



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANE ÇOCUK KLİNİĞİ
PRATİĞİNDE AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISINDA
KULLANILAN ESKİ ve YENİ JONES KRİTERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Merve AKTÜRK ABANOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANE ÇOCUK KLİNİĞİ
PRATİĞİNDE AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISINDA
KULLANILAN ESKİ ve YENİ JONES KRİTERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Merve AKTÜRK ABANOZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Çağatay NUHOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Hastanemizde huzurlu ve güvenli çalışma ortamı sağlayan Başhekim Sayın Doç. Dr. Aytekin Kaymakçı'ya;

Asistanlık eğitimim süresince, çok değerli bilgileri ve tecrübeleri ile bizlere rehberlik eden, huzurlu bir asistanlık süreci yaşatan, anlayış ve hoşgörüsü ile bizlere örnek olan, tez danışmanım olarak bana yol gösterici olan ve katkılarını sunan, saygıdeğer hocam Çocuk Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlumuz Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu'na;

Dört yıl boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan, meslek hayatım süresince de öğrettiklerinden faydalanacağım, değerli hocalarım Doç. Dr. Zehra Esra Önal'a ve Doç. Dr. Tamay Gürbüz'e,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. İlke Mungan Akın, Doç. Dr. Taliha Öner'e;

Kliniğimizde beraber çalıştığımız, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan bütün uzmanlarımıza, asistanlık süresince pek çok paylaşımlarımız ve anılarımız olan tüm asistan arkadaşlarıma, hepsiyle tanışmak ve çalışmaktan mutluluk duyduğum çocuk kliniği ve çocuk acil hemşirelerine, sekreterlerine ve diğer personellerine;

Tüm eğitim hayatım ve dört yıllık asistanlık sürecim boyunca, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, kızları olduğum için hep şanslı olduğumu hissettiren babam Salih Aktürk ve annem Hacer Aktürk'e; her ihtiyacım olduğunda yanımda olan kardeşlerim Hatice ve Şeyma Aktürk'e;

Tezimin bütün aşamalarında yanımda olan, hayatıma girdiği andan itibaren varlığına hep şükrettiğim eşim Hüseyin Abanoz'a,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Merve Aktürk Abanoz

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji	5
2.5. Patogenez.....	7
2.6. Patoloji.....	10
2.7. Klinik Bulgular.....	11
2.7.1. Major Bulgular	13
2.7.2. Minör Bulgular	21
2.7.3. Destekleyici Bulgular	22
2.7.4. Tanı	23
2.7.5. Ayırıcı Tanı	24
2.8. Tedavi	26
2.8.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi	26
2.8.2. Antienflamatuvar Tedavi	28
2.8.3. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi	29
2.8.4. Sydenham Kore Tedavisi	30
2.8.5. Endokardit Profilaksisi.....	31
2.8.6. Cerrahi Tedavi.....	31
2.9. Prognoz.....	31
2.10. Korunma	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Hasta Seçimi ve Laboratuvar	34

3.2. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	70
9. EKLER.....	71
9.1. ETİK KURUL ONAY FORMU	71
9.2. TEZ KONUSU ONAY FORMU	73



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHA	: American Heart Association/ Amerikan Kalp Akademisi
ANA	: Antinükleer Antikor
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASO	: Antistreptolizin O
AV	: Atrioventriküler
AY	: Aort Yetmezliği
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit Çökme Hızı
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
GABHS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
GAS	: Grup A Streptokok
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IM	: İntramusküler/ Kas içi
JIA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
MRG	: Manyetik Rezonans Grafisi
MY	: Mitral Yetmezlik
NSAI	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PANDAS	: Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalıklar Sendromu
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PO	: Peroral/ Ağızdan
PSRA	: Poststreptokoksik Reaktif Artrit
RF	: Romatoid Faktör
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
TY	: Triküspit Yetmezliği
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WHO	: World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: 2015 yılında güncellenen Jones kriterleri.....	12
Tablo 2: Akut romatizmal ateşte streptokok enfeksiyonundan koruma tedavileri	26
Tablo 3: ARA’da Fiziksel Kısıtlama	30
Tablo 4: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların tanı aylarının dağılımı	37
Tablo 5: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların geliş şikayetlerinin dağılımı.....	38
Tablo 6: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların genel özelliklerin dağılımı	39
Tablo 7: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların majör, minör ve destekleyici parametrelerin dağılımı	40
Tablo 8: Yaş grupları arasında majör ve minör bulguların değerlendirilmesi	43
Tablo 9: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyete göre majör ve minör bulguların değerlendirilmesi.....	45
Tablo 10: Majör bulgulara ilişkin bilgilerin dağılımı.....	48
Tablo 11: Eski kriterlerle tanı koyma oranı	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyet dağılımı	36
Şekil 2: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların yaş dağılımı	37
Şekil 3: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların başvuru aylarının dağılımı	38
Şekil 4: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların eklem bulguları dağılımı.....	41
Şekil 5: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların kardit dağılımı	41
Şekil 6: Kalp kapak tutulumu dağılımı	42
Şekil 7: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların yaş gruplarına göre major bulguların görülme oranları	44
Şekil 8: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların yaş gruplarına göre minör bulguların görülme oranları	44
Şekil 9: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyete göre major bulguların görülme oranları	46
Şekil 10: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyete göre minör bulguların görülme oranları	46
Şekil 11: Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda major bulguların tek başına ve birlikte görülme oranları	47
Şekil 12: Eski ve yeni kriterlere göre hastaların tanı alma durumu	48
Şekil 13: Sadece yeni kriterlerle tanı alanlarda güncellenen kriterlerin pozitif olma durumu	49
Şekil 14: Hastaların tedaviye devam etme durumu.....	49

ÖZET

Giriş ve Amaç: Güncellenen Jones kriterlerinde akut romatizmal ateş tanısı için düşük riskli ve orta-yüksek riskli topluluklarda farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Türkiye, akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı açısından yapılan bölgesel taramaların sonucu ile orta-yüksek riskli topluluklara uymaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde Ocak 2015-Eylül 2019 tarihleri arasında akut romatizmal ateş tanısı almış hastalar bir önceki ölçütlerle tekrar değerlendirilerek yeni kriterlerle ne oranda fazla hastaya tanı konulduğu araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune SUAM Çocuk Kliniği'nde Ocak 2015–Eylül 2019 tarihleri arasında yeni ölçütler ile akut romatizmal ateş tanısı almış çocuk hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza belirtilen tarihler arasında başvuran ve akut romatizmal ateş tanısı alan 28'i (%46,7) erkek, 32'si (%53,3) kız toplam 60 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 5,6 ile 16,8 yaş arasında (ort. 10,63±2,63 yıl) değişmekte olup %68,3 ile en fazla hasta 9-15 yaş arası gruptaydı. Olguların başvuru mevsimi %38,3 ile en sık ilkbahar olarak bulundu. Akut romatizmal ateş hastalarının başvuru şikayetleri incelendiğinde; en sık başvuru şikayetinin %73,3 ile izole eklem ağrısı ve/veya şişliği olduğu görüldü. Hastalarımızda major kriterlerden artrit %90, kardit %65, kore %6,6 oranında bulundu. Artritli olgularımızda; poliartrit %48,1, monoartrit %25,9, poliartralji %25,9 oranında görüldü. Kardit saptanan hastalarımızın %33,3'ünde subklinik kardit, %66,7'sinde klinik kardit mevcut idi. Hastalarımızda subkutan nodül ve eritema marginatum saptanmadı. Minör kriterlerden monoartralji %3,3, ateş %46,7, CRP yüksekliği (≥ 3) %80, sedimentasyon yüksekliği (≥ 30) %83,3 hastada bulundu. Olgularda major bulgular arasında en sık artrit ve kardit birlikteliği (%56,7) saptandı. Yenilenen ölçütler yönünden değerlendirildiğinde hastaların %11,7'sinde monoartrit, %5'inde poliartrit, %10'unda poliartralji tek başına major bulgu olarak kullanıldı. %3,3 hastaya monoartrit + subklinik kardit, %11,7 hastaya poliartrit + subklinik kardit ve %5 hastaya poliartralji + subklinik kardit major bulguları ile tanı kondu. Toplam 22 (%36,7) olguya yenilenen ölçütler sayesinde tanı konulabildi.

Sonuç: Güncellenen Jones kriterleri önemli sayıda hastaya (%36,7) ARA tanısı koymada faydalı olmuştur. Çalışmamızdaki hastalarda yeni ölçütlerin tanı duyarlılığını artırdığını tespit ettik. Fakat orta-yüksek riskli toplumlarda eski kriterlerin yetersizliğini ve tanı güncellemesinin yararını daha doğru ortaya koymak için prospektif ve daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut Romatizmal Ateş, Jones Kriterleri, 2015 gncellemesi



ABSTRACT

Objective: With updated Jones criteria, different diagnostic criteria were established for low risk and moderate-high risk populations in diagnosis of acute rheumatic fever. Turkey was found to have a moderate-high risk population as a result of regional screenings performed in terms of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. In this study, patients that had Acute Rheumatic Fever diagnosis between January 2015 and September 2019 are re-evaluated with old criteria to find how much more patients got diagnosis with new criteria.

Materials and Methods: The medical records of pediatric patients who were diagnosed as having acute rheumatic fever between January 2015 and September 2019 using the updated criteria, were examined retrospectively.

Results: A total of 60 patients (28 males (46.7%), 32 females (53.3%)), who were diagnosed acute rheumatic fever in the study period mentioned above, were included in our study. Ages of the patients included in the study ranged from 5.6 to 16.8 having average value of 10.63 ± 2.63 . Most patients were observed in 9-15 age group. Most diagnosis (38.3%) were made in spring season. When patient complaints are examined, most observed complaint is found to be isolated joint pain and/or swelling with a rate of 73.3%. In our patients, among the major criteria, arthritis was found in 90%, carditis in 65%, and chorea in 6.6%. In our cases with arthritis; polyarthritis rate was 48.1%, monoarthritis was 25.9%, polyarthralgia was 25.9%. Subclinical carditis was present in 33.3% and clinical carditis was present in 66.7% of our patients with carditis. No subcutaneous nodule and erythema marginatum were detected in our patients. Among the minor criteria, monoarthralgia was found in 3.3%, fever in 46.7%, high CRP in 80%, high sedimentation (≥ 30) in 83.3% of our patients. Among the major findings, the most common association was arthritis and carditis. Arthritis and carditis coexisted in 56.7% of the patients. In terms of updated criteria, monoarthritis was used in 11.7%, polyarthritis in 5%, and polyarthralgia in 10% of the patients as major findings. The diagnosis was made by monoarthritis + subclinical carditis in 3.3%, polyarthritis + subclinical carditis in 11.7% and polyarthralgia + subclinical carditis in 5% of the patients. A total of 22 (36.7%) patients were diagnosed with the updated criteria.

Conclusion: The updated Jones criteria was useful in diagnosing ARA in a significant (36.7%) number of patients. We found that the new criteria increased the diagnostic sensitivity of the patients in our study. However, prospective and larger series of studies are needed to more accurately demonstrate the inadequacy of old criteria and the benefit of diagnostic update in medium-high risk populations.

Keywords: Acute Rheumatic Fever, Jones Criteria, 2015 Update



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) dünyanın birçok bölgesinde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve genç erişkinlerdeki edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta ve her yıl 500.000 kadar yeni ARA olgusu görülmektedir. Ayrıca 300.000 yeni romatizmal kalp hastası oluşmakta ve yılda 233.000 kişi ARA ya da Romatizmal Kalp Hastalığı nedeni ile hayatını kaybetmektedir (2,3). Ölümler daha çok düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir (4).

Akut romatizmal ateş, grup A streptokok (GAS)'lara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonuna ikincil, geç otoimmün yanıt olarak gelişir (5). ARA, bütün bağ dokusu sistemini tutabilen fakat belirtilerini daha çok eklemler, kalp, deri ve sinir sisteminde gösteren inflamatuvar bir kollajen doku hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığının giderek azalmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (6,7).

Akut romatizmal ateşin tanısı, 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellenmiş olup, son olarak Amerikan Kalp Akademisi (AHA) tarafından 2015 yılında belirlenen modifiye Jones kriterleri ile konulmaktadır. Akut romatizmal ateş hastalığının dünyada görülme sıklığının homojen bir seyir göstermemesi ve buna göre riskin değişmesi sebebiyle, tüm topluluklar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağına karar verilmiştir. Hastalığın ender görüldüğü bölgelerde gereksiz tanıyı engellemek ve hastalığın sık görüldüğü bölgelerde tanı atlanmasının önüne geçmek için toplumları, düşük riskli ve orta-yüksek riskli diye iki popülasyona ayıran tanı kriterleri modifiye edilmiştir (8).

Gelişmiş ülkelerde yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığa erken dönemde tanı konması, penisilin tedavisinin ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması, hastaların takibinin iyi olması, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanılabilmesi hastalığın görülme sıklığında son 20 yılda düşüşe sebep olmuştur (9).

Yeni düzenlenen kriterlere göre  lkemiz, ARA insidansı bakımından orta-yüksek riskli toplumlar arasında bulunmaktadır. Modifiye Jones kriterlerine göre Türkiye gibi orta-yüksek riskli topluluklarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit ve poliartralji majör bulgu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca klinik olarak saptanan karditin yanısıra ekokardiyografi ile saptanan subklinik kardit majör bulgu olarak kabul edilmiştir. 38 C ve üzerinde ateş eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 30 mm/sa ve üzerinde olması minör bulgu olarak kullanılmaktadır. (8)

Çalışmamızda 2015 revizyonu sonrası eski kriterlerle karşılaştırıldığında ne oranda daha fazla akut romatizmal ateş tanısı koyuyoruz sorusuna cevap bulmak ve 2015 yılı sonrası ARA tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranarak eski ölçütlerle devam edilseydi akut romatizmal ateş olgularına ne oranda hatalı tanı konacağını kendi klinik  l  ğimizde değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut romatizmal ateş, A grubu β -hemolitik streptokokların (GABHS) sebep olduğu tonsillofarenjit sonrasında gelişebilen; non-süpüratif, inflamatuvar bir hastalıktır. Eklem, kalp, beyin, damar ve bağ dokusunu tutarak inflamasyona neden olur (10). Bu inflamasyon sonucu, bağ dokunun kollajen liflerinde harabiyet ve kapak fibrozisi yaparak kalp hastalığına yol açabilir

Hastalık ‘Rheumatism’, ‘rheuma’, ‘Bouillaud’s Disease’, ‘Poliarthritis Subacuta Rheumatism’, ‘Poliarthritis Acuta’, ‘Poliarthritis Rheumatica Acuta’, ‘Rheumatismus Infectiosus’, ‘Rheumatismus Cerus’, ‘Morbus Rheumaticus Specificus’ gibi birçok farklı isimle anılmıştır (11).

Kliniği 1500’lü yıllardan itibaren bilinmektedir ve kalp ile ilişkisi “ARA eklemleri yalar, kalbi ısıtır” şeklinde ifade edilmiştir (12).

2.2. Tarihçe

Hastalığın tarihçesi milattan önce 5. Yüzyıla dayanmaktadır. Hipokrat Hastalıklar hakkında dört kitap adlı eserinde halsizliğin yanında bütün eklemlerin tutulduğu, ağrıların bazen hafif bazen şiddetli olduğu ve bir eklemden diğerine geçebildiği bir artriti tanımlayan hastalık tariflemiştir (13). Artriti ilk kez Guillaume de Baillou (1538-1616) tanımlamıştır. Thomas Sydenham (1624-1689) koreyi ilk kez tanımlamış; fakat hastalığın diğer klinik bulguları ile ilişki kuramamıştır (14).

William Charles Wells 1812 yılında kardit ve artrit arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve subkutan nodüllerden bahsetmiştir. Laseque 1884 yılında; hastalığı “ARA eklemleri yalar, kalbi ısıtır” şeklinde ifade etmiştir. ARA bulgularını ilk kez 1889 yılında “endokardit ve/veya perikardit, plörezi, eksudatif eritema, tonsillit kore ve subkutan nodüller” olarak Cheadle tanımlamıştır. Bu klinik bulgular “Cheadle’s Cycle” olarak isimlendirilmiştir (14).

1904 yılında Ludwig Aschoff miyokarddaki spesifik patolojik bulguları tanımlamış ve bu romatizmal nodüllere kendi adını vermiştir (15).

1930’lu yıllarda ARA gelişiminde GABHS bazı suşlarının etkili olduğu bulunmuştur. Genel toplumda streptokok farenjiti şüphesi olan kişilere penisilin

tedavisi uygulanmaya başlanmış ve bu sayede gelişmiş ülkelerde ARA sıklığının giderek azalmaya başladığı görülmüştür (16).

1944 yılında Thomas Duckett Jones Akut Romatizmal Ateş için major ve minör ölçütler önermiş ve Jones Kriterleri ilk kez tanımlanmıştır (14). İlk belirlendiği şekli ile major kriterler şunlardır: 1. Aktif kardit varlığı (Elektrokardiyografi (EKG)'de ve/veya telekardiyografide kardiyomegali varlığı, üfürüm tespit edilen) 2. Artralji 3. Kore 4. Subkutan nodüller 5. Rekürren romatizmal ateş. Minör kriterler ise: 1. Ateş 2. Karın ağrısı 3. Göğüs ağrısı 4. Döküntü 5. Burun kanaması 6. Akciğer bulguları 7. Laboratuvar bulguları (yüksek sedimantasyon hızı, lökositoz, mikrositer anemi) (17). Kriterler, Amerikan Kalp Akademisi (AHA) tarafından 1956 yılında düzenlenmiş, 1965 ve 1992 yılında AHA, 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellenmiş olup, son olarak 2015 yılında AHA tarafından revize edilmiştir. Son güncellemede düşük riskli ve orta-yüksek riskli topluluklara göre majör ve minör kriterler yeniden tanımlanmıştır (8)

2.3. Epidemiyoloji

Nüfus verilerine göre 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 (1). Akut romatizmal ateş sıklığı, ülkelere ve bölgelere göre farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde okul çağı çocuklarında semptomatik GABHS tonsillofarenjitisi görülme oranı yıllık %15 iken az gelişmiş ülkelerde bu oranın 5-10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (18). Hastalık en sık 5-15 yaş arası çocuklarda görülmekte olup 8-9 yaşlar en sık görüldüğü gruptur. Geç adölesan ve 5 yaş altı çocuklarda daha nadir görülür. Hastalıkta cinsiyet farklılığı dikkat çekmemekle birlikte streptokok faranjitinin daha sık görüldüğü ilkbahar aylarında hastalık daha sık görülmektedir (18,19).

ARA görülme sıklığının dünyada ortalama 19/100.000 olduğu kabul edilmektedir (3). Bu oran Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 0.5-3.1/100.000 olarak bildirilmiştir (20). Gelişmekte olan ülkelerde ise doğru veriler elde edilemediği için ARA insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde bu hastalığın prevalansı hala yüksektir ve neden olduğu kalp kapak hastalıklarından ölüm sıklığı gelişmiş ülkelerdekilerden çok daha fazladır. Afrika

lkeleri, Brezilya ve Orta Güney Asya gibi gelişmekte olan bölgeler ARA'nın en sık görüldüğü yerlerdir. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış topluluklarında da ARA daha sık görülmektedir (21).

Hastalığın görülme sıklığının 20. yüzyıldan itibaren Avrupa, Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerde önemli ölçüde azalmıştır. Bu azalma, tıbbi bakım hizmetlerinin iyileşmesi, streptokokal tonsillofarenjit tedavisinde benzatin penisilinin yaygın kullanımı, hane nüfusunun azalması ve diğer sosyoekonomik gelişmelerle ilişkilendirilmiştir (22). Sanayileşmiş toplumlarda ARA görülme sıklığında son 40 yılda görülen düşüşe; hijyende artış ve antibiyotiklerin yaygın kullanımı da neden olarak gösterilmektedir (23,24). GABHS farenjitinin tedavisinde antibiyotik kullanımının; ilk atakları ve özellikle hastalığın tekrarlayan ataklarını önlemede etkili olduğu grlmştir. GABHS'nin romatojenik tiplerinden çok romatojenik olmayan tiplerinin (zellikle M3 ve M18) daha sık görülmesi de insidanstaki azalmaya neden olarak gösterilmektedir (8).

Ülkemizde hastalıkla ilgili net bir istatistiksel bilgi bulunmasa da Ortadoğu ve Akdeniz lkeleri ile benzer sıklıkta görüldüğü dşnlmektedir (25-100/100.000) (21). Ülkemizde ARA insidansı ile ilgili yerel çalışmalar yapılmıştır. Saraçlar ve ark. 1972 ile 1976 yılları arasında Ankara'da yaptıkları çalışmada ARA insidansının 20/100.000 olduğu bildirilmiştir (25). Beyazova ve ark. 1970 ile 1973 yılları arasında aynı bölgede yaptıkları çalışmada ise insidans 56,5/100.000 olarak bulunmuş ve 15 yıl sonra aynı ekip bu bölgede bu oranın 36,7/100.000'e dştğğ göstermiştir (26) . Ülkemizde ARA'nın gerçek insidansını belirlemek için çok merkezli ve ayrıntılı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.4. Etiyoloji

Akut romatizmal ateş etiyolojisinde, A grubu β -hemolitik streptokokların etken olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben geliştiği gösterilmiştir. ARA hastaların %66 kadarında, birkaç hafta öncesinde geirilmış üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur ve hastalarda yakın zamanda geirilmış GABHS enfeksiyonu serolojik olarak tespit edilebilir (27). Hastaların az bir kısmında tedavi edilmemiş GABHS farenjiti akut romatizmal ateşi tetikleyebilir. Grup C ve G streptokoklar da farenjite neden olurlar, ancak sadece A grubu β -hemolitik

streptokokların sebep olduğu boğaz enfeksiyonlarını takiben gelişen immün cevap ARA'ya yol açmaktadır (28).

Grup A streptokoklar hücre duvarlarındaki M proteinine göre belirlenen 150'den fazla tipi tespit edilmiştir. M proteinin serotiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarına neden olan suşlar (M tipleri 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları cilt enfeksiyonlarına neden olan suşlar (M tipleri 49, 55, 57, 60, 63), bazıları akut post streptokoksik glomerüronefrite yol açtıklarından nefritojenik suşlar (M tipleri 12, 49), bazıları da romatojenik suşlar (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır (2,29).

GAS'ın ARA gelişmesine neden olan suşları romatojenik suşlardır ve bunlardan en sık M5 izole edilmiştir (30). M antijenliği fazla olduğu için streptokoklara karşı aşı geliştirilememiştir (31).

Serum opasite faktörü, M tiplendirilmesi ile tespit edilemeyen suşların sınıflandırılmasında faydalı olan bir lipoproteinazdır. Serum opasite faktörü negatif olan sınıf I streptokoklar tonsillofarenjit yaparak ARA'ya neden olurken, serum opasite faktörü pozitif sınıf II streptokoklar fibronektine bağlanarak cilt enfeksiyonu ve böbreklerde akut glomerulonefrit tablosuna yol açmaktadır. Bakteri tiplendirmeleri genomdaki emm sekansının çalışılması ile yapılabilir (32).

Streptokoklar; inflamasyon oluşturarak ekzotoksin üreterek ve immünolojik mekanizma olmak üzere üç mekanizma ile hastalık yapabilirler.

