



T.C

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARIN
TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİNİN
HASTALIĞIN SEYRİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ercan ÇETİN
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2017



T.C

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARIN
TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİNİN
HASTALIĞIN SEYRİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ercan ÇETİN
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Meki BİLİCİ

DİYARBAKIR-2017

TEŞEKKÜR

Değerli fikirleriyle çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, desteğini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Meki Bilici'ye, araştırma gevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım: Prof. Dr. Celal Devecioğlu, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Prof. Dr. Murat Soker, Doç. Dr. Ayfer Gozü Pirinioğlu, Doç. Dr. Mustafa Taşkesen, Doç. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Alper Akın, Doç. Dr. Velat şen, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Yrd. Doç. Dr. Fesih Aktar, Yrd. Doç. Dr. Kamil Yılmaz, Uzm. Dr. Veysiye Hülya Üzel, Uzm. Dr. Edip Ünal, Uzm. Dr. Mehmet Türe, Uzm. Dr. Hasan Balık'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Ayrıca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına özverili çalışmalarından dolayı teşekkür ederim. Hayatımın bu zor döneminde sürekli yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Ercan ÇETİN

Diyarbakır - 2017

ÖZET

Amaç: Akut romatizmal ateş (ARA) tanısı konularak, tedavi altına alınan hastalarda başvuru sırasındaki tam kan parametrelerinin, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişkenlerin; kapak lezyonlarının varlığı, şiddeti ve seyri ile ilişkisi olup olmadığı ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Böylece rutin yapılan ve ucuz bir tetkik olan tam kan sayımındaki parametrelerden yararlanılarak kronik ve önemli morbidite nedeni olabilen akut romatizmal ateşin seyri konusunda fikir sahibi olunabilmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında, akut romatizmal ateş tanısı konulan hastaların tam kan parametreleri, klinik ve ekokardiyografik bulguları retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Akut romatizmal ateş tanısı konan hastaların, tanı sırasında alınan rutin tam kan sayımı ve akut dönem geçtikten sonra alınan tam kan sayımı ile kontrol grubunun tam kan parametreleri ile ekokardiyografik veriler kıyaslandı. Çalışmamızda hemoglobin, beyaz küre sayısı, nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) incelendi. Çalışmamızda ARA tanısı konan hastaların tam kan parametreleri, karditin ağırlığına göre ve kapak lezyonlarına göre kontrol grubu ve kendi arasında (tedavi öncesi, tedavi sonrası) istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda hemoglobin düzeyi ve RDW değeri kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada düşük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tedaviden sonra RDW değerlerinde artış saptandı, RDW değerlerinde artış olan hastalarda kapak tutulumlarında iyileşme olduğu tespit edildi. Akut romatizmal ateşli hastalarımızda, lökosit sayısı tedavi öncesi, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$). Akut romatizmal ateşli hastalarımızda N/L oranı, CRP ve ESR değerleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastalarımızın tedavi öncesi ve tedavi sonrasında MPV değeri kontrol grubuna göre fark tespit edilmedi ve istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

Sonuç: Tanı esnasında Hb değeri ve RDW değerlerindeki düşüklüğün kontrol incelemesinde normal değerlere gelmesinin hastaların kapak tutulumunun prognozunu iyi olacağını ancak N/L oranı, MPV ve lökosit sayısında görülen değişikliklerin hastalığın progresi ile ilişkisinin olmadığı ve bir öngördürücü olarak kullanılmayacağını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Akut Romatizmal Ateş, Tam Kan Sayımı, Karditin Seyri



SUMMARY

Objective: Find association with presence, severity and course of valve lesions, comparing pre-treatment and post-treatment variables and whole blood parameters between patients with diagnose acute rheumatic fever (ARF) in treatment and healthy control group. So, have an idea about course of ARF, which can be chronic and cause of important morbidity by using whole blood parameters, which are routinely and cheap tests.

Material and Methods: Blood parameters, clinical and echocardiographic findings of patients diagnosed with diagnose AFR were retrospectively used at the Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, between January 2012 and December 2016.

Results: Compared whole blood parameters and echocardiographic findings; during diagnose ARF, after acute period of ARF and healthy control group. In our study, hemoglobin, number of white blood cells, neutrophils/lymphocytes ratio (N/L), mean platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW), C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were examined. In our study, whole blood parameters of patients with diagnose ARF were istatistically compared with healthy control groups (pre and post treatment) accordance severe carditis and valvular lesions. In our study, values of hemoglobin and RDW were lower than healthy control group and differences between their values were istatistically significant ($p < 0,05$). After treatment, an increase detected in RDW values and returning to health on valvular lesions. The number of leukocytes were istatistically similar before and after treatment for the patients with diagnose ARF ($p > 0,05$). For the patients with diagnose ARF; N/L ratio, CRP, ESR values higher than healthy control groups values and istatistically significant ($p < 0,05$). The MPV values were not different and istatistically significant before and after treatment between patients with diagnose ARF and healthy control group ($p > 0,05$).

Conclusion: Returning to normal values for Hb and RDW, from low values during diagnosis, show us good prognosis for valvular lesions, but N/L ratio, MPV and number of leukocytes not effective on progress and non-significant.

Key Keyword: Acute Rheumatic Fever, Whole Blood Count, Course of Carditis



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Romatizmal Ateş	2
2.2. Tanım	2
2.3. Tarihçe	2
2.4. Epidemiyoloji	3
2.5. Etyoloji ve Patogenez	5
2.6. Klinik Bulgular ve Tanı	7
2.6.1. Majör Bulgular	9
2.6.2. Minör Bulgular	12
2.6.3. Ayırıcı Tanı	13
2.7. Tedavi	15
2.7.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi	15
2.7.2. Anti Enflamatuvar Tedavi	16
2.7.3. Sydenham Kore Tedavisi	17
2.7.4. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi	17
2.7.5. Cerrahi Tedavi	17
2.8. Prognoz	17
2.9. Tam Kan ve Diğer Parametreler	18
2.9.1. Hemoglobin ve Hematokrit	18
2.9.2. Lökosit	18
2.9.3. Eritrosit Sayısı ve İndeksleri	20
2.9.4. Trombosit Sayısı ve İndeksleri	21

2.9.5. C Reaktif Protein	22
2.9.6. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	22
2.9.7. Anti Streptolizin-O	22
3. MATERYAL ve METOT	23
3.1. Çalışma Grubu	23
3.2. Biyokimyasal Tetkikler	23
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme	24
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
4.1 Demografik Bulgular	25
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	48
EK	57

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1: Jones kriterleri (2015 revizyonu)	8
Tablo 2: Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar	14
Tablo 3: Kore ayırıcı tanısı	14
Tablo 4: Akut romatizmal ateşte streptokok enfeksiyonundan koruma tedavileri	15
Tablo 5: Yaşlara göre lökosit değerleri	19
Tablo 6: Yaşlara Göre Kırmızı Kan Hücresi Değerleri (Ortalama ve En Düşük Değerler-Edd)	21
Tablo 7: Çalışmaya katılan grupların cinsiyete göre dağılımı	25
Tablo 8: Çalışmaya katılan grupların yaşa göre dağılımı	26
Tablo 9: Hastalarımızın kardiyak tutulumu	27
Tablo 10: Hastalarımızın kardit ile kapak tutulumları	28
Tablo 11: Hastalarımızın 6-12 ay izlem döneminde kapak lezyonlarının seyri	29
Tablo 12: Çalışmaya katılan grupların Hb, WBC, N/L, MPV, RDW dağılımı	30
Tablo 13: Çalışmaya katılan grupların CRP, ESR dağılımı	31
Tablo 14: Çalışmaya katılan grupların ortalama, SD ve istatistiksel verileri ...	32
Tablo 15: Çalışmaya alınan karditli hastaların kontrol grubu ve kendi arasındaki istatistiksel verileri	33
Tablo 16: Çalışmaya alınan mitral yetersizlikli hastaların kontrol grubu ve kendi arasındaki istatistiksel verileri	34
Tablo 17: Çalışmaya alınan aort+mitral yetersizlikli hastaların kontrol grubu ve kendi arasındaki istatistiksel verileri	34
Tablo 18: Çalışmaya alınan kapak lezyonu gerileyenler ve kardit olmayan grubun kendi arasında ve kontrol grubu ile yapılan istatistiksel verileri	35
Tablo 19: Çalışmaya alınan kapak lezyonu iyileşen veya gerileyen grup ile kapak lezyonu değişmeyen grup arasındaki istatistiksel veriler	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Şekil 1: A grubu beta hemolitik streptokokların sebep olduğu hastalıklar	6
Şekil 2: Akut romatizmal ateşin patogenetik yolu	7
Şekil 3: Akut romatizmal ateşte uluslararası prevalans ve mortalite oranlarının bölgesel dağılımı (Global Burden of Disease data 2010/2013)	18



KISALTMALAR

ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AGBHS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
AKA	: Amerikan Kalp Akademisi
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ASO	: Anti Streptolizin O
EKO	: Ekokardiyo Grafi
TELE	: Telekardiyo Grafi
AV	: Atriyovenrikül
JIA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritromatosiz
AFR	: Akut Faz Reaktanı
NSAI	: Non Steroid Anti İnflamatuar
WBC	: White Blood Cell (Lökosit)
N/L	: Nötrofil Lenfosit Oranı
RBC	: Red Blood Cell (Eritrosit)
HB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
RDW	: Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
PLT	: Trombosit
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
SD	: Standart Deviasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en önemli nedenidir. A grubu beta-hemolitik streptokokların (AGBHS) neden olduğu sıklıkla 5-15 yaş arasında görülen otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Kalp, beyin, eklemler, cilt altı bağ doku etkilenebilir ama kalıcı sekeli kalpte bırakır. Bu klinik durum 1884 yılında Laseque tarafından 'ARA eklemleri yalar, kalbi ısırır' sözleri ile dile getirilmiştir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre bugün dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300 000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve yılda 233 000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı (RKH) nedeni ile kaybedilmektedir (2, 4). Bu veriler ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde ARA'nın hala ne kadar önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. Genel olarak toplumun %3-6'sının romatizmal ateşe duyarlı olduğu tahmin edilmektedir (2).

Tanı, Amerikan Kalp Akademisi (AKA) tarafından 2015 yılında yeniden gözden geçirilen Jones Kriterleri ile konulmaktadır. Hastalık sıklığının dünyada heterojen bir seyir göstermesi ve riskin buna göre değişmesi sebebiyle, tüm topluluklar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağı düşünülmüştür. Hastalığın nadir görüldüğü yerlerde gereksiz tanıyı engellemek ve hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı atlanmamasını sağlamak için toplumu, düşük riskli ve orta-yüksek riskli iki popülasyona ayrılan tanı kriterleri modifiye edilmiştir (5).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş

2.2. Tanım

Akut romatizmal ateş AGBHS'lerin sebep olduğu tonsillofarenjit sonrasında gelişebilen; non-süpüratif, inflamatuvar bir hastalıktır. Eklem, kalp, beyin, damar ve bağ dokusunu tutar ve enflamasyona neden olur (6, 7). Hastalık AGBHS'ye duyarlı konak ve çevre arasındaki kompleks etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna verilen anormal immün cevap çoğunlukla eklemler, beyin, kalp ve/veya deriyi etkileyen akut enflamatuvar hastalık tablosuna neden olur (8).

Akut romatizmal ateş 'Rheumatism', 'Rheuma', 'Bouillaud's Disease', 'Poliarthritis Subacuta Rheumatism', 'Poliarthritis Acuta', 'Poliarthritis Rheumatica Acuta', 'Rheumatismus Infectiosus', 'Rheumatismus Cerus', 'Morbus Rheumaticus Specificus' gibi birçok isimle anılmıştır (3).

Gelişmiş ülkelerde ARA sıklığı gittikçe azalmaktadır. İnsidansın azalmasında yaşam koşullarının iyileşmesi, enfeksiyon geçirme sıklığının azalması, streptokok tedavisinin erken ve etkin biçimde yapılması sebep olarak gösterilmiştir. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise hala edinsel kalp hastalığının en önemli nedeni ARA'dır (2).

2.3.Tarihçe

Guillaume de Baillou (1538-1616) ilk defa artriti tanımlamış, gut ile ayırımını yapmıştır. Thomas Sydenham (1624-1689) koreyi tanımlamış; fakat ARA'nın diğer klinik bulguları ile ilişkilendirememiştir. Raymond Vieussens (1641-1715) mitral stenoz ve aort yetersizliğinin patolojik bulgularını tanımlamıştır (9). William Charles Wells 1812'de artrit ve kardit arasındaki ilişkiyi vurgulamış, subkütan nodüllerin ilk kez tanımını yapmıştır. Jean Baptiste Bouillard 1836'da ve Walter B. Cheadle 1889'da yaptıkları çalışmalarla artrit ve kardit ilişkisini sentezleyip romatizmal ateş sendromu olarak yayınlamışlardır. 1904 yılında Ludwig Aschoff miyokarddaki spesifik romatizmal lezyonları tanımlamış ve bu nodüllere kendi ismini vermiştir (9).

1880'de J. K. Fowler boğaz ağrısı ve romatizmal ateş arasındaki ilişkiye

dikkat çekmiş, bundan bir süre sonra 20. yüzyıl başlarında Bela Schick kızıl ve ARA arasındaki ilişkiyi farketmiş, yaklaşık 25 yıllık çalışmasının sonunda Grup A streptokoklar ile ilişkisini kanıtlamıştır (9, 10).

1930'lu yıllarda AGBHS enfeksiyonlarının bazı suşlarının ARA gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur. Aynı yıllarda sulfonamidlerin ve penisilin kullanımı ile streptokok farengiti ve ARA ataklarının önlendiği gösterilmiştir. Ayrıca II. Dünya savaşı yıllarında bu hastalığın epidemik olduğu bölgelerde çalışan sağlıklı askeri personele ilk defa penisilin profilaksisi uygulanmış ve hastalıktan koruduğu görülmüştür. Bu fikir kısa süre sonra genel topluma uyarlanmış, streptokok farengiti şüphesi olan kişilere penisilin tedavisi uygulanmaya başlanmış ve bu sayede gelişmiş ülkelerde ARA sıklığı çok azalmıştır (10).

1944 yılında Thomas Duckett Jones major ve minör ölçütler önermiş ve Jones Kriterleri ilk kez tanımlanmıştır (11). İlk belirlendiği şekli ile major kriterler: 1. Aktif kardit (Elektrokardiyografi (EKG)'de ve/veya Telekardiyografi (TELE)'de kardiyomegali olan, belirgin üfürüm duyulan) 2. Artralji 3. Kore 4. Subkutan nodüller 5. Rekürren romatizmal ateş (11) Minör bulgular ise: 1. Ateş 2. Karın ağrısı 3. Göğüs ağrısı 4. Döküntü 5. Burun kanaması 6. Akçiger bulguları 7. Laboratuvar bulguları (lökositoz, yüksek sedimantasyon hızı, mikrositer anemi) (11). Bu kriterler birkaç kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Son olarak 2015 yılında AKA tarafından son şekli verilmiştir (5, 11).

Hastalığın endemik ve seyrek görüldüğü toplumlara aynı tanı kriterlerinin kullanılmaması ile endemik toplumlarda tanı atlanmasını veya seyrek görülen toplumlarda gereksiz tanı konulmasını önlemek amaçlandı (5).

