

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANILI HASTALARIN KLİNİK  
SEYİRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erol GÜLFİDAN

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Haşim OLGUN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM - 2014

**İÇİNDEKİLER**

<b>ONAY</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>10</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>12</b>
2.1. Akut Romatizmal Ateş.....	12
2.1.1. Tanım .....	12
2.1.2. Tarihçe .....	12
2.1.3. Epidemiyoloji.....	14
2.1.4. Etyolojik Ajan.....	16
2.1.5. Patogenez .....	19
2.1.6. Patoloji .....	21
2.1.7. Tutulan Bölgelere Göre Patolojiler.....	23
2.2. Klinik Bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri.....	24
2.2.1. Major Kriterleri.....	25
2.2.1.a. Artrit.....	25
2.2.1.b. Kardit .....	26
2.2.1.c. Kore (Sydenham Koresi) .....	28
2.2.1.d. Eritema Marginatum .....	28
2.2.1.e. Subkutan Nodüller .....	29
2.2.2. Minör Kriterler.....	29
2.2.2.a. Ateş .....	29
2.2.2.b. Artralji.....	30
2.2.2.c. Elektrokardiyografide PR Aralığının Uzaması .....	30
2.2.2.d. Artmış Akut Faz Reaktanları .....	30
2.2.3. Jones Kriterleri Dışındaki Klinik ve Laboratuar Bulgular: .....	31
2.2.4. Destekleyici Bulgular .....	31

2.3. Tanı .....	32
2.4. Post streptokoksik Reaktif Artrit .....	34
2.5. Klinik Seyir.....	35
2.5.1. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı .....	36
2.5.1.a. Mitral Yetersizlik .....	36
2.5.1.b. Aort Yetersizliği .....	37
2.6. Komplikasyonlar.....	38
2.7. Tedavi .....	39
2.7.1. Akut Romatizmal Ateş Tedavi Yönetimi .....	39
2.7.1.a. Primordial Profilaksi (GABHS'a Maruziyetin Azaltılması).....	40
2.7.1.b. Primer Profilaksi (Farenjit Tedavisi) .....	40
2.7.1.c. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Taşıyıcılarını Ne Zaman Tedavi Edelim... 42	
2.7.1.d. Sekonder profilaksi .....	42
2.7.2. Akut Romatizmal Ateş ve Antiinflamatuvar Tedavi .....	43
2.7.3. Sydenham Kore ve Tedavisi .....	44
2.7.4. Fizik Aktivitenin Düzenlenmesi .....	45
2.7.5.a. Romatizmal Kalp Hastalığında Kalp Yetmezliği.....	47
2.7.6. Cerrahi ve Kateter Tedavisi .....	47
2.7.6.a. Akut Kardit .....	47
2.7.6.b. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı .....	48
2.7.7. Endokardit Profilaksisi .....	48
<b>3. MATERYAL ve METOT .....</b>	<b>49</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>51</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>61</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>67</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>

**ONAY**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nca araştırma görevlisi Dr. Erol GÜLFİDAN'a 17.10.2011 tarih 3/Ç Kürsü kurulu kararı ile verilen ‘‘Akut Romatizmal Ateş Tanılı Hastaların Klinik Seyirlerinin Değerlendirilmesi’’ adlı tez Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 24.05.2012 tarih ve 3 no'lu oturumunun 12 no'lu kararı ile uygun görülmüştür. Çalışma ayrıca Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 16.05.2012 tarihli ve 2 no'lu oturumunun 19 no'lu bölüm kurul kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince zamanını, hoşgörüsünü, emeğini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile bana büyük katkıda bulunan tez hocam sayın Doç. Dr. Haşim OLGUN'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'na ve onun şahsında tüm değerli hocalarıma, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Naci CEVİZ'e ve ekibine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız doktor, hemşire, diğer çalışanlara, ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Ve beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, desteğini esirgemeyen canımdan çok sevdiğim eşim Özlem GÜLFİDAN'a, hayatıma anlam katan kızlarım Esranur ve Tubanur'a ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren çok kıymetli annem ve babama sonsuz şükranlarımı sunarım.

**Dr. Erol GÜLFİDAN**

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesinde akut romatizmal ateş tanısı alarak takip edilen hastaların klinik seyirlerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Araştırmamızda ARA tanısı alan ve en az 2 yıl takip edilen hastaların arşiv bilgileri (fizik muayene, laboratuvar, göğüsradıyografisi, EKG ve EKO bulguları) geriye dönük olarak incelendi. Ekokardiyografik olarak akut ve kronik dönem kapak tutulumları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kardit olan 144 olgunun %86,8'inde hafif dereceli kardit mevcuttu. Orta-ağır kardit olan olgularda en az bir kapakta orta ve/veya ağır derecede kapak yetersizliği vardı. Tanı anında karditi olan olgularda en sık mitral yetersizliği (n=135) ve önemli bir oranına mitral yetersizliğinin eşlik ettiği aort yetersizliği (n=82) olmak üzere 217 kapak tutulumu tespit edildi. Kapak yetersizliklerinin sessiz karditli hastalarda %55.9, manifest karditli hastalarda ise %20.9 oranında tam düzeldiği saptandı. Kapak yetersizliklerinin şiddetine göre tam düzelmelerin hafif, orta ve ağır dereceli yetersizliklerde sırasıyla %56.7, %20.6, %5.5 oranında gerçekleştiği görüldü. Tekrarlama oranı, profilaksiye tam uyum gösterenlerde %2.1, profilaksiye uyumsuz olanlarda %94,4 olarak saptandı. 102 olguda; 92'si mitral 43'ü aort olmak üzere toplam 135 kapakta RKH gelişti. Mitral ve aort darlığı gelişen olgumuz olmadı.

**Sonuç:** Akut romatizmal ateşli hastalardan kapak yetersizliği hafif olanların önemli bir kısmında iyileşme beklenebilir. Orta ve ağır derece olan kapak yetersizliği olanlarda ise tam düzelmeye beklentisi daha azdır. Karditi olan olguların önemli bir kısmında RKH gelişmektedir. Düzenli ve uygun profilaksi hastalığın prognozu ve tekrarının önlenmesi açısından çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Romatizmal Ateş, Romatizmal kalp hastalığı, Mitral yetersizliği, Aort Yetersizliği, Profilaksi

## ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of this study to evaluate the clinical progress of patients who were given diagnosis of acut rheumatic fever (AFR) and who were followed by Pediatric Cardiology Division of Ataturk University Medical Faculty Research Hospital.

**Materials and Methods:** In our study we examined datas (physical examination, laboratory tests, chest radiography, EKG and EKO results) of patients were given diagnosis of ARF and were followed up at least 2 years, retrospectively. Acut and chronic phase valve involvements are compared.

**Results:** 86.8% of 144 carditis case were mild carditis. At the moderate-severe carditis cases, there were moderate and/or severe valve insufficiencies at least one valve. Most common valve involvement was mitral insufficiency (n=135), there were aortic insufficiencies (n=82) which were associated with mitral insufficiency with high proportion and number of total valve insufficiencies were 217. 55.9% valve involvements of silent carditis and 20.9% of significant carditis fully recovered. 56.7%, 20.6% and 5.5% of valve insufficiencies recovered at mild, moderate and severe carditis respectively. Recurrences was 2.1% and 94.4% at patients who were well adapted to prophylaxis and not adapted to prophylaxis, respectively. Rheumatic heart disease (RHD) developed in 102 case ; 92 mitral, 42 aortic and totally 135 valve. Mitral or aortic valve stenosis did not develop at any cases.

**Conclusion:** In ARF patients, recovery will be possible at high proportion if it is mild valve insufficiency. Only few patients will recover at moderate and severe valve insufficiency. RHD will develop at cases who have carditis. Regular and appropriate prophylaxis is important for recurrences and prognosis.

**Keywords:** Acut rheumatic fever, Rheumatic heart disease, Mitral insufficiency, Aortic insufficiency, Prophylaxi.

**KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ**

<b>ARA</b>	: Akut Romatizmal Ateş
<b>GABHS</b>	: Grup A Beta Hemolitik Streptokok
<b>HLA</b>	: Human Leucocyte Antigen
<b>TSTT</b>	: Toxic Shock Syndrome Toxin
<b>ASO</b>	: Antistreptolizin O
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>ANA</b>	: Antinükleer Antikor
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>PSRA</b>	: Poststreptokoksik Reaktif Artrit
<b>JİA</b>	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
<b>MY</b>	: Mitral Yetmezlik
<b>AY</b>	: Aort yetmezliği
<b>RKH</b>	: Romatizmal kapak hastalığı
<b>SPE</b>	: Streptokokal pirojenik ekzotoksin

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Grup A Beta Hemolitik Streptokokların Virülans Faktörleri.....	17
<b>Tablo 2.</b> Streptokokkus Pyogenes'in Yapısal Komponentleri ve Çapraz İmmun Reaksiyon Gösterdikleri Memeli Dokuları.....	18
<b>Tablo 3.</b> İlk Atak Akut Romatizmal Ateş Tanısında Kullanılan Kriterler.....	25
<b>Tablo 4.</b> GABHS Farenjit Tedavisi (Penisilin Allerjisi Yoksa).....	40
<b>Tablo 5.</b> GABHS Farenjit Tedavisi (Penisilin Allerjisi Varsa).....	41
<b>Tablo 6.</b> Grup A Beta Hemolitik Streptokok Taşıyıcılığı Tedavisi .....	42
<b>Tablo 7.</b> Sekonder profilaksi .....	43
<b>Tablo 8.</b> Sekonder profilaksi süresi.....	43
<b>Tablo 9.</b> Akut Romatizmal Ateşli Hastada Aktivite Düzenlenmesi .....	45
<b>Tablo 10.</b> Hastaların İlk Tanıda Dermografik Özellikleri.....	51
<b>Tablo 11.</b> Hastaların Tanı Aldıkları Mevsime Göre Dağılımı.....	51
<b>Tablo 12.</b> Hastalardaki İlk Başvuru Yakınmaları .....	52
<b>Tablo 13.</b> Olguların Tanı Sırasındaki Major Bulguları .....	52
<b>Tablo 14.</b> İlk Tanıda Majör Bulgularının Görülme Oranları.....	53
<b>Tablo 15.</b> Tanı Sırasında Saptanan Minör Bulgular.....	53
<b>Tablo 16.</b> Tanı Sırasında Saptanan Destekleyici Bulgular.....	54
<b>Tablo 17.</b> Sessiz Karditli Olgularda Major Bulgular .....	54
<b>Tablo 18.</b> Manifest ve Sessiz Karditli Olguların Kardit Şiddetine Göre Dağılımı .....	54
<b>Tablo 19.</b> Kardit Olan Hastalarda Tanı Anında Kapak Tutulumu Derecesi .....	55
<b>Tablo 20.</b> Akut Dönem İle Kronik Dönemde Kapak Tutulum Derecesinin Karşılaştırılması .....	56
<b>Tablo 21.</b> Akut ve Kronik Dönemde Klinik Kardit ve Sessiz Kardit Tespit Edilen Hastalarda Kapak Yetersizlikleri .....	58
<b>Tablo 22.</b> Olguların Proflaksi Durumu.....	59
<b>Tablo 23.</b> Tekrarlayan ARA 'lı Olguların Proflaksi Durumu.....	59

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil 1.</b> Antijenik benzerlik teorisi .....	20
<b>Şekil 2.</b> ARA patogenezi .....	21
<b>Şekil 3.</b> Akut Romatizmal Ateşte Profilaksi.....	39
<b>Şekil 4.</b> Steroid Tedavisinden Aspirine Geçiş .....	44
<b>Şekil 5.</b> Renkli doppler Ekokardiyografik incelemeye göre olguların akut ve kronik dönemde mitral ve aort kapak yetersizliklerine göre dağılımı.....	57

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) grup A beta hemolitik streptokok'ların (GABHS) sebep olduğu tonsillofarenjit sonrası gelişebilen; nonsüpüratif, enflamatuvar bir komplikasyondur (1, 2, 3). Hastalık GABHS duyarlı konak ve çevre arasındaki kompleks etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna anormal bir immün cevap ile; eklemler, beyin, kalp ve/veya derinin etkilenebileceği akut enflamatuvar hastalıkla sonuçlanır. Diğer bulgular kendini sınırlayan ve sekelsiz iyileşen vasıfta olmakla birlikte, kardit anlamlı morbidite ve mortaliteyle ilişkili olan romatizmal kalp hastalığına neden olabilir. Kardiyak tutulum derecesi hafif, asemptomatik valvulitten, kalp yetmezliğine neden olan anlamlı akut mitral ve/veya aort yetersizliğiyle giden şiddetli kardite kadar değişir. Kardit akut dönemde kalp yetersizliğine yol açarak, kronik dönemde ise önemli kapak hasarına sebep olarak mortalite ve morbiditede önemli rol oynar (4). Akut romatizmal kardiyak tutulum düzelebilir ya da devam edebilir ve ilk ataktan yıllar sonra kardiyak semptomları olan kronik romatizmal kapak hastalığına dönüşebilir. Romatizmal kapak hastalığının klinik tanısı oskültasyon sırasında duyulan patolojik kardiyak üfürümlere dayanır. Erken dönemlerde mitral yetersizliği en sık karşılaşılan kapak lezyonudur. Yetişkin ve adölesanlarda mitral stenoz tespit edilebilir ancak daha çok yetişkin yaşta görülür (3). Aort yetersizliği sıklıkla mitral yetmezliği ile birlikte görülse de izole aort yetersizliğide olabilir. Triküspit yetmezliği sıklıkla fonksiyoneldir ve genellikle mitral stenozun neden olduğu yüksek pulmoner basınç sonrası sağ ventrikülün genişlemesi ile ilişkilidir. İzole pulmoner veya triküspit kapak yetersizliği romatizmal kapak hastalığının klasik bulgusu değildir. Ekokardiyografi oskültasyon sırasında duyulan üfürümün nedenini saptamada kullanılabileceği gibi romatizmal kapak hastalığının seyrinin izlenmesinde de kullanılır. Mitral ve aortik kapaklarda oluşan morfolojik değişiklikler ekokardiyografi ile saptanabilir. Ağır kapak hastalıklarına zamanında uygun müdahale yapılmazsa kalp yetersizliği gelişebilir. Hastalığın çok ileri evrelerinde miyokardial dilatasyon ve disfonksiyon nedeni ile cerrahi kontrendike olabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalığı görülme sıklığı 5-14 yaş grubunda yaklaşık 80-3.600/100.000 arasında değişmekte iken sosyoekonomik durumu iyi ülkelerde insidansı belirgin azalmıştır

Türkiye’de romatizmal kapak hastalığı prevalansı 5-14 yaş grubunda 317/100.000 iken tahmin edilen ulusal prevalansı 661/100.000’dir ( 5 ).

Çalışmamızda akut romatizmal ateş tanısı alan ve izlemleri yapılan hastaların klinik seyirlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Romatizmal Ateş

#### 2.1.1. Tanım

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

Akut romatizmal ateş 'Rheumatism', 'rheuma', 'Bouillaud's Disease', 'Poliarthritis Subacuta Rheumatism', 'Poliarthritis Acuta', 'Poliarthritis Rheumatica Acuta', 'Rheumatismus Infectiosus', 'Rheumatismus Cerus', 'Morbus Rheumaticus Specificus' gibi birçok isimle anılmıştır (1).

Akut romatizmal ateş, gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde insidansının azalmasının nedeni, yaşam koşullarının iyileşmesi, enfeksiyon geçirme sıklığında azalma, streptokokal tonsillofarenjit tedavisinin zamanında ve etkin antibiyotik kullanılması olarak gösterilmektedir (9).

#### 2.1.2. Tarihçe

Akut romatizmal ateş M.Ö. 5. yüzyıldan beri bilinen bir hastalıktır. Hipokrat "vücudun tüm eklemlerini tutan bir ağrı olabilir, eklem ağrısı varlığında halsizlik meydana gelebilir, bu ağrılar bazen çok şiddetli, bazen de hafiftir, fakat bir eklemden diğerine sıçrayabilir" şeklinde bir tanımlama yapmıştır.

Artrit tanımını ilk kez Guillaume de Baillou 16. yüzyılda yapmıştır. On sekizinci yüzyılın sonlarında romatizmal ateş, 'romatizma' olarak tarif edilen ateş, eklem ağrıları

ile giden hastalık gruplarının içinde yer almaktadır.

Thomas Sydenham 1686 yılında Sydenham koresini tarif etmiş, ancak artrit ile koreyi ilişkilendirememiştir. Charles Wells 1812 ' de artrit ile kore 'hızlı, dolgun ve sert nabız' bulgusuna dikkat çekmişse de romatizma ile kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk kez tanımayan Wells ve David Pitcairn tanımlanmıştır. David Dundas kalp hastalığından ölen 9 romatizma hastasından 6 tanesine otopsi yapmış, hemen hepsinde kalbin genişlediğini, bir tanesinde perikardiyal sıvı artışı olduğunu saptamıştır. Cheadle, 1889 senesinde ARA'nın bulgularını ' endokardit ve/veya perikardit, plörezi, tonsillit, eksudatif eritema, kore, ve subkutan nodüller' olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama daha sonraki Jones kriterlerine zemin hazırlamıştır. Aschoff 1904 yılında ilk kez Aschoff cisimciklerini tanımlanmıştır. Streptokokların ARA' nın etiolojisinde rol oynadığını Sick 1930 larda belirtmiş, Lancefield ise streptokokların subgrupları belirlenmiştir. Bindokuz yüz kırk yılında penisilinin bulunması ile ARA'dan etkili olarak korunma başlamıştır (10).

Akut romatizmal ateş, 1945 yılından önce sadece sıcak iklim hastalığı olarak bilinmekte iken, ABD ve İngiltere'de bu yüzyılın başında okul çağı çocuklarında yaygın olarak görülmüştür. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz birçok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle Jones kriterleri ilk kez T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. Bu kriterler her on yılda bir gözden geçirilerek hastalığın tanı kriterlerinde değişiklikler yapılmıştır.

İlk belirlendiği şekli ile major kriterler: 1. Aktif kardit (EKG'de ve/veya TELE'de kardiyomegali olan, belirgin üfürüm duyulan) 2. Artralji 3. Kore 4. Subkutan nodüller 5. Rekürren romatizmal ateş.

Minör bulgular ise: 1. Ateş 2. Karın ağrısı 3. Göğüs ağrısı 4. Döküntü 5. Burun kanaması 6. Akciğer bulguları 7. Laboratuvar bulguları (lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, mikrositer anemi) (11).

Amerikan Kalp Derneği tarafından 1955' te modifiye edilmiş, 1966' da ve 1992' de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından düzenlenmiş, son olarak da 2003' de güncelleştirilmiştir.

İkinci dünya savaşından sonra Hindistan ve diğer gelişmekte olan ülkelerde ARA prevalansı giderek artmıştır. Bindokuzyüz elli'li yıllarda ABD'de antibiyotiklerin zor elde edilebildiği dönemlerde 15.000 insanın ARA sebebiyle öldüğü bilinmektedir (12, 13, 14). Bindokuzyüz elli-elli bir yıllarında ABD ve İngiltere'de ACTH, kortizon ve aspirinin ARA'nın tedavisinde kullanılması ile bu hastalıktan ölüm oranında göreceli bir düzelme sağlanmıştır (13). Son 60 yıl içinde ABD ve Batı Avrupa'da ARA insidansında belirgin bir azalma görülmüş ise de gelişmekte olan ülkelerin halen önemli bir sorundur (15). Bindokuzyüz seksen beş yılından başlayarak, ABD'nin bazı eyaletlerinde ARA olgularının sayısında beklenmedik ani artışların görülmesi, hastalığın henüz tam eradike edilmediğini hatırlatmış ve hekimlerin ARA'nın klinik ve epidemiyolojik özelliklerine yeniden eğilmesine neden olmuştur.