İnflamasyondan sorumlu enzimler; streptokinaz (fibrinolizin), DNAse (streptodornaz) ve hyaluronidazdır. Streptokinaz plazminojeni plazmine çevirir ve fibrinolitik özellik gösterir. İmmünojenik bir enzimdir ancak anti-streptokinazın günümüzde tanısallık amaçlı kullanımı yaygın değildir. DNAase eksuda veya nekrotik dokudaki DNA'yı depolimerize eder, anti-DNAase tanı amaçlı kullanılabilir. Hyaluronidaz, bağ dokunun önemli bileşenlerinden hyaluronik asidi parçalayarak, S. pyogenes' in neden olduğu selülit gibi cilt enfeksiyonlarının hızla yayılmasına neden olur (33). Grup A streptokokların immünolojik yoldan hastalığa yol açması çapraz reaksiyon teorisi ile açıklanmaktadır. M proteini ile memelilerdeki tropomiyozin arasında ve streptokokların lipoprotein yapısındaki sitoplazmik membran ile vücuttaki glomerüller bazal membran ve sarkolemma arasında moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (34). Benzer şekilde mikroorganizmanın hücre

duvarı yapısında yer alan peptidoglikanın da artrit gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca ARA tanılı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, kalp kapağındaki fibroblastlara, bazal ganglionda yer alan nöronlara, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar saptanmıştır (35). Streptokokların ürettiği ekzotoksinler; eritrojenik toksin, pirojenik ekzotoksin A ve eksotoksin B'dir (36). Eritrojenik toksin, *Staphylococcus aureus*'un toksik şok sendrom toksinine benzerdir, süperantijen gibi hareket eder ve kızılın döküntüsünden sorumlu toksindir. Pirojenik ekzotoksin A, stafilokokal toksik şok sendromuna benzer bir tablo oluşturan süperantijen olup, sitokin salınımını indüklemektedir. Ekzotoksin B, nekrotizan fasiitis etkeni *S. pyogenes* suşları tarafından salgılanan, hızlı hücre yıkımına sebep olan bir sistein proteaz öncülüdür (37).

Grup A streptokoklar tarafından iki tip hemolizin oluşturulmaktadır. Bunlar; streptolizin O ve streptolizin S'dir. Sadece streptolizin O antijenik özellik taşımakta olup, oksidasyon ile inaktive olan bir hemolizindir. Streptolizin O sitolitik olup, eritrosit, ökaryotik hücreler ve lökositlerin lizisine yol açmaktadır. Toksine karşı vücutta antistreptolizin O antikor (ASO) gelişmektedir. ASO testi, GAS antikor testleri arasında en iyi standardize edilmiş, en sık kullanılan testtir. ASO'nun konakta koruyucu rolü bulunmamaktadır. Streptolizin S ise oksijenle inaktive olmaz ve polimorfonükleer lökositler ve subselüler organellerin zarar görmesine neden olurken antijenik özelliği yoktur (37).

2.5. Patogenez

A grubu beta-hemolitik streptokokların insanlarda hangi mekanizma ile ARA lezyonları meydana getirdiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle ARA'nın patogenezinin açıklanmaya çalışıldığı bazı teoriler vardır. Streptokokların hücre dışı ürünü olan streptolizin O'nun hayvanlarda kardiyotoksik olduğu gösterilmesine rağmen, insanlarda miyokard ve kalp kapakları üzerinde toksik etkisi olduğu kanıtlanmamıştır. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) patogenezini hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüş ancak yalnızca iki tanesi üzerinde durulmuştur. Bunlar sitotoksik ve immünolojik teoridir (8). Sitotoksik teoride ARA ve RKH patogenezinde bir GABHS toksininin rol oynayabileceği düşünülmüştür. GABHS doğrudan sitotoksik etkisi olan ve streptolizin O gibi kardiyak hücrelerine

sitotoksik etkisi olan birtakım enzimler üretir. Fakat sitotoksikite hipotezindeki temel problemlerden biri, GABHS neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu ve ARA başlangıcı arasındaki latent periyodun bu hipotezle açıklanamamasıdır (38). Anormal immün cevap teorisi son yıllarda üzerinde durulan en popüler teoridir. Birçok çalışmada M proteini ve protoplast membran antijeni ile insan miyokard sarkolemma zarı, grup A karbonhidrat ile valvüler glikoprotein, protoplast zarı ile nukleus kaudatus ve subtalamik çekirdekler, kapsül hyaluronatı ile eklem kıkırdağı arasında immünolojik olarak çapraz reaksiyon veren antijenik benzerlik tespit edilmiştir (7).

Patogeneizde etkili faktörler; etken organizmanın virülansı, enfeksiyonun yeri ve konakçının genetik yatkınlığıdır. Grup A streptokokun moleküler biyolojisi ve bu mikroorganizma ile konakçı arasındaki otoimmün yanıtla olan bağlantısı iyi bilinse de hastalığın oluşma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (39).

Romatojen suşlarla enfekte olmak hastalık gelişimi için yeterli değildir. Romatojenik suşlarla oluşan ARA'nın; epidemilerden sonra %3 oranda görüldüğü tespit edilmiştir (40). Bu da ARA gelişmesi için konakçıya ait faktörlerin önemli yer tuttuğunu gösterir. ARA'da genetik yatkınlık ile ilgili çalışmalarda kalıtımın kısmen otozomal dominant kısmen de otozomal resesif olduğu varsayılmaktadır. İnsan lenfositleri incelendiğinde özgün B hücre alloantijen varlığı gösterilebilmiştir. Akut romatizmal ateşli hastaların kontrol grubu ile kıyaslandığında; %99'unda, kontrol grubunun ise sadece %14'ünde özgün monoklonal antikorlar tespit edilmiştir (41). Bu özgün monoklonal antikorlar ve özgün lenfosit yüzey antijenleri duyarlı konakçıyı gösteren bir belirteç olarak kabul görmektedir (özellikle kalp tutulumu olanlarda %75-90 oranında saptanmıştır). Yapılan bir çalışmada ARA'lı hastaların B hücrelerinde D8/17 antikoru yüksek düzeyde tespit edilmiştir (42). Aynı zamanda D8/17 antikorunun B hücrelerin yüzeyindeki non-HLA (Human Leucocyte Antigen) proteinlere bağlanarak kardiyak, iskelet ve düz kaslar ile çapraz reaksiyona girdiğine dair görüşler de vardır (43). Günümüzde ARA ile HLA antijenleri arasında bir ilişki olduğu ve bunun daha çok HLA-DR lokusunda yer aldığı bilinmektedir. Bunlar içerisinde ise en sık HLA-DR4, daha az sıklıkla HLA-DR2, DR3, Drw53, DR17 ve DW10 arasında ilişki olduğu bulunmuştur (44). Yapılan hayvan deneylerinde, HLA antijenine karşı verilen immün cevabın genetik kontrol altında olduğu ve bu immün yanıtın modülasyonunda HLA molekülünün önemli rol oynadığı savunulmuştur

(45,46). Streptokok antijenleri ile HLA antijenleri arasında oluşan çapraz reaksiyonun bu hastalıktaki genetik duyarlanmayı desteklediği düşünülmektedir. Türk toplumunda yapılan çalışmalarda HLA 10 ve HLA-B23 antijenlerinin ARA'lı olgularda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (47). Ayrıca Hallıoğlu ve arkadaşları Türk çocuklarına yaptığı çalışmada HLA DQA1*03 allelinin koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (48). Yine aynı çalışmada DRB1*04 ve DQA1*03 allellerinin birlikte bulunmasının, tek başına DQA1*03 allel varlığından daha yüksek düzeyde koruyuculuğa sahip olabildiği de iddia edilmiştir (49). Kudat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Türk çocuklarında DRB1*13, DRB5* ve DRB3* allellerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koruyucu olduğunu bildirmişlerdir (42).

Patogeneizde hücrel immüitenin de rol oynadığı konusunda çalışmalar da vardır. Bir araştırmada CD8 hücrelerinde görece azalma, CD4 ve B hücrelerinde mutlak artışa bağlı humoral immün cevabın arttığı gösterilmiştir. Ancak T lenfositlerindeki bu değişikliklerin hastalığın başlangıç döneminde olduğu, daha sonra bu bulguların kaybolduğu da bildirilmiştir. Bazı insanların, ailelerin ve bazı topluluklarının ARA'ya daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (50). ARA'lı hastaların %70-90'ında B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan bir alloantijenin romatizması olmayan kontrol grubunda %30'un altında bulunmuştur (51,52).

ARA'lı hastaların serumlarında artmış sitokin, nitrit ve adrenomedullin düzeyleri görülmüştür (53,54). Kalp dokusunda kompleman birikimi, lenfosit birikimi ve adezyon moleküllerinin fazla üretimi görülmüştür (55). Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının hazırlayıcı etkisi öne sürülmektedir (56).

Virüslerin de patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Li ve arkadaşları opere edilen hastaların miyokard dokularında PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile Herpes simplex virüs DNA'sını elde etmişlerdir. Ancak bunun önemi bilinmemektedir (57).

Akut romatizmal ateş seyri sırasında iki tip inflamasyon görülür. Birincisi akut dönemde görülen eksudatif inflamasyon, ikincisi ise kronik dönemde miyokard dokusunda görülen proliferatif lezyonlardır. Aschoff nodülleri kronik inflamasyonun en önemli bulgusudur ve ARA için tanı koydurucudur. Bu nodüller akut hastalık tablosu düzeldikten sonra da yıllarca miyokard dokusu içinde varlığını sürdürür (7,58).

2.6. Patoloji

Akut romatizmal ateşte bağ dokusu veya kollajen dokuya karşı inflamatuvar bir reaksiyon vardır. Hastalık birçok sistemi etkilese de klinik belirtileri öncelikli olarak eklem, kalp ve beyin dokusunda görülür (59).

Hastalığın seyri sırasında, bağ dokusunda ve özellikle küçük kan damarlarının çevresinde iki temel lezyon oluşur. Erken dönemde eksüdatif, dejeneratif ve inflamatuvar lezyonlar gelişir. T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ile bağ dokusunda parçalanma ve ödem söz konusudur. Akut romatizmal ateşin geçici bulgularına yol açan erken dönem lezyonları antienflamatuvar tedaviye oldukça iyi cevap verir ve iyileşme döneminde tamamen kaybolur. Bu erken eksüdatif-dejeneratif faz 2-3 hafta kadar sürer (60). Son çalışmalarda inflamatuvar cevaba bağlı olarak oluşan infiltrasyonlarda CD4+ lenfositlerinin baskın hücre fenotipi olduğu görülmüştür (7).

Hastalarda bağ dokusunda lenfositler, fibrinoid değişiklikler, histiyositler ve plazma hücrelerini içeren ağrısız nodüller bir lezyon olan patognomonik ‘Aschoff cisimciği’ görülmektedir. Akut romatizmal ateş kalpte en çok endokard ve miyokard dokusunu tutar. Endokard ve miyokard dışında, miyokarddaki inflamasyon sonucu ya da serozitin etkisiyle perikard tutulumu da görülebilir. Kapak tutulumu sonrasında değişik derecelerde kalp yetersizliği görülür. Kapak darlıkları daha çok kronik süreçte görülür. En sık mitral ve aort kapakları tutulurken, daha az triküspit kapak, çok nadir olarak da pulmoner kapak etkilenir (6).

Eklemlerde meydana gelen patolojik değişiklikler; eklem kapsülünün fokal nekrozu, eklem zarlarındaki ödemin eksüdasyonu, periartiküler dokudaki ödem, inflamasyon ve eklem effüzyonu görülebilir. Eklemlerde görülen değişiklikler kalıcı hasar bırakmaz (38).

Hastalığın akut döneminde görülen cilt altı nodülleri ile Aschoff nodülleri birbirine benzer özellik gösterir. Akut romatizmal ateşli hastalarda görülen kore kliniğindeki patolojik değişiklikler farklıdır ve aktif koresi olan hastalarda genellikle ölüm görüldüğünden dolayı postmortem veriler sınırlıdır (61). Daha önce ARA geçiren hastalarda streptokoklara bağlı gelişen farenjit sonrasında ARA’nın tekrar etme riski sağlıklı çocuklara göre çok daha yüksektir (%50-70). Bu durum ise, bazı ailelerde genetik faktörlerin etkisiyle bir yatkınlık olduğunu düşündürür. Spesifik B

alloantijenleri, ARA geçirenlerde araştırıldığında, %70-90 oranında insan lenfositleri monoklonal antikor yöntemleri ile belirlenmiştir. Bu antijenlerin de genetik açıdan bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, ARA patogenezinde birçok etken sorumludur. Hastalığa ailesel yatkınlığı olan bir kişide, GABHS'ların romatojenik suşu ile geçirilen boğaz enfeksiyonu sonrasında, hücresel ve humoral immün mekanizmalar uyarılır. Bunun sonucunda da eklem, bağ dokusu, kalp, beyin ve vasküler yapılar gibi çeşitli doku ve organlarda inflamasyon gelişir ve ARA klinik bulguları ortaya çıkar (62).

2.7. Klinik Bulgular

Hastalığın kesin tanısını koyduran patognomonik belirti veya hastalığa özgü bir laboratuvar testi yoktur. Tanı, klinik ve laboratuvar verilerinin birlikte değerlendirilmesiyle konur. Akut romatizmal ateşin klinik bulguları streptokoklara bağlı geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra 1-5 hafta süren bir latent dönem sonrası ortaya çıkar. Bu latent dönem korede üç ay kadar olabilir (58). Hastalığın tanı kriterleri ilk olarak 1944 yılında Dr. T. Duckett Jones tarafından “Jones Kriterleri” adı ile oluşturulmuştur. Daha sonra bu kriterler 1956 yılında düzenlenmiş, 1965 ve 1992 yıllarında güncellenmiştir. Bu kriterlerde yapılan güncellemeler tanıda özgünlüğü arttırmış fakat duyarlılığı azaltmıştır. Hastalığın endemik veya epidemik olduğu bölgelerde tanı kriterlerinin yeterince duyarlı olmaması sebebiyle 2015 yılında Amerikan Kalp Akademisi tarafından gözden geçirilip son şekli verilmiştir (8).

Bu güncelleme ile, Avustralya ve Yeni Zelanda Kalp Birlikleri'nin kılavuzlarına benzer şekilde orta-yüksek riskli ve düşük riskli topluluklarda farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur. ARA insidansı $\leq 2/100.000$ (okul çağı çocuklarında), romatizmal kalp hastalığı prevalansı $\leq 1/1000$ (tüm yaşlarda) olan topluluklar düşük riskli; bu kriterlere uymayan topluluklar ise orta-yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Ayrıca güvenilir epidemiyolojik çalışmaların olmadığı topluluklarda da orta-yüksek riskli topluluklardaki tanı ölçütlerinin kullanılması önerilmiştir. Poliartraljinin de sadece orta-yüksek riskli topluluklarda diğer nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra majör kriter olarak kullanılması kabul edilmiştir (12).

Tanısal önemlerine göre klinik ve laboratuvar bulguları majör ve minör kriterler olmak üzere ikiye ayrılır. Majör kriterler; kardit, artrit, Sydenham koresi,

subkutan nodüller ve eritema marjınatumdur. Minör kriterler ise; ateş, artralji, elektrokardiyografide (EKG) PR mesafesinin uzaması (yaşa göre) ve akut faz reaktanlarından ESH ve CRP artışıdır. Tanıyı destekleyen bulgular: ASO yüksekliği, boğaz kültürü pozitifliği veya hızlı streptokok antijen testidir. İlk atak için; geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtına ek olarak, 2 major veya 1 major 2 minor kriterin varlığı ARA tanısı koymak için yeterlidir (Tablo 1).

Tablo 1: 2015 yılında güncellenen Jones kriterleri

Tablo I: Jones kriterleri (2015 revizyonu).	
Düşük Riskli Toplamlar	Orta-Yüksek Riskli Toplamlar
Majör Kriterler	
Kardit (klinik ya da subklinik)	Kardit (klinik ya da subklinik)
Poliartrit	Monoartrit/poliartrit veya poliartralji
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Subkutan nodül	Subkutan nodül
Minör Kriterler	
*Poliartralji	Monoartralji
Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
ESH ≥ 60 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3.0 mg/dL	ESH ≥ 30 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3.0 mg/dL
†PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)	PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)
‡Geçirilmiş GAS enfeksiyonu bulguları: Yüksek veya yükselen GAS antikor titresi GAS için pozitif boğaz kültürü Pozitif hızlı GAS karbonhidrat antijen testi	
İlk atak ARA tanısı: 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter Tekrarlayan ARA atağı tanısı: 2 major veya 1 majör + 2 minör veya 3 minör kriter (Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı ile birlikte)	

2015'te revize edilen kriterlerde yapılan üç major değişiklik; hastalık endemisitesi, farklı popülasyonlar için eklem bulgularının görülme şekli ve karditin ekokardiyografik kanıtlarının kabulü üzerine risk sınıflandırmasıdır. Ayrıca düzenleme tekrarlayan akut romatizmal ateşin teşhisinde rehberlik sağlamaktadır (8).

Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubu topluluklarında ekokardiyografi ile saptanan subklinik kardit major bulgu, 38,5 °C ve üstü ateş minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Orta yüksek risk grubu topluluklarında ise subklinik kardite ek olarak gezici artrit yanı sıra, aseptik monoartrit ve poliartralji major bulgu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca minör bulgulardan ateşin 38°C ve üzerinde, ESH'nin 30 mm/sa ve üzerinde olması ve monoartralji minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Bir önceki Jones ölçütlerinde olduğu gibi, yeni Jones ölçütlerinde de eklem bulguları major bulgu olarak kullanıldığında minor bulgu olarak kullanılmamaktadır. Benzer şekilde kardit geçirenlerde EKG'de PR uzaması minör bulgu olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak başka bir hastalık düşünülmeyen hastalarda olası ARA olarak değerlendirilip 12 ay benzatin penisilin profilaksisi başlanması, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilip profilaksinin devamı veya kesimi konusunda karar verilmesi önerilmiştir (12).

2.7.1. Major Bulgular

2.7.1.1. Artrit

Artrit, ARA da en sık görülen major bulgu olmasına rağmen en az özgün olanıdır. Ayırıcı tanıda birçok hastalıkla karışabilir ve diagnostik hatalara sebep olabilir. Hastaların yaklaşık %75'inde artrit vardır. Büyük çocuklarda artrit ve ateş genellikle ilk bulgular olmasına rağmen, küçük yaştaki çocuklarda ise klinikte daha çok kardit karşımıza çıkmaktadır (38). Hastalık sıklıkla büyük eklemleri ve tek taraflı olarak tutar. Vücutta daha çok diz, dirsek, el bileği ve ayak bileği tutulur. Artrit tanısı eklemlerde şişlik, ısı artışı, kızarıklık, hareket kısıtlılığı ve ağrı görülmesi ile konur. Bu enflamasyon bulgularının bazıları olmayabilir, ancak etkilenen eklemlerin istirahatte pasif veya aktif hareketleri ile artan ağrı olması sıklıkla en baskın bulgudur. Vücutta simetrik olmayan, birden çok eklem tutulduğu, gezici karakterde artrit görülür (2). Bununla birlikte özellikle artrit kliniği ile gelen hastalarda, erken dönemde başlanan antienflamatuvar tedavi sonrası tanı için önemli olan gezici karakter

kaybolabilir. Bundan dolayı da tanıdan şüphelenilen vakalarda tedaviye hemen başlamak gerekmektedir (12). Eklemlerde çok nadir de olası effüzyon gelişebilmekte ancak hiçbir zaman şekil bozukluğuna yol açmamaktadır. Salisilat benzeri antienflamatuvar tedaviye hızlı yanıt alınır ve semptomlar geriler. Artritin seyrinde ağrı kesici olarak steroid dışı antienflamatuvar ilaçların kullanımı hem klinik hem de laboratuvar bulgularını etkileyebilir. Hastalara tedavi verilmediği durumda dahi artrit ile ilgili şikayetler birkaç haftada (en geç 4 hafta) hasar bırakmadan kendiliğinden düzelir (60).

Poliartralji Jones ölçütlerine göre 1956 yılına kadar ARA'nın major bulgusu olarak kabul edilmekteydi. Ancak Jones ölçütlerinde yapılan güncellemeler ile düşük riskli topluluklarda yanlış tanı konulmasına neden olduğu için majör bulgulardan çıkarılmış ve minör bulgu olarak kabul edilmiştir. Son Jones ölçütlerinde düşük riskli topluluklarda yine minör bulgu olarak kalmış, orta ve yüksek riskli topluluklarda ölçütlerin duyarlılığını artırmak için majör bulgu olarak kabul edilmiştir (12).

Poliartralji veya aseptik monoartritin major bulgu olarak kullanıldığı hastalarda ayırıcı tanıları ekarte etmek çok önemlidir. Çünkü artrit bulguları olan çoğu hastada ateş ve akut faz reaktanları yüksekliği de eşlik etmektedir. Bu hastalarda geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulgularını aramak gerekir. Ancak özellikle yüksek riskli topluluklarda streptokok enfeksiyonunun sık geçirilmesi nedeniyle yüksek ASO değeri olabileceği, pozitif boğaz kültüründe taşıyıcılık olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda ASO titresine bakılması önerilir. ASO genellikle enfeksiyondan 2-4 haftada en yüksek seviyeye ulaşır bazen 1 yıla kadar yüksek titrede kalabilmektedir. ARA tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda ASO yüksekliğinin tanıda bir önemi yoktur. Ancak düşük saptanması ARA tanısını dışlamak açısından önemlidir. ARA düşünülen hastalarda (kore hariç) ASO seviyesi düşük saptanmışsa 1-2 hafta sonra tekrarlanmalı ve yüksek veya yükseliyor olması tanı açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir (12).

Poststreptokoksik reaktif artrit GABHS enfeksiyonu sonrası gelişen, latent dönemi kısa olan (bir hafta-10 gün), küçük eklemleri tutan, uzun süren (ortalama iki ay, sekiz aya uzayabilir) ve salisilat tedavisine yanıt vermeyen artrittir. Bazı hastalarda klinik tablo ARA'ya dönüşür. Amerikan Kalp Birliği tarafından 2012 yılında poststreptokoksik reaktif artrit düşünülen hastaların kardit açısından dikkatli izlemi,

kalp tutulumu olmayanlarda bir yıl streptokoklara karşı ikincil profilaksi ve bu bir yılın sonunda kalp tutulumu yok ise profilaksinin kesilebileceği; kalp tutulumu olanlarda ise profilaksiye devam edilmesi önerilmiştir (63).

Avustralya Kalp Birliği ise poststreptokoksik reaktif artrit düşünülen hastalara ARA açısından düşük riskli topluluklarda bir yıl, orta ve yüksek riskli topluluklarda beş yıl ikincil profilaksi önermiş; bu sürenin sonunda kalp tutulumu olmayan hastalarda profilaksinin kesilebileceğini, kalp tutulumu olanlarda profilaksiye devam edilmesi gerektiği önerilmiştir (64).

Bu konudaki çalışmalar devam etmekle birlikte, Türkiye ARA açısından orta ve yüksek riskli olduğu için poststreptokoksik reaktif artrit düşünülen hastalarda beş yıl profilaksi uygulanması, bu sürenin sonunda kalp tutulumu olmayanlarda profilaksinin kesilmesi, kalp tutulumu olanlarda profilaksiye devam edilmesi daha uygun görülmektedir (12).