2.4. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde son 20 yılda yaşam kalitesinin yükselmesi, hastalığın erken tanı alması, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerine kolay ulaşılması, birincil ve profilaksi tedavisinin yeterli yapılması ARA insidansını belirgin ölçüde azaltmıştır. Gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde ise hala önemli bir hastalık ve ölüm sebebidir. Dünya sağlık örgütüne göre dünyada 20 milyon RKH, 500 000 yeni ARA tanısı ve 300 000 yeni RKH ortaya çıkmakta ve 233 000 kişi ARA ya da RKH nedeniyle ölmektedir (2, 4, 12).

Akut romatizmal ateş insidansı ırk ve etnik gruba göre farklılık göstermemekle beraber, kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Her toplumun % 3-6'sında ARA'ya duyarlılık olduğu düşünülmektedir. En önemli risk etmeni yoksulluktur. Toplu yaşam alanları, okul, kışla ve aynı evde yaşayan kişi sayısı fazla olunca streptokok enfeksiyonu ile karşılaşma ihtimali artacağından enfeksiyon geçirme ihtimali artar. Kış ve ilkbahar aylarında streptokok enfeksiyonu artması nedeniyle ARA insidansı artış gösterir (2).

Romatizmal ateş gelişiminde genetik faktörler, streptokok enfeksiyonunun virulansı, sosyoekonomik durum ve yaşam koşulları gibi birçok etken rol oynamaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde okul çağı çocuklarında semptomatik AGBHS farenjiti görülme oranı yılda %15 iken, az gelişmiş ülkelerde bu oranın 5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde ARA görülme sıklığı 100 000'de 1'in altında olup, dünya genelinde ortalama 100 000'de 19'dur (4, 13). Romatizmal ateşin sık görüldüğü Brezilya, Sahra çölünün güneyinde kalan Afrika ülkeleri, orta-güney Asya bölgelerinde ARA insidansı 100 000'de 50'nin üzerindedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış toplulukları, örneğin Yeni Zelanda ve bazı Pasifik adalarında yaşayan yerli topluluklarda insidans 100 000'de 80-100, Avustralya'da Aborjinlerin yaşadığı bölgelerde 100 000'de ise 351'e kadar artmaktadır. Bu bölgelerdeki gerçek insidansın 100 000'de 500'ün üzerinde olduğu düşünülmektedir (2, 14). Ülkemizin de yer aldığı Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (100 000'de 25- 100 arasında) bildirilmektedir (15). Ülkemizdeki insidans net bilinmemekle beraber, yapılan yerel ya da bölgesel çalışmalarda birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir. Saraçlar ve ark. 1972 ile 1976 yılları arasında Ankara'da yaptıkları çalışmada ARA insidansının 100 000'de 20 olduğunu bildirmiştir (16). Beyazova ve ark. ise aynı bölgede yaptıkları çalışmada 1970 ile 1973 yılları arasında insidansı 100 000'de 56,5 olarak bulmuş ve 15 yıl sonra 100 000'de 36,7'ye düştüğünü göstermişlerdir (17). Örün ve ark. 2011 yılında yayınladıkları 30 yıllık çalışmada İç Anadolu Bölgesi'nde, ARA insidansı 100 000 çocukta 2-10 yaş arasında 37, 10-20 yaş arasında 60 ve 20 yaş üstünde 21 olarak bildirmiştir (18).

Hastalık en sık 5-15 yaş arasında görülse de 2 yaş ile 65 yaş arasında vakalar bildirilmektedir. Streptokokkal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağında

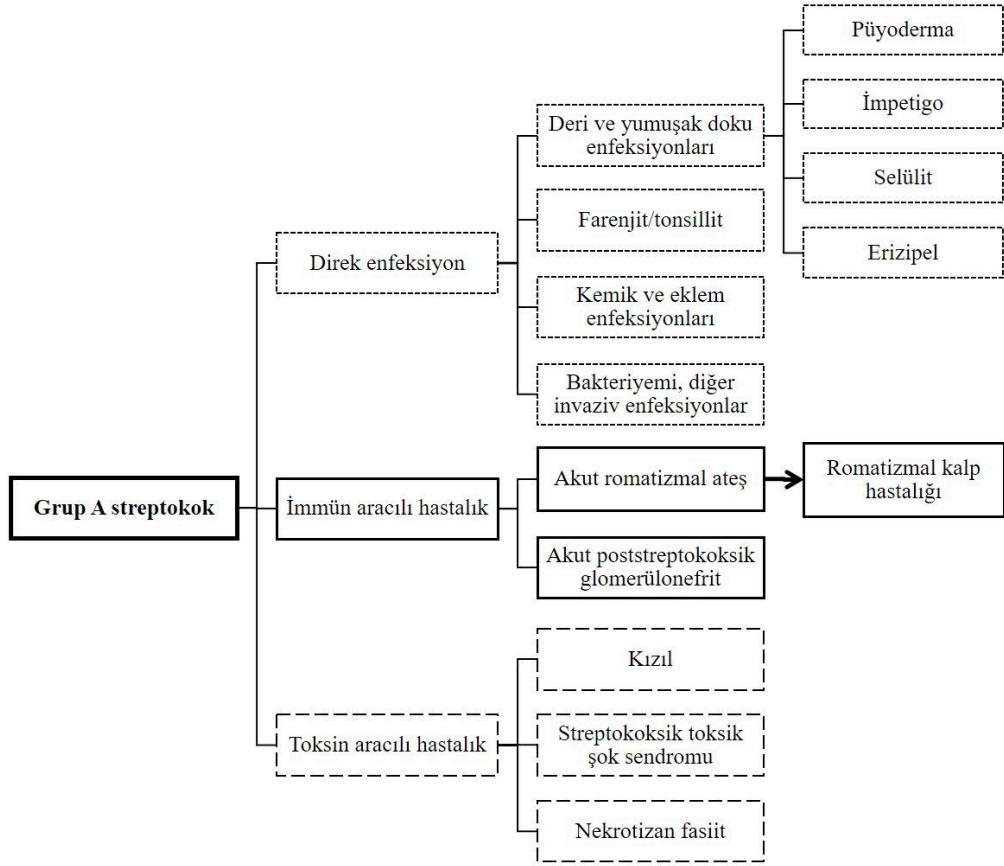
özellikle 8-9 yaşlarında tepe noktasına ulaşır (2, 19). Tani ve ark. 5 yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nispeten az olduğunu bildirmişlerdir (20). Ancak Canter ve ark. serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir (21). Romatizmal kalp hastalığı genellikle tekrarlayan ARA ataklarının kümülatif etkisi ile oluşsa da, ilk atak direk olarak RKH'ye yol açabilir (22). Romatizmal kalp hastalığı sıklığı yaş ile birlikte artar, 25-34 yaşları arasında en sık görülür. Çocukluk çağında kalp tutulumu genellikle mitral yetersizlik şeklindedir, yaşla beraber yerini mitral stenoz almaktadır (14).

2.5. Etyoloji ve Patogenez

Streptokoklar Lancefield tarafından A'dan V'ye kadar (I ve J hariç) 20 serolojik gruba ayrılmıştır (29). Bakteri yapısında bulunan 3 katlı hücre duvarı (protein, karbonhidrat ve mukopeptid tabaka) ve hücre zarı ile çevrilidir. Grup A streptokoklar hücre zarında bulunan M proteinine göre 150' den fazla serotipe ayrılır. M proteini antijenik yapısından dolayı virulanstan da sorumludur. Bu antijen fazlalığından dolayı günümüzde AGBHS için etkin bir aşı geliştirilememiştir (30).

M proteinin tiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarından (M tipleri 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları cilt enfeksiyonlarında (M tipleri 49, 55, 57, 60, 63), bazı M tipleri akut post streptokoksik glomerülo nefrite yol açtıklarından nefritojenik (M tipleri 12, 49), bazıları da romatojenik (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır (2, 28, 31).

Grup A streptokokların oluşturduğu üst solunum yolu enfeksiyonları sonucunda ARA geliştiği bilinmektedir (24, 26). Ayrıca A grubu streptokokların neden olduğu cilt enfeksiyonlarında ARA gelişmediği bilinmektedir. Şekil 1'de AGBHS'lerin sebep oldukları hastalıklar gösterilmiştir. Etken bakterinin virulans özelliği, enfeksiyonun yeri ve konağın genetik yatkınlığı hastalıkta oldukça etkilidir (32, 33, 34).



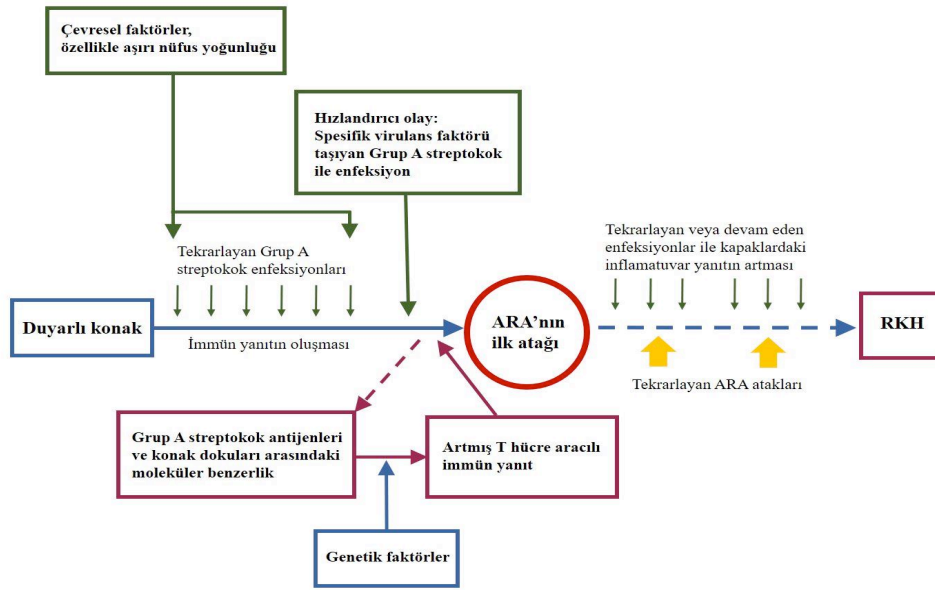
Şekil 1: A grubu beta hemolitik streptokokların sebep olduğu hastalıklar (25)

Hastalığın patojenezi tam olarak aydınlatılamamakla beraber en çok kabul gören teori çapraz reaksiyon sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt şeklinde açıklanmaktadır. Yaklaşık 3 hafta süren latent periyodun olması, ARA'nın immün aracılığıyla doku zedelenmesi yapabileceğinin en önemli göstergesidir. Enfeksiyon sırasında oluşan antikorlar konakçı doku ile çapraz reaksiyona girer. Şekil 2'de ARA'nın patojenik yolu gösterilmektedir. Birkaç çalışmada M protein ile kardiyak miyozin ve miyokardiyal sarkolemma protein arasında immünolojik reaksiyon tanımlanmıştır (32, 33, 34).

Bazı çalışmalarda hastalığın ailesel yatkınlık gösterdiğini, ARA'ya duyarlı genetik faktörlerin var olduğunu yatkınlığın tek resesif gen aracılığıyla oluştuğunu düşündürmektedir. Monoklonal antikorlar ve özgün lenfosit yüzey antijenleri duyarlı konakçıyı gösteren bir belirteç olarak kabul görmekte olup özellikle kalp tutulumu olanlarda % 75-90 oranında saptanmıştır. Monoklonal antikorlar etnik gruplara göre

farklılık arz etmektedir. Amerika Birleşik Devleti'ndeki ARA'lı hastalarda D8/17 B hücre alloantijeni çok yüksek iken, Hindistan'daki ARA'lı hastalarda bu parametre düşük bulunmuştur (32, 35, 36).

Virüslerin de patojenezde rol oynayabileceği ileri sürenler vardır. Li ve ark. opere edilen hastaların miyokard dokularında polimeraz zincir reaksiyonu ile Herpes simplex virüsü izole etmişler, ancak bunun patojenezdeki önemi tam olarak bilinmemektedir (37).



Şekil 2: Akut romatizmal ateşin patogenetik yolu

2.6. Klinik Bulgular ve Tanı

Akut romatizmal ateş tanısını kesinleştirmek için klinik ve laboratuvar bulgu yoktur. A grubu streptokokla bağlı olarak geçirilen tonsillit ve farenjiti takiben bir sessiz dönem sonrası ortaya çıkar ve bu süre 1-5 hafta arasında değişir. Bu sessiz dönem sydenham korede 3-6 ay kadar sürebilir (38). Jones Kriterleri ilk kez 1944 yılında tanımlanmıştır. Bu ölçütlerde yapılan güncellemeler tanıda özgünlüğü arttırmış fakat duyarlılığı azaltmıştır. 1992 yılında AKA tarafından, 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından güncellenen bu kriterlere, 2015 yılında AKA tarafından son şekli Tablo 1'de verilmiştir (5, 11, 39). Hastalığın dünyada bazı yerlerde endemik görülmesi sebebiyle, tüm topluluklar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağı düşünülmüştür. Hastalığın seyrek görüldüğü

yerlerde gereksiz tanı konulmasına neden olmamak ve hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı atlanmamasını sağlamak için bu iki topluma göre tanı kriterleri modifiye edilmiştir (5). Düşük riskli toplumlar, 5-14 yaş arası çocuklarda ARA insidansının 100 000'de 2'nin altında olması veya tüm toplumda RKH görülme sıklığının yıllık 1 000'de 1 ve altında olması şeklinde kabul edilmiştir. Bunun dışında kalanlar orta-yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Düşük risk grubunda olup olmadığı net belli olmayan toplulukların ise orta-yüksek risk grubu olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (5). Türkiye orta-yüksek risk grubunda yer almaktadır (15).

Tablo 1: Jones kriterleri (2015 revizyonu)

Düşük Riskli Toplumlar	Orta-Yüksek Riskli Toplumlar
Majör Kriterler	
Kardit (klinik ya da subklinik)	Kardit (klinik ya da subklinik)
Poliartrit	Monoartrit/poliartrit veya poliartralji
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Subkütan nodül	Subkütan 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 ya da 1 majör + 2 minör kriter Tekrarlayan ARA atağı tanısı: 1 major veya 1 majör + 2 minör ya da 3 minör kriter (Geçirilmiş	

CRP: C-reaktif protein, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **GAS:** Grup A streptokok

*Eklem bulguları aynı hastada hem major hem de minör tanı kriteri olarak kabul edilmez.

†Kardit varsa PR intervalinde uzama tanı kriteri olarak kabul edilmez.

‡Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı kore, sinsi ya da geç başlangıçlı kardit durumlarında aranmamaktadır.

2.6.1. Majör Bulgular

1- Kardit

Hastaların %50-70'inde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen en önemli major bulgudur (39). Kalbin tüm katmanlarını tutan (pankardit) ve bunu endokarttan perikarta (içten-dışa) doğru yapar. Endokart tutulumu olmadan miyokard ve perikard tutulumu olmaz (40).

