

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ TANISI ALAN ÇOCUKLARDA
SESSİZ KARDİT SIKLIĞININ EKOKARDİYOĞRAFI İLE
SAPTANMASI, İZLEMİ VE KLİNİK KARDİTLİ
OLGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Esra PEKPAK

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Semra ATALAY**

**ANKARA
2011**

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Akut Romatizmal Ateş Tanısı Alan Çocuklarda Sessiz Kardit Sıklığının Ekokardiyografi ile Saptanması, İzlemi ve Klinik Karditli Olgularla Karşılaştırılması”
başlıklı Dr. Esra Pekpak’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/02/2011



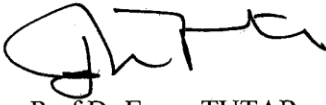
Prof. Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

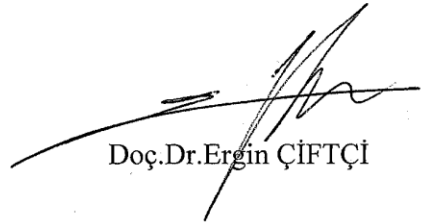
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı



Prof. Dr. Ercan TUTAR



Doç. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediyatrik Kardiyoloji Bilim Dalı

Üye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediyatrik Enfeksiyon Bilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Çalışma konusunun seçimi, hazırlanması ve sonuçlandırılmasında emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yönlendirmelerine sık sık ihtiyaç duyduğum değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Semra Atalay'a, görüşlerine başvurduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ercan Tutar'a, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Ekibi'ne teşekkür ederim.

Olguların toplanması ve verilerine ulaşılmasındaki katkılarından dolayı uzmanlarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkısı olan değerli öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli aileme, tüm uzmanlarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personele teşekkür ederim.

Dr. Esra PEKPAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Patogenez.....	5
2.3. Patoloji	7
2.4. Tanı, Klinik ve Laboratuvar Bulguları	9
2.4.1. MAJOR BULGULAR.....	10
2.4.1.1. Artrit	10
2.4.1.2. Kardit	11
2.4.1.3. Kore	14
2.4.1.4. Eritema Marginatum	15
2.4.1.5. Deri altı nodüller (Subkutan nodüller)	15
2.4.2. Minör Bulgular	15
2.4.2.1. Ateş	16
2.4.2.2. Artralji	16
2.4.2.3. Elektrokardiyografide PR aralığının uzaması..	16
2.4.2.4. Akut Faz Reaktanlarında Artış	17
2.4.3. Ayırıcı tanı	20
2.4.4. Tedavi.....	21
2.4.4.1. AGBHS Eradikasyonu	21

2.4.4.2. Anti-inflamatuvar tedavi	22
2.4.4.3. Kliniğimizde Kullanılan Tedavi Şemaları	23
2.4.4.4. Kalp Yetersizliği Tedavisi	24
2.4.4.5. Destek tedavisi	24
2.4.4.6. Kore tedavisi	24
2.4.5. Korunma	25
2.4.5.1. Birincil Korunma	25
2.4.5.2. İkincil Korunma	25
2.4.5.3. İnfektif Endokardit Profilaksisi	26
2.4.6. Prognoz	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Kardit Tanısıyla 1 Yıl veya Daha Fazla İzlenen Olgularımız	45
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	60
7. ÖZET	64
8. SUMMARY	66
9. KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGBHS	:	A Grubu β - hemolitik Streptokok
AHA	:	American Heart Association
Anti-DNase B	:	Anti-deoksiribonükleaz B
ARA	:	Akut Romatizmal Ateş
ASO	:	Anti-streptolizin O
AY	:	Aort Yetmezliği
CRP	:	C-reaktif Protein
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
ESH	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GAS	:	Grup A Streptokok
HLA	:	Human Leukocyte Antigen
İM	:	İntramusküler
KKY	:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KTO	:	Kardiyotorasik Oran
MY	:	Mitral Yetmezliği
Naproksen Na	:	Naproksen Sodyum
OF	:	Opasite Faktörü
S. pyogenes	:	Streptococcus pyogenes
SC	:	Sydenham Koresi
RKH	:	Romatizmal Kalp Hastalığı
TY	:	Triküspit Yetmezliği

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Modifiye Jones Kriterleri.....	10
Tablo 2.2.	ASO Titresinin AGBHS Enfeksiyonu Sırasında İzlemi	19
Tablo 2.3.	Akut Romatizmal Ateş de Ayırıcı Tanı	20
Tablo 3.1.	1992 Yılında Güncellenen Jones Kriterleri.....	27
Tablo 4.1.	ARA Tanısı Konulan Hastalarda Başvuru Semptomları.....	36
Tablo 4.2.	Sessiz ve Klinik Karditli Hastalarda Ateş ve Artralji Dağılımı	37
Tablo 4.3.	Karditi Olan ve Olmayan ARA'lı Hastalarda Ateş ve Artralji Dağılımı	38
Tablo 4.4.	ARA Tanısı Alan Hastalarda Major Bulguların Dağılımı.....	38
Tablo 4.5.	Sessiz ve Klinik Karditli Hastalarda Kore Sıklığının Karşılaştırılması	39
Tablo 4.6.	Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri	40
Tablo 4.7.	Sessiz ve Klinik Karditli Hastalarda Başvuru Semptomları	41
Tablo 4.8.	Karditli Olgularda Görülen Kapak Tutulumları.....	42
Tablo 4.9.	Karditli Olgularda Kapak Tutulumlarının Karşılaştırılması	43
Tablo 4.10.	Karditli Olgularda Aort ve Mitral Yetmezlik Dereceleri	44
Tablo 4.11.	Karditin Ciddiyetine Göre Olguların Dağılımı	44
Tablo 4.12.	Klinik ve Sessiz Karditli Olguların Kapak Tutulumunun İzlemi	45
Tablo 4.13.	Gruplara Göre Olguların Profilaksiye Uyum Yönünden Dağılımı	47
Tablo 4.14.	Gruplara Göre Olguların Hastalık Aktivasyonu Yönünden Dağılımı	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	GAS'ların Yapısı ve İnsan Dokuları ile Çapraz Reaksiyonu	5
Şekil 3.1.	Birinci Derece Mitral Yetmezliği	30
Şekil 3.2.	Üçüncü Derece Mitral Yetmezliği	30
Şekil 3.3.	Birinci Derece Aort Yetmezliği ve Üçüncü Derece Mitral Yetmezliği.....	31

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1.	ARA Tanısı Alan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı.....	34
Grafik 4.2.	ARA Tanısı Alan Hastalarda Kardit Sıklığının Dağılımı	34
Grafik 4.3.	ARA Tanısı Alan Hastalarda Cinsiyet Dağılımı	35
Grafik 4.4.	ARA Tanısı Alan Hastalarda Kardit ve Cinsiyet İlişkisi.....	35
Grafik 4.5.	Klinik Karditli Hastalarda Üfürümün Kaybolma Süresi	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu β -hemolitik streptokok enfeksiyonuna karşı gelişen anormal immün yanıtla bağlı oluşan, kalp, eklemler, beyin, deri ve derialtı dokuyu etkileyen akut inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Gelişmiş ülkelerde hastalığın sıklığı azalırken, gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir (2). Dünyada her yıl yaklaşık 300.000 kişi RKH nedeni ile hayatını kaybetmektedir (1). Kardiyak tutulumun erken tanısı ve profilaksi uygulanması ile rekürrenslerin önlenmesi, morbitide ve mortalitede azalma sağlanmaktadır (3).

Akut romatizmal ateş tanısında patognomonik bir test olmadığı için, tanı 1992 yılında düzeltilen Jones kriterlerine göre konulmaktadır (1).

Akut romatizmal ateşte en erken ve en sık görülen bulgu artrittir (%60-80). Kardit bu hastalığın önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen, en ciddi bulgusudur (4).

Akut romatizmal ateş tanısı konulan hastalarda daha önceden var olmayan bir üfürümün veya patolojik kalp seslerinin duyulması veya konjestif kalp yetmezliği bulgularının gelişmesi durumunda klinik karditten şüphe edilmektedir (5). Fizik muayenede üfürüm duyulmayan ve klinik olarak kardit bulgusu olmaksızın ekokardiyografide valvülit bulgularının saptanması sessiz kardit olarak tanımlanmaktadır (3). Bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmazsa kardit tanısı konulması mümkün olmamaktadır. Ekokardiyografi, hastalığın akut fazında sessiz karditin saptanması ve tedavi planlaması açısından önemli iken, kronik fazda sekonder profilaksinin kesilme zamanı ve endokardit profilaksisi endikasyonu açısından da yol göstericidir (5,6). Günümüzde ekokardiyografi yalnız sessiz kardit tanısında değil aynı zamanda klinik karditlerde de miyokardit, perikardit ve valvülitin ciddiyetinin

belirlenmesinde kullanılan değerli bir tanı yöntemidir. Ekokardiyografinin uygulanması ile karditin saptanmasında tanısai açıdan Jones Kriterleri'nin yetersizliğinin üstesinden gelinebilir (7). ARA'lı olgularda kardit tanısının yalnız ekokardiyografik verilerle konulmasını Dünya Sağlık Örgütü halen yeterli bulmamaktadır. Bu görüşe rağmen Jones Kriterleri'ne ekokardiyografi major tanı yöntemi olarak eklenirse, RKH tanısı daha kolay konulabilir ve daha fazla hastaya profilaksi verileceği için rekürrensler azalabilir.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Ünitesi'nde 2003-2009 yılları arasında ARA tanısı alan hastalarda yapıldı. En az bir yıl veya daha fazla izlemi yapılabilen klinik ve sessiz karditli hastalarda kapak tutulumları ekokardiyografi ile değerlendirildi. Amacımız:

- 1- ARA tanısı alan hastalarda sessiz kardit sıklığının ekokardiyografi ile saptanması,
- 2- Kore tanısı ile başvuran hastalarda sessiz kardit sıklığının saptanması,
- 3- Poliartrit veya poliartralji ile başvuran ve ARA şüphesi olan hastalarda romatizmal kardit tanısının konulmasında ekokardiyografinin rolü,
- 4- En az bir yıllık izlem sonucu klinik ve sessiz karditli hastalarda kapak tutulumunun durumu,
- 5- Başlangıçta sessiz kardit tanısı alan hastalarda izlemde üfürüm duyuldu mu?
- 6- En az bir yıllık izlemde klinik ve sessiz karditli olgularda rebound veya rekürrens sıklığı,
- 7- Sessiz kardit tanısı ile izlenen ARA'lı hastalarda infektif endokardit gözlenip gözlenmediği,
- 8- Sessiz karditli hastalarda uzun süreli sekonder profilaksi gerekip gerekmediği,
- 9- ARA tanısında ekokardiyografinin major bir tanı kriteri olup olmayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu β - hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonuna karşı gelişen anormal immün yanıtla bağlı oluşan, kalp, eklemler, beyin, deri ve derialtı dokuyu etkileyen akut inflamatuvar bir hastalıktır (1,8).

2.5. Epidemiyoloji

Son otuz yılda Kuzey Amerika'da ve Avrupa'nın batısında hastalığın sıklığı azalırken, gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir (2). Akut romatizmal ateş insidansı gelişmekte olan ülkelerde 100.000/ 200-500'dür (1). Avustralya ve Yeni Zelanda hastalığın en yüksek oranda görüldüğü ülkelerdir (9). 20. yy dan itibaren gelişmiş ülkelerde ARA sıklığı azalmaya başlamıştır, özellikle 1950'lerden sonra belirgin bir düşüş görülmüştür (10). Kanada, Amerika, Batı Avrupa gibi gelişmiş bölgelerde hastalığın sıklığı 100.000/0,1-2 ye kadar gerilemiştir (11). Gelişmiş ülkelerde hastalığın sıklığında görülen azalmada özellikle antibiyotik kullanımının etkili olduğu düşünülmektedir (12).

ARA sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda daha sık görülmektedir. Kalabalık aile, okul, toplu taşıma araçlarının kullanılması gibi nedenlerle streptokok enfeksiyonlarının yayılmasının kolaylaşması, sağlık hizmetlerinin ve sağlık hizmetlerine ulaşımın yetersizliğine bağlı olarak streptokok enfeksiyonlarının tedavisinin yetersiz kalması sonucunda bu artışın olduğu düşünülmektedir (13-21). Ülkemizde İmamoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada düşük sosyoekonomik gruptaki okul çocuklarında romatizmal kalp hastalığı (RKH) sıklığı 1000/10,7 iken yüksek sosyoekonomik grupta bu oran 1000/2,2 olarak bulunmuştur (22). Birçok

gelişmiş ülkede sosyoekonomik düzeyin iyileşmesi ve penisilin kullanımının artması ile RKH sıklığı 100.000/0,2-0,5'e kadar gerilemiştir. Ülkemizde RKH sıklığı 1975'de 1000/6,6 (İmamoğlu) iken(22), 1999 yılında 1000/0,7'ye (Olguntürk) kadar gerilemiştir (23). Ankara'da 1999-2002 yılları arasında 118 yeni vaka tanı almıştır (24).

ARA'da kalp tutulumu dışındaki diğer bulgular geçici, kendini sınırlayıcı ve sekel bırakmayan özellikte olmasına karşın, kardit kalıcı olabilmektedir ve kronik RKH'ya neden olabilmektedir (1,8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre RKH yeryüzünde 15.6 milyon insanı etkilemektedir ve her yıl 282.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak 233.000 kişi RKH nedeni ile hayatını kaybetmektedir (25). Bazı kaynaklarda her yıl saptanan yeni vaka sayısının 471.000'den fazla olduğu ve bu hastaların % 60'ında RKH geliştiği belirtilmiştir (12,26). Kardiyak tutulumun erken tanısı ve profilaksi uygulanması ile rekürrenslerin önlenmesi, morbitide ve mortalitenin azalması sağlanmaktadır (3).

