



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI İLE SALİSİLAT TEDAVİ
ALAN HASTALARDA HEPATOTOKSİSİTENİN AKUT FAZ
REAKTANLARI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ÖRENLER

TEZ DANIŞMANI
Dr. ÖĞr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ

KAHRAMANMARAŞ 2022



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI İLE SALİSİLAT TEDAVİ
ALAN HASTALARDA HEPATOTOKSİSİTENİN AKUT FAZ
REAKTANLARI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ÖRENLER

TEZ DANIŞMANI
Dr. ÖĞr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ

KAHRAMANMARAŞ 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim hayatım süresince engin bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Cengiz DİLBİR olmak üzere Prof. Dr. Can ACIPAYAM, Prof. Dr. Fatih TEMİZ, Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN, Doç. Dr. Şükrü GÜNGÖR, Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Gökhan GÜLER, Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdal KARAKAYA' ya,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde çok büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman özveri ile aktaran sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen her daim desteğini yanımda tutan canım eşim Süreyya DAMAR ÖRENLER' e, oğlum Zübeyir ve kızım Neval'e ve hayat boyu desteğini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışarak bu zorlu süreci beraber atlattığımız manevi kardeşlerim Uzm. Dr. Nafiz SARIŞIK, Uzm. Dr. Osman Nuri ÖZEN, Uzm. Dr. Salim EKİCİ, Dr. M. İlyasin TÜYLÜ, Dr. Fehim AKGÜNGÖR olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Mehmet ÖRENLER

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI İLE SALİSİLAT TEDAVİ ALAN HASTALARDA HEPATOTOKSİSİTENİN AKUT FAZ REAKTANLARI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet ÖRENLER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ŞUBAT-2022

ÖZET

Amaç: Çalışmada, Akut romatizmal ateş (ARA) tanısı alan hastalarda, asetil salisilik asit kullanımına bağlı hepatotoksisitenin bir inflamasyon belirtici olan akut faz reaktanları ve beyaz küre sayısı ile ilişkisini ortaya koyma ve analiz edebilmek için hastaların retrospektif olarak demografik verileri, ek hastalık, kardit derecesi, eklem bulguları, crp, sedimentasyon, ASO, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin taranması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde ARA tanısı konulan vakaların dosyaları retrospektif olarak gözden geçirildi. ARA tanısı 2015 Modifiye Jones Kriterlerine göre konuldu. ARA tanısı konan tüm hastaların; demografik verileri, laboratuvar bulguları, ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Laboratuvar bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Karaciğer enzimleri yükselen hastalar ile karaciğer enzim yüksekliği olmayan hastaların verileri kıyaslandı. Çalışmaya 39 hasta dahil edildi. Birden fazla ARA atağı geçiren hastaların atak sırasında asetil salisilik asit verilmekte olan her bir atağı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Böylece 39 hasta ile 44 atak çalışmaya dahil edilmiş oldu.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınmış olan hastaların 15' i erkek, 24' ü kız idi. Transaminaz yüksekliği olan hasta oranı %66 olarak saptandı. Transaminaz yüksekliği olan hastaların 11. ve 14.günde ALT ve AST değeri transaminaz yüksekliği

olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Transaminaz yüksekliği olan hastaların olmayanlara göre tedavi öncesi WBC, CRP, NLO, PLO değerlerini istatistiksel olarak daha düşük tespit ettik. Hastaların geliş laboratuvar verilerine göre asetil salisilik asit kullanımı sonrası transaminaz yüksekliğini öngörecektir ilaç kesme noktalarını belirlemek için ROC eğri analizi yaptık. Buna göre WBC $\leq 13115/uL$ ise transaminaz yüksekliği gelişmesini %46,7 duyarlılık %86,2 özgüllük ile öngördüğünü gösterdik (p=0.036). CRP $< 77,25$ mg/dL ise transaminaz yüksekliği gelişmesini %80 duyarlılık %69 özgüllük ile öngördüğünü gösterdik (p=0,026). Nötrofil $< 6080/uL$ ise duyarlılık %86 özgüllük %58 öngördüğünü gösterdik (p=0,007). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) transaminaz yüksekliği gelişmesini %86 duyarlılık %58 özgüllük öngördüğünü gösterdik (p=0,039). Asetil salisilik asit kullanan hastaların tedavi öncesi laboratuvar verilerine göre transaminaz yüksekliği gelişmesi için risk analizi yaptığımızda WBC değeri eğer $\leq 13115/uL$ ise transaminaz yüksekliği gelişme riskinin yaklaşık 5,5 kat daha fazla arttığını gösterdik (p=0.023). CRP değeri eğer $< 77,25$ mg/dL ise transaminaz yüksekliği gelişme riskinin yaklaşık 9 kat fazla arttığını gösterdik (p=0,004). Nötrofil değeri eğer < 6080 ise risk yaklaşık 9 kat artırdığını gösterdik (p=0,009). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) değeri $< 2,6$ ise riskin yaklaşık 9 kat artırdığını gösterdik (p=0,009).

Sonuç: Akut romatizmal ateşli hastalarda asetil salisilik asite bağlı hepatotoksisite sıklığı yüksektir. Klinik bulgu olmasa bile belirli aralıklarla karaciğer enzimleri değerlendirilmelidir. Asetil salisilik asit kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişen hastalarda asetil salisilik asit dozunun azaltılması veya başka bir antienflamatuar tedavi verilmesi sonucunda hepatotoksisite düzelebilmektedir. Asetil salisilik asit vücutta albümine bağlanarak taşınır. Hepatotoksisite daha çok serbest asetil salisilik asit tarafından olduğu düşünülmektedir. Asetil salisilik asit kullanımına bağlı hepatotoksisite akut faz reaktanları ve beyaz küre sayısı ile negatif ilişkisi olduğu görüldü. Bu konuda daha fazla çalışma yapılarak desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, antienflamatuar ilaçlar, asetil salisilik asit, hepatotoksisite, PLO, NLO, LMO.

Sayfa Adedi: 64

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ

Evaluation of the relationship of hepatotoxicity with acute phase reactants and hematological parameters in patients receiving acetylsalicylic acid therapy with the diagnosis of acute rheumatic fever.

(Specialization Thesis in Medicine)

Mehmet ÖRENLER M.D.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

FEBRUARY-2022

ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate demographic data, comorbidity, carditis degree, and joint findings, CRP, sedimentation, ASO, hematological and biochemical parameters retrospectively in patients diagnosed with acute rheumatic fever (ARF) in order to reveal and analyze the relationship between acetylsalicylic acid use-induced hepatotoxicity with acute phase reactants and white blood cell count.

Materials and Methods: In the present study we reviewed retrospectively the data of patients diagnosed with ARF in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Faculty Pediatric Cardiology. The diagnosis of ARF was made according to the 2015 Modified Jones Criteria. Demographic data, laboratory and echocardiographic findings of patients were recorded. The mean and standard deviation values of the laboratory findings were calculated. The data of patients with elevated liver enzymes and those of without were compared. 39 patients were included in the study. Each attack of patients was evaluated separately, whom had more than one attack and acetylsalicylic acid was given during the attack. Thus, 39 patients and 44 attacks were included in the study.

Results: The patients included in the study, 15 were male and 24 were female. The rate of patients with elevated transaminase levels was 65%. We found a statistically significant difference in the ALT and AST values of the patients with elevated transaminase levels on the 11th and 14th days compared to those without. Pre-treatment WBC, CRP, NLR, PLR values were lower in patients with elevated transaminase levels than those without. We performed ROC curve analysis to determine the drug cut-off

points to predict transaminase elevation after acetylsalicylic acid use, according to the laboratory data of the patients at hospital admission. Accordingly, we showed that if WBC is $\leq 13115/uL$, it predicts the development of transaminase elevation with 46.7% sensitivity and 86.2% specificity ($p=0.036$). Also, if CRP is $<77,25 \text{ mg/dL}$, it predicts the development of elevated transaminases with 80% sensitivity and 69% specificity ($p=0.026$). We showed that neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) predicts increased transaminase levels with 86% sensitivity and 58% specificity ($p=0.039$). When we performed a risk analysis for the development of transaminase elevation according to pre-treatment laboratory data of patients using acetylsalicylic acid, we showed that if the WBC value is $\leq 13115/uL$, the risk of developing elevated transaminases increases approximately 5.5 times ($p=0.023$); if the CRP value is $<77.25 \text{ mg/dL}$, approximately 9 times ($p=0.004$); if the neutrophil value is <6080 , approximately 9 times ($p=0.009$) and if the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) value is <2.6 , the risk increases approximately 9 times ($p=0.009$).

Conclusion: Acetylsalicylic acid-induced hepatotoxicity is common in patients with acute rheumatic fever. Even in the absence of clinical findings, liver enzymes should be evaluated at regular intervals. In patients who develop hepatotoxicity due to the use of acetylsalicylic acid, hepatotoxicity may improve by reducing the dose of acetylsalicylic acid or giving another anti-inflammatory treatment. Acetyl salicylic acid is transported in the body via binding to albumin. Hepatotoxicity is thought to be mostly caused by free acetylsalicylic acid. Hepatotoxicity due to the use of acetylsalicylic acid was found to be negatively correlated with acute phase reactants and white blood cell count. More studies are needed in this issue to support our data.

Keywords: Acute rheumatic fever, anti-inflammatory drugs, acetyl salicylic acid, hepatotoxicity, PLR, NLR, LMR.

Number of Pages: 64

Advisor: Asist. Prof. Dr. Ufuk Utku GÜLLÜ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
EKLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4.Etiyoloji ve Patogenez	5
2.5.Klinik Bulgular ve Tanı	6
2.5.1. Majör Bulgular.....	7
2.5.2.Minör Bulgular	11
2.5.3. Destekleyici Bulgular	12
2.5.4. Ayırıcı Tanı.....	13
2.6.Tedavi	14
2.6.1 Grup A Streptokok Enfeksiyon Tedavisi.....	14
2.6.2 Antienflamatuvar Tedavi	15
2.6.3 Kalp Yetmezliği Tedavisi	16
2.6.4 Sydenham Koresi Tedavisi	16

2.7 Prognoz	16
2.8 Asetil Salisilik Asit Tedavisine Bağlı Hepatotoksisite	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKÇA.....	37
8. EKLER.....	45
9. ÖZGEÇMİŞ	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: GAS hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik (34).	6
Şekil 2 : Kardiyak tutulum yüzdesi	22
Şekil 3: Asetil salisilik asit başlanan hastaların ortalama AST değerinin günlere göre seyri	23
Şekil 4: Asetil salisilik asit başlanan hastaların ortalama ALT değerinin günlere göre seyri	24



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: 2015 yılında revize edilmiş Jones Kriterleri (6).....	7
Tablo 2: Romatizmal Valvülitin EKO bulguları (6).....	9
Tablo 3: Romatizmal vallulitte EKO morfolojik bulguları (6).....	9
Tablo 4: ARA' nın ayırıcı tanıları.....	13
Tablo 5: Akut romatizmal ateş primer profilaksi.....	14
Tablo 6: Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi	15
Tablo 7: Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin kıyaslanması.....	20
Tablo 8: Hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması	21
Tablo 9: Transaminaz yüksekliği günlere göre kıyaslanması.....	24
Tablo 10: WBC, CRP; Sedimentasyon günlere göre kıyaslanması	25
Tablo 11: NLO, PLO, LMO istatistiksel olarak kıyaslanması.....	26
Tablo 12: Kardit derecesine göre NLO/PLO/LMO değerlendirilmesi	27
Tablo 13: Eklem tutulumuna göre ALT/AST yüksekliğinin değerlendirilmesi	27
Tablo 14: MY derecesine göre ALT/AST yüksekliğinin değerlendirilmesi	28
Tablo 15: Hastaların geliş laboratuvar verilerine göre asetil salisilik asit kullanımı sonrası transaminaz yüksekliğini öngörecekt kesme noktalarının belirlenmesi	28
Tablo 16: Asetil salisilik asit kullanan hastalarda geliş laboratuvar verilerine göre transaminaz yüksekliği için risk analizi.....	29

EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek-1. Etik Kurul Karar Formu	45
Ek-2. İntihal Raporu	46



KISALTMALAR LİSTESİ

ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ARF	: Acute Rheumatic Fever
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
AY	: Aort kapak yetmezliği
MY	: Mitral kapak yetmezliği
PY	: Pulmoner kapak yetmezliği
TY	: Triküspit kapak yetmezliği
AV	: Atrioventriküler
EKO	: Ekokardiyografi
AC	: Akciğer
GAS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
AHA	: American Heart Association
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
ASO	: Antistreptolizin O
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C- Reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyografi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
JİA	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
NSAİ	: Non-steroid antienflamatuar
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
PLO	: Platelet lenfosit oranı
LMO	: Lenfosit monosit oranı
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
HSP	: Henoch Schonlein Purpurası
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) Streptokokus Pyogenes (Grup A streptokok- GAS) enfeksiyonuna otoimmün yanıt sonucu oluşan bir hastalıktır (1). Kalbi, eklemleri, santral sinir sistemini, cilt ve cilt altı dokusunu etkileyen enflamatuvar bağ dokusu hastalığıdır (2).

ARA az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve genç erişkinlerde edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir. Kardiyak tutulum hastalığın morbidite ve mortalitesinde etkilidir (2). Dünyada 5-15 yaş arası çocuklarda yılda yaklaşık 336.000 ARA görülmekte, tüm yaş gruplarında ise bu rakamın 471.000'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (3). Dünyadaki romatizmal kalp hastası (RKH) sayısı 15.600.000 olup her yıl 300.000 yeni vaka görülmekte ve 233.000 kişi ARA veya RKH nedeniyle kaybedilmektedir (4). Az gelişmiş ülkelerde antibiyotik mevcudiyetinin kısıtlılığı ve daha sofistike ilaçların olmaması, kötü yaşam koşulları ve hijyen sorunları Streptokok enfeksiyonlarına neden olmaktadır (5).