Endokart tutulumu ile kapak yetersizlikleri meydana gelir. En sık mitral kapak tutulur. Triküspit ve pulmoner kapaklar nadiren etkilenir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken ilerleyen yıllarda özellikle 30 yaşın üzerinde fibrozis nedeniyle stenozlar ortaya çıkar. Daha yaşlı hastalarda ise mitral stenoz ve yetersizlik beraber görülebilmektedir (41). Mitral yetersizlik üfürümü en iyi sol yana yatar pozisyonda duyulabilen, apekten sol koltuk altına doğru yayılan pansistolik üfürümdür. Ayrıca mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olmasına bağlı olarak görece daralan mitral kapak orifisi nedeniyle mid-diyastolik karakterde olan Carey-Coombs üfürümü duyulur. İkinci sıklıkla tutulan aort kapağıdır ve erkeklerde kızlara oranla daha sık tutulur (2, 12). Romatizmal karditli hastaların %20'sinde görülür. Aort yetersizliği tek başına nadirdir, genelde mitral yetersizliğe eşlik eder. İkinci kalp sesi ile başlayan, aort odağından sternumun sol yanına yayılan erken diyastolik dekresendo tarzındaki yetersizlik üfürümü duyulur. Aort kapak yetersizliği akımının etkisiyle mitral kapak ön yaprakçık açılımının kısıtlanmasına bağlı olarak geç diyastolik üfürüm Austin- Flint üfürümü de duyulabilir. Bu üfürümde organik mitral darlıktan farklı olarak mitral açılma sesi yoktur (2, 12). Üfürümün yanında kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği, perikardiyal effüzyon veya frotman duyulması kardit için klinik olarak anlamlıdır (26).

Ateşten bağımsız, dinlenme ve uyku sırasında gözlenen sinüs taşikardisi, miyokarditin varlığını gösteren erken ve önemli bir bulgudur (42). Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetersizliği, ritm ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir. Romatizmal kardit ciddi mitral ya da aortik kapak yetersizliği yapar. Bunun sonucunda sol ventrikül yüklenmesi ve sonuç olarak kalp yetersizliği tablosu gelişir. Viral miyokarditte hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu, romatizmal karditte görülmez (35, 40). Miyokardit; iletim sistemini etkileyerek atrioventriküler (AV) bloklar ve ventriküler aritmilere sebep olabilir. En sık 1. AV bloklar ve nadiren 2. ve

3. derece AV bloklar bildirilmiş. Klinik olarak kardit saptanmamış hastalarda ritim bozuklukları minor kriter kabul edilir (43, 44).

Bazı hastalarda kardit; ateş, kilo kaybı ve halsizlik gibi spesifik olmayan klinik bulgularla başvurmuştur. Hastalarda akut faz reaktanı ve anti streptolizin-O (ASO) düzeylerinde artış görülmeyen sinsi bir hastalık şeklinde seyredebilir. Hastaya tanı konulduğunda hastalığın ilerlediği ve ciddi kapak tutulumunun ortaya çıktığı tabloya sinsi kardit adı verilir. Sinsi kardit tek başına ARA tanısı için yeterlidir (7, 45).

Klinik olarak kardit düşünülmeyen bazı hastalarda, EKO yapıldığında kapak yetersizliklerinin tespit edildiği sessiz kardit tablosu saptanmıştır. %12-21 arasında görülen sessiz karditli hastaların uzun dönem izlem sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca bu hastalar sekonder profilaksi tedavisi aldığından doğal seyrinin ne olacağı ve ne kadarının RKH olacağı da bilinmemektedir (46, 47, 48).

Perikardın tutulması ile göğüs ağrısı, kalp sesinin derinden gelmesi, frotman duyulması, TELE'de kardiyomegali veya çadır kalp görünümü tespit edilir. Perikarditin tipik bulgusu elektrokardiyogram da düşük voltaj ve ST değişikliklerinin görülmesidir. Perikard tutulumu konstriktif perikardit ve tamponat gelişmeden, sekelsiz iyileşir. Ancak nadir de olsa tamponat gelişmiş vakalarda vardır (49).

Akut romatizmal ateşte kalp tutulumu hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere derecelendirilir. Hafif karditte kalp yetersizliği olmaksızın, hafif mitral ve/veya aort kapak yetersizliği vardır. Orta karditte orta derecede kapak lezyonu ya da EKO'da kalp boşluklarında genişleme olmasıdır. Ağır karditte ise ağır kapak lezyonu ve sonucunda ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği bulguları veya daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirmiştir (50).

2- Poliartrit

ARA'nın en sık görülen major tanı kriteridir. Hastaların % 75-80'inde artrit görülmesine rağmen en az spesifik olan ve yanlış ARA tanısının en önemli sebebidir. Genellikle diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerin yanında el bileği, dirsek tutulumları da olabilir. Asimetrik, gezici tarzda birden fazla eklem tutulumu olur. Artrit tanımı için enflamasyon kriterlerinden; ağrı, ısı artışı, ödem, kızarıklık ve fonksiyon kaybı bulguları gereklidir. Enflamasyon bulgularının bazıları olmayabilir, ancak etkilenen

eklemin dinlenirken aktif veya pasif hareketleriyle artan ağrı olması en önemli bulgusudur. Son derece ağrılı olan ARA artritinde hastada psödoparalizi görüntüsü ortaya çıkabilir. Salisilat ve benzeri anti enflamatuvar ilaçlar ile tedaviye yanıt çok iyidir. Medikal tedavi ile artrit bulguları 48 saatte geriler ve 1 haftadan kısa sürede sekelsiz iyileşir. Medikal tedaviye rağmen 48 saatten uzun süren artritlerde ARA tanısı gözden geçirilmelidir. Akut romatizmal ateşte artrit 2-3 haftada tedavisiz de düzelebilir ve genelde 4 haftadan uzun sürmez (2, 12, 27).

Hastaların % 3.5-17 oranında tek eklem tutulumu ile bildirilen ARA vakaları bildirilmiştir (51).

Son yıllarda küçük eklem ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıra dışı olgular da bildirilmiştir (52, 53).

2015 Jones kriterlerine göre düşük riskli toplumlarda gezici poliartrit majör bulgu olarak yer almaktadır. Orta-yüksek riskli toplumlarda ise gezici poliartriti, poliartralji ve aseptik monoartrit majör bulgular içinde kabul edilmiştir (5). Orta ve yüksek riskli toplumlarda ARA'lı hastaların %17 'sinde aseptik monoartrit olabileceği bildirilmiştir (54). Poliartralji ise birçok romatolojik hastalıkta görülebilen ve spesifik olmayan bir bulgudur. 2015 yılındaki son güncelleme ile düşük riskli toplumlarda minör bulgular arasında yer alırken, orta-yüksek riskli toplumlarda tanı duyarlılığını artırmaya yönelik olarak majör bulgular arasına alınmıştır (55).

3- Sydenham koresi

Kardit ve poliartritden çok daha seyrektrir. ARA'lı hastaların % 10-15' inde görülür. Kızlarda ve ergenlik döneminde daha sıktır. Latent periyodu uzun olduğundan (1-6 ay, ortalama 4 ay), kore görüldüğünde hastalığın major bulguları, minör bulguları ve AGBHS enfeksiyonu olmayabilir. Bundan dolayı kore tek başına ARA tanısı için yeterlidir. Klinik semptomlar istemsiz sıçrayıcı ekstremitte hareketleri ile karakterizedir. Bu istemsiz hareketlerin stres altında artarken, uykuda kaybolması tipiktir. İstemsiz gövde ve ekstremitte hareketleriyle beraber, dilde istemsiz kasılma, kas güçsüzlüğü, el yazısında bozulma, düğme ilikliyememe, hiperaktivite, ağlama ve gülme atakları, okul başarısında belirgin düşme olabilir. Genellikle bilateral nadiren unilateral (hemikore) görülür. Ortalama 3 ay sürer, 2 yıla

uzayan vakalar bildirilmiştir. Korede latent periyot uzun olduğundan, kore tanısı konulan hastalar sessiz kardit yönünden EKO ile tetkik edilmelidir (2, 12, 46).

Streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen tikler ve benzeri belirtilerle seyreden çocukluk dönemi otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluklar (PANDAS) ile ARA ilişkisi araştırılmış, bu hastalarda sessiz kardite rastlanmamıştır (56).

4- Eritema marginatum

Akut romatizmal ateşli hastalarda nadir, % 5 oranında görülen majör bulgulardandır. Genellikle gövdede, kollarda ve bacakların iç yüzünde görülen ağrısız, kaşıntısız, ortası soluk, kenarları düzensiz haritavari eritemli lezyonlardır. Basmakla solmayan, ortam sıcaklığında artan, soğukta kaybolabilen lezyonlardır. Eritema marginatum poliartrit gibi gezici seyredebilir. Eritema marginatum major tanı kriterlerinden olmasına rağmen ilaç reaksiyonları ve akut glomerulonefrit gibi durumlarda da oluştuğundan tek başına tanı koydurmaz (2, 5, 55).

5- Deri altı nodüller

Nadir görülen, %5 altında major bulgulardandır. Bu nodüller 0,5-2 cm büyüklüğünde olup ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, mastoid ya da skapulanın üzerinde ağrısız, mobil kitlelerdir. Bir kaç gün içinde kendiliğinden kaybolurlar. Major bulgu olmasına rağmen juvenil idiyopatik artrit (JIA) ve sistemik lupus eritematosuz (SLE) gibi hastalıklarda da olmasından dolayı tek başına tanı koydurmaz (2, 55).

2.6.2. Minör Bulgular

1- Ateş: Vücut ısısı 38-40 °C arasında değişebilir, karakteristik bir özelliği yoktur. Atak döneminde görülür, bir hafta sürer ve genellikle ikinci haftada geçer (2, 26).

2- Artralji: Eklemlerde inflamasyon bulguları olmadan sadece ağrı olmasıdır. Artriti olan hastalarda, artralji minör kriter olarak kabul edilmez (2, 26).

3- PR süresinin uzaması: PR mesafesi yaşa göre değişmekte bu nedenle incelerken yaş göz önüne alınmalıdır. Bu mesafe 1. derece AV blok nedeniyle uzamaktadır. Bazı enfeksiyon hastalıklarında da PR mesafesi uzayabilir. Karditi olan

hastada, PR uzaması minör kriter olarak kabul edilmez (26).

4- Akut faz reaktanlarında artış: Akut inflamasyonu gösteren non spesifik testlerdir. Akut romatizmal ateşteki bakteriyel enfeksiyonunun yanında bir çok hastalıkta akut faz reaktanlarında (AFR) artış görülür. Akut faz reaktanı için sıklıkla periferik kanda beyaz küre sayısı, CRP ve ESR kullanılır. Beyaz küre sayısı ARA'lı hastaların yarısında normal olmasından dolayı güncellenmiş Jones kriterlerinde minör kriterlerinden çıkarılmıştır. Kore tanısı konulan hastalarda AFR normal olabilir (2, 26).

Eritrosit sedimentasyon hızı tedavinin izleminde önemli bir laboratuvar tetkiğidir. Hastalarda tedavisiz 6-12 hafta yüksek seyredebilir. Tedavi ile normale döner. Tedavinin erken kesilmesi ESR'yi tekrar yükseltir. Akut enfeksiyon döneminde normale gelene kadar haftada bir kez ESR kontrolü yapılmalıdır (27).

Destekleyici Bulgular

Antikor testleri, boğaz kültürü ve hızlı streptokok antijen testleri kullanılır. Tanıda en çok kullanılan antikor testleri ASO ve Anti Deoksiribonükleaz B kullanılır. Anti streptolizin O düzeyi streptokok enfeksiyonundan 1 hafta sonra yükselmeye başlar ve 3-5 haftada tepe noktasına ulaşır. 6 ay ile 1 yıl arasında ASO seviyesi yüksek kalır. Anti streptolizin O seviyesinin yüksek olması sadece enfeksiyon varlığını gösterir, ARA tanısı için diğer klinik bulguların olması da gereklidir (5).

2.6.3. Ayırıcı Tanı

Akut romatizmal ateş birden çok doku ve organı tutabilmesinden dolayı bir çok hastalıkla karışabilir. Tablo 2-3'te görülen hastalıklardan ayırıcı tanı yapılmalıdır (57).

Tablo 2: Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar

Enfeksiyöz artrit	Postenfeksiyöz veya reaktif artrit
Septik artrit	Enterik enfeksiyon
Enfektif endokardit	Ürogenital enfeksiyon (Reited sendromu)
Lyme hastalığı	Akut romatizmal ateş
Mikobakteriyel ve fungal artritler	Poststreptokoksik reaktif artrit
Viral artrit	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Romatoid artrit ve Still hastalığı	Diğer hastalıklar
	Ailevi Akdeniz ateşi
Sistemik romatizmal hastalıklar	Kanserler
Sistemik vaskulit	Sarkoidoz
Sistemik lupus eritematozus	Dermatomiyozit
	Behçet hastalığı
Kristal ilişkili artrit	Henoch Schönlein purpurası
Gut ve psödogut	Kawasaki hastalığı
	Eritema nodozum
	Eritema multiforme
	Piyoderma gangrenozum
	Püstüler psöriazis

Tablo 3: Kore ayırıcı tanısı

Atipik nöbetler	Hormon ilişkili kore
Serebrovasküler olaylar	Hipertiroidi
Kollajen vasküler hastalıklar	Hipoparatiroidi
Sistemik lupus eritematozus	Lyme hastalığı
Poliarteritis nodoza	Sydenham koresi
İlaç zehirlenmeleri	Wilson hastalığı
Ailesel kore	

2.7. Tedavi

Akut romatizmal ateşin kendine spesifik tedavisi yoktur. Tedavideki amaç streptokok enfeksiyonunu ortadan kaldırmak, yakınmaları düzeltmek ve kardiyak hasarı azaltmaktır. Tedavi streptokok enfeksiyonu tedavisi ve tekrarlanmaması için profilaksi başlanması, doku ve organlarda gelişen enflamasyonu baskılamak ve gelişen komplikasyonlara cerrahi yaklaşımda bulunmaktır (12).

2.7.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi

Amaç boğazda var olan streptokok enfeksiyonunu tedavi etmek (birincil tedavi) ve yeni kolonizasyonun (ikincil tedavi) önüne geçmektir. Boğaz kültürü alındıktan sonra tedaviye başlanmalıdır. Tablo 4'te tedavide kullanılacak antibiyotik rejimi ve süresi belirtilmiştir, hastaya uygun tedavi ve profilaksi başlanır (1, 2).

Tablo 4: 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	1.200.000 ünite, İM	Tek doz	21 günde bir*
	27 kg ve altında	600.000 ünite, İM	Tek doz	
Penisilin V	Birincil koruma	3 x 250 mg/gün, PO 2 x 250 mg/gün, PO	10 gün	Her gün
	İkincil koruma			
Sülfadiazin veya Sül soksazol	27 kg üstünde	1 x 1 gram/gün, PO	-	Her gün
	27 kg ve altında	1 x 0.5 gram/gün, PO		
Eritromisin**	Birincil koruma	20-40 mg/kg/gün, 2-4 doz, PO	10 gün	Her gün
	İkincil koruma	2 x 250 mg/gün, PO		
1. nesil sefalosporin***	Birincil koruma	İlaca göre değişken	10 gün	-

*Romatizmal ateşin seyrek olduğu 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.

İkincil korumanın süresi kardit tutulumuna göre kararlaştırılır. Tanı sırasında kardit saptanmayan olgularda tedavi süresi 21 yaşına kadar veya 5 yıldır. Kardit olan fakat kapak lezyonu düzelen kalıcı sekel olmayan hastalara 25 yaşına kadar veya 10 yıl profilaksi verilmelidir. Kardit geçiren ve kapak lezyonu olan hastalara ömür boyu profilaksi verilmelidir (1, 2).

2.7.2. Anti Enflamatuvar Tedavi

Atak sırasında kardit geçirmeyen hastalara salisilat ve benzeri non-steroid anti inflamatuvar (NSAI) verilir. Asetil salisilik asit 80-100 mg/kg/gün, 4 dozda (maksimum 4 gram/gün) başlanır. Özellikle ateş, artrit ve artraljide hızlı bir düzelme olur. Klinik düzelme 1-2 hafta içinde görülür, bu süre zarfında tam doz anti inflamatuvar tedavi verilir. Düzelme olduktan sonra doz giderek azaltılarak toplam 6-8 hafta da tedavi sonlandırılır. Non steroid anti inflamatuvar tedavisi döneminde hastanın gastrointestinal irritasyon şikayetlerini azaltmak için mide koruyucu da tedavide verilebilir (1, 2). Salisilatlar dışında Naproksen, İbuprofen gibi diğer steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar da kullanılabilir (58).