Bu bölgelerde yapılan önlemler ve profilaksi programları ile ARA prevalansında önemli oranda azalma sağlanabilmiştir (12, 16, 17). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki ARA'nın mortalite ve morbiditesi arasındaki farklılığın sadece artmış insidans ile ilgili olmayabileceği aralarındaki klinik özelliklerin farklılığından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir (18).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Akut romatizmal ateş çocuklarda görülen edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir (1). Akut romatizmal ateş sıklığı, ülkelere göre farklılık gösterir. Ancak dünya genelinde düşünüldüğünde ARA hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bugün dünya üzerinde 15600 000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300 000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233 000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeniyle kaybedilmektedir (9, 19).

Epidemiyolojik çalışmalarda, tedavi edilmemiş streptokok farenjitinin ardından ARA (ilk atak) insidansı %2-3 olarak bulunmuştur. İlk ataktan sonraki ilk yıl içerisinde bu olasılık %50' dir. Akut romatizmal ateşli olguların üçte birinde, asemptomatik tonsillofarenjiti izleyerek oluşabilmektedir. Semptomatik tonsillofarenjitin azalması ile dünyada bazı bölgelerde ARA sıklığının pik yapması dikkat çekicidir. Plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, aşkar tonsillofarenjit geçiren

olgulara ARA insidansının azaldığı gösterilmiştir. Muhtemel neden, bu kişilerin yoğun ve tam tedavi edilmeleri olarak gösterilmiştir. Akut romatizmal ateşin çocukluk yaş grubundaki insidansı ABD'de 0.5-3.1 /100.000 olarak saptanmıştır. Benzer insidanslar Batı Avrupa ülkelerinden de bildirilmiştir. Bu oranlar, yüzyılın başlangıcındaki insidans oranlarına kıyasla ( 100- 200 / 100.000) oldukça azalmış düzeydedir (20).

Son 50 yıl içinde gelişmiş ülkelerde ARA'nın mortalitesinde önemli oranda azalma sağlanmışken, gelişmekte olan ülkelerde halen mortalite yüksektir. Gelişmiş ülkelerde; antibiyotik tedavisinin düzenli ve tam yapılması, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, nüfus yoğunluğunun az olması, sağlık hizmetlerinin iyi olması ARA prevelansını azaltmaktadır. Prevelansı etkileyen diğer bir faktör de etken mikroorganizmadaki virulans değişikliğidir. Buradaki en önemli değişiklik M-protein gen ekspresyonundadır.

Son yıllardaki ARA pikleri ile özellikle M3 ve M18 proteinlerindeki gen ekspresyon değişikliği arasında yakın ilişki bulunmuştur (21). M proteinindeki değişikliklerle beraber, streptokokal pirojenik ekzotoksin (SPE) gibi hücre dışı ürünlerin yapımında da değişiklik olduğu gösterilmiştir. Birkaç araştırmada, ağır invazif GABHS hastalıklarda serotiplerinin bu ekzotoksini daha çok ürettikleri gösterilmiştir. Ancak SPE'nin ARA patogenezindeki rolü belirlenememiştir (20).

Akut romatizmal ateşin en sık görüldüğü bölgeler Sahra çölünün güneyinde yer alan Afrika ülkeleri, Brezilya, Orta- Güney Asya'dır. Ülkemiz, hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (100 000'da 25-100 arasında) Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır (9, 22). Gelişmiş ülkelerde insidans 0,5/100 000'e kadar inmiştir (1).

Akut romatizmal ateşin, GABHS tonsillofarenjitinin en sık gözlendiği yaş grubu olan 5-15 yaşları arasında zirve yapar (23). Hastalık bazı kişilerde daha sık görülmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar, bazı HLA antijenleri (HLA DR-27, HLA DR- W 53) ve spesifik bir B hücre alloantijeni (D8/17) varlığında ARA' ya yatkınlık olduğunu düşündürmüştür (1, 23, 24). Ayrıca ikizler ile yapılan çalışmalarda; hastalığın, monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere oranla daha sık görüldüğünün gösterilmesi genetik predispozisyonun da söz konusu olabileceğini akla getirmektedir (23). Akut romatizmal ateş, GABHS streptokok infeksiyonlarının daha çok olduğu kiş

ve ilkbahar aylarında en sık görülür (23). Türkiye’de, romatizmal kapak hastalığı prevalansı 5-14 yaş grubunda 317/100.000 iken tahmin edilen ulusal prevalansı 661/100.000’dir (5). Romatizmal kapak hastalığında mortalite 1.2-23.8/100.000 arasında değişmektedir (5, 25). Akut romatizmal ateşe bağlı romatizmal kapak hastalığı tüm yaş gruplarında kazanılmış kalp hastalıklarının en sık sebebidir.

Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür. Irk ve etnik gruba göre belirgin farklılık yoktur. En önemli risk faktörü fakirliktir. Gelişmiş ülkelerde insidansı belirgin azalmış olmakla birlikte ülkemiz dahil gelişmekte olan ülkeler için önemli olan bu hastalık, bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (6, 7, 26, 27).

#### 2.1.4. Etyolojik Ajan

Etyolojiden sorumlu ajan GABHS’lerdir. Streptokoklar gram pozitif, hareketsiz, katalaz negatif, fakültatif anaerob koklardır. Streptokoklar kanlı agarda yaptıkları hemolize göre sınıflandırılırlar ve tam hemoliz yapanlara “β hemolitik”, yarım hemoliz yapanlara “α hemolitik” streptokoklar denir. Bakteri dıştan içe doğru üç tabakalı hücre duvarı (protein, karbohidrat ve mukopeptid tabakalar) ve hücre zarı ile sarılıdır. Peptid tabakada M ve T proteinleri ve *M associated* protein yer alır. M proteini en önemli virülans faktörüdür. M ve T proteinlerine göre GABHS’ler alt gruplara ayrılır. Son 10 yılda gelişen DNA teknolojileri sayesinde M-tip GABHS’lerin 120 tipi saptanmıştır (28, 29). Her ne kadar grup C ve G streptokoklar da farenjite neden olsalar da, sadece grup A streptokokların sebep olduğu üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra gelişen immun cevap ARA’ya yol açar. A grubu beta hemolitik streptokokların M 1, 3, 5, 6, 18, 24 serotipleri sorumlu tutulmuştur.

Grup A beta hemolitik streptokoklar, konak hücre invazyonuna yardımcı ve farklı hastalık kliniklerine yol açan ekstraselüler ve hücreye bağlı çok sayıda virülans faktörüne sahiptir.

Tablo 1’de GABHS virülan faktörleri özetlenmiştir. Grup A beta hemolitik streptokok virülans faktörleri bakterilerin konak hücre savunmasından (fagositoz, konak dokusuna yapışma, koagülasyon ve kompleman sisteminin aktivasyonu, sitokin kaskadının aktivasyonu) kaçmasında rol oynar.

**Tablo 1.** Grup A Beta Hemolitik Streptokokların Virülans Faktörleri.

<b>Hücre ile ilişkili faktörler</b>	
M proteini	Antifagositik
Hyaluronik asit kapsülü	Antifagositik
C5a peptidaz	Antifagositik
Lipoteikoik asit	Adherens faktörü
<b>Ekstraselüler ürünler</b>	
Streptolizin O ve S	Sistemik toksisite
Streptokokkal pirojenik ekzotoksinler A, B, C, F, G, H, J, SMEZ ve SEMZ2	Sistemik toksisite
Hiyaluronidaz	Doku yayılımı
Streptokinaz	Doku yayılımı
Sistein proteaz	Doku yayılımı
DNAaz A-D	Doku yayılımı
Streptokokkal kompleman inhibitörü	Kompleman aracılı lizisin inhibisyonu

M proteini, GABHS'lerin başlıca virülans faktörüdür, tip spesifik immüniteden sorumlu olan ve antifagositik etkili bir antijendir. M proteini içermeyen suşlar avirülandırlar. M proteinin aynı zamanda bir süperantijen olması da, immun yanıtın daha kuvvetli gelişmesinde bir etkidir. M *associated* protein de antijenik bir yapıdır ancak tipe spesifik özellik göstermez. Ayrıca bazı türlerde protein tabakada hücre yüzeyinden dışarı doğru taşınan ve antifagositer özellik taşıyan R proteini bulunur. Peptid tabakanın altında ramnoz ve N-asetil glukozaminden oluşan karbohidrat tabaka yer alır.

Bu tabakadaki karbohidratlar gruba (türe) spesifiktir. Hücre duvarının en iç tabakasını mukopeptid (peptidoglikan) tabaka oluşturur. Bu tabaka rijiditeyi sağlar. Peptidoglikan tabakanın gram (-) bakteri endotoksini ile pek çok ortak özelliği vardır ve intravenöz olarak verildiğinde kalpte granümatöz lezyonlara sebep olur. Karbohidratlarla birlikte artropatik etki gösterir. Hücre duvarı altında protein, lipid ve karbohidratlardan oluşan hücre zarı bulunur.

Streptokokların ayrıca lipoteikoik asitten oluşan ve epitel hücrelerine yapışmayı sağlayan fimbriaları da mevcuttur (27, 31).

Streptococcus Pyogenes'in pek çok yapısal komponentinin memeli dokuları ile immunolojik çapraz reaksiyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 2) 27, 30).

**Tablo 2.** Streptococcus Pyogenes'in Yapısal Komponentleri ve Çapraz İmmun Reaksiyon Gösterdikleri Memeli Dokuları.

<b>S. Pyogenes dokusu</b>	<b>Dokudaki komponent</b>	<b>Memeli dokusu</b>
<b>Kapsül</b>	<b>Hyaluronik asit</b>	<b>Eklem kıkırdağı</b>
<b>Hücre duvarı</b>	<b>M proteini</b> <b>M associated protein</b>	<b>Miyokard</b>
<b>Grup karbohidrat antijenler</b>	<b>N-asetil glukozamin</b> <b>Ramnoz</b>	<b>Kalp kapakçıkları</b>
<b>Protoplast membranı</b>	<b>Protein, lipid, glukoz</b>	<b>Kalp kası sarkolemması, subtalamik ve kaudat nukleuslar</b>

Streptococcus pyogenes en az 20 ekstraselüler toksin veya enzim üretir. Enzimlerden ikisi hemoliz yapar ve beta hemolizden sorumludur. Bunlardan oksijene ve ısıya duyarlı olan, yüksek antijenik özelliğe sahip Streptolizin O memeli hücrelerine (özellikle kalp hücrelerine) toksiktir. Oksijen stabil olan ve antijenik olmayan Streptolizin S enzimi de memeli hücrelerine toksiktir. Streptolizin S ayrıca hücre membranlarını ve fagositlerin granüllerini parçalar. Pirojenik ekzotoksinler, T lenfositlerini tetikleyerek masif miktarda sitokin ve interlökin salgılayabilen süperantijenlerdir. Böylece ateş, kızıl benzeri döküntü, doku nekrozu, hipotansiyon ve organ yetmezliği gibi ciddi belirtilerin oluşmasına neden olabilirler. Streptokinaz, plazminojeni plazmine çevirerek enfekte dokularda pıhtılaşmış kanda lizis yapar ve GABHS'lerin hızlı çoğalmasına neden olurlar (28-31). Bazı ARA'lı hastalarda *Coxsackievirus* B3 ve B4 tiplerine ait serolojik deliller bulunmuştur. Bu deliller özellikle önceden ARA hikayesi olmayan veya geçirilmiş streptokok enfeksiyonuna ait serolojik bulgular taşımayan hastalarda daha yoğun olarak saptanmıştır. Bu virüslerin kopatojen olarak patogeneze rol aldıkları düşünülmüştür(6).

### 2.1.5. Patogenez

Hastalığın patogenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır.

İleri sürülen var sayımlar arasında günümüzde en popüler olanı anormal immun yanıt teorisidir. Bu teori bazı streptococ antigenlerinin insan doku antigenleri ile çapraz reaksiyon vermesi esasına dayanır. Bu antigenik benzerlik sonucu gelişen hatalı immun yanıt nedeniyle kişi kendi antigenini yabancı olarak tanır ve doku zedelenmesi ortaya çıkar. A grubu beta hemolitik streptokokların kapsül hiyalürinatı ile eklem kıkırdağı, hücre duvarındaki M proteini ile myokard dokusu yine hücre duvarındaki karbonhidrat ile valvuler glikoprotein, GABHS'un protoplast membranı ile subtalamus ve kaudal nukleustaki nöronlar rasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar hastalığın klinik bulgularını oluşturan çeşitli organ ve doku hasarını açıklar (1).

Bu immunolojik görüşü destekleyen kanıtlar şunlardır:

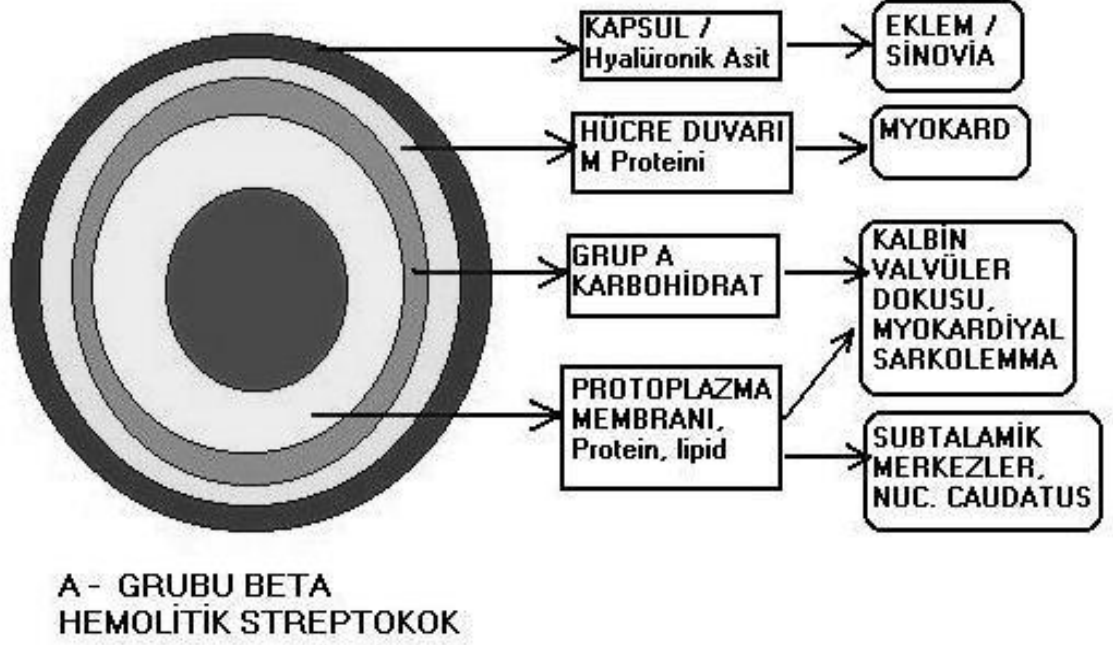
-A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonu ile ARA'nın klinik bulgularının ortaya çıkışı arasında latent bir dönem olması

-ARA'lı hastaların serumlarında artmış sitokin seviyeleri, nitrit ve adrenomedüllin düzeylerinde artış (32)

-Kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ve kompleman birikimi (33)

-Antikor yapımı zayıf olan infantlarda ARA'nın gözlenmemesi.

Streptokokların hücre bileşenleri ve dokular arasındaki antijenik benzerlik Şekil 1'de gösterilmiştir.

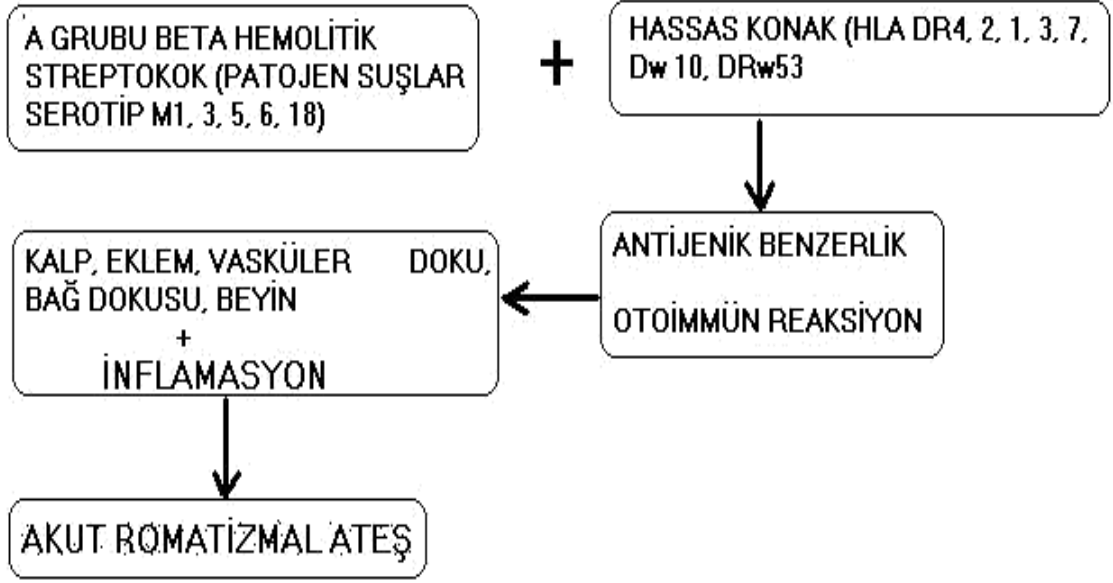


**Şekil 1.** Antijenik benzerlik teorisi

Duyarlı konak: Bazı HLA antijenine sahip bireylerde ( HLA DR-2, 4, 3,7,10, HLA DR-W 53) ARA daha yüksek oranlarda görülmüştür.

Etken= A grubu beta hemolitik streptokokların romatojenik suşlarının ( M 1, 3, 5, 6, 18, 24) oluşturduğu üst solunum yolu infeksiyonundan sonra görüldüğü bildirilmiştir

Akut romatizmal ateş patogeneğinde rol oynayan faktörler Şekil 2’de şematize edilmiştir.



**Şekil 2.** ARA patogenezi

Sonuç olarak hastalığa genetik olarak yatkın bir kişide, GABHS'lerin romatojen suşu ile geçirilen farenjit etkisiyle hücreyel ve humoral immun mekanizmaların uyarılması sonucu kalp, eklem, beyin, bağ dokusu ve damar gibi çeşitli doku ve organlarda enflamasyon gelişir ve akut romatizmal ateş bulguları ortaya çıkar. Patogenezi açıklamaya yönelik tüm bu görüşlere rağmen ARA'nın patogenezinin kesin mekanizması açık değildir (6, 34).

### 2.1.6. Patoloji

Akut romatizmal ateş seyri sırasında, bağ dokusunda ve özellikle küçük kan damarlarının çevresinde iki temel lezyon oluşur. Erken dönemde gelişen lezyon; eksudatif, dejeneratif ve inflamatuardır. T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ile bağ dokusunda parçalanma ve ödem söz konusudur. Erken dönem lezyonları ARA'nın geçici bulgularına yol açar, anti-inflamatuar tedaviye iyi cevap verir, ve iyileşme döneminde tamamen kaybolur. Bu erken eksudatif-dejeneratif faz, 2-3 hafta sürer.