ARA tanısı modifiye Jones kriterlerine göre konulur. Jones kriterleri; 1992, 2003 ve 2015'te gözden geçirilmiş olup, kriterlere göre ilk atakta iki majör ya da bir majör-iki minör kriteri taşıyan hastalarda ya da tekrarlayan ARA ile başvuran hastalarda iki majör veya bir majör, iki minör veya üç minör bulgu ile tanı konulur (6).

ARA tedavisinde antibiyotik ve antienflamatuvar kullanılmaktadır (7). Antibiyotik tedavisinin amacı GAS enfeksiyonunu ortadan kaldırmaktır. Eradikasyon tek doz intramüsküler benzatin penisilin veya 10 günlük oral fenoksimetilpenisilin ile sağlanır. Oral amoksisilin, oral sefalosporin, yüksek doz azitromisin oral penisilinden daha yüksek kür oranlarına sahiptir. Makrolid antibiyotiklere direnç yaygındır ve tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir. En düşük tedavi başarısızlığı olasılığına sahip antibiyotik rejimi, kullanılabilirlik ve maliyet kısıtlamaları da dikkate alınarak seçilmelidir. Pratikte, tek doz benzatin penisilin genellikle ucuz olduğu, oral ajanlarla ilişkili uyumsuzluk potansiyelini ortadan kaldırdığı için ikincil profilakside ilk tercih olarak kullanılır (7).

Antienflamatuvar tedavi olarak asetil salisilik asit, naproksen, ibuprofen, steroid kullanılabilir. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçların (NSAI) salisilattan daha etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (8). Yüksek doz asetil salisilik asit ile eklem şikayetleri 1-3 günde geriler (7). Asetil salisilik asite yanıt o kadar iyidir ki 72 saatten

uzun süren artrit şikayetinde ARA tanısı tekrar gözden geçirilmelidir (6). Yüksek doz asetil salisilik asit kullanımı kulak çınlaması, baş ağrısı ve gastrointestinal yan etkilere sebep olur (9). Asetil salisilik asite bağlı hepatotoksisite, önemli bir gastrointestinal sistem yan etkisidir (10). Asetil salisilik asidin nasıl hepatotoksisite yaptığı tam olarak bilinmemektedir (11). Hepatik hasarın mekanizması aşırı duyarlılıktan çok intrinsik toksisite olarak görülmektedir (12). Asetil salisilik asite bağlı hepatotoksisite, semptom göstermeyen hafif karaciğer enzim yüksekliğinden ağır hepatite hatta karaciğer yetmezliğine kadar değişen şiddetteki klinik tablolara neden olabilir (13). Oluşan toksik reaksiyon, doza ve kan düzeyine bağlıdır (14). Transaminazlar, %30' unda 100 U/L'nin altında, %45'inde 300-500 U/L arasında, nadiren 1000 U/L'in üstündedir (11). Bu yüzden hastalar hepatotoksisite açısından yakın takip edilmeli ve aralıklı karaciğer enzimleri bakılmalıdır. Hepatotoksisite gelişen hastaların büyük bir kısmı ilacın kesilmesi ile tamamen iyileşir (14,15).

Akut romatizmal ateş (ARA) tanısı alan hastalarda, asetil salisilik asit kullanımına bağlı hepatotoksisitenin bir inflamasyon belirteci olan akut faz reaktanları ve beyaz küre sayısı ile ilişkisini ortaya koyma ve analiz edebilmek için hastaların retrospektif olarak demografik veriler, ek hastalık, kardit derecesi, eklem bulguları, crp, sedimantasyon, ASO, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin taranması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut romatizmal ateş (ARA) Streptokokus Pyogenes (Grup A streptokok- GAS) enfeksiyonuna otoimmün yanıt sonucu oluşan bir hastalıktır (1). Hastalık, çeşitli derecelerde eklem iltihabı, kalp ve kapak yetersizliği, nadiren santral sinir sistemi tutulumuna bağlı kore, cilt ve cilt altı tutulum ile kendini gösterir (7).

2.2. Tarihçe

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

Thomas Sydenham 1686 yılında koreyi tarif etmiş ancak ARA ile ilişkilendirememiştir. 1889 senesinde ise ilk kez Cheadle, ARA’nın bulgularını ‘perikard enflamasyonu ve/veya endokard enflamasyonu, plevral efüzyon, tonsillit, eksudatif eritema, kore ve cilt altı nodül’ olarak tanımlamıştır. Bu belirtiler ‘Cheadle’s Cycle’ veya ‘Cheadle’s Scheme’ adı altında toplanmıştır. Cheadle’in bu tanımı, daha sonraki zamanlarda Jones kriterlerine zemin hazırlamıştır.

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

Yine ilk olarak Mantle tarafından romatizmal ateş ile bakteriyel enfeksiyon arasında ilişki olabileceği ileri sürülmesine karşın GABHS’ların ARA’ya yol açtığı 1930 yılından sonra kanıtlanmıştır.

Streptokoklar ile ARA arasındaki ilişkinin kanıtlanmasını takiben Todd, 1932 yılında streptokoklarla temas sonrasında vücutta oluşan antikör düzeylerini ölçmede bir yöntem geliştirmiştir (15).

Jones kriterleri ilk kez T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. 1955’te Amerikan Kalp Derneği tarafından modifiye edilmiş, 1966’da ve 1992’de ve 2003’te DSÖ tarafından düzenlenmiş, son olarak da 2015’ te güncelleştirilmiştir.

2.3. Epidemiyoloji

Az gelişmiş ülkelerde antibiyotik mevcudiyetinin kısıtlılığı ve daha sofistike ilaçların olmaması, kötü yaşam koşulları ve sanitasyon sorunları Streptokok enfeksiyonlarına neden olmaktadır (5). Aşırı kalabalık ortamlar, kötü barınma koşulları, yetersiz beslenme veya sağlık hizmetlerine erişim eksikliği gelişmekte olan ülkelerde Romatizmal Kalp Hastalığının (RKH) kalıcılığında önemli bir rol oynamaktadır (5). Düşük sosyoekonomik statü ile ileri yaş Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) prevalansı arasında yüksek ilişki vardır (16).

Dünyadaki romatizmal kalp hastası (RKH) sayısı 15.600.000 olup her yıl 300.000 yeni vaka görülmekte ve 233.000 kişi ARA veya RKH nedeniyle kaybedilmektedir (4). 20. yüzyılda Avrupa'da, Kuzey Amerika'da ve gelişmiş diğer ülkelerde ARA ve RKH prevalansı önemli ölçüde azaldı. Bu düşüş hijyen, antibiyotiklere daha iyi erişim, tıbbi bakım, evdeki kişi sayısının azalması, diğer sosyal ve ekonomik değişikliklere atfedildi (6).

ARA'nın yaş, etnik köken, coğrafi bölge farklılıklarına göre insidansı değişmektedir (17). Yeni Zelanda bölgesinde ARA sıklığı %55 artarken, Majori dışı toplumda ve Pasifik bölgesinde ARA sıklığı %70 azaldığı bildirilmiştir (17). İngiltere ve Japonya' da ARA sıklığı 0.06/100.000 olarak bildirilmektedir. Danimarka'da 1962 yılında 11/100.000 olan ARA sıklığı 1.8/100.000'e kadar düşmüştür (18).

Malezya'da yapılan bir çalışmada 1981-1990 arası ARA sıklığı 51/100.000, Hindistan'da 1988-1991 arası 51/100.000, Kuveyt'te 1984-1988 arası 23/100.000 ve Katar'da 1984-1988 arası 15.4/100.000 olarak bildirilmiştir (20-23).

Amerika'da 20. yüzyılın başlarında ARA görülme sıklığı 100.000'de 200 olarak bildirilmiştir. 1940'lı yıllarda ise ARA yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50'ye kadar gerilemiş ve sonraki 40 yıl boyunca insidanstaki azalma hızla ve zamanla artmıştır. 1980'li yıllarda ABD'nin bazı bölgelerinde görülme sıklığı yıllık 0.5/100.000'e kadar düşmüş, ARA sıklığındaki bu sert azalma diğer sanayileşmiş Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde de görülmüştür (19).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda ARA sıklığı; Arı M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1965 yılında 36/100.000, 1970 yılında 39/100.000, 1975 yılında 44/100.000, 1990-2000 yılları arasında 2.6/100.000 ve 2001-2012 yılları arasında 2.3/100.000 olarak tespit edilmiştir (20). Beyazova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1970-1973 arası 56/100.000, 1985-1988 arası 36/100.000 olarak tespit edilmiştir (21). Örün ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1980-1990 arası 37/100.000, 1990-1999 arası 60/100.000, 2000-2009 arası 21/100.000 olarak tespit edilmiştir (22). Gürses ve arkadaşlarının 2016 yılında 1103 hasta üzerinden yaptığı çok merkezli bir çalışmada ARA insidansı 8.8/100.000 olarak tespit edilmiştir (23).

Sanayileşmiş toplumlarda ARA sıklığında son 40 yılda görülen düşüşe, tıbbi bakımın artması, temizlik kurallarına uyumun artması ve antibiyotiklerin yaygın kullanımı da neden olarak gösterilmektedir (24). ARA küresel dağılımı oldukça orantısızdır. Belirli coğrafik, etnik ve sosyoekonomik bölgelerde ARA sıklığı çok yüksek iken diğer bazı bölgelerde neredeyse hastalık kaybolmuştur (6).

2.4. Etiyoloji ve Patogenez

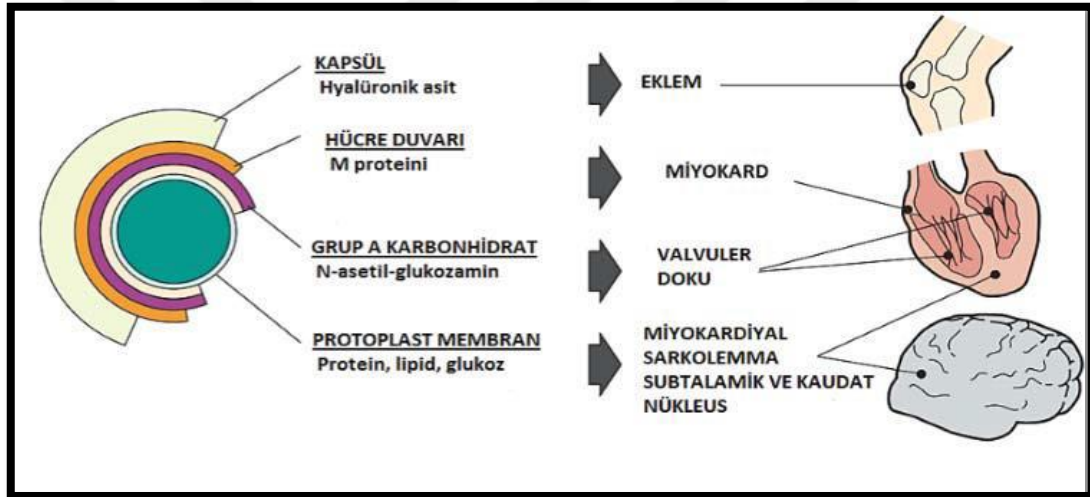
Streptokoklar Lancefield sınıflamasına göre A' dan V' ye kadar (I ve J hariç) 20 serolojik alt gruba ayrılmıştır. Akut romatizmal ateşin A grubu Beta Hemolitik Streptokok (GAS)'a bağlı boğaz enfeksiyonundan sonra görüldüğü ispatlanmıştır. Diğer bazı serotipler farenjite neden olabilir fakat ARA' ya neden olmazlar. Maalesef ki doğru tedaviye rağmen GAS yüzde 10 oranında boğazda varlığını sürdürmektedir. Streptokokların hücre zarı ve hücre duvarında protein, mukopeptit, karbonhidrat yapılar yer almaktadır. Ancak ARA' nın gelişmesinde GAS'ın hücre yüzeyindeki M proteinini sorumlu tutulmuştur (1). M proteinine göre streptokoklar 150 civarı serotipe ayrılmıştır. M1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 20, 24, 27, 29 suşlarının ARA' ya sebebiyet verdiği tespit edilmiştir (18). Bu bakteriye karşı aşı geliştirilememesinin en büyük sebebi de M proteinin antijenik yapısından kaynaklanmaktadır.

ARA geçiren hastaların üçte birinin öyküsünde iki hafta içinde boğaz enfeksiyonu geçirme şikâyeti mevcuttur. Bu süre zarfında Antistreptolizin O (ASO), DNAaz B gibi bazı enzim ve toksinlere karşı antikorlar hastanın vücudunda birikebilir. GAS' a bağlı deri enfeksiyonlarından sonra ARA gelişmediği bilinmektedir. Bu durumda enfeksiyonun yeri, bakterinin protein yapısı ya da virulansı, hastanın genetik yapısı patogenez açısından önemli faktörlerdir (25).

ARA oluşumunda patogenez halen net olarak bilinmemektedir. En çok kabul gören teori çapraz reaksiyon teorisi. Bu teoriye göre, bazı streptokok antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Buna bağlı olarak aktive olan immünolojik reaksiyonlar sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt nedeniyle ARA

görülmektedir. Yaklaşık iki hafta kadar süren latent periyodun varlığı, ARA'da doku zedelenmesinin immün aracılı olabileceğini destekleyen en önemli göstergedir (25).

Streptokokların yüzeyinde bulunan M proteini bakterinin epitele tutunmasını sağlar ve hücrenin fagosit etmesini önler. Böylece konakta immün sistemi aktive eder (26). M proteini üzerindeki α -sarmal yapı ile laminin, aktin, miyozin ve tropomiyozin gibi kardiyak proteinler yapısal olarak benzerlik Şekil 1' de gösterilmektedir (27). 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 ile eklem dokusunda bulunan hyaluronik asit benzerlik göstermektedir (28).



Şekil 1: GAS hücre bileşenleri ile konak dokuları arasında moleküler benzerlik (34).