Kardit geçiren hastalarda steroid tedavisi tercih edilir. Prednizolon 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) başlanır. İlk 2-3 hafta tam doz verilir; sonra doz azaltılarak 10-12 hafta boyunca tedavi verilir. Bazı merkezlerde steroid doz azaltımına geçilince tedaviye asetil salisilik asit de eklenir. Hafif karditli hastalarda tedavide steroid yerine salisilat başlanabileceğini öne sürenlerde olmuştur. Fakat ülkemizdeki klinik deneyimlerde hafif karditli hastalarda salisilat tedavisi ile hastalığın ilerlediği gözlemlenmiştir. Bu yüzden karditli tüm hastalara steroid başlanması kararlaştırılmıştır (2).

Anti inflamatuvar tedavi ve steroidlerin hastalığın seyrini değiştirdiği kanıtlanmamıştır (15). Tedavide immünglobin kullanımının faydalı olmadığı kanıtlanmıştır. Steroid ve aspirin tedavisi sonrası kalp hastalığı sıklığının değişmediği öne sürülmüştür (59). Ancak steroid tedavisinin akut faz yanıtlarında daha hızlı düzelme sağladığı ve cerrahiye giden hasta sayısını azalttığı bildirilmiştir (60).

2.7.3. Sydenham Kore Tedavisi

Kore tanısı konulan hastalarda öncelikle streptokok tedavisi verilmelidir. Ailelere ve çocuğa korenin geçici bir durum olduğu anlatılmalıdır. Çocuğu stresten uzak tutmak gereklidir (2).

Semptomları azaltmak için sedatifler kullanılır. Yaygın olarak haloperidol (0,5 mg/gün) başlanır, ağır olgularda doz yavaş yavaş artırılır (5 mg/gün). Haloperidolün ekstrapiramidal yan etkisinden dolayı karbamezapin (15 mg/kg/gün) veya valproik asitde (20-25 mg/kg/gün) kullanılabilir. Kore tedavisi ilaçlarla genellikle 2-3 hafta sürmektedir, fakat tedavi hastaya ve klinik seyre göre değişmektedir (61).

Korede steroid, plazmaferez ve immünglobilin tedavisi denenilen olgularda, klinik olarak yanıtın daha hızlı alındığı bildirilmiştir (62, 63).

2.7.4. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş tanısı konulan hastalara yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda artirit ve akut faz reaktanları normale dönene kadar yatak istirahati yeterlidir. Fakat karditi olan hastalarda mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesi sol ventrikülde yüklenme ve kalp yetersizliğine sebep olacağından en az 4 hafta veya kalp yetersizliği bulguları gerileyene kadar yatak istirahati gereklidir (2, 15).

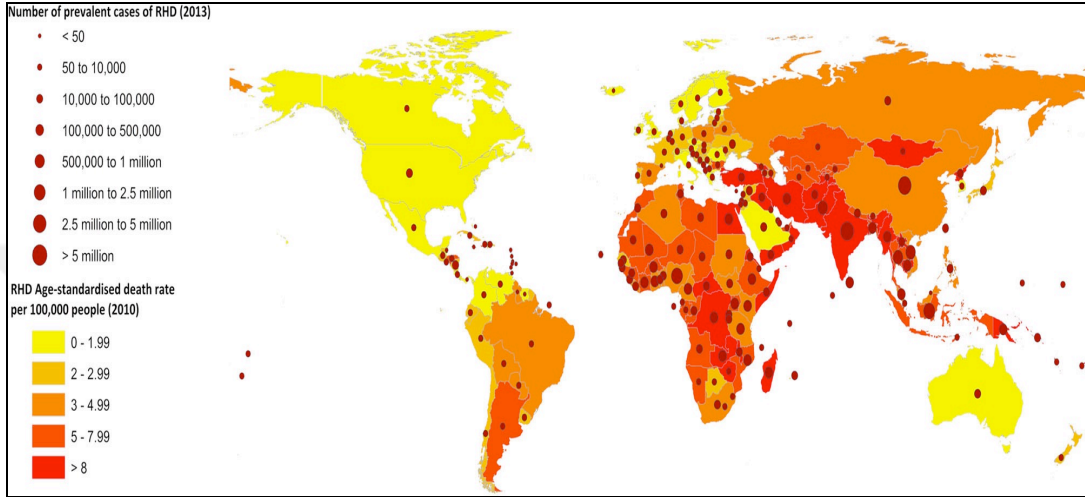
2.7.5. Cerrahi Tedavi

Atak döneminde tercih edilmezse bile medikal tedaviye yanıt vermeyen ağır kalp yetersizliği olan hastalarda yapılacak valvüloplasti hayat kurtarıcı olabilir (15).

2.8. Prognoz

Kapak lezyonları prognozu belirleyen en önemli faktördür. Tanı anında karditi olmayan hastalarda prognoz genellikle çok iyidir. Hafif kapak lezyonları olan hastalarda zaman içinde gerileyip ortadan kaybolabilir (65, 67). Meira ve ark. 6 ay-7 yıllık izlemlerde hafif ve orta kapak lezyonlarında % 61 oranında gerileme saptamışlardır (65). Ekokardiyografide kalbin arka kapakçığında prolapsus gözlenmesi kötü prognoz işaretidir (66). Primer ve profilaksi tedavisi iyi yapılmayan

hastalarda tekrarlayan ataklara bağılı ağır romatizmal kalp hastalığı gelişebilir. Bu hastalarda tekli veya ikili kalp kapak replasmanı gerekebilir. Kapak replasmanı yapılan hastalarda da ciddi komplikasyonlar söz konusudur. Antikoagülasyon sorunları, aritmi, tromboemboli, endokardit ve gebelik gibi ciddi problemler ortaya çıkar (2, 64).



Şekil 3: Akut romatizmal ateşte uluslararası prevalans ve mortalite oranlarının bölgesel dağılımı (Global Burden of Disease data 2010/2013)

2.9. Tam Kan ve Diğer Parametreler

2.9.1. Hemoglobin ve Hematokrit

Alınan kan örneğinde parçalanmış eritrositlerdeki hemoglobinin, fotometrik yöntemle potasyum ferrosiyaniid tarafından siyanomethemoglobine dönüşmesi ile ölçülmektedir. Hematokrit ise eritrosit sayısının ortalama eritrosit hacmiyle çarpılması ile hesaplanır. Bundan dolayı hemoglobin, hematokrite göre daha değerlidir. Çünkü hemoglobin direk ölçüm ile hesaplanır (68, 69).

Hemoglobin hiperlipidemi, ikter, hemoglobinopati ve lökosit (WBC) >50.000 olması durumunda yanlış sonuç verebilir. Soğuk aglütininer, hemoliz ve WBC>50.000 olması durumunda hematokrit yanlış sonuç verebilir (68, 69).

2.9.2. Lökosit

Lökosit birim kan hacminde mevcut o anki lökosit sayısını verir. Cihazlar lökosit sayısını; empeters ve optik saçılma yöntemi ile hesaplar. Formül lökosit

mevcut lökositlerin tiplerini (Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Bazofil, Eozinofil) inceler. Anormal hb, eritroblast ve trombosit kümeleri olması durumunda WBC yanlış sonuç verebilir (70, 71).

Tablo 5: Yaşlara göre lökosit değerleri (91)

Yaş	Lökosit		Nötrofil			Lenfosit			Monosit		Eozinofil	
	Ort	(Aralık)	Ort	(Aralık)	%	Ort	(Aralık)	%	Ort	%	Ort	%
YD	18,1	(9-30)	11,0	(6-26)	61	5,5	(2-11)	31	1,1	6	0,4	2
12 saatlik	22,8	(13-38)	15,5	(6-28)	68	5,5	(2-11)	24	1,2	5	0,5	2
24 saatlik	18,9	(9-34)	11,5	(5-21)	61	5,8	(2-11)	31	1,1	6	0,5	2
1 hafta	12,2	(5-21)	5,5	(1-10)	45	5,0	(2-17)	41	1,1	9	0,5	4
2 hafta	11,4	(5-20)	4,5	(1-9)	40	5,5	(2-17)	48	1,0	9	0,4	3
1 aylık	10,8	(5-19)	3,8	(1-9)	35	6,0	(2-16)	56	0,7	7	0,3	3
6 aylık	11,9	(6-17)	3,8	(1-8)	32	7,3	(4-13)	61	0,6	5	0,3	3
1 yaş	11,4	(6-17)	3,5	(1-8)	31	7,0	(4-10)	61	0,6	5	0,3	3
2 yaş	10,6	(6-17)	3,5	(1-8)	33	6,3	(3-9)	59	0,5	5	0,	3
4 yaş	9,1	(5-15)	3,8	(1-8)	42	4,5	(2-8)	50	0,5	5	0,3	3
6 yaş	8,5	(5-14)	4,3	(1-8)	51	3,5	(1-7)	42	0,4	5	0,2	3
8 yaş	8,3	(4-13)	4,4	(1-8)	53	3,3	(1-6)	39	0,4	4	0,2	2
10 yaş	8,1	(4-13)	4,4	(1-8)	54	3,1	(1-6)	38	0,4	4	0,2	2
16 yaş	7,8	(4-13)	4,4	(1-8)	57	2,8	(1-5)	35	0,4	5	0,2	3
21 yaş	7,4	(4-13)	4,4	(1-7)	59	2,5	(1-4)	34	0,3	4	0,2	3

İmmün sistem lökosit başlığı altında granülosit ve lenfosit olmak üzere iki hücre topluluğundan oluşmaktadır. Granülosit terimi; nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile “T” ve “B” lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır (77).

Yaşa göre değişmekle birlikte kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %50-60’ını nötrofiller oluşturmaktadır. Kemik iliğinde üretilerek kana geçerler ve ömürleri yaklaşık bir gündür. Temel görevi fagositozdur. Lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturmaktadır. Lenfositler, kemik iliğinde üretilip çeşitli olgunlaşma aşamalarından sonra dalak, lenf nodu gibi lenfoid organlara yerleşirler. Temel fonksiyonları immün sistemin modülasyonudur (78).

2.9.3. Eritrosit Sayısı ve İndeksleri

RBC

Eritrosit (RBC) birim kan hacminde mevcut olan lökosit sayısını verir. Soğuk aglütininer, hemoliz, mikrositoz ve WBC>50.000 olması durumunda RBC yanlış sonuç verebilir (70, 71).

MVC

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) direk olarak empedans veya ışık saçılma yöntemi ile ölçülmektedir. Eritrositlerin ortalama hacimlerinin femtalitre (fl) olarak gösterilmesidir. Anemilerin morfolojik olarak sınırlandırılmasında yararlıdır. Soğuk aglütininde ve bekletilmiş kanda MCV yanlış sonuç verebilir (70, 71).

RDW

Ortalama eritrosit dağılım genişliği eritrositlerin büyüklüklerinin dağılım genişliğini gösterir. Aneminin gösterilmesinde önemli bir parametredir. Eritrosit boyutundaki değişkenlik (anizositoz) için objektiftir (70, 71).

MCH

Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) eritrositlerin ortalama hemoglobini gösterir. Anemi sınıflandırılmasında MCV ile beraber değerlendirilir. Hemoglobin ve eritrosit sayısından dolayı olarak hesaplanır. Lipemi ve ikterde MCH yanlış sonuç verebilir (70, 71).

MCHC

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) eritrositlerde bulunan hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir.

Anemi sınıflamasından ziyade daha çok cihazların kalibrasyonu için kullanılır. Lipemi, ikter ve hemolizde MCHC yanlış sonuç verebilir (70, 71).

Tablo 6: Yaşlara Göre Kırmızı Kan Hücresi Değerleri (Ortalama Ve En Düşük Değerler-Ed) (91)

YAŞ	Hemoglobin (g/dl)		Hematokrit (%)		Kırmızı Hücre Sayısı (10 ¹² /l)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)		Retikülosit	
	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD
Doğum (kordon kanı)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30	3.2	1.8
1-3 gün (kapiller)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29	3.0	1.5
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28	0.5	0.1
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28	0.5	0.2
1 ay	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29	0.8	0.4
2 ay	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29	1.6	0.9
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30	0.7	0.4
0.5-2 yaş	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30	1.0	0.2
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31	1.0	0.2
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31	1.0	0.2
12-18 yaş														
Kadın	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31	1.0	0.2
Erkek	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31	1.0	0.2
18-49 yaş														
Kadın	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31	1.0	0.2
Erkek	14.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31	1.0	0.2

2.9.4. Trombosit Sayısı ve İndeksleri

Trombosit

Trombosit (PLT) birim kan hacmindeki trombosit sayısıdır. Trombosit kümesi ve bekletilmiş kanda PLT yanlış sonuç verebilir (70, 71).

İnflamatuvar yanıtta trombositlerin kritik rolü olduğuyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Trombositler tarafından hemostazda rolü bilinmeyen bir çok mediatör salgılanır. Bu mediatörler lökosit, endotel yanıtları etkilenir (80). Trombositlerin lökositler gibi inflamasyonda rol aldıkları bilinmektedir (81).

MPV

Ortalama trombosit hacmi trombositlerin ortalama büyüklüklerinin ölçümüdür. Bekletilmiş kanda MPV yanlış sonuç verebilir (70, 71).

Trombosit aktivasyon ve fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan trombosit indekslerinden ortalama trombosit hacmi ve kandaki trombosit dağılım genişliği (PDW), rutin tam kam sayım cihazları tarafından kolayca ölçülebilmekte ve son yıllarda yapılan birçok çalışma sayesinde klinik önemi daha iyi anlaşılmaktadır (82, 83).

Ortalama trombosit hacmi trombosit büyüklüğünü ve kemik iliğindeki platelet üretim oranını yansıtır ve trombosit aktivasyonunun ve inflamasyon şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (84).

PDW

Trombosit dağılım genişliği trombositlerin büyüklük farklılıklarını gösteren bir parametredir (70, 71).

2.9.5. C Reaktif Protein

C reaktif protein karaciğerden sentezlenen, yarı ömrü 4-6 saat olan akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon veya doku inflamasyonu sonrasında ortaya çıkan interlökin-1, tümör nekroz faktörü ve özellikle interlökin-6'ya bağlı üretimi artar. Kompleman yolun uyarımı ve fagositozdan sorumludur (72).

2.9.6. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı eritrositlerin 1 saatte çökme hızı olarak bilinir. Eritrositlerin kitlesi, volümü, şekli, hücreler arasındaki kuvvetler ve plazmadaki protein miktarı ESR'yi değiştirir. Bir hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır (73).

Kasapçopur ve ark. çocuklarda yaptığı bir çalışmada aşırı kilo, enfeksiyon ve inflamasyondan bağımsız olarak ESR'yi artırabilir (74).

2.9.7. Anti Streptolizin-O

Anti streptolizin-o (ASO) streptokokun ekstrasellüler yüzeyinde antijen yapıda bulunan streptolizin-o'ya karşı oluşan antikorun nötralizasyon yöntemi ile ölçülmesidir. A grubu streptokoksik enfeksiyonlarda ASO 1.haftadan sonra artmaya başlar ve 3-6 haftada en yüksek seviyeye çıkar. 6-8 hafta sonra ASO titreleri düşmeye başlar. Streptokoksik tonsillofarenjitte ASO titreleri hızla yükselirken, streptokoksik piyodermi ve impetigoda ASO titrelerde yükselme çok az olur (75). Bu farklılık deride bulunan kolesterolün, streptolizin-o molekülünü bağladığı ve streptolizin-O'nun antijenitesinin azalması şeklinde açıklanmıştır (76).