ARA sıklıkla 5-15 yaşları arasında görülmektedir (15-18,27-29). 5 yaşından önce % 5 gibi küçük bir oranda görülmektedir ve 2 yaşından önce ise ARA olgusu bildirilmemektedir (30). Genellikle ilk ARA atağı adolesan dönemden önce görülmektedir, 2. dekadın sonlarına doğru sıklığı azalmaktadır ve 35 yaşından sonra nadir olarak görülmektedir (31,32). Tekrarlayan ataklar ise daha çok adolesan ve erken erişkinlik dönemlerine rastlamaktadır ve 45 yaşından sonra hastalığın görülmesi nadirdir (33). RKH sıklığı yaşla beraber artmaktadır ve 25-34 yaş arası erişkinlerde pik yaptığı dönemlerdir (34).

Birçok toplumda ARA ve RKH, kızlarda erkeklere oranla daha sıktır (35). Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Kadınların çocuk bakımında daha etkin rol almaları, bu nedenle AGBHS ile daha çok temas etmeleri nedeniyle ya da kız çocuklarına yapılan sağlık harcamalarının az olması nedeniyle kızlarda daha sık olduğu düşünülmektedir (12). Bir çalışmada ARA'nın erkeklerde kızlara oranla 2.1 kat daha sıklıkla görüldüğü

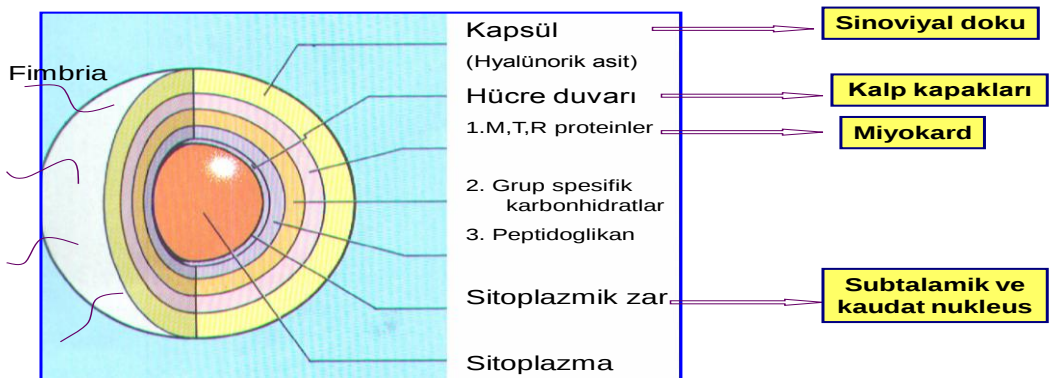
saptanmıştır (36). Bazı çalışmalarda ise ARA'nın her iki cinsten eşit oranda görüldüğü saptanmıştır (37,38). Birçok çalışmada korenin kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir.

Genç hastalarda mitral kapak yetmezliği en sık görülen kardiyak lezyondur. Yaş arttıkça mitral darlığı gelişme oranları artmaktadır (39). ARA çocukluk çağı ve adolesan dönemde daha sık görülmesine karşın, RKH erişkin dönemde daha sıktır (40-42).

2.6. Patogenez

AGBHS enfeksiyonuna bağlı geçirilmiş boğaz enfeksiyonu ARA oluşumuna neden olan ilk basamaktır (10,43). Tedavi edilmeyen AGBHS enfeksiyonu geçiren kişilerde % 3 oranında ARA gelişebilmektedir (43).

Streptococcus pyogenes'e (*S. pyogenes*) karşı savunma amacıyla gelişen immün yanıt tarafından tetiklenen konağın, patolojik otoimmün yanıt oluşturmaya bağlı olarak RKH gelişmektedir (4). Konağın genetik yatkınlığı da bu otoimmün yanıtıya neden olmaktadır.



Şekil 2.1. GAS'ların Yapısı ve İnsan Dokuları ile Çapraz Reaksiyonu

GAS ile konağın enfekte olmasının ardından otoimmün yanıt ortaya çıkmaktadır. Hem hümöral hem de hücrel immünite burada rol almaktadır. B lenfositler tarafından üretilen anti-streptokokal antikorlar konağın doku epitoplari (antijenik determinan) ile çapraz reaksiyona girmektedir. Bunun sonucunda çeşitli organlarda inflamasyon oluşmaktadır. Ayrıca, konağın proteinlerine benzer olan bakteriyel peptid fragmanları (parçaları) T hücrelerine sunulmaktadır (kapak lezyonlarında CD4+ T hücreleri rol alır). MHC molekülleri aracılığıyla da immün yanıt oluşmaktadır (44). Ortak olan epitoplar GAS'ların M proteininde ve insan kalp (özellikle myozin), sinovyal ve nöronal dokularında lokalize olmuştur. Sydenham Koresi'nde bazal gangliondaki sinir hücrelerine karşı antikorlar oluşmaktadır. Diğer benzerlikler, GAS kapsülünde bulunan hyaluronidate, insan sinovyasında bulunan hyalüronik asit, insan kalp kapaklarında ve GAS hücre duvarı/kapsülde bulunan N-asetilglukozamin arasında bulunmaktadır (44,45) (Şekil 2.1).

GAS'ların tiplerinin tam olarak tespit edilmesi streptokokal hastalıkların epidemiyolojik ve patolojik çalışmaları açısından önemlidir. Rebecca Lancefield tarafından 1928 yılında ortaya atılan ve ardından geliştirilen serotipleme yüzeyel M proteini antijenine göre yapılmaktadır (46,47). M proteini Grup A streptokoklar (GAS) için major virulans faktördür. Bu protein opsonik ve tip-spesifik antikorlar için hedef bölgedir (47). Opasite faktörüne (OF) göre tiplendirme gibi serotipleme yöntemleri kullanılmış olsa da altın standart yöntem M proteinine göre yapılan tiplendirmedir. İnvaziv hastalık ve/veya ARA'ya neden olan farenjit vakalarında belirgin M tipleri yaygındır, 1, 3, 4, 5, 6, 12, 14, 18, 19 ve 24 (48) diğer M tipindekiler ise (M 2, 49, 57, 59, 60 ve 61) pyoderma ve poststreptokokal glomerülonefrit ile ilişkilidir (49-54). Ancak özellikle tropik bölgelerde tiplendirilemeyen grupların olması bazı moleküler düzeyde sistemlerin kullanılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (55-57). *Emm* tipleme sistemi (55,57) M proteinini kodlayan *emm* genindeki genetik varyasyonu, M proteininin N-terminalinde bulunan değişken bölgenin PCR ile sekans analizi yapılarak saptanmasına

dayanmaktadır ve bu tiplendirme sistemi M serotiplendirmesine birebir uymaktadır (58). Ayrıca tiplendirilemeyen GAS tespiti içinde uygun bir yöntemdir (59-62).

Tedavi edilmemiş ya da yetersiz tedavi edilmiş AGBHS ile oluşan boğaz enfeksiyonu geçiren bireylerin %3 ünde ARA atağı gelişmektedir. Bu durumun yalnızca virulansı yüksek, romatojenik potansiyele sahip streptokokların sıklığı ile açıklanması zordur. Bazı ailelerde birden fazla ARA'lı birey görülmesi, ARA'lı hastalarda bazı HLA (Human leukocyte antigen) tiplerinin daha sık saptanması ve B hücre alloantijenine (D8/17) karşı monoklonal antikor sıklığının ARA geçirmemiş bireylere göre daha fazla olması, hastalığın edinilmesinde genetik faktörlerin rolünün önemini düşündürmektedir. İkiz çalışmalarında, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere oranla daha çok ARA görüldüğü, korenin artritis ve kardite oranla genetik ilişkisinin daha güçlü olduğu saptanmıştır (29,63,64).

2.7. Patoloji

ARA'daki inflamatuvar reaksiyon konnektif dokuyu tutmaktadır ve klinik bulgular başlıca kalp, eklemler ve beyin tutulumuna bağlıdır.

Sinovial membranlarda kalınlaşma ve kırmızı granüler ülsere lezyonlar bulunur. Mikroskopisinde fibrinoid nekroz, kollajen dejenerasyonu, ara madde artışı ve Aschoff cisimciği görülür. Eklem kapsülü, tendon, fasya ve kastada benzer lezyonlar bulunur. Deri lezyonları; ekstremitelerin ekstensor yüzeyinde, diz, dirsek ve ayak bileklerinde yer alan, 1-4 cm çapında, serbestçe oynatılabilen, keskin sınırlı, üzerindeki deri hiperemik olan deri altı nodülleridir. Mikroskopik bulgu olarak fibrinoid nekroz bulunduran Aschoff cisimciği görülür. Diğer deri lezyonu olan eritema marginatum, gövdede olan, gezici, büyük, maküler karakterde harita şeklinde döküntülerdir (65).

ARA da çeşitli bölgelerde yaygın, fokal iltihabi lezyonlar bulunur. Kalpte de bulunan bu lezyona Aschoff nodülü (cisimciği) adı verilir. Bu nodül

ortada fibrinoid nekroz, çevrede lenfosit, makrofaj histiosit ve az sayıda plazmositleri içerir. Nodülün olgunlaşması tamamlandığında sahada oval şekilli değişik histiositler yer alır, bunlara Anitschkow hücreleri veya Aschoff hücreleri adı verilir. Santral fibrinoid nekroz ve çevresindeki bu iltihabi hücre infiltrasyonu romatizma için karakteristik Aschoff cismini oluşturur. Zamanla Aschoff cisimleri fibröz skar (nedbe) dokusuna dönüşürler (65).

RKH da Aschoff cisimleri kalbin her üç yaprağında da bulunabilir, bu durumda pankardit deyiimi kullanılır. Perikardda subserozal yağ dokusu ve bağ dokusu içinde yer alırlar, aynı zamanda buna fibrinöz ya da seröfibrinöz tipte perikardit eşlik eder. Genellikle perikardiyal efüzyon zamanla geriler ancak bazen fibröz yapışıklıklar oluşabilir. Myokard tutulumunda dağınık Aschoff cisimleri bulunur. Koroner arter dalları çevresindeki bağ dokusu içinde interstisyel bağ dokusunda yerleşirler. Bazen komşu myokard fibrilleri hasara uğrar veya nekroze olabilirler. Bazen diffüz iltihabi myokardit şeklinde seyreder ve bu durum kalbin ve ventriküllerin, özellikle mitral kapak halkasının dilatasyonuna yol açar. Endokardiyal, özellikle valvüler tutulum romatizmal karditin en ağır şeklidir. İltihabi infiltrasyon odakları karakteristik Aschoff cisimciğini oluşturmaya bile kalp kapakları içinde yer alırlar. Kapakçıklar içinde fibrinoid nekroz odakları, bunlar üzerinde kapakçıkların temas yüzeyleri boyunca 1-2 mm boyutlarında, gevrek, küçük verrü veya vejetasyon olarak adlandırılan lezyonlar bulunmaktadır. Korda tendinealar üzerinde de benzer vejetasyonlar bulunabilmektedir. Sol atriyum arka duvarında subendokardial fibröz kalınlaşma ile karakterli Mac Callum plağı olarak isimlendirilen lezyon da akut romatizma sekelidir (65).

Akut endokardiyal iltihabın gerilemesi sonucunda oluşan fibröz değişiklikler kapakçıkların kalınlaşmasına, sertleşmesine, kısalmasına ve küntleşmesine yol açmaktadır. Kapakçık komissürlerinde fibröz yapışmalar ve kalsifikasyon “balık ağzı” veya “düğme iliği” şeklinde darlıklara neden olmaktadır. Aynı zamanda korda tendinealar kalınlaşır, birbirine yapışır ve kısalırlar.

İlk ataktan en az 10 yıl bazen birkaç dekad sonra kronik romatizmal kalp hastalığı ortaya çıkabilmektedir. Bu dönemde Aschoff cisimleri kaybolabilmektedir. Tekrarlayan ataklarda ise lökositoklastik anjitis şeklinde fibrinoid nekroz ve nötrofil lökosit infiltrasyonu ile karakterli değişiklikler meydana gelmektedir (65).

2.8. Tanı, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

ARA tanısı konulabilmesi için patognomonik bir test yoktur (29,66). Hastalığın klinik bulguları tutulumun yerine, şiddetine, süresine göre değişkenlik göstermektedir. ARA tanısının konulması amacıyla ilk olarak 1944 yılında Dr. T. Duckett Jones tarafından “Jones Kriterleri” adı ile bilinen tanı kriterleri geliştirilmiştir. 1965 ve 1984 yıllarında bu kriterler gözden geçirilmiş, ardından 1992 ve 2002 yıllarında güncellenmiştir (9,25). 2002 yılında yapılan bir panelde Modifiye Jones Kriterleri’nin yanı sıra EKO’nun kullanımı tartışılmış ancak üfürüm olmadan EKO da kardit saptanması kriter olarak kabul edilmemiştir (9). ARA tanısı 1992 yılında tanımlanan “Modifiye Jones Kriterleri”ne göre konulmaktadır. Major ve minör kriterler olarak tanı kriterleri gruplandırılmaktadır. Major kriterler hastalık için spesifikliğinin daha yüksek olduğu düşünülen kriterlerdir. Bu kriterlere bakıldığında: Majör kriterler; kardit, poliartrit, kore, eritema marginatum ve subkutan nodül olmak üzere 5 klinik bulguyu içermektedir. Minör kriterler ise ateş, artralji, akut faz reaktanlarında yükselme ve elektrokardiyogramda PR intervalinin uzamasıdır (67). İki majör veya bir majör+iki minör kriter varlığı ve geçirilmiş A grubu streptokokkal farengeal enfeksiyona ait kanıt olması ile ARA tanısı konulmaktadır (9,66,68) (Tablo 2.1).