Akut romatizmal ateşli hastaların eklem sıvısından yapılan tetkikler sonucunda 10.000-100.000 civarında nötrofil ağırlıklı hücre görülmüştür. Ayrıca yaklaşık 4 g/dL protein seviyesi varken, glukoz normal düzeylerdedir. Az bir miktarda da mûsin pıhtısı mevcuttur. Artrit ile kardit kliniğinin şiddeti arasında ters bir ilişki vardır (38).

Sonuç olarak artrit ayırıcı tanısında poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA), juvenil romatoid artrit (JRA), sistemik lupus eritematozus (SLE), mikst konnektif doku hastalıkları, Henoch-Schönlein purpurası, infektif endokardit, reaktif artrit, seronegatif spondiloartropatiler, enfeksiyonlar (Lyme, yersinia, rubella, parvo, hepatit B, herpes ve enterovirus), ailevi akdeniz ateşi (FMF), antifosfolipid sendromu, lösemiler, tüberküloz artrit, perikarditi, sarkoidoz, septik artrit, serum hastalığı, Kawasaki hastalığı, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler akla getirilmelidir (1).

2.7.1.2. Kardit

Kardit, ARA'nın en ciddi major bulgusu olup morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Artritten farklı olarak küçük yaşlarda daha sık görülür. Kardit tüm ARA vakalarında yaklaşık %50-60 civarında görülür. Ekokardiyografi kullanımının artmasıyla sessiz karditler de tabloya eklenmiştir ve bu oran %90'a çıkmıştır (27). ARA karditi endokard miyokard ve perikard olmak üzere kalbin üç tabakasını da tutan

bir pankardittir. İçten başlayarak dışa doğru tutulum olur. Endokard tutulmadan miyokard ve perikard tutulmaz (65). Kalbin bütün tabakalarını içeren pankardit bulgusu ARA' da morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli bulgudur. "ARA eklemleri yalar, kalbi ısırır" sözü bu nedenle söylenmiş bir sözdür (12). Kardit belirtileri genellikle artrit bulguları ortaya çıktıktan 1-2 hafta sonra başlar. Diğer ARA bulguları gibi kardit de oldukça değişken belirtiler verebilir. Bu nedenle hastalığın klinik bulgularından bağımsız olarak elektrokardiyografi ve EKO, ARA düşünülen hastalarda başlangıçta yapılacak tetkiklerin içerisinde yer almalıdır. İlk yapılan tetkiklerde kardiyak tutulum gösterilemese bile hastalar ilk 2-3 hafta kardit gelişim riski açısından yakından izlenmelidir. Endokard etkilendiğinde dinlemekle patolojik üfürüm duyulur. Bu üfürüm ve endokard tutulumu akut romatizmal ateşin en önemli kardiyolojik klinik bulgusudur (61). Akut romatizmal ateş tanısından şüphelenilen bir hastada kalp yetmezliği gelişmese dahi karditi düşündüren bulgular; teleradyografide kardiyomegali olması, daha önce duyulmayan yeni bir üfürümün duyulması ve/veya frotman duyulmasıdır (66).

Endokard tutulumu valvulite neden olur. Valvulit erken dönemde kapak yetmezliği olarak karşımıza çıkarken, kronik dönemde kapaklarda kalsifikasyon oluşması ve fibrozis ile stenoz görülür. ARA'lı hastalarda en sık mitral kapak tutulur ve mitral kapak yetersizliği %95 oranında görülürken; aort kapağı ikinci sıklıkta tutulur ve aort kapak yetersizliği %20-25 oranında görülür. Aort kapak yetersizliği genellikle mitral yetersizliğe eşlik eder. İzole aort yetersizliği %4-5 oranında görülebilmektedir (67).

Kapak tutulumu, hastalığın hem akut hem de sonraki dönemlerinde görülürken, darlık daha çok geç dönemlerinde ortaya çıkar. Ancak kapak darlıkları ARA'nın daha küçük yaşta görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere daha erken dönemlerde görülebilmektedir. Mitral kapak yetmezliği (MY) varlığında, yüksek frekanslı, yumuşak, apikal pansistolik üfürüm duyulmaktadır. Bu üfürüm en iyi, hasta sol yan yatar pozisyonunda iken duyulabilir ve üfürüm maksimum şiddeti kalbin apeksinde olup sol koltuk altına yayılım göstermektedir. Uzun dönemde fibrozis nedeniyle mitral kapakta darlık gelişebilmektedir. Ağır kapak yetmezliğinde ise mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olması nedeniyle mitral kapak ağzı daralır ve middiyastolik 'Carey Coombs üfürümü' duyulur (48). Aort kapak yetersizliğinde akut

dönemde nabız basıncı genellikle normal bulunur. Ciddi aort yetersizliğinde hastalarda takipne, taşikardi görülür. Aort yetersizliği üfürümü; aort odağında duyulan, diyastolik bir üfürümdür. Aort yetersizliğine bağlı apekte rölatif mitral darlık üfürümü ‘Austin Flint üfürümü’ de duyulabilir Mitral açılma sesinin olmaması bu üfürümü mitral darlıktan ayırır (68).

ARA’da görülen miyokarditte ateş olmadan sinüs taşikardisi duyulması erken ve önemli bir bulgudur. Miyokardit kalbin ileti sistemini tuttuğunda atriyoventriküler (AV) blok görülebilir. Birinci derece AV blok, karditin major bulgu olmadığı olgularda minör kriterdir (8). ARA seyri sırasında 2. ve 3. derece AV blokların da görüldüğü vakalar da bildirilmiştir (68). ARA’da kapak tutulumu olmadan kalp yetmezliği oluşması beklenmez. Perikardit ise olguların %4-11’inde görülür. Göğüs ağrısı, derinden gelen kalp sesleri, sürtünme sesi veya frotman duyulabilir. ARA perikarditi serofibrinöz karakterdedir. Sekel bırakmaz, nadiren tamponad ve konstriktif perikardite yol açabilir (67). Perikarditin tipik elektrokardiyografi bulgusu düşük voltaj olmakla birlikte ST değişiklikleri de görülebilir (69).

Klinik ve fizik muayenede kardit bulgusu olmaksızın ekokardiyografide patolojik kapak tutulumunun saptanması subklinik kardit ya da sessiz kardit olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit ile ilgili yapılan çalışmaların incelendiği bir meta analizde ARA’lı hastalarda ortalama %16,8 oranında subklinik kardit saptandığı bildirilmiştir (70). Önce Avustralya ile Yeni Zelanda Kalp Birliği’nin ARA tanı ölçütlerinde subklinik kardit major bulgu olarak kabul edilmiş en son 2015 yılında yeniden düzenlenen Jones ölçütlerinde de hem düşük hem de orta ve yüksek riskli topluluklarda majör bulgu olarak kabul edilmiştir (8). Subklinik kardit tanısı koymak için ARA ön tanısıyla izlenen hastaların hem hastalığın başlangıcında hem de başlangıçta görülme bile daha sonraki izleminde ekokardiyografi ile kalp tutulumu açısından değerlendirilmesi çok önemlidir (12).

Hastalarda sadece ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik bulguların gözlemlendiği, akut faz reaktanlarında ve ASO da artış olmadan sinsiz bir klinikle kardit görülebilir. Hastaya tanı konulduğunda ciddi kapak tutulumunun görüldüğü ve genellikle hastalığın ilerlediği bu tabloya ‘sinsiz kardit’ adı verilir ve bu tanı tek başına ARA tanısı için yeterlidir (71). Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca bu hastalar ikincil koruyucu tedavi alan hastalar

olduğundan sessiz karditin doğal seyrinin nasıl olduğu ve ilerde ne kadarının RKH olacağı da bilinmemektedir (72).

Subklinik karditteki hafif kapak yetersizliği ile sağlıklı bireylerdeki fizyolojik kapak yetersizliğini birbirinden ayırt etmek gerekir. Bunun için Dünya Kalp Federasyonu'nun 2012 yılında yayınladığı ve romatizmal kalp hastalığına bağlı kapak tutulumunu saptamada kullanılan kılavuza uyulması şartı ileri sürülmüştür (8).

Sağlıklı çocuklarda da kalp kapaklarında fizyolojik yetersizlikler görülebilir. Çocukluk çağında aort kapağında saptanan yetersizlikler doğuştan ya da edinsel kapak sorunlarına bağlı olarak görülmektedir. Burada sorun ARA'ya bağlı mitral yetersizliğini fizyolojik mitral yetersizliğinden ayırmaktır. Subklinik valvülite bağlı hafif mitral yetersizliğini, sağlıklı çocuklardaki fizyolojik mitral yetersizliğinden ayırt etmek için yaşa ve/veya kiloya göre belirlenen yeni ölçütlere gereksinim vardır. Mitral yetersizliğinin ayırıcı tanısında doğuştan mitral kapak anomalileri, mitral kapak prolapsusu, miksomatöz mitral kapak, Kawasaki hastalığı, miyokardit, dilate kardiyomiyopati; aort yetersizliğinin ayırıcı tanısında biküspit aorta, aort kapak prolapsusu, subaortik membran gibi diğer nedenlere bağlı aort kapak sorunlarını dışlamak önemlidir (12).

Akut romatizmal ateşte gelişen kardit; hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derece olarak sınıflandırılır (73).

Hafif kardit; fizik muayenede ve EKG'de kalp yetersizliği bulguları olmadan EKO'da hafif mitral ve/veya aort kapak yetersizliği bulunmasıdır. Orta kardit; EKO'da kalp boşluklarında genişleme olması ya da orta derecede kapak lezyonu bulgusu saptanmasıdır. Ağır karditte ise; ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği gibi ağır kapak yetersizliği bulguları görülmesi ya da EKO'da ağır kapak lezyonu bulguları olmasıdır (73,74).

2.7.1.3. Sydenham Koresi

ARA'da artrit ve kardite göre daha nadir görülür. Görülme sıklığı %10-20 arasındadır (68). Son Jones ölçütlerinde kore ile ilgili değişiklik yapılmamıştır (8). Kore; antistreptokokal antikorların beyinde, bazal ganglionlardan özellikle kaudat nükleusta çapraz reaksiyon yapması sonrasında oluşturduğu inflamasyon sonucu ortaya çıkan hareket bozukluğudur (75). Tedavide steroid, plazmaferez ve intravenöz

immünglobulinlere yanıt alınması, primer antifosfolipid antikor sendromu ve SLE ile birlikte görülmesi de patogeneizde immün faktörlerin yer aldığının göstergesi olarak kabul edilmiştir (76). Genellikle kızlarda ve pubertal dönemde daha sık görülür. Latent süresi, artrit ve karditte görülenden farklı olarak daha uzundur (1-9 ay). Çoğunlukla 6 ay içerisinde ortaya çıkar. Latent sürenin uzun olması, bu hastalarda diğer major ve minor bulguların görülememesine yol açar. Akut faz reaktanları, ASO düzeyi normal olabilir. Bu nedenle kore tek başına major bulgu olarak kabul edilir (77).

Kliniğinde; koreiform hareketler, psikolabilite ve hipotonisite üç esas özelliğini oluşturur. Hasta kas tonusunu sürdüremez, ekstremitelerde istemsiz sıçrayıcı hareketler, ince motor hareketlerde bozulma, düğme ilikleyememe, el yazısının bozulması, elindekileri düşürme, kollarda, omuzlarda ve yüzde görülen spontan, istemsiz, ani, amaçsız spazmodik hareketler izlenir. Dilde istemsiz kas kasılmalarının bulunması ve konuşma bozukluğu, uygun olmayan duygulanım bozuklukları, ağlama ve gülme atakları, huzursuzluk görülebilir. İstemsiz hareketler uykuda kaybolurken, emosyonel değişiklikler ile artış göstermektedir (78,79). Kendini sınırlayan bir durumdur. Klinik bulgular iki-üç ay arasında düzelir. Ancak iki yıl kadar uzayan olgular da bildirilmiştir (71).

Başlangıçta kore tek taraflı olabilir, fakat çoğu hastada sonunda jeneralize olur. Kore tanısında klinik özellikler belirleyicidir (80). Çocuklarda tabloya sıklıkla, obsesif-kompulsif bozukluk, artmış duygusal labilite, hiperaktivite, irritabilite gibi psikolojik disfonksiyonlar ve okul başarısında azalma da eklenmektedir (76). Bu açıdan kore çocukluk çağı otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar arasında anılmaktadır (81). Genellikle romatizmal ateşin başlangıcını izleyen ilk 2 aydan sonra obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Rekürrenslerin obsesif kompulsif bozukluğu artırdığı bildirilmiştir (82,83). Tüm olgularda zekâ korunmuştur (84). Bazı olgularda istemsiz saç yolma, elle saç düzeltme gibi hareketler ile vokal tikler de saptanabilmektedir (85). Genellikle latent periyoddan dolayı akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit sayısı (WBC) ve C-reaktif protein (CRP) normal düzeydedir (76,86). Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın mikroskopik incelemesi normaldir. Fakat hafif bir lenfosit artışı ile EEG'de nonspesifik değişiklikler saptanabilir. Beyin tomografisi bulguları genellikle normaldir ve Manyetik Rezonans ile (MRG) daha fazla bulgu edinilebilir (75).

Sydenham koresi çoğunlukla selimdir ve tamamen iyileşir. Ayırıcı tanıda başlıca; sistemik lupus eritematozusa bağlı kore, ilaçla indüklenmiş kore, hipertiroidi, Wilson hastalığı, antifosfolipid antikor sendromu (80,87) ve PANDAS (streptokok enfeksiyonlarına bağlı pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk) düşünülmelidir (88). Tedavi genellikle orta-ağır olgular için gereklidir (79). Kore tanısı almış tüm çocuklara aktif streptokok enfeksiyonuna karşı 10 gün süreyle yüksek doz penisilin ve 21 yaşına kadar profilaktik penisilin tedavisi verilir (80).

Sydenham koreli hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında RKH geliştiği saptanmıştır. Kore ile birlikte sessiz kardit olgularının fazla olması buna yol açar. Bu nedenle sydenham koresi tanısı alan hastaların kardiyak açıdan takip edilmesi gerekir (89).

2.7.1.4. Eritema Marginatum

ARA'da nadir görülen major bulgulardan biridir. Hastaların yaklaşık %5'inde görülmesine karşın ARA'nın en karakteristik bulgusudur (56). Son Jones ölçütlerinde eritema marginatum ile ilgili değişiklik yapılmamıştır (8). Lezyonlar; gövde ve bacakları daha çok tutan, yüzde görülmeyen, pembe ya da hafif kırmızı renkli, kaşıntısız, maküler tarzda, ortası soluk, kenarları harita gibi girintili çıkıntılı, basmakla solmayan döküntülerdir (56). Eritema marginatum artrit gibi gezici karakterdedir. Hastalığın erken dönemlerinde kısa süreli olarak görülür ve karditli hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır (71). Ortam sıcaklığı artınca artar ve soğukta kaybolabilir. Sıcak duş veya üzerine yapılan basınç ile daha görünür hale gelir. Birkaç gün devam ederek kendiliğinden düzelir (90). Akut romatizmal ateşin majör bulgusu olmasına rağmen akut glomerülonefrit ve ilaca bağlı döküntü gibi durumlarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz (2).

2.7.1.5. Subkutan Nodüller

ARA olgularında seyrek görülen bir major bulgudur. Hastaların %5' inden azında görülür. Özellikle tekrarlayan atakları olanlarda görülür (91). Son Jones ölçütlerinde subkutan nodüllerle ilgili değişiklik yapılmamıştır (8). Sıklıkla ekstansör yüzlerde; dirsek, el bileği, ayak bileği, diz, oksiput ve vertebraların spinöz çıkıntılarına yakın bölgelerde yerleşim gösteren, hareketli, sert kıvamlı, ağrısız nodüllerdir (11).

Boyutları birkaç milimetreden iki santimetreye kadar değişebilmektedir. Bu nodüller, genellikle tekrarlayan ve ağır kardit olan vakalarda görülür. Lezyonlar kısa sürede kaybolabildikleri gibi bazen haftalar ve aylarca da sürebilirler (38). Nodüllerin üzerindeki ciltte renk değişimi olmaz ve ilk değerlendirmede birkaç adet nodül görülebilir. Juvenil idiyopatik artritis, sistemik lupus eritematozus gibi bazı romatolojik hastalıklarda da bulunabildiğinden ARA için patognomonik değildir ve tek başına major bulgu olarak tanı koydurmaz. Histolojik görünümüleri Aschoff nodülleri ile benzerlik gösterir (71).

2.7.2. Minör Bulgular

2.7.2.1. Ateş

Bir önceki Jones kriterlerinde 39°C ve üzeri ateş minör bulgu olarak kabul edilirken, güncellenen Jones kriterlerinde düşük riskli topluluklarda ateşin 38,5°C ve üzerinde, orta ve yüksek riskli topluluklarda 38°C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilmiştir (92). Karakteristik özelliği yoktur. Genellikle hastalığın erken dönemlerinde görülür ve birkaç güne düşer (91).

2.7.2.2. Artralji

Artralji; ağrı, kızarıklık, sıcaklık olmadan eklem çevresinde oluşan rahatsızlık hissi şeklinde tanımlanır. Birçok hastalıkta görülebildiğinden nonspesifik bir bulgudur. Artralji, artriti olmayan hastaların tanısında minör kriter olarak kullanılabilir (93). Güncellenen Jones ölçütlerine göre düşük riskli topluluklarda poliartralji, bizim ülkemizin de içinde bulunduğu orta ve yüksek riskli topluluklarda monoartralji minör bulgu olarak kullanılır (12).

2.7.2.3. Akut Faz Reaktanlarında Yükselme

Akut enfeksiyonu gösteren laboratuvar bulguları olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) kullanılır. Akut doku enflamasyonunu gösteren spesifik olmayan testlerdir. Son Jones kriterleri ile düşük riskli topluluklarda ESH 60 mm/saat ve üzeri, CRP 3 mg/dL ve üzerinde olması; yüksek riskli topluluklarda ise, CRP düzeyi aynı kalırken ESH'nin 30 mm/saat ve üzerinde olması minör kriter olarak kabul edilmiştir. Sydenham koreli hastalarda bu

testler normal olarak bulunur (8). Anemi, kalp yetersizliği, eritrositlerdeki rulo formasyonu ve kan proteinlerindeki değişiklikler ESH'yi artırabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı hiç tedavi edilmeyen vakalarda 6-12 haftada normal düzeye dönerken, yeterli tedavi alan hastalarda ise 2-4 haftada normale döner (27). Tedavinin erken kesilmesi halinde ARA aktif olarak devam ediyorsa ESH tekrar yükselebileceği için hastalığın seyrini izlemeye kullanılabilmektedir. Hastalığın akut dönemi de ESH normal değerlerine ulaşana kadar haftalık takip edilmelidir (94).

2.7.2.4. PR Süresinin Uzaması

EKG'de PR süresinin uzaması, ARA da birinci derece A-V blok sonucu ortaya çıkan belirtidir. Hastaların ortalama %20-30'unda görülür. Karditi bulunmayan hastalarda minör kriter olarak kabul edilir. Yaşa ve kalp hızına bağlı olarak PR süresi değişmektedir. Eşlik eden ateş ve miyokardit taşikardiye neden olabileceğinden kalp hızına göre de değerlendirilmesi önemlidir (12,95).

2.7.3. Destekleyici Bulgular

Akut Romatizmal Ateş tanısı koymak için major ve minör kriterlere ek olarak GABHS enfeksiyonunun geçirildiğinin kanıtlanması gerekmektedir. Boğaz kültüründe GAS'ların üretilmesi ve antistreptokokal antikor pozitifliği güncellenmiş Jones kriterlerine göre geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir (71). Boğaz kültürü; streptokok enfeksiyonunu kanıtlamada altın standarttır. Ancak hastalığın uzun latent döneminden dolayı, mikroorganizmanın kaybolması nedeniyle olguların üçte ikisinde boğaz kültüründe üreme olmamaktadır (74). En çok kullanılan antikor testleri ASO ve antideoksiribonükleaz B'dir. Yüksek ya da yükseliyor olması tanı için anlamlıdır. Başlangıçta ASO düzeyi düşük saptanırsa 1-2 hafta sonra tekrar bakılır. ASO yükselmesi streptokoklara bağlı boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra başlar, 3-5 haftalarda pik noktasına ulaşır ve 6 ay-1 yıl kadar yüksek kalabilir. ASO düzeyinin yüksekliği geçirilmiş streptokok enfeksiyonu göstergesi olduğundan ve başka durumlarda da yüksek olabileceğinden ARA'nın klinik bulguları yok ise hastalık yönünde değerlendirilmemelidir (12).

2.7.4. Tanı

ARA tanısı için güncellenmiş Jones kriterleri kullanılır. 2015'te güncellenen kriterlerde ARA açısından orta yüksek riskli ve düşük riskli topluluklar için farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur (8). Türkiye, ARA ve romatizmal kalp hastalığı açısından yapılan bölgesel taramaların sonucu ile orta ve yüksek riskli topluluklar arasında kabul edilmektedir. AHA tarafından 2015 yılındaki yapılan güncelleme ile hastalığın az görüldüğü yerlerde gereksiz tanı konulmasını ve hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı atlanmasının önüne geçilmiş böylece tanı duyarlılığını artırmak amaçlamıştır (8,12).

ARA'nın ilk atağında tanı koymak için geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtını yanında 2 majör veya 1 majör ve iki minör bulgu gerekmektedir. Tekrarlayan ataklarda ise ilk atak ölçütlerine ek olarak, majör bulgu olmaksızın streptokok enfeksiyonu kanıtı ve 3 minör bulgu ile tanı koyulabilmektedir (8,56).

Son yıllarda klinik olarak kardit bulgusu olmayan sadece poliartritli ve sadece kore bulgusu olan hastalarda renkli doppler ekokardiyografi ile sessiz kapak yetersizlikleri bildirilmektedir (96). Sessiz kapak yetersizliğinin özellikle izole poliartritlilerde ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği bu nedenle minör kriter olması gerektiği belirtilmiştir (97). Kore şikayeti ile gelen hastalarda da fizik muayenede saptanamayan fakat renkli doppler eko ile tespit edilebilen sessiz kapak yetersizliğinin sık görüldüğü bu nedenle klinik olarak kardit görülme de ekokardiyografik incelemenin rutin yapılmasının faydalı olduğu ileri sürülmüştür (98).

Türkiye'nin de yer aldığı orta yüksek riskli topluluklarda ise klinik karditin yanında ekokardiyografi ile saptanan subklinik kardit, eklem bulgularından gezici artrite ek olarak aseptik monoartrit ve poliartralji majör bulgulara eklenmiştir. Minor bulgulardaki düzenleme ise ateşin 38°C ve üzerinde, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 30 mm/sa ve üzerinde olması minor bulgu olarak kabul edilmiştir. Eklem bulgularından da monoartralji minör bulgu olarak kullanılmaktadır. İlk atak tanı ölçütleri değiştirilmemiş; tekrarlayan atak için eski ölçütlerine ek olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyonu varlığında üç minor bulgu kabul edilmiştir (8,12).

