



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2014-2021 YILLARI ARASINDA, AKUT ROMATİZMAL ATEş
TANISI ALAN OLGULARIN, REVİZE EDİLMİş JONES
KRİTERLERİNE GÖRE KLİNİKLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat KOÇKAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2014-2021 YILLARI ARASINDA, AKUT ROMATİZMAL ATEş
TANISI ALAN OLGULARIN, REVİZE EDİLMİş JONES
KRİTERLERİNE GÖRE KLİNİKLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat KOÇKAR

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Sertaç HANEDAN ONAN**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitim sürecinde Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi mensubu olmakta onur duydum. Yüksek aidiyet duygusu ile mutlu bir çalışma ortamı sağlayan ve mesleki bilgi ve becerilerimi geliştirmeme katkı sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Meltem Erol, Prof. Dr. Emrah can, Doç. Dr. Şahin Hamilçıkan, Doç. Dr. Özlem Bostan Gayret, Uz. Dr. Özgül Yiğit, Uz Dr. Okan Yüce, Uz. Dr. Övgü Büke, Uz. Dr. Abdulrahman Özel'e teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürecimde özgün fikirleri ve muazzam bilgi birikimiyle çalışmama farklı perspektiften bakmamı sağlayan, araştırmalarım boyunca bana yol gösteren danışman hocam Doç. Dr. Sertaç Hanedan Onan'ın değerli katkı ve emekleri için teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Ayrıca tezimin yazım aşamasında manevi desteklerini hiçbir şekilde esirgemeyen, benim her anımda yanımda olan çok sevdiğim aileme; eşim Mehtap Koçkar ve biricik yavrularım Dora Su ve Ahmet Alp 'e çok teşekkür ederim.

Tezimde katkıları bulunan Av. Aziz Özen, Uz. Dr. İbrahim Kandemir, Dr. Ramazan Talsik, Dr. Selen Mendel teşekkür ederim.

Asistanlık süreci boyunca çok şey paylaştığımız tüm asistan doktorlar, hemşireler ve tüm personel arkadaşlara sonsuz teşekkür ederim.

MURAT KOÇKAR

21.08.2022

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kavramsal Çerçeve	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4.Etyoloji ve Grup A Streptokoklar	9
2.5. Patogenez	10
2.6. Patoloji	12
2.7. Klinik Bulgular ve Tanı	12
2.7.1. Majör Kriterler	15
2.7.1.1. Kardit	15
2.7.1.2. Artırt	16
2.7.1.3.Sydenham Koresi	17
2.7.1.4. Eritma Marjinatum	18
2.7.1.5. Subkutan Nodüller	18
2.7.2. Minör Bulgular	18
2.7.2.1. Ateş	18
2.7.2.2. Artralji	19

2.7.2.3. Yüksek Akut Faz Reaktanları	19
2.7.2.4. EKG'de PR Aralığının Uzaması	20
2.7.3. Destekleyici Bulgular	20
2.7.3.1 Boğaz Kültürü	20
2.7.3.2. Antistreptolizin O Titresi	21
2.7.4. Ayırıcı Tanı	22
2.8. Tedavi	23
2.9. Klinik seyir ve Prognoz	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta seçimi, dahile dilme dışlama ve çalışma formlarının oluşturulması	27
3.2. Hastalara uygulanmış olan tedavi protokolü	28
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	28
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri	29
3.5. Hastaların alt gruplandırılması	29
3.6. Hastalara uygulanmış tedaviler	30
3.7. İstatiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	31
4.1. Minör ARA kriterlerine göre bulgular	33
4.2. Major ARA kriterlerine göre bulgular	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKÇA	56

KISALTMALAR

AFR : Akut Faz Reaktanları

AGBHS : A Grubu Beta Hemolitik Streptokok

AKB : American Heart Association/ Amerikan Kalp Birliği

ARA : Akut Romatizmal Ateş

ASO : Antistreptolizin O

AY : Aort Yetmezliği

CRP : C-Reaktif Protein

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

GAS : A Grubu Streptokok

MY : Mitral Yetmezlik

NSAİİ : Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

OECD: (Organization for Economic Co-operation and Development)

PSRA : Poststreptokoksik Reaktif Artrit

RKH : Romatizmal Kalp Hastalığı

ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ülke veya bölgeye göre romatizmal kalp hastalığı prevalansı ve insidansı	9
Tablo 2. ARA Tanısında Kullanılan Modifiye Jones Kriterleri(Jones 1992).....	13
Tablo 3. ARA Tanısında Kullanılan 2015 Revize Jones Kriterleri	14
Tablo 4 . ARA’dan Koruma Tedavileri.....	25
Tablo 5 . PR Uzaması,CRP,Artirt ve Kardit’in Sedimatasyon Yüksekliği İle İlişkisi.....	34
Tablo 6. ESR, CRP ve ASO değerlerinin cinsiyete göre ikili karşılaştırılması ..	34
Tablo 7 . Major kriterler ve kriterlerin birlikteliklerine göre olguların dağılımı.....	35
Tablo 8 . Cinsiyete göre major kriter dağılımı	36
Tablo 9 . Eklem bulgularının dağılımı.....	36
Tablo 10 . İzoleArtrit ve Karditin Minör Kriterler ile İlişkisi.....	37
Tablo 11. Karditli 86 olgunun kapak tutulumu ve cinsiyete göre dağılımı.....	38
Tablo 12. Yaş Gruplarına Göre Kapak Tutulumu	38
Tablo 13. ARA Tanılı Hastaların Mitral Yetmezliğe Göre Dağılımı.....	39
Tablo 14. ARA Tanılı Hastaların Aort Yetmezliğine Göre Dağılımı	41
Tablo 15. Reaktivasyon Gelişen ARA Hastaları.....	43
Tablo 16. Kalp Yetmezliği Olan ARA Tanılı Hastaların Tedavide Kullanılan İlaçlar.....	43

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Mevsimlere Göre Hasta Dağılımı.....	32
Grafik 2. Hastaların İlk Başvurusuna Göre Yıllık Dağılım.....	32
Grafik 3. Mitral Yetmezliği Düzeyine Göre Muayeneler Sırasında Olguların Dağılımı.....	40
Grafik 4. Aort Yetmezliği Düzeyine Göre Muayeneler Sırasında Olguların Dağılımı.....	42



ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut romatizmal ateş (ARA), sıklığı gelişmiş ülkelerde azalmış olsa da, gelişmekte olan ülkelerin en sık edinsel kalp hastalığı olarak önemini korumaktadır. ARA'nın neden olduğu romatizmal kalp hastalığı; çocukluk döneminde başlayan yetişkinlik döneminde devam eden önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada; ARA tanısı alarak izlenmiş olguların 2015 yılında revize edilmiş Jones kriterleri bağlamında klinik özellikleri ve seyirlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2014-2021 yılları arasında; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniğinde; ARA tanısı almış olan 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Her hasta için oluşturulan çalışma formuna; yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, yatış süresi, aile öyküsü, son muayene tarihi, takip süresi kayıt edildi. Başvuru sırasında saptanan klinik bulgular, major, minör kriterler ve laboratuvar sonuçları kayıt edildi. Ekokardiyografi bulguları, uygulanan antiinflamatuvar tedavi, kalp yetersizliği tedavisi, deposilin profilaksisi, tedaviyle izlenen düzelme ve reaktivasyon durumu kayıt edildi. Hastalar klinik olarak alt gruplara ayrılarak, klinik bulgular, tedavi ve izlem sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların tanı aldıkları yıllar; 15'i 2014, 18'i 2015, 18'i 2016, 15'i 2017, 11'i 2018, 18' i 2019, 5'i (1'i reaktivasyon olgusu) 2020 şeklinde idi. 2021'de yeni tanı alan hiç hasta olmamıştı. Hastaların 59'u erkek, 41'i kız idi. Ortalama yaş ise 11.4 ± 2.8 yaş idi. Hastaların %89'u 5-15 yaş arasında idi. En sık başvuru; %39 oranı ile ilkbaharda gerçekleşmişti.

Minör kriter olarak 38°C 'nin üzerinde ateş 20, PR mesafesinde 0,16 sn'nin üzerinde uzama 20 olguda görüldü. Monoartralji saptanmadı. C- reaktif protein ortalama 84.2 ± 66.1 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortalama 55.8 ± 22.6 mm/saat, antistreptolizin O seviyesi ortalama 1034 ± 1409 IU/ml bulundu. ESH düzeyi ≥ 60 mm/saat olan olgularda PR mesafesi ESH düzeyi 30-

59 mm/saat arasında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış bulundu. Majör kriterlerin oranı artrit %88, kardit %86, kore %3 şeklinde oldu. Eritema marginatum ve subkutan nodül izlenmedi. Artrit ve kardit birlikteliği 74 olguda, kardit ve kore birlikteliği 3 olguda görüldü. En sık izlenen eklem bulgusu poliartrit (43 olgu) iken, monoartrit 29, poliartralji 16 hastada görüldü. Kalça eklemi tutulumu kızlarda (%17) erkeklerden (%3,4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görüldü.

86 kardit olgusunun 36'sına klinik kardit, 50'sine sessiz kardit tanısı kondu. Cinsiyete göre kardiak bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 81 olguda mitral kapak yetmezliği, 56 olguda aort kapak yetmezliği görüldü. Mitral yetmezliği düzeyine göre olguların dağılımı sırasıyla hafif %57, orta %33, ağır %10 idi. Aort yetmezliğinin düzeyine göre olguların dağılımı sırasıyla hafif %84, orta %16, ağır %0 idi. Son kontrolde mitral kapak hastalığının tümüyle düzelme oranı % 22, aort kapak hastalığının tümüyle düzelme oranı %32 olarak bulundu. Yatış süresi izole artrit grubunda 9.8 ± 5.9 gün, artrit+kardit grubunda 10.3 ± 5.6 gün, koreli olgularda 4 ± 3.6 gün idi. Hastaların izlem süreleri yaklaşık beş yıl idi. Reaktivasyon 7 olguda görüldü. Tüm hastalar yaşamakta olup, reaktivasyon geçiren bir olguya kapak tamir cerrahisi uygulanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada ARA tanı kriterleri doldurularak tanı almış hastalarda antiinflamatuvar tedaviye iyi yanıt alındığı, sekonder profilaksiye uyum sağlamış olgularda kapak tutulumlarındaki düzelme oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Revize edilmiş kriterlerde kabul edildiği şekli ile özellikle sıkça görülen monoartrit ve poliartraljinin major kriter olmasının hastaların doğru tanı almasına katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Sekonder profilaksinin önemi konusunda eğitim ile reaktivasyonları önleyebiliriz. Ayrıca pandemi sürecinde görüldüğü gibi sosyal izolasyon ve hijyen önlemleri ile ARA sıklığının ülkemizde azalması mümkün olacaktır.

SUMMARY

CLINICAL EVALUATION OF ACUTE RHEUMATIC FEVER PATIENTS BETWEEN 2014-2021 USING THE REVISED JONES CRITERIA

Introduction and Purpose: Acute Rheumatic Fever (ARF) is still the most common acquired heart disease in developing countries even though its frequency has decreased in developed countries. Rheumatic heart disease caused by ARF is an important morbidity and mortality cause starting from early childhood to adulthood. In this study, we aimed to evaluate clinical features and follow up periods of patients diagnosed with ARF, based on Jones Criteria modified in 2015.

Materials and Method: Files of 100 patients diagnosed with ARF between 2014-2021 at Health Sciences University Bagcilar Education and Research Hospital Pediatric Cardiology Clinic were evaluated retrospectively. The study form created for each patient included age, gender, application date, hospitalization time, family history, last examination date and follow up period. Clinical findings, major and minor criteria and laboratory findings were also noted. Echocardiography findings, anti-inflammatory treatment, heart failure treatment, penicillin prophylaxis as well as clinical improvement and reactivation status were also recorded. Patients were then divided into clinical subgroups and clinical findings, treatment and follow up results were compared.

Findings: 15 patients were diagnosed in 2014, 18 in 2015, 18 in 2016, 15 in 2017, 11 in 2018, 18 in 2019 and 5 (1 reactivation case) in 2020. There were no new patients in 2021. 59 of patients were male and 41 were female. Average age was 11.4 ± 2.8 . 89% of all patients were between the ages 5-15. Most common application was seen in spring with a rate of 39%. As minor criteria, fever higher than 38°C was seen in 20 patients and PR distance longer than 0.16 seconds was seen in 20 patients. No monoarthralgia was seen. Average C-reactive protein level was $84.2 \pm 66.1 \text{ mg/dl}$, erythrocyte sedimentation rate (ESR) was

55.8±22.6mm/hour and anti-streptolysin O level was 1034±1409IU/ml. PR distance in patients with ESR level of ≥ 60 mm/h was found statistically significantly longer compared to patients with ESR levels of 30-59mm/hour. Ratio of major criteria was; arthritis in 88% of patients, carditis in 86% and chorea in 3%. There were no reported cases of erythema marginatum or subcutaneous nodules. 74 cases had both arthritis and carditis and 3 cases had both carditis and chorea. Polyarthritis was the most common joint symptom with 43 cases, whereas monoarthritis was seen in 29 and polyarthralgia was seen in 16 patients. Hip joint involvement was statistically significantly more common in female patients (17%) compared to male patients (3.4%).

36 of 86 carditis cases were diagnosed with clinical carditis and 50 were diagnosed as silent carditis. There was no statistically meaningful difference in cardiac findings based on gender. 81 cases had mitral valve insufficiency and 56 cases had aortic valve insufficiency. 57% of cases with mitral valve insufficiency were mild, 33% was moderate and 10% was severe. 84% of cases with aortic valve insufficiency were mild, 16% were moderate and 0% were severe. In the last cardiac examination, it was seen that 22% of mitral valve disease were completely healed and 32% of aortic valve disease were completely healed. Hospitalization in arthritis group was 9.8±5.9 days, 10.3±5.6days in arthritis±carditis group and 4±3.6 days in chorea group. Follow up period of all patients were approximately 5 years. Reactivation was reported in 7 cases. All patients are still alive, on patient who had a reactivation underwent a valve repair surgery.

Conclusion: In this study, it is seen that patients diagnosed based on ARF diagnosis criteria, had positive outcomes in regards to anti-inflammatory treatment and patients in coherence with secondary prophylaxis have high rates of improvement in valvular involvement. We believe that as it is accepted in revised criteria, monoarthritis and polyarthralgia being major criteria helps correct diagnosis as they are seen most commonly. We also believe that by proper education on the importance of secondary prophylaxis, we may prevent

reactivations. Moreover, as seen during pandemic, by social isolation and hygiene precautions, we may lower ARF frequency in our country.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), Grup A Streptokok (GAS)'ların neden olduğu farenjit sonrası gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. ARA sıklığı gelişmiş ülkelerde azalmış olsa da, gelişmekte olan ülkelerde en sık edinsel kalp hastalığı olarak önemini korumaktadır.

Akut romatizmal ateşin neden olduğu romatizmal kalp hastalığı (RKH); çocukluk döneminde başlayan çocukluk ve yetişkinlik döneminde devam eden önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Dünya çapında her yıl yaklaşık 500000 yeni olgu ile önemli bir sağlık sorunu olan ARA, duyarlı kişilerde A grubu beta hemolitik streptokoklarla oluşan boğaz enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan ve süpüratif olmayan inflamatuvar bağ dokusu hastalığıdır. Dünyada her yıl tanı alan 500000 ARA olgusunun ortalama 280000 kadarı romatizmal kalp hastalığına dönüşmekte ve yılda 233000 kişi buna bağlı olarak kaybedilmektedir(1).

Akut romatizmal ateş tanısı için kesin bir klinik veya laboratuvar bulgu yoktur(2). Tanıda 1944 yılında Jones tanı kriterleri kullanılmaya başlanmıştır. ARA kliniğindeki yenilikler ve ekokardiyografinin tanıda daha etkin kullanılması ile birlikte Jones tanı kriterleri; 1965, 1984, 1992 yıllarında modifiye edilmiş ve son olarak 2015 yılında güncellenmiştir(3).

Bu tez çalışmasında 2014-2021 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Çocuk Kardiyoloji Kliniklerinde; ARA tanısı alan 100 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş, bu olguların tanı sırasındaki klinik özelliklerinin, klinik seyirlerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi, ayrıca 2015 yılında revize edilmiş Jones kriterleri ile tanı koymadaki değişiklikler irdelenmiştir. Elde edilen sonuçlar ülkemiz ve diğer ülkelere ait veriler ile karşılaştırılarak tartışılmış, çocuklarda ARA ve RKH'a ait verilere katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kavramsal Çerçeve

Literatürde “Rheumatism”, “Rheumatismus Infectiosus”, “Morbus Rheumaticus Specificus” gibi pek çok isimle adlandırılan ARA günümüzde fakirlik hastalığı olarak bilinmektedir.

Grup A streptokok farenjitini takiben oluşan nonsüpüratif, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır(4). ARA çeşitli eklemlerde artrit, artralji, kardit, bu hastalığa özgün bir kore türü olan Sydenham kore, deri ve deri altı belirtileri ile seyreden multisistemik bir hastalıktır. Daha çok 5-14 yaş arası çocukların hastalığı olarak karşımıza çıkan ARA’nın neden olduğu mitral ve aort kapakların tutulumu(romatizmal kardit) kalp kapaklarında kalıcı hasar bırakarak romantizmal kalp rahatsızlığına neden olabilir (5).