Geçirilmiş A grubu streptokokkal farengeal enfeksiyona ait kanıtlar; pozitif boğaz kültürü, hızlı streptokok antijen testi ve artmış veya artan streptokok antikor (antistreptolisin-O (ASO) ve anti-deoksiribonükleaz B) titreleridir (69).

Tablo 2.1. Modifiye Jones Kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler	
Kardit	Klinik	Ateş
Gezici Poliartrit		Artralji
Kore	Laboratuvar	Akut Faz Reaktanlarının yükselmesi
Eritema marginatum		
Deri altı nodülleri		EKG’de uzamış PR aralığı
Geçirilmiş AGBHS Enfeksiyonunu Gösteren Bulgular		
Artmış ASO veya diğer streptokok antikorlarının varlığı		
Boğaz kültüründe AGBHS varlığı		

Hastaların genellikle A grubu β -hemolitik streptokoklarla geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır. Bu hastalarda tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP (C reaktif protein), boğaz kültürü, ASO, hızlı streptokok antijen testi, elektrokardiyografi ve telekardiyografi tetkikleri yapılmalıdır (1,70,71). Bu kriterlere göre EKO, ARA tanısının konulması için gerekli değildir ancak sessiz karditi saptamada önemli rol oynamaktadır (72,73).

2.8.1. MAJOR BULGULAR

2.8.1.1. Artrit

Akut romatizmal ateş tanısını alan hastalarda en erken ve en sık görülen bulgu artrittir (% 60-80) (4). Klasik olarak gezici, poliartiküler, büyük eklemleri tutan, asimetrik artrit şeklindedir. Diz, dirsek, el ve ayak bileğini sıklıkla tutmaktadır (74) . El ve ayak parmak eklemlerinin, vertebranın ve kalça ekleminin tutulumu çok nadirdir (29,75). Etkilenen eklemlerde şiddetli ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı gibi aktif inflamasyon belirtileri görülmektedir (48). Hastanın ağrısı çok şiddetlidir, eklem fiziksel

olarak görüldüğünden daha ağrılıdır (29,76). Bazı hastalarda ise eklem tutulumu aseptik monoartrit ya da gezici poliartralji şeklinde de olabilmektedir (12).

Eklem bulguları tedavi edilmese bile 2-5 gün içerisinde kendiliğinden gerilemektedir (76). Tüm eklemlerdeki tutulum süresi 2-4 haftayı geçmemektedir (74). Eklem tutulumları kalıcı deformite bırakmayan özelliktedir. Artrit salisilat ve diğer anti-inflamatuvar ilaçlarla 24-48 saat içerisinde hızla kaybolmaktadır. Aspirin tedavisine yanıt o kadar iyidirki; aspirin tedavisi ile 72 saatte gerilemeyen artrit varlığında ARA tanısından şüphe edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (29).

Artrit en sık görülen bulgu olmasına rağmen en az spesifik olandır ve diğer hastalıklarda görülen artrit ile karışabilmektedir (74).

2.8.1.2. Kardit

Kardit, ARA'nın önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen, en ciddi bulgusudur. Kardit, *streptococcus pyogenes* ile oluşan boğaz enfeksiyonundan birkaç hafta sonra hastaların %30-45'inde görülmektedir (4,69). ARA tanısı alan hastaların % 50-60'ında kardit gelişmektedir (29). Kapak lezyonları (endokardit) en sık görülen tutulum şeklidir. Hastalık myokard, perikard ve endokardın her üçünü de tutarak pankardite de yol açabilmektedir (29,77). Endokardit, mitral ve/veya aort yetmezliği yapar ve kronik romatizmal kapak hastalığına neden olabilir (4). Bu hastalarda kapak replasmanı ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir, ayrıca enfektif endokardite yatkınlığı da arttırmaktadır (29).

Çoğu olguda kalp tutulumu izole mitral kapak ya da mitral ve aort kapağının birlikte tutulumu şeklindedir. Kapak yetmezliği ARA'nın hem akut döneminde hem de iyileşme döneminde görülebilenken, kapak darlıkları akut hastalıktan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır (12,29,70).

Karditli hastalarda klinik bulgular değişkendir. Hafif kardiyak tutulumdan kalp yetmezliğine hatta ölüme kadar değişik klinik tablolar görülebilmektedir (78).

Muayenede taşikardi ve üfürüm saptanabilir. Endokarditin (valvulit) varlığı genellikle kardiyak üfürüm duyulması ile anlaşılmaktadır. Mitral yetmezlikte, aksillaya yayılan apikal holosistolik üfürüm duyulur. şiddetli mitral yetmezliğinde ise relatif mitral darlığa bağlı olarak apikal mid-diastolik üfürüm (Carey-Coombs üfürümü) duyulabilir. Aort yetmezliğinde ise dekreşendo tarzında erken diastolik üfürüm sternumun sol st kenarında duyulur (29,78).

Orta ve ciddi karditte kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği (KKY) (hepatomegali, periferel ve pulmoner ödem) bulguları görülebilmektedir (29).

ARA tanısı konulan hastalarda daha önceden var olmayan bir üfürümün veya patolojik kalp sesinin duyulması veya konjestif kalp yetmezliği bulgularının gelişmesi durumunda klinik karditten şüphe edilmelidir (5). Karditin derecesi hafif, orta ve ağır olmak üzere değişkenlik gösterebilmektedir. Hafif karditte, kardiyomegaliye neden olmayan kapak yetmezliği görülmektedir. Orta derecede karditte, kardiyomegaliye neden olan mitral ve/veya aort kapak yetmezlikleri vardır. Ağır karditte ise belirgin kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği bulguları görülmektedir (79).

Fizik muayenede kardit bulgusu olmaksızın ekokardiyografide valvülit bulgularının saptanması sessiz kardit olarak tanımlanmaktadır (3). İki boyutlu, renkli ve pulsed-Doppler ekokardiyografi ARA tanısı alan hastalarda karditin saptanmasında oskltasyondan daha hassastır (2,7). Klinik bulgusu olmayan olguların %7-47'sinde EKO ile sessiz kardit saptandığı bildirilmiştir (11) .

Ekokardiyografi, hastalığın akut döneminde sessiz karditin saptanması ve tedavi planlaması açısından önemli iken; kronik fazda sekonder profilaksinin kesilme zamanı ve endokardit profilaksisinin süresinin

saptanması açısından yol göstericidir (5,6). Günümüzde ekokardiyografi klinik karditlerde de miyokardit, perikardit ve valvülitin ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılan değerli bir tanı yöntemidir (75).

Artrit, poliartralji veya atipik semptomlarla başvuran ve ARA şüphesi olan ve üfürüm duyulmayan hastalarda ekokardiyografik çalışma yapılmazsa aktif kardit tanısı atlanabilmektedir. Bu hastalar kardit tanısı alamadıkları için tedavileri eksik olmakta ve sekonder profilaksi alamamaktadırlar. Bu nedenle kardit tekrarlayabilmektedir ve daha ciddi kapak tutulumları ortaya çıkabilmektedir.

Sessiz kardit, ARA tanısında Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen bir kriter değildir. Ekokardiyografi primer tanı kriteri olarak kullanılır ve Jones kriterleri'ne major tanı kriteri olarak eklenirse, RKH tanısının sıklığı artabilir ve daha fazla hastaya profilaksi verileceği için rekürrensler azalabilir. Avustralya ve Yeni Zelanda'daki ARA tanı, tedavi ve sekonder profilaksisi ile ilgili rehberlerde, ARA tanısı alan veya bu tanıdan şüphe edilen tüm hastalarda ekokardiyografi yapılması gerekliliği belirtilmektedir. %0.4 gibi çok nadir görülen bir kriter olan eritema marginatum yerine anormal ekokardiyografik bulguların major bir kriter olarak kabul edilmesi önerilmektedir (5).

Sessiz kardit sıklığı, izole kore, izole poliartrit veya artralji ile başvuran ve ilk atak ARA tanısı alan hastalarda değişik çalışmalarda %17-90 arasında saptanmıştır (2,7,37,80). Sessiz kardit tanısı konulurken, fizyolojik kapak yetersizliklerinden iyi ayırt edilmesi gerekmektedir (81). Aksi takdirde yanlışlıkla ARA tanısı alan hasta sayısı artar ve gereksiz profilaksi uygulanmasına neden olur.

Bazı çalışmalarda sessiz karditli hastalarda valvüler tutulumun değişmediği veya düzeldiği bildirilmiştir. Ancak bazı yayınlarda ise bu hastalarda zamanla klinik kardit geliştiği vurgulanmıştır. Sessiz kardit sıklığını bildiren çeşitli çalışmalar olmasına karşın, uzun süreli izlem ve prognozları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

2.8.1.3. Kore

Sydenham Koresi (SC), St. Vitus dansı olarak da bilinmektedir (77, 82,83). SC ve AGBHS enfeksiyonu arasındaki ilişki ilk olarak 1956 yılında belirlenmiştir (84). 1976 yılında Husby ve ark. yaptığı bir çalışmada ise koreli hastaların serumlarında AGBHS'a karşı gelişen antikorlar saptanmış ve bunların kaudat nukleus ve bazal ganglionlardaki nöronlarla çapraz reaksiyon geliştirdiği gösterilmiştir (bu mekanizma moleküler benzerlik "mimicry" olarak adlandırılmaktadır) (85). Bazal ganglionlarda ve serebellumda görülebilen perivasküler lenfositik infiltrasyon da kore patogenezinde suçlanmaktadır.

Kore tipik olarak ilk enfeksiyondan 2-6 ay sonra ortaya çıkmaktadır. İstemsiz, amaçsız, anormal hareketler, kas zayıflığı ve emosyonel değişiklikler ile karakterize bir nörolojik bulgudur (86-88). İlk yakınmalar genellikle çocuğun dikkatsiz, huzursuz, yerinde duramayan bir hal almasıdır, elinden eşyaları düşürme şeklinde becerisizlikler, sakarlıklar ortaya çıkmaya başlar. Zamanla, koreik hareketler önce yüzde ve ellerde belirir, konuşma etkilenir, bardak, çatal, kaşık kullanma becerisi bozulur (89-91). İstemsiz hareketler uykuda kaybolurken emosyonel değişikliklerle artar (48). ARA tanısı alan hastaların %5-36'sında kore görülmektedir. Özellikle kızlarda daha fazla olmak üzere genellikle 5-15 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Puberte sonrası kızlarda daha sık olmasına karşın, bu dönemde erkeklerde hemen hemen hiç görülmemektedir (92).

Latent periyot uzun olduğu için inflamasyon göstergeleri ve streptokokkal antikor titreleri normale döner. Bu nedenle korenin tek başına varlığı ARA tanısı konulması için yeterlidir (48).

Kore genellikle kendini sınırlayıp tedavisiz düzelebilmektedir, ancak benzer bulgularla tekrarlayabilmektedir (88).

2.8.1.4. Eritema Marginatum

ARA'lı hastaların % 3'ünden azında görülmesine karşın % 4-15 gibi daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarda vardır (29,93). Gövdede ve ekstremitelerin proksimalinde görülen ortası soluk, uçuk pembe renkli, basmakla solan maküler lezyonlardır. Ağrısız ve kaşıntısız olup yüzde görülmez (29,48,67). Sıcak uygulama ile lezyonlar daha belirgin hale getirilebilir ve döküntüler kısa sürede kaybolur (29) .

2.8.1.5. Deri altı nodüller (Subkutan nodüller)

ARA'lı hastalarda subkutan nodül % 1 gibi nadir görülen bir major kriterdir. Ancak % 20 oranında görülebildiğini bildiren kaynaklar da mevcuttur (94). Özellikle el bileklerinin, dizlerin, dirseklerin ekstansor yüzünde, oksipital bölgenin, vertebral spinöz çıkıntılarının üzerinde bulunurlar. Deri altında kolayca hareket ettirilebilen, sert, ağrısız, yaklaşık 0.5-2 cm çapında ve iltihabi olmayan nodüllerdir. Birden fazla nodul bir arada olabilir, genellikle 3-4 adet bulunmaktadır. Birkaç gün ile 1-2 hafta arasında nodüller gerilemektedir. Bu nodüllerin varlığı ile önemli romatizmal kalp hastalığı arasında ilişki bulunmaktadır (29,77,95).

2.8.2. Minör Bulgular

Artralji (poliartrit major kriter olmaması halinde) ve ateş klinik olarak bilinen iki minor bulgudur. Akut faz reaktanlarında (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı) artış ve EKG de uzamış PR mesafesi (1° AV blok) ise minör laboratuvar bulgulardır (29).

2.8.2.1. Ateş

Genellikle hastalığın başlangıcında görülmektedir. 38,4-40,0° C arasında değişebilmektedir. Karakteristik bir trasesi yoktur. Hafif karditi olan ve artrit eşlik etmeyen olgularda ateş hafif yüksek iken, koreli hastalar genellikle ateşsizdir (48). Perikardit ve miyokarditli ağır olgularda ateş 39-40° C'ye kadar yükselebilmektedir. Poliartritli ve karditli hastalarda ateş çok sık görülür ve yokluğu tanıyı gözden geçirmeyi gerektirir. Ateş yokluğu ARA tanısını ekarte ettirmediği gibi ateşin kaybolması da romatizmal aktivitenin devam etmediğini göstermez (96-99). Ateş hastalık tedavi edilmezse bile birkaç hafta içerisinde gerilemektedir (48).

2.8.2.2. Artralji

Artralji; ağrı, kızarıklık, sıcaklık olmaksızın eklemler etrafında oluşan rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır. Artralji, artriti olan hastaların tanısında minor kriter olarak kullanılmamaktadır (96-99).