Son Jones ölçütlerinde ayrıca ARA tanı ölçütlerini tam olarak karşılamayan hastaların, diğer bir tanı düşünülmüyor ise olası ARA olarak tedavisi ve 12 ay benzatin penisilin profilaksisine alınarak izlemi; 12 ay sonra tekrar değerlendirilerek profilaksinin devamına ya da kesilmesine karar verilmesi önerilmiştir. Akut

romatizmal ateş tanı ölçütleri hastalığın akut dönemi için geçerlidir ve bu ölçütlere uyan hastalar büyük olasılıkla ARA tanısı alır (8). Kore ve subklinik kardit varsa, streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz. Son güncelleme ile birlikte ARA şüphesi olup Jones kriterlerini tam karşılamayan hastalarda, başka bir tanı koyulamadığı durumda, bu hastalara 1 yıl süreyle ikincil koruma verilmesi önerilmektedir. Bu sürenin sonunda profilaksinin kesilmesi veya devam edilmesi yönünden hasta tekrar değerlendirilmelidir (8,12). Jones kriterlerine bakılmaksızın şu üç durumda ARA tanısı konulabilir; korenin tek başına ARA'nın major bulgusu olduğu olgularda, ARA başladıktan aylar sonra ilk kez kardit ile başvuranlarda, orta ve yüksek riskli topluluklarda tekrarlayan ARA atağında kriterlerin karşılanmasına bakılmaz (38).

2.7.5. Ayırıcı Tanı

Akut romatizmal ateş, multisistemik tutulum göstermesi nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Tanı koyarken tutulan tüm sistemlerle ilgili diğer hastalıklar akla gelmelidir. Ayırıcı tanı açısından poliartrit bulgusu olanlarda başta juvenil idiyopatik artrit (JİA) olmak üzere, tüm kollajen doku hastalıkları, sistemik lupus eritematozus (SLE), enfeksiyöz artritler, poststreptokoksik reaktif artritler (PSRA) düşünülmelidir (60). Akut romatizmal ateş, SLE'den antinükleer antikor (ANA) negatifliği ile ayırt edilir (93). Ayrıca septik artrit, gastrointestinal enfeksiyonlar (şigella, salmonella, yersinia, vb) ile ilgili reaktif artritler, serum hastalığı, orak hücre anemisi, malignite, lyme hastalığı gibi artrite neden olan diğer hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (60).

Akut romatizmal ateşin ayırıcı tanısında JİA özellikle akla gelmesi gereken bir hastalıktır. Juvenil idiyopatik artrit sistematik formunda aralıklı ateş ile birlikte hepatosplenomegali, lenfadenopati, döküntü gibi sistemik bulgular görülür. Artrit 6 haftadan daha uzun sürerek yapısal bozukluklara yol açar. Romatoid faktör (RF) ve ANA pozitif olabilir. Salisilat tedavisi başladıktan 24–48 saat geçmesine rağmen yeterli düzelme sağlanamıyorsa ARA'dan ziyade JİA olma olasılığı yüksektir (99).

PSRA'da ARA'dan farklı olarak streptokok enfeksiyonu sonrası hastalığın oluşmasına kadar geçen latent evresi daha kısadır ve salisillatlara yanıt kötüdür (100). Bu hastalıkta akut faz reaktanları daha düşük olur, kardit yoktur, tenosinovit ve böbrek anormallikleri ile birlikte bulunabilir (101,102). Ayrıca PSRA'nın antibiyotik

profilaksisine gerek duyulmayan bir durum olduğu düşünölmektedir (103). Öte yandan 1992 ve 2002 kılavuzlarına göre; PSRA ve ARA arasındaki ilişki tam netliğe kavuşmamıştır. Jones kriterlerine uygun olanlar ARA kabul edilmesi, PSRA diyebilmek için Lyme, romatoid artrit gibi hastalıkların dışlanması önerilmektedir (104). Özellikle ARA'nın sık göröldüğü bölgelerde poststreptokoksik reaktif artrit tanısı konulursa ARA gibi uzun süreli profilaksi verilmesi önerilmektedir. Çünkü profilaksi verilmeyen poststreptokoksik reaktif artritli olguların yaklaşık %5'inde RKH benzeri kazanılmış kapak hastalıkları geliştiğı bildirilmiştir (56).

Ayırıcı tanıda diğerk dikkat edilmesi gereken durumlar şunlardır: ASO, Henoch Schönlein purpurası ve FMF gibi hastalıklarda da %70-75 olguda yüksek bulunabilir. Bu sebeple tek başına ASO titresiy yüksekliğı ARA için anlamlı değildir. Ayrıca sağlıklı çocukların 1/3'ünde de boğaz kültüründe beta-hemolitik streptokok üreyebilir. O nedenle boğaz kültürü pozitifliğı de tek başına ARA tanısında bir şey ifade etmez. ASO'nun yüksek bulunmadığı %20-25 olguda antideoksiribonukleaz B ve anti-hyaluronidaz enzim testlerine başvurulabilir. Poliartrit ve artraljinin ayırıcı tanısında büyüme ağrılarını unutmamak gerekir. Büyüme ağrıları genellikle eklemelerde değil, uzun kemikler boyunca tanımlanır. Ovmakla ve masajla geçer. Oysa ARA ağrıları eklemdede olup hastalar dokunmaya bile izin vermezler (74,91).

Ayırıcı tanıda mitral yetmezliğı üfürümünü masum sufl ile karıştırmamak için üfürümün yeri, şiddeti, yayılımı, karakteri ve pozisyonla değişip değişmediğıne dikkat edilmelidir. Klinikte tek başına kardit ile karşılaşıldığında ayırıcı tanıda viral kökenli miyokardit, viral perikardit, enfektif endokardit ve Kawasaki hastalığı mutlaka düşünölmelidir (60).

Sydenham koresi ile karışabilecek hastalıklar; dejeneratif nörolojik hastalıklar, doğumsal koreatetoz, beyin tümörleri, sürekli spazmlar ve davranış bozukluklarıdır. Sydenham koresindeki belirtiler genellikle kendiliğinden sonlanır. Ancak yine de diğerk nörolojik hastalıkların dışlanabilmesi açısından bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntöleme tekniklerinden faydalanılabilir. Koreik hareketlerin de hiperkinezi, tik ve atetozdan ayırt edilmesi gerekir. Bunların dışında PANDAS, Huntington koresi, SLE, Wilson hastalığı ve ilaç reaksiyonları da ayırıcı tanıda düşünölmeli gereken hastalık ve durumlardır (74).

2.8. Tedavi

Akut romatizmal ateş tedavisinde amaç streptokok enfeksiyonunu tedavi etmek, şikayetleri düzeltmek ve oluşabilecek kalp hasarını azaltmaktır. Tedavi antibiyotik tedavisi, antienflamatuvar tedavi ve istirahat olmak üzere 3 yönlüdür. Tedavi planlanmasında devamlı profilaksi ile streptokok enfeksiyonuna karşı korunma gerekliliği hakkında hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Ayrıca kalp tutulumu olanlara enfektif endokardit profilaksisi de vurgulanmalıdır (105).

2.8.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi

Antibiyotik tedavisi; mevcut enfeksiyonun tedavisi (birincil koruma) ve streptokokların tekrar kolonize olup enfeksiyonun tekrarlamasının önlenmesi (ikincil koruma) amacıyla uygulanır. Her iki koruma için Tablo 2'deki tedavi şemalarından biri kullanılır (12,106).

Tablo 2: Akut romatizmal ateşte streptokok enfeksiyonundan koruma tedavileri

İlaç	Uygulama kriteri	Doz/uygulama şekli	Birincil koruma süresi	İkincil koruma süresi
Benzatin penisilin G	27 kg üstünde 27 kg ve altında	1.200.000 ünite, İM 600.000 ünite, İM	Tek doz Tek doz	21 günde bir*
Penisilin V	Birincil koruma İkincil koruma	3x250mg/gün, PO 2x250mg/gün, PO	10 gün	Her gün
Sülfadiazin veya Sülfisoksazol	27 kg üstünde 27 kg ve altında	1 x 1 gram/gün, PO 1x0.5 gram/gün, PO	-	Her gün
Eritromisin**	Birincil koruma İkincil koruma	20-40 mg/kg/gün, 2-4 doz, PO 2x250 mg/gün, PO	10 gün	Her gün
1. nesil sefalosporin***	Birincil koruma	İlaca göre değişken	10 gün	-

*Romatizmal ateşin endemik olmadığı bölgelerde bu süre 28 güne kadar uzatılabilir.

**Penisilin alerjisi olanlara verilir.

***Penisilin alerjisi olanların yaklaşık %15'inde sefalosporinlere de alerjik reaksiyon gelişir.

İM: Kas içine enjeksiyon, PO: ağızdan

Birincil koruma: Boğaz kültürü alındıktan sonra sonuç beklenmeden tedavi başlanmalıdır. Streptokoklara bağlı boğaz enfeksiyonunun belirtileri başladıktan sonraki 9 gün içerisinde uygun tedavi başlanması ile ARA gelişme riskinin belirgin olarak azaldığı bilinmektedir (74). A grubu streptokoklar penisiline duyarlı olduğu için, en etkin tedavi tek doz intramüsküler (im) benzatin penisilin G (27 kg altı çocuklara 600.000 ünite, 27 kg üzeri çocuklara 1.200.000 ünite) tedavisidir. Bu tedavi dışında alternatif olarak penisilin V (250- 500 mg dozunda günde 2-3 kez oral yoldan) 10 gün kullanılır. Ayrıca amoksisilin 50 mg/kg (maksimum 1 gram) günde tek doz, 10 gün süre ile kullanılabilir. Penisilin alerjisi olan hastalarda eritromisin 40 mg/kg/gün (maksimum 1 gram) dört doza bölünerek oral yoldan 10 gün süreyle verilir. Bunun dışında azitromisin (5 gün) ya da klindamisin de yine penisilin alerjisi olanlarda verilebilir. Ancak streptokok enfeksiyonlarının üçte ikisinden fazlası subklinik olarak görülebildiğinden bu hastalara etkili birincil koruma yapılamamaktadır (60,63,93).

İkincil koruma: İkincil korumada amaç streptokokların yeniden kolonize olmasını ve hastalığın tekrarlamasını önlemektir. Kalp tutulumu olan hastalarda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu saptanmıştır. En yüksek risk ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda olup zamanla azalmaktadır. Tekrarlayan ARA atakları daha ağır RKH gelişmesine yol açabilir. İkincil koruma romatizmal kalp hastalığı olanlarda ömür boyu, karditi düzelen ARA'lı hastalarda son ataktan 10 yıl sonrasına kadar ve kardit geçirmeyen diğer olgularda 21 yaşına veya son ataktan 5 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) yapılmalıdır (107). Kapak cerrahisi yapılan hastalarda, tekrarlayan ataklarla gelişebilecek diğer kapak hasarlarını engelleyebilmek için ikincil korumaya devam edilmelidir (106,12). Benzatin penisilin ile tek enjeksiyon profilaksisi en etkin korumayı sağlar. Çünkü ağızdan uygulamaların etkinliği düşük ve hasta uyumu da kötüdür. Benzatin penisilin enjeksiyonları sonrasında görülebilen alerjik (%3) ve anafilaktik (%0,2) reaksiyonlar nadirdir ve bu reaksiyonlar profilaksi süresi ile ilişkili değildir (89). Penisilin dirençli GAS bildirilmediği için birincil ve/veya ikincil koruma sonrası boğaz kültürü kontrolü gerekli değildir. Akut romatizmal ateş atağı süresince antibiyotik kullanılması kardiyak tutulumun şiddetini veya seyrini etkilemez. Ayrıca tonsillektomi yapılmasının ARA görülme sıklığını azalttığı gösterilememiştir.

Streptokok aşısı, ARA'nın sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde GAS enfeksiyonundan korunmada etkili bir yöntem olabilir. Bu temel (primordial) korunma

kapsamına girer. Streptokok aşısının insanlarda uygulanabilecek bir formu henüz yoktur. Farelerde yapılan bir çalışmada, streptokok yüzey protein C5a peptidazın verilmesi ile GAS kolonizasyonunun önüne geçildiği gösterilmiştir (107). Streptokokların 80'den fazla serotipi olduğu ve her bir suşun farklı immünolojik yanıtı yol açtığı düşünülecek olursa, bu kadar çok antijenik epitopun bir aşıda toplanması riskli olabilir. Ancak multivalan, güvenilir ve mümkünse mukozal uygulanabilen streptokok aşısı için çalışmalar sürmektedir (108).

2.8.2. Antienflamatuvar Tedavi

Antienflamatuvar tedavi olarak, salisilat ve steroid kullanılması önerilmektedir. Uzun dönemde steroidlerin salisilatlara üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak karditli hastalarda steroidlerin salisilatlara göre enflamasyonu daha çok baskıladığı, daha önce olan üfürümün kaybolmasını sağladığı ve yeni üfürüm gelişmesini önlediği gösterilmiştir. Artritli hastalarda salisilat en uygun ilaçtır. 48-72 saatte artrit düzelmeye başlar, yanıt yoksa tanı gözden geçirilmelidir. Tedavide aspirin 80-100 mg/kg/gün 4-6 doza bölünmüş olarak başlanır. Doz 2-3 hafta sonra 60-70 mg/kg/gün dozuna inilir ve tedavi 3-6 haftada kesilir (91). Terapötik etkinlik için kan salisilat düzeyi 20-30 mg/dl arasında tutulmalıdır (109).

Salisilatlar dışında Naproksen, İbuprofen gibi diğer non-steroid antiinflatuar ilaçlar da kullanılabilir. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar poliartritli hastaların tedavisinde salisilata etkin bir alternatif olabilir, ancak bu ilaçlar karditli hastalarda tercih edilmemelidir (110,111). Nonsteroid anti inflamatuvar tedavi verildiği dönemde hastanın gastrointestinal irritasyon şikayetlerini azaltmak için mide koruyucu tedavi de verilmelidir (2,56).

Salisilatların kulak çınlaması, hepatotoksisite, bulantı, kusma, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuvar alkaloz ve hipoglisemi gibi yan etkileri ortaya çıkabilir. Bu belirtiler görülürse tedavi 1-2 gün kesildikten sonra daha düşük dozda tekrar başlanır (112).

Başlanacak tedavi artrit bulgularını maskeleyip tanıda karışıklığa yol açabileceğinden kesin tanı konuluncaya kadar antienflamatuvar tedavi başlanması geciktirilebilir. Çok ağrısı olan hastalarda parasetamol veya kodein kullanılabilir. Bu ilaçlar hastalığın seyrini etkilemez (91).

Kalp yetersizliği bulguları olmayan hafif-orta kardit olgularında da antienflamatuvar tedavi olarak salisilat kullanılabilir. Ancak klinik deneyimlere dayanılarak tercihen steroid kullanımı önerilmektedir. Bunun nedeni salisilat tedavisi ile hafif karditin kontrol altına alınmasının zor ve ilerleme riskinin fazla olmasıdır. (113). Hastalığın akut döneminde bu ilaçların kullanımı mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiş ancak sonraki kapak hastalığının gelişmesini önlediğine dair kanıt yoktur (109). Prednizon 2 mg/kg/ gün dozunda başlanır (günlük doz en fazla 60 mg), yaklaşık 2 hafta kullanıldıktan sonra haftalık %20-25 oranında azaltılarak kesilir. Steroid dozu azaltılırken tedavinin son haftasında, steroid kesilmesine bağlı ortaya çıkabilecek klinik ribaundu önlemek için tedaviye yukarıda verilen dozlarda salisilat eklenir (91). Antienflamatuvar tedavide salisilatlar ve/veya steroidleri ne kadar süre kullanmanın uygun olduğu bilinmemektedir. Tedavi süresini 4-6 haftada sonlandıranlar olduğu gibi, akut enflamasyonun düzeldiğini gösteren akut faz reaktanları normale dönünceye kadar devam eden yaklaşımlar da vardır (2). Kalp yetersizliği olan orta/ağır karditli olgularda bu tedaviye su ve tuz kısıtlaması, digoksin, diüretikler ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de eklenebilir. Aktif miyokarditte toksisite gelişebileceği için digoksin dozunun düşürülmesi gerekeceğinden digoksin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bunun yanında digoksin kalp bloklarına neden olabilmektedir (112). İntravenöz gammaglobulin ve pentoksifilin ile yapılan tedavi denemeleri faydalı olmamıştır. Antienflamatuvar salisilat ve steroid tedavilerinin ARA prognozunu değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt yoktur (21). Bu tedavilerin kalp hastalığı insidansını değiştirmediği öne sürülse de özellikle steroid tedavisinin hastalığın seyrinde daha hızlı düzelmeye sağlayarak cerrahi tedavi gereken olgu sayısında belirgin düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (109).

2.8.3. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş tedavisinin diğer bir basamağı da yatak istirahati ve aktivite kısıtlamasıdır. ARA tanısı konan her hastaya yatak istirahati zorunludur (2). Artritli hastalarda hastalığın daha çok akut, ateşli safhasında yaklaşık bir hafta süreyle istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit açısından da yakından takip edilmelidir. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar; karditli hastalarda ise klinik belirtiler düzelmeye kadar ortalama

dört hafta süreyle istirahat önerilir (Tablo 3) (108). Eğer kalp yetersizliği bulguları varsa bu bulgular düzelene kadar istirahat zorunludur, sonraki dört haftada da aşırı aktivite kısıtlanmalıdır. Bu süre sonunda da yapılacak aktiviteler çocuğu çok fazla yormayacak şekilde olmalıdır.

Poliartritli hastalarda klinik bulgular başladıktan altı hafta sonra, karditli hastalarda ise ortalama 2-3 ay sonra okula gitmesine müsaade edilir. Artritli hastalarda sadece o yıl, karditi olan hastalarda ise hayat boyu aktif olarak spor yapılmasına izin verilmez (21,114).

Tablo 3: ARA’da Fiziksel Kısıtlama

	Artrit	Hafif kardit	Orta kardit	Ağır kardit
Yatak istirahati	1-2 hafta	2-3 hafta	4-6 hafta	2-4 ay
Evde istirahat	1-2 hafta	2-3 hafta	4-6 hafta	2-3 ay
Tam aktivite	6 hafta sonra	3 ay sonra	6 ay sonra	Değişken
Beden eğitimi dersi raporu	2 ay	1 yıl	Lise boyunca	Değişken

2.8.4. Sydenham Kore Tedavisi

Sydenham koresinin tedavisi tartışmalıdır ve hastaya göre şekillenir. İzole korede antienflamatuar tedavi verilmesine gerek yoktur. Primer profilaksi uygulanarak streptokok enfeksiyonu tedavi edilmelidir. Hafif olgularda ilaç tedavisi gerekmezken ağır olgulara farmakolojik tedavi verilmelidir. Korenin geçici bir durum olduğu çocuğa ve ailesine anlatılmalı, aileler panikten çocuklar da stresten uzak tutulmalıdır (112). Tedavide kullanılan ilaçlar: Haloperidol, fenobarbital, valproik asit karbamazepindir.

Kortikosteroidler ve plazma değişimi diğer uygulanan tedavilerdir. Tedaviye dirençli olgularda iv immunoglobulin tedavisi verilebilir. Kore tedavisinde kullanılan ilaçlar içerisinde en etkili ilaç haloperidoldur. Ancak ekstrapiramidal yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Haloperidol tedavisine 0,5 mg/gün dozunda başlanır, doz klinik yanıtı göre ayarlanır. Ağır olgularda 5 mg/gün dozuna yükseltilebilir (115). Duygusal değişiklikleri önlemek ve stresi azaltmak için hastaneye yatırılarak tedavi

edilebilir. Korenin ilaç tedavisi genellikle 2–3 hafta sürmektedir, ancak tedavi seçeneği, ilaç dozları ve sürelerinin hastaya göre farklılık gösterebileceği dikkate alınmalıdır. Sydenham koresi genellikle 2-6 ayda düzelir. Hastalığın prognozunda bazen rezidüel motor veya kognitif bozukluklar, nöropsikiyatrik belirtiler, obsesif kompulsif davranışlar kalabilir. Düzenli profilaksiye rağmen rekürrens görülen olgular %30 oranındadır. İzole kore sonrasında RKH gelişme olasılığı %50 olarak saptandığından sadece kore bulgusu olan hastalar kardit açısından yakından izlenmelidir (60).

2.8.5. Endokardit Profilaksisi

İnfektif endokardit RKH'lı hastalarda görülebilecek önemli komplikasyonlardandır. RKH'lı olgularda endokardit profilaksisi diğer kapak hastalarına benzer şekilde uygulanmalıdır. Akut romatizmal ateşin rekürrensini önlemek amacıyla kullanılan antibiyotikler bakteriyel endokardit profilaksisi için yeterli değildir. Bu amaçla ya da başka herhangi bir nedenle oral penisilin kullanmakta olan hastaların ağız florasında penisilin, ampisilin veya amoksisiline rölatif direnç gösteren viridans streptokokların bulunması ihtimali yüksektir. Bu hastalarda endokardit profilaksisi için klindamisin, azitromisin veya klaritromisin seçilmesi daha uygundur (74).

2.8.6. Cerrahi Tedavi

Atak sırasında tercih edilmezse de medikal tedaviyle kalp yetersizliği kontrol altına alınamayan hastalarda kapak cerrahisi uygulanır (21).

2.9. Prognoz

Prognozu belirleyen en önemli faktör kalp tutulumunun şiddetidir. Tanı konulduğunda karditi olmayan hastalarda prognoz çok iyidir. Artrit ve kore kalıcı sekele neden olmayan bulgulardır. Artrit tedavi edilmese de birkaç gün veya haftalar içinde düzelir. Benzer şekilde Sydenham koresi de 6-7 ay içerisinde geriler (6). Ancak hastalığın akut döneminde karditi olan vakaların %70'i sekelsiz iyileşmesine rağmen, kardit ARA'nın sekel bırakan tek bulgusu olması nedeniyle önem taşımaktadır (93). Hafif dereceli kapak tutulumu olan vakalarda iyileşme olasılığı daha yüksektir. Hafif

kardit bulguları haftalar içerisinde hızla düzelebilir. Akut atak sırasında mitral yetmezliği olan olguların %30-40'ında, altı aylık izlem sonrası kalıcı üfürümün devam ettiği gösterilmiştir. Akut atakta aort kapak yetmezliği varlığında ve ağır kardit tanısı konan olgularda RKH gelişme riski daha fazladır (67).

Akut Romatizmal Ateş, tekrarlayan ataklarla seyredabilen bir hastalıktır. Rekürrens riski, ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda en yüksek olup zamanla azalır. İlk atakta kardit tanısı olan hastalarda tekrarlayan atakların kardit ile seyretme ve ciddi kardit olma olasılığı fazladır.

Düzenli profilaksi uygulanması ARA rekürrensini önleyen en önemli faktördür. Tam ve yeterli tedavi edilmemiş veya düzenli profilaksi uygulanmayan hastalarda ilerleyen zamanlarda gelişen ağır RKH tablosu cerrahi gerektiren kapak lezyonu, ağır kalp yetmezliği hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Cerrahi sonrası kanama bozuklukları, tromboembolik olaylar, aritmiler, endokardit gibi komplikasyonlar görülebilir.

Prognozu etkileyen bir diğer durum da yaş ve cinsiyettir. İlk atak ne kadar erken geçirilirse (5 yaşından önce), karditin ağırlığı o kadar fazladır. İlk tanı anında ne kadar ağır kalp tutulumu varsa, RKH gelişme oranı da o kadar artar. ARA rekürrensi, RKH gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Her tekrarlayan atakta kapak tutulumunun ağırlığı daha da artar. Kapak hastalığının gerilemesi ve iyileşmesinde en önemli belirleyici düzgün uygulanan profilaksidir. Düzenli profilaksi ile ilk ataktan 10 yıl sonra hastaların %10-25'inde kalp tutulumuna ait bulguların kaybolduğu bildirilmiştir (6,67).