Geç dönemde oluşan karakteristik lezyon Aschoff nodulleridir. Bu proliferatif

lezyonlar aylar, hatta yıllarca sürebilir. Anti-inflamatuar tedaviye cevap vermez. Aschoff nodülleri ortada fibrinoid dejenerasyon, etrafında lenfosit, plasma hücreleri ve Anitschkow hücreleri adı verilen büyük lenfositlerden oluşur (35). Aschoff nodüllerinin 1992 yılında makrofaj/histiyositlerden kaynaklanan granulomatöz oluşumlar olduğu gösterilmiştir (36).

Aschoff cisimciklerinde, perivasküler geniş hücre infiltrasyonu ve nükleusta polimorfizm vardır. Fibrinoidin avasküler merkezinin etrafında basofilik sitoplazmalı rozet formasyonu yer alır. Aschoff cisimcikleri miyokardın herhangi bir yerinde olabilir, ancak eklem ve beyinde bulunmaz. En sıklıkla interventriküler septumda, sol ventrikül duvarında ve sol atriyumda yer alır. Aschoff cisimcikleri esas olarak subakut veya kronik miyokarditin iyileşme döneminde karşımıza çıkar.

Endokard tutulumunda, kapak endokardı ve mural endokard sıklıkla etkilenir. Kapak endokardının inflamasyonu, romatizmal karditin bulgularının tanınması açısından daha açıklayıcı ve yol göstericidir.

Akut kardit esnasında en sıklıkla endokard ve miyokard tutulur. Ağır vakalarda perikard da tutulabilir (pankardit). Tek başına perikard tutulumu ARA'da sık görülmez. Buna zıt olarak kollajen doku hastalıklarında perikardit sıklıkla karşılaşılan bir serozit tipidir.

Akut romatizmal ateşte en sık mitral kapak tutulur. Aort kapağı ikinci sıklıkla tutulur. Triküspit ve pulmoner kapak tutulumu çok daha az orandadır. Endokarditte, kapak inflamasyonu sebebiyle başlangıçta kapak yetmezliği olur. Romatizmal endokardit için karakteristik bir lezyon olan MacCallum yaması, sol atriyumun içerisinde arka mitral yaprakçığın üzerinde dokunun kalınlaştığı bir bölgedir. Etkilenen kapağın hiyalen dejenerasyonu, kenarlarında verrü gelişmesine yol açar ve yaprakçıkların birbirine yaklaşmasını önler, kapak tam kapanamaz. inflamasyon devam ederse kapakta fibrozis ve kalsifikasyon gelişir.

Perikarditin eşlik ettiği pankardit vakalarında, fibröz eksuda visseral ve seröz yüzeyi çevreler, perikardiyal mesafede seroanjinöz sıvı birikir. Artrit patolojisinde de esas olan serozittir, kartilaj doku tutulmaz. Sinoviyal yüzeyde fibrinoid dejenerasyon

vardır. Vaskülitik süreç ilerleyerek eritema marginatumu oluşturur. Sydenham koresi ile ilişkili olabilecek patolojik bulgu santral sinir sisteminde bazal ganglionlar düzeyinde lenfositten zengin perivasküler infiltrasyon olmasıdır (35).

### 2.1.7. Tutulan Bölgelere Göre Patolojiler

Kardiyak lezyonlar; Kalbin 3 tabakasında, perikardiyum, myokardiyum ve endokardiyum tutulabilir, buna pankardit denir.

Perikardit: Perikardın her iki yaprağı tutulur. Fibrinöz ya da serofibrinöz perikardiyal eksuda ile beraberdir, kalıcı hasar bırakmadan iyileşir.

Miyokardit: Miyokardiyal lezyonlar; fokal interstisyel miyokardit, diffüz interstisyel miyokardit, kas liflerinin direkt zedelenmesi, ileti sistemini tutan lezyonlar şeklindedir. Kardiyak disfonksiyon çoğunlukla myokard lezyonuna bağlıdır. Miyokardit bulguları; ateş ile ilişkisiz taşikardi, kardiyomegali ve kalp yetersizliğidir. Konjestif kalp yetmezliği ARA' nın ciddi bir komplikasyonu olup miyokardit göstergesidir.

Endokardit: Endokard tutulumuyla valvuler lezyonlar meydana gelir.

En sık mitral ve aort kapağı, nadiren de triküspit ve pulmoner kapak etkilenir. Aktif fazda kapakçıklar ödemlidir ve makrofaj fibroblastlar ile infiltridir.

Endokardiyal yüzeyler kapakçıkların serbest kenarından 2-3 cm boyunca hasarlanmıştır. Kapakların kapanma hattında vejetasyon –verrucae- adı verilen 1-2 mm lik küçük trombüsler oluşur. Bu inflamatuvar olay, fibrosis ile iyileşirken kapakçıkları, korda tendinelleri ve anulusu daraltır (1). En büyük hasar kapakların kapanırkenki temas bölgelerindedir. Mitral kapak yüksek basınçla kapandığı için en fazla etkilenen kapaktır. İnflamasyon ne kadar şiddetliyse, hasar o kadar fazla olur ve kapak yetmezliği gelişir. ARA' da PR mesafesinin uzaması fonksiyonel bir lezyondur; atropin tedavisi ile düzelmesi de bunu desteklemektedir. AV nodu veya His demetindeki patolojik değişiklikleri yansıtmaz (37).

Ekstrakardiyak lezyonlar;: Eklem tutulumu: hiperemi, ödem, intra-artiküler

sinoviyada sıvıda artış ile karakterize eksudatif lezyonlardan ibarettir. Kalıcı hasar meydana gelmez, rezolusyon ile tamamen iyileşir.

Subkutan nodüller: Aschoff nodüllerine benzeyen, ortada fibrinoid nekroz alanı, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve histiositlerden oluşan yapılardır. Hızlı ve sekel bırakmadan iyileşirler.

Plörezi ve pnömoni: Şiddetli karditlerde pnömoni ve plörezi de gelişebilmektedir.

Santral sinir sistemi tutulumu: Korteks, serebellum ve bazal ganglionlarda arterit, hücrel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon ve peteşial kanamalar gözlenebilmektedir. Lezyonlar tamamen iyileşir (1).

## **2.2. Klinik Bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri**

ARA'nın kesin tanı koydurucu klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Klinik bulgular, A grubu beta hemolitik streptokoklar ile oluşan üst solunum yolu infeksiyonundan yaklaşık 3 hafta sonra ortaya çıkar. Bu latent dönem kardit ve korede 3 ay kadar sürebilir. Klinik bulgular tutulan organa ve tutulum şiddetine göre farklılık gösterir ve asemptomatik hastalıktan, günler haftalar içinde ölüme gidebilen akut kalp yetmezliğine kadar değişebilir. Hastalığa tanı koyduracak özgül bir klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak birkaç bulgu bir araya getirilerek tanı konulabilir. Tanı 1944 yılında Thomas Duckett Jones (38) tarafından ortaya konulan ve yıllar içinde modifiye edilen kriterlere göre konur (Tablo 3) (7).

Jones kriterleri ilk atak ARA tanısını koymak ve yersiz tanıyı (*overdiagnosis*) en aza indirmek için kullanılmaktadır. Hastalığın muhtemel seyri, şiddeti, görülebilecek reaktivasyonlar veya önceden geçirilmiş ataklar hakkında fikir vermez (39, 40).

**Tablo 3.** İlk Atak Akut Romatizmal Ateş Tanısında Kullanılan Kriterler.

<b>Major kriterler</b>
Poliartrit
Kardit
Eritema marginatum
Subkutan nodüller
Sydenham koresi
<b>Minör kriterler</b>
<b>Klinik Bulgular</b>
Artralji
Ateş
<b>Laboratuvar Bulguları</b>
Artmış akut faz reaktanları
Eritrosit sedimentasyon hızı
C-reaktif protein
EKG’de PR aralığında uzama
<b>Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu destekleyen bulgular</b>
Pozitif boğaz kültürü veya hızlı streptokokkal antijen testi
Artmış veya artış gösteren streptokokkal antikor titresi
Geçirilmiş GABHS enfeksiyonuna ait delillerin varlığında iki major veya bir major+iki minör bulgu varlığı yüksek olasılıkla akut romatizmal ateşe işaret eder.

### 2.2.1. Major Kriterleri

#### 2.2.1.a. Artrit

Poliartrit en sık görülen, prognozu en iyi olan ve ayırıcı tanıda en fazla zorluk çıkaran major bulgudur. Artrit ARA’lı hastaların %75’inde görülür, tipik olarak diz, dirsek, ayak ve el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Artrit sıklıkla iki veya daha fazla eklemi tutar. Asimetrik, gezici, non-süpüratif tarzdadır. Bir eklemdaki tutulum birkaç gün-bir hafta kadar sürer. Klasik olarak, birkaç eklemden birini ardına aktif artrit bulguları belirir. Bir eklem veya eklem grubundaki inflamasyon düzeldikten sonra, diğer bir eklem veya eklem grubu tutulur. Yani gezici bir poliartrit tablosu vardır.

Tedavi edilmese dahi yaklaşık dört hafta içinde deformite bırakmadan iyileşme gösterir. Nadiren effüzyon gelişirse de eklemden hiçbir zaman deformiteye neden olmaz. Çocuklarda erişkinlere göre daha kısa ve hafif seyreder. Artritin şiddeti ile kardiak tutulum arasında genellikle ters orantı vardır. Monoartrit veya oligoartrit gelişmesi veya el ve ayaktaki gibi küçük eklemlerinin tutulması olağan değildir. Antienflamatuvar ilaçlar ile tedaviye cevap tamdır. Düşük dozda aspirin tedavisine bile hızla cevap alınır. Salisilat tedavisine rağmen 48 saat içinde eklem bulgularının düzelmemesi durumunda ARA tanısı şüphelidir. Klasik bilgilerimiz dışında, aksiyel iskelet, özellikle de servikal omurga tutulabilir. Atlantoaksiyel subluksasyon olabilir. Beş yaş altında sık görülmez, 3 yaş altında son derece nadirdir. Büyük çocuklarda ilk belirti genellikle ateş ve artritir. Artrit sıklığı yaşla artar (1, 7).

Poststreptokoksal reaktif artrit (PSRA) tablosu ile karışabilir. PSRA daha küçük eklemleri de tutabilir ve sıklıkla gezici olmayan ve iyileşme süresi uzun olan artrit tablosu oluşturur (41).

### **2.2.1.b. Kardit**

Kardit ve sonucu olan romatizmal kapak hastalığı ARA'nın en önemli bulgusudur ve hastalığın mortalite ve kalıcı morbiditesinden sorumludur. Kardit, tanı anında ARA'lı hastaların %30-70'inde tespit edilir. Bu hastaların %80'inde kardit, ARA'nın klinik bulgularının ortaya çıkmasından sonraki 2 hafta içinde gelişir. ARA kalbi etkilediğinde sıklıkla endokard, miyokard ve perikard değişik derecelerde tutulmaktadır. Bu üç tabakanın belirgin şekilde tutulmasına pankardit denir. Kardit, akut atakta ölüme neden olabilecek tek bulgu olması ve kalıcı hasar bırakabilmesi nedeniyle ARA'nın en ciddi bulgusudur.

Akut dönemde oluşan mortalitenin çoğundan sorumludur. Klinik bulgulardan endokard tutulumu ve valvüler hasar sorumludur. Kalp yetersizliği genelde miyokarditle ilişkilidir. Mitral ve aort kapakları ve mitral kordun enflamasyonunu içeren endokardit, romatizmal karditin en karakteristik komponentidir. Mitral kapak en sık tutulan kapaktır ve akut romatizmal karditli vakaların %95'inde ortaya çıkar. İkinci sıklıkta etkilenen kapak aort kapağıdır ve aort yetersizliği genellikle mitral yetersizliği (MY) ile birlikte görülür. İzole bulgu olarak nadiren ortaya çıkar. Triküs pit ve

pulmoner kapakların zarar görmesi pek olası değildir. Kapak tutulumu olmadığında kardit tanısı kuşkuludur. Klinik tablo kendini yüksek kalp hızı, konjestif kalp yetersizliği, aritmi, perikardiyal sürtünme sesi ile gösterebilir. İlk atakta daha önce duyulmaz iken duyulan apikal holosistolik MY üfürümü (apekte işitilen, koltuk altına yayılan, emici karakterde pansistolik üfürüm), apekte mid-diastolik *Carey Coombs* üfürümü ve/veya bazal diastolik aort yetersizliği üfürümü valvülit olasılığını düşündürmelidir (6, 27,34).

Akut romatizmal ateşli hastalarda EKG’de sinüs taşikardisi, uzamış PR veya uzamış QT intervali saptanabilir. Seyrek olarak atriyoventriküler veya fasiküler blok tarzı iletim defektleri olur (6, 27, 42). Bu iletim defektleri genellikle geçicidir.

Akut romatizmal ateş seyri sırasında kalp tutulumu hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere derecelendirilmektedir (43).

- **Hafif şiddette kardit:** Göğüsradıyografisinde kardiyomegalinin olmadığı kardit,

-**Orta şiddette kardit:** Göğüsradıyografisinde kardiyomegali ile olan ancak kalp yetersizliği bulunmayan kardit,

- **Ağır şiddette kardit:** Göğüsradıyografisinde kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği ve/veya perikard tutulumu olan kardit (44).

İlk ARA atağı sırasında kalp tutulumu varsa, tekrarlayan ataklar sırasında kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. Ataklar en sık ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar.

Kalıcı kapak hastalığının derecesi karditin ilk ataktaki şiddetine ve rekürrenslere bağlıdır. İlk atakta karditi olan hastalarda genellikle kalıcı kapak hasarı gelişir.

### 2.2.1.c. Kore (Sydenham Koresi)

İlk olarak 1686'da Thomas Sydenham tarafından tanımlanmıştır. Kesin etyoloji hala belli olmamakla birlikte, GABHS'ye karşı oluşan anormal bir immun cevap sonucu geliştiği görüşü hakimdir. Santral sinir sisteminde kollajen dokunun inflamasyonu, dejenerasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir. ARA'lı hastaların %10-30'unda *Sydenham* koresi görülmektedir. Genellikle 5-15 yaş arası çocuklarda, en fazla da 8-9 yaşlarında görülür. Kızlarda erkeklerden iki kat fazla görülmektedir.

Koreik hareketler başlangıçta parmakları ve elleri tutan, sonra tedricen kol, bacak ve gövdeye yayılan, yüz ve dili de etkileyen, hızlı, düzensiz, amaçsız, istemsiz, önceden tahmin edilemeyen, vücudun bir yarısından diğer yarısına doğru yönelen, non-stereotipik kısa amplitüdümlü hareketlerdir. Yürüme, kalem kullanma, kaşık tutma gibi beceriler bozulur. Koreik hareketler stres durumunda ve dış uyarılarda artar. Uyuyunca istemsiz hareketler kaybolur. Çoğu vakada beraberinde obsesif kompulsif yapı, iritabilite, emosyonel dengesizlik gibi psikolojik bozukluklar görülebilir. Hamilelik dışında erişkinlerde nadirdir.

Streptokok enfeksiyonundan yaklaşık 1-6 ay sonra ortaya çıkar. Bu yüzden diğer major bulgular olmadan da görülebilir ve tek başına tanı için yeterlidir. Vakaların %23-84'ünde kardiyak tutulum bildirilmiş olup özellikle endokardit tarzındadır. Artrit ve diğer bulgular ile birlikteliği daha da nadirdir. Latent periodun uzun olması nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) normal bulunabilir. Antistreptolizin O (ASO) ve antideoksiribonükleaz (Anti-DNase B) yüksek bulunabilir.

Tanı klinik olarak konur. Elektroensefalografi ve görüntüleme yöntemleri çok faydalı değildir. Hafif vakalar tedavisiz 1-2 haftada düzelebilir. Şiddetli vakalarda ise tedaviye rağmen semptomlar 3-4 ay sürebilir. Hastaların üçte birinde ise iyileşme sonrası rekürrens gözlenir (6, 7, 34, 45).

### 2.2.1.d. Eritema Marginatum

Akut romatizmal ateşli hastalarda karakteristik olarak izlenen ve seyrek rastlanan major bulgudur (<%3). ARA dışında nadiren görülür. Hızla çevreye doğru

genişleyen halka-harita şeklinde (ortası beyaz, etrafı pembe) lezyonlar ile karakterizedir. Bu belirtiler maküler tarzda olabilecekleri gibi deriden kabarık da olabilir. Hastalığın inaktif dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Lezyonlar genellikle eritematöz makül şeklinde başlar, daha sonra çevreye doğru genişleyerek tam veya yarım halka şeklinde belirtiler ortaya çıkar.

Belirtiler genellikle gövde ve ekstremitelerde lokalizedir ve ekstremitelerin proksimalinde nadiren görülür. Yüzde görülmezler. Lezyonlar saat ya da günler içinde de çevreye doğru genişler. Ağrısız ve kaşıntısızdır. Üzerine basılınca solmaz. Sıcak uygulama ile lezyonlar daha belirgin hale getirilebilir (6, 7, 34).

### **2.2.1.e. Subkutan Nodüller**

Akut romatizmal ateşli hastalarda en nadir görülen major bulgudur. Bu sert, ağrısız nodüller özellikle el bileklerinin, dizlerin, dirseklerin ekstansör yüzünde, oksipit kemiği örten saçlı deride, torakal ve lomber vertebra spinöz çıkıntılarının üzerinde bulunurlar. Deri altında kolayca hareket ettirilebilen, sert, ağrısız, yaklaşık 1 cm çapında ve iltihabi olmayan nodüllerdir. Birden fazla nodül bir arada olabilir. Üzerinde renk değişikliği olmaz. Üç yaşın altında ve erişkinlerde çok nadir görülürler. Hemen kaybolabildikleri gibi haftalarca da sürebilirler. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve juvenil idiyopatik artrit (JIA) de görülebildiğinden ARA için patognömonik değildir. Subkutan nodüller, nadiren tek başlarına major kriter olarak çıkabilmektedirler; saptandıklarında çoğunlukla beraberinde kardit de vardır (6, 7, 34, 27, 46).

### **2.2.2. Minör Kriterler**

Klinik ve laboratuvar kaynaklı bu bulguların tümü ARA için major kriterlere göre daha az spesifiktirler. Ateş, artralji, akut faz reaktanlarında yükselme, EKG'de PR aralığında uzama minör bulgulardır (6).

#### **2.2.2.a. Ateş**

Ateş, hastalığın başlangıç döneminde ve ARA'lı hastaların yarısından fazlasında gözlenir. Genellikle 37.8-39.5 °C arasında seyreder ve tedavi edilmese bile bir-iki hafta içinde gerileme gösterir. Fakat perikardit ve miyokarditli ağır olgularda 39-40°C'ye

kadar ykselebilir. Ateşle birlikte kırıklık, asteni, kilo kaybı ve iştahsızlık bulunabilir (9). Poliartritli ve karditli hastalarda ateş çok sık görülür ve ateş yoksa tanıyı gözden geçirmek gereklidir. Ateş yokluğu ARA tanısını ekarte ettirmediği gibi, ateşin kaybolması romatizmal aktivitenin devam etmediğini anlamına gelmez. İzole *Sydenham* koresi şikayeti ile başvuran hastalarda ateş beklenmez (6, 7, 34).

### **2.2.2.b. Artralji**

Artralji, enflamasyona işaret eden objektif bulgular (şişlik, hareket kısıtlılığı, kızarıklık, sıcaklık) olmaksızın bir veya daha fazla eklemde ağrı olarak tarif edilmektedir. Tek başına karditli hastalarda tespit edilmiştir. Artralji, artritli hastaların tanısında minör kriter olarak kullanılmaz. Bazen ağrı eklem hareketlerini kısıtlayacak kadar fazla olabilir. Artrit ile karıştırılmamaya özen gösterilmelidir (6, 7, 34, 27).

