. 2005;15(6):568-77.
65. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis*. 2001;183(3):507-11.
66. Schoen FJ. The heart. In: Kumar V, Collins T, Cotran RS, editors. *Robbins Pathological Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.570-3.
67. Spina GS, Sampaio RO, Branco CE, Miranda GB, Rosa VE, Tarasoutchi F. Incidental histological diagnosis of acute rheumatic myocarditis: case report and review of the literature. *Front Pediatr*. 2014;2(126):1-4.
68. Wedum BG, McGuire JW. Origin of the Aschoff body. *Ann Rheum Dis*. 1963;22(3):127-41.
69. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2016;58(4):283-296.
70. Bacacı K. Kardiyovasküler sistem ve damar hastalıkları: Romatizmal kalp hastalığı. In: Ekinçi C, Sertçelik A, Ensari A, Tulunay O, editors. *Özel Patoloji II*, 2. Baskı. Ankara; 1998. p. 204-7.
71. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4):503-7.
72. Heart Foundation of New Zealand. *New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever: Diagnosis, Management and Secondary Prevention of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: 2014 Update*. [internet]. 2014[son güncelleme tarihi belirtilmemiş; 2 Ocak 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.heartfoundation.org.nz/resources/acute-rheumatic-fever-and-rheumatic-heart-disease-guideline>
73. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol*. 2006;112(1):91-8.
74. Eroglu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. *Turk Pediatri Ars*. 2016;51(1):1-7.
75. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2007;119(1):54-8.
76. Güngör Ş, Doksöz O, Fettah A, Nacaroglu HN, Örün UA, Karademir S. Akut romatizmal ateş tanısı ile izlenen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkez deneyimi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2014; 4(2):87-96.
77. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ*. 2015;7(351):1-8.

78. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297-309.
79. 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(1):55-8.
80. Kula S, Olguntürk R, Ozdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2005;15(5):514-6.
81. Sheikh AM, Sadiq M, Rehman AU. Changing clinical profile of acute rheumatic fever and rheumatic recurrence. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(1):141-5.
82. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8):743-6.
83. Zomorodi A, Wald ER. Sydenham's chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics*. 2006;117(4):675-9.
84. Vijayalakshmi IB, Vishnuprabhu RO, Chitra N, Rajasri R, Anuradha TV. The efficacy of echocardiographic criterions for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2008;18(6):586-92.
85. Maia DP, Teixeira AL Jr, Quintão Cunningham MC, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology*. 2005;64(10):1799-801.
86. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titers in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr*. 2003;40(11):1068-71.
87. Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(3):107-13.
88. Barash J. Rheumatic Fever and post-group a streptococcal arthritis in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(3):263-8.
89. Van Bommel JM, Delgado V, Holman ER, Allaart CF, Huizinga TW, Bax JJ, et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):987-93.
90. Ayoub, EM. Acute rheumatic fever. In: Gutgesel HP, Clark EB, Driscoll DJ, Allen HD, editors. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. 6th ed. Lippincott. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2001. p.1226-41.

91. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-82.
92. Good MF, Batzloff MR, Pandey M. Strategies in the development of vaccines to prevent infections with group A streptococcus. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(11):2393-7.
93. Gandhi GD, Krishnamoorthy N, Motal UMA, Yacoub M. Towards developing a vaccine for rheumatic heart disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;4(1):1-16.
94. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1275-83.
95. Goossens H, Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Gordts B, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill*. 2008;13(46):1-4.
96. De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43(6):581-5.
97. Urkin J, Allenbogen M, Friger M, Vinker S, Reuveni H, Elahayani A. Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases. *Acta Paediatr*. 2013;102(11):1075-80.
98. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy (SIGN Guideline No. 117). Edinburgh: SIGN [Internet]. 2010[son güncelleme Nisan 2010; 15 Mart 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.sign.ac.uk>
99. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2003;327(7427):1-5.
100. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Respiratory Tract Infections-Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) [Internet]. 2008[son güncelleme Şubat 2014; 10 Nisan 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69>
101. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p.668-680.
102. Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(6):576-9.

103. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(12):1162-78.
104. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Alvez González F, Fernández Landaluze A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, et al. [Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis]. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(5):1-13.
105. Mazur E, Bochyńska E, Juda M, Koziol-Montewka M. Empirical validation of Polish guidelines for the management of acute streptococcal pharyngitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(1):102-6.
106. British Columbia Medical Association. Diagnosis and management of sore throat. BCMA Guidelines and Protocols Advisory Committee [Internet]. 2003[son güncelleme Mart 2003; 10 Mayıs 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides
107. Finnish Medical Society Duodecim. Sore throat and tonsillitis. EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine, Helsinki, Finland [Internet]. 2005[son güncelleme 20 Kasım 2006; 10 Mayıs 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://iskra.bfm.hr/upload/nat-clearinghouse-guideline-sore-throat>
108. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, 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 in 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(11):1541-51.
109. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs.* 1999;57(4):545-55.
110. Heart Foundation of New Zealand. New Zealand guidelines for rheumatic fever: diagnosis, management and secondary prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: 2014 update [Internet]. 2014[son güncelleme tarihi belir- tilmemiş; 2 Ocak 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.heartfoundation.org.nz>
111. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(5):1-58.
112. Cilliers A. Treating acute rheumatic fever. *BMJ.* 2003;327(7416):631-2.
113. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart.* 2005;91(9):1131-3.

114. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart*. 2005;91(8):1019-22.
115. Tompkins DG, Boxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation*. 1972;45(3):543-51.
116. Carapetis JR, Hardy M, Fakakovikaetau T, Taib R, Wilkinson L, Penny DJ, et al. Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan school children. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(7):411-7.
117. Bhaya M, Panwar S, Beniwal R, Panwar RB. High prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiography in school children. *Echocardiography*. 2010;27(4):448-53.
118. Watkins D, Zuhlke L, Engel M, Daniels R, Francis V, Shaboodien G, et al. Seven key actions to eradicate rheumatic heart disease in Africa: the Addis Ababa communiqué. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(3):184-187.
119. Zaman MM, Choudhury SR, Rahman S, Ahmed J. Prevalence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Bangladeshi children. *Indian Heart J*. 2015;67(1):45-9.
120. Munteanu V, Petaccia A, Contecaru N, Amodio E, Agostoni CV. Paediatric acute rheumatic fever in developed countries: Neglected or negligible disease? Results from an observational study in Lombardy (Italy). *AIMS Public Health*. 2018;5(2):135-143.
121. Kaminecki I, Verma R, Brunetto J, Rivera LI. Delayed Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in a Patient with Multiple Emergency Department Visits. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018(5):1-4.
122. Bostan MÖ, Çil E. Bursa ilindeki çocuklarda akut romatizmal ateşin değerlendirilmesi. *T Klin Kardiyoloji*. 2001;14(1):276-281.
123. Grassi A, Fesslovà V, Carnelli V, Boati E, Dell'era L, Salice P, et al. Clinical characteristics and cardiac outcome of acute rheumatic fever in Italy in the last 15 years. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):366-72.
124. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child*. 2001;85(3):223-7.
125. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. *J Heart Valve Dis*. 2003;12(5):573-576.

126. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute Rheumatic Fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int.* 2000;42(1):71-75.
127. Demiroren K, Yavuz H, Cam L, Oran B, Karaaslan S, Demiroren S. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. *J Child Neurol.* 2007;22(5): 550-4.
128. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child.* 1999;80(4):353-8.
129. Caldas AM, Terreri MT, Moises VA, Silva CM, Len CA, Carvalho AC, et al. What is the true frequency of carditis in acute rheumatic fever? A prospective clinical and Doppler blind study of 56 children with up to 60 months of follow-up evaluation. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(6):1048-53.
130. Pirinçioğlu AG, Alyan Ö, Kanğın M, Taşkesen M, Fidan M, Mermutoğlu N, et al. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumunun araştırılması. *Arch Turk Soc Cardiol.* 2012;40(5):427-435.
131. Arora R, Subramanyam G, Khalilullah M, Gupta MP. Clinical profile of rheumatic fever and rheumatic heart disease: a study of 2,500 cases. *Indian Heart J.* 1981;33(6):264-9.
132. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. *Pediatr Cardiol.* 2000;21(2):119-22.
133. İmamoğlu A, Tutar HE, Atalay S. Akut ateşli romatizmalı hastaların retrospektif incelenmesi ve klinik ve ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1999;27(1):325-333.
134. Tutar HE, Özçelik N, Atalay S, Derelli E, Ekici F, İmamoğlu A. Clinical and echocardiographic correlations in rheumatic fever: evaluation of the diagnostic role of auscultation. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2005;33(8):460-466.
135. Ekici F, Kale Y, Kocabaş A. Changing face of acute rheumatic fever: our clinical observations. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(5):506-7.
136. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, Celiker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2005;47(2):120-4.
137. Bozabalı S, Mammadova A, Turan C, Sahan YO, Levent E. Akut Romatizmal Ateşe Bağlı Kardit Gelişen Hastalarda Penisilin Profilaksisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2016;1(6):7-12.
138. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004;4(4):359-60.

- 139.** Mota CC, Meira ZM, Graciano RN, Graciano FF, Araújo FD. Rheumatic Fever prevention program: long-term evolution and outcomes. *Front Pediatr.* 2015;2(141): 1-5.