2.5. Klinik Bulgular ve Tanı

ARA' nın klinik bulguları hastalığın şiddetine, tutulduğu bölgeye ve süreye bağlı olarak değişir. Klinik bulgular ve laboratuvar bulgularına göre Jones kriterleri tanıda yardımcı olmaktadır. Jones kriterleri ilk kez T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. 1955'te Amerikan Kalp Derneği tarafından modifiye edilmiş, 1966'da 1992'de ve 2003'te DSÖ tarafından düzenlenmiş, son olarak da 2015'de güncelleştirilmiştir. Bu kriterlere göre, RKH yaygınlığı 1/1000 veya altında olan ya da okul çağı çocuklarında ARA görülme sıklığı 2/100.000 veya altında olan toplumlar düşük riskli olarak tanımlanmış, RKH yaygınlığı 1/1000 üstünde veya okul çağı

çocuklarında ARA görülme sıklığı 2/100.000 üstünde olan toplumlar orta-yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Düşük risk ile orta-yüksek risk arasında ise tanı kriterleri değişkenlik göstermektedir (6).

Tablo 1: 2015 yılında revize edilmiş Jones Kriterleri (6).

- Tüm toplumlarda GAS enfeksiyon geçirdiğinin ispatı olmalı - İlk ARA atağında; 2 majör ya da 1 majör + 2 minör kriter olmalı - Tekrarlayan ARA ataklarında; 2 majör ya da 1 majör + 2 minör ya da 3 minör olmalı	
Majör kriterler:	
<u>Düşük riskli toplumda</u>	<u>Orta ve Yüksek riskli toplumda</u>
Kardit; klinik ve/veya subklinik	Kardit; klinik ve/veya subklinik
Artrit	Artrit
Sadece poliartrit	Poliartrit ya da monoartrit, poliartralji
Kore	Kore
Eritema marjınatum	Eritema marjınatum
Subkutan nodül	Subkutan nodül
Minör kriterler:	
<u>Düşük riskli toplumda</u>	<u>Orta ve Yüksek riskli toplumda</u>
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
Sedimentasyon > 60 mm/saat ve/veya CRP > 3	Sedimentasyon > 30 mm/saat ve/veya CRP > 3
Kardit yokluğunda EKG de PR mesafesinde uzama	Kardit yokluğunda EKG de PR mesafesinde uzama
- Düşük riskli toplumda RKH yaygınlığı $\leq 1/1000$ ya da okul çağı çocuklarında ARA sıklığı $\leq 2/100.000$ görülür. - Subklinik kardit patolojik ekokardiyografik valvulittir. - CRP laboratuvarın üst sınırının üstünde olmalıdır, en yüksek çıkan ESH değeri kullanılır.	

GAS: A grubu Beta Hemolitik Streptokok (*S.pyogenes*), ARA: Akut romatizmal ateş, CRP: C-Reaktif Protein, EKG: Elektrokardiyografi, RKH: Romatizmal Kalp Hastalığı

2.5.1. Majör bulgular

2.5.1.1 Kardit

Prognozu belirleyen en önemli majör bulgudur. Sıklık yönünden artritinden sonra ikinci sırada gelmektedir ve ortalama hastaların %60'ında görülmektedir (29).

Ekokardiyografi (EKO) kullanımı yaygınlaşmasıyla beraber bu oranın da arttığı düşünülmektedir. Kardit akut dönemde kalp yetmezliğine yol açabilirken kronik dönemde kalpte fibrözis ve buna bağlı olarak kapak hasarı yapabilmektedir.

Kardiyak tutulum genellikle endokardit şeklinde görülür. Myokardit ve perikardit nadir görülen tutulum şekli olup genellikle endokardit ile birlikte olur. En sık mitral kapak tutulur ve buna bağlı olarak hastalığın ilk dönemlerinde mitral yetmezlik görülebilir. İkinci sıklıkta ise aortik kapak tutulur ve çoğunlukla mitral kapak tutulumu ile birlikte. Sadece aort kapak tutulumu, pulmoner kapak tutulumu ya da triküspit kapak tutulumu nadir tutulum şeklidir (30).

Yeni duyulan bir üfürüm kardit düşündürmelidir. Ayrıca ateşten bağımsız kalp hızında artış, kalp ritminin bozulması, hepatomegali, pulmoner ödem, periferik ödem ciddi romatizmal karditte kalp yetmezliğine bağlı olarak görülebilir.

Mitral kapak yetmezliği (MY) üfürümü kalp tepesinden sol koltuk altına yayılır, sistol boyunca duyulur (pansistolik). Kapaktaki yaprakçıklarda ödeme bağlı kısmi bir darlık oluşumundan dolayı diyastolün ortasından başlayıp sonuna doğru bir üfürüm duyulur ki buna 'Carey Coombs' üfürümü denilir. Aort kapak yetmezliğinde (AY) ise sternumun sol yanına yayılan diyastolde ve dekresendo tarzında üfürüm duyulur. Ayrıca AY nedeniyle mitral kapak açılımı kısıtlanır ve buna bağlı olarak diyastolün sonunda bir üfürüm duyulur ki buna 'Austin Flint' üfürümü denir.

Ateşten bağımsız görülen taşikardi myokardit için önemli bir bulgudur. Ayrıca atrioventriküler (AV) iletiyi bozabileceğinden ritim bozulmasına da yol açabilir. Bu ritim bozukluklarından EKG'de PR mesafesinde uzama minör kriterler arasındadır. Kalp yetmezliğine bağlı kalpte büyüme de telekardiyografide rastlanılabilen bulgular arasındadır.

ARA olgularında perikardit %5-10 oranında görülebilmektedir. En tipik şikâyeti yeni başlayan göğüs ağrısıdır. Dinlemekle kalp sesleri azalmıştır ve sürtünme sesi (frotman) duyulabilir. Telekardiyografide kalpte büyüme ve çadır kalp manzarası görülür. Perikardite bağlı kalıcı hasar genelde görülmez fakat nadiren de olsa kalp tamponadı görülebilmektedir (18).

Klinik olarak kardit bulguları görülmezsizin EKO ile rastlantısal saptanan kapak tutulumuna subklinik ya da sessiz kardit denmektedir. ARA' lı hastalarda subklinik kardit ile ilgili yapılan çalışmalarda %0 dan %53 e kadar çeşitli yayınlar bulunmaktadır ve sessiz kardit ortalama %16,8 olarak saptanmıştır (6).

Akut romatizmal ateşte kardiyak tutulum klinik olarak hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmaktadır. Hafif şiddette karditte; telekardiyografide kardiyomegalinin görülmez ve EKG, EKO, fizik muayenede kardit bulgusuna saptanmaz hafif şiddette kapak yetmezliği görülür. Orta şiddette karditte; telekardiyografide kardiyomegali olur ve EKO’ da orta derecede kapak yetmezliği görülür ancak kalp yetersizliği bulunmaz. Ağır şiddette karditte ise göğüs radyografisinde kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği ve/veya perikard tutulumu olur (31).

Tablo 2: Romatizmal Valvülitin EKO bulguları (6).

Patolojik mitral kapak yetmezliği
1. En az iki pozisyonda gözlenmesi.
2. En az bir kez jet akımın 2 cm üzerinde gözlenmesi.
3. Yetersizlik velositesinin 3 metre/saniyenin üzerinde olması.
4. En az bir kez pansistolik akım görülmesi.
Patolojik aort kapak yetmezliği
1. En az iki pozisyonda gözlenmesi.
2. En az bir kez jet akımın 1 cm üzerinde gözlenmesi.
3. Yetersizlik velositesinin 3 metre/saniyenin üzerinde olması.
4. En az bir kez pansistolik akım görülmesi.

Tablo 3: Romatizmal vallulitte EKO morfolojik bulguları (6).

Akut mitral kapak değişiklikleri
Anüler dilatasyon Kapak sarkması Ciddi mitral yetmezlikle sonuçlanan kapak rüptürü Ön (nadiren de arka) liflet prolapsusu Liflet ucunda nodül
Kronik mitral kapak değişiklikleri
Liflet kalınlaşması Kapak kalınlaşması ve yapışıklığı Kısıtlı kapak hareketi Kalsifikasyon
Akut ve kronik karditte Aortik kapak değişikliği
Düzensiz veya fokal liflet kalınlaşması Koaptasyon kusuru Kısıtlı kapak hareketi Kapak prolapsusu

2.5.1.2. Artrit

Artrit en sık görülen majör tanı kriteridir. Hastaların yaklaşık %75-80 de görülmesine rağmen maalesef ki başka hastalıklarda da görüldüğü için yanlış tanının da en önemli sebebidir. Genellikle diz, dirsek, el ve ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar. Kalça ve omuz eklemleri nadir tutulur. Artrit genellikle gezicidir, birden fazla eklem aynı anda tutulabilir ve simetrik tutulum genelde görülmez (32). Artrit semptomları genellikle tedavi başladıktan sonra 2 gün içinde gerilemeye başlar. Artrit tedavi edilmese bile en geç 1 ayda kendiliğinden düzelir ve sekel kalmaz. Daha uzun sürüyorsa ayırıcı tanı düşünülmesi gerekir (33).

ARA bazı yüksek riskli toplumlarda tek eklem tutulumu ile de kendini gösterebilir. Yüksek riskli bir toplumda yapılan çalışmada hastaların hemen hemen yarısında monoartrit görüldüğü bildirilmiştir (34). Bu yüzden yüksek riskli toplumlarda majör kriterler arasına girmiştir. Ayrıca poliartralji de orta ve yüksek riskli toplumlarda majör kriterler arasındadır.

ARA dışındaki hastalıklarda da artrit ile birlikte akut faz reaktanı ve ateş yüksekliği görülebilmektedir. Bu yüzden GAS enfeksiyonu geçirdiğini ispatlamak gereklidir. Her GAS enfeksiyonu geçiren hastada ARA gelişmeyeceği de unutulmamalıdır. Ayrıca GAS enfeksiyonu sonrası boğaz kültüründe taşıyıcılık gelişebileceğinin de akılda tutulması gerekir.

2.5.1.3. Sydenham koresi

ARA sonrası sinir sistemi bazal ganglionlar ve nukleus kaudatus enflamasyonu sonucu ortaya çıkan, başlangıçta elleri ve parmakları tutan, sonra kol bacak ve gövdeye yayılan, yüzü ve dili de etkileyen istemsiz nonstereotipik kısa amplitüdlü hareketlerdir. Hastaların kalem tutma, kaşık kullanma ve yürüme becerileri bozulur. ARA hastalarının %10-20' sinde kore görülmektedir (35). Kızlarda daha sık görülmektedir. GAS enfeksiyonundan kore ortaya çıkana kadar geçen latent periyod 1-6 ay sürmektedir. Bu nedenle sydenham koresi bulgusu ortaya çıktığında ARA'nın diğer bulguları bulunmayabilir ve tek başına tanı koydurucudur (36).

Vakaların yaklaşık üçte birinde hastalık tekrarlayabilir. Bunun nedeni subklinik kardit ile korenin birlikte sık görülmesidir. Bu yüzden kore tanısı alan hastalar kardiyak yönden de takip edilmelidir. Kore genellikle kalıcı sekel bırakmadan iyileşir (37).

2.5.1.4. Eritema marginatum

Eritema marginatum ARA olgularının yaklaşık %3 ünde görülen deri lezyonudur. Ağrısız, kaşıntısız, eritemli, basmakla solmayan ortası soluk döküntülerdir (6). Ekstremitelerin proksimal ve iç yüzünü tutar, yüzde görülmez. Soğukta kaybolabilirler. Akut glomerulonefrit ve ilaca bağlı döküntü durumlarında da görülebildiği için eritema marginatum tek başına tanı koydurucu değildir (38).

2.5.1.5. Subkutan nodül

Subkutan nodüller ARA majör bulguları arasında %1 oranında nadir görülür. Hareketli, sert kıvamda, yuvarlak ve ağrısız yaklaşık 0,5 ila 2 cm arası lezyonlardır. El ve ayak bileği, diz, dirsek, oksipital bölge ve vertebraların spinöz çıkıntılarına yakın bölgelerde görülebilirler. Birkaç haftada kendiliğinden kaybolurlar. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda da benzer lezyonlar görüldüğü için ARA için patognomik değildir (18).

2.5.2.Minör bulgular

2.5.2.1. Artralji

Artralji eklem ağrısı demektir. Artritten farkı artraljide eklemde kızarıklık, şişlik, ısı artışı eşlik etmez. Tek bir eklemde olursa monoartralji birden fazla eklemde olması poliartralji olarak adlandırılır. Orta ve yüksek riskli toplumlarda poliartralji majör bulgu olarak kabul edilmektedir. Artrit varlığında artralji minör bulgu olarak kabul edilmez (36).

2.5.2.2. Ateş

Vücut sıcaklığının düşük riskli toplumda 38,5°C ve üzeri, orta ve yüksek riskli toplumda ise 38°C ve üzeri olması ARA minör bulgusu olarak kabul edilir. Tedavi edilmeden 1-2 hafta içinde kendiliğinden de geçebilir. Fakat myokardit ve perikardit gibi ağır olgularda vücut sıcaklığı daha yüksek seyredebilir (6).

2.5.2.3. EKG' de PR mesafesinde uzama

ARA hastalarında 1.derece AV blok neticesinde yaklaşık %20-30 arası görülen minör bulgudur. Fakat kardit majör bulgu kabul edilen olgularda PR uzaması minör bulgu olarak kabul edilmez. PR mesafesi yaş ve kalp ritmine göre değerlendirilir. Ayrıca başka hastalıklarda da görülebilir (36).

2.5.2.4. Akut faz reaktanları ve hematolojik parametreler

Akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ARA tanısında kullanılan enflamasyon göstergeleridir. Bu testler başka hastalıklarda da yükselebilir iken kore ile gelen hastalarda ise normal değerlerde olabilir (39). Düşük riskli toplumlarda ESH 60 mm/h ve üzeri, orta-yüksek riskli toplumlarda 30 mm/h üzeri anlamlı kabul edilmektedir. CRP laboratuvar üst sınırının üstü anlamlı kabul edilmektedir. Sedimentasyon tedavi ile yaklaşık bir ayda normale döner. Tedavi edilmeyen vakalarda 3 aya kadar yüksek seyredebilir (40).