2.2. Tarihçe

Romatizma kelimesi eklem ilişkili bozukluklar için ilk olarak kullanıldığı Yunanca’dan köken almaktadır. M.Ö. 5.yy’da Hipokrat’ın;“Hastalıklar hakkında dört kitap” adlı eserinde halsizlikle birlikte eklemlerin tutulduğu artrit bulgularını tanımlayan bir hastalıktan söz ettiği görülmektedir(4).

17.yüzyılın başlarında romatizmal ateşin akut şiddetli bir hastalık olarak seyir edebileceği gibi, daha sinsi seyir eden bir kalp hastalığı nedeni olabileceğine yönelik bildiriler mevcuttur. Sydenham(6), ARA'nın akut solunum yolu enfeksiyonunun ardından geliştiğini belirten ilk kişiydi. 1686'da Sydenham, adını taşıyan ancak romatizmal durumla ilişkilendirilmemiş olan kore minörünü tanımlamıştır. Daha sonra etyolojik olarak ARA'nın başlangıcı ile ilişkilendirilen kızıl hastalığı, Daniel Sennert tarafından tanımlanmıştır.

18. yüzyılın başlarında patolojik anatominin yükselişi ile birlikte, romatizmal lezyonların tanımları ortaya çıkmaya başlamıştır. Valvüler vejetasyonlar ilk olarak 1709 yılında otopsi bulgularını yayınlayan Lancisi(7) tarafından yazıldı. Benzer bulgular daha sonra 1761'de Morgagni(8) tarafından yayınlandı. 18.yy'ın ikinci yarısında klinik olarak görülen ARA durumunu otopside görülen organik kalp hastalığı ile ilişkilendirmeye yarayan çeşitli klinik ve patolojik gözlemler ilişkilendirilmeye başlandı.

1776'da, William Cullen(9) tarafından bu hastalarda eklem etkilenmesinin süpüratif olmadığını tanımlamıştır. 1810'da William Wells(10) romatizmal nodülleri tanımlamış, 1861'de Armand Trousseau romatizmal ARA ile zamansal ilişkilerine dikkat çekmiştir.

Romatizmal ateşin günümüzde bilinen klinik tablosuna benzer şekilde tanımlanması W. B. Cheadle(11) tarafından yapılmış ve pediatri eğitiminde hekimlere endokardit, perikardit, plörezi, eksüdatif eritem, kore, nodüller ve bademcik iltihabından oluşan "Cheadle Döngüsü" kavramı ile öğretilmiştir. Cheadle hastalığın bağ dokusunu tercih ettiği ve genellikle iki üç fazdan oluştuğunu tanımlamıştır ki, bu tablonun T. Duckett Jones'un önerdiği majör ve minör kriterlerden oluşan hastalık tablosundan belirgin farkı yoktur.

1904'te Ludwig Aschoff(12), ARA'nın temel kriteri olan Aschoff Cismi olarak ilişkilendirilen lezyonun histolojik özelliklerini ortaya koymuştur. Birinci Dünya Savaşı'nda streptokokkus viridans türü izole edilmiş, Small, 1928'de streptokokkus kardiyoartritidis adını verdiği bir organizma bildirmiştir. Swift, romatizmal durumun oluşumunda artmış duyarlılığın rolünü ortaya koymuş,

1930'ların başlarında Schlesinger, Sabin ve diğerleri, ARA hastalarının serumları tarafından belirli partiküllerin aglütine olabileceğini göstermişlerdir(13).

Daha sonra söğüt kabuğu ve özünün romatizmal ateş tedavisinde kullanılması önerilmiş, 1876'da Lancet'te yayınlanmış. Franz Strieker tarafından salisilatların ARA, romatoid artrit, nevrit, nevralji ve baş ağrısının tedavisinde etkili olduğunu bildirilmiş, Bayer firması tarafından spiria ailesinin bitkilerinden gelen ve spirik asit olarak da bilinen asetil salisilik asit elde edilmiş ve bugün kullanmakta olduğumuz aspirin üretilmiştir (14).

1930'lu yıllarda anti-streptolizinin keşfi, tanıda devrim yaratmış ve ARA'yı diğer artritlerden ayırt etmeye yardımcı olmuş, sülfonamidler ve penisilinlerin geliştirilmesi ile birlikte antibiyotikler hızla tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir(15).

1944 yılında Duckett Jones, "The Diagnosis of Rheumatic Fever" adlı eserinde romatizmal ateşin majör ve minör belirtilerinden oluşan "ARA tanısı için Jones kriterleri"ni tanımlamıştır. Günümüzde halen kullanılmakta olan bu kriterler Amerikan Kalp Birliği tarafından Jones tanı kriterleri adı altında; 1955, 1965, 1984 ve 1992 yıllarında güncellenmiştir(16).

Avusturalya 2006'da ve Yeni Zelanda 2008'de yerli halkında hastalığın giderek daha çok tanı alması nedeni ile kendi kılavuzlarını oluşturmuş, her iki ülke de yüksek riskli ve düşük riskli topluluklarda majör ve minör kriterlerin farklı olması gerektiği vurgulanmıştır(17).

Son olarak ARA insidansında coğrafi bölgeye göre ülkeler arasındaki farklılıklar nedeniyle; hastalığın tanısı için her ülkenin ARA görülme sıklığı dikkate alınarak hastalık için düşük veya orta-yüksek riskli toplumlarda bazı tanı kriterlerinde farklılaşma önerilmiştir. Amerikan kalp birliği Jones tanı kriterlerini bu amaçla son olarak 2015 yılında revize edilmiş olup, ülkemizde ve çalışmamızda bu kriterlerden orta-yüksek riskli toplumlara ait olanları kullanılmaktadır(17).

2.3. Epidemiyoloji

A grubu streptokok farenjiti sonrası ARA gelişmesinde ırksal yatkınlık, bireyin olası kişisel yatkınlığı yanında, yaşadığı ülkenin sosyoekonomik koşulları, sağlık hizmetlerine erişim imkanının önemli olduğu bilinmektedir (18).

İyi tedavi edilmeyen GAS farenjitinden sonra yatkın bireylerde ilk atakta ARA gelişme oranının %2-3 olduğu, ikinci bir GAS farenjitinde ARA gelişme oranının %50'ye yükselebildiği bildirilmiştir(4).

Tibazarwa ve arkadaşları(19)'ın bildirisinde dünya genelinde ARA insidansı 100000'de 19 olarak bildirilmiştir.

Oliver ve arkadaşlarının(20) OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) ülkelerinde ARA sıklığına yönelik değerlendirmesinde; yılda 100000 5-15 yaş arası popülasyonda <3 olan ülkeler düşük riskli, 3-25 arasında olan ülkeler orta, >25 olan ülkeler yüksek riskli olarak tanımlanmıştır.

Düşük riskli toplum tanımı:

$ARA \leq 2/100000$ okul çocuğu/yıl

$RKH \leq 1/1000$ popülasyon/yıl

Orta-yüksek riskli toplum tanımı:

$ARA > 2/100000$ okul çocuğu/yıl

$RKH > 1/1000$ popülasyon /yıl

Akut romatizmal ateş prevalansı; Hindistan, Pakistan, Cezayir'de ve Güney Afrika'da %0.2-20 iken gelişmiş ülkelerde bu oran binde 0.1-0.5 arasındadır. Türkiye'de kesin bir veri olmamakla birlikte %0.5-1 olarak bildirilmiştir (4).

Sağlık hizmetlerindeki iyileştirmelerin yanı sıra antibiyotiklerin ve daha iyi yaşam koşullarının etkisi, ABD ve Batı Avrupa'da romatizmal ateş insidansının yılda 100000 çocukta 0.5-3 hasta oranına düşmesi ile sonuçlanmıştır. ABD'de 1968-1970 arasında, bu oran yılda 100000'de 10.2'ye inmiş ve 1980'lerde yılda 100000'de 2'ye kadar azalmıştır. Günümüzde ABD'de insidans yılda 100000'de 1'den az olarak bildirilmektedir(21).

Doğu Avrupa'daki insidans ise değişkenlik göstermektedir. Örneğin, 2007-2008 yılları arasında İtalya'da, 5-15 yaş grubunda yılda 100000 çocukta insidans 23-27 iken, Doğu Avrupa'nın geri kalanındaki veriler yetersizdir. 1995'te, ülkemizde yapılan bir çalışmada 6-17 yaş arasındaki okul çocuklarında, RKH 1000'de 3.7 olarak bildirilmiştir(22,23).

Asya ve Avustralya'da insidans hala yılda 100000'de 100-200 kadar yüksek bildirilmektedir (24).

Hindistan'da 1996 yılında bildirilen, 15080 çocuğun romatizmal kalp hastalığı açısından tarandığı kapsamlı çalışmada prevalans 1000 çocukta 2.98 olarak bulunmuş, kırsal bölgelerde oranın 1000'de 4.8 iken kentsel bölgelerde 1000'de 1.98 olduğu saptanmıştır (25) (Tablo 1).

Avustralya günümüzde ARA ve RKH insidansının dünyada en yüksek olduğu ülkelerden biridir. 2010 yılında 5-14 yaş grubunda insidans 100000 çocukta 150-380 kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir(26).

Avustralya'nın yerlileri olan Aborijin ve Torres Boğazı Adalıları, yerli olmayan Avustralyalılara kıyasla ARA ve RKH açısından önemli ölçüde yüksek riskli olarak bildirilmektedir. ARA insidansının, Avustralya'nın kuzey bölgesinde 5-14 yaş arası Aborijinlerde yılda 100000 çocukta 194 olduğu tahmin edilmektedir ki bu oran dünyada en yüksek oranlardan biridir. ARA hastalarının %60'ından fazlasında 10 yıl içinde RKH geliştiği ve bu yüksek riskli popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu bildirilmiştir. Avustralya'daki yüksek

RKH oranlarının sosyoekonomik koşullar ve olası ırksal yatkınlık ilişkili olabileceği düşünülmekte olup; bu coğrafyada tanı kriterleri yüksek riskli toplumlar için tanımlanan kriterler ile benzerlik taşımaktadır(27).

Ülkemizde pediatrik kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi derneği'nin “akut romatizmal ateş çalışma grubu” tarafından yayınlanan güncel bildiride 2016 yılında; ülkemizde hastanemiz olgularının da dahil edildiği tüm ARA olguları değerlendirilmiş; toplam 1103 ARA olgusu ile Türkiye’de ARA insidansı yüzbin çocukta 8.84 olarak saptanmış ve ARA açısından daha önce yüksek riskli toplum olarak bilinmekte olan Türkiye orta riskli ülke olarak tanımlanmıştır (28).

Tablo 1: Ülke veya bölgeye göre romatizmal kalp hastalığı prevalansı ve insidansı

ÜLKE	Prevalans (1000'de)	Yıllık insidans (100.000/yılda)	Yaş aralı ğı	Rapor tarihi	Çalışma süresi
AddisAbaba,Ethiopia	6.4		7–8 grad	1999	Apr–Jun1995
Bikaner,India	16.7		e5–14	2006	
Kinsasha,Congo	14.02		5–16	1998	Apr–Jul1996
Cuba	2.27	18.6		2008	1986–2002
Denmark		0.3		1988	1980–1983
Ethiopia	4.6		13.4±3.5	1992	1989–1990
Fiji		15.2	All	2009	2005–2007
India	2.98		5–16	1996	1992–1993
Israel		3.2		2010	2000–2005
Italy		23–27		2011	2007–2008
Lahore,Pakistan	21.9		5–15	2009	2001–2002
Micronesia		50–134		2010	2009
NewZealand		3.4		2008	1996–2005
NewZealand Indigenous	24			2010	2007–2008
Nicaragua	48		5–15	2010	2006–2009
Pakistan	5.7			2004	
Turkey	3.7		6–17	1999	Mar–Jun1995
SaudiArabia	0.24		6–15	1990	
Kathmandu,India	1.2		5–16	1997	

Kaynak: CHANG,C.,Cutting Edge Issues in Rheumatic Fever,Clinic Rev Allerg Immunol (2012),sayfa:215

2.4 Etiyoloji ve Grup A Streptokoklar

5-14 yaş arasında bakteriyel farenjitlerin yüzde 90'ından sorumlu tutulan GAS'ın meydana getirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu ARA'ya neden olmaktadır. ARA'nın gelişmesine GAS'ın tiplerini belirlemede önemli rol oynayan, hücre zarında bulunan ve lipoteikoik asit içeren M proteininin 1,3,5,6,18,19,24 serotipleri neden olup, içlerinden en yaygın olanı M5'tir(29).

GAS'ı diğer streptokoklardan ayırt etmek için Lancefield serolojik gruplandırma sistemi kullanılmaktadır. Streptokokkus Pyogenes(A grubu streptokoklar) hafif lokalize enfeksiyonlardan yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara kadar pek çok belirtilere neden olan insana özgü bir bakteriyel patojen olup, gram pozitif,

katalaz negatif, oksidaz negatif, β -hemolitik streptokoktur. M proteini GAS hücre duvarında bulunan başlıca yüzey proteini olup, GAS suşları M proteinin antijenik özelliklerine göre farklı serotiplere ayrılır. Postenfeksiyöz sekellere bağlı olarak GAS suşları sınıf 1 ve sınıf 2 olmak üzere iki gruba ayrılmakta olup, sınıf 1 suşlar ARA'ya neden olmaktadır(30,31).

Negatif serum opasite faktörlü sınıf 1 streptokoklar boğaz enfeksiyonu yoluyla ARA'ya sebebiyet verirken, pozitif serum opasite faktörlü sınıf 2 streptokoklar fibronektine bağlanarak akut glomerulonefrite ve cilt enfeksiyonuna neden olmaktadır. Streptokoklar; inflamasyon yaratarak, ekzotoksin üreterek ve immünolojik mekanizma yoluyla hastalık yaratmaktadır. İnflamasyona neden olan enzimler; fibrinolizin, DNAaz(streptodornaz), hyaluronidazdır. Streptokokların ürettiği başlıca hemolizin ve eksotoksinler ise; eritrojenik toksin, streptolizin O, streptolizin S, pirojenikeksotoksin A, eksotoksin B 'dir. Eritrojenik toksin kızılın döküntüsünden sorumlu olan ve süperantijne benzer hareket eden bir toksindir. Streptolizin O; antijenik özelliği olan ve oksidan ile inaktive olan bir hemozilin olup, ona karşı gelişen antikor olan antistreptolizin O (ASO) titresini ARA tanısında önemlidir(32,33,34).

Antistreptokokkal antikorlar arasında ilk bulunan ASO; en sık kullanılan ve standardize edilen testtir. Benzer sonuçlar antistreptokinaz ve antihyaluronidaz testlerine üstün olduğu gösterilen anti-DNAz B testi ile de elde edilmiştir. (34)

2.5.Patogenez

Akut romatizmal ateş ve RKH'nda immunopatogenez halen tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte öncesinde geçirilmiş GAS enfeksiyonunun konakçıda yol açtığı immun yanıtın yeri açıkça bilinmektedir.

Akut romatizmal ateş'in patogenezi, tedavi edilmemiş GAS enfeksiyonuna immun bir reaksiyon ile alakalı olup, ARA'nın ilerlemesinde streptokokun serotipi ve genetik olarak tespit edilen konak immun yanıtı önemli bir işleve

sahiptir(35). Başka bir deyişle, ARA'ya yol açan streptokok enfeksiyonu sonrası otoimmün süreç çok faktörlü olup, genetik yatkınlık, streptokok patojeninin türü ve suşu, enfeksiyon bölgesi ve enfeksiyon sıklığı hastalık sürecine katkıda bulunur(36).

Streptokok antijenlerinin, insan doku antijenleri ile çapraz reaksiyon vermesi sonucu gelişen immün yanıt ile kişi kendi antijenini yabancı olarak tanır ve doku zedelenmesi oluşur. GAS'ların kapsül hiyalürinatı ile eklem kıkırdağı, hücre duvarındaki M proteini ile miyokard dokusu, hücre duvarındaki karbonhidrat ile valvular glikoprotein, streptokok protoplast membranı ile subtalampus ve kaudal nukleustaki nöronlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar hastalığın çeşitli organ ve doku hasarını ortaya koymaktadır. ARA'ya genetik olarak yatkın bireyde GAS romatojen suşu ile geçirilen farenjit etkisiyle beyin, eklem, kalp, bağ dokusu gibi birçok organ ve dokuda inflamasyon gelişir ve ARA kliniği meydana gelir(37).

Genetik olarak duyarlı bir konakçıda GAS farenjiti sonrasında streptokokal antijenler ile kalp proteinlerinin moleküler benzerlikleri ile gelişen çapraz reaksiyon, üretilen sitokinler, çapraz reaksiyon sonucu oluşan antikorlar, bu antikorların kapak endotelial yüzeyine bağlanması, inflamatuvar hücreler, vasküler hücre adezyon molekül 1 (VCAM-1)'in salgılanması, T hücre ve makrofajların bölgeye infiltrasyonu ile inflamasyon ve hasar ilerler. Vimentin ve laminin gibi subendotelial proteinler açığa çıkar. Hücreler infiltrasyon Aschoff cisimciklerini oluşturur. Aschoff cisimciklerinden aktive edilmiş B lenfositler ve makrofajlar, yüzeylerinde büyük miktarlarda HLA sınıf II molekülü oluşumuna neden olur ve kronik romatizmal kapak hastalığının oluşmasında önemli rol oynarlar (38).