2.8.2.3. Elektrokardiyografide PR aralığının uzaması

Elektrokardiyografide (EKG) PR intervalinde uzama nonspesifik bir bulgudur (29). Hastaların yaklaşık % 20-30'unda görülmektedir. PR intervalinde uzama RKH gelişimiyle ilişkili değildir. Bundan dolayı elektrokardiyografide PR intervalinde uzama olması kardit varlığı ya da uzun dönemdeki kardiyak sekellerle ilgili bilgi vermemektedir (96-99).

2.8.2.4. Akut Faz Reaktanlarında Artış

Akut faz reaktanı, doku hasarına bağılı olarak ortaya çıkan inflamasyon sürecindeki farklı sistemik ve lokal olayları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. En sık kullanılan akut faz reaktanları; C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızıdır (ESH).

2.8.2.4.1. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH)

2 mm'lik 20 cm uzunluğundaki bir tüpe konan antikoagülanlı kandaki eritrositlerin bir saat içerisindeki çökme hızıdır (Westergreen yöntemi) (100). İnflamasyonda asimetrik protein molekülleri artar. Bu moleküller eritrositlerin rulo formasyonunu arttırarak sedimantasyonu yükseltir. Enfeksiyon başlangıcından 2 gün sonra ESH artışı başlar. 2-4. günlerde en yüksek düzeye ulaşır. Tedavi ile düşüş genellikle 1 hafta sonra başlar. Subakut ve kronik enfeksiyonlarda değerlidir.

Kardit veya poliartritli hastalarda, akut dönemde, hemen hemen daima ESH yüksektir. Koreli, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda genellikle normal sınırlarda iken, anemisi olan hastalarda yüksek bulunmaktadır. ESH tedavisiz hastalarda 6-12 hafta yüksek kalmaktadır. Anti-inflamatuvar ajanlar, ESH ile birlikte inflamasyonun klinik bulgularını da baskılamaktadır. ESH hastalığın gidişini izlemede yararlıdır. Romatik aktivite yatıştığında genellikle normale döner. ESH akut dönemde, prognoz hakkında bilgi verdiğinden düzelinceye kadar haftada bir kontrol edilmelidir. Hastalığın erken döneminde genellikle 60 mm/saat'in üzerindedir ve aktif dönem geçince normale dönmektedir (96-99).

2.8.2.4.2. C-Reaktif Protein

İlk kez 1930'da Tillet ve Francis tarafından *Streptococcus pneumonia* ile enfekte hastalarda tanımlanmıştır. Doku hasarı veya inflamasyonu takiben hepatositler tarafından 4-6 saatte üretilir. 8 saatte bir katlanarak artar. 36 saate kadar pik düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü 4-8 saat kadar kısadır. Hızla artmasından dolayı bakteriyel enfeksiyonların erken tanı göstergesidir (101).

CRP testi sedimentasyon hızından daha hassastır. Koreli hastalar dışında bütün hastalarda pozitif olabilir hastalığın aktif olup olmadığı hakkında bilgi verir. Romatizmal atağın erken iyileşme döneminde ESH normale dönmeden önce CRP'nin kanda kaybolduğu gözlenmiştir. CRP ESH'dan farklı olarak kalp yetersizliğinden ve anemiden etkilenmez. Bu nedenle CRP romatizmal aktivitenin derecesini ve doku enflamasyonunun varlığını saptamada daha doğru bir ölçümdür.

CRP ve ESH'deki yükselme ayrı ayrı minor bulgular olarak kabul edilmemelidir, her ikisinin birlikte varlığı tek minor bulgu olarak kabul edilmelidir (69,96,97).

2.8.2.4.3. Destekleyici Bulgular

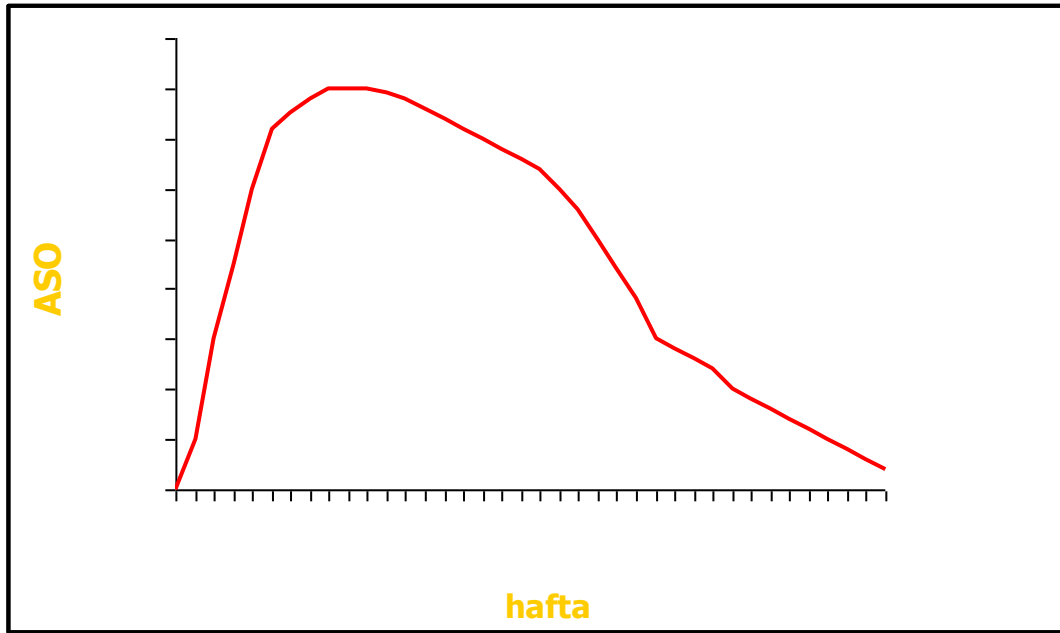
Geçirilmiş A grubu streptokokal farengeal enfeksiyona ait kanıtlar; pozitif boğaz kültürü, hızlı streptokok antijen testi ve artmış veya artan streptokok antikor (antistreptolysin - O (ASO) ve anti - deoksiribonükleaz B) titreleridir (71,102).

Altın standart yöntem boğaz kültürüdür. Ancak kültür sonuçları ile akut enfeksiyon ile streptokok taşıyıcılığını ayırt etmek mümkün değildir (43,75). Ayrıca tanı anında ARA'lı hastaların ancak % 11'inde boğaz kültüründe üreme olmaktadır (103).

Grup A streptokok (GAS) taşıyıcılığı ve farenjitinin ayrımında ne kanlı agar plak kültürü ne de hızlı antijen testleri tam olarak ayırt edicidir (43).

Streptokokkal antikor testleri de ARA tanısında kullanılan diğer yöntemlerdir. Bunlar arasında en sık antistreptolizin O (ASO) ve antideoksirübonukleaz B (anti-DNase B) testleri kullanılmaktadır (43). Bu testlerdeki titre artışı GAS enfeksiyonunun tanısının konulmasında değerlidir (43,104).

Akut romatizmal ateşin erken döneminde hastaların % 80'inde ASO yüksektir. ASO enfeksiyon sonrasında 1. haftada artmaya başlar, 3-6 hafta sonra pik yapar ve 3-4 ay kadar yüksek düzeyde kalabilmektedir (43) (Tablo 2.2). ASO titresinin > 200 Todd ünitesi olması anlamlıdır.



Tablo 2.2. ASO Titresinin AGBHS Enfeksiyonu Sırasında İzlemi

Anti-DNase B titresi enfeksiyondan 1-2 hafta sonra yükselmeye başlar, 6-8 hafta sonra pik yapar (43).

Geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu öyküsü olmayan hastalarda ARA tanısı şüpheyle karşılanmaktadır. Bu durumun iki istisnası vardır: (1)

syndenham koresi, (2) sinsi seyirli, geç tanı almış kardit. Bu hastalarda tek major bulgu ile ARA tanısı konulur.

2.8.3. Ayırıcı tanı

ARA tanısında daha sık karřılařılan major kriterlerden artrit, kore, kardit varlıęında ayırıcı tanıda dūřūnūlmesi gereken hastalıklar Tablo 2.3’de kısaca ۆzetlenmiřtir (29).

Tablo 2.3. Akut Romatizmal Ateş de Ayırıcı Tanı

Artrit	Kardit	Kore
Romatoid artrit	Viral myokardit	Huntington koresi
Reaktif artrit (ör: <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i>)	Viral perikardit	Wilson hastalığı
Serum hastalığı	İnfektif endokardit	Sistemik Lupus Eritematozis
Orak hücreli anemi	Kawasaki hastalığı	Serebral palsy
Maligniteler	Doğuştan Kalp Hastalığı	Tikler
Sistemik Lupus Eritematozis	Mitral kapak prolapsusu	Hiperaktivite
Lyme hastalığı	Masum ۆfürūmler	
Gonokok infeksiyonu		

2.8.4. Tedavi

2.8.4.1. AGBHS Eradikasyonu

ARA'yı önlemek için GAS farenjitinin etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. İntramusküler (İM) benzatin penisilin G ve oral penisilin V GAS tedavisinde kullanılması önerilen ajanlardır (penisilin allerjisi olan bireyler dışında) (43).

Yapılan kontrollü çalışmalarda ARA'nın başlangıç döneminden başlayarak 21 günde bir yapılan İM depo penisilin tedavisinin atakları önlediği gösterilmiştir (105,106).

Penisilin dirençli GAS şu ana kadar bildirilmemiştir (43).

Akut GAS enfeksiyonunun başlangıcından itibaren 9 gün içerisinde penisilin tedavisi başlandığında ilk atak ARA'yı önlediği bilinmektedir (29,107). Bu nedenle antibiyotik tedavisi başlamadan önce boğaz kültürü için 24-48 saat beklenmesi ARA riskini arttırmamaktadır (108).

2.8.4.1.1. AGBHS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Oral penisilinler: Penisilin V: 40 mg / kg dozunda (< 27 kg olanlarda max 750 mg), 3 doza bölünerek, 10 gün boyunca kullanılmaktadır. (Genellikle çocuklarda günde 2 kere 250 mg olarak, adolesan ve erişkinlerde günde 2-3 kere 500 mg olarak kullanılmaktadır) (109,110). Amoksisilin ise 12 yaşından büyük çocuklarda 50 mg/kg dozunda (max 1000 mg) olarak günde 1 kere 10 gün boyunca kullanılmaktadır (111-114).

İntramuskuler benzatin penisilin G: 10 günlük tedaviye uyum sağlayamayacak hastalar, kendisinde ya da ailesinde ARA ya da RKH öyküsü olanlarda kullanılmaktadır (115-118). Kullanımı < 27 kg olan

hastalarda 600.000 Ü İM, > 27 kg olan hastalarda 1.200.000 Ü İM tek doz şeklindedir (119).

Diğer antimikrobiyal ajanlar:

Oral sefalosporinler: Penisilin alerjisi olanlarda dar spektrumlu sefalosporinler (sefalekssin, sefadroksil) 10 gün boyunca kullanılmaktadır (119-123).

Oral klindamisin

Makrolidler: Eritromisin 4x10 mg/kg/doz (10 gün), Klaritromisin 2x7.5 mg/kg/doz (10 gün), Azitromisin 12 mg/kg/g (tek doz) (5 gün).

2.8.4.2. Anti-inflamatuvar tedavi

Tek klinik bulgusu artrit ya da artralji olan hastalarda, ARA tanısı şüpheli olduğunda kliniğin ortaya çıkmasını baskılayacağı için anti-inflamatuvar ajanlardan (salisilat, kortikosteroidler) kaçınmak gerekir. Bu durumda tanı kesinleşene kadar parasetamol ağrı ve ateş kontrolü için kullanılabilir (29).

Tipik gezici poliartriti olan hastalar ve kalp yetersizliği ya da kardiyomegalinin eşlik etmediği karditli hastaların oral salisilatla tedavi edilmesi önerilmektedir (29).

Kardit, kardiyomegali ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastalar mutlaka steroid tedavisi almalıdır (29).

Anti-inflamatuvar tedavinin sonlandırılması klinik ve laboratuvar bulgulara göre planlanmalıdır (29).

2.8.4.3. Kliniğimizde Kullanılan Tedavi Şemaları

2.4.4.3.1. Karditi Olmayan Artritli Hastalarda Tedavi

Aspirin veya naproksen Na kullanılır.

1. Aspirin tedavisi: 80-100 mg/kg/g (max 3.5 g/g) olarak başlanır, ilk iki hafta bu dozda tedaviye devam edilir sonraki iki hafta içinde doz azaltılır (50-75 mg/kg/g) 2 hafta sonra doz yeniden azaltılarak toplam altı haftada tedavi kesilir.

2. Naproksen-Na tedavisi: 15 mg/kg/g dozunda başlanır. İlk iki hafta bu dozda kullanılır, sonraki iki haftada azaltılarak kesilir.

2.4.4.3.2. Hafif Karditi Olan Hastalarda Tedavi

Prednisolon tedavisi 2 mg/kg/g dozunda 7-10 gün verilir.

Aspirin 80-100 mg/kg/g dozunda başlanır 4-6 hafta kullanıldıktan sonra azaltılarak iki haftada kesilir; toplam tedavi süresi 8 haftadır.

2.4.4.3.3. Ağır Karditi Olan Hastalarda Tedavi

Prednisolon 2 mg/kg/gün (max 60 mg) dozunda başlanır, iki hafta kullanıldıktan sonra azaltılmaya başlanır, 4. haftada 1 mg/kg/gün dozuna düşüncü azaltılarak kesilir ve Aspirin 75 mg/kg/gün dozunda başlanır, 4-6 hft kullanıldıktan sonra azaltılarak kesilir.