Bazı otoimmün veya inflamatuvar hastalıklarda tam kan parametrelerinin sayılarının ve fonksiyonlarının değiştiği kabul edilir. Streptokoksik bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil hakimiyetinin olduğu lökositoz ve lenfopeni gelişebileceği bilinmektedir. Ayrıca nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranının sistemik inflamasyonun göstergeleri olabileceği gösterilmiştir (41).

2.5.3. Destekleyici bulgular

ARA tanısı için GAS enfeksiyonu geçirildiği ispatlanması gerektir. Bunun için; boğaz kültürü, hızlı streptokok antijen testi ve antikor testlerinden faydalanılmaktadır.

Boğaz kültürü altın standart olmasına rağmen klinik bulgular GAS enfeksiyonu sonrası hemen görülmediği için hastaların ancak üçte birinde kültürde üreme görülür. Ayrıca kültür pozitifliğinin streptokok taşıyıcılığıyla akut enfeksiyonu ayırt etmesi mümkün değildir (41).

Hızlı streptokok antijen testi erken tanıda faydalıdır. Spesifitesi %95 üzerinde olarak kabul edilir. Negatif olması tanıyı dışlamaz (42).

Antistreptolizin o (ASO), antideoksiribonükleaz B (anti DNAaz-B) sık kullanılan antikor testlerindendir. ARA tanısında yükselme eğiliminde olmaları anlamlı kabul edilmektedir. ASO streptokok enfeksiyonu sonrası 3-6 haftada pik değerine ulaşır ve 6 ay ile 1 yıl arası yüksek kalabilir (43). Anti DNAaz-B ise 6-8 haftada pik değere ulaşır. Bu yüzden başlangıç düşük ise birkaç hafta sonra tekrar bakılabilir. Yüksek değerlerde saptanmaları geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösterirken ASO yüksekliği başka hastalıklarda da yüksek bulunabilir. ARA aile öyküsü destekleyici bulgular arasındadır (44).

2.5.4. Ayırıcı tanı

Akut romatizmal ateşte birçok organ ve doku tutulumu olduğundan dolayı birçok hastalık ayırıcı tanıda yer almaktadır. Özellikle artrit, kardit ve kore bulguları birçok hastalıkta görülebilmektedir.

Tablo 4: ARA' nın ayırıcı tanıları

KORE	ARTRİT	KARDİT
-Ensefalit -Metabolik Hastalıklar -Beyin tümörleri -İlaç zehirlenmesi -Wilson hastalığı -Otoimmün Hastalıklar -Tık bozuklukları -Koreoatetoid Serebral Palsi -Ailesel kore (Huntington Koresi) -Sarkoidoz -Hipertiroidizm -Antifosfolipit antikor sendromu	-Septik artrit -Juvenil İdiopatik Artrit -Malignite -Poststreptokokkal reaktif artrit -Viral artropatiler -Bağ dokusu ve diğer otoimmün hastalıklar -Reaktif artropati -Lyme hastalığı -Orak hücreli anemi -Enfektif endokardit -Henoch Schonlein Purpurası -Gut ve psödogut	-Enfektif endokardit -Miyokardit -Perikardit -Kawasaki hastalığı -Fizyolojik MY -Kardiyomiyopati -Mitral kapak prolapsusu -Miksomatöz mitral kapak -Fibroelastom -Konjenital mitral kapak ve aort kapağı hastalıkları

Sydenham koresi ayırıcı tanısında; Huntington koresi, SLE, Wilson hastalığı, ensefalitler, ilaç zehirlenmeleri ve dejeneratif nörolojik hastalıklar düşünülmelidir. Sydenham koresindeki belirtiler genellikle kendiliğinden sonlanır ancak diğer nörolojik hastalıkların dışlanabilmesi açısından bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinden faydalanılabilir (44).

Artralji ya da artrit ile başvuran hastalarda septik artrit, Juvenil İdiopatik Artrit (JİA), bağ dokusu ve otoimmün hastalıklar (FMF; Ailevi Akdeniz Ateşi, SLE; Sistemik Lupus Eritematozus, HSP; Henoch Schonlein Purpurası gibi) ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

JİA ile ARA arasındaki en önemli fark JİA da geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu destekleyen bulgu olmamasıdır. JİA' da aralıklı ateş ile birlikte lenfadenopati, hepatosplenomegali, tipik döküntü gibi sistemik bulgular görülmektedir. Ayrıca JİA' da Romatoid Faktör (RF) ve Anti nükleer antikor (ANA) pozitif olabilir. Artrit 6 haftadan uzun sürer ve asetik salisilik asit tedavisine rağmen 48 saatte gerileme olmaz (45).

Kardit ayırıcı tanısında ise; viral hastalıklara bağlı miyokardit, enfektif endokardit, Kawasaki hastalığı akla gelmelidir. Kawasaki hastalığında ateş, artrit ve kardit görülebilir. Enfektif endokarditte ARA gibi eklem ve kalp bulguları görülebilir. Bu hastalar genellikle ARA' lı hastalardan kan kültürleri, splinter hemorajiler, splenomegali ve hematüri ile ayırt edilir.

2.6.T.edavi

Tedavinin temel amacı streptokok enfeksiyonunu ortadan kaldırmak, şikayetleri düzeltmek, kalp hasarını azaltmak ya da önlemektir.

2.6.1. Grup A streptokok enfeksiyon tedavisi

Streptokok enfeksiyon tedavisi primer (birincil) ve sekonder (ikincil) profilaksi (koruma) olarak ikiye ayrılır. Primer profilakside amaç mevcut enfeksiyon tedavi edilirken, sekonder profilakside amaç yeniden GAS kolonizasyonunu engellemektir. Primer profilaksi boğaz kültürü sonrası başlanır. GAS farenjitisi sonrası bir hafta içinde tedavi başlanması ARA gelişmesini önemli ölçüde önler. Hastaların üçte ikisinde subklinik bulgu ile seyrettiğinden dolayı primer profilaksi etkin olmayabilir. Primer profilaksi tedavisinde yaşına uygun dozda Benzatin Penisilin G (tek doz), Penisilin V (10 gün), Amoksisilin (10 gün), Azitromisin (5 gün), Klaritromisin (10 gün), Klindamisin (10 gün) tedavi seçeneklerinden biri uygulanabilir (4). Tedavi rejimi ve süreleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Akut romatizmal ateş primer profilaksi

İlaç ismi	Doz/ uygulama şekli	Süresi
Benzatin Penisilin G	27kg ve altında 600.000 Ü İM 27kg üstünde 1.200.000 Ü İM	Tek doz
Penisilin V	Çocuk 250mg, 2-3kez/gün PO Erişkin 500mg,2-3 kez/gün PO	10 gün
Amoksisilin	50mg/kg/gün (max.1gr) PO	10 gün
Azitromisin	12mg/kg/gün, günde tek doz (Max.500mg) PO	5 gün
Klaritromisin	15mg/kg/gün, 2 dozda (max.500mg) PO	10 gün
Klindamisin	20mg/kg/gün, 3 dozda (max.600mg) PO	10 gün

İM: İntra musküler (Kas içine), PO: Oral (Ağızdan) tedavi

Sekonder profilakside kalp tutulumuna göre süresi değişmektedir. İlk tanı anında kardit olmayan olgularda 21 yaşına kadar veya son ataktan 5 yıl sonrasına kadar tedavi verilmelidir. Kardit olmasına rağmen kapak lezyonu düzelen ve hasar kalmayan hastalara 25 yaşına kadar ya da son ataktan 10 yıl sonraya kadar profilaksi verilmelidir. Kardit olup da kapak hasarı devam eden hastalara ise ömür boyu profilaksi verilmelidir (4,50).

Tablo 6: Akut romatizmal ateş sekonder profilaksi

İlaç ismi	Doz/ uygulama şekli	Süresi
Benzatin Penisilin G	27kg ve altında 600.000 Ü İM 27kg üstünde 1.200.000 Ü İM	Tek doz 3-4 haftada bir
Penisilin V	Çocuk 250mg, 2-3kez/gün PO Erişkin 500mg,2-3 kez/gün PO	Her gün
Sulfadiazin	≤ 27 kg 0.5 gr/gün PO >27 kg 1 gr/gün PO	Her gün
Penisilin ya da Sulfadiazin alerjisi olanlarda		
Klaritromisin	15mg/kg/gün, 2 dozda (Max.500mg) PO	Her gün

İM: İntra musküler (Kas içine), PO: Oral (Ağızdan) tedavi

2.6.2. Antienflamatuvar tedavi

Antienflamatuvar tedavinin tanısı netleşmeyen hastalara başlanmaması gerekmektedir. Çünkü ARA migratuvar artrit ya da poliartralji gelişmesini baskılar ve tanıyı yanıltabilir. Antienflamatuvar tedavi asetil salisilik asit, diğer NSAI (naproksen, ibuprofen) ya da steroid ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar hastalığın şiddetini ve prognozunu etkilemez (46). Asetil salisilik asit 80-100 mg/kg/gün 4 doza bölünerek verilir. Tedavi başladıktan sonra ortalama 2 hafta içinde şikâyetleri geriler. Şikâyetlerde gerileme olmazsa farklı tanımlar akla gelmelidir. Salisilat tedavisi verilirken belirli aralıklarla transaminaz düzeyi bakılmalıdır (36). Şikâyetlerde gerileme görüldükten sonra kademeli olarak doz azaltılarak ortalama 6- 8 haftada tedavi kesilir (4). Steroid olarak prednizolon ise 2 mg/kg/gün (max. 60 mg) tedaviye başlanır. İlk iki hafta verildikten sonra kademeli olarak azaltılarak üç ayda kesilir. Kademeli azaltma döneminde tedaviye asetil salisilik asit eklenir. Bunun sebebi steroidin rebound etkisinin ortaya çıkmasını engellemektir.

2.6.3. Kalp yetmezliği tedavisi

Kalp yetmezliğinin tedavisinde su ve tuz kısıtlaması, diüretik, digoksin ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanılabilir. Bu tedaviler kalp yetmezliğinin derecesine göre belirlenir. Ciddi kapak hastalıklarında ilaç tedavisine yanıt alınamıyorsa cerrahi olarak valvüloplasti veya kapak replasmanı da uygulanabilmektedir (47).

2.6.4. Sydenham koresi tedavisi

Sydenham koresi ARA' nın geç majör bulgusudur. Bu yüzden kore ile gelen ARA hastalarında hastalığın diğer bulgularına rastlanmayabilir. Fakat yine de profilaksi uygulanması gerekmektedir. Sydenham koresi geçici bir durumdur ve genellikle tedavisiz spontan düzelmektedir (48). Kore ile başvuran ağır olgularda gereklilik halinde haloperidol, diazepam, valproik asit, fenobarbital ve klorpromazin kullanılabilir (49). Tedavi birkaç hafta sürebilir fakat tedavi süresi hastadan hastaya değişebilir. Kore ortalama 6 ayda düzelir (50).

2.7. Prognoz

Akut romatizmal ateşte artrit ve kore sekel bırakmadan iyileşen bulgulardır. Fakat kardit sekel bırakan ARA bulgularındandır ve prognozu belirleyen en önemli faktördür. Hafıft kardit bulgusu olan ya da başlangıçta kardit bulgusu olmayan hastaların sekelsiz iyileşme olasılığı yüksektir (51). Fakat aort kapak yetmezliği ve ağır karditli hastaların romatizmal kalp hastalığı (RKH) gelişme olasılığı daha yüksektir.

Tedavi kesildikten 2 ay veya daha uzun süre sonra ARA tekrarlayabilir buna ARA atağı denir. Uzun süre sekonder profilaksi verilmemesinin mantığı da bundan kaynaklanmaktadır. ARA hastalarının beşte biri ilk 5 yılda atak geçirmektedir. 5 yıldan sonra atak nadir geçirilir.

2.8 Asetil Salisilik Asit Tedavisine Bağlı Hepatotoksisite

ARA tedavisi sırasında asetil salisilik asit kullanımına bağlı semptomatik ya da asemptomatik yan etkiler görülebilmektedir. Semptomatik yan etkiler; gastrointestinal sistem (bulantı, kusma vb.), nörolojik (tinnitus) veya sistemik yan etkiler sıralanabilir. Sistemik yan etkilere; salisilizm, renal ve hematolojik bozukluklar, metabolik asidoz,

respiratuvar alkaloz, Reye sendromu, hipoglisemi, trombosit fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı kanamalar örnek verilebilir (9).

Asetil salisilik asit yüksek dozda ve uzun sürede alan hastalarda hepatotoksisite geliştiği gösterilmiştir (52). Bunun sebebinin asetil salisilik asitin kümülatif birikimine bağlı hepatik hasar sonucu olduğu öngörülmektedir. Asetil salisilik asit kanda albümine bağlı taşınmaktadır. Hepatotoksisite daha çok albümine bağlı olmayan serbest asetil salisilik asitin yol açtığı düşünülmektedir (11). İlaça bağlı hepatotoksisitenin en sık bulguları arasında karın ağrısı, bulantı-kusma ve transaminaz yüksekliği sıralanabilir (53). Asetil salisilik asit hepatotoksisitesi genellikle asemptomatik olup sadece izole transaminaz düzeylerinde hafıf artış ile bulgu verir (11). Fakat yapılan bir çalışmada hastaların %10'unda transaminaz 1000 u/L'den yüksek olarak bulunmuştur (14). Transaminaz yüksekliği hepatosellüler hasar ile ilişkilidir. Asetil salisilik asit kesilmesi ile transaminaz düzeyi genelde normal seviyelere kadar iner ve bulgular hızla düzelir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Mayıs 2019 – Aralık 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde ARA tanısı konulan vakaların dosyaları gözden geçirildi.