### **2.2.2.c. Elektrokardiyografide PR Aralığının Uzaması**

Elektrokardiyografide PR aralığında uzama olması nonspesifik bir bulgudur. Çocuk hastalarda yaşa ve kalp hızına göre değerlendirilir. Elektrokardiyografide PR intervalinde uzama olması ne kardit hakkında bilgi verir, ne de uzun dönemli kardiyak sekelle ilgili fikir verir (6, 7, 34, 27).

### **2.2.2.d. Artmış Akut Faz Reaktanları**

Akut romatizmal ateş tanısında minor kriterdirler. Akut faz reaktanlarının yüksekliği inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. En sık artan ve kullanılan akut faz reaktanları ESH ve CRP'dir. Her iki test de izole koreli ve eritema marginatumlu hastalarda normal olabilir. Birden fazla akut faz reaktanı pozitif olsa bile tek minor kriter kabul edilir (6, 7, 34, 27).

Eritrosit sedimentasyon hızı, kardit ve/veya poliartritli hastalarda, akut dönemde daima yüksektir. Eritrosit sedimentasyon hızı tedavisiz hastalarda 6-12 hafta yüksek kalır. Romatik aktivite yatışığında genellikle normale döner. Eritrosit sedimentasyon hızı akut dönemde prognoz hakkında bilgi verebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı hastalığın seyrini takip etmede en yararlı testtir ve ARA'da kalp yetersizliği dışında yüksek olarak saptanır (6, 7, 34, 27).

C-reaktif protein, ESH'den daha hassastır. Koreli hastalar dışında bütün hastalarda pozitif olabilir ve hastalığın aktif olup olmadığı hakkında bilgi verir. Romatizmal atağın erken iyileşme döneminde ESH normale dönmeden önce CRP'nin kanda kaybolduğu gözlenmiştir. C-reaktif protein, ESH'den farklı olarak kalp yetersizliğinden ve anemiden etkilenmez. Bu nedenle CRP romatizmal aktivitenin derecesini ve doku enflamasyonunun varlığını tespit etmede daha doğru bir ölçümdür (6, 7, 34, 27).

### **2.2.3. Jones Kriterleri Dışındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgular:**

ARA atağının erken döneminde, henüz diğer bulgular gelişmeden şiddetli karın ağrısı ve burun kanaması olabilir. Karın ağrısı mikrovasküler mezenterik inflamasyona bağlıdır. Karın ağrısı salisilat kullanımı ile kaybolur. Diğer non-spesifik klinik bulgular anoreksi, halsizlik, romatik pnömoni, hematüri olarak sayılabilir (6, 7, 34, 27).

Lökositoz, nötrofili, normositik normokromik anemi ARA'nın başlangıç döneminde görülebilir. İltihabın akut döneminde hipoalbuminemi, hiperglobulinemi olabilir ve globulin fraksiyonlarında ve fibrinojen seviyesinde yükselme gözlenebilir (27).

### **2.2.4. Destekleyici Bulgular**

Önceden geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulgularının tespiti ilk atak ARA tanısı ve daha önceden kardiyak tutulum olmayan ARA rekürensini doğrulanması için gereklidir. Bu delillerden en az biri tanı için olmalıdır.

### **Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun gösterilmesi:**

Akut romatizmal ateş GABHS'lerin neden olduğu tonsillofarenjit sonrası nadir olarak meydana gelir. Kore ve kronik kardit vakaları hariç akut romatizmal ateş tanısı için geçirilmiş GABHS enfeksiyonunun kanıtlanması gereklidir. Bu amaçla altın standart boğaz kültürüdür. Uygun şartlarda alınacak boğaz kültürü geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermede standart bir ölçü olsa da kronik kolonizasyonda da pozitif olabilir ve akut hastalık etkeni başka patojen olabilir. Bu nedenle streptokokların ekstraselüler enzimlerine karşı oluşan nötralizan antikorların ölçümüne dayalı testler

kullanılmaktadır. Bu testlerin spesifiteleri yüksek ancak sensitiviteyi düşüktür. Bu testlerde en sık değerlendirilen antikorlar ASO ve Anti-DNase B testleridir. Antikarbohidrat A, antistreptodornaz, antifosfopüridin nükleotidaz, antistreptokinaz, antihyaluronidaz ve antistreptokokal esteraz ölçümleri geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermede daha nadiren kullanılan testlerdir. Bu antikor testlerinde elde edilen titreler koreli ve kronik karditli hastalarda normal veya normale yakın olabilirler. Ayrıca antikor titreleri antibiyotik veya steroid tedavisi nedeniyle baskılanmış olabilir. Bu testler streptokok enfeksiyonu için spesifiktir. Ancak ARA için spesifik değildir. Klinik bulgular eşliğinde ARA tanısı için kullanılabilirler. Antistreptolizin O titresi yaş, coğrafi alan ve streptokok enfeksiyonların sıklığına tesir eden faktörlere bağlı olarak değişir. Akut romatizmal ateşin erken döneminde hastaların %80'inde ASO yüksektir. Normal bireylerin %20'sinde de ASO yüksektir. Yüksek streptokok antikor titresi önceden GABHS enfeksiyonunun geçirildiğinin açık delili olmasına rağmen, erken enfeksiyonu göstermenin daha güvenilir yolu akut ve iyileşen hasta serumları arasındaki titre artışının gösterilmesidir (47). Antistreptolizin O enfeksiyon sonrası bir haftada yükselmeye başlar, 3-6 haftada pik yapar ve 6-8 haftada düşmeye başlar. Antideoksiribonükleaz B biraz daha geç olarak 1-2 haftada yükselmeye başlar, 6-8 haftada pik yapar ve 3 aya kadar yüksek kalabilir (41, 48, 49). Antistreptolizin O titresi daha erken yükselirken, Anti-DNase B daha uzun süre yüksek kalır ve ASO'nun normal olduğu durumlarda yükselmiş bulunabilir (6, 7, 34, 27, 41, 47, 50).

### 2.3. Tanı

Kesin tanı koydurucu özgün bir laboratuvar testi olmadığı için halen Jones kriterlerine bağımlılık devam etmektedir. Tanı için destekleyici bulgular; boğaz kültüründe AGBHS üretilmesi, geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunu gösteren serolojik testlerden en az birinin pozitif olması gereklidir.

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesivite (%)
Hızlı antijen testi	70-90	95
Boğaz kültürü	95	97

Bu destekleyici bulgulardan en az birinin pozitif olduğu hastalarda; Jones kriterlerinden tanı için en az iki majör kriter veya bir majör iki minör kriter bulunmalıdır. Minör ya da başka bir majör kriter olmaksızın tek başına Sydenham koresinin bulunması da ARA tanısını koydurur. Rekürrens tanısı için bir majör ve bir minör kriter bulunması yeterlidir. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu varlığı tanıyı önemli oranda destekler. Jones kriterlerinin esas hedefi ARA tanısının fazladan koyulmasını önlemek ve tanı kriterlerini standardize etmektir (51).

#### GABHS ların Sebep Oldukları Solunum Yolu Enfeksiyonları;

Farenjit terimi farenks yapılarının inflamasyonunu ifade eder. Tonsiller en fazla etkilenen farenks alanlarıdır. Farenjitte çocuklarda etken sıklıkla virüslerdir. Bakteriler içinde ise en sık etken GABHS'lerdir. Çocuklarda tüm farenjitli olguların yaklaşık %15-30'unda neden GABHS'lerdir (28, 52). Grup A beta hemolitik streptokok farenjiti özellikle 5-15 yaş arası çocukların enfeksiyonudur. Aniden ortaya çıkan yüksek ateş (%90) ve boğaz ağrısı (%74-79) tipik klinik tabloyu oluşturur (28,29 ,53). Baş ağrısı, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, kusma sıklıkla klinik tabloya eşlik eder (49). Fotofobi ya da meningismus olabilir. Öksürük, burun akıntısı, stridor, ses kısıklığı, konjunktivit ve ishal genellikle görülmez. Fizik muayenede farenks genellikle eritemlidir. Uvula şiş ve kırmızı olabilir. Tonsillerde genellikle eksüda vardır ve de kanlı olabilir. Yumuşak damakta peteşi varlığı büyük olasılıkla streptokok enfeksiyonu düşündürür ve hastaların %10'unda görülür.

Dildeki papillalar şişmiş ve kırmızı görüntüsü ile çilek dili görünümü verir. Başlangıçta beyaz çilek dili görülürken günler sonra kırmızı çilek dili görülür. Hastalığın akut evresinde sıklıkla anterior servikal lenf nodları şişmiştir ve hassastır (54, 55).

Kızıl, bir veya birden fazla eritrojenik (veya pirojenik) egzotoksin (egzotoksin A) üreten GABHS'lerin neden olduğu bir klinik tablodur. Kızılda yüzde başlayıp 24 saat içinde jenaralize olan, zımpara kağıdı görünümünde basmakla solan döküntü izlenir. Ağız çevresi soluk, dudaklar kırmızıdır, bu görünüm "*kızıl maskesi*" olarak bilinir. Fleksör cilt katlantılarında pastia çizgileri izlenir (28, 29, 54, 55). Sadece öykü ve fizik muayene ile viral enfeksiyon ve bakteriyel enfeksiyon ayırımını yapmak güçtür

(57, 58). Bu sebeple mikroorganizmayı göstermede spesifik testler olan boğaz kültürü ve hızlı antijen testi tanıda yardımcıdır (49,59, 60.). Boğaz kültürü altın standartken, hızlı antijen testi de spesivitesi yüksek, sensitivitesi düşük bir testtir (60). Kültür sonucu beklemenin tedaviyi geciktirmesinden korkulmamalıdır, çünkü GABHS enfeksiyonun sistemik komplikasyonları hastalık başlangıcından itibaren ilk dokuz gün içinde tedaviye başlandığında dahi önlenmektedir. Derin kript kültürleri ve doku aspirasyon kültürleri spesifik ve sensitif tanı yöntemleri olmakla birlikte klinikte kullanımı çok zordur (55).

#### **2.4. Post streptokoksik Reaktif Artrit**

“Poststreptekoksik reaktif artrit” terimi ilk defa 1959 yılında streptekok enfeksiyonu sonrası artrit gelişen, ancak ARA'nın major kriterlerini karşılamayan hastalarda kullanıldı (61). Akut romatizmal ateş ve PSRA, GABHS farenjitini takiben latent bir süre sonra gelişir. Ancak ARA'da genelde latent süre 14-28 günken ve asetil salisilik asit tedavisine cevap hızlı iken PSRA'da latent süre yaklaşık 10 gündür ve asetil salisilik asit tedavisine cevap iyi değildir (41).

Akut romatizmal ateşte artrit büyük eklemleri tutar, genelde alt ekstremiteler eklenir ve artrit gezici karakterdedir. Poststreptekoksik reaktif artritde büyük, küçük eklemler ve aksiyel iskelet etkilenebilir, artrit gezici karakterde değildir, simetrik veya asimetrik olabilir. Poststreptekoksik reaktif artritli hastaların hepsinde streptekok enfeksiyonu geçirdiğine dair serolojik kanıt varken yarısından azında boğaz kültüründe GABHS ürer (41). Akut romatizmal ateşte ve PSRA'da akut faz reaktantları yüksek bulunabilir. Akut romatizmal ateş 4-9 yaşlarında pik yaparken, PSRA, 8-14 ve 21-37 yaşları olmak üzere iki defa pik yapar. Boğaz kültüründe üreme olmayanlarda ASO ve anti DNAaz-B bakılması yararlıdır.

Poststreptekoksik reaktif artritli hastaların takiplerinde bir kısmında romatizmal kapak hastalığı gelişebileceği belirtildiğinden birkaç ay yakından dikkatli izlenmelidirler. Poststreptekoksik reaktif artrit sonrası bazı uzmanlar sekonder profilaksi önermektedir.

Kardit yoksa profikası gerekli olmayabilir. Kapak hastalığı tespit edilirse akut

romatizmal ateş yönünden yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse sekonder profilaksiye alınmalıdır. 2009 yılında van Bommel ve arkadaşlarının (62) yaptığı bir çalışmada 75 erişkin PSRA tanısı alan hasta profilaksi verilmeden 9 yıl izlenmiş ve 9 yıl sonunda yapılan ekokardiyografik kontrolde benzer yaş kontrol grubuna göre kapak hastalığı yönünden risk gözlenmemiştir.

Literatürde PSRA'yı tanımlayacak işaret ve semptomlar tutarsız kalmıştır. Çünkü PSRA hakkındaki bilgiler vaka çalışmalarından ve küçük serilerden elde edilmiştir. Poststreptokoksik reaktif artrit farklı bir sendrom mu olduğu, ARA'nın manifestasyonu mu olduğu açık değildir (28,36).

## **2.5. Klinik Seyir**

Hastalığın klinik bulguları oldukça değişkendir ve tanı koyduracak tek bir yakınma, bulgu ve tetkik bulunmamaktadır (63). Tanı kriterlerinde yapılan düzeltmeler, özgüllüğü artırsa da duyarlılığı azaltmıştır. Bu durum özellikle ARA'nın endemik ve epidemik olduğu bölgelerde önem kazanır. Bu bölgelerde ARA vakalarına tanı konulamayıp sekonder profilaksi başlanmaması romatizmal kalp hastalığının kötü seyretmesine yol açmaktadır. 2002-2003 WHO kriterleri, romatizmal kalp hastalığı olanlarda tekrarlayan ARA ataklarının tanısı için gerekli şartları hafifletmiştir (63).

### **WHO Kriterleri (2002-2003):**

#### **İlk Atak:**

-Jones kriterleri

#### **Tekrarlayan Atak:**

-Romatizmal kalp hastalığı tanısı daha önce koyulmamış ise ilk atak kriterleri kullanılır.

-Romatizmal kalp hastalığı bilinen hastada: iki minör bulgu ile birlikte geçirilmiş streptokok infeksiyonu bulgusu olmalı (Jones kriterlerindeki geçirilmiş streptokok infeksiyonu bulguları veya kızıl)

Akut romatizmal ateşin sekel bırakan tek bulgusu olması nedeniyle, ayrıca akut kalp yetersizliğine yol açabildiği için prognozu belirlemede en önemli bulgu kalp tutulumunun olup olmadığıdır. Artritin aksine küçük yaşlarda daha sık görülür. Hastanın yaşı küçüldükçe kardit sıklığı ve karditin ağırlığı artar. Bir çalışmada 3 yaşın altındaki ARA vakalarında kardit oranının %90 olarak bulunması da bunu desteklemektedir (64). Prognoz, ARA' nın ilk atağında ve karditi olmayanlarda ise mükemmeldir. İlk atakta karditi olmayanlarda yıllar sonra bile romatizmal kalp hastalığı görülmezken, karditli olguların % 56,5 kadarında kalıcı kalp hasarı bulunmuştur (65).

Akut romatizmal ateşin tedavi edilmediği takdirde bile 3 ay içinde kendiliğinden düzelebilsede, nadiren kronik aktif kardit halini alıp aylarca sürebilir (1). Akut dönemde gelişen kapak yetersizlikleri, tedavi ile erken dönemde veya zaman içinde gerileyebilir, hatta tamamen düzelebilir. Hastanın tedavisiz kalması ya da profilaksi almaması nedeniyle tekrarlayan ataklar sonucu romatizmal kalp hastalığı gelişebilir. Bu nedenle ARA riskinin yüksek olduğu ülkelerde hekimler, olasılıkla ARA düşündükleri hastalarda kendi insiyatiflerini kullanmak zorundadırlar. Unutulmamalıdır ki; ARA tanısını koyduracak kesin bir test bulunmamaktadır ve ARA tanısı için daha duyarlı kriterlere ihtiyaç vardır.

### **2.5.1. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı**

#### **2.5.1.a. Mitral Yetersizlik**

Kronik mitral yetersizlik çocuklarda ve genç erişkinlerde en yaygın görülen RKH dir. Mitral stenoz ise yaşamın 4. ve 6. dekatları arasında gittikçe artan sıklıkta yaygınlaşmaktadır. Kordal uzama ve annular dilatasyonun akut romatizmal mitral valvulit ve yetersizlikle birlikte görülmesinin tersine kapakçık kısılması, rijidite, deformasyon ve retraksiyon sıklıkla anormal kapakçık koaptasyonu ve kronik romatizmal mitral yetersizlikle sonuçlanan kordal birleşme,yapışma ve kısılaşma ile birlikte dir. Ek olarak sol ventrikül dilatasyonu mitral kapak papiller kasının pozisyonunu ve yönelimini değiştirebilir, kapakçık koaptasyonunda zayıflamaya ve daha büyük yetersizlik ağzının ve volumünün oluşmasına sebep olabilir. Kronik mitral yetersizlik sol ventrikülün kompensatuvar dilatasyonu ile sonuçlanır ve artmış total strok volumüyle akımın devamını sağlar. Sol ventrikül ve sol atriumun kompensatuvar

dilatasyonu başlangıçta sol ventrikül dolumu artışı, sol atrium ve pulmoner venöz basıncını engeller. Bu kompensasyonla hastaların uzun süre asemptomatik kalmasına rağmen mitral yetersizlik zamanla ilerler. Şiddetli kronik mitral yetersizlik sonuçta azalmış ejeksiyon fraksiyonlu, yükselmiş end-sistolik volumlü ve yükselmiş sol kalp dolum basınçlı ventriküler disfonksiyonla sonuçlanır. En yaygın olarak egzersiz dispnesi yada azalmış egzersiz toleransı semptomları hemen öncesinde yada ventriküler disfonksiyonun başlangıcında gelişebilir (66).

Kronik mitral yetersizlik varlığında ventriküler dilatasyon sebebiyle prekordiyal aktivite artmıştır ve apikal impulsların yeri değişmiştir. Birinci kalp sesi genellikle normalden daha hafif duyulur, ikinci kalp sesi kısalmış sol ventrikül ejeksiyonu ve erken aort kapağı kapanmasından dolayı yaygın çiftleşmiştir. Beraberinde pulmoner hipertansiyonda varsa ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeni (P2) artabilir. Sistolik yetersizlik üfürümü en iyi apekte duyulur. Daha ince mitral yetersizlik üfürümü hasta sol lateral dekübit pozisyonunda iken ekspirasyon sonunda duyulabilir. Mitral yetersizlik akımı posterolateral yönlenmişse üfürüm sol aksillaya yayılır. Medial yönelmiş akımlarda üfürüm kalbin tabanına yayılır. Kronik mitral yetersizlik için üfürümün yoğunluğu yetersizliğin şiddetiyle paraleldir (66).

Hafif mitral yetersizlikli hastalarda göğüs radyografisi genellikle normaldir. Orta ve şiddetli mitral yetersizliklerde sol kalp sınırlarının düzleşmesi ve kardiomegali ile sonuçlanan sol atrium ve sol ventrikül genişlemesi görülür. Sol ana bronş yükselmesi görülebilir. Şiddetli, dekompanse mitral yetersizlik ve kalp yetmezliğinde pulmoner venöz konjesyon ve interstisyel ödem görülebilir. Ekokardiyografide mitral kapakçıklar kalınlaşmıştır ve değişik derecede hareket azalması görülebilir. Kapakçıkların ayrılması hem diastol hemde sistol boyunca azalabilir. Bazı vakalarda anterior kapakçık prolapsusu kronik romatizmal mitral yetersizlik olarak devam eden akut karditle birlikte görülür (66).