2.10. Korunma

Primer profilaksi, ilk romatizmal atağın önlenmesine; sekonder profilaksi, önceden ARA geçirenlerde tekrarlamaların önlenmesine denir. GAS farenjitinin zamanında doğru tanı koyulması ve yeterli doz ve sürede uygun antibiyotik tedavisiyle primer profilaksi sağlanabilir. Streptokoksik boğaz enfeksiyonunun başlangıcından itibaren 7 ila 9 gün sonrasına kadar tedavi başlanması ARA'nın primer atağını etkin bir şekilde önler.

Sekonder profilakside rekürrensten koruyan durum devamlı olarak verilen tedavi ile GAS'ların üst solunum yollarında kolonizasyonunu ve enfeksiyonunu

önlenmesidir. Bu ilaçlardan en güvenilir olanı dört haftada bir İM uygulanan 1,2 milyon ünite benzatin penisilin G'dir. Yüksek risk grubunda olanlara üç haftada bir verilmelidir. Çünkü profilaksisi üç haftada bir verilenlerde, dört haftaya göre daha başarılı sonuçlar bildirilmiştir (116). 1790 hastanın 11 farklı ülkeden incelendiği prospektif geniş bir seride İM benzatin penisiline karşı alerjik reaksiyonların sıklığı %3,2, anafilaksi sıklığı ise %0,2 (her 10 bin enjeksiyonda 1,2) bulunmuştur. Bu olguların tümü 12 yaşın üzerinde olup mortalite %0,05 (her 10 bin enjeksiyonda 0,31) bulunmuştur (117). Benzatin penisiline alternatif olan diğer ilaçlar oral yoldan ve her gün uygulanmalıdır. Bunlar penisilin V (2x250 mgr), eritromisin (2x250 mgr) veya sulfadiazin (1x500 mgr) gibi ilaçlardır.

Profilaksi genel olarak kardit olmayan (artrit veya koreli) olgularda 21 yaşına kadar ya da son ataktan itibaren 5 yıl süreyle yapılır. Bunlardan uzun olanı tercih edilir. Klinik ve ekokardiyografik olarak kalıcı kapak hastalığı olmayan karditli hastalarda profilaksiye 10 yıl süreyle veya erişkin çağına kadar devam edilir. Buna karşılık kalıcı kapak hastalığı olan karditli hastalarda profilaksi son ataktan itibaren en az 10 yıl süreyle ve en azından 40 yaşına kadar, bazen ömür boyu uygulanır (6,7,63,97).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Kliniği'nde Ocak 2015–Eylül 2019 tarihleri arasında ARA tanısı alıp yatırılarak veya ayaktan takip edilen 79 olgu retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma için hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan 07/10/2019 tarihinde HNHEAH-KAEK 2019/134 karar numarası ile onay alındı.

3.1. Hasta Seçimi ve Laboratuvar

Hasta verileri bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Hastane kayıtlarında yapılan incelemede Jones kriterlerini karşılamayan, tanısı kesinleşmeyen ve dosyasında eksik bulunan 19 hasta çalışmaya dahil edilmeyerek 60 hasta çalışmaya dahil edilmiş oldu.

Tüm olgularda Akut Romatizmal Ateş tanısı modifiye Jones kriterleri ile konuldu. ARA tanısı konan tüm hastaların; cinsiyeti, yaşı, başvuru ayı, eşlik eden hastalık varlığı, aile öyküsü, başvuru şikayeti, üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, fizik muayene bulguları laboratuvar bulguları, ekokardiyografi sonuçları, major ve minör kriterleri sağlayan verileri kaydedildi.

Dosya kayıtlarından hastanın ateş, artrit (monoartrit, poliartrit), kardiyovasküler sistem incelemesi (taşikardi, üfürüm), EKG verileri, ekokardiyografi raporları (kapak lezyonları, sessiz/subklinik kardit varlığı), eritema marginatum ve subkutan nodül açısından cilt incelemesi, Sydenham koresi açısından bulgular kaydedildi.

Bütün hastalardan CRP, ESH, ASO sonuçları kayıt altına alındı. Laboratuvar bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Yaşa göre normal değerlerin üzerinde olanlar “artmış” olarak değerlendirildi. CRP için ≥ 3 mg/dl ise pozitif, < 3 mg/dl ise negatif kabul edildi. ASO değeri için 150 Todd ünitesi ve üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi. ESH değeri bir saatin sonunda 30 mm üzerinde olanlar anlamlı bulundu.

Güncellenmiş Jones ölçütlerine göre tanı alan ARA olguları eski ölçütlerle yeniden değerlendirilerek karşılaştırmalar yapıldı.

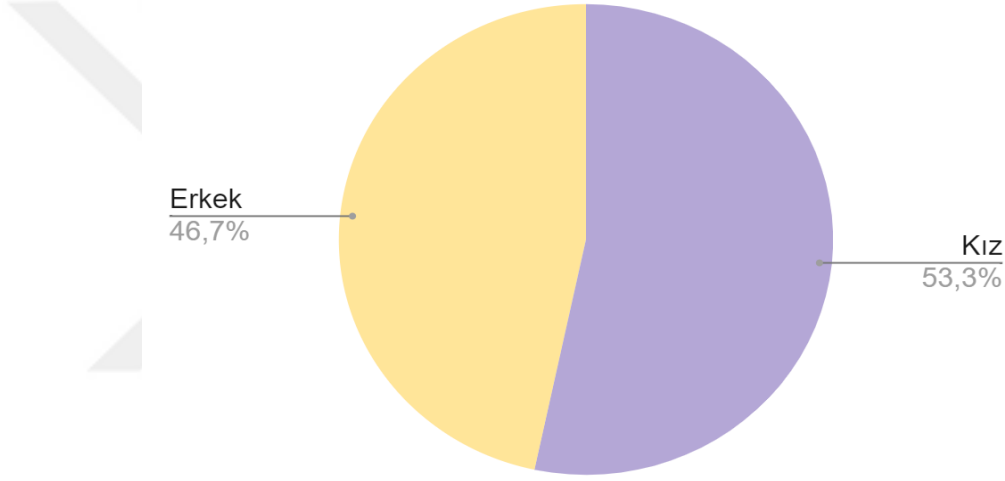
3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

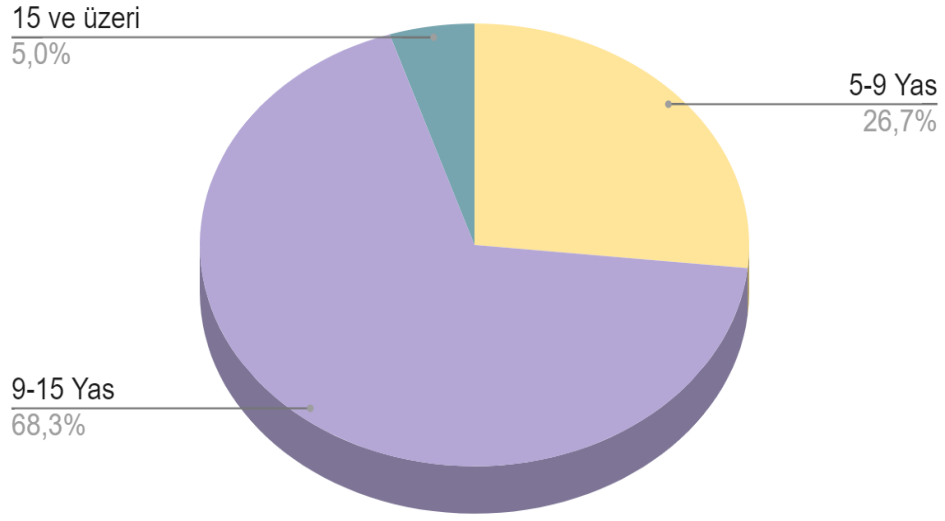
Çalışmada Ocak 2015-Eylül 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Kliniğinde ARA tanısı alıp tedavi başlanan ve takip edilen 60 olgu incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların 28'i (%46,7) erkek ve 32'si (%53,3) kız idi. Kız erkek oranı 1,14 bulundu. Çalışmaya alınan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 1).



Şekil 1: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyet dağılımı

Çocukların yaşları 5,6 ile 16,8 arasında değişmekte olup, ortalaması $10,63 \pm 2,63$ 'tür. Olgular yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında en büyük grup 41 hasta sayısı ile 9-15 yaş arası olup, tüm olguların %68,3'ünü oluşturmaktaydı. Beş yaş altı hasta yoktu, 5-9 yaş arası 16 (%26,7), 15 yaş üstü 3 (%5) olgu tespit edildi (Şekil 2).



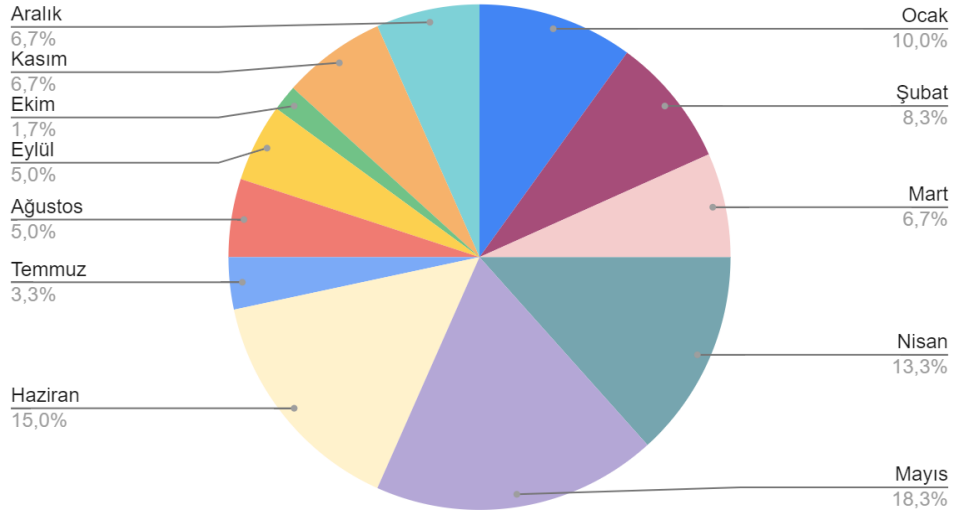
Şekil 2: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların yaş dağılımı

ARA tanılı hastalarımızın başvuru mevsimlerine bakıldığında ise, hastalığın ilkbahar (%38,3) ve kış (%25) mevsiminde daha fazla görüldüğü tespit edildi. Hastalığın aylara göre dağılımı incelendiğinde ise olgular en sık Mayıs (%18,3) ve Haziran (%15) aylarında başvurmuştur (Tablo 4) (Şekil 3).

Tablo 4: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların tanı aylarının dağılımı

		n	%
Tanı ayı	Ağustos	3	5
	Aralık	4	6,7
	Ekim	1	1,7
	Eylül	3	5
	Haziran	9	15
	Kasım	4	6,7
	Mart	4	6,7
	Mayıs	11	18,3
	Nisan	8	13,3
	Ocak	6	10
	Şubat	5	8,3
	Temmuz	2	3,3

Aylara Göre Dağılım



Şekil 3: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların başvuru aylarının dağılımı

Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık eklem şikayetleri ile başvurdukları görüldü. Eklem ağrısı 44 (%73,3) hastada mevcutken, eklemde şişlik hastaların 15'inde (%25) ilk başvuru yakınmalarıydı. Diğer yakınmalar incelendiğinde; beş hastada (%8,3) ateş, dört hastada (%6,6) göğüs ağrısı, dört hastada (%6,6) istemsiz hareketler, iki hastada (%3,3) döküntü, bir hastada (%21,6) karın ağrısı başvuru sırasında mevcut idi (Tablo 5). Ateş, başvuru sırasında beş hastada (%8,3) mevcut iken alınan anamnezde 28 hastada (%46,6) hastaneye başvuru öncesi ateş öyküsü olduğu öğrenildi.

Tablo 5: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların geliş şikayetlerinin dağılımı

Geliş Şikayeti	n	%
Eklem ağrısı	44	73,3
Eklemde şişlik	15	25
Ateş	5	8,3
İstemsiz hareket	4	6,6
Göğüs ağrısı	4	6,6
Döküntü	2	3,3
Karın ağrısı	1	1,6

Hastalarımız akut romatizmal ateş tanısı öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü açısından incelendiğinde 46 (%76,7) olguda mevcuttu. Üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası şikayetlerin başlama arasındaki süre 0 ile 4 hafta arasında değişmekte olup, ortalaması $1,83 \pm 0,91$ ve medyanı 2'dir.

Hastaların %88,3'ünde eşlik eden hastalık yoktu, %11,7'sinde eşlik eden hastalık vardı. Bir hastamızda epilepsi tanısı, bir hastamızda biküspit aorta tanısı, bir hastamızda DEHAB (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) tanısı mevcut idi. İki hastamız tonsillektomi operasyonu geçirmişti. Yedi hastamızda FIB (Fibrinojen) yüksek saptanıp FMF açısından tetkik ediliyordu.

Hastaların 56'sı (%93,3) ilk atak tanı alırken dört (%6,7) hastada tekrarlayan atak görüldü. Tekrarlayan atakla başvuran hastalarımızın üçü eklem ağrısı biri kore yakınmasıyla başvurdu (Tablo 6).

Tablo 6: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların genel özelliklerin dağılımı

		Min-Max	Ort $\pm$ SS
Geçirilmiş ÜSYE (Hafta) <i>(medyan)</i>		0-4	1,83 $\pm$ 0,91 (2)
		n	%
Eşlik eden hastalık	Yok	53	88,3
	Var	7	11,7
Tekrarlayan atak	Yok	56	93,3
	Var	4	6,7

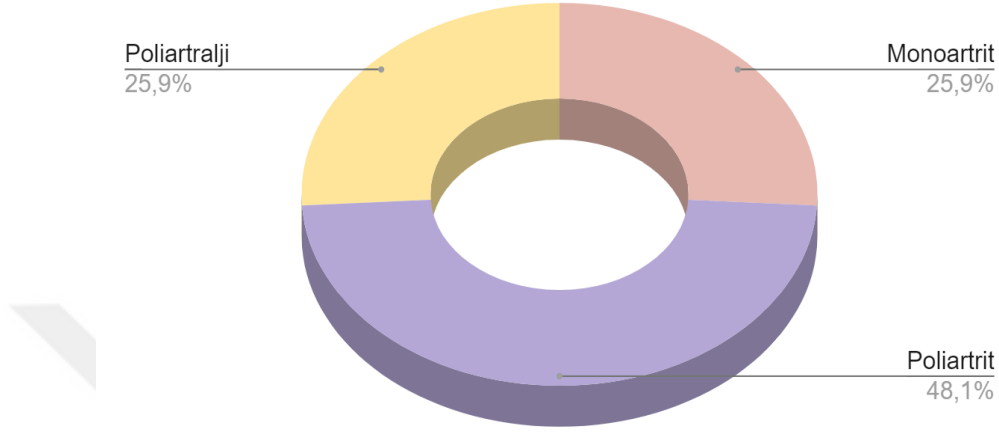
Tablo 7: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların majör, minör ve destekleyici parametrelerin dağılımı

			n	%
Major	Artrit	Yok	6	10
		Var	54	90
	Monoartrit	Yok	46	76,7
		Var	14	23,3
	Poliartrit	Yok	34	56,7
		Var	26	43,3
	Poliartralji	Yok	46	76,7
		Var	14	23,3
	Kardit	Yok	21	35
		Var	39	65
	Klinik Kardit	Yok	33	55
		Var	26	45
	Subklinik Kardit	Yok	47	78,3
		Var	13	21,4
Minor	Kore	Yok	56	93,3
		Var	4	6,6
	Monoartralji	Yok	58	96,7
		Var	2	3,3
	Ateş	Yok	32	53,3
		Var	28	46,7
	CRP yüksekliği (≥ 3)	Yok	12	20
		Var	48	80
	ESH yüksekliği (≥ 30)	Yok	10	16,7
		Var	50	83,3
	PR Uzaması	Yok	50	83,3
		Var	10	16,7
	ESH <i>Min-Max, Ort$\pm$SS</i>		10-137	58,95 $\pm$ 32,61
	CRP <i>Min-Max, Ort$\pm$SS (medyan)</i>		0-31	7,55 $\pm$ 6,36 (6,3)
Destekleyici	ASO <i>Min-Max, Ort$\pm$SS (medyan)</i>		56-1999	663,19 $\pm$ 338,97 (694)
	Boğaz Kültürü	Yok	55	92,1
		Var	5	7,9

ARA tanısı alan hastalarımız tanı açısından majör ve minor kriterlere göre değerlendirildiğinde (Tablo 7) tüm hastaların %23,3'ünde monoartrit, %43,3'ünde

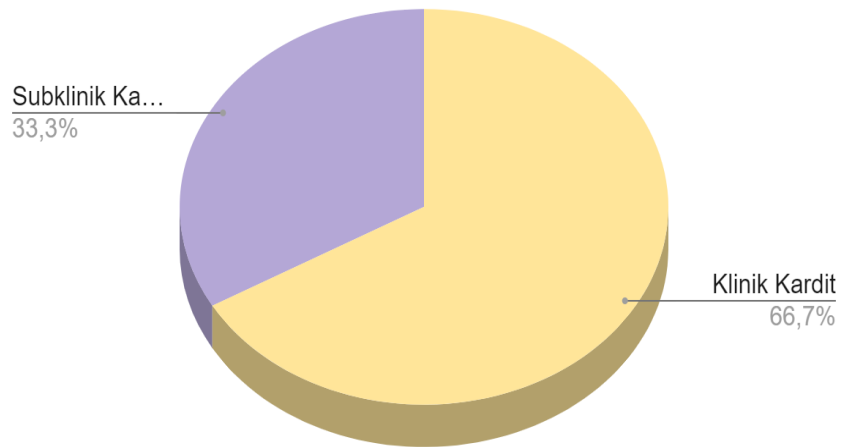
poliartrit, %23,3'ünde poliartralji vardı. Monoartrit, poliartrit ve poliartralji hep birlikte artrit başlığında toplandığında hastaların %90'ında görülmekteydi.

Artrit görülen hastalar içerisinde poliartrit %48,1 monoartrit %25,9 poliartralji %25,9 oranında bulunmuştur (Şekil 4).



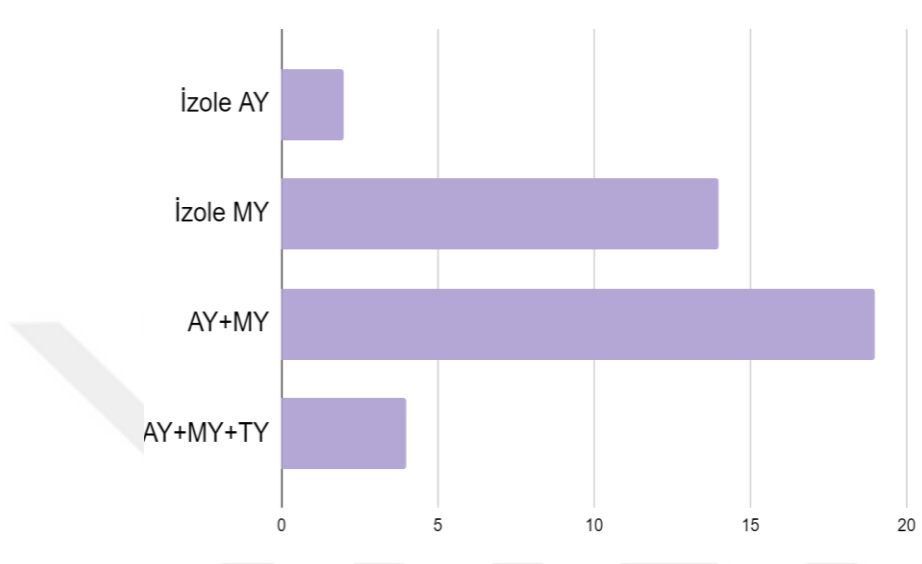
Şekil 4: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların eklem bulguları dağılımı

Kalp tutulumunda %45'inde klinik kardit, %21,4'ünde subklinik kardit saptandı. Klinik kardit ve subklinik kardit bir arada kardit başlığı altında toplandığında hastaların %65'inde görülmektedir. Kardit olan hastalardaki oran ise %66,7 klinik kardit, %33,3 subklinik kardit olarak bulundu (Şekil 5).



Şekil 5: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların kardit dağılımı

Kardit saptanan hastalarımızın ekokardiyografi bulgularında kapak tutulumlarına bakıldığında iki hastada izole AY (aort yetmezliği) (%5,1), 14 hastada izole MY (mitral yetmezlik) (35,8), 19 hastada AY+MY (%48,7), dört hastada AY+MY+TY (triküspit yetmezlik) (%10,2) tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 6: Kalp kapak tutulumu dağılımı

Hastalarımızın %6,6'sında kore görüldü. Hastalarımızda eritema marginatum ve subkutan nodül saptanmadı. Kore olan hastalarımızdan ikisinde (%50) klinik kardit, bir hastada (%25) subklinik kardit mevcut idi.

ARA tanısı koyduğumuz hastalarım minör bulguları incelendiğinde %3,3'ünde monoartralji, %16,7'sinde PR uzaması, %46,7'sinde ateş minor bulgu olarak görülmektedir. Akut faz reaktanı olarak CRP 48 (%80) hastada yüksek (≥ 3) saptanırken sedimentasyon 50 (%83,3) hastada yüksek (≥ 30) bulunmuştur. Sedimentasyon yüksekliği olan hastaların 22 (%36,6) tanesinde sedimentasyon değeri 30 ile 60 arasındadır.

CRP değerleri 0 ile 31 arasında değişmekte olup, ortalaması $7,55 \pm 6,36$ ve medyanı 6,3'tür. Sedimentasyon değerleri 10 ile 137 arasında değişmekte olup, ortalaması $58,95 \pm 32,61$ 'dir.

Destekleyici parametrelerden ASO değerleri 56 ile 1999 arasında değişmekte olup, ortalaması 663,19±338,97 ve medyanı 694'tür. ARA tanısı alan hastalarımızın %91,7'sinde boğaz kültürü pozitifliği görölmezken, %8,3'ünde görölmektedir.