3. MATERYAL ve METOT

Akut romatizmal karditli çocukların tam kan sayımı parametrelerinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması ve bu parametrelerin romatizmal kapak lezyonlarının seyri ile ilişkisinin değerlendirilmesi konulu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda retrospektif olarak planlandı ve yürütüldü.

Etik kurul onay yazısı Ek 1'de gösterilmektedir.

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, Ocak 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Kardiyoloji bölümünde ARA tanısı ile takip edilen 5-17 yaş grubundaki 100 hastanın ve benzer yaş grubundan, göğüs ağrısı yakınması nedeniyle hastaneye başvuran, ancak yapılan tetkiklerde kalp ve kalp dışı herhangi bir hastalığı olmayan 100 sağlıklı kontrolün hastane kayıtlarında olan tam kan sayımı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı parametreleri birincil tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Akut romatizmal ateşin ilk atağında geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu kanıtı ile birlikte 2 majör veya 1 majör ve iki minör bulgu, tekrarlayan ataklar sırasında ise 3 minör bulgunun olması tanı için yeterli kabul edildi. Kore ve sinsi kardit varlığında, streptokok enfeksiyon kanıtı aranmadı. Karditli hastalarda PR uzaması, artritli hastalarda ise artralji minör kriter olarak kabul edilmedi.

3.2. Biyokimyasal Tetkikler

Çalışmamıza alınan hastalar ve kontrol grubundan başvuru sırasında rutin tetkikler alındı. Tam kan sayımı amacıyla 2 mililitre periferik kan mor kapaklı K-EDTA olan tüpe alındı. Amerika Birleşik Devletleri menşeyli Abbott Laboratories tarafından üretilen Cell-Dyn Ruby cihazında çalıştırıldı. Biyokimyasal tetkikler için 5 mililitre periferik kan sarı kapaklı BD Vacutainer plastik SST jelli tüpe alındı. Abbott Laboratories tarafından üretilen Architect C8000 cihazında çalıştırıldı. Sedimentasyon için 2,4 mililitre periferik kan siyah kapaklı sitratlı BD Vacutainer manuel ESR tüpe alındı. Berkhun sdm-60 cihazında çalıştırıldı.

3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmamıza alınan hastalar Vivid S5 markalı EKO cihazı ile değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya alınan vakalardan elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için ‘Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v24.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler değerlendirilirken Ki-kare, Spearman ve Pearson korelasyon, Mann Whitney U testi, Bağımsız T testleri kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında ve tüm testlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



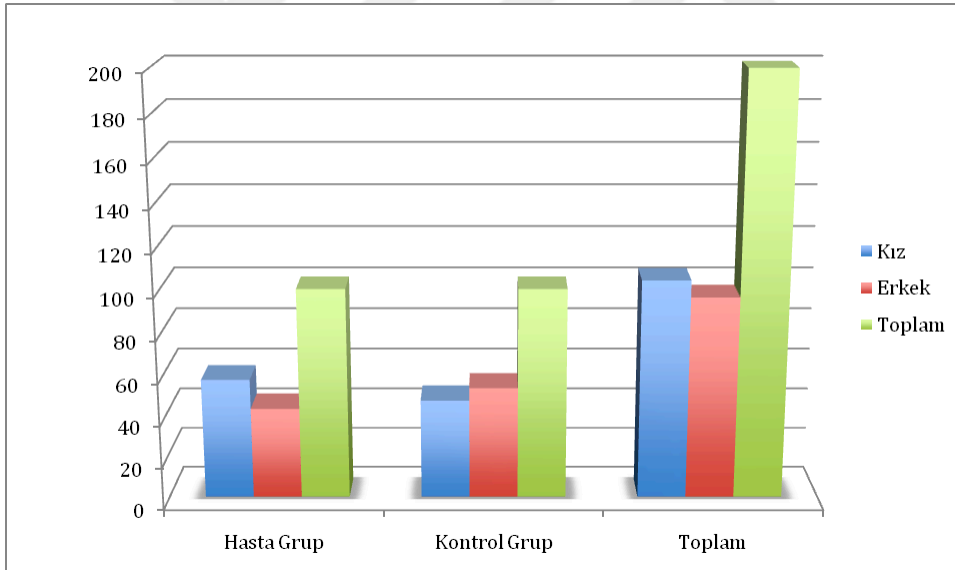
4. BULGULAR

4.1 Demografik Bulgular

Ocak 2012 -Aralık 2016 tarihleri arasında ARA tanısı ile takip edilen 5-17 yaş grubundaki 100 hasta ile benzer yaş grubundan göğüs ağrısı yakınması nedeniyle hastaneye başvuran, ancak yapılan tetkiklerde kalp ve kalp dışı herhangi bir hastalığı olmayan 100 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı.

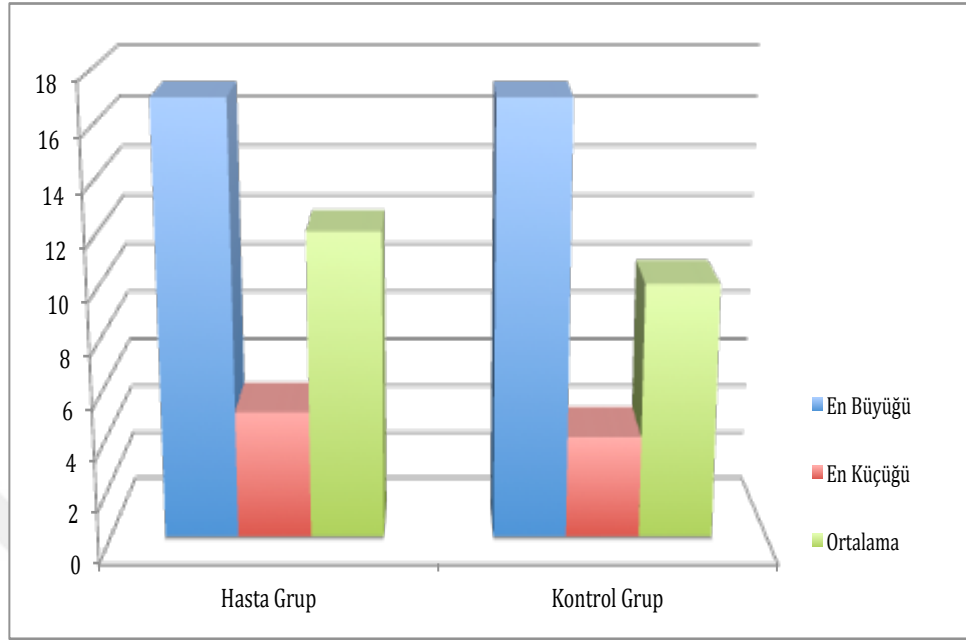
Çalışmamıza alınan 100 hastanın %57'si kız, %43'ü erkekti. 100 kontrol grubunun %47'si kız, %53'ü erkekti. Çalışmaya alınan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$). Tablo 7'de çalışmaya alınan grupların cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 7: Çalışmaya katılan grupların cinsiyete göre dağılımı



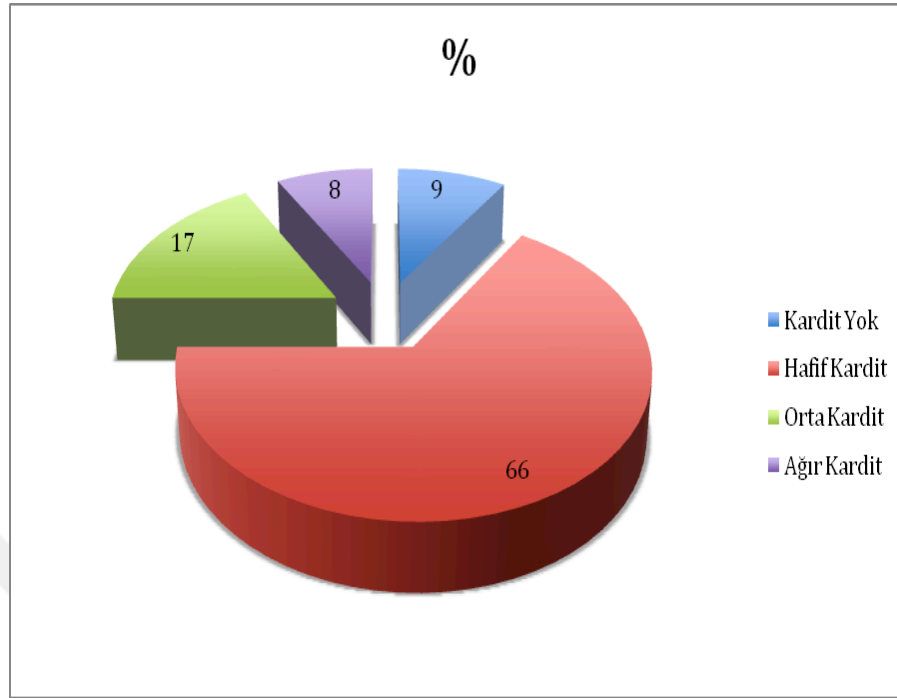
Hastalarımızın en büyüğü 17, en küçüğü 5 yaşındaydı. Ortalama yaş 12 yıldır. Standart deviasyonu (SD) 2,82 yıldır. Yaş ortalaması kızlarda 12, erkeklerde 11 yıldır. Kontrol grubunun en büyüğü 17, en küçüğü 4 yaşındaydı. Ortalama yaş 10 yıldır. Standart deviasyonu 1,41 yıldır. Yaş ortalaması kızlarda 11, erkeklerde 10 yıldır. Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$). Tablo 8'de çalışmaya alınan grupların yaşa göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 8: Çalışmaya katılan grupların yaşa göre dağılımı



Hastalarımızın tanı kriterleri 2015 yılına kadar Jones kriterlerine, 2015 yılından sonra belirlenen yeni kriterlere göre konmuştur. Dokuz hastamızda başvuru sırasında kardit yoktu fakat tanı için uygun major ve minör kriterler mevcuttu. 91 hastamızda kardit mevcut olup; hafif, orta ve ağır kardit olmak üzere derecelendirildi. Hafif karditte kalp yetersizliği olmaksızın, hafif mitral ve/veya aort kapak yetersizliği vardı. Orta karditte orta derecede kapak lezyonu ya da EKO'da kalp boşluklarında genişleme vardır. Ağır karditte ise ağır kapak lezyonu ve sonucunda ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği bulguları veya daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı öyküsü vardı (50). Tablo 9'da kardit sınıflaması gösterilmektedir.

Tablo 9: Hastalarımızın kardiyak tutulumu



Kapak yetersizliği sınıflandırılması fizyolojik veya patolojik olarak değerlendirilirken; kapağa ait jet akımın EKO ile saptanan renk uzunluğu dikkate alındı. Yetersizlik akımı < 1,5 cm ise 1. derece (hafif), 1,5-2,9 cm arasında ise 2. derece (orta), 3-4,4 cm ise 3. derece (ağır), >4,5 cm ise 4.derece (çok ağır) kabul edildi (90).

Çalışmamızda ARA tanısı alan hastalarımızdan 91 tanesinde kardit mevcut olup, kardit derecesine göre sınıflandırdık. Hafif kardit olan 66 hastamızın % 93,9'unda mitral yetersizliği, % 51,5'inde aort yetersizliği, % 1,5'inde pulmoner yetersizliği, % 4,5'inde triküspit yetersizliği vardı. Orta kardit olan 17 hastamızın % 100'ünde mitral yetersizliği, % 47'sinde aort yetersizliği vardı. Ağır kardit olan dokuz hastamızın % 100'ünde mitral yetersizliği, % 87,5'inde aort yetersizliği ve % 12,5'inde triküspit yetersizliği vardı. Hastalarımızın kardit ve kapak tutulum ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastalarımızın kardit ile kapak tutulumları

	Hafif Kardit		Orta Kardit		Ağır Kardit	
	n	%	n	%	n	%
Mitral Yetersizliği	62	93,9	17	100	8	100
Aort Yetersizliği	34	51,5	8	47	7	87,5
Pulmoner Yetersizliği	1	1,5				
Triküspit Yetersizliği	3	4,5			1	12,5

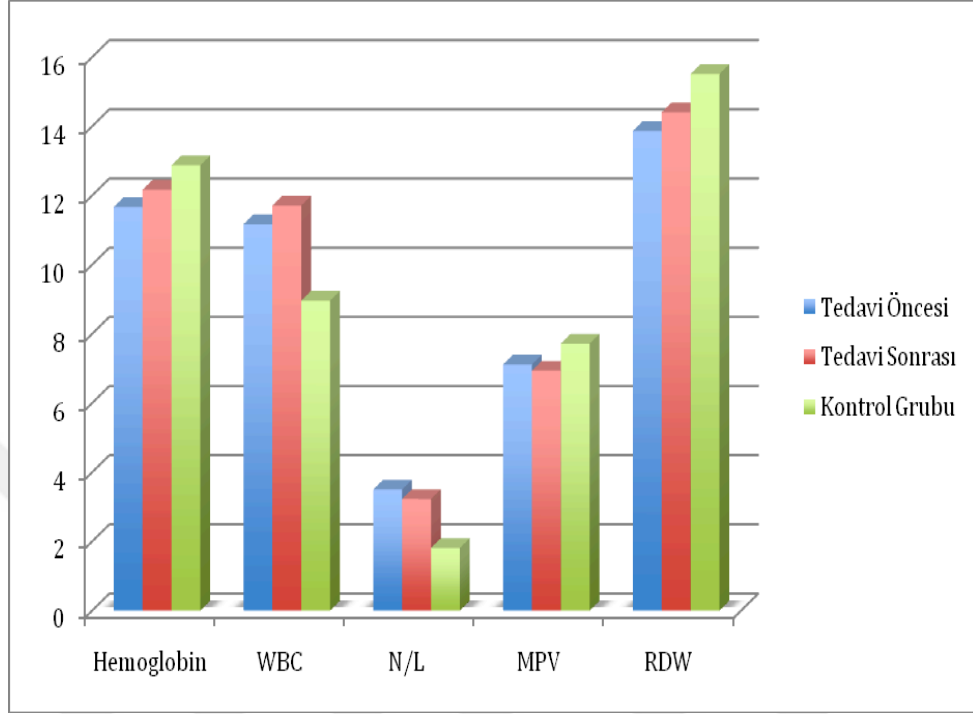
Hastalarımızın tanı aldıktan sonraki 6-12 ay süresince izlemlerinde kapak lezyonlarında değişim Tablo 11’de gösterilmiştir. Tanı sırasında hafif mitral yetersizliği olan 30 hastamızın 21 tanesinde kapak lezyonları değişmedi; üç tanesinde orta mitral yetersizliği gelişirken, altı tanesi tamamen düzeldi. Orta mitral yetersizliği olan 12 hastamızın sekiz tanesinde kapak lezyonları değişmedi; dört tanesi hafif mitral yetersizliğe dönüştü. Ağır mitral yetersizliği olan üç hastamızın iki tanesinde kapak lezyonları değişmedi; bir tanesine kapak replasmanı yapıldı. Hafif aort yetersizliği olan beş hastamızın dört tanesinde kapak lezyonları değişmedi; bir tanesi tamamen düzeldi. Hafif mitral+aort yetersizliği olan 26 hastamızın 23 tanesinde kapak lezyonları değişmedi; bir tanesinde orta mitral+aort yetersizliği gelişirken, iki tanesi tamamen düzeldi. Orta mitral+aort yetersizliği olan 12 hastamızın üç tanesinde kapak lezyonları değişmedi; bir tanesine kapak replasmanı yapıldı, sekiz tanesi hafif mitral+aort yetersizliğine dönüştü. Ağır mitral+aort yetersizliği olan üç hastamızın bir tanesinde kapak lezyonları değişmedi; iki tanesi orta mitral+aort yetersizliğine dönüştü.