### **2.5.1.b. Aort Yetersizliği**

Kronik romatizmal aort yetersizliği; anormal kapakçık koaptasyonu ve yetersizlikle sonuçlanan kapakçık kalınlaşması, fibrozisi ve kapakçık kontraktüründen dolayı meydana gelir. Bu yetersizlik sol ventrikülün volüm ve basınç yüklenmesine

sebebe olur. Kompansatuar fazda ileri atım volumünü ve kardiyak outputun devamını sağlamak için ventriküler dilatasyon meydana gelir ve ejeksiyon fraksiyonu normal kalır. Kronik mitral yetersizlikli hastalar gibi kronik şiddetli aort yetersizlikli hastalarda yıllarca aseptomatik kalabilirler. Zamanla dekompensasyon oluşur, sol ventrikül fonksiyonlarında azalma yada en yaygın dispne yada azalmış egzersiz toleransı olan semptomların oluşması ile sonuçlanır.

Fizik muayenede belirgin kronik aort yetersizliği genişlemiş nabız basıncı ve sıçrayıcı nabızla sonuçlanır. Prekordial aktivite artmıştır. Tipik diastolik aort yetersizlik üfürümü, dekresendodur ve en iyi hasta öne eğilmiş pozisyonda ekspirasyon sonunda sol sternal sınır boyunca duyulur. Orta ve şiddetli aort yetersizliğinde organik mitral stenoz olmadığında apekten düşük seste orta ve geç diastol üfürümü duyulabilir (Austin flint üfürümü).

Göğüs radyografisi; hafif aort yetersizliğinde genellikle normaldir ve aort kapak yetersizliği şiddetinde artış ilerleyici kardiyomegaliyi gösterir. Belirgin aort yetersizliğinde dilate çıkan aorta görülebilir.

EKG hafif aort yetersizlikli vakalarda genellikle normaldir ama orta-şiddetli aort kapak yetmezliğinde sol ventrikül hipertrofisini gösterebilir.

Ekokardiyografide aort kapakçıklarında kalınlaşma, retraksiyon ve değişik komissural fissurlar görülebilir. Aort yetersizliğinin şiddeti özellikle mitral kapak stenozu yada yetersizliği gibi ilişkili lezyonların belgelenmesi ile değerlendirilmelidir (66).

## **2.6. Komplikasyonlar**

Romatizmal kapak hastalığı ARA' nın esas ve en önemli komplikasyonudur. Ağır vakalarda konjestif kalp yetersizliği gelişebilir, ölüm ile sonuçlanabilir. Aritmiler, perikardit, romatik pnömoni, pulmoner emboli, pulmoner enfarkt diğer komplikasyonlardır. Ayrıca kapak değişimine gitmiş hastalarda, antikoagulan kullanımıyla ilgili problemler, tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelikte karşılaşılan sorunlar ileri yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Bütün bu komplikasyonların

önlenmesi için elimizdeki en önemli silah sekonder profilaksidir.

## 2.7. Tedavi

Akut romatizmal ateş tedavisi başlanmadan önce tanının doğru konulması önemlidir :

Tanının gereksiz konulması (overdiagnosis), çocuklara gereksiz yere 3-4 haftada bir pen G IM yapılmasına neden olacaktır. Tanının yetersiz konulması da (underdiagnosis), atakların artmasına ve giderek kardiyak hasarın ve ölümlerin artmasına neden olacaktır. Tanıdan emin olmadan tedaviye başlanmamalıdır.

### 2.7.1. Akut Romatizmal Ateş Tedavi Yönetimi

Genel tedavi tedbirleri, Aktivite kısıtlaması, primordial, primer ve sekonder profilaksi, antiinflamatuvar tedavi, hastalığın şiddetine ve semptomlarına göre eklenen diğer tedaviler, kalp yetersizliği kontrolü ve ağır olgularda kapak cerrahisidir. Uzun dönem koruma ve izlem, hasta ve ailenin bilgilendirmesi, hasta izlemi ve hasta ve/veya yakınlarında hastalıkla ilgili farkındalık oluşturulmalıdır.



Şekil 3. Akut Romatizmal Ateşte Profilaksi

### 2.7.1.a. Primordial Proflaksi (GABHS'a Maruziyetin Azaltılması)

Sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi, kalabalık yaşam, hijyen, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi sağlanmalıdır.

### 2.7.1.b. Primer Proflaksi (Farenjit Tedavisi)

Grup A beta hemolitik streptokok tedavisi için önerilen, penisilin tedavisidir. Akut hastalık başladıktan sonra 9 gün içinde tedaviye başlanması ARA'yı önlemektedir. Kültür sonucu için 24-48 saat antibiyotik başlamadan beklemek ARA riskini arttırmaz. Tedaviye başladıktan 24 saat sonra bulaşıcılık kaybolur (1, 6, 9).

**Tablo 4.** GABHS Farenjit Tedavisi (Penisilin Allerjisi Yoksa)

Antibiyotik	Doz	Yol	Süre
Benzatin penisilin	27 kg ↓ 600 000 ü 27 kg ↑ 1200 000 ü <b>20 kg!</b>	İM	Bir kez
Penisilin V	Çocuk 250 mg 2-3 kez/gün Ado/erişkin 250mg,4kez/g veya 500mg,2 kez/g,	Oral	10 gün
Amoksisilin	50 mg/kg/g,max.1gr,1x veya 25mg/kg,max.0.5gr,2x	Oral	10 gün

**Tablo 5.** GABHS Farenjit Tedavisi (Penisilin Allerjisi Varsa)

Antibiyotik	Doz	Yol	Süre
Sefaleksil Sefadroksil	20mg/kg,2kez/g(max.500mg) 30mg/kg ,günde1 kez,max.1g	Oral	10 gün
Klindamisin	7 mg/kg,günde 3 kez (max.300mg/doz)	Oral	10 gün
Azitromisin	12 mg/kg,günde tek doz (max. 500mg)	Oral	5 gün
Klaritromisin	7.5 mg/kg,günde 2 kez (max.250mg/doz)	Oral	10 gün

Grup A beta hemolitik streptokokal farenjit kısa süreli tedavi ile düzelir. Ancak 5 gün penisilin tedavisi ile supüratif olmayan komplikasyonlar (ARA ve AGN) önlenemez.

Grup A beta hemolitik streptokokal farenjit kısa süreli Azitromisin tedavisi ile non süpüratif komplikasyonlar önlenebilir. (FDA onaylı, tonsilde yüksek konsantrasyon, toplam 60mg/kg (3 veya 5günde )

Kontrol boğaz kültürü rutin olarak önerilmemektedir. Ancak semptomları devam eden, semptomları tekrarlayan ARA geçiren hastalarda kültür tekrarlanmalıdır (67).

Grup A beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı;Boğaz kültürü pozitif olan ancak klinik ve immünolojik olarak GAS enfeksiyon bulguları olmayan kişilere taşıyıcı denir.Okul çocuklarında %5-20 oranındadır.Taşıyıcılar bulaştırıcı değil ve ARA riskini artırmaz ayrıcaTedavi gerektirmez.

### 2.7.1.c. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Taşıyıcılarını Ne Zaman Tedavi Edelim

Akut romatizmal ateş, AGN salgınları veya invazif GABHS enfeksiyonları varsa, Ailede veya kendisinde ARA öyküsü varsa, uygun antibiyotik tedavisine rağmen aile içinde gösterilen çok sayıda GABHS farenjiti varsa, GABHS enfeksiyonu aile içinde endişe yaratıyorsa, GABHS taşıyıcılığı nedeni ile tonsillektomi düşünülüyorsa, tedavi edilir. En uygun ilaç klindamisindir.

**Tablo 6.** Grup A Beta Hemolitik Streptokok Taşıyıcılığı Tedavisi

Antibiyotik	Doz	Yol	Süre
Klindamisin	20-30mg/kg/g,3x (max.300mg/doz)	Oral	10 gün
Penisilin V ve rifampin	penV 50mg/kg/g ,4 x (max.2000mg/g) Rifampin 20mg/kg/g,tek doz tedavinin son 4 gününde (max.600mg/g)	Oral	10 gün
Amox-klavulanik asit	40mg amox/kg/g,3 dozda (max. 2000mg amox/g)	Oral	10 gün
Pen G ve rifampin	Benzatin pen G 27 kg ↓ 600 000 ü 27 kg ↑ 1200 000 ü Rifampin20mg/kg/g, 2x (max.600mg/doz)	IM Oral	Pen G tek doz rifampin 4 gün

### 2.7.1.d. Sekonder profilaksi

Rekürrensi tetiklemek için GABHS enfeksiyonunun semptomatik olması gerekmez, semptomatik enfeksiyon uygun tedavi edilse dahi ARA tekrarlayabilir. Enfeksiyon atağının tanı ve tedavisinden çok devamlı antibiyotik profilaksisi zorunludur (68).

**Tablo 7.** Sekonder profilaksi

Benzatin penisilin G	27 kg ↑ üstü 1200000ü 27 kg ↓ 600000 ü İM ★ 3-4 haftada bir
Fenoksimetil pen (Penisilin V)	250 mg 2 kez/gün oral
Sulfadiazin	27 kg ↑ 1 gr 1 kez/gün 27 kg ↓ 0.5 gr 1kez/gün
Penisilin veya sulfa allerjisi varsa makrolid veya azalid ★ AHA 4 haftada bir öneriyor, endemik bölgelerde 3 haftada bir.	Doz yaşa ve kiloya göre değişir

**Tablo 8.** Sekonder profilaksi süresi

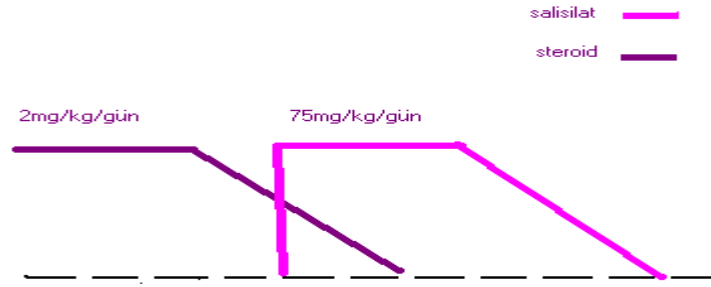
Kardit, RKH var(klinik/ekokardiyografik)	En az 40 yaşına kadar bazen hayat boyu Son ataktan sonra 10 yıl
Kardit,RKH yok	10 yıl veya 21 yaşına dek
Karditsiz ARA	5 yıl veya 21 yaşına dek
<b>BİREYE GÖRE KARAR VERMELİ</b>	<b>HANGİ SÜRE DAHA UZUNSA</b>

### 2.7.2. Akut Romatizmal Ateş ve Antiinflamatuvar Tedavi

Artritte; salisilat ve diğer NSAİD ler kullanılabilir. Ancak bir kontrendikasyon yok ise aspirin tercih edilir. Salisilat dozu çocukta 80-100 mg/kg/gün adölesan ve erişkinde 4-8 gr/g 4 dozda oral 2 hafta tam doz, 2 haftada azaltarak kesilir. Artrit 48-72 saatte düzelmeye başlar, yanıt yoksa tanı sorgulanmalı kan düzeyi 20-30 mg/dl veya 0.7-2.0 mmol/L tutulmalıdır. Aspirin kullanırken salisilizm (kulak çınlaması, hiperpne,baş ağrısı), karaciğer toksitesi (AST,ALT 3 katını aşmamalı) yönüyle uyanık

olunmalı ve REYE sendromu yönünden influenza aşısı yapılmalıdır. Salisilat kullanılmayan artritli olgularda NSAİD'lerin dozu ise; naproxen 10-20mg/kg 2 dozda (KC toksisitesi yok), ibuprofen 30-40 mg/kg/gün 4 dozda kullanılabilir.

Kardit varsa; hafif karditte artritte olduğu gibi salisilat kullanılır, doz aynıdır. Orta-ağır karditte prednizolon 2mg/kg/gün 3 dozda, oral 2-3 hafta ve doz azaltmaya başlanır, her hafta %20-25 azaltılır. Steroid kesilmeden 1 hafta önce salisilat 75-80 mg/kg başlanır ve prednizolon kesildikten sonra ise salisilat 3-4 hf daha devam edilir (Şekil4). Gastrointestinal sistem koruması unutulmamalıdır. Subklinik karditte ise salisilat kullanılır. Sydenham koresi izole ise antiinflamatuvar tedaviye gerek yoktur. Steroidler ağır karditte önemli olup, salisilat ve steroidler şiddet ve prognozu etkilemiyor. Antiinflamatuvar tedavi kardit gelişmesini önlemez.



**Şekil 4.** Steroid Tedavisinden Aspirine Geçiş

Kardit gidişini etkileyen sekel oluşmasını önleyebilen antiinflamatuvar tedavi yoktur. Steroid rezidüel kalp hastalığı sıklık ve şiddetini değiştirmez ((1, 6, 9, 69).

### 2.7.3. Sydenham Kore ve Tedavisi

İzole korede antiinflamatuvar tedaviye gerek yoktur. Primer profilaksi uygulanmalıdır. Hafif olgularda farmakolojik tedavi gerekmez, ağır olgularda tedavi verilmeli ve ajan olarak; valproik asit (15-20mg/kg/gün), karbamazepin (7-20 mg/kg/gün), fenobarbital, haloperidol, kortikosteroidler, plazma değişimi, İV immünglobulin tedavisi, tedaviye dirençli olgularda stresi azaltmak ve duygusal değişkenlikler için hastaneye yatırılabilir (70).

#### 2.7.4. Fizik Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş'li her hastada yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit açısından da yakından takip edilmelidir. Mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül basıncı ve hacminin rol oynadığı düşünüldüğünden kardit bulgusu olan her hastada en az 4 hafta yatak istirahati gerekir. Eğer kalp yetmezliği bulguları varsa bu bulgular düzeline kadar istirahat zorunludur, sonraki 4 hafta da aşırı aktivite kısıtlanmalıdır (9, 71).

**Tablo 9.** Akut Romatizmal Ateşli Hastada Aktivite Düzenlenmesi

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

#### 2.7.5. Romatizmal Kalp Hastalığının Tedavisi

Romatizmal kapak hastalıklı asemptomatik hastalar yıllarca stabil bir şekilde takip edilebilir. Semptomların yokluğunda medikal tedavi yönetimiyle zamanla olan değişikliklerin değerlendirilmesi, semptomların başlaması, komplikasyonların önlenmesi ve kapak fonksiyonu, oda büyüklüğü ve ventriküler fonksiyonlarındaki değişiklikler tespit edilmelidir. Daha öncesinde emboli hikayesi olan ve atrial fibrilasyonu olan mitral stenozlu hastalarda antikoagulan olarak warfarin gerekmektedir (72).

Kronik şiddetli mitral yetersizlikli asemptomatik ve sol ventrikül fonksiyonları korunmuş hastaların tedavisinde afterloadın azaltılmasının rolü henüz net değildir. Bazı

çalışmaların hemodinamik stabiliteyi düzelttiğine dair göstergeleri olsada diğer çalışmalar vazodilatörlerin hemodinamiyi kötüleştirdiği sonucuna ulaşmıştır. Günümüzde afterload azaltılmasının semptomların başlamasını yada ventriküler disfonksiyonu geciktirdiğini yada sonuçları iyileştirdiğini gösteren uzun dönem bir çalışma yoktur. Bundan dolayı kronik mitral yetersizlikli ve sol ventrikül fonksiyonları korunmuş asemptomatik hastaların tedavisinde afterloadın azaltılmasına çalışılması gerekmemektedir. Bir kere semptomlar geliştiğinde ise artık mitral yada aortik yetersizliğin medikal tedavisi, önlem almak için küçük bir öneme sahiptir ve cerrahi müdahale gerekmektedir (72).

Kronik, şiddetli aort yetersizliği ve sol ventrikül fonksiyonu korunmuş asemptomatik hastaların tedavisinde afterloadın düşürülmesinin etkisi için çelişkili bulgular mevcuttur. Bir çalışmada uzun etkili nifedipin ile digoxin karşılaştırılmıştır ve nifedipi kullanan grupta daha az sayıda hastanın aort kapak değiştime ameliyatı olduğunu bildirmiştir.

Daha sonra yapılan bir çalışmada plasebo, uzun etkili nifedipin ve enalapril karşılaştırılmıştır ve semptom gelişmesine yada sol ventrikül disfonksiyonuna göre tedavi gruplarında bir fark bildirilmemiştir. Amerikan College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the Management of Patient With Valvular Heart Disease'lere göre şiddetli aort yetersizlikli ama normal ventriküler sistolik fonksiyonları olan asemptomatik hastaların uzun dönem tedavisinde vazodilatator tedavi gerekmemektedir. Ancak kombine mitral ve aort yetersizlikli olan hastaların tedavisine rehberlik yapabilecek daha az veri bulunmaktadır. Semptomlar cerrahi müdahale için bir endikasyon olsada böyle hastaların sağ ventrikül fonksiyonları kombine sol taraflı valvuler yetersizlikli hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarındaki azalmanın tespiti cerrahi müdahale için bir referans olmalıdır

Son zamanlarda araştırmacılar postoperatif mortaliteyi göstermede değerli bir belirteç olduğu için statin kullanımının kronik RKH ilerleyişi sırasında faydalı olabileceğini bildirmiştir. Geriyedönük çalışmalar statinlerin hem romatizmal mitral hemde aort stenozunun ilerleyişini yavaşlatacağını bildirmiştir. Bunun altındaki mekanizma henüz belirsiz olsada statinlerin anti-inflamatuvar özelliklerinin bir rolü olduğu düşünülmektedir. İleriye yönelik çalışmalardan elde edilen sonuçlarda valvar

aort stenozlu yetişkinlerde çelişkili veriler elde edilmiştir. Kronik RKH tedavisinde statinlerin rolü hala bilinmemektedir (72 ).

### **2.7.5.a. Romatizmal Kalp Hastalığında Kalp Yetmezliği**

Semptomatik mitral ve/veya aort yetersizlikli semptomatik hastaların uzun dönem medikal tedavisi için bir etmen yoktur. Diğer sebeplerden dolayı cerrahi kontraendike olmadıkça bu hastalara cerrahi önerilmektedir (72).

Romatizmal mitral stenoz ve hafif semptomlu (geniş nabız, egzersiz dispnesi) hastalar betablokör ve kalsiyum kanal blokörü gibi negatif kronotropik ajanlardan fayda görebilir. Pulmoner venöz konjesyonlu vakalarda makul seviyede diüretik kullanımı ve/veya sodyum kısıtlanması faydalı olabilir. Belirgin stenoz ve semptomlularda hem perkütan balon valvuloplasti hemde cerrahi etkili olabilir. Ekokardiyografiyle mitral kapak morfolojisi skorunun belirlenmesi ve birlikte kapakçık hareket kabiliyeti, subvalvular kalınlaşma, kapakçık kalınlaşması ve kapakçık kalsifikasyonunun değerlendirilmesi mitral stenoz için yapılmış balon valvuloplasti sonucunun değerlendirilmesinde belirteçlerdir. Perkütan balon valvuloplasti için aday olamayan hastalara cerrahi önerilmelidir. Semptomatik romatizmal aort stenozu için etkili bir medikal tedavi yoktur. Çocuklardaki konjenital aort kapak stenozun tersine semptomatik kalsifik aort kapak stenozunun tedavisinde balon valvuloplasti etkili değil ve sınırlı bir rolü vardır bu ise eğer hasta cerrahi için kabul edilebilir değilse önerilmelidir.