2.6.Patoloji

Akut romatizmal ateşte hastalığın başlangıcından itibaren 2-3 hafta içinde beyin, eklem, kalp ve subkütan dokuda oluşan inflamasyon sonucu patolojik süreç, “eksudatif” faz adını alır. Bu aşamada; interstisyel dokuda ödem, T lenfositler, B lenfositler ve makrofajların infiltrasyonu, kollajen fibrillerde parçalama ve eozinofilik granüler materyel birikimi görülür.

Hastalığın ilerleyen süreçlerinde oluşan “granülatöz veya proliferatif” faz ise ikinci fazdır. Aylar, yıllar içerisinde devam eden bu fazda RKH için patognomonik olan Aschoff nodülleri; endokard, subendokard ve miyokard interstisyumunda oluşur. Aschoff cisimcikleri hastalığın başlangıcından uzun süre sonra kalpte görülmekte olup, hastalığın aktivitesi ile bağlantılı olarak bulunmazlar(38).

2.7.Klinik Bulgular ve Tanı

Kesin bir klinik veya laboratuvar bulgusu olmayan ARA tanısını kolaylaştırmaya yönelik olarak Duckett Jones’un ortaya çıkarmış olduğu Jones Kriterleri Amerikan Kalp Birliği tarafından 2015 yılında revize edilmiştir. 5 majör ve 4 minör bulguları olan revize edilmiş Jones Kriterleri düşük riskli ve orta yüksek riskli popülasyonlar için ayrı kriterler içermektedir(39).

Akut romatizmal ateş tanısı için; ilk atak durumunda iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin yanı sıra mutlaka geçirilmiş GAS enfeksiyonu destekleyen laboratuvar bulgusu varlığı gerekmektedir. Tekrarlayan ARA atağı tanısı için; orta ve yüksek riskli popülasyonlarda bir major ve/veya üç minör kriterin yanı sıra geçirilmiş GAS enfeksiyonu bulgusu yeterlidir(39)(Tablo 2-3).

Tablo 2: ARA Tanısında Kullanılan Modifiye Jones Kriterleri (Jones 1992)

Majör Kriterler	Minör Kriterler	Destekleyici Bulgular
Kardit veya hızlı	Klinik Bulgular:	Pozitif boğaz kültürü
Poliartrit	Artralji	streptokok antijen testi
Subkutan Nodüller streptokokal	Ateş	Artmış veya artan
Eritma Marjinatum Kore	Labovatuvar Bulguları: Yüksek Akut faz reaktanları Eritrosit sedimentasyon hızı C-reaktif protein EKG’de PR aralığının uzaması	antikor titresi
Kaynak: Nelson,2016:1333		

Tablo 3:ARA Tanısında Kullanılan 2015 Revize Jones Kriterleri

Düşük Riskli Toplumlar

Orta Yüksek Riskli Toplumlar

Majör Kriterler

Kardit

Kardit (klinik ya da subklinik)

Poliartrit

Monoartrit/poliartrit veya poliartralji

Subkutan Nodüller

Kore

Eritma Marjinalum

Eritma Marjinalum

Kore

Subkutan Nodüller

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)

PR intervalinde uzama(yaşa göre)

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 GAS enfeksiyonu kanıtı ile birlikte)

Kaynak: Akut Romatizmal Ateş, 2015 Yılı Revize Jones Kriterleri, Arı vd(2016),sayfa:83

2.7.1. Majör Kriterler

2.7.1.1. Kardit

Akut romatizmal ateş'in erken bir belirtisi olup, genel olarak hastaların %70'inde görülmektedir. Romatizmal kardit; perikard, miyokard ve endokardın tutulumunu içeren bir pankardit olarak tanımlanır(40). Ancak endokard tutulumu olmaksızın miyokard ve perikardın tutulumundan bahsetmek mümkün değildir. Hastalığın seyri esnasında kardit bulguları %80 oranında ilk iki haftada gelişir. Taşikardi, kapak tutulumu, perikardit, kardiomegali ve kalp yetersizliği izlenmesi ARA'da karditin varlığını ortaya koyan bulgulardır(41,42).

Akut romatizmal ateş'te valvülit en sık olarak mitral ve aort kapaklarını etkiler ve yetersizlik olarak kendini gösterir. Valvülit bazen düşük dereceli olabilir ve başlangıcı 2-6 hafta gecikebilir. Bu nedenle, tekrarlanan klinik ve/veya ekokardiyografik incelemeler gerekebilir. ARA'nın başlangıcında valvülit genellikle hafiftir ve hafif hastalığı olan hastaların çoğunda, nüksü önlemek için uygun önlemler alınırsa 5-10 yıl içinde saptanabilir bir hastalık olmayacaktır(43). Akut romatizmal ateş'te en sık mitral kapak tutulmakta ve kapak yetmezliği şeklinde görülmektedir. İzlemede mitral kapak yetmezliğinde gerileme pek çok hastada izlenirken, mitral kapak darlığı ilk ataktan sonraki 5-10 yıl içinde bazı olgularda gelişebildiğinden, RKH ilişkili mitral darlık erişkinlerde daha sık görülmektedir(43).

Akut romatizmal ateş'e bağlı aort kapak tutulumu, kapak yetmezliği şeklinde olup, hemen her zaman mitral kapak yetmezliği ile eş zamanlı olarak görülmektedir(44).

Mitral yetmezliği için en belirgin oskültasyon bulgusu pansistolik üfürümdür, yumuşak üfürüm, apekse doğru yayılarak duyulabilir. Kısmen daralan mitral kapak orifisi nedeniyle mid-diyastolik Carey-Coombs üfürümü de duyulabilir. Aort yetersizliğinde, aort odağında sterumun sol yanına yayılan erken diyastolik dekresendo tarzında yetmezlik üfürümü duyulabilir. Ayrıca aort yetersizliğinde

mitral kapağın ön yaprağının açılmasını zorlaştırmakta buna bağlı olarak mitral kapakta geç diyastolik dönemde kısmi darlık oluşmaktadır. Oluşan bu kısmi darlık sebebiyle geç diyastolik dönemde “Austin-Flint üfürümü” duyulmaktadır. Daha seyrek olarak triküspit ve çok nadiren pulmoner kapaklar etkilenebilir. Akut kardit durumu hastada 6 hafta ile 6 ay arası sürebilebilir(45).

Taşikardi, distrimi, perikardit, kardiyomegali ve konjektif kalp yetersizliği bulgularının oluşması durumunda genelde valvulitis ile birlikte olan ve ilk atakta hastaların yaklaşık %5-10’unda rastlanan miyokardit ortaya çıkar. Tekrarlayan ataklarda bu oran daha yüksektir (45). Şiddetli kardit ile başvuran çocukların %5-10’u kalp ameliyatı gerektirecek şekilde önemli sonuçlanabilir(46,47).

Günümüzde tüm ARA olguları transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmekte olup, klinik olarak üfürümü ve kalp yetersizliği bulunmayıp, ekokardiyografi ile saptanan daha çok hafif-orta kapak yetmezlikli olguları içeren “subklinik kardit” hastaları giderek daha fazla tanınmaktadır. 2015 yılında revize edilen kriterlerde klinik kardit olgularına ilave olarak subklinik kardit olguları (sessiz kardit) kardit tanı kriteri altında toplanmıştır (17).

Ülkemizde ARA olgu serilerinde önceki yıllarda subklinik kardit oranı % 31’e kadar belirtilmiş iken; bu olguların oranı ülkemiz geneline ait 2016 yılında yayınlanan bildiride de;% 43.9 klinik kardit olgusuna karşılık, %31.6 olarak bildirilmiştir (28).

2.7.1.2. Artrit

Akut romatizmal ateş’in en sık rastlanılan bulgusudur ve hastaların yaklaşık %80’inde gelişir. Artrit tipik olarak gezicidir(43). En yaygın belirtileri genellikle aynı anda veya art arda karakteristik bir şekilde diz, ayak bilekleri, dirsekler gibi büyük eklemlerde şişme, ısı artışı, kızarıklık, şiddetli ağrı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı şeklindedir(48) Artrit salisilat tedavisine çarpıcı bir biçimde yanıt verdiğinden, hastaya salisilat içeren analjezikler verildiyse belirtiler

hafifleyebilir. Eğer hastalar terapötik düzeylerde salisilatlarla tedavi edildiğinde 48 saat içinde iyileşmez ise, ARA tanısı muhtemelen yanlıştır(49).

Artrit tanısında bir diğer sorun ise bir eklemde ortaya çıkan artrit bulgusunun kısa bir sürede düzeliş, başka bir eklemde başlamasıdır. Bu durum %3,5-17 monoartrit şeklinde olabilir(4). 2015 yılında revize edilen kriterler ile monoartiküler artrit ARA'ya özgün eklem kriteri kabul edilmesi ile tedaviye erken başlanması mümkün olmuş, bu olgularda gezici poliartrite klinik ilerleme durdurulmuştur (39).

Poliartralji pek çok romatolojik hastalıkta görülebilen ve özgün olmayan bir bulgu olup Jones kriterlerine göre 1956 yılına kadar ARA'nın majör bulgusu olarak kabul edilmiştir. Sonraki yıllarda fazla ARA tanısına neden olunması nedeni ile güncellemeler sırasında major bulgulardan çıkarılmış ve minör bulgu olarak kabul edilmiştir. Jones kriterlerinin son revizyonu sırasında ülkemizin içinde bulunduğu orta ve yüksek riskli topluluklarda majör bulgu olarak kabul edilmiştir(1).

2.7.1.3. Sydenham Koresi

Sydenham koresi, ARA olan hastaların yaklaşık yüzde 15'inde bulunan ve genellikle ergenlik öncesi kızlarda(8-12 yaş) daha fazla görülen nörolojik ve psikiyatrik belirtiler şeklinde kendini gösteren nöropsikiyatrik bozukluktur(49). ARA'nın başlangıcından itibaren yaklaşık 3 ay sonra çıkan ve kendi kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. Bir hastada kore ortaya çıktığında, akut artrit ve kardit bulguları azalmıştır(40).

Kore belirtileri; dilde istemsiz kasılma olarak kendini gösteren dengesiz konuşma, kas güçsüzlüğü, garip yürüyüş, duygusal bozukluklar şeklinde sonuçlanan amaçsız ve istemsiz hareketlerden oluşur(40). Sıklıkla emosyonel labilite ile birliktedir. Ataksi, konuşmada bozukluk görülebilir(43). İstem dışı hareketler stres altında artar ve uyku esasında kaybolur. Sydenham kore tanısında diğer kore nedenlerinin dışlanması ve sıklıkla ekokardiyografide kapak

tutulmalarının gösterilmesi yardımcı olur. Klinik bulgular spontan veya tedavi ile 2-3 haftada düzelir, ağır olgularda belirtiler ortalama 2 ay ve nadiren 2 yıla kadar uzayabilir(32).

2.7.1.4. Eritma Marjinatum

Akut romatizmal ateş hastalarının %5'inde görülen, ARA'nın nadir görülen bir bulgusudur. Genellikle bakırsı pembe ve daha açık bir merkez ile dairesel bir görüntü içeren maküler bir döküntüdür. Lezyonlar esas olarak gövde ve proksimal uzuvların iç yüzeyinde yer alan genişleyen halkalar şeklini alır. Lezyonlar açık tenli hastalarda kolaylıkla görülür. Lezyonlar erken dönemde daha sık görülür. Döküntü hızla düzelme eğilimindedir. Anti-inflamatuvar tedavi kullanımından etkilenmez(50).

2.7.1.5. Subkutan Nodüller

Akut romatizmal ateş hastalarının %1'inden azında görülür ve tanı bakımından yardımcıdır. Genellikle kemik çıkıntılarına yakın tendonların ekstansör yüzeyleri boyunca yaklaşık olarak 1 cm çapında sert nodüller bulunur(39). Nodüller genelde simetrik olup, hastalığın başlangıcından sonra birkaç hafta içinde kaybolur. Nodüller, ağrısızdır ve el ile palpe edilebilir(51). Hastalığın erken döneminde(başlangıçtan 1-2 hafta sonra) ortaya çıkma eğiliminde olup, sadece birkaç hafta veya bir ay sürer. Uzun dönemde bir sekel olmadan çözülürler (52).

2.7.2. Minör Kriterler

2.7.2.1. Ateş

Ateş, 1965 yılı Jones Kriterleri'nde 38°C olarak kabul edilirken,1992 Jones kriterlerinde 39°C olarak revize edilmiştir. Avustralya Aborjinleri gibi yüksek

riskli olarak kabul edilen popülasyonlarda yapılan çalışmalar, 38°C'nin üzerindeki ateşin tanıda duyarlılığı artırdığını ortaya koymuştur(53). 2015 yılı Jones kriterlerinde ateş, orta ve yüksek riskli popülasyonlarda 38°C, düşük riskli popülasyonlarda ise 38.5°C olarak tanımlanmıştır(39). Antipiretik tedavisi dışında ateş, genel olarak bir hafta içerisinde düşme eğilimindedir(4).

2.7.2.2. Artralji

Bir veya daha fazla eklemden ortaya çıkan, bazen eklem hareketlerini engelleyecek kadar olabilen, inflamasyonu gösteren bir artrit bulgusu olmaksızın ortaya çıkan ağrıdır(45). 2015 yılı Jones kriterlerine göre ülkemiz gibi orta ve yüksek riskli topluluklarda monoartralji, düşük riskli topluluklarda poliartralji minör kriter olarak kullanılması önerilmiştir. Eklem tutulumunun majör bulgu olarak kullanıldığı hastalarda minör kriter olarak monoartralji kullanılamaz. Monoartraljinin minör kriter kabul edildiği olgularda diğer artralji nedenleri dışlanmalıdır(1).

2.7.2.3. Yüksek Akut Faz Reaktanları

Akut faz reaktanları; lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif proteini (CRP) içerir(40).

Lökosit sayısı genel olarak 10000 ile 15000mm³'dir.

Eritrosit sedimentasyon hızı, ARA esnasında yükselir ve hastaların %80'inde 4 ile 10 hafta kadar devam eder. Geri kalan kısımda 12 haftadan sonra bile yüksek kalabilir. Konjestif kalp yetmezliği sedimentasyon hızının normale doğru düşmesine neden olsa da, konjestif kalp yetmezliğine sahip olan ARA hastası normal sedimentasyon hızına sahiptir(40). Kan proteinlerindeki değişim, anemi, kalp yetersizliği ve eritrositlerdeki rulo formasyonu sedimentasyon hızını artırır. CRP inflamasyon esnasında karaciğerde sentezlenen, normalde kanda olmayan yükselen bir yapıya sahip bir protein olup, pozitif olması hastalığın devam

ettiğini gösterir. Kalp yetersizliği ve anemiden CRP etkilemez(5,54,55,). CRP tüm ARA hastalarında yükselmekte olup, antiinflamatuvar tedavi ile seviyesi geriler(40).

2015 yılında Jones kriterlerine göre düşük riskli toplumlarda ESH ≥ 60 mm/ saat ve/veya C-reaktif protein ≥ 3.0 mg/dL, orta ve yüksek riskli toplumlarda ESH ≥ 30 mm/saat ve ≤ 60 mm/saat ve/veya C-reaktif protein ≥ 3.0 mg/ dL olması da minör kriter olarak revize edilmiştir (17).

2.7.2.4. EKG’de PR Aralığının Uzaması

Nonspesifik bir bulgu olan PR aralığının uzaması birinci derece AV blok nedeniyle görülmektedir(56). ARA hastalarında EKG’de PR mesafesinde uzama görülmekle birlikte, bu durum yaşa ve kalp hızına göre değişmektedir. Kardit vakalarında EKG’de PR aralığının uzaması minör bulgu olarak kabul edilmemektedir(2).

2.7.3. Destekleyici Bulgular

2.7.3.1. Boğaz Kültürü ve hızlı Streptokok testi

Üst solunum yolu enfeksiyonu gibi bakteriyel organizmaları tespit etmeye yarayan mikrobiyolojik bir uygulama olan boğaz kültürünün temel amacı, Grup A beta hemolitik streptokokun varlığını teşhis etmektir. Ancak hastalığın uzun latent dönemi nedeniyle mikroorganizmalar elimine olduğundan olguların üçte ikisinde boğaz kültüründe üretilmemektedir(32). Boğaz kültürü ARA’nın başlangıç aşamasında hastaların %25’inde pozitif olmak üzere genellikle negatiftir. Çünkü latent döneminde GAS’ın antibiyotik tedavisi ile boğazdan kaybolması durumu oluşmuştur(57).

Bakterilerin boğaz yoluyla tanımlanmasında boğaz sürüntülerinin kültürleri son streptokok enfeksiyonunu doğrular, ancak bu testlerin hiçbiri ARA için tanı koydurucu değildir. ARA'nın yaygın olduğu yerlerde duyarlılıktaki çeşitlilik göz önüne alındığında sonuç negatif olursa bir kanlı agar kültürü önerilir (50).