Tablo 11: Hastalarımızın 6-12 ay izlem döneminde kapak lezyonlarının seyri

Tanı Sırasında Kapak Lezyonu		6-12 Ay Sonraki Kontrolde Kapak Lezyonunun Durumu		
		Değişmeyen	İlerleyen	Gerileyen
Mitral Yetersizliği (Hafif)	30	21	3	6
Mitral Yetersizliği (Orta)	12	8		4
Mitral Yetersizliği (Ağır)	3	2	1	
Aort Yetersizliği (Hafif)	5	4		1
Aort+Mitral Yetersizliği (Hafif)	26	23	1	2
Aort+Mitral Yetersizliği (Orta)	12	3	1	8
Aort+Mitral Yetersizliği (Ağır)	3	1		2

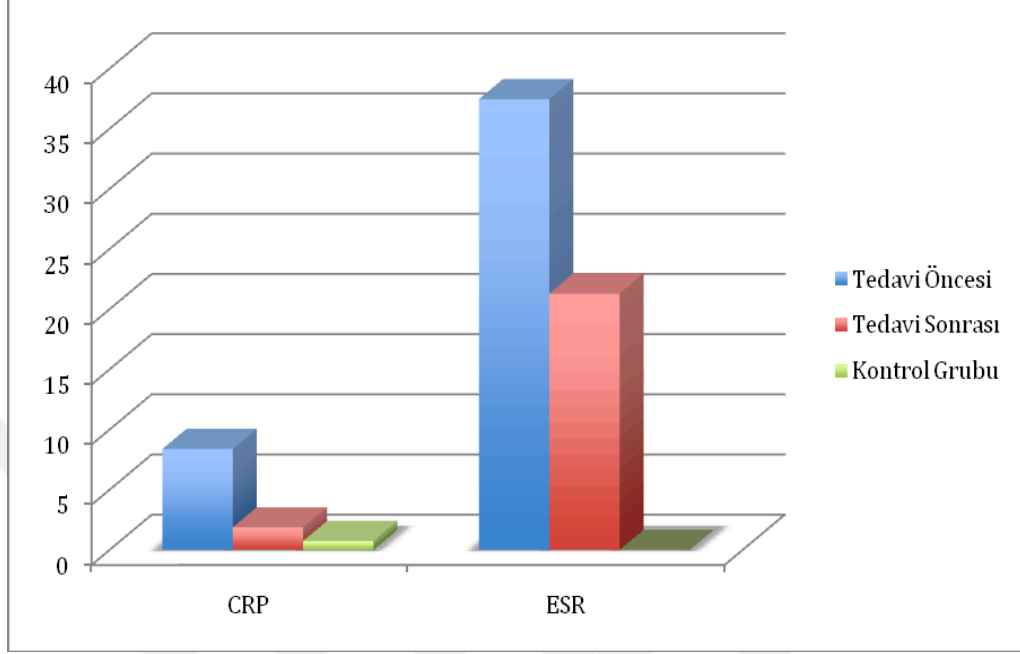
Çalışmamıza alınan grupların hemoglobin, WBC, N/L oranı, MPV ve RDW değerleri tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu ile ilişkisi incelendi. Hemoglobin parametresi tedaviden önce $11,66 \pm 1,4$ gr/dl tedaviden sonra $12,16 \pm 1,42$ gr/dl ve kontrol grubunda $12,87 \pm 1,45$ gr/dl idi. Lökosit sayısı tedaviden önce $11,17 \pm 3,31$ $10^3/\text{mm}^3$ tedaviden sonra $11,71 \pm 5,63$ $10^3/\text{mm}^3$ ve kontrol grubunda $8,96 \pm 3,99$ $10^3/\text{mm}^3$ idi. Nötrofil/lenfosit oranı tedaviden önce $3,5 \pm 2,55$ tedaviden sonra $3,22 \pm 3,31$ ve kontrol grubunda $1,81 \pm 1,36$ idi. Ortalama trombosit hacmi tedaviden önce $7,11 \pm 1,19$ fl tedaviden sonra $6,93 \pm 1,29$ fl ve kontrol grubunda $7,71 \pm 1,41$ fl idi. Eritrosit dağılım genişliği tedaviden önce $13,86 \pm 2,29$ % tedaviden sonra $14,4 \pm 2,42$ % ve kontrol grubunda $15,51 \pm 3,02$ % idi. Tablo 12’de çalışmaya alınan grupların hemoglobin, WBC, N/L, MPV, RDW dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 12: Çalışmaya katılan grupların Hb, WBC, N/L, MPV, RDW dağılımı



Çalışmamıza alınan grupların CRP ve ESR değerleri tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu ile ilişkisi incelendi. C reaktif protein tedavi öncesi $8,38 \pm 15,6$ mg/dl tedavi sonrası $1,86 \pm 4$ mg/dl ve kontrol grubunda $0,73 \pm 1,74$ mg/dl idi. Eritrosit sedimentasyon hızı tedavi öncesi $37,45 \pm 17,31$ mm/saat tedavi sonrası $21,29 \pm 15,51$ mm/saat idi. Tablo 13'te çalışmaya alınan grupların CRP, ESR dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 13: Çalışmaya katılan grupların CRP, ESR dağılımı



Çalışmaya alınan grupların ortalama, SD ve istatistiksel verileri Tablo 14’te verilmiştir. Hasta grubu tedavi öncesi, tedavi sonrası WBC, N/L, MPV parametreleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubu tedavi öncesi Hb, WBC, N/L, MPV, RDW, CRP ve ESR kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Hasta grubu tedavi sonrası MPV ve CRP kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14: Çalışmaya katılan grupların ortalama, SD ve istatistiksel verileri

	Hasta		Kontrol	P-Değeri		
	Tedavi Öncesi (A)	Tedavi Sonrası (B)	Kontrol Grubu (C)	A-B	A-C	B-C
Hb (gr/dl±SD)	11,66±1,4	12,16±1,42	12,87±1,45	0,001	0,001	0,001
WBC (10 ³ /mm ³ ±SD)	11,17±3,31	11,71±5,63	8,96±3,99	0,375	0,001	0,001
N/L (±SD)	3,5±2,55	3,22±3,31	1,81±1,36	0,43	0,001	0,001
MPV (fl±SD)	7,11±1,19	6,93±1,29	7,71±1,41	0,332	0,001	0,374
RDW (%±SD)	13,86±2,29	14,4±2,42	15,51±3,02	0,003	0,001	0,005
CRP (mg/dl±SD)	8,38±15,6	1,86±4	0,73±1,74	0,001	0,001	0,11
ESR (mm/saat±SD)	37,45±17,31	21,29±15,51		0,001		

Çalışmaya alınan grupların kardit derecesine göre kendi arasında ve kontrol grubu ile yapılan istatistiksel verilerinin analizi Tablo 15'te gösterilmiştir. Hafif karditli hastaların tedavi öncesi WBC, N/L, MPV ve RDW parametreleri tedavi sonrası ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hafif karditli hastaların tedavi öncesi çalışılan tüm parametreleri kontrol grubu ile kıyaslanınca istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hafif karditli hastaların tedavi sonrası CRP parametresi kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Orta karditli hastaların tedavi öncesi WBC, N/L ve MPV parametreleri tedavi sonrası ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Orta karditli hastaların tedavi öncesi MPV parametresi kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Orta karditli hastaların tedavi sonrası Hb, MPV, RDW ve CRP parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Ağır karditli hastaların tedavi öncesi Hb, WBC, N/L, MPV ve RDW parametreleri tedavi sonrası ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Ağır karditli hastaların tedavi öncesi WBC, N/L, MPV ve RDW parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Ağır

karditli hastaların tedavi sonrası MPV, RDW ve CRP parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 15: Çalışmaya alınan karditli hastaların kontrol grubu ve kendi arasındaki istatistiksel verileri

Tam Kan Parametreleri	Kardit Derecesine Göre p-değeri								
	A-B			A-C			B-C		
	Hafif	Orta	Ağır	Hafif	Orta	Ağır	Hafif	Orta	Ağır
Hb	0,004	0,025	0,167	0,001	0,013	0,004	0,004	0,363	0,012
WBC	0,994	0,165	0,076	0,002	0,004	0,429	0,012	0,012	0,036
N/L	0,237	0,730	0,187	0,001	0,022	0,083	0,002	0,003	0,031
MPV	0,07	0,563	0,555	0,011	0,462	0,054	0,001	0,251	0,121
RDW	0,077	0,033	0,133	0,001	0,01	0,639	0,001	0,652	0,196
CRP	0,002	0,025	0,003	0,001	0,009	0,007	0,106	0,224	0,265
ESR	0,001	0,011	0,027						

A:Tedavi Öncesi

B:Tedavi Sonrası

C:Kontrol Grubu

Çalışmamıza alınan mitral yetersizlikli hastaların kendi arasında ve kontrol grubu ile yapılan istatistiksel analizi Tablo 16'da gösterilmiştir. Mitral yetersizlikli hastalarımızın tedavi öncesi WBC, N/L ve RDW parametreleri tedavi sonrası ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Mitral yetersizlikli hastalarımızın tedavi öncesi tüm parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Mitral yetersizlikli hastalarımızın tedavi sonrası Hb ve CRP parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16: Çalışmaya alınan mitral yetersizlikli hastaların kontrol grubu ve kendi arasındaki istatistiksel verileri

Tam Kan Parametreleri	Mitral Kapak Yetersizliği p-değeri		
	A-B	A-C	B-C
Hb	0,003	0,001	0,054
WBC	0,971	0,002	0,016
N/L	0,709	0,001	0,004
MPV	0,435	0,021	0,007
RDW	0,015	0,002	0,04
CRP	0,045	0,019	0,134
ESR	0,001		

Çalışmamıza alınan mitral+aort yetersizlikli hastaların kendi arasında ve kontrol grubu ile yapılan istatistiksel analizi Tablo 17’de gösterilmiştir. Mitral+aort yetersizlikli hastalarımızın tüm parametreleri tedavi öncesi-tedavi sonrası, tedavi sonrası-kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Mitral+aort yetersizlikli hastalarımızın tedavi sonrası RDW ve CRP parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 17: Çalışmaya alınan aort+mitral yetersizlikli hastaların kontrol grubu ve kendi arasındaki istatistiksel verileri

Tam Kan Parametreleri	Mitral+Aort Yetersizliği p-değeri		
	A-B	A-C	B-C
Hb	0,003	0,001	0,004
WBC	0,043	0,009	0,001
N/L	0,001	0,001	0,003
MPV	0,001	0,027	0,001
RDW	0,001	0,002	0,078
CRP	0,001	0,001	0,063
ESR	0,038		

Çalışmaya alınan 91 karditli hastamızın, 6-12 ay izlem sonucu kapak lezyonları düzelen 23 hastaya başvuru sırasında kardit olmayan 9 ARA hastası eklenip 32 hasta grubu tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu ile yapılan istatistiksel analizi Tablo 18’de verilmiştir. Bu grubun tedavi öncesi WBC, N/L ve MPV parametreleri tedavi sonrası karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bu grup tedavi sonrası Hb, MPV, RDW ve CRP parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18: Çalışmaya alınan kapak lezyonu gerileyenler ve kardit olmayan grubun kendi arasında ve kontrol grubu ile yapılan istatistiksel verileri

Tam Kan Parametreleri	Kapak Lezyonu Gerileyenler ve Kardit Olmayan p-değeri		
	A-B	A-C	B-C
Hb	0,029	0,001	0,117
WBC	0,237	0,002	0,003
N/L	0,297	0,007	0,015
MPV	0,925	0,052	0,074
RDW	0,002	0,004	0,375
CRP	0,001	0,001	0,13
ESR	0,001		

Çalışmaya alınan 91 karditli hastanın 6-12 aylık izlem sonunda, 23 tanesinin kapak lezyonları iyileşti veya geriledi. 68 hastanın kapak lezyonlarında olumlu anlamda farklılık görülmedi. Bu gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında tedavi öncesi Hb, WBC, N/L, MPV, RDW, CRP ve ESR parametreleri arasında farklılık gözlenmedi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası kapak lezyonu gerileyen grubun kapak lezyonunda değişiklik olmayan grup ile karşılaştırmasında, RDW değeri iyileşen grupta yüksek görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Tablo 19’da bu grupların istatistiksel verileri gösterilmiştir.

Tablo 19: Çalışmaya alınan kapak lezyonu iyileşen veya gerileyen grup ile kapak lezyonu değişmeyen grup arasındaki istatistiksel veriler

Tam Kan Parametreleri	Kapak Lezyonu Değişen ile Kapak Lezyonu Değişmeyenlerin P-değeri	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Hb	0,59	0,029
WBC	0,66	0,058
N/L	0,97	0,074
MPV	0,12	0,069
RDW	0,15	0,003
CRP	0,48	0,84
ESR	0,13	0,32

5. TARTIŞMA

Akut Romatizmal Ateş (ARA) az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en önemli nedenidir. A grubu beta-hemolitik streptokokların neden olduğu sıklıkla 5-15 yaş arasında görülen otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Kalp, beyin, eklemler, cilt altı bağ dokusu tutulur; sadece kalpte kalıcı sekel bırakır. Bu tespit 1884 yılında Laseque tarafından ‘ARA eklemleri yalar, kalbi ısırır’ sözleri ile dile getirilmiştir (2).

Dünya Sağlık Örgütü’nün verilerine göre bugün dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300 000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve yılda 233 000 kişi akut romatizmal ateş ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir (2, 4). Herhangi bir toplumun %3-6’sının romatizmal ateşe duyarlı olduğu düşünülmektedir (2).

Tanı, AKA tarafından 2015 yılında yeniden gözden geçirilen Jones Kriterleri ile konulmaktadır. Hastalık sıklığının dünyada heterojen bir seyir göstermesi ve riskin buna göre değişmesi sebebiyle, tüm topluluklar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağı düşünülmüştür. Hastalığın seyrek görüldüğü yerlerde gereksiz tanı konulmasına neden olmamak ve hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı atlanmamasını sağlamak için düşük riskli ve orta-yüksek riskli olmak üzere ayrılan iki popülasyona göre tanı kriterleri modifiye edilmiştir (5).

İmmun sistem; lökosit başlığı altında granülosit ve lenfosit olmak üzere iki hücre topluluğundan oluşmaktadır. Granülosit terimi; nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile “T” ve “B” lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır (77). Yaşa göre değişmekle birlikte kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %50-60’ını nötrofiller oluşturmaktadır. Kemik iliğinde üretilerek kana geçerler ve ömürleri yaklaşık bir gündür. Temel görevi fagositozdur. Lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturmaktadır. Lenfositler, kemik iliğinde üretilip çeşitli olgunlaşma aşamalarından sonra dalak, lenf nodu gibi lenfoid organlara yerleşirler. Temel fonksiyonları immün sistemin modülasyonudur (78). Nötrofil/lenfosit oranı, tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak

hesaplanan ve günümüzde popülaritesi günden güne artan bir göstergedir. Nötrofil/lenfosit oranı genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (79).