Tablo 8: Yaş grupları arasında majör ve minör bulguların değerlendirilmesi

			Yaş grup		p
			5-10 yaş	>10 yaş	
			n (%)	n (%)	
Major	Artrit	Yok	3 (%9,7)	3 (%10,3)	¹ p>0,05
		Var	28 (%90,3)	26 (%89,7)	
	Kardit	Yok	13 (%42)	8 (%27,5)	² p>0,05
		Var	18 (%58)	21 (%72,4)	
	Kore	Yok	29 (%93,5)	27 (%93,1)	¹ p>0,05
		Var	2 (%6,5)	2 (%6,9)	
Minör	Monoartralji	Yok	31 (%100)	27 (%93,1)	¹ p>0,05
		Var	0 (%0)	2 (%6,9)	
	Ateş	Yok	13 (%42)	19 (%65,5)	² p>0,05
		Var	18 (%58)	10 (%34,5)	
	PR uzaması	Yok	25 (%80,6)	25 (%86,2)	³ p>0,05
		Var	6 (%19,4)	4 (%13,8)	
	CRP yüksekliği (≥3)	Yok	6 (%19,4)	6 (%20,7)	¹ p>0,05
		Var	25 (%80,6)	23 (%79,3)	
	ESH yüksekliği (≥30)	Yok	4 (%12,9)	6 (%20,7)	¹ p>0,05
		Var	27 (%87,1)	23 (%79,3)	

¹Fisher's exact test

²Continuity (yates) düzeltmesi

³Student's t test

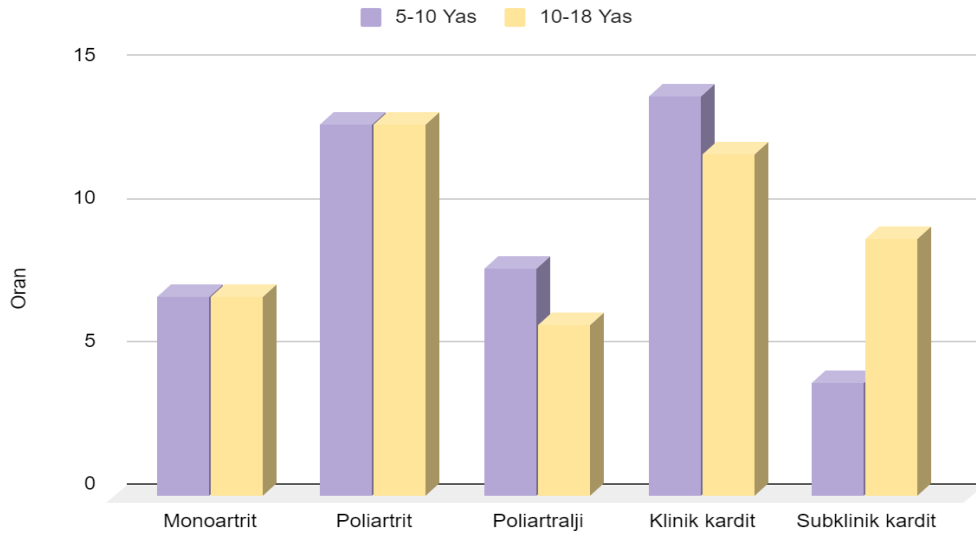
Yaş grupları arasında majör ve minör bulguların görölme oranları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Yaş grupları arasında artrit, kardit ve kore majör bulgularının görölme

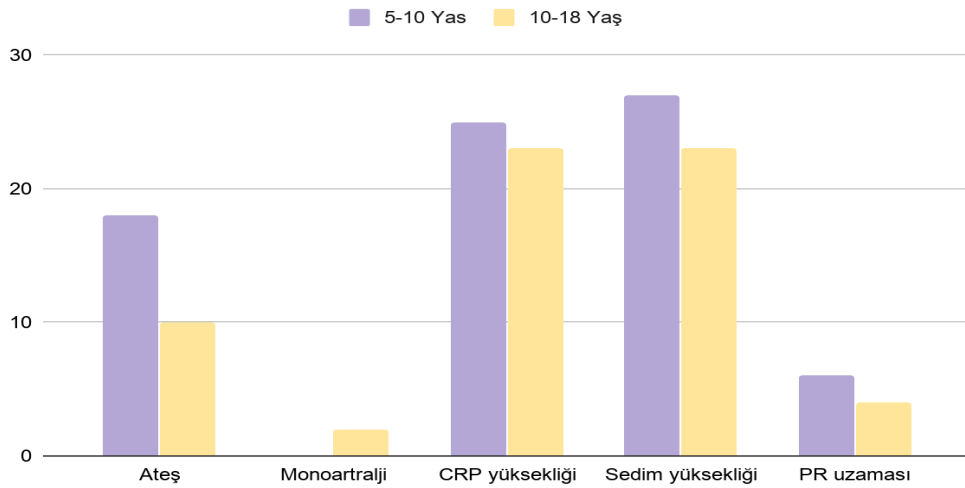
oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Şekil 7).

Yaş grupları arasında minör bulguların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Şekil 8).

Yaş grupları arasında CRP ve sedimentasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 7: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların yaş gruplarına göre major bulguların görülme oranları



Şekil 8: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların yaş gruplarına göre minör bulguların görülme oranları

Tablo 9: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyete göre majör ve minör bulguların değerlendirilmesi

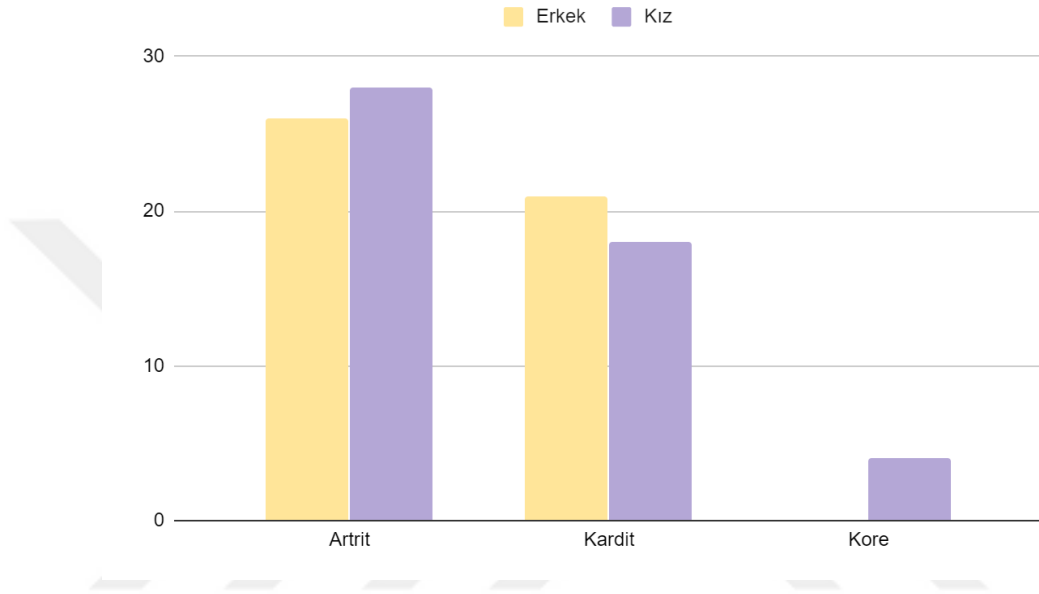
			Cinsiyet		p
			Erkek	Kız	
			n (%)	n (%)	
Major	Artrit	Yok	2 (%7,2)	4 (%12,5)	¹ p>0,05
		Var	26 (%92,8)	28 (%87,5)	
	Kardit	Yok	7(%25)	14 (%43,8)	² p>0,05
		Var	21 (%75)	18 (%56,2)	
	Kore	Yok	28 (%100)	28 (%87,5)	¹ p>0,05
		Var	0 (%0)	4 (%12,5)	
Minör	Ateş	Yok	16 (%57,1)	16(%50)	¹ p>0,05
		Var	12 (%42,9)	16 (%50)	
	CRP yüksekliği	Yok	3 (%10,7)	9 (%28,1)	² p<0,05
		Var	25 (%89,3)	23 (%71,9)	
	ESH yüksekliği	Yok	4 (%14,3)	6 (%18,8)	¹ p>0,05
		Var	24 (%85,7)	26 (%81,2)	
	Monoartralji	Yok	26 (%92,9)	32(%100)	¹ p>0,05
		Var	2 (%7,1)	0(%0)	
	PR uzaması	Yok	21 (%75)	29 (%90,6)	⁴ p>0,05
		Var	7 (%25)	3 (%9,4)	
	CRP (medyan)		8,58±5,16 (7)	6,68±7,2 (4,2)	³ p<0,05*
	ESH		63,79±34,34	54,82±30,97	⁴ p>0,05

¹Fisher's exact test ²Continuity (yates) düzeltmesi ³Mann whitney U test ⁴Student t test *p<0,05

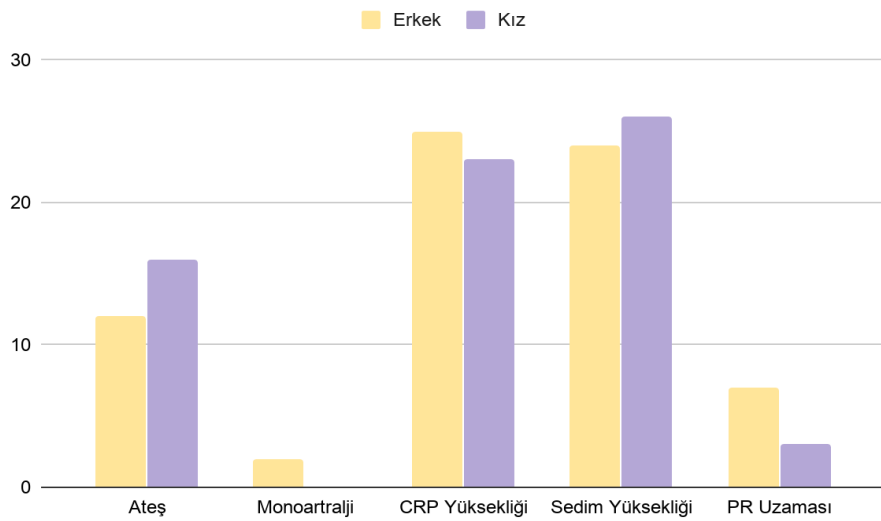
Erkekler ve kızlar arasında artrit, kardit ve kore majör bulgularının görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 9). Kore görülen hastaların tamamı kız idi (Tablo 9).

Erkekler ve kızlar arasında monoartralji ve ateş minör bulguların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Şekil 10).

Erkeklerin CRP değerleri, kızlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,033$; $p<0,05$). Erkekler ve kızlar arasında sedimantasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$)

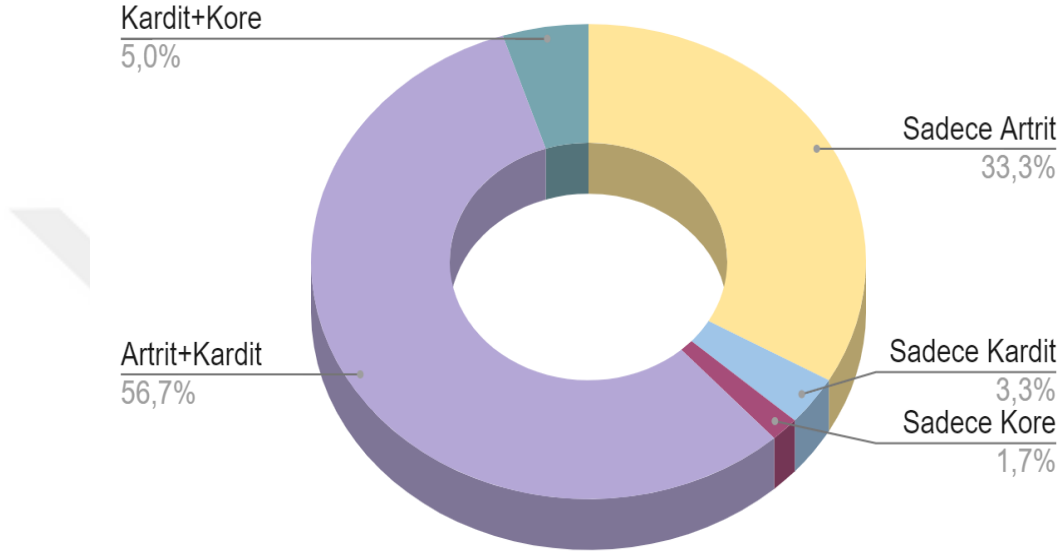


Şekil 9: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyete göre major bulguların görülme oranları



Şekil 10: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların cinsiyete göre minör bulguların görülme oranları

Hastalarımıza ARA tanısı koyarken kullandığımız major bulgular değerlendirildiğinde; %56,7'sinde artrit + kardit, %33'ünde sadece artrit, %5'inde kardit + kore, %3,3'ünde sadece kardit, %1,7'sinde sadece kore major bulgu olarak kullanılmıştır (Şekil 11).



Şekil 11: Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda major bulguların tek başına ve birlikte görülme oranları

Tanı koyarken kullandığımız majör bulgular güncellenen kriterlerde yapılan değişiklikler ön planda değerlendirildiğinde; çocukların, %11,7'sinde monoartrit, %5'inde poliartrit, %10'unda poliartralji tek başına major bulgu olarak kullanılmıştır.

Hastaların %3,3'ünde monoartrit + subklinik kardit, %11,7'sinde poliartrit + subklinik kardit ve %5'inde poliartralji + subklinik kardit, %1,7'sinde kore +subklinik kardit, %3,3'ünde kore + klinik kardit major bulgu olarak görülmüştür (Tablo 10).

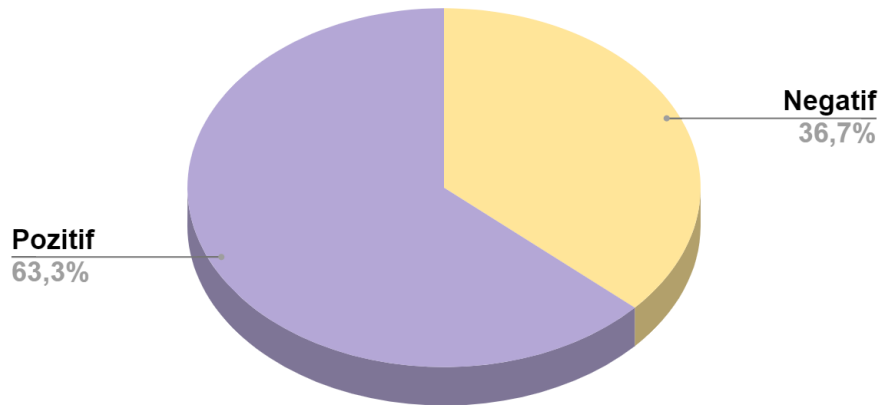
Tablo 10: Majör bulgulara ilişkin bilgilerin dağılımı

Majör Bulgu	n	%
Poliartrit	5	8,3
Monoartrit	7	11,7
Poliartralji	6	10
Monoartrit+Subklinik kardit	2	3,3
Poliartrit+Subklinik kardit	7	11,7
Poliartralji+Subklinik kardit	3	5
Kore+Subklinik kardit	1	1,7
Kore+Klinik kardit	2	3,3

ARA tanısı koyduğumuz hastaların tanı alma durumu eski kriterlere göre yeniden değerlendirildiğinde 22 (%36,7) hastaya yeni kriterler sayesinde tanı konulmuştur (Tablo 11) (Şekil 12).

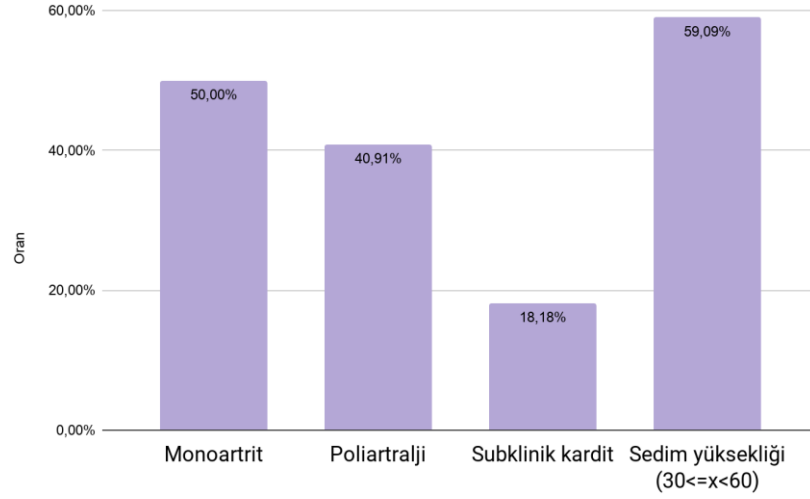
Tablo 11: Eski kriterlerle tanı koyma oranı

		n	%
Eski kriterlerle tanı	Yok	22	36,7
	Var	38	63,3



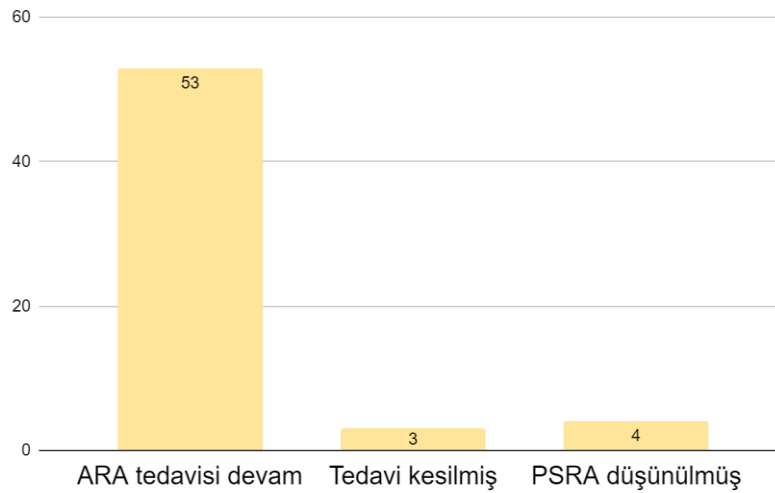
Şekil 12: Eski ve yeni kriterlere göre hastaların tanı alma durumu

Eski kriterlere göre değerlendirildiğinde ARA tanısı negatif olan olguların %50'sinde monoartrit, %40,91'inde poliartralji, %18,18'inde subklinik kardit ve %59,09'unda sedimentasyon 30 ile 60 arasında yüksek saptanmıştır (Şekil 13)



Şekil 13: Sadece yeni kriterlerle tanı alanlarda güncellenen kriterlerin pozitif olma durumu

Güncellenen kriterlere göre ARA tanısı konup tedavi başlanan 60 hastanın üçünün (%5) daha sonraki takiplerinde tedavisinin kesildiği, dört (%7) hastanın kardiyolojik muayenesi normal saptanıp poststreptokoksik reaktif artrit veya postenfeksiyöz reaktif artrit düşünülerek tedavinin 5 yıla tamamlanması planlandığı öğrenildi (Şekil 14).



Şekil 14: Hastaların tedaviye devam etme durumu

5.TARTIŞMA

ARA gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde edinilmiş kalp hastalıklarına yol açan olan en önemli nedendir. Hastalık eklemler, kalp, beyin, deri, deri altı bağ dokusu ve kan damarlarını etkileyip semptomlara yol açar. Bağ dokunun kollajen liflerinde hasara neden olabilen, genellikle kronik veya subakut seyreden, kalp kapakçıklarında fibrozise neden olarak valvüler kalp hastalığına sebep olabilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (11,118).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre bugün dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500.000 kadar yeni ARA hastası ortaya çıkmakta, 300.000 yeni romatizmal kalp hastası görülmekte ve 233.000 kişi akut romatizmal ateş ya da sebep olduğu romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir. Ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde bu durum ARA'nın ne kadar önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. Bu veriler hastalığın önemini ortaya koymaktadır (56).

Tüm dünyada ARA insidansı ortalama 19/100.000 olarak bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ARA insidansı için 0,5-3/100.000 arasında rakamlar bildirilirken; gelişmekte olan ülkelerde insidansın 20-200/100.000 arasında olduğu bildirilmiştir (1). Kanada, Amerika ve Batı Avrupa'da son yapılan çalışmalarda insidansının 0,1-2/100 000 olarak değiştiği gösterilmektedir (119). Bu durumun hayat standartlarındaki yükselme ile birlikte üst solunum yolu enfeksiyonlarında penisilin tedavisinin yaygın olarak kullanılması, hastalığa erken dönemde tanı konulması ve tekrarlayan atakların önlenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (120).

Aynı coğrafi bölgedeki farklı ırklarda farklı insidanslar bildirilmesi genetik yatkınlıkta etnik farklılıkların rolünü desteklemektedir (3). Dünya genelinde ARA insidansında görülen farklılık, bütün toplumlarda Jones kriterlerinin aynı şekilde uygulanmasının, tanı duyarlılığında sorunlar oluşturacağını gündeme getirmiştir. ARA insidansının yüksek olduğu toplumlarda tanı kriterlerinin duyarlılığını artırmak, insidansın düşük olduğu toplumlarda ise hatalı fazla tanı konulmasını engellemek amacıyla toplumlar düşük ve orta-yüksek riskli olmak üzere ayrılmış ve tanı kriterlerinde düzenleme yapılmıştır (8).

Gelişmekte olan ülkeler arasında bulunan ülkemizde; kayıt sistemlerinin güvenilir olmaması, hastaların birçok farklı merkeze başvurması gibi nedenlerden dolayı ARA insidansını doğru tahmin eden rapor sayısı yetersizdir. Bununla birlikte yayınlanan çalışmalarla ARA'nın ülkemizde de önemli bir halk sağlığı problemi olduğu gösterilmiştir (12).

Hastalık ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışmalardan biri 1972- 1976 yılları arasında Ankara ve çevresinde Saraçlar ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu çalışmada ARA insidansı 20/100.000 olarak tespit edilmiştir (25). Aynı bölgede Beyazova tarafından ARA insidansı 1970-1973 yılları arasında 56,6/100.000; 15 yıl sonra 1985-1988 yılları arasında 36,7/100.000 olarak belirlenmiştir (26). Olguntürk ve arkadaşları 1999 yılında Ankara'da 4086 okul çocuğu ile yaptıkları çalışmada, RKH kümülatif prevalansını 3,7/1000 olarak bulmuşlardır (121). Narin ve arkadaşlarının 2014 yılında Kayseri'den yaptıkları çalışmalarında ise İç Anadolu Bölgesi tahmini ARA insidansı 7,4/100.000 olarak tespit edilmiştir (122). Örün ve arkadaşları tarafından Ankara'da 30 yıllık dönemi kapsayan bir çalışmada ise ARA insidansı; 1980-1989 yılları arasında 37/100.000, 1990-1999 yılları arasında 60/100.000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100.000 bulunmuştur (118).

Gürses ve arkadaşları tarafından ülkemizde ARA insidansının belirlenmesi amacıyla Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu bünyesinde 2016 yılında yapılan çalışmanın sonuçları Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu'nun 10 Mart 2017 tarihli toplantısında sunulmuştur. Ülke genelinde 2016 yılı içinde toplam 1104 akut atak ARA hastası saptanmış ve tüm Türkiye'de ARA insidansı 8,9/100.000 olarak bulunmuştur (123).

Akut romatizmal ateş daha çok 5-15 yaşları arasında görülmektedir (27). Hastalığın görülme sıklığı streptokokal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağında 8-9 yaşlarında belirgin artış göstermektedir (11,18). Streptokoksik enfeksiyonların görülme insidansı okul çağındaki çocuklarda en yüksektir ve bu nedenle ARA'nın görüldüğü yaş aralığı ile paralellik gösterir. Hastalık geç adölesan ve erişkinlerde daha az görülmektedir. Aynı şekilde 5 yaş altı çocuklarda daha nadir görülürken, 2 yaş altında ise yok denecek kadar azdır (13,19). Beş yaş altındaki olgular toplam sayının %3-5'ini oluşturmaktadır (67). Örün ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların %93'ünün yaşlarını 5 ile 15 arasında bildirmişlerdir (118). Başka

bir çalışmada ARA'lı 137 hastanın yaş ortalaması $12,9 \pm 2,8$ olarak bulunmuştur (124). Gürses ve arkadaşları tarafından Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu bünyesinde 2016 yılında yapılan çalışmada; akut atak sırasında ortalama yaş $11 \pm 2,8$ yıl bulunmuştur (123). Çalışmamızdaki hastaların yaş dağılımı 5,6 ile 16,8 arasında değişmekte olup, ortalaması $10,63 \pm 2,63$ 'dür. Çalışmamızda hastaların çoğunluğu (%68,3) 9-15 yaş arasında dağılım göstermekte idi. 5 yaş altında hastamız yoktu. Bulgularımız ülkemizden yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Akut romatizmal ateşin kızlarda ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. ARA'nın her iki cinsiyette de eşit oranda görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (21, 118, 121, 124). Çalışmamızda çocukların %46,7'si erkekken, %53,3'ü kızdır ve kız/erkek oran 1,14 olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde bildirilen yaş ve cinsiyetle ilgili verilerle çalışmamızdaki verilerin uyumlu olduğu görüldü (13,19).