Boğaz kültürünün sonucu için 24 ile 48 saatlik uzun bekleme süresinin aksine hızlı Grup A Streptokok Antijen testleri ile daha hızlı sonuç sağlanır. (50).

Boğaz kültürü ile karşılaştırıldığında %90-%99 arasında yüksek özgüllüğe sahip olan ve duyarlılığı kullanılan kitin tipine ve çalışma tasarımına bağlı olarak %75-%95 arasında değişen hızlı antijen testleri, GAS tanısını kolaylaştırmak için 1980'li yıllarda geliştirilmiştir. Negatif hızlı antijen test sonuçlarının GAS farenjiti açısından yüksek şüpheli hastalarda boğaz kültürü ile doğrulanması önerilmektedir(58).

2.7.3.1. AntistreptolizinO Titresi

Akut romatizamlı ateş hastalarının önemli bir kısmında geçirilmiş GAS enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyon olarak bilinmektedir. Bu nedenle önceki GAS enfeksiyonu kanıtı genellikle yükselmiş veya yükselen serum antistreptokok antikor titrelerine dayanır. Hızlı, basit ve yaygın olan ancak daha az standartize edilen ve daha az tekrarlanabilir bir özelliğe sahip olan ve bu yüzden pek önerilmeyen Streptozyme testi 5 farklı GAS antijenine karşı antikorları tespit etmeyi amaçlar. Bir kez bakılmış ASO titresi ile ARA'lı hastaların % 80-85'inde titre yüksek bulunurken, düşük titre saptanan ancak ARA tanısı açısından şüphenin devam ettiği olgularda, ikinci ve üçüncü kez bakılan ASO titreleri ile %95-100 oranında geçirilmiş GAS enfeksiyonunu destekleyen anlamlı yükseklik bulunabilir. Bu yüzden tekrarlayan antikor testleri önerilmektedir(39).

Çocuklarda geçirilmiş GAS enfeksiyonu sonrası ASO titresi için alt sınır ≥ 200 IU/ml olarak bilinmektedir (59). Okul çocuklarında asemptomatik geçirilmiş GAS enfeksiyonu göstergesi olarak ASO ve antideoksiribonükleas B (ADNaz B)

için normalin üst sınırını araştıran bir çalışmada sırası ile 326 IU/ml ve 362 IU/ml değerleri bildirilmiştir (60) ARA tanılı hastaların önemli kısmında çok daha yüksek değerler izlenmektedir.

Anlamli ASO yüksekliği titresi için st sınırın; yaşı, bölgeye, çalışma popülasyonu ve iklim koşullarına göre değişebileceğini bildiren bir çalışmada; okul çağındaki grupta 320 IU/ml, 2-12 yaş arası ocuklarda 240 IU/ml 5-15 yaş arası ocuklarda 239 IU/ml değerleri bildirilmiştir(61).

Jones kriterlerini taşımayan yüksek veya artan streptokok antikor titreleri olan hastalarda ARA tanısı konulmamalıdır(39).

2.7.4. Ayırıcı Tanı

Romatizmal ateş ile akut miyokard hastalığı arasındaki ayırıcı tanı yaygın bir klinik sorundur. Miyokardit veya perikardit gibi miyokardiyal veya perikardiyal hastalıklardan ayrılmalıdır.

Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA); ARA ile kıyaslandığında enfeksiyon sonrası latent süre 1-2 hafta gibi daha kısadır ve salisilat tedavisine iyi yanıt vermez, kardit neredeyse hiç saptanmaz, PSRA'da akut faz reaktanları daha düşük seviyelerde olma eğilimindedir. PSRA'nın antibiyotik profilaksisine gerek duyulmayan benign bir durum olduğu düşünülmektedir (62,63).

Romatoid artrit, akut romatizmal ateş ile iki şekilde karıştırılabilir. Yüksek ASO titresi ve yüksek sedimantasyon hızı saptanmış hastalar izlemde romatoid artrit tanısı alabilir. Uygulanan antiinflamatuvar tedaviye eklem yanıtı, eklem hastalığının seyri, döküntü gibi ilave bulgular ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Septik artit ile nadiren birden fazla eklem tutulabilir. Travma ve aseptik artrit formları genellikle kolayca tanınan monoartiklerdir.

Orak hücreli anemi hastalığı; kardiyomegali, sistolik ve diyastolik üfürümler ve eklem ağrısı dahil olmak üzere birçok açıdan ARA'yı taklit edebilir. Hemogloblin elektroforezi tanıyı doğrulayacaktır.

Özellikle ateş etyolojisi araştırılan bilinen geçirilmiş RKH tanısı olan veya olmayan olgularda, ayrıca yapısal kalp hastalığı gibi risk faktörü bulunan olgularda enfektif endokardit ayırıcı tanıda düşünülmelidir(64). Enfektif endokarditli hastalar hem eklem hem de kardiyak belirtiler gösterebilir; bu hastalar genellikle pozitif kan kültürü sonuçları veya ilişkili bulgular ile ayırtedilebilir(65).

Ekokardiyografi ile fonksiyonel üfürümler ve doğuştan kalp kusurlarının neden olduğu üfürümler ayırt edilebilir(65).

2.8. Tedavi

Akut romatizmal ateş tedavisinde dört temel yöntem mevcuttur. Bunlar; yatak istirahati, antibiyotik tedavisi, antiinflamatuvar tedavi, kalp yetersizliği tedavileridir.

Hastaya ARA tanısı konulduktan sonra boğaz kültürü sonuçlarından bağımsız olarak üst solunum yolundan GAS'ı yok etmek için hastaya tek bir intramüsküler benzatin penisilin enjeksiyonu veya 10 gün oral olarak penisilin veya amoksisilin uygulanmalıdır.

Sadece artritli veya kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği olmayan karditli (hafif kardit) hastalarda salisilat tedavisi tercih edilmektedir. Salisilat tedavisi 50-100 mg/kg/gün 2-4 hafta boyunca devam edilmeli, ardından 4-6 haftaya kadar olan süreçte ise azaltılarak kesilmesi gerekmektedir. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar artralji ve artritte hızlı semptomatik rahatlama sağlar (49,52).

Karditli ve kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği olan hastalara 2-3 hafta boyunca 2mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi uygulanılır, sonrasında doz azaltılarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedaviye eklenir. Hastalığın ağırlığına göre 6-12 hafta tedavi süresi devam eder.

Kısıtlı aktivite, yatak ve sandalye istirahati orta ve şiddetli romatizmal karditli hastalar için önerilir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda sıvı kısıtlaması, diüretikler (furosemid), vazodilatörler (ACE inhibitörleri) ve gerekirse inotropik ilaçlar kullanılarak şiddetli kapak yetersizliği tedavisinde başarılı olunabilir(52).

Hafif Sydenham koresi vakalarının çoğu tedaviye ihtiyaç duymaz. Kore genellikle iyi huyludur ve kendi kendini sınırlar (nadiren 2-3 yıl sürebilir)(66).Haloperidol ve valproik asit sıklıkla kullanılmaktadır (49).

Medikal tedavilere yanıt vermeyen kalp yetersizliği durumlarında nadiren kapaklara yönelik cerrahi tedavi gerekebilir (Tablo 4).

Tablo 4:ARA'dan Koruma Tedavileri

Genel Tedavi

Uygun araştırma, hızlı teşhis ve hasta eğitimi için mümkün olduğunda hastaneye başvurulması

İkincil Profilaksi(ARA epidozu tedavisi)

Benzatin Penisilin G	900 mg (1,200,000 Ünite, İM)≥27kg (21-28 günde bir) 450 mg (600,000 Ünite, İM)<27kg (21-28 günde bir)
Penisilin V	250 mg iki günde bir(çocuk) 500 mg iki günde bir(ergen ve yetişkinler)
Eritromisin PO	40 mg/kg /gün 10 gün boyunca(çocuk) 500 mg iki günde bir(ergen ve yetişkinler)
Sülfodiozin	500 mg <27kg (günde tek doz) 1 g > 27kg (günde tek doz)

Aspirin	Çocuklar: 4 bölünmüş dozda 50-60 mg/kg/gün (Artritli olgular için) 4 bölünmüş dozda 80-100 mg/kg/gün (karditli olgular için)
Naproksen	Çocuklar: 10-20 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozlar halinde (max 1250mg)
Metil prednisolon	2 mg/kg/gün (karditli olgular için)

Kore

İlaçla başlatılan tedaviye korenin kesilmesinden 2-4 hafta sonra devam edilmesi gerekiyorsa;

Karbamazepin	3 bölünmüş dozda 6-20 mg/kg/gün (maks 1.500 mg/gün)
Valproik asit	3 bölünmüş dozda 15-20 mg/kg/gün (maks 2.000 mg/gün)

Kardit/kalp yetmezliği

Yatak veya sandalye istirahati hafif karditte 3-4 hafta, orta karditte:4-6 hafta ilaşıddetli kardit varsa12 haftaya kadar

Kalp yetmezliğinin semptomatik yönetimi – sıvı kısıtlaması, diüretikler, vazodilatörler ve inotropik ve yoğun bakım desteği

Kalp yetmezliği için kapak cerrahisi

Kaynak:Cruz,vd 2014:2338, Hay,573

2.9.Klinik seyir ve Prognoz

Kardit, ARA'nın en ciddi belirtisi olup, iyi tanımlanmış kalıcı sekelleri olan tek durumdur. Romatizmal karditin kapak yetmezliğinin ilerleme hızı bireyseldir. ARA'nın ilk atağı sırasında orta ve şiddetli kapak lezyonları uzun vadede RKH'nin güçlü bir göstergesidir. Hafif yapıdaki kapak lezyonlarının ARA nüksleri olmadığında zamanla düzelmesi muhtemeldir. Kardiyomegali olan ve hayatta kalan hastalarda 1 yıllık ve 10 yıllık takiplerde RKH riski %70'tir. Bu hastaların çoğunda mitral yetmezliği mevcut olup, yaklaşık %50'sinde aort yetmezliği de vardır. Koreli hastalarda romatizmal kalp hastalığı insidansı biraz daha düşük olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde ölüm oranı %1-%10'dur, tekrarlama oranları yüksektir ve en sık akut enfeksiyonu takip eden ilk 2 yılda görülür.(67).

Akur romatizmal ateş'in tekrarını önlemek için A Grubu Streptokok enfeksiyonuna karşı antibiyotik profilaksisi kullanılır. Genellikle en az 10 yıl veya genç erişkinliğe kadar (bazen ömür boyu) profilaksi devam eder. Her 3-4 haftada bir günlük oral penisilin veya intramüsküler penisilin enjeksiyonu kullanılır. Penisiline alerjisi olan hastalara eritromisin kullanılabilir(68) Artrit ve kore gibi diğer majör bulgularla seyreden ARA vakalarında prognoz iyidir. Karditin derecesi prognozu belirlediğinden Akur romatizmal ateş geçiren hastalar yakından takip edilmeli, hastalığın reaktivasyonunu önlemek için sekonder profilaksiye devam edilmelidir(45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2014-2021 yılları arasında; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Çocuk Kardiyoloji Kliniğinde ARA tanısı almış 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Etik kurul onayı, Medipol Üniversitesi Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 19.08.2021 tarih, 877 karar nolu yazılı onayı ile alınmıştır.

3.1.Hasta seçimi, dahile dilme dışlama ve çalışma formlarının oluşturulması

Çalışmamızda, Haziran 2014-Aralık 2021 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Çocuk Kardiyoloji kliniğine başvurmuş, ARA tanısı alarak tedavi edilmiş tüm hastalar değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, başvuru zamanı, başvuru şikayetleri, geçirilmiş tonsilofarenjit öyküsü, ailede geçirilmiş ARA öyküsü, anamnez, ESH, CRP, ASO, 12 kanallı elektrokardiyografi (EKG), karaciğer fonksiyon testleri, transtorasik ekokardiyografi bulguları, uygulanan tedavi, tedaviye alınan yanıt ve profilaksi uyumu verileri dosyalardan elde edildi. Her hasta için çalışma formu dolduruldu. Çalışma formuna yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, son muayene tarihi, takip süresi, yatış süresi, ailede ARA öyküsü kayıt

edildi. Ayrıca; ateş, üfürüm, CRP, ESH, ASO, EKG’de PR mesafesi, varsa aritmi türü, varsa boğaz kültürü verileri kayıt edildi. Başvuru sırasında; artrit, artraljiden etkilenmiş eklemler, kore, eritema marginatum, subkutan nodül varlığı kayıt edildi. Başvuru ve izlemde ekokardiyografide; mitral kapakta kalınlaşma, hiperekoinite, prolapsus varlığı, MY düzeyi, aort kapağında kalınlaşma, hiperekoinite, AY düzeyi, deposilin profilaksisi, uygulanan antiinflamatuvar tedavi, KKY tedavisi, reaktivasyon durumu kayıt edildi.

Hastalar klinik olarak artrit, hafif kardit, orta kardit, ağır kardit, kore olarak alt gruplara ayrıldı. Alt gruplardaki hastaların başvuru verileri, klinik durumları, yatış süreleri, tedavi sonrası bulguları ve düzelme seviyeleri karşılaştırıldı.

3.2.Hastalara uygulanmış olan tedavi protokolü

Tüm hastalar yatırılarak tedavi edilmiş ve taburculuk sonrası ayaktan izlenmişti. Tüm hastalara fizik muayene uygulanmış, EKG çekilmiş, VİVİDS5 ekokardiyografi cihazı ile transtorasik ekokardiyografi uygulanmıştı.

3.3.Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Çalışmaya, Haziran 2014-Aralık 2021 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Kardiyoloji kliniğine başvurarak ARA tanısı alarak tedavi edilmiş, izlemde ARA dışında klinik ile uyumlu farklı bir tanı almamış tüm hastalar dahil edildi.

Çalışmanın ilk yıllarında hastaların ARA tanısı 1992 tarihli modifiye Jones kriterlerine göre konulmuştu (39). 2015 yılından sonra tanı alan hastalarda ise 2015 yılında revize edilmiş modifiye Jones kriterleri kullanılmıştı (1).

3.4.Çalışmadan dışlanma kriterleri:

İzlemde ARA tanısı dışında poststreptokoksik reaktif artrit, juvenil idiyopatik artrit gibi diğer tanıları alan hastalar, dosya verileri yetersiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.5.Hastaların alt gruplandırılması:

- **İzole artrit:** Artrit, artralji ile başvuran ekokardiyografide patoloji saptanmayan olgular ARA artrit olguları olarak gruplandı.
- **Artrit+kardit:** eklem tutulumu ve ekokardiyografide kapak tutulumu saptanan hastalar bu grupta toplandı.
- **Sessiz kardit:** Oskültasyon ile üfürüm duyulmayan ancak ekokardiyografi ile saptanan kardiyak tutulumlu olgular sessiz kardit kabul edildi.
- **Hafif kardit:** Hafif mitral ve/veya hafif aort yetmezliği bulunan ancak kardiomegali ve kalp yetersizliği olmayan olgular hafif kardit olarak gruplandı.
- **Orta kardit:** Ekokardiyografide orta düzeyde mitral ve/veya aort kapak yetmezliği bulunan olgular orta kardit olarak gruplandı.
- **Ağır kardit:** Konjestif kalp yetersizliği ve önemli kapak yetmezliği bulunan olgular ağır kardit olarak gruplandı.

Sydenham koresi tanısı; koreye neden olabilecek diğer patolojiler dışlanarak varsa eşlik edene ekokardiyografi patolojisi gösterilerek konuldu.

3.6.Hastalara uygulanmış tedaviler:

Tüm hastalara ARA konusunda eğitim verilmiş, depo penisilin uygulanmış, 21 gün ara ile sekonder profilaksiye devam edilmesi önerilmişti.

Artritli olgular 4 hafta Aspirin veya Naproksen (karaciğer enzimleri yükselmesi veya kulak çınlaması gibi klinik durumlar var ise) verilmişti. Aspirin 80-100 mg/kg/gün 4 dozda, Naproksen 20 mg/kg/gün 2 dozda verilmişti. Hafif kardit olgularında Aspirin veya Naproksen (4-6 hafta), orta-önemli karditte metilprednizolon 2 mg/kg/gün, kliniğe göre 2-3 hafta tam doz, 2-3 hafta azaltarak 6-12 haftaya kadar uygulanmıştı. Steroid azaltılırken Aspirin veya Naproksen eklenerek tedaviye devam edilmişti.

Kalp yetersizliği için ACE inhibitörleri (Enapril veya lisinopril), furosemid, spironolakton, karvedilol kullanılmıştı.