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından 16/11/21 tarihli 281 protokol numaralı toplantıda 2021/37-02 numaralı kararla onaylanmıştır.

Başka bir nedenle karaciğer fonksiyon testlerini bozan, ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Sydenham koresi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Konjenital kalp hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 39 hasta dahil edildi. Birden fazla ARA atağı geçiren hastaların atak sırasında asetil salisilik asit verilmekte olan her bir atağı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Böylece 39 hasta ile 44 atak çalışmaya dahil edilmiş oldu.

ARA tanısı 2015 Modifiye Jones Kriterlerine göre konuldu. ARA tanısı konan tüm hastaların; cinsiyeti, yaşı, eşlik eden hastalık varlığı, başvuru şikâyeti, elektrokardiyografi bulguları, laboratuvar bulguları, ekokardiyografi bulguları, tekrarlama durumu gibi verileri kaydedildi. Laboratuvar bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Hastaların ilk başvuru ve tedavi süresi boyunca hemogram, ALT, AST, CRP, sedimantasyon, ASO, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı verileri kaydedildi. CRP için ≥ 3 mg/dL ise pozitif, < 3 mg/dL ise negatif kabul edildi. Sedimantasyon için 30 mm/h ve üzeri, ASO değeri için ise 333 IU/ml ve üzeri anlamlı kabul edildi. ALT ve AST üst sınır 50 U/L olarak kabul edildi. EKG' de yaşına ve kalp hızına uygun PR mesafesi baz alınarak uzun olanlar tespit edildi. Karaciğer enzimleri yükselmiş olup asetil salisilik asit kesilip diğer non-steroidal antienflamatuar ilaçlara (naproksen, ibuprofen) geçilen hastalar kaydedildi. Karaciğer enzimleri yükselen hastalar ile karaciğer enzim yüksekliği olmayan hastaların verileri kıyaslandı.

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama (mean), standart deviasyon (sd), sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik parametrelerin

verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek Yönlü (One way) Anova testi kullanıldı. Hepatotoksisite tahmini gelişme riskini bulması açısından (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda Mayıs 2019 – Aralık 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde ARA tanısı konulan vakaların dosyaları gözden geçirildi. Kore ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Başka bir nedenle karaciğer fonksiyon testlerini bozan, ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya 39 hasta dahil edildi. Birden fazla ARA atağı geçiren hastaların atak sırasında asetil salisilik asit verilmekte olan her bir atağı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Böylece 39 hasta ile 44 atak çalışmaya dahil edilmiş oldu.

Tablo 7: Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin kıyaslanması.

	Transaminaz yüksekliği yok (15) N- (%)	Transaminaz yüksekliği var (29) N- (%)	p*
YAŞ	12,45±3,27	11,96±2,56	,581
Klinik bulguları			p**
CİNSİYET			
Erkek	7-46,7	8-27,6	,206
Kız	8-53,3	21-72,4	

İstatistik: * Independent student T test, ** Crosstab-chisquare

Transaminaz yüksekliği olan hastaların ortalama yaşı 11,96±2,56 olarak saptandı. Transaminaz yüksekliği olmayan hastaların ortalama yaşı 12,45±3,27 olarak saptandı. Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,581). Tüm hastalar 6-17 yaş arasında idi. Çalışma kapsamına alınmış olan hastaların 15' i erkek, 24' ü kız idi. Transaminaz yüksekliği olan hasta oranı %66 (n=29) transaminaz yüksekliği olmayan hasta oranı %34 (n=15) olarak saptandı.

Tablo 8: Hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

	Transaminaz yüksekliği yok (15) n (%)	Transaminaz yüksekliği var (29) n (%)	p
Artrit	11 (73)	27 (93)	,070
Artralji	4 (27)	2 (7)	,194
Ateş	2 (13)	7 (24)	,400
Kardiyak üfürüm	7 (47)	5 (17)	,076
ÜSYE öyküsü	4 (27)	12 (41)	,336
Uzamış PR mesafesi	2 (15)	3 (11)	,671
MY	11 (73)	21 (72.4)	,665
AY	12 (80)	21 (72)	,169
LA Genişliği	4 (27)	4 (14)	,294
LV Genişliği	2 (13)	3 (10)	,767
Trombositopeni	0 (0)	4 (14)	,131
Ek hastalık	2 (13)	9 (31)	,199
İlaç kullanımı	4 (27)	3 (10)	,161
Furosemid	3 (20)	3 (10)	,376
Spinolakton	3 (20)	2 (7)	,194
ACE inh.	4 (27)	2 (7)	,070

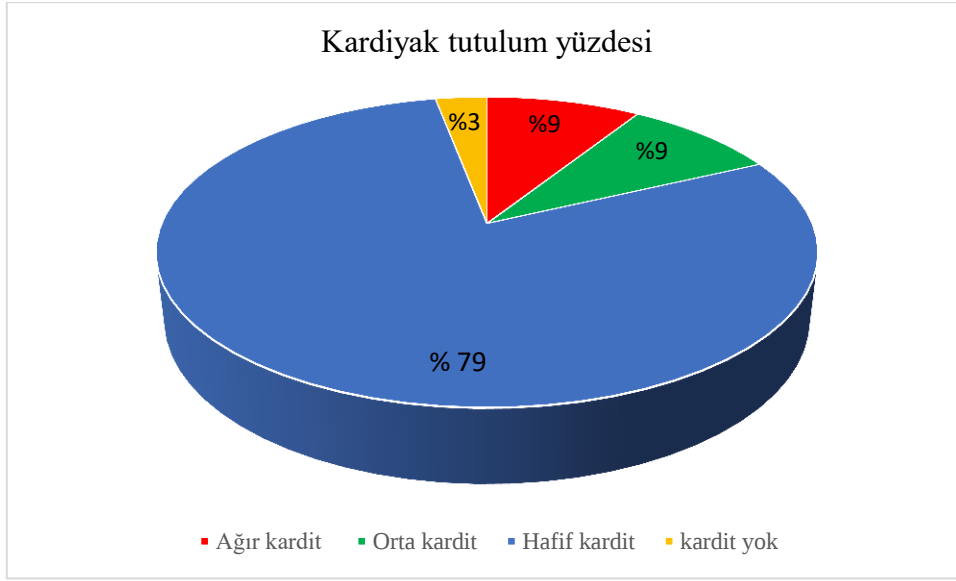
ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu, MY: mitral yetmezlik, AY: Aort yetmezliği, TY: triküspit yetmezliği,

PY: pulmoner yetmezlik, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, RA: sağ atriyum, RV: sağ ventrikül

İstatistik: Crosstab-chisquare, PR mesafesi yaşa ve kalp hızına göre baz alındı.

Transaminaz yüksekliği gelişen hastalar ile transaminaz yüksekliği gelişmeyen hastalar arasında ilk başvuruda artrit, artralji, ateş şikâyeti, kardiyak üfürüm, ÜSYE öyküsü, EKG’ de yaşı ve kalp hızına göre uzamış PR mesafesi, trombositopeni varlığı, ek hastalık, Ekokardiyografik incelemede; MY, AY, LA genişliği, LV genişliği, hastalık sonrası kardiyak ilaç kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tüm hastaların tanı anına kadar geçen şikâyet süreleri 1 gün ile 2 hafta arasında değişmekte idi. Tüm hastaların %20’sine ateş eşlik ediyordu (n=9). Hastaların %27’sinde fizik muayenede üfürüm duyuldu (n=12). Tüm hastaların %86’sında artrit (n=38) mevcut idi. Tüm artritlerin %52’si migratuvar artrit (n=23), %26’sı poliartrit (n=11), %22’si ise monoartrit (n=10) olarak değerlendirildi. Tüm hastaların %13’ü ise artralji şikayetiyle başvurdu. Çekilen EKG’ de hastaların %11’inde PR mesafesi yaşına ve kalp hızına göre uzun olarak saptandı (n=5). Tüm hastaların %20’ sinde ateş şikâyeti mevcut idi. Hastaların tedavi başladıktan sonra eklem şikayetlerinin düzelme süresi 1 ila

3 gün arasında idi. Tüm hastaların %88'inde MY mevcut idi. Tanı anında hastaların %15'inde eser MY (n=7), %65'inde hafif MY (n=29), %6'sında orta MY (n=3), %11'inde ağır MY (n=5) mevcut idi. %11'inde ise MY yoktu (n=5). Tanı anında hastaların %27'sinde eser AY (n=12), %48'sinde hafif AY(n=21) vardı. Tüm hastaların tanı anında %25'inde ise AY yoktu. Hastaların %18'inde sol atrium (LA) normalden geniş olarak saptandı (n=8). Hastaların %11'inde sol ventrikül (LV) normalden geniş olarak saptandı (n=8). Tüm hastalarda tanı anında sağ atrium (RA) ve sağ ventrikül (RV) normal genişlikte idi.

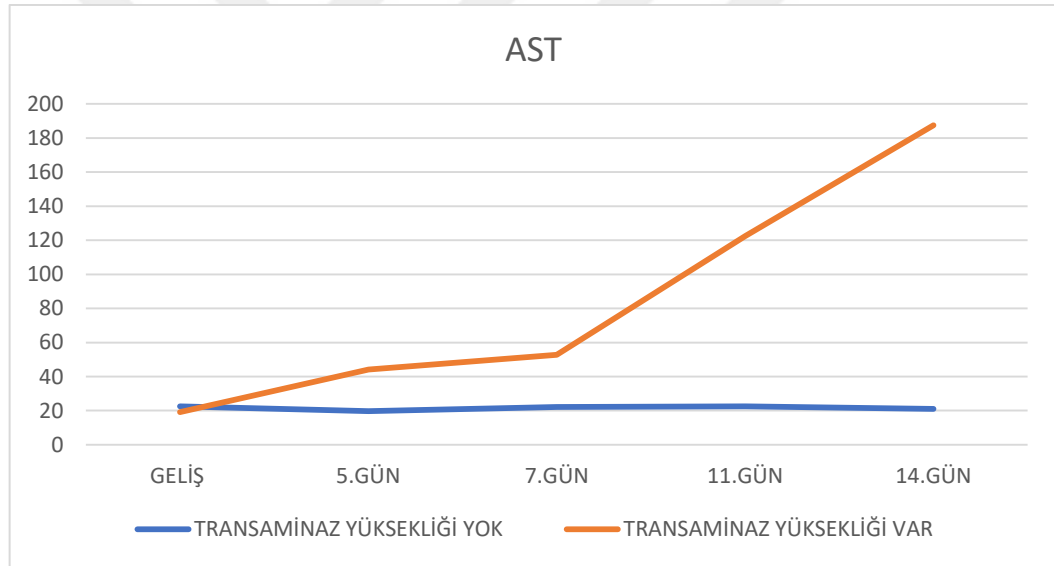


Şekil 2 : Kardiyak tutulum yüzdesi

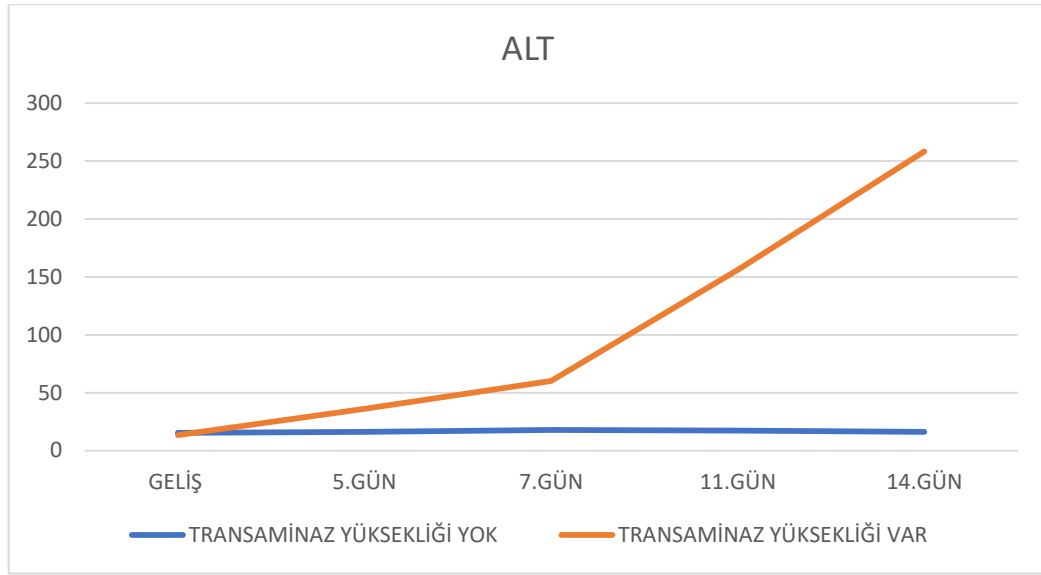
Tüm hastaların tanı anında %9'unda ağır kardit (n=4), %9'unda orta kardit (n=4), %79'unda hafif kardit (n=35) tespit edildi. Bir hastada kardit bulgusu saptanmadı. Hiçbir hastamızda cilt altı nodül ve eritema marginatum görülmedi. En sık görülen majör bulgu %97 ile kardit idi.