Toplam tedavi süresi 8-12 haftadır.

2.4.4.3.4. Sessiz Karditi Olan Hastalarda Tedavi

Naproksen 15 mg/kg/g ya da aspirin 100 mg/kg/g dozunda kullanılır (6-8 hafta).

Hastanın EKO'sunda ikinci bir kapak tutulumu saptanması durumunda hafif kardit gibi tedavi edilir.

2.8.4.4. Kalp Yetersizliği Tedavisi

Digoksin, diüretik, ACE inhibitörleri

2.8.4.5. Destek tedavisi

Yatak İstirahati:

Artriti olan hastalarda: 1-2 hafta

Hafif karditte: 2-4 hafta

Ağır karditte: 6-8 hafta

2.8.4.6. Kore tedavisi

Kore genellikle izole bir bulgu olarak hastalığın akut fazı geçtikten sonra görüldüğü için anti-inflamatuvar tedavinin faydası yoktur. Stresten uzak durma ve istirahat önemlidir. Medikal tedavi olarak haloperidol 0.5-1 mg/g (3 dozda) başlanır, 3 günde bir doz 0.5 mg arttırılabilir (max 5mg/g). Na-valproat da 15-20 mg/kg/g dozda kullanılması da önerilen diğer tedavi yöntemidir (29).

2.8.5. Korunma

2.8.5.1. Birincil Korunma

AGBHS ile oluşan boğaz enfeksiyonunun tanınması ve etkin tedavisi ARA riskini ortadan kaldıracaktır. Antibiyotik tedavileri ile büyük oranda hastalığın gelişmesi önlenmektedir. Ancak asemptomatik geçirilen enfeksiyonlar birincil korumada önemli bir engeldir. En etkin çözüm streptokoklara karşı geliştirilecek aşı olup bu konudaki çalışmalar sürmektedir.

2.8.5.2. İkincil Korunma

ARA atağı geçirmiş olan bir hastada AGBHS'ların tekrar boğazda kolonize olmasını, enfeksiyona yol açmasını önlemeye yönelik bir korumadır (114).

En sık kullanılan ajan Benzatin Penicillin G dir, 21 günde bir, İM olarak uygulanmaktadır.

< 27 kg: 600.000 Ü İM

> 27 kg: 1.200.000 Ü İM

ya da

Penisilin V: 2x 250 mg/g oral

ya da

Penisilin alerjisi varsa:

Eritromisin 2x250 mg/g

ya da

Sülfadiazin < 27 kg 0.5 g/g

> 27 kg 1 g/g

koruma amaçlı kullanılmaktadır.

Karditi olmayan hastalarda benzatin penisilin G tedavisi 21 yaşına kadar ya da 5 yıl süreyle verilmektedir (Hangi süre daha uzunsa).

Karditi olan hastalara karditin ciddiyetine bakılmaksızın ömür boyu profilaksi verilmelidir.

2.8.5.3. İnfektif Endokardit Profilaksisi

2007 yılında AHA (American Heart Association) infektif endokardit koruması ile ilgili rehberi güncelledi. Buna göre koruma, dental girişim öncesinde ve belirtilen gruplarda uygulanmalıdır. Bu gruplar, prostetik kapak ya da kalp kapağı tamiri için prostetik kapak kullanılanlar, doğuştan kalp hastalığı olanlar, kalp transplantasyonu yapılmış ve anormal bir kapağa bağlı kaçağı olanlardır (112).

2.8.6. Prognoz

ARA tedavi edilmediğinde bile inflamasyon kendiliğinden 3 ayda gerilemektedir, ancak kalp tutulumu varsa hasar devam etmektedir. Hastaların %65-75'inde kardit zamanla iyileşmektedir ancak orta ve ciddi kardit atağı geçirenlerde iyileşme tam olmamakta ve tekrarlayan ataklar görülebilmektedir. ARA'nın prognozu RKH varlığına ve ciddiyetine bağlıdır (105). Artrit kendiliğinden iyileşmektedir. Kore semptomları nadiren tedaviye iyi yanıt vermez, tekrar edebilir ve bu süre 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Ancak sonuçta koreye bağlı kalıcı merkezi sinir sistemi hasarı oluşmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2003-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuran ARA tanısı konulan hastalar alındı.

ARA tanısı 1992 yılında güncellenen Modifiye Jones Kriterleri'ne göre iki majör veya bir majör+iki minör kriter varlığı ve geçirilmiş A grubu streptokokkal farengeal enfeksiyona ait kanıt olması ile konuldu.

Tablo 3.1. 1992 Yılında Güncellenen Jones Kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler	
Kardit	Klinik	Ateş
Gezici Poliartrit		Artralji
Kore	Laboratuvar	Akut Faz Reaktanlarının yükselmesi
Eritema marginatum		
Deri altı nodülleri		EKG’de uzamış PR aralığı
Geçirilmiş AGBHS Enfeksiyonunu Gösteren Bulgular		
Artmış ASO veya diğer streptokok antikorlarının varlığı		
Boğaz kültüründe AGBHS varlığı		

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ailede RKH öyküsü olup olmadığı kaydedildi. Oskültasyonla üfürüm duyulan ve EKO ile kapak yetmezliği saptanan olgulara klinik kardit tanısı konuldu. Oskültasyon ile deneyimli çocuk kardiyologu tarafından üfürüm duyulamayan ancak EKO ile velositesi yüksek, pansistolik regürjitan mitral yetmezliği veya patolojik aort yetmezliği saptanan hastalara sessiz kardit tanısı konuldu.

Kardit tanısı alan hastalar karditin ciddiyetine göre sınıflandırıldı:

- 1- Hafif kardit:** Kardiyomegalinin eşlik etmediği kapak yetmezliğinin görülmesidir.
- 2- Orta kardit:** Hafif ya da orta düzeyde kardiyomegalinin eşlik ettiği kapak yetmezliğinin görülmesidir.
- 3- Ciddi kardit:** Belirgin kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği bulgularının eşlik ettiği kapak yetmezliğinin görülmesidir (37).

ARA düşünülen hastalarda tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP, boğaz kültürü, ASO, elektrokardiyografi ve telekardiyografi incelemeleri yapıldı. Hastalara 12 derivasyonlu EKG çekildi ve hız, ritm bozukluğu ve özellikle PR mesafesinde uzama olup olmadığı açısından değerlendirildi. Telekardiyografi çekilerek kardiyotorasik oran (KTO) hesaplandı ve $KTO > 0.50$ ise kardiyomegali olarak değerlendirildi. ASO değerinin 200 Todd ünite, sedimantasyon değerinin 20 mm/saat ve CRP'nin 2 mg/dL'den fazla olması anlamlı kabul edildi. Ayrıca bütün hastalar kardiyak tutulumu belirlemek açısından ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Ekokardiyografik çalışma AÜTF Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda yapıldı. EKO cihazı (Vivid 7 Pro, GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) (3S ve 7S transducerlar kullanıldı) ile M-Mode, 2-D, Pulsed, devamlı ve renkli Doppler ekokardiyografik çalışma yapıldı. Sessiz kardit tanısının ekokardiyografi ile konulması ve fizyolojik kapak yetmezliğinden ayırt edilmesi için Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (American Society of Echocardiography) önerdiği kriterler kullanıldı (37).

Bu kriterler şunlardır:

- 1- Mozaik posterolateral jetler en az iki planda görülmelidir.**

- 2- Patolojik mitral yetmezliği tanısı için; jetin posterolateral olması, tüm sistol boyunca devam etmesi, jet uzunluğunun ≥ 1 cm olması, sol atriyumuna doğru 1 cm uzanması ve pik akım şiddetinin ≥ 2.5 m/sn olması gerekmektedir.
- 3- Patolojik aort yetmezliği diyebilmek için jetin tüm diyastolü kaplaması ve jet uzunluğunun ≥ 1 cm olması ve sol ventriküle doğru 1 cm uzanması gerekmektedir .

Bu kriterler kullanılarak romatizmal mitral veya aort yetmezliği tanısı konuldu ve yetmezlik dereceleri belirlendi.

Mitral yetmezliğinin ciddiyetinin derecelendirilmesi aşığıdaki metodlara göre yapıldı (124):

1. Renkli Doppler Ekokardiyografi ile mitral yetersizlik jeti en az 2 planda değerlendirildi:

MY

- + 1: Hafif: Kapağa çok yakın, her sistolde olmayan (Şekil 3.1)
- + 2: Hafif-orta: Her sistolde görülen ve sol atriyum (LA) alanının 1/3'ü kadar
- + 3: Orta-ağır: LA alanının 2/3'ünü dolduran ve her sistolde görülen (Şekil 3.2, 3.3)
- + 4: Ağır: LA alanını tamamen dolduran ve pulmoner venlere uzanan

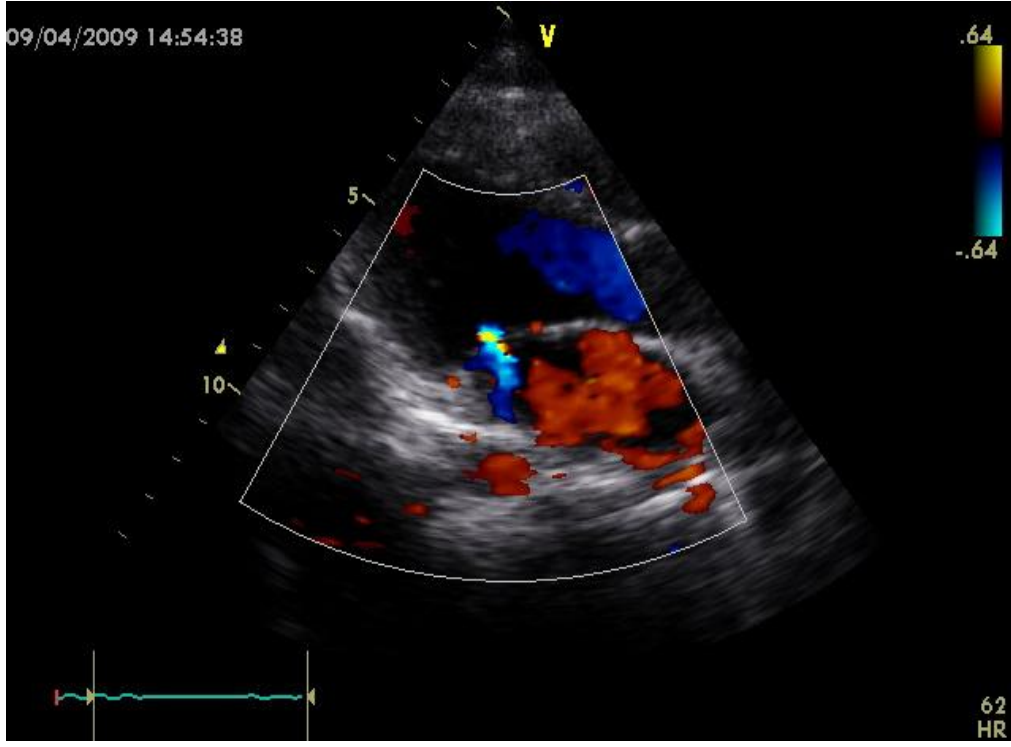
2. Renkli Doppler ekokardiyografi ile en az 2 planda mitral yetmezlik regürjitan jet alanı hesaplandı ve LA alanına bölündü

MY Jet alanı / LA alanı

Hafif < % 20

Orta % 20-40

Ağır > % 40



Şekil 3.1. Birinci Derece Mitral Yetmezliği



Şekil 3.2. Üçüncü Derece Mitral Yetmezliği

Aort yetmezliğinin ciddiyyetinin derecelendirilmesi için Renkli Doppler ekokardiyografi ile uzun eksen pozisyonunda jet genişliği ölçüldü ve sol ventrikül çıkış yolu genişliğine bölündü (125).

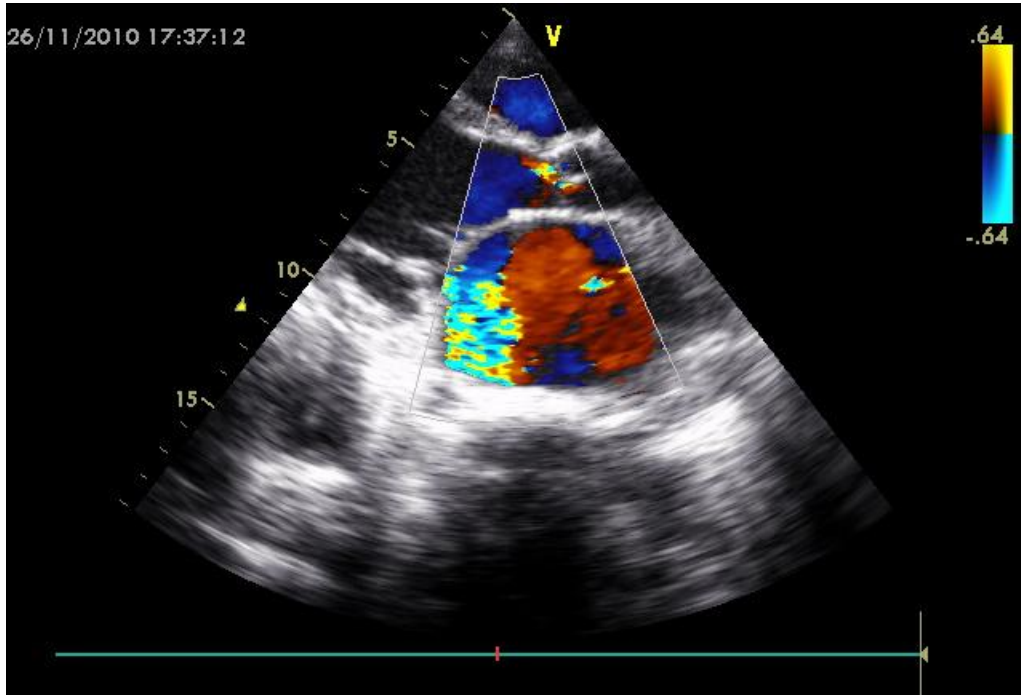
AY Jet genişliği / LV çıkış yolu genişliği

+ 1 % 20 (şekil 3.3)

+ 2 % 20-30

+ 3 % 31-56

+ 4 > % 56



şekil 3.3. Birinci Derece Aort Yetmezliği ve Üçüncü Derece Mitral Yetmezliği

EKO ile kapaklarda kalınlaşma, nodül, vegetasyon, kordalarda kısılma ve mitral kapakta prolapsus olup olmadığı ve perikardiyal efüzyon varlığı açısından da hastalar değerlendirildi.