3.7.İstatiksel Değerlendirme

Çalışmamızda elde edilen veriler excell programına kaydedildi. değerlendirilmede Jamovi 2.2.5 paket programı kullanılmıştır. Veriler, dağılım şekline göre ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan(25-75)persentil olarak verildi. Sürekli değişken içeren iki grubun karşılaştırılmasında dağılım şekline göre student's t test veya Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişken içeren grupların karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher's exact test kullanıldı. Sürekli değişken içeren ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline göre ANOVA veya Kruskal-Wallis test kullanıldı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

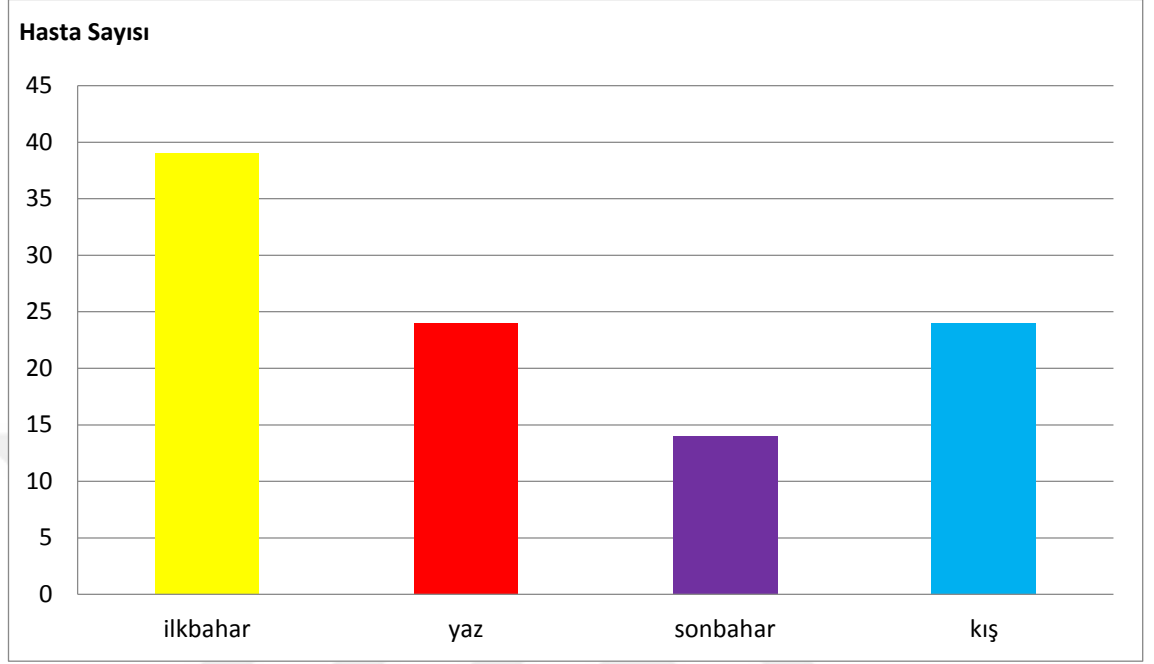
Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan tüm ARA'lı hastalar alındı, toplam olgu sayısı 100 idi.

Olguların 59'u (%59)'u erkek 41'i (%41)'i kız idi.

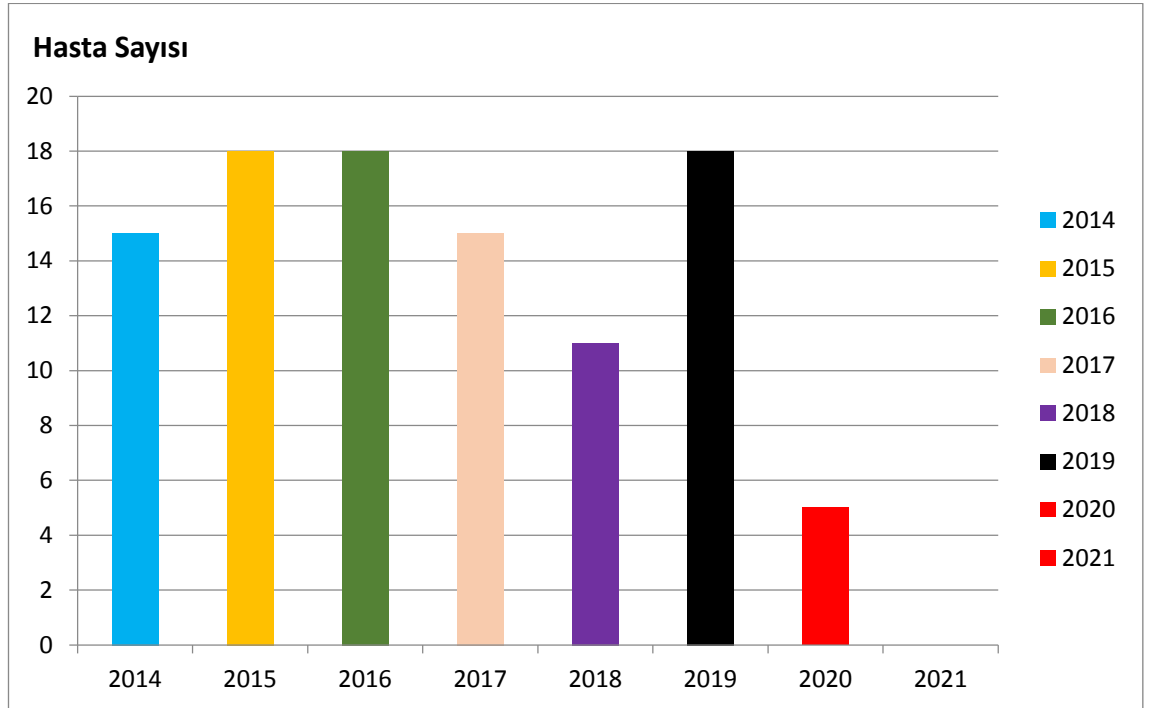
Yaş dağılımı; ortalama 11.4 ± 2.8 yaş, ortanca 11(4 -17)yaş şeklinde idi.

Başvuru mevsimine göre olguların 39'u (%39)'u ilkbahar aylarında, 24'ü (%24)'ü yaz aylarında, 23'ü (%23)'ü kış aylarında ve 14'ü %(14)'ü sonbahar aylarında tanı almıştı. Olguların tanı aldıkları yıllar; 15'i 2014, 18'i 2015, 18'i 2016, 15'i 2017, 11'i 2018, 18' i 2019 şeklinde idi. SARS CoV-2 pandemisinin başladığı 2020 yılında 5 olgu (1'i reaktivasyon olgusu) ARA tanısı almıştı. Pandeminin yoğun şekilde devam ettiği 2021 yılında ARA tanısı alan hasta olmamıştı.

Grafik 1. Mevsimlere Göre Hasta Dağılımı



Grafik 2. Hastaların İlk Başvurusuna Göre Yıllık Dağılım



Hastaların 2'si 5 yaş altında, 89'u 5-15 yaş arasında, 9'u ise 15 yaşından sonra tanı almıştı.

ARA öyküsü; olguların %96'sının ailesinde yoktu. %3'ünün birinci derece akrabalarında, %1'inin ise ikinci derece akrabalarında ARA öyküsü mevcuttu.

4.1. Minör ARA kriterlerine göre bulgular

Minör kriter olarak 38 °C'nin üzerinde ateş 20 olguda izlenmişti.

PR mesafesinde 0,16 sn'nin üzerinde uzama 20 olguda (%20 oranında) (0,17-0,28 sn arasında) görüldü.

Monoartralji saptanmamıştı. C- reaktif protein yüksekliği; 96 olguda saptanmış; ortanca 79 (4-296) mg/dl, ortalama 84.2±66.1 mg/dl olarak bulunmuştu.

Eritrosit sedimentasyon hızı; 6 hastada 0-20 mm/saat arasında, 94 hastada 20 mm/saat'in üzerinde, 50 hastada 30-59 mm/saat aralığında, 38 hastada 60 mm/saat'in üzerinde idi.

Eritrosit sedimentasyon hızı ortanca 53.5 (2-120) mm/saat, ortalama 55.8±22.6 mm/saat bulundu.

Eritrosit sedimentasyon düzeylerine göre 30-59mm/saat arası ve 60 mm/saat'in üzerinde olanlar olarak iki gruba ayırıp bu iki grup arasında CRP yüksekliği (3 mg/L ve üstü), PR mesafesinde uzama (0,16 sn ve üstü) açısından karşılaştırıldı. ESH 60 mm/saat'in üzerinde olan hastaların (n:38) % 60.5'inde, 30-59 mm/saat arasında olan 50 hastanın % 40'inde PR uzaması saptandı, ESH 60mm/saat ve üstünde olan hastalarda PR mesafesinde uzama istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p: 0,048). Bu iki hasta grubunun CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Eritrosit sedimentasyon düzeylerine göre 30-59 mm/saatarası ve 60 mm/saatin üzerinde olanlar olarak iki gruba ayırıp bu iki grup arasında artrit (poliartrit, monoartrit), kardit (hafif, orta, ağır) olması açısından karşılaştırıldı. ESH 30-59 mm/saat arasında olan 50 hastanın 19'unda monoartrit, 31'inde poliartrit saptanırken, ESH 60 mm/saatin üzerinde bulunan 38 hastanın 20'sinde

monoartrit, 18'inde poliartrit saptandı, bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kardit bulunup bulunmaması ve karditin seviyesi ile ESH'nin 30-59 mm/saat arasında veya 60 mm/saatin üzerinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5. PR Mesafesinde Uzama, CRP, artırt ve Karditin Sedimatasyon Yüksekliği İle İlişkisi

	Esr 30- 59 (n=50)	Esr> 60 (n=38)	P
Pr uzaması bulunanlar	%40%60.5	%60.5	0,048
Crp 3 ve üstü	%90	%100	0,079

ASO seviyesi; 91 olguda 200 IU/ml üzerinde bulundu. Ortanca 745 (49-13000) IU/ml, ortalama 1034 ± 1409 IU/ml olarak saptanmıştır.

Cinsiyete göre CRP, ESR, ASO, PR mesafesi, monoartralji gibi minör kriterler açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Etkilenmiş eklemler; cinsiyete göre ayrıldığında diz, elbileği, dirsek eklemi tutulumu ile eklemlerin tek taraflı veya bilateral tutulumu arasında anlamlı fark bulunmazken, kalça eklemi tutulumu kızlarda %17.1erkeklerde %3.4 oranında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p:0.019$).

Tablo 6. ESR, CRP ve ASO Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	KIZ	ERKEK	P
ESR	51,3 $\pm$ 25,6	58,9 $\pm$ 19,9	0,105
CRP	79 (21,5-125)	78(28,3-132)	0,723
ASO	771 (510-1020)	739 (539-1200)	0,760

EKG'de AV blok türü: 1.derece blok (PR mesafesi 0.16 üstünde) 20 hastada, 2.derece blok 1, 3. Derece blok (tam AV blok) ise 4 hastada görüldü.

4.2.Major ARA kriterlerine göre bulgular

En sık görülen major kriter artrit oldu. 88 artritli olgunun; 14'ünde izole artrit, 74'ünde artrit ve kardit birlikteliği mevcuttu.

Tüm hastaların 86'sında kardit mevcuttu. 86 kardit olgusunun; 9'ünde (%10.4) izole kardit, 74'ünde (%86) artrit+kardit birlikteliği saptandı, 3'ünde (%3.4) ise kore+kardit birlikteliği mevcuttu.

2014 ve 2015 yılında tanı kriteri olarak hastaların çoğunda 1992 yılına ait modifiye Jones kriterleri kullanılmış, 2015 revizyonu kullanılmamıştır.

Geriye dönük olarak 2015 yılında revize edilen Jones kriterleri ışığında hastaların 35'inde poliartrit+kardit, 23'inde monoartrit+kardit, 16'sinde poliartralji+kardit, 6'sında izole monoartrit, 8'sinde izole poliartrit, 3'ünde kore+kardit mevcutken 9 hastada izole kardit bulunduğu görüldü(tablo 7).

Tablo 7: Major Kriterler Ve Kriterlerin Birlikteliklerine Göre Olguların Dağılımı

Major kriterler		n
İzole artrit		14
İzole kardit		9
Artrit+Kardit	Poliartit+kardit	35
	monoartrit+kardit	23
	poliartralji+kardit	16
Kore+kardit		3
Toplam		100

Cinsiyete göre majör kriterlerin dağılımı incelendiğinde izole artritli 14 olgunun 5'i kız, 9'u erkek, izole karditli 9 olgunun 4'si kız 5'i erkek, artrit ve kardit birlikteliği bulunan 74 olgunun 36'i kız 38'u erkek, kore ve kardit birlikteliği bulunan 3 olgunun 1'i kız 2'si erkek idi. Cinsiyete göre major kriterlerin dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı görüldü.

İzole Sydenham kore ve Sydenham kore ile artrit birlikteliği izlenmemiştir (tablo 8).

Sydenham koresi görülen 3 olgunun kardit bulgusu da mevcuttu. Olguların 2'si 13 yaşında erkek ve 1'i 4 yaşında kız idi.

Tablo8: Cinsiyete Göre Major Kriterlerin Dağılımı

	Kız	Erkek	P değeri
İzole Artrit	5	9	0.424
İzole kardit	4	5	0.443
Artrit +kardit	36	38	0.896
Kardit+Kore	1	2	1

Artrit kriteri en sık poliartrit olarak saptandı. Poliartrit 43, monoartrit 29 hastada görülürken, 16 hastada poliartralji görüldü. Monoartralji izlenmedi (Tablo 9). Poliartralji olgularının yarısı 2014 ve 2015 yılında, diğer yarısı da sonraki yıllarda tanı alan olgular olarak saptandı.

Tablo 9: Eklem Bulgularının Dağılımı

Artrit türü	Poliartit	Monoartrit	Poliartralji	Toplam
Sayı	43	29	16	88

En sık tutulan eklem 52 hasta ile ayak bileği idi. Ayak bileği 52, diz 36, kalça 9, el bileği 6 ve dirsek 3 hastada tutulmuştu.

Eklem tutulumlarının 48'si tek taraflı iken 40'i bilateral idi.

Ağırlığına göre en sık görülen kardit türü 57 hasta ile hafif kardit oldu.

Klinik kardit, 86 kardit olgusunun 36'sında görülürken, 50 olgu klinik bulgusu olmayan sessiz kardit (%50) olarak tanı aldı.

Hafif kardit 57, orta kardit 19, ağır kardit 10 olguda izlendi.

İzole artrit ve kardit seviyesine göre akut faz reaktanları, PR mesafesi ve ASO sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 10)

Tablo 10. İzole Artrit ve Karditin Minör Kriterler İle İlişkisi

Gruplar	İZOLE ARTRİT (n=14)	HAFİF KARDİT (n=57)	ORTA KARDİT (n=19)	AĞIR KARDİT (n=10)	P
ESR	55±22	55±24	63±21	51±18	0.415
ASO	2026±3247	840±527	859±440	953±1159	0.146
CRP	85±65	87±72	81±58	72±57	0.963
PR MESAFESİ	0,15±0.03	0.15±0.04	0.15±0.03	0.16±0.05	0.328

Ekokardiyografide en çok etkilenen kapak %94 oranı ile mitral kapak idi. Kardit olgularının çoğunda (%48) mitral ve aort kapak yetmezliği birlikte izlendi. İkinci sırada %37 olguda sadece mitral yetmezliği görülürken, %5 olguda ise sadece aort yetmezliği izlendi.

Cinsiyete göre etkilenen kapaklar karşılaştırıldığında; izole mitral yetmezliği kızların 18'inde (%20), erkeklerin 15'ünde (%17) olmak üzere toplam 33 vakada görüldü.

İzole aort yetmezliği kızların 2'sinde (%2), erkeklerin 3'ünde (%3) olmak üzere toplam 5 vakada görülmüştü. Aort yetmezliği ve mitral yetmezliği'nin birlikteliği kızlarda 16(%18), erkeklerde 32(%37) toplamda 48 vakada görülmüştür. Ekokardiyografik kapak tutulumunda cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 11).

Tablo 11. Karditli 86 Olgunun Kapak Tutulumu Ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Etkilenmiş kapak	Kız	Erkek	Toplam	P
İzole MY	18	15	33	0.053
İzole AY	2	3	5	0.834
MY+AY	16	32	48	0.134
Toplam	36	50	86	

İzole aort yetmezliği olgularında yaş dağılımı; 5 yaş altında 0,5-15 arası 4,15 yaş üstünde 1, toplam 5 olgu şeklinde idi.

İzole mitral yetmezliği olgularında yaş dağılımı; 5 yaş altında 0, 5-15 yaş arası 30, 15 yaş üstünde 3, toplam 33 olgu şeklinde idi.

Aort yetmezliği ve mitral yetmezliği birlikteliği 5 yaş altında 2 , 5-15 yaş arası 42, 15 yaş üstü 4 olmak üzere toplamda 48 olgu saptanmıştır.(Tablo 12)

Tablo 12. Yaş Gruplarına Göre Kapak Tutulumu

	< 5 yaş	5-15 yaş	>15 yaş	Toplam
İzole AY	0	4	1	5
İzole MY	0	30	3	33
AY+MY	2	42	4	48
Toplam	2	76	8	86

Mitral kapak tutulumu düzeyine göre başvuru sırasında ve 12.ayda ekokardiyografi bulguları kıyaslandı (Tablo 13).

Başvuruda 19 hastada ekokardiyografide mitral patoloji yok iken, 46 olguda hafif, 27 olgu aorta, 8 olguda ise ağır mitral yetmezliği saptandı. 12.ayda 30 olguda mitral patoloji yok iken, 61 olgu hafife gerilemiş, 7 olgu orta , 2 olgu ağır mitral yetmezliği seviyesinde idi(Tablo 13).