İnflamatuvar yanıtta trombositlerin kritik rolü olduğuyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Trombositler tarafından hemostazda rolü bilinmeyen bir çok mediatör salgılanır. Bu mediatörler lökosit, endotel yanıtlarını etkiler (80). Trombositlerin lökositler gibi inflamasyonda rol aldıkları bilinmektedir (81). Trombosit aktivasyon ve fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan trombosit indekslerinden ortalama trombosit volümü ve kandaki trombosit yüzdesi olan plateletcrit (PCT), rutin tam kam sayım cihazları tarafından kolayca ölçülebilmekte ve son yıllarda yapılan birçok çalışma sayesinde klinik önemi daha iyi anlaşılmaktadır (82, 83). Ortalama trombosit hacmi, trombosit büyüklüğünü ve kemik iliğindeki platelet üretim oranını yansıtır ve trombosit aktivasyonunun ve inflamasyon şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (84).

C reaktif protein karaciğerden sentezlenen, yarı ömrü 4-6 saat olan akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon veya doku inflamasyonu sonrasında ortaya çıkan interlökin-1, tümör nekroz faktörü ve özellikle interlökin-6'ya bağlı üretimi artar. Kompleman yolun uyarımı ve fagositozdan sorumludur (72). Eritrosit sedimentasyon hızı eritrositlerin 1 saatte çökme hızı olarak bilinir. Hastalıkların seyrini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır (73).

Hasta grubu hemoglobin değeri tedavi öncesi-tedavi sonrası, tedavi öncesi-kontrol grubu, tedavi sonrası- kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Hastalarımız kardit ve kapak tutulumuna göre sınıflandırılıp, hemoglobin değeri ile ilişkisine bakıldığında; kardit olan hastalarımızın tedavi öncesi hemoglobin değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (hafif kardit $p=0,001$, orta kardit $p=0,013$, ağır kardit $p=0,004$). Kapak tutulumuna göre tedavi öncesi hemoglobin değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (mitral yetersizliği $p=0,001$, aort+mitral yetersizliği $p=0,001$). Ağır karditli hastalarda hemoglobin değeri tedavi öncesi ve tedavi sonrası farklılık göstermedi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,136$). Orta karditli ve mitral yetersizlikli hasta grubu tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında farklılık göstermedi ve istatistiksel olarak

(orta karditli $p=0,363$) (mitral yetersizlikli $p=0,054$) anlamlı bulunmadı. 6-12 aylık izlem döneminde kapak lezyonu gerileyen hastalarda hemoglobin parametresi tedavi öncesi-tedavi sonrası ve tedavi öncesi-kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada farklılık saptandı ve istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kapak lezyonu gerileyen grup ile kapak lezyonunda farklılık tespit edilmeyen grup arasında yapılan karşılaştırmada tedavi sonrası hemoglobin değeri yükseldiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Küçük ve ark. (85) ARA'lı hastalarda mitral yetersizlik şiddetinin hemoglobin ile ilişkisini inceledikleri 100 ARA'lı ve 110 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; hastaların tedavi öncesi-tedavi sonrası ($p=0,11$), tedavi öncesi-kontrol grubu ($p=0,16$), tedavi sonrası-kontrol grubu ($p=0,91$) karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda kardit ve kapak tutulumuna bakılmaksızın hemoglobin parametresi kontrol grubuna göre düşük bulundu. Fakat bunun kronik hastalık anemisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Kronik inflamasyon anemisi toplumda demir eksikliği anemisinden sonra görülen 2. en sık anemi nedenidir. İnflamasyonda salınan sitokinler ve akut faz proteinlerine bağlı olarak eritropoezin baskılanması neden gösterilmektedir (92). Abshire ve ark. (93) inflamasyon döneminde düşen hemoglobinin iyileşme döneminde artış gösterdiğini ve bu artışın 3 ay kadar gecikebildiğini bildirmiştir. Bu sebeplerden dolayı tedaviden önce hemoglobolin değeri tedavi sonrasına ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Hatta tedavi sonrası hasta grubunun hemoglobin değeri kontrol grubuna göre hala düşük olduğu görüldü. Hemoglobin değeri kronik inflamasyona bağlı düşük seyretmesine rağmen; kapak lezyonu düzelen hastalarda daha hızlı bir yükselme gözlemlenmesi, bu parametre ile kapak lezyonunun seyri hakkında bilgi sahibi olabileceğimizi düşündürmektedir.

Hasta grubu beyaz küre sayısı tedavi öncesi kontrol grubu ile tedavi sonrası kontrol grubu karşılaştırıldığında yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Hasta grubu beyaz küre sayısı tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında, değerler arasında fark yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,375$). Kardit ve kapak tutulumuna göre yapılan değerlendirmede (hafif, orta, ağır kardit ve mitral yetersizlik); WBC parametresi tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında fark saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Lökosit değeri ağır karditte tedavi öncesi kontrol grubu ile

kıyaslandığında değerler arasında fark saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,429$). Fakat WBC değeri (hafif kardit, orta kardit, mitral yetersizlik ve aort+mitral yetersizlik) tedavi öncesi ile kontrol grubunda yapılan karşılaştırmada farklılık tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Lökosit değeri tedavi sonrası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm kardit ve kapak lezyonlarında, WBC değeri yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). 6-12 aylık izlem döneminde kapak lezyonu gerileyen hastalarda WBC parametresi tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,237$). Aynı grupta tedavi öncesi, tedavi sonrası WBC parametresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, WBC değeri tedavi öncesinde yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Küçük ve ark. (85) ARA'lı hastalarda mitral yetersizlik şiddetinin WBC sayısı ile ilişkisini inceleyen çalışmalarında (tedavi öncesi-tedavi sonrası $p=0,11$), (tedavi öncesi-kontrol grubu $p=0,01$), (tedavi sonrası-kontrol grubu $p=0,05$) çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur. Özdemir ve ark. (86) akut romatizmal karditli hastalarda WBC değerini inceleyen çalışmasında (tedavi öncesi-tedavi sonrası $p=0,89$), (tedavi öncesi-kontrol grubu $p=0,01$), (tedavi sonrası-kontrol $p=0,01$) çalışmamıza benzer sonuçlar bulmuşlardır. Lökositlerin temel fonksiyonu immün sistemin regülasyonudur (78). Romatizmal kapak lezyonlarının oluşmasına, lökositlerin sentezlettikleri otoantikörlerin ve T lenfositlerin kalp kapaklarına infiltrasyonu suçlanmaktadır (94). Lökositlerin bu etkisinden dolayı kardit ve kapak lezyonu olan hastaların tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırılmasında, WBC'nin belirgin değişiklik göstermemesi bu nedene bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda N/L oranı, hasta grubta kontrol grubuna (tedavi öncesi-kontrol ve tedavi sonrası-kontrol) göre yüksek olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Hasta grubu N/L oranı tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırıldığında, değerler arasında fark yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,430$). Kardit ve kapak tutulumuna göre yapılan değerlendirmede; N/L oranının tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırmada tüm gruplarda (aort+mitral yetersizlik dışında) fark görülmedi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). N/L oranının tedavi öncesi-kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında tüm gruplarda (ağır kardit dışında), N/L oranı hasta grupta

yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kardit ve kapak lezyonu olan gruplarda N/L oranının tedavi sonrası-kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında, N/L oranı hasta grubta yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). 6-12 aylık izlem döneminde kapak lezyonu gerileyen hastalarda tedavi öncesi-tedavi sonrası N/L oranı karşılaştırılınca fark görülmedi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,297$). Aynı grupta tedavi öncesi, tedavi sonrası gruplar kontrol grubu ile karşılaştırılınca, N/L oranı hasta grupta yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Polat ve ark. (88) erişkin romatizmal mitral stenozlu hastalar ile kontrol grubu arasında yaptıkları incelemede N/L oranını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p=0,001$). Mitral stenozlu hastaları hafif-orta ve şiddetli mitral stenoz olarak sınıflandırıp, N/L oranını şiddetli mitral stenozlu (N/L:3.72±1.35) hastalarda hafif-orta mitral stenozlu (N/L:2.66±1.24) hastalara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p=0,002$). Akboğa ve ark. (89) erişkinlerde yaptıkları çalışmada N/L oranını mitral stenozlu hastalarda (N/L:2.5) kontrol grubu hastalarına (N/L:1.9) göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p=0,001$). Dahası N/L oranı ile romatizmal kapak hastalığının şiddeti arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Nötrofil/lenfosit oranı genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (79). Akut dekompanze kalp yetersizliği tanısı ile takipli hastalarda yüksek N/L oranının mortalite riskini arttırdığı görülmüştür (95). Çalışmamızda hemen hemen tüm gruplarda tedavi öncesi N/L oranı tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında fark görülmedi. Fakat hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan tüm karşılaştırmalarda N/L oranının anlamlı şekilde etkilendiği görüldü. Ayrıca hasta grubunun N/L oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (hasta grubu: N/L:3,5±2,55) (kontrol grubu: N/L:1,81±1,36). Bunun yanında ağır kardit ile takip ettiğimiz hasta grubunda (N/L:4,46±3,34) hastalığın derecesiyle uyumlu olarak diğer gruplara göre daha yüksek tespit edildi. Çalışmamızda ARA'da akut dönem geçse bile N/L oranının sağlıklı topluma göre daha yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda hasta grubu tedavi öncesi MPV parametresi kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$). Hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında MPV değerlerinde farklılık saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,332$). Hasta grubu

tedavi sonrası ve kontrol grubu karşılaştırıldığında MPV değerlerinde farklılık saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,374$). Kardit ve kapak tutulumuna göre yapılan değerlendirmede; MPV parametresi orta ve ağır karditli hasta grubunun kendi arasında ve kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmasında fark tespit edilmedi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hafif karditli ve my+ay kapak tutulumu olan hasta grubunun tedavi öncesi-tedavi sonrası, tedavi öncesi-kontrol grubu, tedavi sonrası-kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmada MPV parametresi düşük tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). 6-12 aylık izlem döneminde kapak lezyonu gerileyen hastalarda MPV parametresi tedavi öncesi-tedavi sonrası, tedavi öncesi-kontrol grubu ve tedavi sonrası-kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada, MPV değerinde farklılık saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sert ve ark. (87) 40 ARA hastası ve 40 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; MPV değeri hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda tedavi öncesi-tedavi sonrasında MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,132$). Sert ve ark. yaptığı çalışmada (tedavi öncesi MPV: $8,50\pm 1,46$ fl, kontrol grubu MPV: $9,46\pm 1,23$ fl) ve bizim çalışmamızda (tedavi öncesi MPV: $7,11\pm 1,19$ fl, kontrol grubu MPV: $7,71\pm 1,41$ fl) ARA'lı hastalarda MPV parametresi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ortalama trombosit hacmi, trombosit büyüklüğünü ve kemik iliğindeki platelet üretim oranını yansıtır ve trombosit aktivasyonunun ve inflamasyon şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (84). Bundan dolayı inflamasyonun aktif döneminde MPV parametresinin, kontrol grubuna göre düşük tespit edilmesine rağmen kardit ve kapak lezyonlarının izleminde istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık arz etmesinden ve orantılı korelasyon göstermemesinden dolayı, takipte anlamlı bir parametre olarak değerlendirilmedi.

Çalışmamızda hasta grubu tedavi öncesi-kontrol grubu, tedavi sonrası-kontrol grubu, hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında, RDW değeri düşük tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kardit ve kapak tutulumuna göre yapılan değerlendirmede; RDW parametresi hasta grubu tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırıldığında hafif kardit ve ağır karditte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi-tedavi sonrası orta

karditte, mitral yetersizlikte ve aort+mitral yetersizliğinde RDW değeri düşük görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hasta grubu tedavi öncesi-kontrol grubu kıyaslandığında ağır kardit ($p=0,639$) dışındaki tüm kardit ve kapak tutulumlarında RDW değeri düşük tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kardit ve kapak tutulumuna göre yapılan değerlendirmede hasta grubu tedavi sonrası-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hafif kardit ($p=0,001$) ve mitral yetersizlik ($p=0,04$) grubu istatistiksel olarak anlamlı iken, diğer gruplar arasında (orta kardit $p=0,652$, ağır kardit $p=0,196$ ve aort+mitral yetersizlik $p=0,078$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 6-12 aylık izlem döneminde kapak lezyonu gerileyen hastalarda RDW parametresi tedavi öncesi-tedavi sonrası ve tedavi öncesi-kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada, RDW değeri düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Aynı grup tedavi sonrası RDW parametresi kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,375$). Aynı izlem döneminde kapak lezyonu iyileşen veya gerileyen grup ile kapak lezyonlarında olumlu farklılık olmayan grup karşılaştırıldığında RDW parametresi tedavi öncesi bu gruplarda istatistiksel olarak ($p>0,05$) anlamlı değilken, tedavi sonrası RDW değeri kapak lezyonu gerileyen grupta daha yüksek görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Küçük ve ark. (85) 105 kişilik ARA hastası ve 110 kişilik kontrol grubu ile yaptığı çalışmada mitral yetersizlikli hastalarda RDW parametresi hasta grubu tedavi öncesi-tedavi sonrası ($p=0,01$), tedavi öncesi-kontrol grubu ($p=0,01$), tedavi sonrası-kontrol grubu ($p=0,04$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı buldu. Akboğa ve ark. (89) 414 romatizmal kapak hastalığı olan ve 81 sağlıklı erişkin grupla yapmış oldukları çalışmada RDW değeri istatistiksel olarak ($p=0,001$) anlamlı saptanmış ve RDW'nin bağımsız olarak romatizmal kapak hastalığı ile ilişkisi olduğunu tespit etmiştir. Kırmızı küre dağılım genişliği anemide (demir, B12, folik asit ve kronik hastalık anemisi dahil), anormal hemoglobin sentezinde, hemolizde ve hemolitik anemide yükselir. Bu etkilenmeden dolayı hastalıklara ayırıcı tanı konmasında faydasız olduğu görülmesine rağmen anormalliğin saptanmasında hala değerliliğini korumuştur (96, 97, 98). Lippi ve ark. (96) rutin kontrole gelen sağlıklı yaklaşık 4000 hastanın RDW parametresini incelediklerinde, RDW'nin inflamatuvar sitokinler, CRP ve ESR'den etkilendiğini tespit etmiştir. Çalışmamızda RDW'nin (tedavi öncesi: $13,86\pm 2,29$ tedavi sonrası: $14,4\pm 2,42$

kontrol grubu: 15,51±3,02) kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Hatta akut inflamasyondan sonra bile, hala kontrol grubunun sayısal olarak altındaydı. Kapak lezyonu gerileyen hastalarımızın RDW değerleri (tedavi öncesi: 14,5±1,79 tedavi sonrası: 15,84±2,24), kapak lezyonunda anlamlı farklılık olmayan grubun RDW değerlerinden (tedavi öncesi: 13,76±2,36 tedavi sonrası: 14,1±2,33) anlamlı oranda yüksek tespit edildi. Bu bize kapak lezyonunun RDW değeri ile ilişkisinin olabileceğini ve iyileşme ön görüşünün bu parametre ile yapılabileceğini düşündürülebilir.