Streptokoklara bağlı boğaz enfeksiyonlarının en sık ilkbahar ve kış mevsiminde görülmesi ile ilgili olarak ARA da en sık bu mevsimlerde görülmektedir (71,91). Literatürle benzer olarak bizim çalışmamızda da hastalık en sık ilkbahar (%38,3) ve kış (%25) mevsiminde görülmüştür. Aylara göre dağılımı incelendiğinde ise olgular en sık Mayıs (%18,3) ayında başvurmuştur.

Akut romatizmal ateş patogenezinde, A grubu beta hemolitik streptokoklara karşı oluşan kontrolsüz bir immün yanıt mekanizması rol oynamaktadır. Genetik olarak yatkın olanlarda, geçirilen GABHS tonsillofarenjiti sonrası oluşan streptokokal antijenler yapısal olarak benzerlik gösterdikleri insan dokuları ile çapraz reaksiyona girmelerine bağlı olarak eklemler, kalp subkutanöz doku ve bazal ganglionlarda immünolojik hasar gelişir (67). ARA öncesi geçirilmiş tonsillofarenjit öyküsü %24-81 arasında değişmektedir (125). Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %82,8 bulunmuştur (126). Hastalarımızda ise üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü %76,7 saptandı. Üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası latent dönem 0 ile 4 hafta arasında değişmekte olup, ortalaması $1,83 \pm 0,91$ ve medyanı 2'dir. Bulgularımız klasik bilgilerle uyumludur.

Akut romatizmal ateşte klinik belirti ve bulguları değişkenlik gösterir. Bazı hastalar gezici artrit ve ateşle hastaneye başvurabilirken, bazı olgularda ilk atakta

kardiyak bulgular görülebilir. En sık başvuru yakınması eklem şikayetleridir (%46-80). Ateş sıklığı %24-50 arasında, kardiyovasküler sistem ile ilgili yakınmalar ise %10-15 civarında bildirilmektedir (118,121). Akut romatizmal ateşli hastalarda eklem şikayetleri en fazla olmak üzere ateş, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi farklı şikayetler görülebilmektedir. Birçok çalışma eklem şikayetlerini en sık şikayet olarak göstermiştir (123,125,130). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en fazla görülen şikayet eklem bulgularıydı. Başvuru sırasında hastalarımızın %73,3'ünde eklem ağrısı %25'inde eklem şişliği mevcut idi. %6,6 hasta ise kardiyovasküler sistem yakınmaları ile başvurdu.

A grubu beta hemolitik streptokokların boğaz kültüründe üretilmesi Jones kriterlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı kabul edilir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda boğaz kültüründe GABHS üretilme oranı %6-32 aralığında bulunmuştur (124,126). Bizim çalışmamızda %7,9 olarak bulunmuştur. Boğaz kültüründe üreme oranlarının düşük bulunması streptokok enfeksiyonundan sonra ARA gelişinceye kadar geçen latent dönemin uzun olması, kültür alınmadan önce antibiyotik başlanması, kültür alınma tekniğinin hatalı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bir diğer geçirilmiş GABHS kanıtı antistreptokokal antikor pozitifliğidir. Streptokoksik enfeksiyon tanısında kullanılan spesifik antikorlar Antistreptolizin, antihyaluronidaz, anti-streptokinaz, anti-DNase ve anti-DNase B'dir. ASO en uygun ve ticari olduğundan en sık kullanılandır. Literatürde ARA'lı hastalarda ASO yüksekliği %73,3 ile %92,2 aralığında bildirilmiştir (92,126). Ülkemizde Örün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (118) %85,6 Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (126) %92,2 oranında ASO yüksekliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm hastalara ASO bakılmış, ortalama ASO 694 Todd ünitesi/ml bulunmuş ve %96,6'sında pozitif saptanmıştır. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına bağlı olarak değişen oranlarda yüksek bulunabileceğinden sadece ASO pozitifliği klinik bulgular olmadığında romatizmal ateş lehine değerlendirilmemelidir. Bulgularımız literatürle uyumludur.

ARA'da majör kriterlerin görülme oranları; kardit %30-70, artrit %40-70, kore %10-30, eritema marginatum %5'in altında ve subkutan nodül %0-10 olarak bildirilmiştir (67). Çalışmalarda, majör bulguların görülme sıklığı ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Avustralya'da yapılan Carapetis ve arkadaşlarının (92)

çalışmasında kardit %55, artrit %55, kore %28, eritema marginatum %0,5 ve subkutan nodül %0,5 olarak; Hindistan'da yapılan bir çalışmada (127) ise kardit %67, artrit %72, kore %8, subkutan nodül %6,2 olarak bildirilmiştir. Ukrayna'da 2017 yılında yapılan 85 merkezin dahil edildiği bir çalışmada (128); kardit %84,7, poliartrit %54,7, kore %25,9, subkutan nodül %8,2 eritema marginatum %5,9 oranında bildirilmiştir. Japonya'da 2017 yılında 323 sağlık merkezinde yapılan bir çalışmada (129) ise; kardit %61,4, poliartrit %50, eritema marginatum %15,9, kore %6,8, subkutan nodül %2,3 oranında saptanmıştır. Ülkemizde Örün ve arkadaşlarının (118) yaptığı çalışmada kardit %64,7, artrit %59,1, kore %14,1, eritema marginatum %0,8, subkutan nodül %0,6 olarak, Özer ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada kardit %65, artrit %61, kore %14 olarak, Güngör ve arkadaşlarının (126) yaptığı çalışmada ise kardit %82,2, artrit %55,4, kore %4,4, eritema marginatum %2, subkutan nodül %0,5 olarak bildirilmiştir. Çağatay ve arkadaşlarının 45 ARA'lı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada artrit %88,8, kardit %44,4, Sydenham koresi %2,2, eritema marginatum %2,2 oranında görülmüş. Kardit ve artrit birlikteliği %37,7, artrit ve eritema marginatum birlikteliği %2,2 oranında saptanmış (130). Çalışmamızda ARA tanılı 60 hastanın akut atak sırasındaki majör klinik bulgularına bakıldığında artrit %90, kardit %65, kore %6,6 oranında görüldü. Çalışmamızda eritema marginatum ve subkutan nodülü olan hasta yoktu. Kardit ve artrit oranları açısından verilerimiz literatüre benzer niteliktedir.

Majör bulguların kombinasyonları tüm dünyada benzer özellik göstermektedir. Yapılmış olan çalışmaların neredeyse tümünde çalışmamızda da olduğu gibi en sık kardit ve artrit birlikteliği görülmüştür (67,97). Ülkemizde Ayana ve arkadaşları (131) Çukurova bölgesinde kardit ve artrit birlikteliğini %58,7 olarak saptamışlardır. Bostan ve arkadaşları ARA tanılı 207 hastanın major kriterler tek tek ve birlikte değerlendirildiğinde; 46 hastada (%22) artrit, 56 hastada (%27) kardit, 7 hastada (%4) kore, 77 hastada (%37) artrit ve kardit, 21 hastada (%10) kardit ve kore ayrıca artrit ve karditi olan üç hastada eritema marginatum rapor etmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda hastaların %56,7'sinde kardit ve artrit birlikteliği, %33,3'ünde izole artrit, %5'inde kardit ve kore birlikteliği, %3,3'ünde izole kardit ve %1,7'sinde izole kore saptandı. Eritema marginatum ve subkutan nodül görülmedi. Çalışmamızda

başvuruda kardit ve artrit birlikteliği literatür ile uyumlu olarak ilk sırada görülmektedir.

Literatürde koreli hastaların yarısından fazlasında kardit bildirilmiştir (92). Caldas ve arkadaşları (133)'nın yaptığı bir çalışmada da koreli hastaların %64'ünde karditle birlikteliği saptanmış ve koreli hastalara mutlaka EKO yapılmasının önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde koreli olguların %75'sinde kardit tespit edilmiştir.

ARA tanısında major bulguların yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında Al Eissa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kardit küçük yaştaki hastalarda daha sık görülmüş, artrit ise daha büyük yaştaki çocuk hastalarda sık gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada karditin kız hastalarda daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (134). Olguntürk çalışmasında karditin sıklığında yaş ile bir değişimin olmadığını ve artritin erkek hastalarda hafifçe yüksek olmaya eğilimli olduğunu saptamıştır. Ayrıca Sydenham koresinin biraz daha ileri yaş ve kız çocuklarda fazla olduğunu bulmuştur (121). Çalışmamızda, yaş grupları ve cinsiyetler arasında majör kriterlerin sıklığını karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Koreli hastalarımızın tamamı kız idi ve yaş ortalamasını 10,1 olarak bulduk. Bu bulgu literatür bilgisiyle uyumludur.

Minör bulgular Jones kriterlerini tamamlamada önemli bir yere sahiptir. Minör bulguların sıklığına bakıldığında literatürde artralji %54,6-81,1, ateş %40-62, PR aralığında uzama %15,9-23, ESH yüksekliği %81,8-95, CRP yüksekliği %72- 81,8 gibi değişik oranlarda bulunmuştur (21,125,127). Revize edilen kriterlere göre poliartralji bir majör kriter olarak değerlendirilmektedir (8). Ülkemizden Örün ve arkadaşları 1980-2009 yılları arası 115 ARA'lı hastayı geriye dönük değerlendirdikleri çalışmalarında CRP pozitifliği %71,2, sedimentasyon yüksekliği %87,3, ateş %41,5 artralji %60,6 PR uzaması %15,8 oranında bulunmuştur (118). Hastalarımızda sedimentasyon yüksekliği (≥ 30) görülme oranı %83,3 CRP yüksekliği (≥ 3) görülme oranı %80 olarak tespit edildi. Çalışmamızda literatüre benzer olarak ateş yüksekliğini %46,7, PR uzamasını %16,7 bulduk. Çalışmamızda hastaların %3,3'inde monoartralji, %23,3 poliartralji mevcut idi. Bu oran önceki çalışmalarda minör kriter olarak değerlendirilen artralji sıklığı ile uyumluluk göstermektedir.

Akut romatizmal ateşte karditi olan hastalarda en sık mitral kapak, ikinci olarak aort kapağı tutulur. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken, ilerleyen dönemde fibrozis nedeniyle stenozlar ortaya çıkmaktadır (4). Kardit saptanan olgularımızın ekokardiyografi verilerine bakıldığında kapak tutulumu oranları şu şekilde idi: İzole mitral yetersizlik %35,8, izole aort yetersizliği %5,1, mitral ve aort yetersizliği birlikteliği %48,7, üç kapağın birlikte tutulumu ise %10,2 oranında saptandı. Bitar ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarda mitral yetersizlik %67, aort yetersizliği %35, mitral ve aort yetersizliği birlikteliği %30, triküspit yetersizliği %3, pulmoner yetersizlik %1 bildirilmiştir (135). Çalışmamızda pulmoner kapak tutulumu olan hasta yoktu. Triküspit kapağın romatizmal karditten nadir olarak etkilenmektedir. Fakat işlevsel triküspit yetersizliği mitral kapak hastalığına eşlik edebilir (125). Bizim çalışmamıza benzer olarak Karaaslan ve arkadaşlarının (124) çalışmasında mitral ve/veya aort yetersizliğinin eşlik ettiği triküspit yetersizliği %14,3 kadar yüksek görülmüştür. Ayrıca daha önceki çalışmalarda nadir de olsa ARA'da perikardiyal efüzyon bildirilse de çalışmamızda efüzyonu olan hasta mevcut değildi (21,118).

Artrit veya kore tablosu ile başvuran, klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak saptanan kapak yetersizlikleri (sessiz/subklinik kardit) çeşitli çalışmalarda %12-21 sıklığında değişen oranlarda bulunmuştur (2,70). Bu hastalara uygun koruyucu tedavi verilmediğinde, ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler (70,72). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Olguntürk ve arkadaşlarının (121) sessiz kardit sıklığı %22,4 iken, Pekpak ve arkadaşlarının (136) çalışmasında %28,2, oranlarında görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise subklinik kardit sıklığı %21,4 saptanmış olup, Carapetis ve arkadaşlarının (70) daha geniş hasta popülasyonunu içeren çalışmasına benzer sonuçlanmıştır. Kardit tanısından şüphelendiren masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının ayırt edilmesi ekokardiyografik görüntüleme ile sağlanmaktadır. Vijayalakshmi ve arkadaşlarının çalışmasında EKO'da görülen kapak lezyonlarının skorlaması yapılmıştır. Pozitif olan maddeler ikişer puan olmak üzere, altı ve üzerinde puan alınması kardit olarak kabul edilmiştir (89). Mitral yetersizlikte konjenital mitral kapak anomalileri, mitral kapak prolapsusu, miksomatöz mitral kapak, Kawasaki hastalığı, miyokardit ve dilate kardiyomiyopati ayrımı; aort yetersizliğinde biküspit aorta, aort kapak prolapsusu ve

subaortik membran ayrımı ekokardiyografi ile yapılmalıdır (12). Subklinik karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırt edilmesidir. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlenmiştir (8). Rayamajhi ve arkadaşlarının (137) yaptığı çalışmada sessiz karditin sadece ARA'nın ilk atağında görüldüğü, rekürrenslerde görülmeyeceği saptanmıştır. Bunun nedeni olarak kapak lezyonlarının ilerlemesine bağlı üfürümün ortaya çıkması ve rekürrens sırasında bunun duyulması olarak düşünülmüştür. ARA tanısını koymada, kapak lezyonlarının anlaşılmasında ve hastalığın takibinde ekokardiyografinin önemi görülmektedir. Bu nedenle sessiz kardit 2015 yılında güncellenen Jones kriterlerine göre hem düşük riskli hem de orta-yüksek riskli toplumlarda majör kriter olarak kabul edilmiştir (8). Subklinik karditin düzelmesi veya kötüleşmesini belirleyen etmenler bilinmemektedir. Ancak, ikincil koruyucu tedaviyi 5-10 yıl düzenli olarak alan, hafif mitral yetersizlikli hastaların çoğunda kapak bozukluklarının düzeldiği bilinmektedir (121). Bizim olgularımızda sessiz kardit sıklığı %21,4 ile diğer araştırmaların sonuçlarına benzerdir.

Artrit, ARA'da hastalarda en sık görülen majör kriterlerdendir. Çoğunlukla diz, dirsek, el bileği, ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar asimetrik ve gezici özellik gösterir. Akut başlangıçlıdır ve tutulan eklemden şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve işlev kaybı gibi inflamasyon bulguları vardır (2,74). 1992 Jones Kriterleri'nde sadece poliartrit majör kriter olarak sayılmakta idi. 2015 Modifiye Jones ölçütlerinde düşük riskli topluluklarda sadece poliartrit majör bulgu olarak kabul edilirken, ülkemizin de içinde bulunduğu orta ve yüksek riskli topluluklarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit ya da poliartralji majör bulgu olarak kabul edilmiştir (8). Akut romatizmal ateşin sık görüldüğü orta ve yüksek riskli toplumlarda hastaların %17'sinde aseptik monoartrit olabileceği bildirilmiştir (12). Carapetis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (92) olguların %54'ünde poliartrit, %17'sinde monoartrit, %20'sinde artrit olmadan artralji saptanmıştır. Olguntürk ve arkadaşları (121) ARA'lı olgularda %33,2 oranında monoartrit tespit etmiş, %13,3 oranda da diğer majör kriterler olmadan sadece monoartritle giden ARA atağı tespit etmiş ve monoartrit ile başvuran olgu sayısında artışa dikkat çekmişlerdir. Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (138) %18,6, Güngör ve arkadaşları yaptığı çalışmada (126) monoartrit %12,7 oranında saptanmış. Çalışmamızda ise hastaların %90'ında artrit saptandı. Literatürle uyumlu olarak bu

hastaların 26'sında (%43,3) poliartrit, 14'ünde (%23,3) poliartralji ve 14'ünde (%23,3) monoartrit mevcuttu.

Hastalarımızın tek eklemde şikayetleri başladığında erken dönemde kliniğimize başvurmuş olması ve ülkemizde hekim önerisi olmadan ağrı kesici olarak NSAI (steroid dışı antienflamatuvar) ilaçlar kullanabilmeleri nedeniyle monoartrit sıklığımızın yüksek olduğu düşünüldü. NSAI gibi ilaçlar hem klinik bulguları hem laboratuvar bulgularını baskılayabildiğinden ARA şüphesi olan hastalarda ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak antienflamatuvar ilaçlar yerine parasetamol gibi ilaçların tercih edilmesi önemlidir (12).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ARA'lı hastalarda kore görülme sıklığı %4,4-19,7 arasında bildirilmiştir (21,118,121,124,126). Korenin ergenlik döneminde daha sık görüldüğü bilinmektedir (74). Çalışmamızda hastaların %6,6'sında kore saptandı. Bu hastaların tamamı kızdı ve yaş ortalaması 10,1 olarak bulundu. Karaaslan ve arkadaşlarının (124) çalışmasında kız erkek oranı 3,1; Ekici ve arkadaşlarının (140) çalışmasında 2,45; Miyake ve arkadaşlarının (20) çalışmasında 1,56 olarak belirtilmiştir. Ekici ve arkadaşlarının çalışmasında koreli hastaların %28,9'unda EKO normal, %42'sinde klinik kardit ve %28,9'unda sessiz kardit olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise koreli hastaların %50'sinde klinik kardit ve %25'inde sessiz kardit olduğu saptandı. Bu bulgu literatürle uyumludur. Koresi olan hastalarda kardit açısından dikkatli olunması gerektiği düşünüldü.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan Çelik, 2016 yılında Marmara Üniversitesi'nde yaptığı araştırmada 2015 sonrası ARA tanısı konan hastaların %86,5 eski kriterlerle tanıyı karşıladığını tespit etmiştir (141). Güler ve arkadaşları 50 hastada yaptıkları çalışmada %18 olguya yenilenen ölçütlerle tanı konduğunu bulmuştur (142). Yakın tarihte İtalya'da yapılan benzer bir çalışmada bu oran %20,7 olarak bildirilmiştir (143). Çalışmamızda yenilenen kriterler yönünden değerlendirildiğinde üç (%5) hastaya sessiz kardit + poliartralji, iki (%3,3) hastaya sessiz kardit + monoartrit, altı (%10) hastaya poliartralji, yedi (%8,3) hastaya monoartrit ile tanı konulmuş idi. Toplamda 22 (%36,7) vakaya yenilenen kriterler sayesinde tanı konulabildi.

Eski kriterlere göre değerlendirildiğinde ARA tanısı negatif olan olguların %50'sinde monoartrit, %40,91'inde poliartralji, %18,18'inde subklinik kardit ve %59,09'unda sedimentasyon 30 ile 60 arasında yüksek saptanmıştır. Subklinik karditli

olguların poliartralji ve monoartrit ile birlikteliğinin yüksek oranda saptanması dikkat çekicidir. Bu durum ülkemizin de içinde bulunduğu orta yüksek riskli topluluklarda yeni değişiklik olarak ekokardiyografi ile saptanan subklinik karditin major bulgu olarak kullanılmasını, ek olarak aseptik monoartrit ve poliartraljinin de diğer nedenler dışlandıktan sonra major bulgu olarak kullanılmasını desteklemektedir.

Güncellenen kriterlere göre ARA tanısı konup tedavi başladığımız 60 hastanın üçünün (%5) daha sonraki takiplerinde tedavisinin kesildiği, dört (%7) hastanın kardiyolojik muayenesi normal saptanıp poststreptokoksik reaktif artrit veya postenfeksiyöz reaktif artrit düşünülerek profilaksi altına alınarak izleminin ve çocuk kardiyoloji poliklinik kontrollerinin devamının planlandığı öğrenildi.

Sonuç olarak 2015 güncellemesi ile orta-yüksek riskli toplumlarda monoartrit, poliartralji ve sessiz karditin majör bulgular içinde yer alması, monoartraljinin minör bulgular içinde yer alması ve sedimentasyon değerinin 30'a düşürülmesi ile hastaların daha kolay ve daha doğru bir şekilde tanı alması sağlanırken; aseptik monoartrit ve poliartralji majör bulgu olarak kullanıldığında eklemleri tutan diğer hastalıklar açısından ayırıcı tanıda dikkatli olmak doğru tanı için önemlidir.

Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır. Kayıtlardaki eksiklikler ve olguların uzun dönem takiplerinin kardiyoloji kliniklerinde yapılması nedeniyle tanı konulmayıp daha sonra tanımlanan, tanı konmuşken daha sonra tedavisi kesilen vakaları tam olarak içermemektedir. Eski ve yeni kriterlerle prospektif tasarlanmış bir araştırmanın tanı güncellemesinin yararlarını daha isabetli bir biçimde ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların %46,7'si erkek, %53,3'ü kızdı. (K/E:1,14)
2. Hastaların yaşları 5,6 ile 16,8 yaş arasında (ort. $10,63 \pm 2,63$ yıl) değişmekte olup %68,3 ile en fazla hasta 9-15 yaş arası gruptaydı.
3. Olguların başvuru mevsimi %38,3 ile en sık ilkbahar olarak bulundu.
4. Akut romatizmal ateş hastalarının başvuru şikayetleri incelendiğinde; en sık başvuru şikayetinin %73,3 ile izole eklem ağrısı ve/veya şişliği olduğu görüldü.
5. Hastalarımızda major kriterlerden artrit %90, kardit %65, kore %6,6 oranında bulundu.
6. Artritli olgularımızda; poliartrit %48,1, monoartrit %25,9, poliartralji %25,9 oranında görüldü.
7. Kardit saptanan hastalarımızın %33,3'ünde subklinik kardit, %66,7'sinde klinik kardit mevcut idi.
8. Minör kriterlerden monoartralji %3,3, ateş %46,7, crp yüksekliği (≥ 3) %80, sedimentasyon yüksekliği (≥ 30) %83,3 hastada bulundu.
9. Olgularda major bulgular arasında en sık artrit ve kardit birlikteliği (%56,7) saptandı.
10. Olguların %96,7'sinde ASO pozitifliği saptandı. Olguların %7,9'unda boğaz kültüründe GABHS üremesi saptandı.
11. Yenilenen ölçütler yönünden değerlendirildiğinde hastaların %11,7'sinde monoartrit, %5'inde poliartrit, %10'unda poliartralji tek başına major bulgu olarak kullanıldı.
12. 2015 yılında AHA tarafından güncellenen Jones kriterlerinin kullanılması ile tanı duyarlılığının arttığı, eski kriterlerin kullanılması ile hastaların ancak %63,3'ünün tanı alabildiği görüldü.
13. Toplam 22 (%36,7) olguya yenilenen ölçütler sayesinde tanı konulabildi.