Başvuru sırasında hafif mitral kapak yetmezliği saptanan 46 olgunun son kontrolde 16'sında yetmezlik izlenmedi, düzelme oranı %34 bulundu. Son

kontrolde orta ve ağır mitral yetersizliği olgularının yetmezlik seviyelerinin azalması ile olguların % 57'sinde hafif mitral yetmezliği izlendiği görüldü.

Orta Mitral kapak yetmezlikli 27 olgunun 4'ünde son kontrolde orta yetmezlik izlendi, düzelme oranı %85.

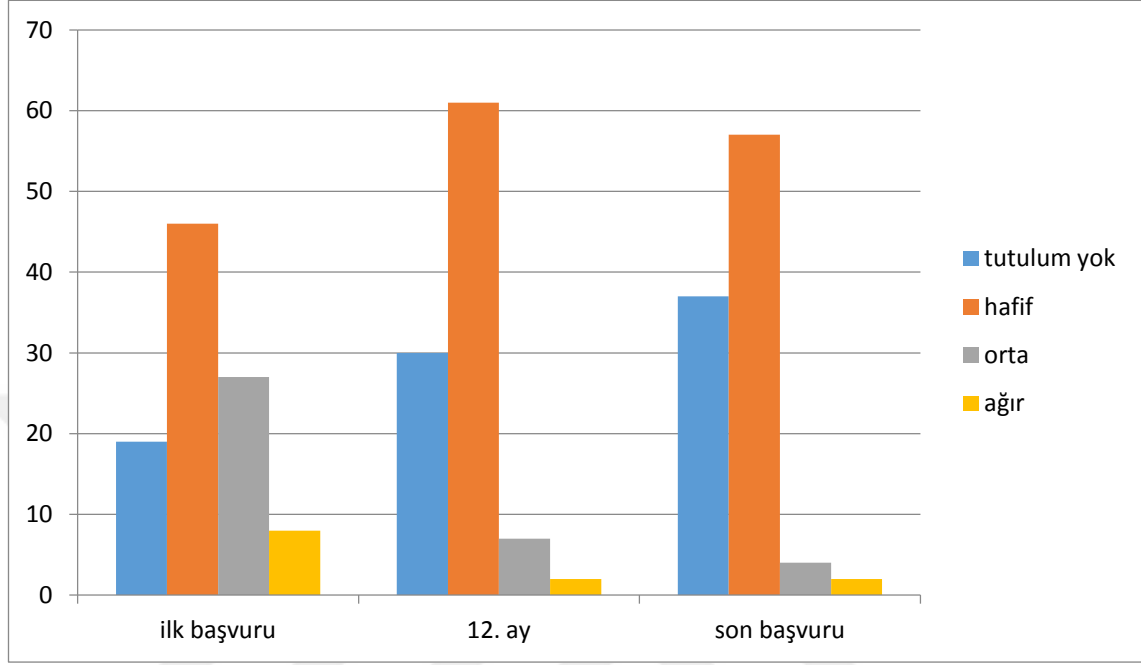
Ağır Mitral kapak yetmezlikli 8 olgunun 2'sinde son kontrolde ağır yetmezlik izlendi, düzelme oranı %75.

Başvuru sırasında %81 hastada mitral kapak tutulumu var iken, son kontrolde toplam mitral kapak hastalığı 63 hastada görüldü, düzelme oranı % 22.

Tablo 13.ARA tanıli hastaların mitral yetmezliğine göre dağılımı

Muayene zamanı	Tutulum yok	Hafif MY	Orta MY	Ağır MY
İlk başvuru	19	46	27	8
12. ay	30	61	7	2
Son	37	57	4	2

Grafik 3 :Mitral Yetmezliği Düzeyine Göre Muayeneler Sırasında Olguların Dağılımı



Aort kapak tutulumuna göre başvuru ve 12.ay ekokardiyografi bulguları şöyleydi:

Başvuruda 44 olguda ekokardiyografide aortik patoloji yok iken, 47 olguda hafif, 9 olguda orta aort yetmezliği saptandı. Ağır aort yetmezliği hiçbir olguda saptanmamıştı.

12.ayda 60 olguda aortik patoloji yok iken, 38 olguda hafif , 2 olguda orta aort yetmezliği saptandı. Ağır aort yetmezliği saptanmamıştı.

Hafif aort kapak yetmezlikli 47 olgunun son kontrolde 16'sında yetmezlik izlenmedi, düzelme oranı %34 olarak hesaplandı.

Orta aort kapak yetmezlikli 9 olgunun 2'sinde son kontrolde orta yetmezlik izlendi, düzelme oranı %78.

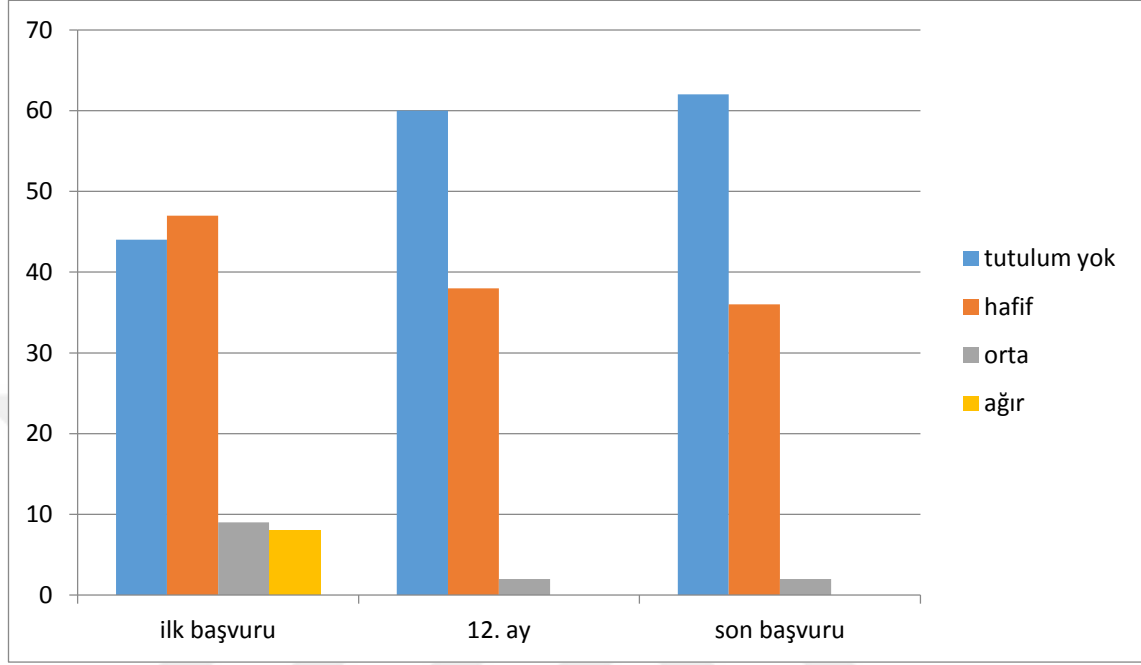
Son kontrolde ise 62 olguda aortik patoloji yok iken, 36 olguda hafif , 2 olguda orta aort yetmezliği saptandı. Ağır aort yetmezliği saptanmamıştı(tablo 14).

Başvuru sırasında %56 hastada aort kapak tutulumu var iken, son kontrolde toplam aort kapak hastalığı 38 hastada görüldü, düzelme oranı % 32 olarak bulundu.

Tablo 14. ARA Tanılı Hastalarının Aort Yetmezliğine Göre Dağılımı

Muayene zamanı	Tutulum yok	Hafif AY	Orta AY	Ağır AY
İlk başvuru	44	47	9	0
12. ay	60	38	2	0
Son	62	36	2	0

Grafik 4: Aort Yetmezliği Düzeyine Göre Muayeneler Sırasında Olguların Dağılımı



Yatış süreleri; izole artrit grubunda ortalama 9.8 ± 5.9 gün ($n=14$) ortanca 8,5 (2-26), kardit grubunda ise ortalama 10.3 ± 5.6 gün ($n=86$), ortanca 9 (4-30) idi.

Yatış süreleri kardit düzeyine göre; hafif kardit ($n=57$) ortalama 9.1 ± 5.4 gün ortanca 8 (4-30)gün, orta kardit ($n=19$) 11.5 ± 4.2 gün ortanca 9 (7-22)gün, Ağır kardit ($n=10$) 14.5 ± 6.6 gün ortanca 16 (7-21)gün. Koreli olgularda 4 ± 3.6 gün idi.

Reaktivasyon 7 hastada izlendi.

Tablo 15: Reaktivasyon Gelişen ARA Hastaları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7
Cinsiyet	erkek	erkek	erkek	erkek	kız	kız	kız
Yaş	15	7	8	13	10	15	16
İzlem süresi	2 ay	6 yıl	7 yıl	4 yıl	3 yıl	2 yıl	5 yıl
Başlangıç kapak bulgusu	Orta Ay	Ağır My+orta Ay	Orta My+ orta Ay	Ağır MY+Orta Ay	Ağır My+Ağır Ay	Orta My	Ağır MY
Reaktivasyon sayısı	1	1	1	1	1	1	2
Reaktivasyon yılı	2015	2020	2014	2014	2015	2015	2015-2019
Son eko bulgusu	Orta Ay	Orta My+hafif Ay	Hafif My	Hafif Ay	Orta My+orta Ay	Hafif My	Ağır my
Tedavi	Aspirin	Aldacton, concor, furosemid , aspirin, digoksin, deposilin	Aspirin	Naproksen+ prednol+enapril	Enalapril+prednol	Deposilin +naproksen	Deposilin+enapril Prednol+aldactone +karvedilol
Kalp yetersizliği Tedavisi		+					+
Cerrahi (kapak tamiri)		+					

Reaktivasyon hastalarının dördünün verilen eğitime rağmen deposilin profilaksisine devam etmedikleri görüldü. Kapak tamir cerrahisine giden bir olgunun coronavirus pandemisinin başlangıç döneminde hastane başvurusunu riskli görerek birkaç ay süre ile deposilin enjeksiyonunu yaptırmadığı öğrenildi. Bu olgunun dosyasında öncesinde profilaksiyi aksattığının ve bu konuda uyarıldığının kayıtlı olduğu görüldü. İkisinin ise göçmen olduğu ve Türkiye’den ayrıldığı süreçte profilaksiyi kestiği öğrenildi.

Kardit tanısı konan vakaların, 25’inde kalp yetersizliği tedavisi uygulandı. Bu hastaların, 13’ünde sadece enalapril, 7’sinde enalapril+furosemid, 3’ünde enalapril+furosemid+karvedilol, 2 ‘sinde ise spironolakton tedavisi uygulanmıştır. (Tablo 16)

Tablo 16. Kalp Yetmezliği Olan ARA Tanılı Hastaların Tedavide Kullanılan İlaçlar

İlaç	Sayı
Enalapril	13
Enalapril+furosemid	7
Enalapril+furosemid+karvedilol	3
Spironolakton	2
Toplam	25

ARA tanılı 100 hastamızın deposilin profilaksisine uyum oranı %94 olarak saptanmıştır.

Çalışma verileri değerlendirildiğinde; 2020'den önce her yıl 16-20 arasında yeni ARA tanısı konulduğu görülmüştür. 2020'den sonra tanı alan olgu sayısı ise 5 olmuştur. SARS cov-2 enfeksiyonu pandemisi sonrası hastalığın potansiyel yaş grubundaki çocukların sosyal izolasyon ve maske kullanımı nedeni ile ARA tanılı hastaların sayısında önemli ölçüde azalma gerçekleşmiştir.

Hastaların toplam izlem süreleri; İzole artrit 4.9±1.7 yıl ortanca 5.5(2-7) , izole kardit 5.9±1.9 yıl ortanca 6 (2-8) artrit+kardit 5.35±1.82 yıl ortanca 5(5-8) ve Koreli olgularda ise 3.33±0.6 ortanca 3 (3-4)yıl olduğu görüldü.

ARA tanılı 100 olgunun başvuru sırasında 25'inde kalp yetersizliği mevcutken, son kontrolde kalp yetersizliği 8'inde mevcuttu ve antikonjestif tedavi devam ediyordu. Bir olguda reaktivasyon sonrası ağır kapak yetmezliği nedeni ile kapak tamir cerrahisi uygulanmıştı.

5. TARTIŞMA

Tedavi edilmemiş bir tonsillofaranjitten sonra geç bir komplikasyon olarak duyarlı bireylerde ortaya çıkan yaygın ve süpüratif olmayan inflamatuvar hastalık türü olan ARA, özellikle gelişmekte olan ülkelerde halenergenler ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalığının en önemli nedenidir. Gelişmiş ülkelerde 1950'lerden bu yana insidansı önemli ölçüde azalmış olsa da; gelişmekte olan ülkelerde önemli morbidite ve mortalite oranlarıyla hem sosyal hem de klinik olarak yıkıcı olmaya devam etmektedir(50).

Akut romatizmal karditte klinik tablo, asemptomatik olgulardan kalp yetersizliğine neden olan önemli mitral ve/veya aort yetmezliği ile seyir eden olgulara kadar değişkenlik gösterir. Tanı ve tedavi almış ya da almamış ARA olgularının izleminde devam eden kapak yetmezliği romatizmal kalp hastalığını oluşturur. Bu olguların sekonder profilaksilerinin uzun yıllar, hatta ömür boyu devamı gerekebilir. Olguların tanı ve uygun şekilde izlemi romatizmal kalp hastalığının seyri veya ilerlemesi açısından önem taşır.

Reaktivasyon olguları ve önemli kapak tutulumlu olgular kronik kalp yetersizliği nedeni ile önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastaların kronik

tedavileri, cerrahi tamir veya kapak değişimi işlemleri ülkelerin sağlık harcamaları için önemli bir yük oluşturmaktadır.

Akut romatizmal ateş hastalığının en sık başvurduğu mevsimler ülkemizde 377 olgunun sunulduğu bir bildiride ilkbahar ve kiş mevsimleri (olguların üçte ikisi) olarak bildirilmiştir(69). Gürses ve arkadaşlarının (28) lkemiz genelindeki güncel insidans çalışmasında olguların% 34,5'unun kiş, %23,7'sinin ilkbahar, %25,4'ünün yaz, %16,4'ünün ise sonbahar aylarında başvurduğu görülmüştür. İtalya'da 2019 yılına ait güncel bildiride olguların % 32,65'i kiş, %32,65'i yaz, % 24,5'i ilkbaharda ve %10,2'si ise sonbahar aylarında başvurduğu bildirilmiştir (70). Çalışmamızda ise hastaların başvuru mevsimsel dağılımları; %39'u ilkbahar, %24' yaz, %23' kiş ve%14' sonbahar mevsimi şeklinde olmuştu. En az başvuru GAS enfeksiyonlarının yoğunlaşmaya başladığı son bahar mevsiminde görüldü.

Akut romatizmal ateş hastalarının değerlendirildiği serilerde olguların yarısından fazlasının erkek çocuklar olduğu ülkemizde bildirilmiştir (28,71). Çalışmamızda 100 hastamızın 59'u erkek, 41'i kız idi.

Akut romatizmal ateş olgularının tanı yaşı genellikle 5-15 yaş arasında olup, ortalama tanı yaşı Fabi ve arkadaşlarının (70) bildirisinde 8.81 ± 3.04 yaş, Gürses ve arkadaşlarının(28) ulusal bildirisinde 11 ± 2.7 yaş olarak yayınlanmıştır. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 11.4 ± 2.8 yaş olup, bu bildirilere benzer idi. Hastaların %2'si 5 yaş altında, %89'u 5-15 yaş, %9'u ise 15 yaşından sonra tanı almıştı.

Akut romatizmal ateş hastalarının en sık major tanı kriteri artrit ve kardit olarak bilinmektedir. Sato ve arkadaşlarının (72) 2010-2015 yılları arasında 528 ARA olgusunu içeren bildirilerinde artrit %82, kardit %61.4, kore %6.8, eritem marginatum %15.9 ve subkutan nodüller %2.3 oranında bildirilmiştir. Fabi ve arkadaşlarının (70) 98 hastalık serisinde artrit %66, kardit % 57.1, kore %20, eritema marginatum % 10.6 oranında izlenmiştir.

Çalışmamızda en sık görülen major kriter 88 olgu ile artrit olmuş, 86 olgu ile kardit ikinci sırada yer almıştı. Bu olguların 74'ünde artrit ve kardit birlikteliği

mevcut idi. Kore 3 olguda kardit ile birlikte görülmüş idi. İzole kore ve cilt kriterleri bulunan olgu saptanmamıştı.

2015 yılında AKB'nin revize ettiği kriterler doğrultusunda; ülkemizde gezici geçici poliartrit yanında monoartrit ve poliartralji de major kriter olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Güngör ve arkadaşlarının (73) 2014 yılına ait 204 olguyu değerlendiren çalışmasında artritli hastaların %23'ünde monoartrit, %77'sinde poliartrit saptanmıştır. 2022 yılında İsrail'den 307 ARA olgusunun bildirisinde monoartrit oranı artrit olgularının % 10'u olarak bulunmuştur (74). Gürses ve arkadaşlarının (28) ulusal bildirisinde; poliartrit %52.8, monoartrit %10.3, poliartralji %18.6 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda; eklem bulguları (toplam 88 hasta) en fazla %48.9 oranı ile poliartrit olarak bulundu. Monoartrit %32.9 oranında ikinci sıklıkla görülürken poliartralji %18.2 oranında görüldü. Monoartrit olgularımızın yüksek oranda saptanmasının; kliniğimizde artrit hastalarında ARA düşünülme ve dışlanma farkındalığının yüksek olması, ARA'ya ait artrit kliniğinin ilerleyerek diğer eklemler tutulmadan olguların tanı almasının rolü olabilir. Monoartrit olgularının oranı ilerleyen yıllarda ARA artritinde daha yüksek olarak saptanabilir diye düşünmekteyiz.