Diüretikler semptomatik hastada sınırlı bir önlem olarak kullanılabilir ama en uygun tedavi cerrahi komissurotomidir, genellikle mitral kapak cerrahisi ile eşzamanlı yapılır (72).

### **2.7.6. Cerrahi ve Kateter Tedavisi**

#### **2.7.6.a. Akut Kardit**

Belirgin akut mitral yada aort yetersizlikli hastaların bazılarında enflamasyon zamanla gerileyerek düzelirken diğerlerinde medikal tedaviye cevap vermeyen inatçı yada ilerleyici kalp yetersizliği oluşur. Miyokardiyal disfonksiyondan değilde Valvüler

yetersizliğin asıl altta yatan problem olmasından dolayı valvuloplasti yada kapak değişimi gibi cerrahi müdahaleler hayat kurtarıcıdır ve sonuçta kapak yapısının yenilenmesi ile belirgin klinik iyileşme sağlanır. Akut romatizmal mitral yetersizliğin altında yatan esas sebep, zayıf kapakçık koaptasyonu ile sonuçlanan annular dilatasyon ve kordal uzamadır, cerrahi annuloplasti ve/veya kordal kısaltma uygulamaları güzel sonuçlar meydana getirmektedir (72).

#### **2.7.6.b. Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı**

Romatizmal kapak hastalığı genellikle ilerleyicidir, cerrahi müdahale gerektiren kronik hemodinamik yüke sebep olur. Romatizmal kalp hastalığı çocuklarda cerrahi müdahale için en uygun zamanın belirlenmesi genellikle zordur. Belirgin semptomların olması makul ve kabul edilebilir endikasyondur ama asemptomatik çocuklarda cerrahi müdahalenin en uygun zamanı kesin değildir. Romatizmal kapak hastalıklı çocuklarda müdahalenin zamanlamasına rehberlik edecek küçük bir veri ile valvuler kalp hastalıklı yetişkinlerde müdahale için rehberlerden bir çok tahmin yapılabilir (72).

#### **2.7.7. Endokardit Profilaksisi**

Endokarditler RKH'nin önemli bir komplikasyonudur. Amerikan Sağlık Kurumu Rehberleri 2007de revize edilmiştir, endokardit profilaksisi kardiyak belirtileri olanların diş bakımlarına gitmesini gerekli görmektedir. Bu protez kalp kapağı kullanan yada kapak tamirinde protez materyal kullanan ve daha önceden endokardit olanlarında içermektedir. Diğer belirtileri olan hastalarda profilaksi gerekmemektedir. Oral mukoza yada diş etrafında perforasyonlarda yada operasyonlarda profilaksi gerekmektedir. Hastalar kronik penisilin profilaksisi aldıkları için amoksisilin dirençli organizmaların gelişmesi muhtemeldir, klindamisin, klaritromisin yada azitromisin belirtilen prosedürlerde önerilmektedir (72).

### 3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız Ekim 1998 – Aralık 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesinde ARA tanısı koyulup en az 2 yıl süre ile takip edilmiş olan 163 hastanın dosya bilgileri incelenerek yapıldı.

Dosya bilgilerine ulaşılan hastalar;

- a) Modifiye Jones kriterlerine göre tanı almış olmaları,
- b) İlk atak sırasında 18 yaş altında olmaları,
- c) Akut safhada EKO ile değerlendirilmiş olmaları,
- d) Tanı konulduktan iki yıl sonrasında EKO ile değerlendirilmiş olmaları durumunda çalışmaya dahil edildiler.

Konjenital kalp hastalığının eşlik ettiği ve/veya takip süresi henüz 2 yılını tamamlamamış olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Akut safha, klinik belirti ve bulguların ortaya çıktığı ilk 12 hafta; kronik safha ise 12 haftadan sonraki zaman dilimi olarak kabul edildi Olgular, hastalığın akut ve kronik safhalarında fizik muayene, göğüs radyografi, EKG ve EKO bulgularına göre kardiyak açıdan değerlendirildiler..

Arşiv bilgilerinden hastaların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, ASO değeri, CRP değeri, boğaz kültürü, 12 derivasyonlu EKG ve göğüs radyografi değerlendirme sonuçları elde edildi. Göğüs radyografide kardiyotorasik oranı (KTO)>0,50 üzerinde olması kardiyomegali olarak değerlendirildi.

Kardit akut safhadaki klinik, göğüs radyografi ve EKO bulgularına göre şu şekilde gruplandırıldı.

**-Hafif şiddette kardit:** Konjestif kalp yetersizliği kliniği ve göğüs radyografisinde kardiyomegalinin olmadığı kardit,

**-Orta şiddette kardit:** Konjestif kalp yetersizliği kliniği olmayan, göğüs radyografisinde kardiyomegali tespit edilen kardit,

- **Ağır Şiddette kardit:** Gögüsradıyografisinde kardiyomegali tespit edilen, konjestif kalp yetersizliği kliniği ve/veya perikard tutulumu olan kardit,

Kapak yetmezliğin fizyolojik ya da patolojik olarak değerlendirilmesi; kapak yetersizliğine ait jet akımının EKO ile saptanan renk uzunluğuna göre derecelendirildi. Yetersizlik akımı <1,5 cm ise yetersizlik 1.derece (hafif), 1,5-2,9 cm ise 2. Derece (orta), 3-4,4 cm ise 3. derece (ağır), 4,5 cm üzerinde ise 4. derece (ağır) kabul edildi (44, 73,74,75).

Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda patolojik MY ve AY üfürümü duyulmayıp EKO ile kapak tutulumunun tespit edildiği kardit 'sessiz ya da subklinik kardit' olarak tanımlandı.

### **İstatistiksel deđerlendirmeler**

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Science) istatistiksel paket programına aktarıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki- Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Ekim 1998–Aralık 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesine başvuran ve ilk kez ARA tanısı alan 163 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların ilk tanıda ortalama yaşları;  $10.67 \pm 2.3$  yaş (aralık 4-16 yaş) idi. Hastaların 93 (%57.1)'ü kız, 70 (%42)'i erkekti (Tablo10).

**Tablo 10.** Hastaların İlk Tanıda Demografik Özellikleri

	Yaş (ortalama)	n	%
<b>Kız</b>	10.6±2.4	93	57.1
<b>Erkek</b>	10.7±2.8	70	42.9
<b>Toplam</b>	10.67±2.3	163	100

**Tablo 11.** Hastaların Tanı Aldıkları Mevsime Göre Dağılımı

MEVSİM		
	n	%
<b>Kış</b>	<b>58</b>	<b>36.6</b>
<b>İlkbahar</b>	<b>42</b>	<b>25.8</b>
<b>Yaz</b>	<b>33</b>	<b>20.2</b>
<b>Sonbahar</b>	<b>30</b>	<b>18.4</b>

Kış mevsiminin uzun sürmesi nedeniyle bölgemizde yılın büyük bir bölümünde ARA görülebilmektedir (Tablo 11)

**Tablo 12.** Hastalardaki İlk Başvuru Yakınmaları

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Eklem yakınmaları</b>	118	72.4
<b>İstemsiz hareket</b>	41	25.1
<b>Göğüs ağrısı</b>	14	8.6
<b>Nefes darlığı</b>	10	6.1
<b>Çarpıntı</b>	6	3.7
<b>Karın ağrısı</b>	2	1.2

Olguların ilk başvuru yakınmalarından en sık karşımıza çıkan eklem yakınmaları idi (Tablo12). Olguların 19 (%11.6)'unda kardiyomegali, 10 (%6.1)'unda ise kalp yetmezliği saptandı.

**Tablo 13.** Olguların Tanı Sırasındaki Major Bulguları

<b>Major Bulgu</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>İzole kardit</b>	19	11.7
<b>İzole poliartrit</b>	13	8
<b>İzole kore</b>	6	3.7
<b>Kardit+Poliartrit</b>	87	53.3
<b>Kardit+Kore</b>	36	22.1
<b>Kardit+Eritema Marjinalum</b>	2	1.2
<b>Toplam</b>	163	100

Olgularımızda kardit ve poliartrit birlikteliği en sık görülürken, en az sıklıkta eritema marjinalum ve kardit birlikteliği görülmektedir. Olgularımızın 13 (%7.9)'ünde izole poliartrit, 6 (%3.7)'sında izole kore mevcuttur (Tablo 13).

**Tablo 14.** İlk Tanıda Majör Bulgularının Görülme Oranları

<b>MAJÖR KRİTERLER</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Kardit	144	88.3
Artrit	100	61.3
Kore	42	25.7
Eritema Marginatum	2	1.2
Subkutan Nodüller	0	0.0

Çalışmamıza dahil edilen olgularda en sık görülen major bulgular kardit ve poliartrit iken, subkutan nodüller olgularımızın hiçbirinde görülmemiştir (Tablo14).

**Tablo 15.** Tanı Sırasında Saptanan Minör Bulgular

<b>Bulgu</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ateş</b>	<b>99</b>	<b>60.7</b>
<b>PR aralığında uzama</b>	<b>17</b>	<b>10.4</b>
<b>Artralji</b>	<b>18</b>	<b>11</b>
<b>Akut faz reaktanları yüksekliği</b>	<b>115</b>	<b>70.5</b>
- <b>Sedimentasyon yüksekliği</b>	<b>110</b>	<b>67.5</b>
- <b>CRP yüksekliği</b>		

Akut faz reaktanlarından, sedimentasyon yüksekliği ve/veya CRP yüksekliği toplam 137 (%84) olgumuzda vardı. Dolayısıyla en sık karşılaşılan minör bulgu akut faz reaktanları pozitifliği iken, artralji ve EKG'de PR uzaması en az görülen minor bulgulardandı (Tablo 15).

**Tablo 16.** Tanı Sırasında Saptanan Destekleyici Bulgular

	n	%
<b>ASO yüksekliği</b>	<b>149</b>	<b>91.4</b>
<b>Pozitif boğaz kültürü</b>	<b>29</b>	<b>17.8</b>

Destekleyici bulguların ASO yüksekliği ve/veya pozitif boğaz kültürü pozitifliği 151 (%92.6)'inde saptandı (Tablo16). Olgularımızın 12 (%7.4)'sinde destekleyici bulguya rastlanmadı ve bu olguların tamamını sydenham koreli olgular teşkil ediyordu.

**Tablo 17.** Sessiz Karditli Olgularda Major Bulgular

<b>SESSİZ KARDİT</b>	n	%
<b>Artrit</b>	<b>15</b>	<b>44.1</b>
<b>Kore</b>	<b>19</b>	<b>55.9</b>

Olgularımızın 34 (%20.8)'ünde sessiz kardit vardı. Bu olgularımız en sık major bulgulardan kore ile birliktelik göstermekteydi (Tablo 17).

**Tablo 18.** Manifest ve Sessiz Karditli Olguların Kardit Şiddetine Göre Dağılımı

<b>KARDİT ŞİDDETİ</b>	n	%
<b>Hafif</b>	<b>125</b>	<b>86.8</b>
<b>Orta</b>	<b>9</b>	<b>6.3</b>
<b>Ağır</b>	<b>10</b>	<b>6.9</b>
<b>Toplam</b>	<b>144</b>	<b>100</b>

Çalışmaya dahil edilen 163 hastanın 110 (%67.4)'unda manifest, 34 (%20.8)'ünde ise sessiz kardit bulunmakta idi. Klinik kardit tespit edilen olgularda en sık hafif kardit varken, sadece 19 (13.2)'unda kardit orta - ağır idi (Tablo 18).

**Tablo 19.** Kardit Olan Hastalarda Tanı Anında Kapak Tutulumu Derecesi

		<b>HAFİF</b>	<b>ORTA</b>	<b>AĞIR</b>
<b>Sessiz</b>	<b>Mitral yetersizliği</b>	<b>29</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
	<b>Aort yetersizliği</b>	<b>12</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Hafif</b>	<b>Mitral yetersizliği</b>	<b>26</b>	<b>46</b>	<b>15</b>
	<b>Aort yetersizliği</b>	<b>46</b>	<b>11</b>	<b>1</b>
<b>Orta</b>	<b>Mitral yetersizliği</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
	<b>Aort yetersizliği</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Ağır</b>	<b>Mitral yetersizliği</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>10</b>
	<b>Aort yetersizliği</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

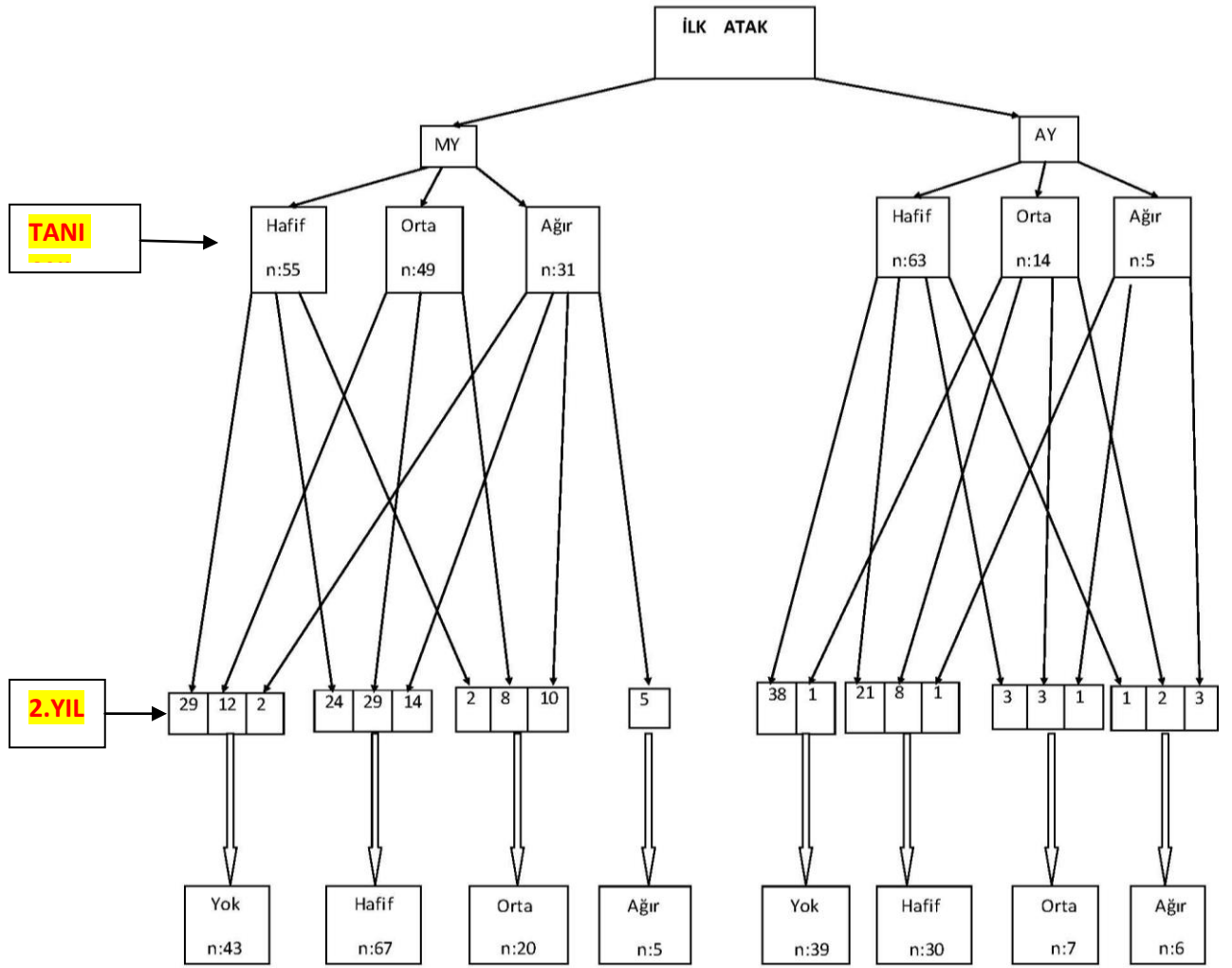
\*AY:aort yetersizliği, MY:mitral yetersizliği

İlk tanı anında ekokardiyografik olarak kardit tespit edilen 144 olguda 217 kapak tutulumu varken bunların 135'ini mitral kapak, 82'sini ise aort kapağı oluşturmaktaydı. Bu olgularda en sık tutulan kapak mitral kapak idi. Olguların önemli bir kısmında valvulit hafif derece idi. Klinik olarak olgularımızın az bir kısmında orta ve ağır kardit vardı. Orta-ağır kardit olan olgulardada en sık etkilenen kapak mitral kapak idi ve bunların ekokardiyografik incelenmesinde en az bir kapakta orta ve/veya ağır derecede kapak yetersizliği mevcut idi (Tablo 19).

**Tablo 20.** Akut Dönem İle Kronik Dönemde Kapak Tutulum Derecesinin Karşılaştırılması

İlk atakta dopler EKO ile kapak tutulum derecesi		Dopler EKO ile kronik dönem 2.yıl kapak tutulum derecesi			
		YOK	HAFİF	ORTA	AĞIR
Hafif	Mitral yetersizliği (n=55)	29 (%52.7)	24(%43.7)	2(%3.6)	-
	Aort yetersizliği (n=63)	38(%60.3)	21(%33.3)	3(%4.8)	1(%1.6)
Orta	Mitral yetersizliği (n=49)	12(%24.5)	29(%59.2)	8(%16.3)	-
	Aort yetersizliği (n=14)	1(%7.1)	8(%57.1)	3(%21.5)	2(%14.3)
Ağır	Mitral yetersizliği (n=31)	2(%6.4)	14(%45.2)	10(%32.2)	5(%16.1)
	Aort yetersizliği (n=5)	-	1(%20)	1(%20)	3(%60)

Akut dönemde 217 (M:135, Ao:82) kapak tutulumu varken, kronik dönemde 135 kapak tutulumu vardı. Bunlarında 92'sini mitral kapak, 43'ünü ise aort kapak yetersizliği oluşturmaktaydı. Seksen iki kapakta tam düzelme mevcuttu. Bunların 43'ü mitral kapak, 39'u ise aort kapağı idi.



**Şekil 5.** Renkli doppler Ekokardiyografik incelemeye göre olguların akut ve kronik dönemde mitral ve aort kapak yetersizliklerine göre dağılımı

Hafif derece 118 (M:55 Ao:63) kapak yetersizliği bulunurken bunların 67 (M:29 Ao:38)(%56.7)'si tam olarak düzeldi. Orta derece kapak yetersizlikliği olan 63 (M:49 Ao:14) kapak bulunurken, bunlardan 13 (M:12 Ao:1)(%20.6) kapak tam olarak düzeldi, 37 (M:29 Ao:8)(%58.7) kapak hafif dereceye geriledi. Ağır derece kapak yetersizlikliği olan 36 (M:31 Ao:5) kapak bulunurken, bunlardan 2 (M:2 Ao:-)(%5.5) kapak tam olarak düzeldi, 15 (M:14 Ao:1)(%41.6) kapak hafif dereceye, 11 (M:10 Ao:1)(%30.5) kapak orta dereceye geriledi. Akut dönemde 217 kapağın son EKO'larındaki durumu 82 (%37.8) kapak tam düzeldi, 97 (%44.7) kapakta hafif derece, 27 (%12.4) kapakta orta derece, 11 (%5.1) kapakta ise ağır derece ekokardiyografik tutulum vardı (Şekil 5) (Tablo20).