Tüm hastaların tanı anında %95' inde CRP pozitif olarak saptandı. Hastaların tedavi başladıktan sonra CRP değerleri ortalama 10 ± 5 günde normale geriledi. Hastalar tedavi başladıktan sonra sedimantasyon değerleri ortalama 11.68 ± 12.13 günde normale geriledi. Tüm hastaların tanı anında %84' ünde sedimantasyon pozitif olarak saptandı. Tüm hastaların %100'ünde ASO pozitif olarak saptandı. Tüm hastaların ilk geliş ortalama ASO değeri $1498,36 \pm 1396,23$ IU/L olarak saptandı. Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastalar arasında ASO değeri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Tüm hastaların %36'sında tanı anında boğaz enfeksiyonu bulgusu

mevcut idi (n=16). Tüm hastaların AST ilk yükselme günü $11,83 \pm 5,14$ olarak belirlendi (şekil 3). AST pik günü ortalama $14,77 \pm 4,63$ olarak saptandı. Asetil salisilik asit kesildikten sonra AST normal değerlere dönme günü ortalama $25,52 \pm 7,24$ olarak saptandı. Tüm hastaların ALT ilk yükselme günü $11,33 \pm 4,30$ olarak belirlendi (şekil 4). ALT pik günü ortalama $15,37 \pm 4,45$ olarak saptandı. Asetil salisilik asit kesildikten sonra ALT normal değerlere dönme günü ortalama $31,40 \pm 9,96$ olarak saptandı. Tüm hastaların 11'inde ek sistemik hastalık mevcut idi. Tüm hastalara asetil salisilik asit verilme günü ortalama $28,31 \pm 29,59$ olarak saptandı. Tüm hastalarda asetil salisilik asit kesilme dozu ortalama $57,15 \pm 37,05$ mg olarak saptandı. Hastaların ortalama hastaneye yatış süresi $13,71 \pm 6,24$ gün olarak saptandı. Hastaların %15'inde kalp yetmezliğine bağlı ilaç kullanımı saptandı (n=7). Hastaların 6'sı furosemid, 6'sı ACE inhibitörü, 5'i spironolakton kullanmaktaydı.



Şekil 3: Asetil salisilik asit başlanan hastaların ortalama AST değerinin günlere göre seyri



Şekil 3: Asetil salisilik asit başlanan hastaların ortalama ALT değerinin günlere göre seyri

Tablo 9: Transaminaz yüksekliği günlere göre kıyaslanması

	Transaminaz yüksekliği yok (15)	Transaminaz yüksekliği var (29)	p
AGE	12,45±3,27	11,96±2,56	,612
AST GELİŞ (u/L)	22,6±11,6	19,17±6,97	,229
AST 5.GÜN (u/L)	19,8±4,57	44,11±110,98	,404
AST 7.GÜN (u/L)	22,14±5,47	52,82±79,77	,161
AST 11.GÜN (u/L)	22,46±8,38	122,52±139,88	,004
AST 14.GÜN (u/L)	21,00±6,67	187,34±266,42	,031
ALT GELİŞ (u/L)	15,33±7,01	13,48±7,77	,444
ALT 5.GÜN (u/L)	16,20±7,51	36,18±96,38	,415
ALT 7.GÜN (u/L)	18,02±7,52	60,17±101,27	,130
ALT 11.GÜN (u/L)	17,46±7,74	155,97±177,80	,000
ALT 14.GÜN (u/L)	16,31±6,73	258,17±291,37	,000

AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz, İstatistik: Independent student T test

Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 0, 5 ve 7. gün AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,229$, $p=0,404$, $p=0,161$). Transaminaz yüksekliği olan hastaların 11. ve 14.gün AST değeri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,031$). Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 0,5 ve 7. gün ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,444$, $p=0,415$, $p=0,130$). Transaminaz

yüksekliği olan hastaların 11.gün ve 14.gün ALT değeri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 10: WBC, CRP; Sedimentasyon günlere göre kıyaslanması

	Transaminaz yüksekliği yok (15)	Transaminaz yüksekliği var (29)	p
WBC 0.Gün (/uL)	12247,33±3557,79	9837,24±2769,05	,017
WBC 5.Gün (/uL)	9021,43±1688,75	8493,21±2318,89	,454
WBC 7.Gün (/uL)	9176,43±1984,75	7913,08±2250,40	,086
WBC 14.Gün (/uL)	8620,00±1694,46	7484,83±2086,78	,093
CRP 0.Gün (mg/dL)	98,20±48,54	60,06±54,44	,028
CRP 5.Gün (mg/dL)	39,53±31,57	32,65±43,82	,606
CRP 7.Gün (mg/dL)	21,05±23,53	18,60±36,69	,823
CRP 14.Gün (mg/dL)	16,90±18,83	9,16±8,97	,179
ESH 0.Gün (mm/saat)	53,87±25,58	50,31±18,80	,602
ESH 5.Gün (mm/saat)	47,00±24,24	39,14±18,92	,255
ESH 7.Gün (mm/saat)	44,43±30,05	34,44±24,80	,263
ESH 14.Gün (mm/saat)	33±28	26,72±19,81	,410

AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz WBC: White blood cell CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, İstatistik: Independent student T test

Transaminaz yüksekliği olan hastaların olmayanlara göre 0. Gün WBC değerini istatistiksel olarak daha düşük tespit ettik ($p=0,017$). Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 5,7 ve 14. Gün WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,454$, $p=0,086$, $p=0,093$). Transaminaz yüksekliği olan hastaların olmayanlara göre 0. Gün CRP değerini istatistiksel olarak daha düşük tespit ettik ($p=0,028$). Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 5,7 ve 14. günlerde CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,606$, $p=0,823$, $p=0,179$). Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 0, 5, 7 ve 14. günlerde sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,602$, $p=0,255$, $p=0,263$, $p=0,410$).

Tablo 11: NLO, PLO, LMO istatistiksel olarak kıyaslanması

	Transaminaz yüksekliği yok (15)	Transaminaz yüksekliği var (29)	p
NLO 0. Gün	4,13±2,592	2,79±1,72	,051
NLO 5. Gün	2,25±0,95	1,48±0,56	,016
NLO 7. Gün	1,68±0,739	1,51±0,712	,541
NLO 14. Gün	1,85±0,630	1,29±0,656	,014
PLO 0. Gün	194,90±70,78	147,91±51,52	,018
PLO 5. Gün	180,62±90,71	124,91±39,95	,052
PLO 7. Gün	153,58±54,41	133,44±38,72	,245
PLO 14. Gün	129,64±27,84	99,42±32,18	,006
LMO 0. Gün	3,13±1,27	3,96±1,99	,163
LMO 5. Gün	4,36±1,41	4,97±1,84	,300
LMO 7. Gün	5,07±2,12	4,71±1,36	,570
LMO 14. Gün	4,71±2,12	5,31±1,90	,365

Kısaltmalar: AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz WBC: White blood cell CRP: C-reaktif protein NLO: Nötrofil lenfosit oranı PLO: Platelet lenfosit oranı LMO: Lenfosit monosit oranı, İstatistik: Independent student T test

Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 7. gün nötrofil lenfosit oranı (NLO) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,541$). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) değerleri 0, 5 ve 14. gün istatistiksel olarak transaminaz yüksekliği olmayanlarda olanlara nazaran anlamlı bir yükseklik tespit ettik (sırasıyla $p=0,05$, $p=0,016$, $p=0,014$). Trombosit lenfosit oranı (PLO) transaminaz yüksekliği olmayanlarda olanlara nazaran 0, 5 ve 14. günlerde istatistiksel olarak yüksek değerler tespit ettik (sırasıyla $p=0,018$, $p=0,05$, $p=0,006$). Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 7. gün trombosit lenfosit oranı (PLO) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,245$). Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların 0, 5, 7 ve 14. gün lenfosit monosit oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,163$, $p=0,300$, $p=0,570$, $p=0,365$).

Tablo 12: Kardit derecesine göre NLO/PLO/LMO değerlendirilmesi

	Hafif (35)	Orta (4)	Ağır (4)	p
NLO 0. Gün	3,25±2,24	3,62±1,72	2,62±1,17	,799
NLO 5. Gün	1,68±0,79	1,56±0,19	2,28±1,04	,328
NLO 7. Gün	1,48±0,64	1,20±0,60	2,08±1,16	,208
NLO 14. Gün	1,37±0,60	2,39±1,38	1,56±0,35	,043
PLO 0. Gün	155,97±53,97	191,35±101,07	199,04±82,52	,269
PLO 5. Gün	132,83±51,93	159,40±72,06	206,16±125,22	,087
PLO 7. Gün	131,67±42,84	134,96±53,72	180,74±51,05	,127
PLO 14. Gün	103,70±33,95	123,34±4,15	142,18±20,55	,068
LMO 0. Gün	3,81±1,85	2,53±1,12	3,83±1,96	,418
LMO 5. Gün	4,94±1,86	4,13±0,83	4,12±0,76	,501
LMO 7. Gün	5,08±1,61	4,33±1,55	4,34±1,16	,539
LMO 14. Gün	5,36±2,06	4,25±0,80	3,70±0,59	,208

Kısaltmalar: NLO: Nötrofil lenfosit oranı PLO: Platelet lenfosit oranı LMO: Lenfosit monosit oranı, İstatistik: One Way ANOVA, Posthoc analiz, Scheffe alfa

Hafif, orta ve ağır karditli hastalar arasında 0, 5 ve 7. gün NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,799, p=0,328, p=0,208). Orta karditli hastalarda hafif ve ağır karditli hastalara göre 14. gün NLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı (p=0,043). Hafif, orta ve ağır karditli hastalar arasında 0, 5, 7 ve 14. gün PLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,269, p=0,087, p=0,127, p=0,068). Hafif, orta ve ağır karditli hastalar arasında 0, 5, 7 ve 14. gün LMO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,418, p=0,501, p=0,539, 0,208).

Tablo 13: Eklem tutulumuna göre ALT/AST yüksekliğinin değerlendirilmesi

	Transaminaz yüksekliği yok (15) n (%)	Transaminaz yüksekliği var (29) n (%)	p
Artrit yok	4 (27)	2 (7)	0.194
Monoartrit	2 (13)	6 (21)	0.259
Poliartrit	4 (27)	6 (21)	
Migratuvar artrit	5 (33)	15 (52)	

İstatistik: Crosstab-chisquare

Transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hastaların arasında artrit bulgusu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,194). Transaminaz yüksekliği

olan ve olmayan hastaların monoartrit, poliartrit, migratuvar artrit yönünden de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,259$).

Tablo 14: MY derecesine göre ALT/AST yüksekliğinin değerlendirilmesi

	Transaminaz yüksekliği yok (15) n (%)	Transaminaz yüksekliği var (29) n (%)	p
MY yok	4 (27)	1 (3)	,039
Hafif MY	7 (47)	17 (59)	
Orta MY	1 (7)	2 (7)	
Ağır MY	3 (20)	2 (7)	
Kısaltmalar: MY: mitral yetmezlik İstatistik: Crosstab-chisquare			

MY: mitral yetmezlik, İstatistik: Crosstab-chisquare

Transaminaz yüksekliği olan hastalarda MY transaminaz yüksekliği olmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla sayıda bulundu ($p=0,039$).

Tablo 15: Hastaların geliş laboratuvar verilerine göre asetil salisilik asit kullanımı sonrası transaminaz yüksekliğini öngörececek kesme noktalarının belirlenmesi

	Cut of value	Sensitivity	Specificity	AUC	P
WBC (/uL)	≤ 13115	0.467	0.862	0.694	0.036
CRP (mg/dL)	≤ 77.25	0.800	0.690	0.707	0.026
Nötrofil (/uL)	≤ 6080	0.867	0.586	0.748	0.007
NLO	≤ 2.6	0.867	0.586	0.692	0.039

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, WBC: White blood cell, Statistics: ROC Curve annlysis

Hastaların geliş laboratuvar verilerine göre asetil salisilik asit kullanımı sonrası transaminaz yüksekliğini öngörececek kesme noktalarını belirlemek için ROC Curve analiz yaptık. Buna göre WBC $\leq 13115/uL$ ise transaminaz yüksekliği gelişmesini %46,7 duyarlılık %86,2 özgüllük ile öngördüğünü gösterdik ($p=0.036$). CRP $<77,25$ mg/dL ise transaminaz yüksekliği gelişmesini %80 duyarlılık %69 özgüllük ile öngördüğünü gösterdik ($p=0,026$). Nötrofil $<6080/uL$ ise duyarlılık %86 özgüllük %58 öngördüğünü gösterdik ($p=0,007$). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) transaminaz yüksekliği gelişmesini %86 duyarlılık %58 özgüllük öngördüğünü gösterdik ($p=0,039$).

Tablo 16: Asetil salisilik asit kullanan hastalarda geliş laboratuvar verilerine göre transaminaz yüksekliği için risk analizi

	OD	%95 C.I.	p
WBC ($\leq 13115/uL$)	5.469	1.265-23.640	0.023
CRP ($\leq 77,25$ mg/dL)	8.889	2.004-39.433	0.004
Nötrofil ($\leq 6080/uL$)	9.208	1.747-48.527	0.009
NLO (≤ 2.6)	9.208	1.747-48.527	0.009

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, WBC: White blood cell. Statistics: Logistic regresion analysis

Asetil salisilik asit kullanan hastaların tedavi öncesi laboratuvar verilerine göre transaminaz yüksekliği gelişmesi için risk analizi yaptığımızda WBC değeri eğer $\leq 13115/uL$ ise transaminaz yüksekliği gelişme riskinin yaklaşık 5,5 kat daha fazla arttığını gösterdik ($p=0.023$). CRP değeri eğer $< 77,25$ mg/dL ise transaminaz gelişme riskinin yaklaşık 9 kat fazla arttığını gösterdik ($p=0,004$). Nötrofil değeri eğer $< 6080/uL$ ise risk yaklaşık 9 kat artırdığını gösterdik ($p=0,009$). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) değeri $< 2,6$ ise riskin yaklaşık 9 kat artırdığını gösterdik ($p=0,009$).

5.TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş (ARA) Streptokokus Pyogenes (Grup A streptokok- GAS) enfeksiyona otoimmün yanıt sonucu oluşan bir hastalıktır (1). Kalbi, eklemleri, santral sinir sistemini, cilt ve cilt altı dokusunu etkileyen inflamatuvar bağ dokusu hastalığıdır (2).

Az gelişmiş ülkelerde antibiyotik mevcudiyetinin kısıtlılığı ve daha sofistike ilaçların olmaması, kötü yaşam koşulları ve sanitasyon sorunları Streptokok enfeksiyonlarına neden olmaktadır (5). Aşırı kalabalık ortamlar, kötü barınma koşulları, yetersiz beslenme veya sağlık hizmetlerine erişim eksikliği gelişmekte olan ülkelerde Romatizmal Kalp Hastalığının (RKH) kalıcılığında önemli bir rol oynamaktadır (5). Düşük sosyoekonomik statü ile ileri yaş Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH) prevalansı arasında yüksek ilişki vardır (16).