ARA tanısı alan hastalara klinik ciddiyetlerine göre tedavi ve profilaksi uygulandı. Ağır karditi olan hastalara (2-4 hafta) prednisolon tedavisi sonrasında aspirin veya naproksen, hafif karditte ise 7 gün prednisolon tedavisi sonrasında aspirin veya naproksen ile tedaviye devam edildi. Sessiz karditli hastalar ise aspirin veya naproksen ile (çift kapak tutulumu varsa hafif kardit gibi) tedavi edildi. Karditli hastalara yatak istirahati önerildi ve tedavi süresi toplam 8-12 hafta arasında değişti. Karditli hastaların tümüne ömür boyu 21 günde bir İM Benzatin Penisilin G ile profilaksi verildi.

Kardit tanısı alan hastalardan en az 1 yıl süre ile izlenen, kontrol muayenesi ve ekokardiyografisi yapılan 74 hasta izlem grubumuzu oluşturdu.

İzlem süresince hastalar;

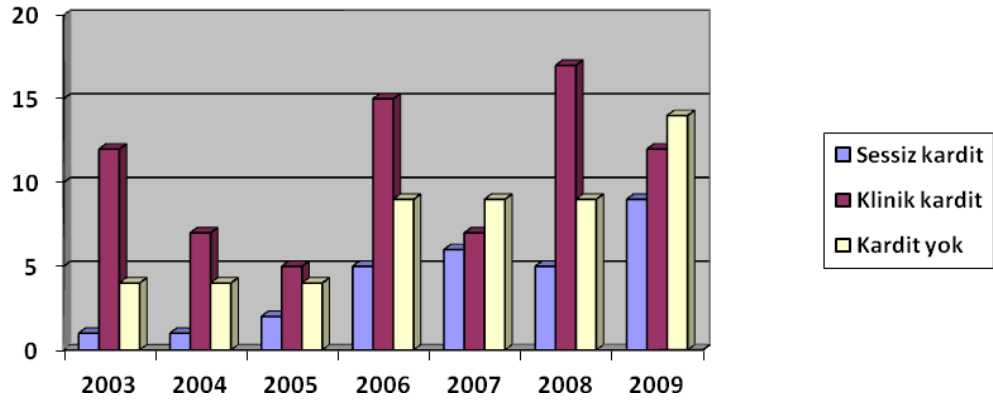
- 1- Profilaksiye uyum,
- 2- Rebound veya rekürrens,
- 3- Artrit veya kore oluşması,
- 4- Endokardit gelişmesi,
- 5- Kapak yetmezlik derecesinde azalma veya kaybolma,
- 6- Kapak yetmezliğinde artma,
- 7- Yeni kapak tutulumu eklenmesi,
- 8- Kapaklarda darlık gelişmesi,
- 9- Cerrahi gereksinim açısından değerlendirildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

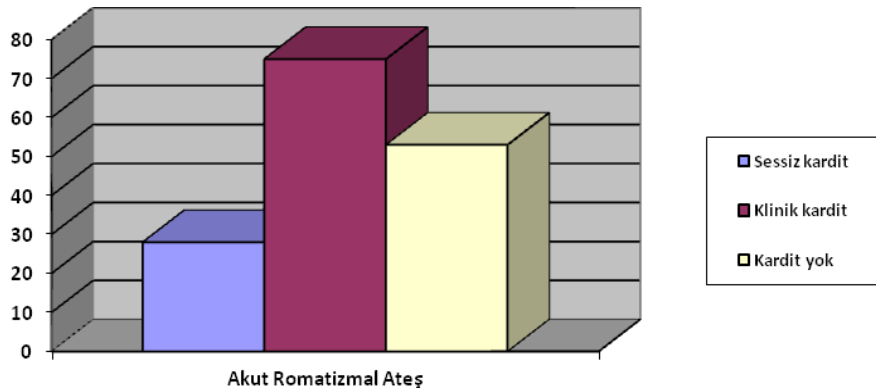
4. BULGULAR

2003-2009 yılları arasında 156 hastaya ARA tanısı konuldu ve bunların 103'ünde (% 66) kardit saptandı. Karditi olan hastaların 74'üne (% 71,8) klinik, 29'una (% 28,2) ise sessiz kardit tanısı konuldu. Grafik 1'de görüldüğü gibi 2003, 2006 ve 2008 yıllarında ARA'lı olgu sayısında artış olmuş ve klinik karditli hastaların sıklığı da artmıştır. Sessiz karditli hastaların sıklığında ise 2006 yılından itibaren artış saptanmıştır (Grafik 4.1).



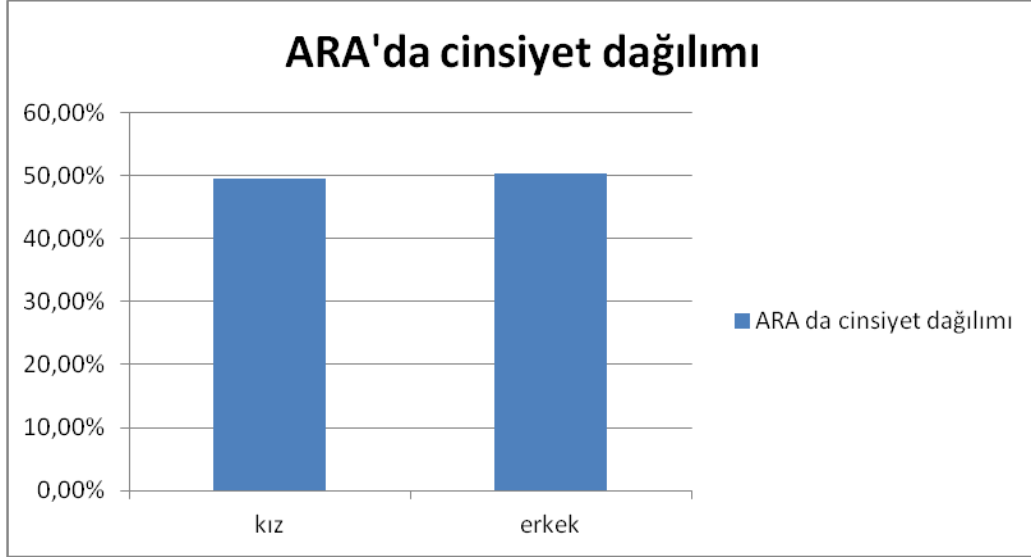
Grafik 4.1. ARA Tanısı Alan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı

ARA tanısı alan hastaların 74'ünde (% 47,4) klinik, 29'unda (% 18,6) sessiz kardit saptandı. ARA'lı hastalarda klinik karditin sessiz kardiye oranla 2,6 kat daha sık görüldüğü izlendi (Grafik 4.2).



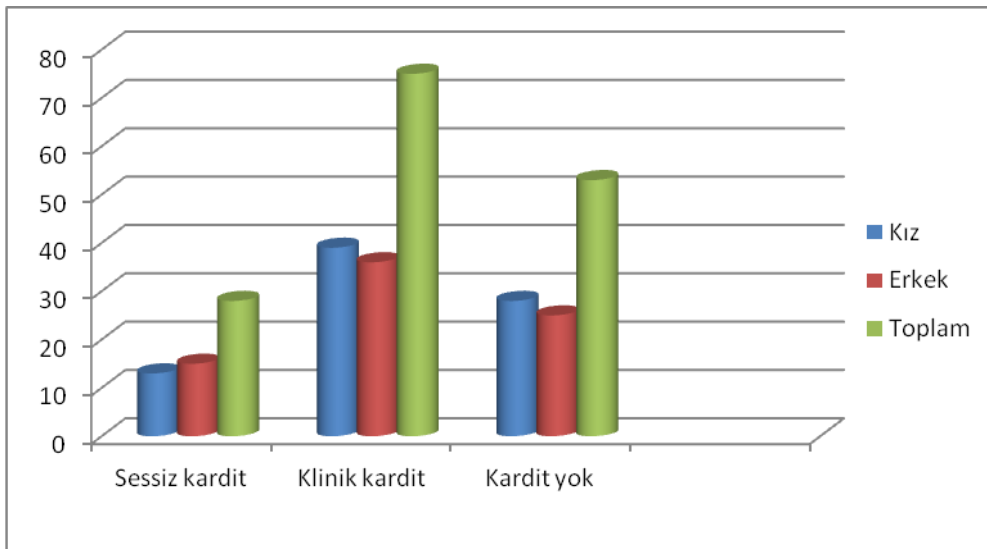
Grafik 4.2. ARA Tanısı Alan Hastalarda Kardit Sıklığının Dağılımı

ARA tanısı alan hastaların tanı yaşları 5-17 arasında olup, ortalama değer 11 olarak bulunmuştur.



Grafik 4.3. ARA Tanısı Alan Hastalarda Cinsiyet Dağılımı

ARA tanısı alan 156 hastanın 79'u (% 50,6) erkek, 77'si (% 49,4) ise kızdı (Grafik 4.3). Erkek/kız oranı 1.02 olup ARA'nın her iki cinste de eşit oranda görüldüğü bulundu.



Grafik 4.4. ARA Tanısı Alan Hastalarda Kardit ve Cinsiyet İlişkisi

Sessiz kardit tanısı alan 29 hastanın 16'sı (% 55,2) erkek, 13'ü ise (% 44,8) kızdı. Klinik karditi olan 74 hastanın 36'sı (% 48,6) erkek, 38'i (% 51,4) kızdı. Karditi olmayan 53 hastanın 25'i (% 47,2) erkek, 28'i (% 52,8) kızdı (Grafik 4.4). Bu hastalar cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Korede cinsiyet dağılımına bakıldığında; 13'ü (% 68,4) kız, 6'sı (% 31,6) erkekti (Kız /Erkek:2.16). Korenin kızlarda belirgin olarak fazla olduğu görülmüştür.

ARA tanısı konulan hastalar başvuru yakınmaları açısından incelendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. ARA Tanısı Konulan Hastalarda Başvuru Semptomları

Bulgu	sayı	%
Artrit	60	38,5
Kore	19	12,1
Artralji	67	43
Ateş	26	16,7
Göğüs ağrısı	13	8,3
Çabuk yorulma	5	3,2
Üfürüm duyulması	91	58,3
Karın ağrısı	2	1,3
Birden fazla semptom	95	60,8

ARA'lı olguların artrit, kore, artralji, ateş, göğüs ağrısı, karın ağrısı, çabuk yorulma ve muayene sırasında üfürüm duyulması gibi nedenlerle kliniğimize başvurdıkları saptandı. Tablo 5'de görüldüğü gibi hastalar en sık muayene sırasında üfürüm duyulması nedeni ile başvurdu (%58,3).

Artrit ve artralji ise diğer sık görülen başvuru nedenleri idi. ARA tanısı alan hastaların 26'sında (% 16,7) ateş, 67'sinde (% 43) artralji saptandı. Hastaların öyküsünden 2'sinde (% 1,3) karın ağrısı, 5'inde (% 3,2) çabuk yorulma ve 13'ünde (% 8,3) ise göğüs ağrısı yakınması olduğu öğrenildi. Sessiz karditli hastaların 11'inde (% 37,9), klinik karditli hastaların 29'unda (% 39,2) ve karditi olmayan hastaların 27'sinde (% 50,9) artralji yakınması vardı (Tablo 4.2, Tablo 4.3). Artralji görülme sıklığı açısından klinik ve sessiz karditli hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,906$). Karditi olan ve olmayan gruplarda da benzer şekilde artralji görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,148$) (Tablo 4.3). Sessiz karditli hastaların 2'sinde (% 6,9), klinik karditi hastaların 14'ünde (% 18,9), karditi olmayanların ise 10'unda (% 18,9) ateş yakınması vardı (Tablo 4.2, Tablo 4.3). Ateş görülme sıklığı açısından klinik ve sessiz karditli hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,225$). Karditi olan ve olmayan gruplarda da benzer şekilde ateş görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,597$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Sessiz ve Klinik Karditli Hastalarda Ateş ve Artralji Dağılımı

Değişkenler	Klinik Kardit (n=74)	Sessiz Kardit (n=29)	p
Ateş			0,225
Var	14 (% 18,9)	2 (% 6,9)	
Yok	60 (% 81,1)	27 (% 93,1)	
Artralji			0,906
Var	29 (% 39,2)	11 (% 37,9)	
Yok	45 (% 60,8)	18 (% 62,1)	

Tablo 4.3. Karditi Olan ve Olmayan ARA'lı Hastalarda Ateş ve Artralji Dağılımı

Değişkenler	Karditli hastalar (n=103)	Karditi olmayan hastalar (n=53)	p
Ateş			0,597
Var	16 (% 15,5)	10 (% 18,9)	
Yok	87 (% 84,5)	43 (% 81,1)	
Artralji			0,148
Var	40 (% 38,8)	27 (% 50,9)	
Yok	63 (% 61,2)	26 (% 49,1)	

ARA'nın major kriterleri olan artrit, kore, kardit, eritema marginatum, subkutan nodül görülmesi açısından hastalar incelendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. ARA Tanısı Alan Hastalarda Major Bulguların Dağılımı

Bulgu	sayı	%
Major bulgu		
Kardit	103	66
Artrit	60	38,5
Kore	19	12,2
Eritema marginatum	4	2,6
Subkutan nodül	2	1,3
İki veya daha fazla major bulgu		
Artrit + Kardit	33	21,2
Kore + Kardit	17	10,9
Artrit+kardit+kore	1	0,6
Eritema marginatum+ Kardit	1	0,6
Eritema marginatum+ Artrit	3	1,9
Subkutan nodül+Artrit	1	0,6
Subkutan nodül+Kardit	1	0,6

ARA tanısı alan hastalarda en sık görülen major kriterin kardit olduğu izlendi (% 66). Karditli hastaların 74'ü (% 71,8) klinik, 29'u (% 28,2) sessiz karditli idi. Hastaların 60'ında (% 38,5) artrit bulguları saptandı. Bunların 19'unda (% 31,7) monoartrit (en sık dizde % 78,9) ve 41'inde (% 68,3) gezici poliartrit vardı. Hastaların 19'una (% 12,2) kore tanısı konuldu. Bunların ikisinin izole kore olduğu görüldü. Daha nadir görülen major kriterler olan eritema marginatum 4 hastada (% 2,6), subkutan nodül ise 2 hastada (% 1,3) görüldü (Tablo 4.4).