**Tablo 21.** Akut ve Kronik Dönemde Klinik Kardit ve Sessiz Kardit Tespit Edilen Hastalarda Kapak Yetersizlikleri

KARDİT	Sessiz Kardit		Klinik Kardit	
	n=34	%	n=110	%
<b>EKO1</b>				
İzole AY	5	14.7	4	3.6
İzole MY	22	64.7	40	36.4
MY+AY	7	20.6	66	60
<b>EKO2</b>				
Patoloji yok (Normal EKO)	19	55.9	23	20.9
İzole AY	4	11.7	4	3.6
İzole MY	9	26.5	41	37.3
MY+AY	2	5.9	42	38.2

EKO1:Tanı anında yapılan ilk EKO

EKO2:İkinci yıl yapılan EKO

İlk ekokardiyografik inceleme sırasında sessiz karditi tespit edilen 34 olgunun ilk tanı anındaki ekokardiyografik incelenmesinde; 5 (%14.7)'inde izole AY, 22 (%64.7)'sinde izole MY tespit edilirken, MY ve AY'nin beraber görüldüğü 7 (%20.6) olgu tespit edildi. Bu olguların kronik dönemde yapılan son ekokardiyografik incelenmesinde patolojik kapak yetersizliği ve darlığı olmayan 19 (%55.9) olgu, izole

AY olan 4 (%11.7) olgu, izole MY olan 9 (%26.5) olgu, MY ve AY' nin beraber görüldüğü 2 (%5.9) olgu tespit edildi (Tablo 21). Olguların hiçbirinde akut ve kronik dönemde kalp kapak darlığı saptanmadı.

Klinik kardit saptanan 110 olgunun ilk tanı anındaki ekokardiyografik incelemelerinde 4 (%3.6)'ünde İzole AY, 41 (%40)'inde izole MY, her iki kapakta yetersizlik görülen 66 (%60) olgu tespit edildi. Bu olguların kronik dönemdeki yapılan ekokardiyografik incelenmesinde ise patolojik kapak yetersizliği yada darlığı olmayan 23 (%20.9), izole AY olan 4 (%3.6), izole MY olan 41 (%37.3), her iki kapak yetersizliği olan 42 (%38.2) olgu tespit edildi (Tablo21). Kronik dönemde kalp kapaklarında darlık gelişen olgumuz olmadı.

**Tablo 22.** Olguların Proflaksi Durumu

	<b>Olgu sayısı n=163</b>	<b>Tekrarlayan Olgu n=20</b>
<b>Düzenli Proflaksi</b>	145(%88.9)	3(%2.1)
<b>Düzensiz Proflaksi</b>	18(%11.1)	17(%94.4)
<b>Toplam</b>	163	20

**Tablo 23.** Tekrarlayan ARA'lı Olguların Proflaksi Durumu

<b>PROFLAKSİ</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Düzenli Proflaksi</b>	<b>3</b>	<b>15</b>
<b>Düzensiz Proflaksi</b>	<b>17</b>	<b>85</b>
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

İzlem süresi ortalama  $4.1 \pm 2.3$  yıl olan (aralık 2-11 yıl) 163 olgunun 145 (%88.9) olgunun profilaksiye uyduğu, 18 (%11.1) olgunun ise profilaksiye uymadığı görülmüştür (Tablo 22). Tüm olguların 20 (%12.3)'sinde hastalığın tekrarladığı görüldü. Bu olgular incelendiğinde önemli bir kısmının düzenli profilaksiye uymayan hastalar olduğu görüldü.

Çalışmamızda hastalığın tekrarlama oranı profilaksiye tam uyum gösterenlerde %2.1, profilaksiye uyumsuz olanlarda %94,4 olarak saptanmıştır (Tablo23).

(Ki kare=119.5; P<0.001)

Bu olgularımızın 18 (%90)'i klinik kardit iken, 2 (%10)'si subklinik kardit idi. Bu iki olguda tekrarlayan atak sırasında klinik kardit görüldü.

İzlem süresinde 3 olguya ileri evre kongestif kalp yetersizliği nedeniyle mekanik kapak replasmanı gerekti. Bunlardan 2 olguya mitral kapak tamiri, 1 olguya hem mitral hem aortik kapak tamiri yapıldı.

Çalışmamıza alınan olgular içinde izlem süresince ölen olgu olmadı.

## 5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş, multisistem bir hastalık olup, streptokok enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü 5-15 yaş arası çocuklar ve adolesanlarda sıktır. Akut romatizmal ateşe bağlı romatizmal kapak hastalığı tüm yaş gruplarında kazanılmış kalp hastalıklarının en sık sebebidir (1, 76, 77).

Hastalık tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş GABHS farenjitini geçiren hastaların %0.3-3'ünde gelişir. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı 5-15 yaş grubunda yaklaşık 80-3.600/100.000 arasında değişmekte iken sosyoekonomik durumu iyi ülkelerde insidansı belirgin azalmıştır. Türkiye'de romatizmal kapak hastalığı prevalansı 5-14 yaş grubunda 317/100.000 iken tahmin edilen ulusal prevalansı 661/100.000'dir (5). Romatizmal kapak hastalığında mortalite 1.2-23.8/100.000 arasında değişmektedir (5, 78).

Sosyoekonomik koşulları iyi olan gelişmiş ülkelerde özellikle son 25-30 yıl içinde hastalığın, ilk atağında, tekrarlayan ataklarında, hem de romatizmal kalp hastalığı prevalansında dikkat çekici düşüşler gözlenmiştir (9). Bu durum yaşam koşullarının iyileşmesi, üst solunum yolu enfeksiyonlarının etkin biçimde tedavi edilmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, penisilin profilaksisinin tam olarak uygulanması ile tekrarlayan atakların önüne geçilmesi ile açıklanabilir (79). Bununla birlikte ülkemizde ve bölgemizde hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (76). Akut romatizmal ateşte prognozu belirleyen en önemli faktör kardittir (80, 81, 82). Bland ve arkadaşları 1000 hasta içeren klinik bir çalışmada romatizmal kalp hastalığı bulgularının 20 yılda %16'sında kaybolduğunu göstermişlerdir (83). Vasan ve Selveraj, üfürüm ve valvuler lezyonların, karditli hastaların yaklaşık üçte birinde 5-10 yıl içinde kaybolduğunu ve hastaların üçte ikisinde RKH geliştiğini rapor etmişlerdir (82).

Ülkemizde Özer ve arkadaşları ARA'li olguların %50'sinde RKH gelişmekte olduğunu belirtmişlerdir (76). Akut romatizmal ateş en sık streptokok enfeksiyonlarının sık görüldüğü 5-15 yaş arasında gözlemlendiği bildirilmektedir (83, 84). Çalışmamızda olgularımızın %98,7'sinin literatür verileriyle uyumlu olarak 5-15 yaş arasında olduğu görülmüştür.

Literatürde ARA'nın erkek ve kızlar arasında görülme sıklığı açısından belirgin bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir (63). Çalışmamızda olguların %57,1' i kız, %42,9'u erkek idi.

A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonları en sık kış ve ilkbaharda meydana gelmektedir. Akut romatizmal ateş bu nedenle en sık kış ve ilkbahar mevsimlerinde görülmektedir (85, 86). Çalışmamızda ARA olgularının %36,6'sı kış, %25,8'i ilkbahar mevsiminde görülmüştür.

Çalışmamızda tanı anında majör kriterlerden en sık kardit (%88,3) görülmüştür. Görülme sıklığına göre diğer majör kriterler; poliartrit (%61,3), kore (%25,7), eritema marjinitum (%1,2) şeklinde sıralanmıştır. Subkutan nodül ile başvuran olgumuz olmamıştır. Ülkemizde 1994-2000 yılları arasındaki Bostan ve arkadaşlarının 207 olgudan oluşan çalışmasında, %22 izole artrit, %27 izole kardit, %37 artrit ve kardit birlikteliği saptanmıştır (87). Ülkemizde Yılmaz ve arkadaşlarının (88), Çağlayaner ve arkadaşlarının (89) yaptıkları çalışmalarda artrit en sık majör bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Amerika'da yapılan bir çalışmada kardit, korea ve artrit prevalansı sırasıyla %64,4, %15,3 ve %59,5 olarak bildirilirken (90) bir diğer çalışmada kardit %68, poliartrit %36, kore %36, eritema marjinitum %2,5, subkutan nodül %4 oranında raporlanmıştır (91). Avustralya, Yunanistan, Suudi Arabistan' ve Fiji'de yapılan çalışmalarda sırasıyla; poliartrit %59, kardit %50, kore %22, subkutan nodül %1 (92); kardit %70, poliartrit %68 (93); poliartrit %84,8, kardit %65,2 (94); kardit %79 (95) oranında bildirilmiştir. Çalışmaların bazılarında artrit bazılarında ise karditin en sık görülen majör bulgu olduğu görülmektedir.

Kalp veya eklem tutulumunun birinci sırada olması, toplumsal ve bölgesel farklılıkların yanında başvuru merkezde rutin ekokardiyografik inceleme yapan çocuk kardioloji ünitesi olup olmamasına da bağlı olabilir. Çünkü fizik muayene ile bulgu vermeyen ve tam tanımlanamayan sessiz karditi olan olgular ancak ekokardiyografi ile teşhis edilebilmektedir. Kardioloji ünitesi olan merkezlerde yapılan çalışmalarda kardit görülme oranının, olmayan merkezlerde yapılan çalışmalarda ise artrit görülme oranının daha yüksek olması; ABD' de yapılan çalışmalarda kardit görülme sıklığının artmasının tanısal metodların gelişmesine bağlanması bu

düşüncemizi desteklemektedir. Sessiz kardit WHO tarafından major bulgu olarak kabul edilmektedir (96-99).

Çalışmamızda eritema marjınatum oranı düşük (%1.2) olarak bulunmuştur. Subkutan nodül ise çalışmamızda hiç saptanmamıştır. Literatürde subkutan nodülün saptanmadığı çalışma grupları mevcuttur (87). Subkutan nodüllerin hastalığın akut döneminde görülmesi ve kısa sürede kaybolmaları yanında çalışma grubumuzda olgu sayısının az olması da subkutan nodül ile karşılaşılmasının nedenleri olabilir.

Çalışmamızda, ilk tanı esnasında birden fazla majör bulgunun birlikte görüldüğü olgularda; en sık gözlenen %53.3 ile artrit ve kardit birlikteliği olmuştur. Daha önceki çalışmalarda da en sık gözlenen birliktelik artrit ve kardittir (87, 100). Çalışmamızda %22.1 kardit ve kore birlikteliği, %1.2 kardit ve eritema marjınatum birlikteliği görülmüştür.

Çalışmamızda minör bulgulardan en sık görüleni %84 ile akut faz reaktanlarında artış (ESR ve/veya CRP yüksekliği), ikinci sıklıkta %60.7 ile ateş olmuştur. Artralji %11, EKG' de PR uzaması %10.4 oranında görülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalarda en sık minör bulgu akut faz reaktanlarında artış (%75-94) olarak bildirildiği gibi, oldukça düşük olarak rapor edilmiştir. Pirinçcioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5.4 artralji olarak rapor edilmiş (18, 86, 101, 102), ateş %41-61, PR uzaması %5-21 (101-103) oranında bildirilmektedir.

Geçirilmiş streptokok infeksiyonunu destekleyen bulgulardan ASO yüksekliği %80-85 oranında, pozitif boğaz kültürü %10-20 arasında bildirilmektedir (85,104, 105). Çalışmamızda ASO yüksekliği %91.4 oranında saptanmış olup literatür verileriyle uyumludur. Hastalarımızın %17.8'ünde boğaz kültüründe üreme saptanmıştır. Boğaz kültürü ve ASO'nun her ikisinde negatif olduğu 12 (%7.4) olgu vardı. Bu olguların tamamı sydenham koresi olan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda 34 (%20.8) olguda sessiz kardit olduğu görüldü. Bu olguların %55.9'u kore ile, %44.1'i artrit ile birliktelik göstermekte idi. Bu sonuç ülkemizde 1992 yılında ARA'lı hastalarda sessiz kardit sıklığını %20,8 olarak saptayan çalışma ile

örtüşmektedir (106). İzole artrit ve izole kore tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan hastaların önemli bir kısmında EKO ile kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum ‘sessiz kardit’ olarak adlandırılmaktadır. Sessiz kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir (96, 106). Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde tekrarlayan ataklar sonrasında romatizmal kapak hastası olabilmektedir (96, 97). Olgularımızdan iki hasta sessiz kardit iken tekrarlayan atak sırasında manifest kardit tanısı almıştır. Bu vakaların saptanması için EKO’nun gerekliliği kabul edilmektedir. Ayrıca ekokardiografik değerlendirme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının da ayırt edilmesini sağlamaktadır (98) Akut romatizmal ateş ön tanısı ile gelen her hastada mutlaka ekokardiyografik inceleme yapılarak kardit değerlendirilmesi yapılmalıdır çünkü hastanın profilaksi süresi kardit olup olmamasına göre değişmektedir (96-98).

Çalışmamızda kardit tespit edilien 144 olguda en sık (%86,8) hafif dereceli kardit görüldü. Orta kardit %6,3, ağır kardit ise %6,9 oranında saptanmıştır. Literatürde de vakaların en sık hafif kardit geçiren vakalar olduğu bildirilmiştir (90,107).

Çalışmamızda hem sessiz hem manifest karditli olan hastalarda en sık görülen kapak lezyonu mitral yetersizliği idi. Kapak lezyonunun düzelmesi sessiz karditli hastalarda %55,9, manifest karditli hastalarda ise %20,9 oranında gerçekleşmiştir. Kronik dönemde RKH olan olgulardada en sık görülen kapak lezyonunda mitral yetersizliği idi.

Akut romatizmal ateşli olgulardan karditi olan 144 olgunun 42 (%29,2)’sinde tam düzelmeye gözlenirken 102 (%70,8)’inin romatizmal kapak hastalığının devam ettiği görüldü. Vasan ve Selveraj ARA’lı hastalarda kalp kapak lezyonlarının hastaların üçte birinde düzeldiğini, üçte ikisinde ise kalp kapak lezyonlarının devam ettiğini bildirmişlerdir (82).

Çalışmamızda ayrıca tanı anında tespit edilen mitral ve aort kapak tutulumu derecelerinin hastalık seyrinde ne şekilde değiştiği değerlendirildi.

Tanı anında mitral kapak tutulumlarından hafif derecede olanların %52,7’sinin, orta derecede olanlardan %24,5’unun, ağır derecede olanlardan %6,4’ünün; aort kapak

tutulmalarından hafif derecede olanların %60,3'ünün, orta derecede olanlardan %7,1'inin tam olarak düzeldiği, ağır derecede aort yetersizliği olan olgularda ise tam düzelme olmadığı görüldü.

Çalışmamızda tanı anında mitral kapakta orta ve ağır derece kapak tutulumu %59.2 iken, aort kapağında orta ve ağır derece kapak tutulumu %23.1 idi. Bu bağlamda orta ve ağır derecede kapak tutulumu, aorta göre mitral kapakta daha fazlaydı. Birçok yayında, en sık ve en şiddetli olan kapak tutulumu mitral kapakta gözlenirken, aort kapağının ikinci sıklıkta etkilendiği bildirilmektedir (108, 109).

Çalışmamızda orta ve ağır derece kapak lezyonlarının zaman içinde kaybolması mitral kapakta %17.5, aort kapağında ise %5 olarak tespit edilmiştir. Meira ve ark.'ları hafif dereceli kapak lezyonlarında 6 ay-7 yıllık izlem süreci içinde %61 oranında düzelme saptamışlardır (108). Decourt ve arkadaşları hafif karditli olguların yaklaşık %80'ine yakının kronik dönemde kaybolduğunu; RKH'nın, orta ve ağır karditlerde görülmesinin daha olası bir durum olduğunu bildirmiştir (110).

Akut romatizmal ateş geçiren hastaların seyirini etkileyen ve bu etkisi kanıtlanmış olan en önemli ve tek girişim ikincil korumadır (111). Profilaksinin en etkili yolu üç haftada bir intramüsküler yapılan benzatin penisilin enjeksiyonlarıdır.

Akut romatizmal ateşte profilaksi süresi tartışmalıdır. Kardit olmayan vakalarda 5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa); kardit olan ama kalıcı kapak hasarı olmayan vakalarda 10 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa); kardit ve kalıcı kapak hasarı olan vakalarda son ataktan sonra en az 10 yıl veya en az 40 yaşına kadar profilaksi uygulanması gereklidir. Kapak replasmanı yapılması profilaksinin ömür boyu yapılmasını gerekli kılar (72). Tüm koreli hastaların ömür boyu koruyucu tedaviyi almaları önerilmektedir. Profilaksi uygulanmadığı zaman hastaların dörte üçünde yaşamları boyunca bir veya daha fazla sayıda atakların olabileceği bildirilmiştir (112).

Çalışmamızda olguların %88.9'unun düzenli olarak profilaksiye uyduğu, %11.1 olgunun uymadığı görülmüştür. Tüm olguların 20 (%12.3)'sinde hastalığın

tekrarladığı, bunların önemli bir kısmının düzenli olarak profilaksiye uymayan hastalar olduğu görüldü. Çalışmamızda olguların tekrarlama oranı profilaksiye tam uyum gösterenlerde %2.1, profilaksiye uyumsuz olanlarda %94,4 olarak saptanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki olgulardan üçüne kronik dönemde ileri evre konjestif kalp yetersizliği nedeniyle mekanik kapak replasmanı yapıldı. Bunlardan 2 olguya mitral kapak replasmanı, 1 olguya hem mitral hem aortik kapak replasmanı yapıldı. Bunların hepsi profilaksiye uyumsuz olan olgulardı.

Sonuç olarak; çocuk yaş grubunda daha sık görülen ve önlenebilir edinsel kalp hastalığının ana sebebi olan ARA özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Karditi olan olguların önemli bir kısmında RKH gelişmektedir. Sessiz karditli hastaların tespit edilmesi ancak EKO incelemesiyle mümkündür. Akut romatizmal ateş şüphesi olan hastalar, erken tanı konulabilmesi için gecikmeden EKO ile değerlendirilmelidir. Hastalığın prognozu ve tekrarının önlenmesi açısından düzenli ve uygun profilaksi çok önemlidir. Akut romatizmal ateşli hastalardan kapak yetersizliği hafif olanların önemli bir kısmında iyileşme beklenebilir. Orta ve ağır derece olan kapak yetersizliği olanlarda ise tam düzelme beklentisi daha azdır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Ekim 1998–Aralık 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesinde akut romatizmal ateş tanısı olarak takip edilen 163 hastanın arşiv bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1- Olgularımızın ilk tanıda ortalama yaşları;  $10.67 \pm 2.3$  yaş (aralık 4-16 yaş) idi. Olgularımızın %98,7'sinin 5-15 yaş arasında olduğu görüldü.

2- Olgularımızın %57,1'i kız, %42,9'u erkek idi.

3- Olgularımızda ARA ensık kış ve ilkbahar mevsimlerinde görüldü.

4- Olguların ilk başvuru anında en sık yakınması eklem yakınmaları (%72,4) idi.

5- Olgularımızda, ilk tanı anında en sık majör bulgu kardit (%88,3) idi. Görülme sıklığına göre diğer majör kriterler; poliartrit (%61,3), kore (%25,7), eritema marjınatum (%1,2) şeklinde sıralanmıştır. Subkutan nodül hiç bir olgumuzdasaptanmadı.

6- İlk tanı esnasında birden fazla majör bulgunun birlikte görüldüğü olgularda; en sık gözlenen %53,3 ile artrit ve kardit birlikteliği idi. Diğer birliktelikler ise %22,1 kardit ve kore birlikteliği, %1,2 kardit ve eritema marjınatum şeklindedir.