Dünyadaki romatizmal kalp hastası (RKH) sayısı 15.600.000 olup her yıl 300.000 yeni vaka görülmekte ve 233.000 kişi ARA veya RKH nedeniyle kaybedilmektedir (4). Bu yüzden dünya genelinde hastalık halen önem arz etmektedir.

ARA'nın insidansı yaş, etnik köken, coğrafi bölge farklılıklarına göre değişmektedir (17). Yeni Zelanda bölgesinde ARA sıklığı %55 artarken, Majori dışı ve Pasifik bölgesinde ARA sıklığının %70 azaldığı bildirilmiştir (17). İngiltere ve Japonya' da ARA sıklığı 0.06/100.000 olarak bildirilmektedir. Danimarka'da 1962 yılında 11/100.000 olan ARA sıklığı 1.8/100.000'e kadar düşmüştür (18).

Malezya'da yapılan bir çalışmada 1981-1990 arası ARA sıklığı 51/100.000, Hindistan'da 1988-1991 arası 51/100.000, Kuveyt'te 1984-1988 arası 23/100.000 ve Katar'da 1984-1988 arası 15.4/100.000 olarak bildirilmiştir (20-23).

Amerika'da 20. yüzyılın başlarında ARA sıklığı 100.000'de 200 olarak bildirilmiştir. 1940'lı yıllarda ise ARA yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50'ye kadar gerilemiş ve sonraki 40 yıl boyunca insidanstaki azalma hızla ve zamanla artmıştır. 1980'li yıllarda ABD'nin bazı bölgelerinde görülme sıklığı yıllık 0.5/100.000'e kadar düşmüş, ARA sıklığındaki bu sert azalma diğer sanayileşmiş Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde de görülmüştür (19).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda ARA sıklığı; Arı M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1965 yılında 36/100.000, 1970 yılında 39/100.000, 1975 yılında 44/100.000, 1990-2000 yılları arasında 2.6/100.000 ve 2001-2012 yılları arasında 2.3/100.000 olarak

tespit edilmiştir (20). Beyazova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1970-1973 arası 56/100.000 1985-1988 arası 36/100.000 olarak tespit edilmiştir (21). Örün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1980-1990 arası 37/100.000 1990-1999 arası 60/100.000 2000-2009 arası 21/100.000 olarak tespit edilmiştir (22). Gürses ve arkadaşlarının 2016 yılında 1103 hasta üzerinden yaptığı çok merkezli bir çalışmada ARA insidansı 8.8/100.000 olarak tespit edilmiştir (23).

Yapılan çalışmalarda ARA geçiren hastalarda kız erkek oranı genellikle eşit oranda saptanmıştır. Beyazova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız erkek oranı 0,95 olarak saptanmıştır (21). Gürses ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız/erkek oranı 1,09 olarak saptanmıştır (23). Kar ve Güllü 'nün yaptığı çalışmada kız erkek oranı 1,5 olarak saptanmıştır (54). Olguntürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız erkek oranının 1 olarak saptanmıştır (55). Çalışmamızda kız erkek oranı 2,08 olarak saptandı.

ARA genellikle 5-15 yaş arası çocuklarda görülür. Fakat nadir de olsa 5 yaş altı ve 15 yaş üstü vakalar da bildirilmiştir (56). Beyazova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 9,3 olarak saptanmıştır (21). Kar ve Güllü 'nün yaptığı çalışmada ARA yaş aralığı $11.87 \pm 2,47$ olarak saptanmıştır (54). Olguntürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması $11,5 \pm 2,9$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yaş ortalamasını $12,13 \pm 2,79$ olarak saptadık. Tüm hastalar 6 ile 17 yaş arasındaydı ve bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda ARA tekrarlama sıklığı %10 olarak tespit edildi. Olguntürk ve arkadaşlarının 2006' da yaptığı bir çalışmada ARA tekrarlama sıklığı %7,3 olarak bildirilmiştir (55). Bostan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekrarlama sıklığı %4,8 olarak saptanmış (57). Ekici ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %16,7'sinde tekrar atak gözlenmiştir (58). Tekrar atak görülmesinin nedeni tedaviye uyumsuzluk olarak düşünüldü.

ARA majör bulguları görülme sıklığı yapılan çalışmalarda farklı sıklıkta görülmektedir. Dünyada yapılan çalışmalara bakarsak, Avustralya'da yapılan bir çalışmada artrit %55, kardit %55, eritema marginatum %0,5 ve cilt altı nodül %0,5 oranında saptanmıştır (59). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise artrit %72, kardit %67, cilt altı nodül %6,2 olarak tespit edilmiştir (60). İtalya'da bir başka çalışmada ise artrit %52, kardit %75, eritema marginatum %5,9, cilt altı nodül %0,7 olarak tespit edilmiştir (61). Türkiye'deki çalışmalara baktığımızda ise, Gürses ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çok merkezli çalışmada kardit %82, poliartrit %52, eritema marginatum %0,4 olarak tespit edilmiş (23). Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

kardit %82,2, artrit %55,4, oranında saptanmış (62), Örün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kardit %64,7, artrit %59,1, eritema marginatum %0,8, cilt altı nodül %0,6 olarak saptanmıştır (22). Pirinçcioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise artrit %91,4, kardit %65 oranında görüldüğü bildirilmiştir (63).

Çalışmamızda artrit %86 oranında, kardit ise %97 oranında tespit edildi. Eritema marginatum ve cilt altı nodül ise hiçbir hastamızda tespit edilmedi.

Minör bulgular değerlendirildiğinde ise, Özer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ateş %69 oranında, artralji %94 oranında, sedimentasyon yüksekliği %95 oranında, CRP yüksekliği %93 oranında, EKG’ de PR uzaması %18 oranında, ASO yüksekliği %83 oranında görüldüğü bildirilmiştir (64). Gürses ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ateş %33, EKG’ de PR uzaması %13, monoartaralji %1,6 oranında, sedimentasyon yüksekliği %80, CRP yüksekliği %77, ASO yüksekliği %90 oranında tespit edilmiştir (23). Olguntürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise artralji %81, ateş %40, EKG’de PR uzaması %26, sedimentasyon yüksekliği %89,5, CRP yüksekliği %72,7 oranında tespit edilmiştir (55).

Çalışmamızda artralji (artrit majör kriter değilken) %13 oranında, sedimentasyon yüksekliği %84 oranında, CRP yüksekliği %95 oranında, EKG’ de PR uzaması %11 oranında, ASO yüksekliği %100 oranında saptandı. Bölgemizde yapılan bir çalışmada ekonomik durumu kötü, yaşadığı mekânlar elverişsiz, sosyal ve kültürel olanaklara erişimde zorluk çeken bu kesimin varlığı görülmektedir (65). ASO yüksekliğinde, tanı anına kadar hastaların hastanemize geç başvurması, bölgemizde kötü barınma koşulları ve hijyen problemlerinin etkili olduğu düşünüldü. Monoartraljinin düşük olmasının sebebinin ise hastaların çoğunlukla migratuvar artrit ve poliartrit gelişip hastaneye başvurmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

ARA’ lı hastalarda kapak tutulumu yönünden birinci sıklıkta mitral kapak tutulumu görülmektedir, bunu aort kapak tutulumu izler (6). Güngör ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; MY %83 oranında, AY %51 oranında, MY ve AY ise %49 oranında saptanmıştır (62). Literatürde MY oranı %25-96, AY oranı %9-35, MY ve AY oranı %25-36 arasında değişmektedir (55,64,76). Çalışmamızda MY oranı %72, AY oranı %47, MY ve AY %38 oranında olarak saptandı. Ayrıca çalışmamızda kalp kapağında kaçak olup patolojik kapak tutulum kriterlerine uymayan eser MY %16, eser AY %27 olarak saptandı.

Asetil salisilik asit dozunun ve kullanım süresinin karaciğer hasarı oluşumunda önemli bir rolü vardır. Literatürde 11-15 günde hepatotoksisite geliştiğini gösteren

çalışmalar vardır (62,77). Çalışmamızda ortalama 14.günde hepatotoksisite gelişmiş olup literatürle uyumlu bulundu.

Karaciğer, birçok ilaç ve değişik ajanların metabolizmasından sorumludur. Asetil salisilik asit intestinal emilimi kolay olan lipofilik yapıya sahiptir. Karaciğerde biyotransformasyon olarak bilinen, sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla olan biyokimyasal olaylar ile safra ve idrardan atılımlarını mümkün kılan hidrofilik yapıyı kazanırlar. Enzim sistemi genetik polimorfizmi, yaş, cinsiyet farklılıkları, enfeksiyonlar, eşlik eden karaciğer hastalıkları ve birlikte kullanılan diğer ilaçlar gibi nedenlerle aynı ilaca, eşit farmakolojik dozda verilmesi rağmen, kişiler arasında farklı reaksiyon verebilir (66). Asetil salisilik asit kullanımına bağlı hepatotoksisite sıklığı farklı çalışmalarda %17 ile %50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (78,79). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %24 ile %42 oranında bildirilmiştir (62,67). Çalışmamızda asetil salisilik asite bağlı hepatotoksisite %65 oranında görülmüş olup, bu yüksek oranın bölgesel olarak genetik yatkınlığa bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Asetil salisilik asit kesildikten sonra karaciğer enzimleri normale dönebilmektedir. Karademir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hepatotoksisitenin 5-20 günde normale döndüğünü bildirilmiştir (67). Çalışmamızda asetil salisilik asit kesildikten sonra ortalama 17 günde (4 ile 36 gün) karaciğer enzimlerinin normale döndüğü görüldü.

Akut romatizmal ateş Streptokokus Pyogenes (Grup A streptokok- GAS) enfeksiyona otoimmün yanıt sonucu oluşan bir hastalıktır. İmmünitede lökositler (nötrofil, bazofil, eozinofil, mast hücreleri, monosit-makrofajlar, dentritik hücreler, fagositler ve lenfosit) görev almaktadır. ARA' da enflamasyona bağlı olarak bu hücrelerin kandaki miktarı değişmektedir. Günümüzde bu hücrelerin kombinasyonuna (nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı gibi) bakılarak farklı çalışmalar yapılmaktadır (68,80). Giray ve Hallioğlu' nun ARA hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada kardiyak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre NLO, PLO, LMO oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (68). Kar ve Güllü 'nün yaptığı çalışmada akut romatizmal kardit hastalarında NLO $4,01 \pm 4,25$, PLO $207,07 \pm 194,14$ olarak tespit edilmiştir. Kardiyak tutulumu olan hastaların kontrol grubuna göre NLO, PLO oranları daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (54). Aryani ve arkadaşlarının ARA hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada kardiyak tutulumu olan hastalarda kardiyak tutulum olmayanlara göre NLO, PLO oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca nötrofil-lenfosit oranı, %81,8 duyarlılık ve

%91,3 özgüllük ile şiddetli karditi öngördüğü bildirilmiş (69). Çalışmamızda transaminaz yüksekliği olan hastaların olmayanlara göre tedavi öncesi WBC, CRP, NLO, PLO değerlerini istatistiksel olarak daha düşük tespit ettik (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.028$, $p=0,05$, $p=0,018$). Asetil salisilik asit vücutta albümine bağlanarak taşınır. Hepatotoksisite daha çok serbest asetil salisilik asit tarafından olduğu düşünülmektedir. WBC, CRP, NLO, PLO gibi enflamasyon belirteçleri düşük olan hastalarda, enflamasyon yükü düşük olduğu için verilen yüksek doz asetil salisilik asidin serbest asetil salisilik asit oranı fazla olduğu düşünülmektedir ve bu yüzden hepatotoksisite gelişme oranı WBC, CRP, NLO, PLO yüksek olanlara göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın bulguları doğrultusunda ARA'nın bölgemiz için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği gözlenmiştir. Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır. Kayıtlarda eksiklikler, medikal takip sisteminde yetersizlikler olabileceği akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Akut romatizmal ateş tanılı hastaların 29'u (%65) kız ve 15'i (%36) erkekti. Kız erkek oranı 2,08 olarak saptandı.

2. Hastaların yaş ortalaması $12,13 \pm 2,79$ idi. Tüm hastalar 6 ile 17 yaş arasındaydı.

3. Hastaların tekrarlama sıklığı %10 olarak saptandı.

4. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık eklem şikayetleri (%94) olduğu görüldü. Tüm artritlerin %52'si migratuvar artrit (n=23), %26'sı poliartrit (n=11), %22'si ise monoartrit (n=10) olarak değerlendirildi.

5. Majör tanı kriterlerinden artrit %86 oranında, kardit ise %97 oranında tespit edildi. Eritema marginatum ve cilt altı nodül ise hiçbir hastamızda tespit edilmedi.

6. Hastalarımızda monoartralji (artrit majör kriter değilken) %13 oranında, sedimantasyon yüksekliği %84 oranında, CRP yüksekliği %95 oranında, EKG' de PR uzaması %11 oranında, ASO yüksekliği %100 oranında saptandı.

7. Hastalarımızda ekokardiyografi bulgularında MY oranı %72, AY oranı %47, MY ve AY oranı %38 olarak saptandı.

8. Hastalara asetil salisilik asit başlandıktan sonra ortalama 14.günde hepatotoksiste geliştiği görüldü. Hastaların 29' unda (%65) hepatotoksiste gelişti. Hastalarda asetil salisilik asit kesildikten sonra ortalama 17 günde (4 ile 36 gün) karaciğer enzimleri normale döndüğü görüldü.

9. Tüm hastalarda asetil salisilik asit kesilme dozu ortalama $57,15 \pm 37,05$ mg olarak saptandı. Hastaların ortalama hastaneye yatış süresi $13,71 \pm 6,24$ gün olarak saptandı.