2015 ARA kriterleri revizyonu öncesi minör kriterlerden olan poliartraljinin major kriter olarak kabul edilmesi ile daha önce ARA tanı kriterlerin doldurmayan olguların da tanı alabildiği bildirilmiştir. Fabi ve arkadaşları(70)'nın çalışmasında bu tanı artış oranı %10 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 2015 yılı öncesi poliartraljinin minör kriter olarak kabul edildiği 8 hastada eşlik eden kardit de mevcuttu ve ilave akut faz reaktanı yüksekliği ile tanı kriterlerini doldurmuş oldukları geriye dönük olarak görüldü.

Artritin görüldüğü eklemlere bakıldığında; en sık turulan eklemler diz ve ayak bileği olarak bildirilmektedir(72,74). Artritlerin % 58.3'ünün gezici artrit olarak izlendiği Sato ve arkadaşlarının (72) bildirisinde en sık etkilenen eklem %66.7 oranı ile diz eklemi iken, bunu %33,3 oranı ile ayak bileği,% 33.3 oranı ile kalça,%22,2 oranı ile el bileği,%19,4'e oranı ile dirsek eklemleri izlemiştir. Tal

ve arkadaşlarının(74) bildirisinde etkilenmiş eklemler; diz %63, ayak bileği %57, kalça eklemi %21, el bileği %15, dirsek %12 şeklinde olmuştur. Çalışmamızda en sık etkilenen eklemi % 59.1 oranı ile ayak bileği olarak saptadık. Diz eklemi %40.9 oranı ile ikinci sırada iken,, kalça eklemi tutulumunu %10.2 oranında gördük. Ayrıca çalışmamızda kalça eklemi tutulumu tüm artritli kızların %17.1'inde iken, erkeklerin %3.4'ünde izlenmiş olup, bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi.

Kardit olgularında sessiz karditin oranı farklı olgu serilerinde % 22.8, 26.8, % 29.1 oranlarında bildirilmiştir (75,70,28). Çalışmamızda 86 kardit olgumuzun % 58.1'i kalp yetersizliği kliniği bulunmayan ekokardiyografi ile tanı alan sessiz kardit olguları idi. % 41.9'u ise klinik kardit idi. Sessiz kardit olgularımız literatüre oranla yüksek bulunmuştur.

Farklı bildirilerde ARA'lı çocuklarda minör kriterlerden olan ateş yüksekliği saptananların oranı %48'den 86'a kadar değişen oranlarda bildirilmiştir (76,70,72). Gürses ve arkadaşlarının (28) çalışmasında 38 °C'nin üzerinde ateş tüm olguların %33'ünde saptanmıştır. Çalışmamızda 38 °C'nin üzerinde ateş 20 (%20) olguda görülmüştür.

Birinci derece AV blok; 137 ARA hastasının değerlendirildiği Borazan ve arkadaşlarının (71) tez çalışmasında %12.4 olguda saptanmıştır. Farklı bildirilerde %7.3-%13.2 oranlarında bildirilmiştir (70,28). Çalışmamızda 20 (%20) olguda PR mesafesi 0,16 sn'nin üzerinde idi.

Monoartralji ARA'lı çocuklarda sık olmayarak bildirilmektedir. Gürses ve arkadaşlarının(28) ulusal bildirisinde olguların %1.6'sında monoartralji minör kriter olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda minör kriter olarak monoartralji saptanan olgu saptanmamıştır.

Eritrosit sedimentasyon yüksekliği ve C-reaktif protein yüksekliği akut olgularda sıklıkla izlenir. ARA tanısının subakut dönemde konulması durumunda ve Koreli olgularda ise bu belirteçler genellikle normal sınırlarda izlenir.

Tal ve arkadaşlarının(74) 307 olguyu içeren bildirisinde CRP ortalama 8.6 ± 7.7 (tüm olguların %87'sinde yüksek), ESH 79.7 ± 28 (tüm olguların %91'inde

yüksek) olarak saptanmıştır. Ülkemiz olgularını içeren insidans çalışmasında ise CRP ortalama 13.1 ± 10 (tüm olguların %77'sinde yüksek), ESH 70 ± 25 (tüm olguların %80'inde yüksek) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda CRP düzeyi ortalama 84.2 ± 66.1 , ESH ortalama 55.8 ± 22.6 olarak bulundu. CRP olguların 96'ında 5 mg/dl'nin üzerinde idi. ESH olguların 94'ünde 20mm/saat'in üzerinde, 88'inde 30 mm/saat'in üzerinde idi. CRP ve ESH düzeyi normal sınırlarda olan hastalarımızın tanıları subakut dönemde konulmuştu veya kore tanısı almışlardı. ESH seviyesi ile artrit kliniği ve karditin seviyesi arasında ilişki bulamadık.

Geçirilmiş GAS enfeksiyonunu destekleyen bulgu olarak ASO titresi Gürses ve arkadaşlarının çalışmasında 927 ± 618 IU/ml olarak bulunmuştur. Tal ve arkadaşlarının(74) bildirisinde olguların %78'inde ASO titresi yüksek bulunmuş, %47'sinde boğaz kültüründe GAS üremesi saptanmıştır. Çalışmamızda ASO titresini olguların %86'sında 300 IU/ml'nin üzerinde, % 91'inde ise 200 IU/ml'nin üzerinde bulduk. Boğaz kültürü hiçbir hastamızda alınmamıştı ve akut dönemde tanı alan tüm hastalarda ASO titresi ile geçirilmiş GAS enfeksiyonu gösterilmişti.

Çalışmamızda izole kardit 9 olguda görülürken, 3 olguda kore ve kardit, 74 olguda kardit ve artrit birlikteliği izlenmişti. Bir çok bildiride karditli olguların önemli kısmının hafif kardit kliniğinde olduğu, ikinci sırada orta karditli olguların yer aldığı, ağır karditli olguların oranının nispeten daha düşük olduğu bildirilmektedir (70,71,77,78). Tanyeri ve arkadaşlarının (77) 2006 yılında yayınlanmış bilidisinde 11 yıl içinde izlenen toplam 216 ARA kardit olgusunun %68.6'sının hafif, %15.7'sinin orta ve %15.7'sinin ağır kardit tablosunda olduğu bildirilmiştir. Borazan ve arkadaşlarının (71) tez çalışmasında 101 karditli olguların 62'sinde hafif, 35'inde orta, 4'ünde ise ağır kardit kliniği bildirilmiştir. Çalışmamızda karditli olguların 57 (%66.3)'si hafif, 19 (%22.1)'u orta, 10 (%11.6)'u ağır kardit idi.

Fabi ve arkadaşlarının (70) 98 olguyu içeren bildirisinde kardit % 57.1 olguda izlenmiş, bu olguların % 87.5'unda mitral, % 64. 3'ünde aort kapak yetmezliği

görülmüştür. Bu olgularda hafif kapak tutulumu oranı mitral kapakta % 36.7, aort kapağında ise % 63.9 olarak saptanmış, kalp tutulumu olguların %51,8'inde mitral ve aort yetmezliği birlikteliği şeklinde olmuştur.

Çağatay ve arkadaşlarının (78) 45 olguyu içeren çalışmasında olguların % 20'sinde mitral yetmezlik, % 24.4'ünde mitral ve aort kapak yetmezliği birlikteliği saptanmıştır. İzole aort kapak tutulumu görülmemiştir. Tanyeri ve arkadaşları(77)' nin çalışmasında mitral kapak yetmezliği %60.7 olguda görülmüş, olguların %41'inde izole mitral kapak tutulumu bildirilmiş, izole aort yetmezliği ise %7. oranında görülmüştür. Çalışmamızda kardit olgularının önemli bir kısmı (%55.8) mitral ve aort kapak yetmezliği birliktelikli iken, %5.8'i izole aort yetmezlikli idi. Aort yetmezliği ile kardit tanısı alan olgularımızda konjenital aort kapak patolojileri dışlanmış ve tanı kriterlerini tümüyle dolduran hastalara tanı konulmuştur.

Ağır aort kapak etkilenmesi nedeni ile yetişkin dönemde kapak replasmanı tedavisi uygulanmış geçirilmiş ARA'lı 39 hastanın immunohistokimyasal ve genetik incelemesinde kadınlarda daha ağır aort kapak tutulumuna eğilim olduğu belirtilmiştir (79). Çalışmamızda çocuk hastalarımızda cinsiyete göre etkilenen kapaklar ve karditin seviyesi açısından istatistiksel fark saptamadık. Aydemir ve arkadaşları (80)'nin 198 olguyu içeren bildirisinde de cinsiyet ile kardit seviyesi arasında ilişki izlenmediği bildirilmiştir.

Bu hastaların tedavisinde antiinflamatuvar tedavi planlanması; izole artrit ve hafif kardit olgularının aspirin ve diğer NSAID ile tedavisi, orta kardit olgularında aspirine klinik yanıt veya kalp yetersizliği durumuna göre steroid tedavisi verilmesi, ağır kardit olgularında doğrudan steroid tedavisi başlanması şeklinde önerilmekte olup, merkezler arasında bazı yaklaşım farklılıkları söz konusu olabilmektedir. Borazan ve arkadaşları (71)'nin kliniğinde hafif karditli olguların çoğuna (%87.1) aspirin, kalanlarına NSAID ve steroid verildiği, orta karditli hastaların %54'üne aspirin veya NSAID, geriye kalanlara steroid tedavisi, tüm ağır karditlilere de steroid tedavisi uygulandığı belirtilmiştir.

Kliniğimizde; artrit ve hafif karditli 71 olgunun tedavisine aspirin ile başlanmış, bu hastaların 22'si Aspirin'in yan etkileri nedeni ile tedavi naproksen ile tamamlanmıştır. Orta ve ağır karditli 29 olgu ise metil prednisolon ile tedavi edilmişti. Bu tedavilerle istenen klinik cevap ve akut faz göstergeşerinde gerileme izlenmiştir.

Aktif kardit bulgularının antiinflamatuvar tedavi ile erken dönemde gerilediği ve izlemde bu olguların bir çoğunun kapak tutulumlarının düzeldiği literatürde ifade edilmektedir. Aydemir ve arkadaşları (80)'nin tez çalışmasında izlem süresinin sonunda; kapak tutulumlarında düzelme; aktif tanılı olgularda %23, eski tanılı ARA'lı olgularda %34.8, sessiz karditlerde %60 olarak bildirilmiştir.

İzlediğimiz 100 hastada son kontrol sırasında mitral kapak yetmezliğinde düzelme oranı; hafif, orta ve ağır tutulumlarda sırası ile; %34, %85 ve %75 şeklinde olmuştur.

Hastalarımızın ortalama izlem süreleri 5 yıl idi. Tüm mitral yetmezlikli olguların % 22'sinde son kontrolde mitral kapak patolojisi izlenmemiştir.

Aort kapak yetmezliğinde düzelme oranı; hafif, orta tutulumlarda sırası ile; %34, %78 şeklinde olmuştur. Aort yetmezlikli 56 olgunun 18'inde (% 32) son kontrolde aort kapak patolojisi izlenmemiştir.

Hastaların yatış süreleri karditin ağırlığı ile uzamaktadır. Çalışmamızda da benzer şekilde orta ve ağır karditli olguların hastane yatış süreleri en uzun olarak saptanmıştır.

Romatizmal kalp hastalarında reaktivasyon kalp tutulumunu ağırlaştırarak klinik izlemde belirleyici olabilir. Reaktivasyon oranı farklı olgu serilerinde %60'lara kadar yüksek oranda bildirilebilmektedir (70). Ülkemizde Ayana ve arkadaşları (81)'nin 123 olguluk tez çalışmasında reaktivasyon oranı %20.4 olarak bildirilmiştir.

Reaktivasyonlu 7 olgumuzun da tanı sırasında orta veya ağır karditli olgular olduğu görülmüş, bu olgularda reaktivasyon ile kardit düzeyinde ağırlaşma, antikonjestif tedavi ve uzun hastane yatışı ihtiyacı gerekmiştir. Bu olguların 4'ü eğitim verilmesine rağmen izlemde deposilin uygulamasını aksatan olgular oldu.

2'si göçmen konumunda olup, ülkemiz dışında bulunduğu sürede deposilin profilaksisini aksatan olgular idi. 1'i ise Sars Cov-2 pandemi döneminin ilk aylarında enfeksiyon bulaş kaygısı ile deposilin enjeksiyonu için hastaneye gelmediğini ifade eden olgu idi. Ki bu olguya ağır kalp yetersizliği antiinflamatuvar tedavi ile düzeltilemediği için ameliyat gerekmiştir.

Sosyoekonomik düzey ve hastaların eğitilmesi ile sekonder profilaksiye uyumun artırılması ile reaktivasyonun önüne geçilmesi önemlidir.

Çalışmamızın kapsadığı yedi yıllık süre içinde yeni tanı alan ARA'lı olguların sayısı her yıl 15-20 arasında izlenirken, 2020'de toplam 5 olguya ARA tanısı konuldu. Bu olguların 1'i Sars Cov-2 enfeksiyonu bulaş kaygısı ile deposilin enjeksiyonunu aksatan reaktivasyonla başvuran olgumuz idi. 2021 yılı boyunca ARA tanısı alan yeni olgumuz ve reaktivasyonlu olgu yoktu. Çalışmaya aldığımız son iki yıl içinde tüm dünyada ve ülkemizde uygulanan sosyal izolasyon ve maske kullanımı uygulamaları ile GAS enfeksiyonu oranları yanında ARA sıklığının da azaldığını görmekteyiz. Damlacık enfeksiyonu ile bulaşan bir enfeksiyon olan GAS farenjitindeki; muhtemelen ülke genelinde yaşanan bu azalma ile, ülkemizin 2020'den bu yana ARA açısından düşük riskli toplumlara dahil olduğunu söyleyebiliriz. Ancak pandemi düzeyindeki azalma ile GAS farenjiti ve ARA görülme sıklığında 2022 ve ilerleyen yıllarda yeniden bir artış yaşanması da mümkündür. Bu konuda farklı merkezlerin bildirilerine ve ilerleyen yıllarda elde edeceğimiz yeni verilere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; kliniğimizde 2014-2021 yılları arasında ARA tanısı alan 100 hastanın verilerinin retrospektif değerlendirilmesinde; tanı kriterleri doldurularak tanı almış hastalarda antiinflamatuvar tedaviye iyi yanıt alındığı, sekonder profilaksiye uyum sağlamış olgularda kapak tutulumlarındaki düzelme oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Revize edilmiş kriterlerde kabul edildiği şekli ile özellikle sıkça görülen monoartrit ve poliartraljinin major kriter olmasının hastaların doğru yönetilmesine katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Sekonder profilaksinin önemi konusunda hasta ve ailesinin eğitime devam edilmesi ile reaktivasyonları önleyebiliriz. Ayrıca pandemi sürecinde görüldüğü

gibi sosyal izolasyon ve hijyen önlemleri ile ARA sıklığının ülkemizde azalması mümkün olacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Hastaların 59'u (%59)'u erkek 41'i (%41)'i kız idi.
2. Ortalama yaş 11.4 ± 2.8 yıl idi.
3. Hastaların başvuru mevsimine göre en sık ilkbahar aylarında(%39) başvururken, en az sonbahar aylarında (%14) başvurmuştur.
4. Hastalar ilk başvurusuna göre yıl bazında değerlendirme yapıldığında 2014-2019 yıllarında her yıl 15-18 yeni ARA tanısı var iken, 2021'de yeni tanı alan hiç hasta olmamıştı.
5. Hastaların %89'u 5-15 yaş arasında tanı alırken, %2'si 5 yaş altında idi.
6. Geçirilmiş ARA öyküsü hastaların sadece %4'ünün ailesinde mevcut iken, %96'sının ailesinde yoktu.
7. Koreli 3 olgu kardit ile birlikte idi. Kore'li olguların kliniği ve öz geçmişinde artrit öyküsü yoktu.

8. Hastaların 88'inde artrit, 86'ında kardit mevcuttu.

9. Karditli olgularımızın literatüre oranla daha yüksek şekilde %58.1'i ekokardiyografi ile tanı alan sessiz kardit olguları oldu.

10. Artritli olgularda en sık tutulan eklem ayak bileği idi. Kızlarda kalça eklemi tutulumu anlamlı şekilde yüksek izlendi.

11. Hastalar sedimentasyon düzeylerine göre 30-59 mm/saat ve ≥ 60 mm/saat olanlar olarak iki gruba ayrıldığında; PR mesafesi yüksek ESH'li grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu.