İki ya da daha fazla major bulgu varlığı açısından karşılaştırıldığında, ARA tanısı alan hastaların 33'ünde (% 21,2) artrit ve kardit birlikteliği gözlemlendi (Tablo 4.4). Klinik karditli hastaların 27'sinde (% 36,5), sessiz karditli hastaların ise 6'sında (% 20,7) artrit saptanmıştır. Klinik karditli hastalarda artrit daha sık görülmüş ve sessiz karditli grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,044$). ARA'lı hastaların 17'sinde (% 10,9) kore ve kardit birlikteliği saptandı. Bunlardan birinde koreye, kardit ve artritin de eşlik ettiği görüldü. Klinik karditli hastaların 8'inde (% 10,8), sessiz karditli hastaların ise 9'unda (% 31) kore gözlenmiştir. Sessiz karditli hastalarda kore daha sık görülmüştür. Klinik ve sessiz karditi olan gruplar kore görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,019$) (Tablo 4.5). Koreli hastalardaki kardit sıklığı ise % 89,5 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.5. Sessiz ve Klinik Karditli Hastalarda Kore Sıklığının Karşılaştırılması

Kore	Klinik Kardit (n=74)	Sessiz Kardit (n=29)	p
Var	8 (% 10,8)	9 (% 31)	0,019
Yok	66 (% 89,2)	20 (% 69)	

ARA tanısı alan 156 hastanın 103'üne kardit tanısı konuldu. 74'ünde (% 71,8) klinik, 29'unda (% 28,2) sessiz kardit saptandı. Bu hastaların demografik özellikleri Tablo 4.6'da gösterildi:

Tablo 4.6. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Klinik Kardit (n=74)	Sessiz Kardit (n=29)	p
Yaş	11,16 ± 2,46	11,14 ± 2,40	0,981
Cinsiyet			0,551
Erkek	36 (% 48,6)	16 (% 55,2)	
Kız	38 (% 51,4)	13 (% 44,8)	

Hastaların tanı anındaki yaşlarına bakıldığında, klinik karditi olanlarda ortalama tanı yaşı 11,16 ± 2,46, sessiz karditi olanlarda ise 11,14 ± 2,40 olarak saptandı. Ortanca değer klinik karditli hastalarda 11,16 yaş, sessiz karditli hastalarda ise 11,14 yaşı. Her iki grup tanı sırasındaki yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,981) (Tablo 4.6).

Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında; 51'i (% 49,5) kız, 52'si (% 50,5) erkek ve erkek/kız oranı 1,02 idi. Klinik karditi olan 74 hastanın, 36'sı (% 48,6) erkek, 38'i (% 51,4) kızdı ve erkek/kız oranı 0,95 olarak belirlendi. Sessiz karditi olan 29 hastanın ise 16'sı (% 55,2) erkek, 13'ü (% 44,8) kızdı ve erkek/kız oranı 1,23 idi. Klinik ve sessiz karditi olan gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,551) (Tablo 4.6).

Sessiz ve klinik karditli hastaların kliniğe başvuru semptomları incelendi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sessiz ve Klinik Karditli Hastalarda Başvuru Semptomları

Bulgu	Sessiz kardit (n=29)	Klinik kardit (n=74)
Kore	9 (% 31)	8 (% 10,8)
Artrit	6 (% 20,7)	27 (% 36,5)
- Poliartrit	2 (% 33,3)	17 (% 22,7)
- Monoartrit	4 (% 66,7)	10 (% 13,3)
Üfürüm	6 (% 20,7)	74 (% 100)
Artralji	11 (% 37,9)	29 (% 39,2)

Sessiz karditli hastaların en sık artralji yakınması ile başvurdukları gözlenmiştir (% 37,9). Hastaların 6'sı (% 20,7) artrit, 9'u (% 31) kore, 6'sı (% 20,7) muayenede üfürüm duyulması nedeni ile başvurmuştur. Muayenede üfürüm duyulan 6 hastada oskültasyonla üfürüm masum olarak değerlendirilmiş ancak yapılan EKO'da patolojik kapak yetmezliği görülmüştür.

Klinik karditli hastaların en sık muayenede üfürüm duyulması nedeniyle başvurdukları gözlenmiştir (% 100). Ancak hastaların en sık yakınmasının ise artralji olduğu saptanmıştır (% 39,2). Klinik karditli 27 (% 36,5) hasta artrit, 8 (% 10,8) hasta ise kore bulguları ile başvurmuştur.

Klinik karditli hastaların 17'sinde (% 22,7), sessiz karditli olanların ise 2'sinde (% 7,1) poliartritin eşlik ettiği görüldü. Klinik ve sessiz karditli hastalar arasında poliartrit görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,058$). Klinik karditli hastaların 10'unda (% 13,3), sessiz karditli olanların ise 4'ünde (% 14,3) monoartrit saptandı. Her iki grup arasında monoartrit görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Klinik karditli hastaların 8'inde (% 10,8), sessiz karditli olanların 9'unda (% 31) kore birlikteliği görüldü. Sessiz karditli hastalarda korenin daha sık olduğu saptandı. Klinik ve sessiz karditli hastalar arasında kore görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,019) (Tablo 4.5).

Kardit dışında en sık görülen major bulgunun sessiz karditli hastalarda kore (% 31), klinik karditli hastalarda ise artrit (% 36,5) olduğu görüldü.

Diğer major kriterler olan eritema marginatum ve subkutan nodül ise klinik karditli bir hastada görüldü.

Tüm hastalara detaylı kardiyolojik değerlendirme için ekokardiyografik çalışma yapıldı. Bu çalışma sonucunda mitral, aort ve nadiren triküspit kapaklarda yetmezlik olduğu görülmüştür. Bir hastada ise ayrıca mitral kapakta darlık saptanmıştır .

Hastalarda en sık mitral yetmezliği (% 95) ve ikinci sıklıkta aort yetmezliği (% 32) görülmüştür. Triküspit kapak yetmezliği nadir olup yalnız 2 (% 1,9) hastada izlenmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Karditli Olgularda Görülen Kapak Tutulumları

Kapak Tutulumu	Klinik Kardit (n=74)	Sessiz Kardit (n=29)	Toplam
MY	70 (% 95)	28 (% 97)	98 (% 95)
AY	25 (% 33,8)	8 (% 27,6)	33 (% 32)
TY	1 (% 1,4)	1 (% 3,4)	2 (% 1,9)

Tablo 4.9. Karditli Olgularda Kapak Tutulumlarının Karşılaştırılması

Kapak Tutulumu	Klinik Kardit (n=74)	Sessiz Kardit (n=29)	p
MY (izole)	48 (% 65)	20 (% 69)	0,544
AY (izole)	4 (% 5,3)	1 (% 3,4)	1,000
MY+AY	21 (% 28,4)	7 (% 24,2)	0,664
TY+MY	1 (% 1,3)	1 (% 3,4)	0,486

Klinik karditi olanlar arasında en sık izole mitral yetmezliği (% 65), ikinci sıklıkta mitral ve aort kapağın birlikte tutulumu (% 28,4) ve daha nadir olarak izole aort yetmezliği (% 5,3) gözlenmiştir. Sessiz karditli hastalarda ise en sık izole mitral yetmezliği (% 69) görülmüştür. 2. sıklıkta aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu (% 24,2) ve daha nadir olarak izole aort yetmezliği (% 3,4) görülmüştür (Tablo 4.9).

Aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu açısından gruplar karşılaştırıldığında; klinik karditi olan 74 hastanın 21'inde (% 28,4), sessiz karditi olan 29 hastanın 7'sinde (% 24,2) aort ve mitral kapak yetmezlikleri birlikte görüldü. İki grup arasında her iki kapağın birlikte tutulumu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,664) (Tablo 4.9).

Ekokardiyografik çalışmada karditli 6 hastada mitral kapak prolapsusunun eşlik ettiği görüldü. Bunlardan 3'ü klinik, 3'ü sessiz karditli idi. İzlemde 2 hastanın mitral kapak prolapsusunun düzeldiği saptandı.

Tablo 4.10. Karditli Olgularda Aort ve Mitral Yetmezlik Dereceleri

Tutulan kapak	Aort		Mitral	
Kardit	Klinik	Sessiz	Klinik	Sessiz
Kapak yetmezlik derecesi				
+1	26 % 35,1	6 % 20,7	39 % 52,7	22 % 75,9
+2	2 % 2,7	0 % 0	20 % 27	3 % 10,3
+3	0 % 0	0 % 0	9 % 12,2	0 % 0
+4	0 % 0	0 % 0	2 % 2,7	0 % 0

Karditli hastalar kapak yetmezlik derecelerine göre ayrıldı. Klinik karditli hastalarda 1.° AY % 35,1, 2.° AY % 2,7, sessiz karditli hastalarda ise 1.° AY % 20,7 saptandı. Klinik karditli hastalarda 1° MY % 52,7, 2.° MY % 27, 3.° MY % 12,2, 4.° MY % 2,7, sessiz karditli hastalarda ise 1.° MY % 75,9, 2.° MY % 10,3 saptandı. Çalışma grubumuzda ağır kapak yetmezlikli hasta sayısının az olduğu görülmüştür (% 10,7) (Tablo 4.10).

Kapak yetmezliklerinin derecesi, kardiyomegali ve kalp yetmezliği varlığı dikkate alınarak karditin ciddiyeti belirlendi (Tablo 4.11):

Tablo 4.11. Karditin Ciddiyetine Göre Olguların Dağılımı

	Karditin ciddiyetine göre dağılımı		
	Hafif	Orta	Ağır
Sessiz kardit	29	0	0
Klinik kardit	66	4	4
Toplam	95	4	4

Karditi olan 103 hastanın 95'inde (% 92,2) hafif kardit, 4'ünde (% 3,9) orta kardit, 4'ünde ise (% 3,9) ağır kardit saptandı. Klinik karditi olan 74 hastanın 66'sında (% 89,2) hafif kardit, 4'ünde (% 5,4) orta kardit, 4'ünde (% 5,4) ağır kardit saptandı. Sessiz karditi olan 29 hastanın ise tümünde hafif kardit saptandı.

4.1. KARDİT TANISIYLA 1 YIL VEYA DAHA FAZLA İZLENEN OLGULARIMIZ

103 karditli hastanın 74'ü en az 1 yıl süre ile izlendi. Hastaların izlem süresi ortanca 28,5 ay (12-66) idi. Bu gruptakilerin 54'ü (% 73) klinik kardit, 20'si (% 27) ise sessiz karditli hastalar idi. Klinik karditli hastalarda izlem süresi ortanca 29,5 ay (12-60), sessiz karditli hastalarda ise ortanca 23,5 ay (12-66) idi. İzlem süresi açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,334$). 46 hastada (% 62,2) aktif, 28 hastada (% 37,8) geçirilmiş kardit saptandı. Klinik karditli hastaların 39'una (% 72,2), sessiz karditli hastaların 7'sine (% 35) aktif kardit tanısı konuldu. Klinik karditli hastalarda aktif kardit daha sık görülmüş ve sessiz karditli hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$).

İzlemde profilaksiye uyum, hastalığın aktivasyonu, endokardit gelişmesi, kapak yetmezlik derecelerinde değişme, yeni kapak tutulumu eklenmesi, kapaklarda darlık gelişmesi, cerrahi gereksinim açısından hastalar değerlendirildi.