7- Olgularımızda minör bulgulardan en sık görüleni %84 ile akut faz reaktanlarında artış (ESR ve/veya CRP yüksekliği), ikinci sıklıkta %60,7 ile ateş olmuştur. Artralji %11, EKG' de PR uzaması %10,4 oranında görülmüştür.

8- Olgularımızda ASO yüksekliği %91,4'ünde, boğaz kültüründe üreme %17,8'inde saptandı. Destekleyici bulguların ASO yüksekliği ve/veya pozitif boğaz kültürü pozitifliği 151 (%92,6)'inde, boğaz kültürü ve ASO'nun her ikisinde negatif olduğu 12 (%7,4) olgu vardı. Bu olguların tamamı sydenham koresi olan hastalardan oluşmaktaydı.

9- Çalışmamızda 34 (%20,8) olguda sessiz, 110 (%67,4) olguda manifest kardit görüldü.

10- Sessiz karditli olguların %55,9'u kore ile, %44,1'i artrit ile birliktelik göstermekte idi.

11- Olguların 10 (%6,1)'unda ise kalp yetmezliği, 19 (%11,6)'unda ise göğüs radyografisinde kardiyomegali, saptandı.

12-Olgularımızda kardit tespit edilien 144 olguda en sık (%86,8) hafif dereceli kardit görüldü. Orta kardit %6.3, ağır kardit ise %6,9 oranında saptanmıştır.

13- Olgularımızda hem sessiz hem manifest karditte en sık görülen kapak lezyonu mitral yetersizliği idi.

14-Olgularımızda kapak lezyonunun düzelmesi sessiz karditli hastalarda %55.9, manifest karditli hastalarda ise %20.9 oranında gerçekleşmiştir.

15- Akut romatizmal ateşli olgulardan karditi olan 144 olgunun 42 (%29,2)'sinde tam düzelme gözlenirken 102 (%70,8)'inin romatizmal kapak hastalığının devam ettiği görüldü.

16- Olgularımızda akut dönemde 144 karditi olan olguda, 217 (M:135, Ao:82) kapak tutulumu varken, kronik dönemde RKH olan 102 hastada, 135 (M:92 Ao:43) kapak tutulumu vardı. Seksen iki kapakta (%37.8) tam düzelme mevcuttu. Tam düzelme gerçekleşen kapakların 43 (%52.4)' ü mitral kapak , 39 (%47.6)'u ise aort kapağı idi.

17- Olgularımızda ilk tanı anında mitral kapak tutulumlarından hafif derecede olanların %52.7'sinin, orta derecede yetersizliği olanlardan %24,5'unun, ağır derecede yetersizliği olanlardan %6,4'ünün; aort kapak tutulumlarından hafif derecede yetersizliği olanların %60,3'ünün, orta derecede yetersizliği olanlardan %7,1'inin tam olarak düzeldiği, ağır derecede aort yetersizliği olan olgularda ise tam düzelme olmadığı görüldü. Mitral ve/veya aort kapağında darlık gelişen olgumuz olmadı.

18-Olgularımızda ilk tanı anında mitral kapak tutulum derecesinin oranı aorta göre daha fazlaydı; mitral kapakta orta ve ağır derece kapak tutulumu %59.2 iken, aort kapağında orta ve ağır derece kapak yetersizliği %23.1 idi.

19-Olgularımızda orta ve ağır derece kapak yetersizliklerinin zaman içinde gerileyip ortadan kaybolması mitral kapakta %17.5 iken, aort kapağında ise sadece %5 olarak tespit edildi.

20- Kronik dönemde RKH olan olgulardada en sık görülen kapak lezyonu mitral yetersizliği idi.

21-Olgularımızın %88.9'unun düzenli olarak profilaksiye uyduğu, %11.1 olgunun ise profilaksiye uymadığı görüldü.

22-Tüm olguların 20 (%12.3)'sinde hastalığın tekrarladığı görüldü. Bu olgular incelendiğinde önemli bir kısmının düzenli olarak sekonder profilaksiye uymayan (%85) hastalar olduğu görüldü.

23-Çalışmamızda hastalığın tekrarlama oranı profilaksiye tam uyum gösterenlerde %2.1, proflaksiye uyumsuz olanlarda %94,4 olarak saptandı.

24- Çalışmamızda; kronik dönemde ileri evre kongestif kalp yetersizliği nedeniyle 3 olguya mekanik kapak replasmanı gerekti. Bunlardan 2 olguya mitral kapak replasmanı, 1 olguya hem mitral hem aortik kapak replasmanı yapıldı ve bu hastaların sekonder profilaksiye uyumu kötü idi.

25-Çalışmamıza alınan ve kayıtlarına ulaşılabilen olgular içinde izlem süresince ölen olgu olmadı.

26-Çocuk yaş grubunda daha sık görülen ve önlenbilir edinsel kalp hastalığının ana sebebi olan ARA özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

27- Akut dönemde karditi olan olguların yarısından fazlasında kronik dönemde RKH gelişmektedir. Akut romatizmal ateşli hastalardan kapak yetersizliği hafif olanların önemli bir kısmında iyileşme beklenebilir. Orta ve ağır derece olan kapak yetersizliği olanlarda ise tam düzelme beklentisi daha azdır.

28-Sessiz karditli hastaların tespit edilmesi ancak EKO incelemesiyle mümkündür. Akut romatizmal ateş şüphesi olan hastalar, erken tanı konulabilmesi için gecikmeden EKO ile değerlendirilmelidir.

29-Hastalığın prognozu ve tekrarının önlenmesi açısından düzenli ve uygun profilaksi çok önemlidir

## 7. KAYNAKLAR

1. İ. Levent Saltık. Akut Romatizmal Ateş. The Journal of Current Pediatrics. Güncel Pediatri. March 2007 cilt:5 sayı:1
2. Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th edition. Braunwald E. Eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997: 1769-1775
3. Edward D F. Bland and Duckett Jones; Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood; 1951 American Heart Association
4. Denny FW, T.Duckett. Jones and rheumatic fever in T.Duckett Jones memorial lecture. Circulation 1987;76; 963-70
5. Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic Review: Estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection= rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. Trop Med Int Health 2011; 16: 2-11
6. Ortiz EE. Acute rheumatic fever. In Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Taynan M (eds). Paediatric Cardiology. New York: Churchill Livingstone, 2002: 1713-1732.
7. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 1992; 268: 2069-2073.
8. Moss and Adams; Heart disease in infants, Children, and Adolescents; Philadelphia: 2013 sayfa;1313-1316
9. Figen Akalın. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. Türk Pediatri Arşivi. 2007. 85-93
10. Olivier C. Rheumatic fever-is it still problem? Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000: 45; 13-21.
11. Sellers LA, Levine EB. Acute rheumatic fever in adult. The Permanente, 2000:4(4); 1-11

12. Veasy L G, Robert E, Herbert D. Rheumatic fever reports increasing in the Utah area. American Heart Association, 1998: 8-11
13. Rutstein DD, Dorfman A, Keith JD, Lichty JA. The evolution of rheumatic heart disease in children. *Circulation*, 1960: 22; 503-515
14. Padmavati S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. Historical data. *Bulletin of the World Health Organization*, 1978: 56(4); 543-550.
15. Emmannouilides GC: Moss and Adams, *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Fifth edition, Maryland: 2001.
16. Asay A, Giles R, Veasy LG, Hill HR, Ware J, Nichols CR. Acute rheumatic fever-Utah. *MMWR*, 1987: 36(8); 108-10,115.
17. Veasy LG, Wiedmeier SE. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med*, 1987: 316; 421-427.
18. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population : the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child*, 2001: 85; 223-27.
19. Carapetis JR. Mc Donald M. Wilson N. Acute Rheumatic Fever. *Lancet* 2005; 366:155-66
20. Emmannouilides GC: Moss and Adams, *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Fifth edition, Maryland: 2001.
21. Veasy LG, Lloyd Y. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United State. *J Pediatr*, 1994: 124(1); 9- 16.
22. Ozer S. Halkaoğlu O. Ozkutlu S. Çeliker A. Alehan D. Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey, *Turk J. Pediatr* 2005; 47 : 120-4
23. Anita K.M. Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics*. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company. 18 th edition. Philadelphia 2007: 1140-1145
24. Bryant PA. Robins- Browne R. Carapetis JR. Curtis N. Some of the people, some of the time: Susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation* 10; 119(5): 742-53  
Review

25. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 67-84.
26. Gerber MA. Group A streptococcus. In Nelson W. Behrman R. Kliegman RM. Jenson HB. Stanton BF (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007:1135-1145.
27. Stollerman GH. Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart. In Braunwald E (ed). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1721–1762.
28. Gerber MA. Pharyngitis. In Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. China: Churcill Livingstone Elsevier; 2008: 206-219.
29. Stjemquist-Desatnik A, Orrling A. Pharyngotonsillitis. *Periodontol* 2000 2009; 49:140-150.
30. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (eds). *Heart Disease In Infants, Children and Adoloscents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1400-1416.
31. Özyürek AR. Akut romatizmal ateş. *T Klin Pediatri Özel* 2003; 1: 64-75
32. Balat A. Kılınç M. Cekmen MB. et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem* 2005; 38: 526-30
33. Blank M. Aron-maor A. Shoenfeld Y. From rheumatic fever to Libmann Sacks endocarditis: is there any possible link? *Lupus* 2005; 14: 697-701
34. Gerber MA. Group A streptococcus. In Nelson W. Behrman R. Kliegman RM. Jenson HB. Stanton BF (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007:1139-1144
35. Agarwal AK, Yunus M, Ahmad J, Khan A. Rheumatic heart disease in india. *JR Soc Health*, 1995: 115(5); 303-4,309.
36. Chopra P. Wanniang J. Sampath Kumar A. Immunohistochemical and histochemical profile of Aschoff bodies in rheumatic carditis in excised left atrial appendiges: an immunoperoxide study in fresh and parafin embedded tissue. *Int J Cardiol* 1992 Feb; 34(2): 199-207

37. Malik A, Hassan G, Khan GQ. Transient complete heart blok complicating acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2002; 54: 91-93.
38. Jones TD. Diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126: 481-484.
39. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (eds). *Heart Disease In Infants, Children and Adoloscents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1400-1416.
40. Özyürek AR. Akut romatizmal ateş. *T Klin Pediatri*;2003; 1: 40-75
41. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.
42. Olgun H, Ceviz N. Unusual rhythm problems in acute rheumatic fever: two patient reports. *Clin Pediatr* 2004; 43: 197-199.
43. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. Çeviri: Çevikbaş U. *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2000: 321-325.
44. Otto CM. Valvular regurgitation= diagnosis quantitation and clinical approach. *Text Book of clinical echocardiography*. Second edition. Saunders Company; 2000, pp. 265-300.
45. Demiroren K, Oran B. Sydenham koresi. *Genel Tıp derg* 2002; 12: 87-87.
46. Bisno AL. Noncardiac manifestations of rheumatic fever. In Narulo J, Virmani R, Reddy KS et al. (eds). *Rheumatic Fever*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1999: 245-256.
47. Roy SB, Sturgis GP, Mossel BF. Application on the antistreptolysin-o titer in the evaluation of joint pain and in the diagnosis of rheumatic fever. *N Eng J M* 1956; 254: 95-102.
48. Kaplan EL, Antony BF, Chapman SS, Ayoub EM, Wannamaker LW. The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. *J*

- Clin Invest 1970; 49: 1405-1414.
49. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med 2011; 364: 648-655.
  50. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high madence population= the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child 2001; 85: 223-227.
  51. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America
  52. Shulman TS, Tanz RR. Group A streptecoccal pharyngitis and immune-mediated complications: from diagnosis to management. Expert Rev Anti infect Ther 2010; 8: 137-150.
  53. Levin RM, Grossman M, Jordan C, Ticknor W, Barnett P, Pascoe D. Group A streptecoccal infection in children younger than three years of age. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 581-588.
  54. Kara A. Tonsillofarenjit. Çocuk Enf Derg 2009; 3: 25-34.
  55. Kocabas E. Streptekoksik Farenjit/Tonsillit. Türkiye Klinikleri. 2010; 6: 1-9.
  56. Unal OF. Üst Solunum Yolu Hastalıkları: Burun, Larinks, Farinks, Trakea enfeksiyonları ve anomalileri. İçinde Hasanoglu E, Dusunsel R, Bideci A (yazarlar). Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2010: 593-595.
  57. Poses RM, Cebul RD, Collins M, Fager SS. The accuracy of experienced physicians' probability estimates for patients with sore throats: implications for decision making. JAMA 1985; 254: 925-929.
  58. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-125.
  59. Leung AK, Kellner JD. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. Adv Ther 2004; 21: 277-287.
  60. Maltezou HC, Tragris V, Antoniadou A et al. Evaluation of a rapid antigen

- detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1407-1419.
61. Crea MA, Mortimer EA Jr. The nature of scarlatinal arthritis. *Pediatrics* 1959; 23: 879-884.
  62. Van Bommel JM, Delgado V, Holman ER et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 987-993.
  63. Ayşe Güler Eroğlu. Akut Romatizmal Ateş. *Klinik Gelişim Çocuk ve Ergenlik Çağı Romatizmal Hastalıklar özel sayısı* 2006; cilt: 19 sayı:1
  64. Rosenthal A. Czaniczer G. Massel BF. Rheumatic fever under 3 years age: A report of cases. *Pediatrics* 1968; 41: 612
  65. Binotto MA. Guillherme L. Tanaka AC. Rheumatic Fever. *Images Pediatr Cardiol* 2002; 11: 12-25
  66. Moss and Adams; Heart disease in infants, Childeren, and Adolescents; Philadelphia: 2013 sayfa; 1316-17
  67. *J Infect Dis* 2000;182:509-16
  68. Report of a WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease 2001
  69. *Cochrane Database Syst.Rev*;2003:CD003176;Anti-inflammatory treatment for karditis in acute rheumatice fever
  70. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002 Jun;60(2-B):374-7. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients
  71. Ozer S. Halkaoğlu O. Ozkutlu S. Çeliker A. Alehan D. Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey, *Turk J. Pediatr* 2005; 47 : 120-4
  72. Moss and Adams; Heart disease in infants, Childeren, and Adolescents; Philadelphia: 2013 sayfa;1319-1324
  73. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic “silent” mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol.* 1997;20:924-6.

74. Ramakrishnan S. Echocardiography in acute rheumatic fever. *Ann Pediatr Cardiol.* 2009;2:61–4
75. World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease.
76. Özer S, Hallioğlu O, Özkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 120-124.
77. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 67-80.
78. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 80-84.
79. ST. Shullman et al. Why acute rheumatic fever has virtually disappeared in the US. *International Congress Series.* 2006; volume 1289: 285-88
80. Taranta A, Markowitz M. Rheumatic Fever. Boston= Kluwer Academic Publishers; 1989. p. 103.
81. Meira ZM, Goulart EM, Araújo FD, Capuruço CA, Mota CC. Influência dos surtos de recidiva da febre reumática no desenvolvimento de valvopatia crônica em crianças e adolescentes. *Rev Méd Minas Gerais.* 2008;18:236–42.
82. Vasan RS, Selvaraj N. Natural History of Acute rheumatic Fever. In= Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, editors. *Rheumatic Fever.* Washington, DC: American Registry of Pathology; 1999. pp. 347–58.
83. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report of 1000 patients followed since childhood. *Circulation.* 1951;4:836–43
84. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr.* 2007;74:117–21.
85. Anita K.M. Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics.* Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company. 18 th edition. Philadelphia 2007: 1140-1145

86. Ayoup EM. Marjeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(4) : 306-10
87. Özlem M. Bostan. Ergün Çil. Bursa ilindeki çocuklarda Akut Romatizmal ateşin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi* 2001; 14:276-281
88. Yılmaz E. Doğan Y. Yaşar F. Aygün D. Gürgöze K. Akut romatizmal ateşli hastaların değerlendirilmesi. *Klinik Bilimler& Doktor* 1999; 5: 511-6
89. Çağlayaner H. Vitrinel A. Karatoprak N. Çorbacıoğlu D. Akut Romatizmal Ateş ve JRA olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması. *MN Klinik Bilimler* 1995; 1: 86-94
90. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 67-84.
91. Veasy LG. Tani LY and Hill HR. Persistence of Acute Rheumatic Fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994; 24:9-16
92. Richmond P. Haris L. Rheumatic fever in the Kimberley region of Western Australia. *J Trop Pediatr* 1998 Jun; 44(3): 148-52
93. Giannoulia- Karantana A. Anagnostopoulos G. Kostaridou S. Georgakapoulou T. Ipadopoulou A. Papadopoulas G. Childhood acute rheumatic fever in Greece: experience of the past 18 years. *Acta Pediatr* 2001 Jul; 90(7): 809-12
94. Abbag F. Benjamin B. Kardash MM. al Barki A. Acute rheumatic fever in southern Saudi Arabia. *East Afr Med J* 1998 May; 75(5): 279-81
95. Ster AC. Kado J. Jenney AW. Batzloff M. Wogatakiewa L. Mulholland EK. Carapetis JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Fiji: prospective surveillance , 2005-2007. *Med J Aust* 2009 Feb 2; 190(3): 133-5
96. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-8.
97. Özkutlu S, Hallıoğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003; 13: 495-9.
98. Vijaylakshmi IB, Mithravinda J,Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15: 583-8.
99. Caldas AM, Tereri MRA,Moises VA, Silva CMC, Carvalho AC, Hilario MOE.

- The case for utilizing more strict quantitati ve Doopler echocardiographic criterions for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2007; 17: 42-7.
100. Oğuz A. Gökalp A. Gültekin A. Tanzer F. İçağasioğlu D. Sivas yöresinde saptanan akut romatizmal ateş olgularının gözden geçirilmesi. *CÜ Tıp Fak Dergisi* 1989; 11(1-2): 12-17
  101. Pirinççioğlu A, Alyan Ö. ARA'lı çocuklarda klinik ve laboratuvar bulgularının geriye dönük incelenmesi; *Türk kardioloji Dern Arş* 2012;40 (5):427-435
  102. Özkutlu S. Romatizmal aktif kardit tanılı hastaların retrospektif incelenmesi (tez). Ankara: Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; 1987.
  103. Karacan M. Akut Romatizmal Ateş Tanısı Alan Çocuk Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2010
  104. Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th edition. Braunwald E. Eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997: 1769-1775
  105. Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit. Romatizmal kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı. Eksen Basın Yayın. İstanbul. 1999; 558-595
  106. Beşikçi Resmiye. Akut romatizmal kardit tanısında 2-D renkli Doopler ekokardiyografinin yeri ve önemi. Uzmanlık Tezi. 1992-istanbul
  107. RS Vasan. S Shirivastava. M Vijayakumar. R Norang. Echocardiographic evaluation of parients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94: 73-82
  108. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Uçar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2003; 13: 500-5.
  109. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brezilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91:1019-22.
  110. Décourt LV. Doença Reumática. 2nd ed. Brasil/ São Paulo: Savier; 1972;301-310

111. Fa'tima Derlene da Rocha Arau; Doppler Echocardiography to Support the Decision to Discontinue Secondary Prophylaxis for Patients With Rheumatic Fever and Normal Cardiac Auscultation; *Pediatr Cardiol* (2013) 34:1073–1080
112. Karacan M, Isikay S, Olgun H, Ceviz N. Asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in children with acute rheumatic fever: 24-hour electrocardiography study. *Cardiol Young* 2010; 20: 620–630.

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYİRLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erol GÜLFİDAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 24.11.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 11.03.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 11.03.2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Haşim OLGUN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Celalettin KOŞAN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Haşim OLGUN

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART-2014  
ERZURUM