Hasta grubu tedavi öncesi-kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP değeri hasta grubunda yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001). Hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında tedavi sonrası CRP değeri düşük tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Hasta grubu tedavi sonrası-kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,11). Kardit ve kapak tutulumuna göre yapılan değerlendirmede; CRP parametresi hafif, orta, ağır karditli, mitral ve mitral+aort yetersizlikli hasta grubunun tedavi öncesi-tedavi sonrası ve tedavi öncesi-kontrol grubu ile yapılan tüm istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kardit ve kapak lezyonu olan tüm hastalarımızın tedavi sonrası CRP parametresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). 6-12 aylık izlem döneminde kapak lezyonu gerileyen hastalarda tedavi öncesi CRP parametresi tedavi sonrası ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada düşük tespit edildi ve istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulundu (p<0,05). Aynı grup tedavi sonrası-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; CRP değerleri arasında fark tespit edilmedi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,13). Küçük ve ark. (85) 105 ARA hastası ile yaptığı çalışmada da tedavi öncesi-tedavi sonrası ve tedavi öncesi-kontrol grubunda CRP değeri; tedavi öncesi yüksek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Tedavi sonrası CRP kontrol grubu ile yapılan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,4). Özdemir ve ark. (86) 53 romatizmal karditli hastada tedavi öncesi CRP parametresi tedavi sonrası ile karşılaştırılınca yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Çalışmamızda hasta grubu tedavi öncesi-tedavi sonrası ESR parametresi kardit ve kapak lezyonu dahil tüm alt gruplar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Küçük ve ark. (85), Özdemir ve ark. (86), Sert ve ark. (87) yaptıkları çalışmalarda tedavi öncesi-tedavi sonrası ESR parametresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). C reaktif protein ve ESR akut inflamatuvar hastalıklarda genel anlamda yükselir. Fakat inflamatuvar hastalığın tanı testinde bir belirteç değildir. İnflamasyonda duyarlılıkları tek başına yüksek olmasına rağmen, beraber değerlendirilmesi önerilir (99). Çalışmamızda CRP ve ESR, hastaların akut döneminde anlamlı yüksek iken; inflamasyon tedavisinden sonra bu parametrelerin hızlıca referans aralıklarına düştüğü görüldü. Bu parametrelerin ARA'da izlemde değerli olduğu görüldü.

Çalışmanın Kısıtlılığı

Çalışmanın retrospesifik olması en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Ayrıca hasta sayımızın yeterli olmasına rağmen, kapakların etkilenme düzeyine ve lezyona göre sınıflandırılınca hasta sayısının azalmasına neden olmuştur. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda tanı anında hasta grubunun yaş ortalaması $12\pm 2,82$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $10\pm 1,41$ yıldır. Çalışmamıza alınan 100 hasta grubunun % 57'si kız % 43'ü erkek, 100 kontrol grubunun % 47'si kız %53'ü erkekti. 100 ARA hastasının, tanı anında 9'unda kardit yoktu, fakat tanı için diğer majör ve minör kriterler uyumluydu. 91'inde kardit mevcut olup kapak lezyonuna ve derecesine göre sınıflandırıldı.

2- Tanı anında % 49'unda mitral kapağı, % 45'inde mitral+aort kapağı ve % 6'sında aort kapağı olarak görüldü. Tanı esnasında kardit olan hastalarımızın % 72'si hafif kardit, % 18'i orta kardit, % 10'u ağır kardit ile takibe alındı.

3- Çalışmaya alınan hasta grubunun 6-12 aylık izlem süresince; kapak lezyonu iyileşen veya gerileyen hastalar % 25 oranında tespit edildi. Bu oran literatüre göre düşük bulunmasına rağmen daha uzun süreli izlemlerde literatürle benzer oranların tespit edileceği kanaatindeyiz.

4- Çalışmamıza alınan hastaların hemogloblin parametresi kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. Bu durumun kronik inflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

5- Çalışmamıza alınan hasta grubunun N/L oranı kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi ve kardit derecesinin ağırlığı ile korelasyon gösterdiği tespit edildi.

6- Çalışmaya alınan hasta grubunun (kardit derecesi ve kapak lezyonundan bağımsız grup, kardit derecesine göre sınıflandırılan grup, kapak lezyonuna göre sınıflandırılan grup) MPV parametresi, gruplar arasında orantılı korelasyon göstermemesinden dolayı takipte anlamlı bir parametre olarak değerlendirilmedi.

7- Çalışmaya alınan hastalarda RDW değeri ile Hb değeri kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. Tanı esnasında Hb değeri ve RDW değerlerindeki düşüklüğün kontrol incelemesinde normal değerlere gelmesinin hastaların kapak tutulumunun iyileşeceğini gösterdiğini ancak N/L oranı, MPV ve lökosit sayısında görülen değişikliklerin hastalığın progresi ile ilişkisinin olmadığı ve bir öngördürücü olarak kullanılamayacağını tespit ettik.

8- Çalışmamızda CRP ve ESR'nin ARA'da tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olduğu, ancak karditin gerilemesiyle bir ilişkisinin olmadığı görüldü.



KAYNAKLAR

1. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. Lancet 2005; 366: 155-66.
2. Akalin F. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. Turk Pediatri Ars 2007; 42: 85-93.
3. İ. Levent Saltık. Akut Romatizmal Ateş. The Journal of Current Pediatrics. Güncel Pediatri. March 2007 cilt:5 sayı:1
4. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of populationbased studies. Heart 2008; 94: 1534-40.
5. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015; 131: 1806-18.
6. 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.
7. 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: 2069-2073.
8. Moss and Adams; Heart disease in infants, Children, and Adolescents; Philadelphia: 2013 sayfa;1313-1316
9. Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases; 8th Edition, 200: 2300.
10. Smith TC, Alcamo IE, Heymann DL. Streptococcus (Group A); 2005: 55-6.
11. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. JAMA. 1944; 126: 481-4.
12. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2015 Kabul Edilmiş Yazılar.

13. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, et al. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007; 120: 503-8.
14. AIHW: Field B. Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW, 2004.
15. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, eliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 120-4.
16. 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.
17. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1987; 2: 76-8.
18. Orün UA, Ceylan O, Bilici M, Karademir S, Ocal B, Senocak F, Ozgür S, Doğan V, Yılmaz O, Keskin M. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr*. 2012 Feb;171(2):361-8. doi: 10.1007/s00431-011-1555-x. Epub 2011 Aug 25. PubMed PMID: 21866339.
19. Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 146-9.
20. Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? *Pediatrics* 2003; 112: 1065-8.
21. Canter B, Olguntürk R, Tunaoglu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics* 2004; 114: 329-30.
22. Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty-year report on 1,000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 836-43.
23. Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect* 2000; 124: 239-44.
24. Saltık İL. Akut romatizmal ateş. *The Journal of Current Pediatrics* 2007; 5 Özel sayı 1:156-9.

25. Ralph AP, Carapetis JR. Group a streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 368: 1-27.)
26. 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.
27. Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit. Romatizmal kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı. İstanbul: Eksen Basın Yayın, 1999:558-95.
28. 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: 441–47.
29. Ertuğrul T. Akut romatizmal ateş. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Editörler. *Pediatrici.* Cilt 2. 4.baskı. İstanbul; Nobel; 2010: p1187-1192
30. Lancefield, R. C. 1959. Persistence of type specific antibodies in man following infection with group A streptococci. *J. Exp. Med.* 110:271-92.
31. Martin JM, Barbadora KA. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. *J Pediatr* 2006; 149: 58-63
32. 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.
33. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease; Evasive after half a century of clinical, epidemiological and laboratory investigation. *Heart* 2005;91:3-4.
34. Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun* 2005; 24:101-9.
35. Veasy LG. Rheumatic fever. T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young* 1995; 5:293-391.
36. Akalın F, Ünver T, Başaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal* 2001; 14:84-8.

37. 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.
38. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 503-7.
39. Ferrieri P, Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002; 106: 2521-3
40. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999; 100: 1576-81.
41. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidencebased interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015; 36: 1115-22.
42. Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yildirim A, Olgunturk R. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 55-8.
43. Mohindro R, Pannu HS, Mohan B, Kumar N, Dhooria HS, Sehgal A, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2004;56:668-9.
44. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-6.
45. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004;4:359-60.
46. Tubridy-Clark M, Carapedis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-8
47. Özkutlu S, Hallıoğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003; 13:495-9.
48. Özdemir O, Işık S, Abacı A, Hızlı S, Akelma AZ, Kışlal FM ve ark. Akut romatizmal ateşte sessiz düşman: Subklinik kardit. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:41-6.
49. Unal N, Kosecik M, Saylam S, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005; 103:217-8.

50. [www.nhf.org.nz/ les/](http://www.nhf.org.nz/les/) Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever.
51. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:743-6.
52. Olguntürk R, Canter B, Tunaoğlu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8
53. Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4:107-13.
54. 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.
55. Eroglu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 1-7.
56. Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. *Pediatrics* 2004; 114: 748-51.
57. Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4:107-13.
58. 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.
59. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5: CD003176.
60. Visnavathan K, Manjarez RC, Zabriskie JB. Rheumatic fever. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999; 1: 253-8.
61. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev.* 2002; 24: 73-6.
62. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005; 20: 424-9.

63. Paz JA, Silva CAA, Marquez-Diaz MJ. Randomized doubleblind study with prednisone in Sydenham's Chorea. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 264-9.
64. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart* 2005; 91: 1131-3.
65. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86: 32-8.
66. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91: 1019-22.
67. 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.
68. Aykut Koroğlu. Otomatik kan sayım ilkeleri ve sonuçların yorumlanması. Hematoloji birinci basamak kursu eğitim kitabı, ed: Yücel Tangün, Türk Hematoloji Derneği, İzmir, 2000; 11-22
69. Daniel H. Ryan. Automated analysis of blood cells. *Hematology, Basic principles and practice*, third edition, ed; Ronald Hoffman ve ark., Philadelphia, 2000: 2469-2481
70. Virgil F. Hairbanks. Iron-deficiency anemia. *Manual of clinical hematology*, ed: Joseph J. Mazza, Little Brown Company, Boston, 1995: 17-38
71. Larry Waterbury. *Hematology*, Williams and Wilkins, 1996, Media.
72. Mortensen RF, Zhong W. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J Leukoc Biol* 2000;67:495-500.
73. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, et al. C reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child* 1986; 61:24-29.
74. Kasapcopur O, Ozdogan H, Yazici H. Obesity and erythrocyte sedimentation rate in children. *J Pediatr* 1991; 119:773-775.

75. Kaplan E, Anthony B, Chapman S, Ayouf E, Wannamaker L: The influence of the site of infection on the immun response to group A streptococci, *J Clin Invest* 1970;49:1405-14.
76. Shet A, Kaplan EL: Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:420-30.
77. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11): 866-879.
78. Langermans J, Hazenbos W, van Furth R. Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes. *J Immunol Methods* 1994; 174: 185-194.
79. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
80. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015 Aug 31;114(3):449-58. doi: 10.1160/TH14-12-1067. Epub 2015 Aug 13. Review. PubMed PMID: 26293514.
81. Yalçın K. Role of platelets in inflammation. *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi* 2012; 39: 455-7.
82. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 161-4.
83. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61.
84. Pitchford SC, Page CP (2006) Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. *Clin Exp Allergy* 36(4):399–401.
85. Kucuk M, Ozdemir R, Karadeniz C, Celegen K, Demiroglu M, Yilmazer MM, Mese T, Unal N. Red blood cell distribution width: can it be a predictive marker for long-term valvular involvement in children with acute rheumatic carditis? *Int J Lab Hematol.* 2016 Oct;38(5):569-75. doi: 10.1111/ijlh.12544. Epub 2016 Jul 20. PubMed PMID: 27435353.

86. Ozdemir R, Karadeniz C, Doksoz O, Celegen M, Yozgat Y, Guven B, Meşe T, Unal N. Are mean platelet volume and platelet distribution width useful parameters in children with acute rheumatic carditis? *Pediatr Cardiol.* 2014 Jan;35(1):53-6.doi: 10.1007/s00246-013-0738-9. Epub 2013 Jun 19. PubMed PMID: 23780555.
87. Sert A, Aypar E, Odabas D (2012) Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets.* doi:10.3109/09537104701029.
88. Polat N, Yildiz A, Yuksel M, Bilik MZ, Aydin M, Acet H, Akil MA, Oylumlu M, Kaya H, Ertas F, Cil H. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 Nov;20(8):793-8. doi: 10.1177/1076029613514131. Epub 2013 Dec 11. PubMed PMID: 24335245.
89. Akboğa MK, Abacı A, Canpolat U, Yayla Ç, Şahinarslan A, Açıkgöz K, Çay S, Topaloğlu S, Aras D, Aydoğdu S. [Association of red blood cell distribution width with presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015 Apr;43(3):227-33. doi: 10.5543/tkda.2015.60533. Turkish. PubMed PMID: 25905993.
90. Otto CM. Valvular regurgitation: diagnosis quantitation and clinical approach. *Text Book of clinical echocardiography.* Second edition. Saunders Company, 2000, pp 265-300.
91. Lanzkowsky P, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology,* Elsevier, 6th Edition, USA, 2016, page 712, 719
92. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002 Jun;16(2):87-96. Review. PubMed PMID: 12127952.
93. Abshire TC, Reeves JD: Anemia of acute inflammation in children. *J Pediatr* 103:868-871, 1983.
94. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic Heart Disease: Molecules Involved in Valve Tissue Inflammation Leading to the Autoimmune Process and Anti-S. pyogenes Vaccine. *Front Immunol.* 2013 Oct 30;4:352. doi: 10.3389/fimmu.2013.00352. Review. PubMed PMID: 24198818; PubMed Central PMCID: PMC3812567.

95. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, Capodilupo R. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Feb 1;107(3):433-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.039. PubMed PMID: 21257011.
96. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected out patients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628–32.
97. Van den Bossche J, Devreese K, Malfait R, Van de Vyvere M, Wauters A, Neels H, De Schouwer P. Reference intervals for a complete blood count determined on different automated haematology analysers: ABX Pentra 120 retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000, and Bayer ADVIA 120. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:69–73.
98. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts. State of the art. *Am J Clin Pathol* 2008; **130**:104–16
99. Reitzenstein JE, Yamamoto LG, Mavoori H. Similar erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein sensitivities at the onset of septic arthritis, osteomyelitis, acute rheumatic fever. *Pediatr Rep*. 2010 Jun 18; 2(1):e10. doi: 10.4081/pr.2010.e10. PubMed PMID: 21589835; PubMed Central PMCID: PMC3094010.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

132

KARAR

Doç. Dr. Meki BİLİCİ, Arş. Gör. Dr. Ercan ÇETİN, Doç. Dr. Alper AKIN, Uzm. Dr. Mehmet TÜRE, Uzm. Dr. Hasan BALIK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Akut romatizmal karditli çocukların tam kan sayımı parametrelerinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması ve bu parametrelerin romatizmal kapak lezyonlarının seyri ile ilişkisinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

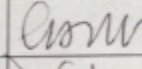
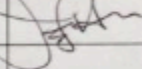
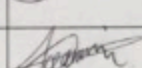
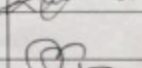
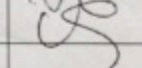
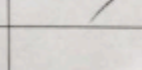
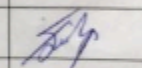
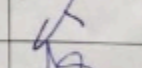
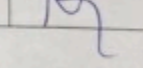
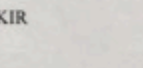
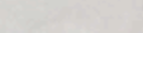
DECISION

The project titled as "Comparison of total blood count parameters of the patients with acute rheumatic carditis with healthy controls and evaluation of the relation between those parameters and the process of rheumatic valvular involvement" planned by Meki BİLİCİ, Ercan ÇETİN, Alper AKIN, Mehmet TÜRE, Hasan BALIK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) : Tarih (Date): 23.06.2017 Saat (Hour): 14:00-15:00

KURUL BAŞKANI (CHIEF) Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜN VANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfikar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon: +90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks: +90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com