12. Hastaların 35'inde poliartrit+kardit, 23'ünde monoartrit+kardit, 16'sinde poliartralji+kardit, 6'sında izole monoartrit, 8'sinde izole poliartrit, 3'ünde kore+kardit mevcutken 9 hastada izole kardit mevcuttu. 2015 yılında yenilenen kriterlerde major kriter kabul edilen monoartrit olgularımızın sayısı dikkat çekici oldu. Monoartraljili olgu izlenmedi.

13. Reaktivasyon 7 hastada tespit edildi. Sekonder profilaksinin önemini kavrayamamış olgular ve göçmen olmaları nedeni ile ülkemiz dışına çıkan olgularda reaktivasyon izlendiği görüldü.

14. Hastanede en uzun yatan olgular orta ve ağır karditli olgular oldu.

15. İzlem süresi ortalama 5 yıl olan çalışmamızda mitral yetmezliğinde tam düzelme oranı izlem sonunda %22, aort yetmezliğinde tam düzelme oranı %32 olarak bulundu.

7. KAYNAKÇA

1. EROĞLU, Ayşe Güler. Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones ölçütleri. Turkish Archives of Pediatrics, 2016, 51.1.
2. GÜVENÇ, Osman. Akut Romatizmal Ateş Hastalığında Görülen Ritim ve İleti Bozuklukları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2021, 30.3: 127-136.
3. NARİN, Nazmi, PAMUKÇU, Özge. Akut romatizmal ateşte tanı ve ayırıcı tanı. Baysal MK, editör. Çocukluk Çağında Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.34-7.
4. YURDAKÖK, Murat, 2017. Yurdakök PEDIATRİ. 1. Ankara: GÜNEŞ TIP KİTAPEVLERİ. ISBN 9789752776647. Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları Kemal Baysal; 2017: sayfa :3168
5. CARAPETIS, Jonathan R. MCDONALD, Malcolm; WILSON, Nigel J. Acute rheumatic fever. The Lancet, 2005, 366.9480: 155-168.

6. SYDENHAM, Thomas. Medical observations concerning the history and cure of acute disease. In R. Latham (ed.), *The Works of Thomas Sydenham*, London, Sydenham Soc, 1848, v. 1 p. 254.
7. WILKINSON, K. Douglas. Acute Rheumatism And Its Results. *British Medical Journal*, 1935, 2.3889: 99.
8. MORGAGNI, Jo. Baptistae. *De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis, libri quinque*, 1761. Tr. by B. Alexander, London, Millar, 1769, v. 1, pp. 236, 690.
9. CULEN, William. Notes on the C Unical Lectures of Wm. CuUen in the year 1772 at Edinburgh University, apparently by David Stuart, Manuscript in the library of the College of Physicians, Philadelphia, 1823, pp. 457-619.
10. MAJOR, Ralph Hermon. *Classic Descriptions of Disease: With Biographical Sketches of the Authors*. CC Thomas, 1948.
11. AMERICAN HEART ASSOCIATION, et al. Jones criteria (modified) for guidance in diagnosis of rheumatic fever, report of Committee on Standards and Criteria for Programs of Care of the Council on Rheumatic Fever. *Mod.Conc.Cardiov.Dis*, 1955, 24: 291.
12. ASCHOFF, Ludwigo, et al. Zur myocarditisfrage. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1904, 8: 46-53.
13. COBURN, Alvin Frederick. *The factor of infection in the rheumatic state*. Williams & Wilkins, 1931.

14. MANSON, Gordon. A history of rheumatic fever. Henry Ford Hospital Medical Journal, 1959, 7.3: 145-155.
15. KENNEY, Patrick, MCMULLIN, Sarah, ABDUL-AZIZ, Rabbeh. Pulmonary Involvement in Acute Rheumatic Fever: A Case Report and Literature Review. Cureus, 2020, 12.3.
16. VEASY, L. George. Rheumatic fever—T. Duckett Jones and the rest of the story. Cardiology in the Young, 1995, 5.4: 293-301.
17. ARI, Mehmet Emre, ERTUĞRUL, İlker, YOLDAŞ, Tamer, KARADEMİR, Selmin, ÖRÜN, Utku Arman. Akut Romatizmal Ateş, 2015 Yılı Revize Jones Kriterleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2017, 11.1: 82-84.
18. WATKINS, David A., et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. New England Journal of Medicine, 2017, 377.8: 713-722.
19. TIBAZARWA, Kemilembe B., VOLMINK, Jimmy A., MAYOSI, Bongani M. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart, 2008, 94.12: 1534-1540.
20. OLIVER, Jane, et al. Comparison of approaches to rheumatic fever surveillance across Organisation for Economic Co-operation and Development countries. Journal of Paediatrics and Child Health, 2015, 51.11: 1071-1077.
21. HOFFMANN, Steen; HENRICHSEN, Jorgen; SCHMIDT, Kirsten. Incidence and Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in Denmark, 1980 and 1983:

A Retrospective Analysis of the Fulfillment of the Revised Jones Criteria in Hospitalized Patients. *Acta Medica Scandinavica*, 1988, 224.6: 587-594.

22. PASTORE, Serena, DE CUNTO, Angela, A., BENETTONI, Alessandra; BERTON, Emanuela, TADDIO, Andrea, LEPORE, Loredana. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology*, 2011, 50.2: 396-400.

23. OLGUNTÜRK, R., et al. Rheumatic heart disease prevalence among schoolchildren in Ankara, Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 1999, 41.2: 201-206.

24. VINKER, Shlomo, et al. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *IMAJ-Israel Medical Association Journal*, 2010, 12.2: 78.

25. THAKUR, Jarnail S., et al. Epidemiological survey of rheumatic heart disease among school children in the Shimla Hills of northern India: prevalence and risk factors. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1996, 50.1: 62-

26. CHANG, Christopher. Cutting edge issues in rheumatic fever. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2012, 42.2: 213-237.

27. FRANCIS, Joshua R., et al. A cluster of acute rheumatic fever cases among Aboriginal Australians in a remote community with high baseline incidence. *Australian and New Zealand journal of public health*, 2019, 43.3: 288-293.

28. GÜRSES, Dolunay, KOÇAK, Gülenday, TUTAR, Ercan, ÖZBARLAS, Nazan, Turkish ARF study group. Incidence and clinical characteristics of acute

rheumatic fever in Turkey: Results of a nationwide multicentre study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2021, 57.12: 1949-1954.

29. OWLIA, Mohammadbagher, MIRZAEI, Masoud. Acute rheumatic fever: Over-estimation or mis-conception?. *International journal of cardiology*, 2013, 168.5: 5107-5108.

30. CUNNINGHAM, Madeleine W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews*, 2000, 13.3: 470-511.

31. FERRETTI, Joseph J., et al. Complete genome sequence of an M1 strain of *Streptococcus pyogenes*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98.8: 4658-4663.

32. KÖKSAL, Ali Osman, SOYLU, Asiye Gültekin, ÖZDEMİR, Osman. Akut romatizmal ateş. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2016, 10.4: 283-296.

33. MARTIN, Judith Marie, BARBADORA, Karen A. Continued high caseload of rheumatic fever in western Pennsylvania: possible rheumatogenic emm types of *Streptococcus pyogenes*. *The Journal of pediatrics*, 2006, 149.1: 58-63.

34. Levinson W, Jawetz E. Gram positive cocci in *Medical Microbiology and Immunology*. A Lange medical book. Simon& Schuster co. 5th ed. Stanford Connecticut, 1998:78-86

35. BAYKAL, Y., SAĞLAM, K., TURAN, M. Akut Eklem Romatizmasının Patogeneğinde Yeni Görüşler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1998, 18.4: 231-235.

36. MCMILLAN, D. J., Rafeek, R. A., Norton, R. E., Good, M. F., Sriprakash, K. S., & Ketheesan, N. (2021). In search of the Holy Grail: a specific diagnostic test for rheumatic fever. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2021, 462:1-6
37. OLCAY, Neyzi, ERTUĞRUL Türkan, 2002. *Pediatrici*. 3. İstanbul: NOBEL TIP KİTAPEVİ. ISBN 9754201218. Sayfa: 974
38. SHADDY, Robert E., PENNY, Daniel J., FELTES, Timothy F., CETTA, Frank, MİTAL Seema, 2021. *Moss & Adams' Heart Disease in infants, Children, and Adolescents*. 10. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 9781975116637. Pages: 1303-1334
39. KLİEGMAN, Robert M., STANTON, Bonita F., ST GEME III, Joseph W., SCHOR, Nina F., 2016. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20. Philadelphia: Elsevier, Inc.. ISBN 9781455775668. Pages: 1333-1337
40. PAUL, Vinod K., BAGGA, Arvind, 2014. *Ghai Essential Pediatrics*. 8. New Delhi: CBS PUBLICATION. ISBN 9788123923345. Page: 434
41. JONES, T. Duckett. The diagnosis of rheumatic fever. *Journal of the American Medical association*, 1944, 126.8: 481-484.
42. GERBER, Michael A., et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2009, 119.11: 1541-1551.

43. HAY, William W., LEVIN, Myron J., SONDHEIMER, Judith M., DETERDING, Robin R., 2013. PEDİATRİ TANİ VE TEDAVİ. 20. İstanbul: GÜNEŞ TIP KİTAPEVLERİ. ISBN 9752774326 Sayfa: 572
44. HARRİSON, Tinsley Randolph, BRAUNWALD, Eugene, 2004. HARRİSON İÇ HASTALIKLARI PRENSİPLERİ. 15. İstanbul: NOBEL TIP KİTABEVLERİ. ISBN 9754203881. Sayfa: 1341.
45. NEYZİ, Olcay, ERTUĞRUL, Türkan, DARENDELİLER, Feyza, 2021. Pediatri. 5. İstanbul: NOBEL TIP KİTABEVLERİ. ISBN 9786053355472. Sayfalar: 1502-1520
46. KAMBLOCK, Joél, et al. Acute severe mitral regurgitation during first attacks of rheumatic fever: clinical spectrum, mechanisms and prognostic factors. The Journal of Heart Valve Disease, 2005, 14.4: 440-446.
47. MILLIKEN, A. The short term morbidity of acute rheumatic fever in children and youth under the age of 20 years at first diagnosis in Auckland, 1998–1999. The University of Auckland, 2003.
45. NEYZİ, Olcay, ERTUĞRUL, Türkan, DARENDELİLER, Feyza, 2021. Pediatri. 5. İstanbul: NOBEL TIP KİTABEVLERİ. ISBN 9786053355472. Sayfalar: 1502-1520
48. PARTHASARATHY A, 2009. IAP Textbook of Pediatrics. 4. New Delhi: BROTHERS MEDİCAL PUBLİSHERS. ISBN 9788184485806. Page: 528

49. Park, Myung K., SALAMAT, Mehrdad, 2022. PARK'S THE PEDIATRIC CARDIOLOGY HANDBOOK. 8. St. Louis: Elsevier, Inc.. ISBN 9780323718660. Page:239
50. ANDERSON, Robert H; BAKER, Edward J; PENNY, Danie; REDINGTON, Andrew N; RIGBY, Michael L; Wernovsky, Gil; 2010. Paediatric Cardiology. 3. Philadelphia: CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER. ISBN 9780702030642. Pages: 1103-1140
51. KOMŞUOĞLU, Baki, URAL, Ertan, URAL, Dilek, 2004. Klinik Kardiyoloji. 1. Kocaeli: NOBEL TIP KİTABEVLERİ. ISBN 9754203539. Sayfa: 590
52. CRUZ, Eduardo M. DA; IVY, Dunbar; JAGGERS, James, 2014. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care. 1. London: SPRINGER. ISBN 9781447146186. Pages: 2333-2355
53. GEWITZ, Michael H., et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2015, 131.20: 1806-1818.
54. EL-SAİD, G. M., et al. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2nd ed. Baltimore: William&Wilkins, 1998, 1691-724.
55. Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit. Romatizmal kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı. İstanbul: Eksen Basın Yayın, 1999:558-95

56. ZAIDI, Anita KM, GOLDMAN, Donald A. Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company, 2007, 18: 1140-1145.
57. ENAR, Rasim, 2012. TEMEL KARDİYOLOJİ. 1. İstanbul: NOBEL TIP KİTABEVLERİ. ISBN: 9789754208825. Sayfa:251
58. RIMOIN, Anne W., et al. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. International Journal of Infectious Diseases, 2010, 14.12: e1048-e1053.
59. OZTURK, C. Elif, yavuz, Taner, KAYA, Demet YUCEL, Muhterem. The rate of asymptomatic throat carriage of group A Streptococcus in school children and associated ASO titers in Duzce, Turkey. Jpn J Infect Dis, 2004, 57.6: 271-2.
60. KIM, Sunjoo; LEE, Nam Yong. Asymptomatic infection by Streptococcus pyogenes in schoolchildren and diagnostic usefulness of antideoxyribonuclease B. Journal of Korean medical science, 2005, 20.6: 938-940.
61. SALEH, Madha Mohammed Sheet. Carriage state of Gaßhs among Yemeni School children and the upper limit of Normal for ASO in different population groups. Iraqi J Sci, 2010, 51.1: 63-70.
62. VAN BEMMEL, J. M., et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2009, 60.4: 987-993.

63. AVILES, R. J., Ramakrishna, G., Mohr, D. N., & Michet Jr, C. J. (2000, February). Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2000. p. 144-147.
64. KEANE, John F.; LOCK, James E.; FYLER, Donald C.; 2006. Nadas' Pediatric Cardiology. 2. Philadelphia, ELSEVIER INC.. ISBN10 1416023909. Pages: 394-395
65. LONG, Sarah S., PICKERING, Larry K.; PROBER, Charles G., 2012. PRINCIPLES AND PRACTICE OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 4. China, ELSEVIER INC.. ISBN 9781437727029. Pages: 704-715
66. CARAPETIS, Jonathan R., MCDONALD, Malcolm, WILSON, Nigel J. Acute rheumatic fever. The Lancet, 2005, 366.9480: 161-164.
67. CHERRY, James D., HARRISON, Gail J., KAPLAN, Sheldon L., STEINBACH, William J., HOTEZ, Peter J. 2014. Feigin ve Cherry's Textbook Of Pediatrics Infectious Diseases. 7. Philadelphia. ELSEVIER SAUNDERS. ISBN: 9781455711772. Pages: 415-420
68. BENDER, Jeffrey R., RUSSEL, Kerry S., ROSENFELD, Lynda E., CHAUDRY, Sabeen. 2011. OXFORD AMERICAN HANDBOOK OF CARDIOLOGY. 1. New York. OXFORD UNIVERSITY PRESS, INC.. ISBN 9780195389692. Page: 176
69. ERDEM, Sevcan, et al. Acute rheumatic fever in south-east of Turkey: clinical features and epidemiological evaluation of the patients over the last 25 years. Cardiology in the Young, 2020, 30.8: 1086-1094.

70. FABI, Marianna, et al. Carditis in acute rheumatic fever in a high-income and moderate-risk country. *The Journal of Pediatrics*, 2019, 215: 187-191.
71. BORAZAN, Furkan. Akut Romatizmal Ateş Tanısı Alan Hastaların 5 Yıllık Klinik ve Epidemiyolojik Retrospektif Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2017: 26
72. SATO, Satoshi, UEJİMA, Yoji, SUGANUMA, Eisuke, TAKANO, Tadamasu, KAWANO, Yutaka. A retrospective study: Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis in Japan. *Allergology International*, 2017, 66.4: 617-620.
73. GÜNGÖR, Şükrü, DOKSÖZ, Önder, FETTAH, Ali, NACAR OĞLU, Hikmet Tekin, UTKU ARMAN, Örün, KARADEMİR, Selmin. Akut romatizmal ateş tanısı ile izlenen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkez deneyimi. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, 2014, 4.2.
74. TAL, Rotem, et al. Rheumatic fever in a developed country—is it still relevant? A retrospective, 25 years follow-up. *Pediatric Rheumatology*, 2022, 20.1: 1-8.
75. MARINO, Achille, et al. Acute rheumatic fever: where do we stand? an epidemiological study in northern Italy. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 621668.
76. DE LOIZAGA, Sarah R., et al. Rheumatic heart disease in the United States: forgotten but not gone: results of a 10 year multicenter review. *Journal of the American Heart Association*, 2021, 10.16: e020992.

77. TANYER, Bilge, BAYSAL, Kemal, GÜNAL, Nazlıhan, HACIÖMEROGLU, Pelin. 1990–2001 Yılları Arasında Tanı Alan Akut Romatizmal Ateşli Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2009, 23.2: 39-45.
78. ÇAĞATAY, Deniz, YILDIZ, Feyza, TEMEL, Özlem, ARSLAN, Özlem, İNALHAN, Meral. Akut romatizmal ateş: klinik bir değerlendirme. *Çocuk Dergisi*, 2010, 10.4: 183-189.
79. XIAO, Feng, et al. Sex-dependent aortic valve pathology in patients with rheumatic heart disease. *PLoS One*, 2017, 12.6: e0180230.
80. AYDEMİR, Nurel İ. 2001-2011 Yılları Arasında Tanı Alan Romatizmal Karditli Hastaların Klinik Özellikleri ve Kardit Prognozuna Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi, , On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2012:47
81. AYANA, Mustafa. Ocak 2000-Ocak 2013 Tarihleri Arasında Başvuran Akut Romatizmal Ateş’li Hastaların Klinik Ve Epidemiyolojik Yönden Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi , Uzmanlık Tezi, 2013:55-60