10. Hastaların %15'i kalp yetmezliğine bağlı ilaç kullanımı saptandı (n=7). Hastaların 6'sı furosemid, 6'sı ACE inhibitörü, 5'i spironolakton kullandığı belirlendi.

11. Transaminaz yüksekliği olan hastaların olmayanlara göre tedavi öncesi WBC, CRP, NLO, PLO değeri istatistiksel olarak daha düşük tespit ettik (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.028$, $p=0,05$, $p=0,018$).

12. Hastaların geliş laboratuvar verilerine göre asetil salisilik asit kullanımı sonrası transaminaz yüksekliğini öngörecektir kesme noktalarını belirlemek için ROC

Curve analiz yaptık. Buna göre WBC $\leq 13115/uL$ ise transaminaz yüksekliği gelişmesini %46,7 duyarlılık %86,2 özgüllük ile öngördüğünü gösterdik ($p=0.036$). CRP $<77,25$ mg/dL ise transaminaz yüksekliği gelişmesini %80 duyarlılık %69 özgüllük ile öngördüğünü gösterdik ($p=0,026$). Nötrofil $<6080/uL$ ise duyarlılık %86 özgüllük %58 öngördüğünü gösterdik($p=0,007$). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) transaminaz yüksekliği gelişmesini %86 duyarlılık %58 özgüllük öngördüğünü gösterdik($p=0,039$). Çalışmamız bu bulgular ışığında inflamatuvar belirteçlerin düşük olduğu hastalarda düşük doz salisilat verilebilmesine kapı açmıştır. Bununlar ilgili daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

13. Çalışmamıza alınan hastalar incelendiğinde hepatotoksisite açısından kalıcı organ hasarı olan veya kaybedilen hastamız olmadığı görüldü. Asetil salisilik asit kesildikten sonra tüm hastalarımızda hepatotoksisite gerilemiştir.

14. Akut romatizmal ateş tedavisinde yüksek doz ve uzun süreli asetil salisilik asit kullanımı nedeniyle asemptomatik hepatotoksisite göz önünde bulundurularak hastalar yakın takip edilmelidir. Özellikle yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmamızın da ARA tanısıyla salisilat başlanan hastaların 14.günde transaminaz yüksekliği yönünden tetkik bakılması hepatotoksiste yönünden erken saptanması yönünden önemli bir ışık tutmuştur. Bununla ilgili daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

Hepatotoksisite gelişen hastalarda alternatif non-steroidal antienflamatuar tedaviler düşünülmelidir. Tedaviye alternatif naproksenin kalıcı böbrek hasarı gibi ağır yan etkileri neticesinde halen çoğu merkezde ilk tercih asetil salisilik asit olduğu unutulmamalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, Sable C, Steer A, Wilson N, Wyber R, Zühlke L. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 14;2:15084. doi: 10.1038/nrdp.2015.84. PMID: 2718.
2. Tani LY. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Allen HD, Driscoll MD, Shaddy RE, Feltes TF, (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins, 2013:1303-30.
3. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov;5(11):685-94. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X. PMID: 16253886.
4. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005 Jul 9-15;366(9480):155-68. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66874-2. PMID: 16005340.
5. Liu M, Lu L, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Rheumatic Heart Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Jul;72(3):861-3. doi: 10.1007/s12013-015-0552-5. PMID: 25638346.
6. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulat*. 2020 Jul 28;142(4):e65]. *Circulation*. 2015;131(20):1806-1818. doi:10.1161/CIR.0000000000000205.
7. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):161-174. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30999-1. Epub 2018 Jun 29. Erratum in: *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):820. PMID: 30025809.
8. Gerber MA. Rheumatic fever. In: Kliegman RE, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007; 1140-1145.

9. Abramson, Steven B., and R. Howard. "Aspirin: Mechanism of action, major toxicities, and use in rheumatic diseases." Available at: (Accessed January 30, 2012) UptoDate, Waltham (MA) (2012).
10. Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD003176. doi: 10.1002/14651858.CD003176.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD0.
11. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. *Am J Med*. 1983 Nov 14;75(5A):85-93. doi: 10.1016/0002-9343(83)90237-1. PMID: 6359871.
12. Prescott LF. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs*. 1986;32 Suppl 4:129-47. doi: 10.2165/00003495-198600324-00010. PMID: 3552580.
13. Chen, H. "51st Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)." *Cardiology* 27.S2 (2017): S1-S148.
14. Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med*. 1981 Feb 23;141(3 Spec No):333-42. doi: 10.1001/archinte.141.3.333. PMID: 7469624.
15. Çağatay, Deniz, et al. "Akut romatizmal ateş: Klinik bir değerlendirme." *Çocuk Dergisi* 10.4 (2010): 183-189.
16. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C, McCarter R, Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. *Circulation*. 2012 Jun 26;125(25):3127-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092312. Epub 2012 May 24. PMID: 22626741.
17. Jaine R, Baker M, Venugopal K. Epidemiology of acute rheumatic fever in New Zealand 1996-2005. *J Paediatr Child Health*. 2008 Oct;44(10):564-71. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01384.x. PMID: 19012628.
18. Report of a WHO Study Group. (2001: Geneva, Switzerland). Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2004; 923(1): 111-122. .

19. Levinson SS, Bearfield JL, Ausbrook DK, Muriel H, Shireman L, Pacelli C, Stanton H, Masterson J. The Chicago rheumatic fever program: a 20 plus year history. *J Chronic Dis.* 1982;35(3):199-206. doi: 10.1016/0021-9681(82)90140-0. PMID: 7061677.
20. Arı M . Evaluation of the epidemiological findings of acute rheumatic fever between 1981 and 2012. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology.* 2017; 2(1): 1-6.
21. Beyazova, U., D. Benli, and M. Beyazova. "Akut romatizmal ateş görülme sikhğı." *Çocuk Sağ Hast Derg* 2 (1987): 76-80.
22. Örün 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 Pediatrics* 2012;171: 361-368.
23. Gürses D, Koçak G, Tutar E, Özbarlas N; Turkish ARF study group. Incidence and clinical characteristics of acute rheumatic fever in Turkey: Results of a nationwide multicentre study. .
24. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease: T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation.* 1985; 72: 1155–1162.
25. Quinn, Anthony, et al. "Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein." *Infection and immunity* 69.6 (2001): 4072-4078.
26. Woldu, B. and G.S. Bloomfield, Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Current cardiology reports*, 2016. 18(10): p. 96.
27. Cunningham, M.W., Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews*, 2000. 13(3): p. 470-511.
28. Cunningham, M.W., Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *International reviews of immunology*, 2014. 33(4): p. 314-329.
29. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119(1): 54-58.

30. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in Indigenous Australian children. *J Pediatr Child Health* 2010; 46: 527-533.
31. Otto CM. Valvular regurgitation= diagnosis quantitation and clinical approach. *Text Book of clinical echocardiography*. Second edition. Saunders Company; 2000, pp. 265-300.
32. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 743-746.
33. Steer, A. and A. Gibofsky, Acute rheumatic fever: Clinical manifestations and diagnosis. Internet] Waltham,(MA, É.-U.): UptoDate, 2015.
34. Reményi B, Wilson N, Steer A, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease: an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9: 297–309.
35. Demirören K, Oran B. Sydenham koresi. *Genel Tıp Derg* 2002; 12: 81- 87.
36. Shulman ST. Rheumatic Fever. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Eds: Kliegman RM, 20th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc, 2016: 1834-40.
37. 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):1799-1801. doi:10.1212/01.WNL.0000161840.62090.0E.
38. Eroğlu AG. Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones ölçütleri. *Türk Pediatri Ars* 2016; 51: 1-7.
39. Zaidi, Anita KM, and Donald A. Goldman. "Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds." *WB Saunders Company* 18 (2007): 1140-1145.
40. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). *Temel Pediatri, Türk Milli Pediatri Derneği* 2010; 759-763.
41. Burke, R.J. and C. Chang, Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmunity reviews*, 2014. 13(4-5): p. 503-507.

42. Aygün G. Akut ateşle gelen hastada laboratuvarın akılcı kullanımı. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi 2008; 61: 31-42.
43. Sethi, Sunil, et al. "5-15 yaş arası normal sağlıklı çocuklarda anti-streptolizin O titreleri." *Hint pediatri* 40.11 (2003): 1068-1071.
44. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2016; 4: 283-296.
45. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood, In: Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA. Saunders, 2005:206-260.
46. Özer S, Halkaoğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 120-124.
47. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ*. 2015;7(351):1-8.
48. Atalay S, Ramoğlu MG. Akut romatizmal ateşte medikal tedavi. Baysal MK, editör. *Çocukluk Çağında Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020: 38-41.
49. Bono-Neri F. Acute Rheumatic Fever: Global Persistence of a Preventable Disease. *J Pediatr Health Care*. 2017 May- Jun;31(3): 275-284. doi: 10.1016/j.pedhc.2016.09.0001.Epub 2016 Oct 21. PMID: 27776916.
50. Genel, Ferah, et al. "Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens." *Brain and Development* 24.2 (2002): 73-76.
51. Meira, Z., et al., Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart*, 2005. 91(8): p. 1019-1022.
52. Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13080. doi: 10. 4414 /smw.2010. 13080.
53. Kleinman. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease volume two. Part33 Drug induced Hepatotoxicity in children. Decker inc Hamilton; 2008BC p 901.

54. Yeter Düzenli Kar and Ufuk Utku Güllü. "Çocuklarda Akut Romatizmal Karditin Şiddetini Öngörmeye Tam Kan Parametrelerinin Rolü." Haseki/Haseki Tıp Bülteni Tıp Bülteni 59.2 (2021).
55. Olguntürk R, Canter B, Tunaoğlu FS. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol.* 2006; 112: 91-98.
56. Ertuğrul T. Akut romatizmal ateş. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Editörler. *Pediatrici.* Cilt 2. 4.baskı. İstanbul; Nobel; 2010: p1187-1192.
57. Bostan MÖ, Çil E. Bursa ilindeki çocuklarda akut romatizmal ateşin değerlendirilmesi. *T Klin Kardiyoloji.* 2001;14(1):276-281.
58. Ekici F, Kale Y, Kocabaş A. Changing face of acute rheumatic fever: our clinical observations. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(5):506-7.
59. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: The importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001; 85: 223-227.
60. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. *J Heart Valve Dis.* '003 Sep;573-6. PMID: 14565708.
61. Grassi, A., et al. "Clinical characteristics and cardiac outcome of acute rheumatic fever in Italy in the last 15 years." *Clin Exp Rheumatol* 27.2 (2009): 366-72.
62. Gungor S, Doksoz O, Fettah A, Nacaroğlu HT, Orun 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: 87-96.
63. Pirinçcioğlu AG, Alyan Ö, Kanğın M. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve Laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumunun araştırılması. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012; 40: 427-435.
64. Ozer, Sema, et al. "Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey." *Turk J Pediatr* 47.2 (2005): 120-4.

65. Ceren, Adem, and Tefvik Erdem. "Kahramanmaraş ili sosyal yardım yönetimi üzerine bir araştırma." Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 32 (2019): 413-451.
66. Eren, Makbule, İnci Nur Saltık-Temizel, and Nurten Koçak. "İlacı bağılı hepatotoksisite." Çocuk sağığı ve hastalıkları dergisi 47 (2004): 222-27.
67. Karademir S, Oguz D, Senocak F, et al. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: Comparison of clinical efficacy and side-effects. Pediatrics International 2003; 45: 676-9.
68. Giray, D., & Hallioğlu, O. (2020). Akut romatizmal ateşte yeni belirteçler var mı: Nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve monosit-lenfosit oranı: Akut Romatizmal Ateşte Yeni İndeksler? Gençlerde Kardiyoloji, 30 (5), 717-721. doi:10.1017/S104.
69. Aryani IGAD, Yantie NPVK, Gunawijaya E, Gustawan IW. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume with severity of carditis in children with rheumatic fever. Cardiol Young.2021 Oct 14:1-5 doi: 10.1017/S1047951121004194. Epub ahead print. PMID: 34645530.
70. Alsaeid, K. and Y. Uziel, Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis, in Textbook of Pediatric Rheumatology. 2016, Elsevier. p. 571-585. e4.
71. Turgut NH, Söylemezoğlu T. Aspirinin hepatotoksik etkisi ve Reye sendromu. Cumhuriyet Tıp Derg 2011;33:125-132.
72. Eltohami EA, Hajar HA, Folger GM Jr. Acute rheumatic fever in an Arabian Gulf country- effect of climate, advantageous socioeconomic conditions, and access to medical care. Angiology. 1997; 48: 481-489.
73. Grover A, Dhawan A, Iyengar SD, Anand IS, Wahi PL, Ganguly NK. Epidemiology of rheumatic fever and rheumatic heart disease in a rural community in northern India. Bull World Health Organ 1993; 71: 59-66.
74. Majeed HA, Doudin K, Lubani M, Shaltout A, Doussary L, Suliman MA. Acute rheumatic fever in Kuwait: the declining incidence. Ann Saudi Med 1993; 13: 56-59.

75. Omar A. Pattern of acute rheumatic fever in a local teaching hospital. *Med J Malaysia* 1995; 50:125-130.
76. Yilmazer, Murat Muhtar, et al. "Predictors of chronic valvular disease in patients with rheumatic carditis." *Pediatric cardiology* 33.2 (2012): 239-244.
77. Yilmaz, Münevver, and Dolunay Gürses. "Akut romatizmalateş tedavisinde aspirine bağlı hepatotoksisitenin değerlendirilmesi." *Pamukkale Tıp Dergisi* 13.2: 268-274.
78. Singh H, Chugh JC, Shembesh AH, Ben-Musa AA, Mehta HC. Hepatotoxicity of high dose salicylate therapy in acute rheumatic fever. *Ann Trop Paediatr* 1992;12:37-40. <https://doi.org/10.1080/02724936.1992.11747544>.
79. Hamdan JA, Manasra K, Ahmed M. Salicylateinduced hepatitis in rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1985;139:453-455. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140070027021>.
80. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.