7.KAYNAKLAR

1. Carapedis JR, Steer AC. The global burden of group a streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685-94. [CrossRef]
2. Akalin F. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. *Turk Pediatri Ars.* 2007;42:85- 93.
3. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population based studies. *Heart.* 2008;94:1534-1540
4. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME, Hugo-Hamman CT, Karthikeyan G, Katzenellenbogen JM, et al. Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(2):1-23.
5. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;14(2):1-24.
6. Park MK. Acute Rheumatic Fever. In: *Pediatric Cardiology for Practitioners.* Third Edition. Mosby Year Book. St Louis. 1996; 302-309
7. Ayoub EM. Acute Rheumatic Fever. In: *Moss' Heart Disease in Infants, Children, And Adolescents.* Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA. Fourth Edition. Williams and Wilkins. Baltimore. 1989. pp692-704
8. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(20):1806-18.
9. da Silva NA, de Faria Pereira BA. Acute rheumatic fever: still a challenge. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(3):545–68.
10. Ortiz EE. Acute rheumatic fever. In Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Taynan M (eds). *Paediatric Cardiology.* New York: Churchill Livingstone. 2002:1713-1732.
11. Saltık İL. Akut romatizmal ateş. *The Journal of Current Pediatrics* 2007;5 Özel sayı 1:156-9
12. Eroğlu AG. Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones ölçütleri. *Turkish Pediatr Arch Pediatr Ars.* 2016;51(1): 1-7.
13. Acierno, LJ. The history of cardiology. First ed. Pearl River, New York, U.S.A.: The Parthenon Publishing Group; 1994. p.47-74.
14. Caulfield E. Cheadle on rheumatic fever. *Pediatrics.* 1955;15(5):601-2.
15. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious disease. 8th ed. Elsevier Health Sciences. 2014;200:2300-2310.
16. Smith TC, Alcamo IE, Heymann DL. Streptococcus (Group A); 2005:55-56.
17. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA.* 1944;126:481-484.
18. Wang C-R, Liu C-C, Li Y-H, Liu M-F. Adult-onset acute rheumatic fever: possible resurgence in southern Taiwan. *JCR J Clin Rheumatol.* 2005;11(3):146–9.

19. Canter B, Olguntürk R, Tunaoglu FS. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics*. 2004;114(1):329–30.
20. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, Sundel RP, Newburger JW. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007;120:503–8
21. Özer S, Halkaoğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Türk J Pediatr* 2005;47:120-4.
22. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic Heart Disease in the Twenty-First Century. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(10):1-11.
23. 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.
24. Markowitz M. The decline of rheumatic fever: role of medical intervention: Lewis W. Wannamaker Memorial Lecture. *J Pediatr*. 1985;106:545–550.
25. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme ve Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıklarının prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1978;7:50-5.
26. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1987;2:76-8
27. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). *Türk Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri*. 2010; 759-763
28. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A *Streptococcus* pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 17];12(3):e0006335. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29554121>
29. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006;42:441–447
30. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity*. 2006;39(1):31-9.
31. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation*. 2009;119(5):742–53.
32. Martin JM, Barbadora KA. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of *streptococcus pyogenes*. *J Pediatr*. 2006;149(1):58-63.
33. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):470-511.
34. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-964.
35. Owlia M, Mirzaei M. Acute rheumatic fever: over-estimation or misconception? *Int J Cardiol*. 2013;168(5):5107-8.

36. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart*. 2005;91(1):3-4.
37. Schleiss MR, Kaplan EL. A Grubu Streptokok Enfeksiyonları. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. *Rudolph Pediatri*. 22.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. p. 1094-1096.
38. Stanford T, Shulman Rheumatic fever in: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p 1132- 37.
39. Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. *Infect Immun* 2001;69:4072-8.
40. Goldman L, Ausiello D. Romatizmal ateş. Serhat Ünal Ed *Cecil textbook of medicine*, 22 th edition. 2006; 1788-1794.
41. Khana AK, Buskirk DR, Williams RC et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as designed by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710-1716
42. Kudat H, Telci G, Sozen AB. The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. *Int J Immunog* 2006; 33: 41-44.
43. Kumar V, Anand IS, Ganguly NK. Action of oxygen free radical scavengers and inhibitors on the chemiluminescence response of monocytes and neutrophils in rheumatic fever *Cardioscience* 1993; 4: 171-175
44. Guilherme I, Weidbah W, Kiss MH et al. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in Brazil population. *Circulation* 1991; 83: 1995- 1998
45. Emmanouilides GC: Moss and Adams, *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Fifth edition, Maryland: 2001.
46. Asay A, Giles R, Veasy LG, et al. Acute rheumatic fever-Utah. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1987; 36; 108-110.
47. Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S, et al: Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 49-52
48. Hallioğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 117- 120.
49. Bhatia R, Narula J, Reddy KS et al. Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Cardiol* 1989; 12:34
50. Sanyal SK. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood historical perspective and a global overview. *Indian Pediatr* 1987; 24:275-294
51. Senitzer D, Freimer EH. Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of rheumatic fever. *Rev Inf Dis* 1984; 6:832-839
52. Krause RM. Acute rheumatic fever: an elusive enigma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:282-90
53. Guilherme L, Cyry P, Demarchi LM. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2004; 165: 1583-91.

54. Balat A, Kılınç M, Cekmen MB, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem* 2005; 38: 526-30.
55. Blank M, Aron-maor A, Shoenfeld Y. From rheumatic fever to Libman-Sacks endocarditis: is there any possible pathogenetic link? *Lupus* 2005; 14: 697-701
56. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155-66
57. Li Y, Pan Z, Ji Y, Zhang H, Archard LC. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease. *Heart* 2005; 91: 87-8.
58. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: *The Science and practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: 1691-24
59. Aschoff L. Zur myocarditisfrage. *Dtsch Ges* 1904;8:46-53.
60. Ertuğrul T, 2010. Akut Romatizmal Ateş. In: *Pediatric*. Eds: Neyzi O, Ertuğrul T, 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, Cilt 2, 1187-92
61. Stockheim JA, Shulman ST, 2013. Kardiyak Enfeksiyonlar. In: *Rudolph Pediatric*. Eds: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, 22. Baskı. Güneş Kitabevi, Cilt 1, 939-44.
62. Schoen FJ. The heart. In: *Cotran RS, Kumar V, Collins Teds (eds). Robbins Pathological Basis of Disease. 6 th century*. Philadelphia: WB. Saunders Co, 1999:570-3.
63. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541-51
64. The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition) 2012 www.rhdaustralia.org.au/sites/default/files/guideline_0.pdf
65. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation*. 1999;100:1576-1581.
66. Yurdakök M. *Yurdakök Pediatric*. 2017. 3169 p.
67. 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.
68. Aslan N, Serdaroglu F, Saltık F, Kaşıkara Ç, Pektaş A. Acute Rheumatic Fever Associated with Prolonged Second Degree Heart Block Case Report. *Gazi Medical Journal* 2015;26:115-6.
69. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kir M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol*. 2005;103(2):217-8
70. Tubridy-Clark M, Carapedis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-8.

71. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. JAMA 1992;268:2069–73
72. Özkutlu S, Hallioğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. Cardiol Young 2003;13:495-9
73. www.nhf.org.nz/files/ Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever.
74. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2015;10;4.
75. Demirören K, Oran B. Sydenham koresi. Genel Tıp Derg 2002; 12: 81- 87.
76. Mark MH. Other choreatic disorders. Paulson GW, Reidre CR. Movement disorder in childhood: In Watts RL, Koller WC, editors. Movement Disorders Neurologic Principles and Practice. Mc Graw Hill, New York; 1997; 527-539
77. Gilroy J. Basic Neurology, 3rd ed. Mc Graw Hill, New York. 2000: 149-152
78. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. JAMA 1994;272(22):1788-91
79. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. Brain Dev 2002;24(2):73-6
80. Pina-Garza JE. Movement disorders. In: Pina-Garza, editor. Fenichels clinical pediatric neurology. Seventh ed. Elsevier Saunders, 2013:277-294.
81. Casanova MF, Crapanzano KA, Mannheim G, Kruesi M. Sydenham's chorea and schizophrenia: A case report. Schizophr Res 1995; 16: 73-76. 60
82. Moore DP. Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: A comprehensive review. J Clin Psychiatry 1996; 57: 407-414
83. Stein DJ, Wessels C. Hair pulling in a patient with Sydenham's chorea. Am J Psychiatry 1997; 154: 1320
84. Asbahr FR, Ramos RT, Negrao AB, Gentil V. Case series: Increased vulnerability to obsessive-compulsive symptoms with repeated episodes of Sydenham chorea. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38: 1522-1525.
85. Mercadante MT, Campos MC, Marques-Dias MJ et al. Vocal tics in Sydenham's chorea. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 305-306
86. Cardoso F. Infectious and transmissible movement disorders: In Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders, 3rd edition. Williams Wilkins, Baltimore. 1998: 945-965.
87. Gurkas E, Karalok ZS, Taskin BD, Aydogmus U, Guven A, Degerliyurt A, Bektas O, Yilmaz C. Predictors of recurrence in Sydenham's chorea: Clinical observation from a single center. Brain Dev 2016;38:827-834.
88. Gordon N. Sydenham's chorea, and its complications affecting the nervous system. Brain Dev 2009;31:11-14

89. Vijayalakshmi IB, Vishnuprabhu RO, Chitra N, Rajasri R, Anuradha TV. The efficacy of echocardiographic criterions for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2008;18(6):586-92.
90. Secord E, Emre U, Shah BR, Tunnessen Jr. WW. Picture of the month: Erythema marginatum in acute rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1992; 146: 637.
91. Anita KM, Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in the Nelson textbook of pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:1140-5.
92. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: The importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85:223-7.
93. Shulman ST. Rheumatic fever. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia : WB Saunders. 2016. P.1332-7
94. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4):503-7.
95. Liberman L, Hordof AJ, Alfayyadh M, et al. Torsade de pointes in a child with acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2001; 138: 280-282.
96. Folger GM, Hajar R, Robida A, Hajar HA. Occurrence of valvar heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis; color flow Doppler identification. *Br Heart J* 1992; 67:434-8
97. Veasy LG. Rheumatic fever. T. Duckett Jones and the rest of the story (editorial) *Cardiol Young* 1995;5:293- 301
98. Elevli M, Çelebi A, Tombul T, Gökalp AS. Cardiac involvement in Sydenham chorea: clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatrica* 1999;88:1074-77
99. 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.
100. Deighton C. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 475-482.
101. Van Bemmelen JM, Delgado V, Holman ER, et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 987-993.
102. Barash J, Mashiah E, Navon-Elkan P, et al. Differentiation of poststreptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2008; 153:696-699.
103. Aviles RJ, Ramakrishna G, Mohr DN, Michet CJ Jr. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 144-147.
104. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965; 32: 664.
105. Semizel E. Akut Romatizmal Ateş – Derleme. *Güncel Pediatri Dergisi* 2005; 3: 2-7
106. Binotto, M. A., Guilherme, L., & Tanaka, A. C. (2002). Rheumatic fever. *Images in paediatric cardiology*, 4(2), 12.
107. Park H, Cleary PP. Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils. *Infect Immun* 2005;73:7878-86.

108. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunol Res* 1999;19:89-103.
109. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(5):1-58.
110. Haskes PJ, Tauber T, Somekh E, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever. *J Pediatr*. 2003;143:399-401.
111. Marshall RL. "Ibuprofen and aspirin in acute rheumatic fever." *JAMA*. 1990;263:1633-1633.
112. Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines for the Treatment of patients with Rheumatic Fever. *Drugs* 1999;57:545-55.
113. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004;4:359-60.
114. Vassallo L. Insidious rheumatic carditis and athletic activities. *Postgrad Med J* 1969; 45: 738-740
115. Ciliers AM, Manyemba J, Saloojee HH. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD 00 3176.
116. Lue HC, Wu MH, Wang JK et al: Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. *J Pediatr* 1994;125:812-816
117. International Rheumatic Fever Study Group: Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991; 337:1308-10
118. Orun UA, Ceylan O, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 361–8.
119. Madden S, Kelly L. Update on Acute Rheumatic Fever; it still exists in remote communities. *Can Fam Physician* 2009; 55: 475-478. 65
120. Iglesias -Gamarra A, Mendez EA. Cuellar ML, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: long-term follow-up. *Am J Med Sci* 2001; 321: 173-177.
121. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol*. 2006;112(1):91-8.
122. Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, Pamukcu O, Baykan A, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998-2011. *Cardiol Young*. 2015;25(4):745-51.
123. Gürses D. Türkiye'de akut romatizmal ateş, neredeyiz? Edinsel Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu Toplantısı (10 Mart 2017, Ankara) <http://turkpedkar.org.tr/>
124. Karaaslan S, Oran B, Reisli İ, Erkul İ, 2000. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int.*, 42, 71-75.
125. Pirinccioglu AG, Alyan O, Kangın M, Taskesen M, Fidan M, et al. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumun araştırılması. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012; 40; 427-35.

126. Gungor S, Doksoz O, Fettah A, Nacaroglu 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.
127. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. J Heart Valve Dis. 2003; 12: 573-6
128. Boyarchuk O, Boytsanyuk S, Hariyan T. Acute rheumatic fever : clinical profile in children in western Ukraine. J Med Life 2017;10:122-6.
129. Sato S, Uejima Y, Suganuma E, Takano T, Kawano Y. A retrospective study: Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis in Japan. Allergol Int 2017;66:617-20.
130. Çağatay D, Yıldız F, Temel Ö, Arslan Ö, İnalhan M. Akut Romatizmal Ateş: Klinik bir değerlendirme. Çocuk Dergisi. 2010; 4:183-189
131. Ayana Mustafa, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'ne Ocak 2000-Ocak 2013 Tarihleri Arasında Başvuran Akut Romatizmal Ateş'li Hastaların Klinik ve Epidemiyolojik Yönden Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yayınlanmış Uzmanlık Tezi, Adana, 2013
132. Bostan ÖM, Çİl E. Bursa İlindeki Çocuklarda Akut Romatizmal Ateş'in Değerlendirilmesi. Türkiye Klin J Cardiol. 2001;14(5):276–81.
133. Caldas AM, Terreri MT, Moises VA, Silva CM, Len CA, Carvalho AC, et al. What is the true frequency of carditis in acute rheumatic fever? A prospective clinical and Doppler blind study of 56 children with up to 60 months of followup evaluation. Pediatr Cardiol. 2008;29(6):1048-53.
134. Al-Eissa YA, Al-Zamil FA, Al Fadley FA, et all. Acute rheumatic fever in Saudi Arabia: mild pattern of initial attack. Pediatr Cardiol 1987;14:89–92.
135. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaiibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. Pediatr Cardiol. 2000; 21: 119-22.
136. Pekpak E, Atalay S, Karadeniz C, Demir F, Tutar E, Uçar T. Rheumatic silent carditis: echocardiographic diagnosis and prognosis of long-term follow up. Pediatr Int. 2013; 55: 685-9.
137. Rayamajhi A, Sharma D, Shakya U. First-episode versus recurrent acute rheumatic fever: is it different? Pediatr Int. 2009; 51: 269-75.
138. Çetin İİ, Ekici F, Kocabaş A, Çevik BŞ, Eminoğlu S. The efficacy and safety of naproxen in acute rheumatic fever : The comparative results of 11-year experience with acetylsalicylic acid and naproxen . The Turkish Journal of Pedia
139. Bostan ÖM, Çİl E. Bursa İlindeki Çocuklarda Akut Romatizmal Ateş'in Değerlendirilmesi. Türkiye Klin J Cardiol. 2001;14(5):276–81.
140. Ekici F, Cetin II, Cevik BS, Senkon OG, Alpan N, Değerliyurt A, Güven A, Ateş C, Cakar N. What is the outcome of rheumatic carditis in children with Sydenham's chorea? Turk J Pediatr. 2012; 54: 159-67.
141. Çelik, E. Akut Romatizmal Ateşte Klinik Bulgular ve D Vitamini Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016

142. Güler M, Laloğlu F, Olgun H, Ceviz N. Clinical characteristics of pediatric patients with first-attack acute rheumatic fever following the updated guideline. *Turk Pediatri Ars* 2019; 54(4): 220–4
143. Licciardi F, Scaioli G, Mulatero R, et al Epidemiologic Impact of the New Guidelines for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever. *J Pediatr* 2018; 198: 25–8.e1



8. ÖZGEÇMİŞ

I.Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Merve Aktürk Abanoz

Doğum yeri ve tarihi: Sakarya / 12.06.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim bilgileri: 05426235202

E-mail: merve.akturk.abanoz@gmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

II.Eğitim

Asistanlık Eğitimi: S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2016-2020

Üniversite: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009-2015

Lise: Akyazı Anadolu Lisesi, 2005-2009

III.Mesleki Deneyim

Pratisyen Hekim: Sakarya Akyazı Toplum Sağlığı Merkezi 2015-2016

Asistan Doktor: S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 2016-2020

IV.Bilimsel İlgi Alanları (Poster, Sunum)

1. Fallot Tetralojisinde Nörolojik Bulgu Olmaksızın Beyin Apsesi: Olgu Sunumu (Poster) 4. Genç Pediatristler Kongresi
2. İntrakraniyal ve GİS Kanamayla Sonuçlanan Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı Olgusu 53. Türk Pediatri Kongresi (Poster)
4. Olgularla Akut Romatizmal Ateş Tedavisinde Asetilsalisilik Asite Bağlı Gelişen Hepatotoksisite 5. Genç Pediatristler Kongresi (Poster)

9.EKLER

9.1. ETİK KURUL ONAY FORMU

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2012-KAEK-47) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bir Üçüncü Basamak Hastane Çocuk Kliniği Pratiginde Akut Romatizmal Ateş Tanısında Kullanılan Eski ve Yeni Jones Kriterlerinin Karşılaştırılması.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	26.09.2019 versiyon:1

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Tıbbiye Cad.No:40 Üsküdar/İSTANBUL
	TELEFON	0216 542 32 32/ 3065
	FAKS	0216 414 45 24
	E-POSTA	haydarpasaeetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Çağatay NUHOĞLU			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.09.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	26.09.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Çağatay NUHOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU (2012-KAEK-47) KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bir Üçüncü Basamak Hastane Çocuk Kliniği Pratiginde Akut Romatizmal Ateş Tanısında Kullanılan Eski ve Yeni Jones Kriterlerinin Karşılaştırılması.						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		26.09.2019 versiyon:1						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐						
	İLAN	☐						
	YILLIK BİLDİRİM	☐						
	SONUÇ RAPORU	☐						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐						
	Diğer:	☒	Özgeçmişler, Literatür, Klinik İzin Belgesi					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: HNEAH-KAEK 2019/134 HNEAH-KAEK 2019/KK /134	Tarih: 07.10.2019						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr.Çağatay NUHOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Doç.Dr. Çağatay NUHOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐ H ☐	XXX
Prof.Dr.Sebahat AKSARAY	Tıbbi Mikrobiyoloji	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Habibe Güldem MERCANOĞLU	Eczacılık, Farmakoloji Doktorası	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.N.Emel LÜLECİ	Halk Sağlığı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi İhsan Oğuz TANZER	Elektrik Elektronik Mühendisliği, Biyomedikal doktorası	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Op.Dr.Murat SARGIN	Kalp ve Damar Cer.	Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cer. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. Seyhan HİDROĞLU	Halk Sağlığı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Barış GÜNGÖR	Kardiyoloji	Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cer. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Fisun VURAL	Kadın Doğum	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Ali AKTEKİN	Genel CERRAHİ	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Serhat İMAMOĞLU	Göz Hastalıkları	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERBAKAN	Aile Hekimliği	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Kadir KAYATAŞ	İç Hastalıkları	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Av. Selim DURMAZ	Hukuk	Durmaz Hukuk ve Danışmanlık Ofisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	
Tanzer İLBAY	Sivil Üye	Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr.Çağatay NUHOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9.2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 15/04/2019-E.12280



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-100
Konu : Dr. Merve AKTÜRK' ün Tez Konusu
Onayı

İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Merve AKTÜRK'ün tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	Merve AKTÜRK
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ. İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof Dr. Murat ELEVLİ

Akademik Kurul Karar Tarihi:	10/04/2019
Karar No:	203
Tez Konusu:	(X) Uygunudur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Merve AKTÜRK
Telefon:	0 542 623 5202
E-Posta:	merve.akturk13@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	19.02.2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	19.02.2020
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu
Telefon:	+905422414167
E-Posta:	cnuhoglu@gmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu:
Bir Üçüncü Basamak Hastane Çocuk Kliniği Pratiğinde Akut Romatizmal Ateş Tanısında Kullanılan Eski ve Yeni Jones Kriterlerinin Karşılaştırılması
2-Araştırma sorusu:
2015 Revizyonu sonrası eski kriterlerle karşılaştırıldığında ne oranda daha fazla akut romatizmal ateş tanısı koyuyoruz?
3-Araştırmanın amacı:
Eski ölçütlerle akut romatizmal ateş olgularına ne oranda hatalı tanı konduğunu kendi klinik ölçeğimizde değerlendirmek
4-Hipotez
Yeni tanı ölçütleri daha fazla sayıda hastaya akut romatizmal ateş tanısı koydurur
5-Araştırma türü ve tasarım
Retrospektif, kesitsel tanımlayıcı çalışma
6-Araştırma yeri
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune SUAM Çocuk Kliniği
7-Araştırmaya katılanlar/denekler

2015 yılı sonrası Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğine yatırılan ve akut romatizmal ateş tanısı konan hastalar
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri Birincil sonuç değişkeni: Yeni ölçütlerle tanı konmuş akut romatizmal ateş olgularının eski ve yeni Jones kriterleri verileri İkincil sonuç değişkeni: Olguların demografik verileri
9-Araştırma Süreçleri 2016-2018 Yıllarına ait yatan hasta dosyaları taranarak orta –yüksek riskli toplum kriterlerine göre akut romatizmal ateş tanısı almış olan hastaların Jones kriter verileri dokümanete edilecek, olgular düşük riskli toplumlarda geçerli kriterlerle yeniden değerlendirilecek, eski kriterler kullanılmaya devam edilseydi ne oranda hatalı tanı konabileceği belirlenecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç 2016-2018 yıllarında kliniğimizde 99 hastaya akut romatizmal ateş tanısı konmuştur. Bu sayı örneklem büyüklüğü formülünde $p=50\%$ $e=5\%$ $n=99$ $z=1,96$ olarak alındığında minimum örneklem sayısı 79 olarak sonuçlanmıştır. Verileri eksik olabilecek hastalar nedeniyle %10 daha fazla hasta dahil edildiğinde 86 sayısı ile anlamlı sonuçlara ulaşılacağı öngörülmektedir. $\frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$
11-İstatistiksel Yöntemler Niteliksel veriler için Ki-kare ve Fisher's Exact Test, niceliksel veriler için Student-T Testi ve Man-Whitney-U Testi kullanılacaktır.
12-Etik öngörü Geriye dönük veri analizi niteliğiyle Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun bir araştırma olduğu öngörülmektedir.
13- Anahtar Kelimeler Jones kriterleri, 2015 modifiye Jones kriterleri

Tez danışmanı
Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu
Kontrol edilmiştir ve uygundur.



**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelemelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Merve Aktürk
Kurumu	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Çocuk Sağlığı vwe Hastalıkları
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Yeterli
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Yeterli
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Yeterli
3-Araştırma amacı (Objectives)	Yeterli
4-Hipotez (Hypothesis)	Yeterli
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Yeterli
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Yeterli
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Yeterli
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Yeterli
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Yeterli
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Yeterli
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Yeterli
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Yeterli
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Yeterli
Hakemin kararı	(x.) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç. Dr. Kayı Eliaçık, SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 11.03.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	As. Dr. Merve Aktürk
Kurumu	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Yeterli
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Yeterli
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Yeterli
3-Araştırma amacı (Objectives)	Yeterli
4-Hipotez (Hypothesis)	Yeterli
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Yeterli
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Yeterli
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Yeterli
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Yeterli
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Yeterli
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Yeterli
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Yeterli
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Yeterli
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Yeterli
Hakemin kararı	(.....X....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç. Dr. Pamir Gülez SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İzmir, 07-04-2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