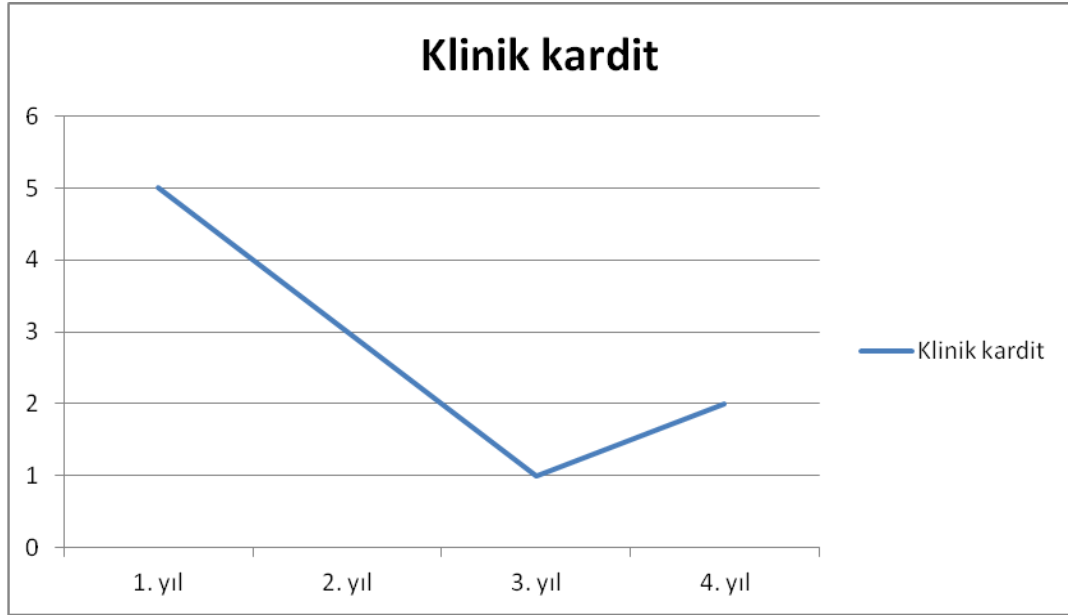
İzlemde kapak yetmezliğinde azalma, artma veya yeni kapak tutulumu olup olmadığı oskültasyon ve ekokardiyografi ile değerlendirildi (Tablo 4.12):

Tablo 4.12. Klinik ve Sessiz Karditli Olguların Kapak Tutulumunun İzlemi

Değişkenler	Klinik Kardit (n=54)	Sessiz Kardit (n=20)	p
Kapak Yetmezliğinde Kaybolma			1,000
Yok	46 (% 85,2)	17 (% 85)	
Var	8 (% 14,8)	3 (% 15)	
Kapak Yetmezlik Derecesinde Gerileme			0,785
Yok	34 (% 63)	14 (% 70)	
Var	20 (% 37)	6 (% 30)	
Kapak Yetmezlik Derecesinde Artma			0,558
Yok	51 (% 94,4)	20 (% 100)	
Var	3 (% 5,6)	0 (% 0)	

Klinik karditli hastaların 8'inde (% 14,8), sessiz karditlilerin ise 3'ünde (% 15) olmak üzere toplam 11 hastada (% 14,9) kapak tutulumu tamamen kayboldu. Sessiz karditli bir hastada aort ve mitral kapak tutulumu kaybolurken diğer iki hastada mitral kapak tutulumu kayboldu. Klinik karditli 5 hastada aort ve mitral kapak tutulumu kaybolurken diğer 3 hastada mitral kapak tutulumu kayboldu. İki grup arasında kapak yetmezliğinin kaybolması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$). Kapak yetmezliğinin kaybolma süresi klinik karditli hastalarda ortalama 9 ay (3-36), sessiz karditli hastalarda ortalama 12 ay olarak saptandı. İki grup arasında kapak tutulumunun kaybolma süresinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,760$). Klinik karditli 20 (% 37), sessiz karditli 6 (% 30) olmak üzere toplam 26 (% 35,1) hastada kapak yetmezliğinin derecesinde gerileme saptandı. İki grup arasında kapak yetmezliğinin derecesinde gerileme açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,785$). Klinik karditli 3 hastada (% 5,6) izlemde kapak yetmezlik derecesinde artma görüldü. Sessiz karditli hiçbir hastada kapak yetmezliğinde artma görülmedi. Klinik karditli 23 (% 42,6), sessiz karditli 11 (% 55) olmak üzere toplam 34 hastada (% 46) kapak yetmezlik derecesinde değişme olmadı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,342$). İzlemde yeni kapak tutulumu olan hasta olmadı, ancak bir hastada mitral darlığı gelişti.

İzlemde klinik karditi olan hastaların 11'inde (% 20,4) başlangıçta duyulan üfürüm kayboldu. Üfürümün kaybolma süresi ortalama 13 ay (15 gün-48 ay) olarak saptandı. İlk yıl 5 (% 45,4), ikinci yıl 3 (% 27,3), üçüncü yıl 1 (% 9,1), dördüncü yıl ise 2 (% 18,2) hastanın üfürümü kayboldu (Tablo 4.13).



Grafik 4.5. Klinik Karditli Hastalarda Üfürümün Kaybolma Süresi

Tanı anında üfürümü olmayan ve sessiz kardit tanısı alan 20 hastanın birinin (% 5) izleminde üfürüm duyuldu. Bu hastada tanıdan 22 ay sonra mitral yetmezliği üfürümü duyuldu, ancak kapak yetmezlik derecesinde herhangi bir artış olmadı.

Hastaların tamamının Benzatin penisilin G profilaksisi aldığı öğrenilmiştir. 66 hastanın profilaksiye uyum gösterdiği saptanmıştır (% 89,2).

Tablo 4.13. Gruplara Göre Olguların Profilaksiye Uyum Yönünden Dağılımı

Değişkenler	Klinik Kardit (n=54)	Sessiz Kardit (n=20)	p
Profilaksiye Uyum			1,000
<i>Yok</i>	6 (% 11,1)	2 (% 10)	
<i>Var</i>	48 (% 88,9)	18 (% 90)	

Klinik karditi olan 48 (% 88,9), sessiz karditi olan 18 (% 90) hastanın düzenli profilaksi yaptırdıkları öğrenildi. İki grup arasında profilaksiye uyum açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Hastaların izleminde toplam 9 (% 12,2) olguda ARA'nın aktivasyonu gözlemlendi (Tablo 4.14):

Tablo 4.14. Gruplara Göre Olguların Hastalık Aktivasyonu Yönünden Dağılımı

Değişkenler	Klinik Kardit (n=54)	Sessiz Kardit (n=20)	p
Hastalık aktivasyonu			1,000
<i>Yok</i>	47 (% 87)	18 (% 90)	
<i>Var</i>	7 (% 13)	2 (% 10)	

Klinik karditi olan 7 (% 13), sessiz karditi olan 2 (% 10) hastada rebound ve relaps saptandı. İki grup arasında hastalığın tekrarlaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000). Klinik karditi olan ve kore tanısıyla izlenen 2 kız hastanın birinde kardit, diğerinde artrit şeklinde relaps görüldü. Kardit tanısı ile tedavi edilen 2 hastanın birinde artrit ortaya çıktı, diğerinde ise tedavi sırasında kardit tablosu ağırlaştı. Klinik karditli 3 hastada ise hastalığın aktivasyonu kardit şeklinde oldu. Sessiz karditli bir hastada artrit diğerinde kardit şeklinde hastalığın aktivasyonu gözlemlendi. Bu 9 hastanın 5'inin Benzatin penisilin G profilaksisini düzenli yaptırdıkları öğrenildi.

İzlemde klinik karditi olan bir erkek hastada perikardiyal efüzyon ve perikardit saptandı. Hiçbir hastada infektif endokardit görülmedi. Bir hastaya ise mitral kapak replasmanı yapıldı.

5.TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu β - hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonuna karşı gelişen anormal immün yanıtı bağılı oluşan, kalp, eklemler, beyin, deri ve derialtı dokuyu etkileyen akut inflamatuvar bir hastalıktır (1,8).

ARA gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir (2). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda daha sık görülmektedir. Kanada, Amerika, Batı Avrupa gibi gelişmiş bölgelerde hastalığın sıklığı 100.000/0.1-2'ye kadar gerilemiştir (11). Ülkemizde RKH sıklığı 1975 de 1000/6.6 (İmamoğlu) (22) iken 1999 da 1000/0.7'ye (Olguntürk) (23) kadar gerilemiştir.

Hastalık en sık 5-15 yaş arasında görülmektedir; ancak 2 yaş ile 65 yaş arasında da atak bildirilmiştir (74). Beş yaş altında % 3-5 sıklıkta görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda ARA tanısı alan hastaların yaş dağılımı 5-17, ortanca değer 11 olarak bulundu ve literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Birçok toplumda ARA ve RKH, kızlarda erkeklere oranla daha siktir (35,38,126,127) . Olguntürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise erkek/kız oranı eşit bulunmuştur (37). ARA'nın erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (36,128). Çalışmamızda erkek/kız oranı 1.02 olarak saptanmıştır. Korenin ise kızlarda literatüre uygun şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir.

ARA'nın major kriterleri olan artrit, kore, kardit, eritema marginatum ve subkutan nodül görülmesi açısından hastalar incelendi. ARA tanısı alan 156 hastanın 60'ında (% 38,5) artrit, 19'unda (% 12,2) kore, 103'ünde (% 66) kardit, 4'ünde (% 2,6) eritema marginatum ve 2'sinde (% 1,3) subkutan nodül saptandı.

Çalışmamızda artrit sıklığı % 38,5 olarak bulundu. Literatür verilerine bakıldığında artrit sıklığı % 60-80 arasında değişmektedir (2,4,37,129). Bizim serimizde artrit sıklığının belirgin olarak düşük bulunmasının, hastaların başvuru zamanındaki gecikme ya da başvurudan önce kullanmış oldukları anti-inflamatuvar tedaviler nedeniyle artrit gerilemesine bağlı olabileceği düşünüldü. Birçok otör, artrit hızla iyileşmesi nedeniyle, artrit öyküsünü muayenede artrit saptamaktan daha değerli bulduğunu bildirmektedir (129).

Çalışmamızda artriti olan 60 (% 38,5) hastanın 19'unda (% 31,7) monoartrit (en sık dizde % 78,9) ve 41'inde (% 68,3) gezici poliartrit saptandı. ARA'da tariflenen ve Jones kriterlerinde belirtilen artrit gezici niteliktedir ve ağrılıdır. Buna rağmen eklemlerle ilgili birçok ağrı atipiktir ve ARA'lı olgularda atipik artritler sık olarak bildirilmektedir (130-132). Carapetis ve Currie'nin çalışmalarında monoartritin ARA'da görülebildiği ve o nedenle monoartrit varlığında da ARA tanısının düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (131). Yeni Zelanda'da, hastalığın erken döneminde anti-inflamatuvar tedavi alınmış ise monoartrit saptanması major kriter olarak kabul edilmektedir (133,134). Lahat ve ark. yaptığı bir çalışmada ARA'lı hastalarda küçük interfalangeal eklemlerde de tutulum görülebildiği bildirilmiştir, ancak bizim çalışmamızda küçük eklem tutulumu olan hasta saptanmamıştır (135).

Kardit sıklığı literatürde %40-80 arasında değişmektedir (2,36,136-141). Kliniğimizde Tutar ve ark. yaptığı bir çalışmada ARA'lı hastaların % 68,8'inde kardit saptanmıştır (142). Çalışmamızda benzer şekilde ARA'lı hastalarda kardit sıklığı % 66 olarak bulunmuştur. Kardit sıklığının fazla olmasının nedeninin merkezimizin 3. basamak olması, karditli olguların merkezimize yönlendirilmesi ve ekokardiyografik incelemenin şüpheli her olguda yapılması ile tanının daha kolay konulabilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 103 karditli hastanın % 28,2'sini sessiz karditli hastalar oluşturmaktadır. Literatürlerde sessiz kardit sıklığının % 14-20 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda hastalığın hangi fazında

EKO yapıldığına bağlı olarak bu sıklık %7-47 arasında değişebilmektedir (12,92). Klinik olarak kardit bulgusu olmayan ARA'lı hastalarda kapak yetmezliği renkli doppler EKO ile % 90'a kadar çıkan oranlarda bildirilmektedir (82). Olguntürk ve ark. yaptığı bir çalışmada sessiz kardit sıklığı % 22,4 olarak saptanmıştır (37). Tutar ve ark. yaptığı bir çalışmada ise ARA tanısı alan 112 hastanın % 68,8'inde kalp tutulumu saptanmıştır. Karditli olguların % 77,9'una klinik, % 22,1'ine ise sessiz kardit tanısı konulmuştur (142). Çalışmamızda ARA tanısı alan hastalarda sessiz kardit sıklığı % 18,6 olarak saptandı. Bu gruptan düzenli izlemi yapılan 74 hastanın ise 20'sine (% 27) sessiz kardit tanısı konuldu. Ekokardiyografik inceleme yapılmasaydı bu hastalara RKH tanısı konulamayacaktı. Çalışmamızda sessiz kardit sıklığında Tutar ve ark. çalışması ile karşılaştırıldığında eski yıllara göre artış olduğu gözlenmektedir. Bu durum merkezimizde ARA şüphesi olan ancak üfürüm duyulmayan her olguya ekokardiyografi yapılması ile açıklanabilir.

ARA'lı hastalarda kore % 10-15 sıklıkta görülmesine rağmen, bu sıklık bazı çalışmalarda % 36'ya kadar çıkmaktadır (2,29,142,143). Çalışmamızda ARA'lı hastalarda kore sıklığı % 12,1 olarak saptandı ve literatür verileri ile uyumlu bulundu.

ARA'da eritema marginatum ve subkutan nodül daha nadir görülen major kriterlerdir. Eritema marginatum sıklığı genellikle hastaların %3'den azında bildirilmekle birlikte % 4-15 oranında görülebildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (29,93). Subkutan nodül de genellikle %1 gibi nadir görülen bir major kriter olmasına karşın, % 20 oranında görülebildiğini bildiren kaynaklar da mevcuttur (93). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak eritema marginatum % 2,6, subkutan nodül ise % 1,3 oranında bulunmuştur.

Koreli hastaların yarısından çoğunda kardit bildirilmiştir (144). Çalışmamızda ARA tanısı alan hastaların 17'sinde kore ve kardit birlikteliği saptandı (% 10,9). Literatür verilerine bakıldığında Caldas ve ark. yaptığı bir çalışmada koreli hastaların % 64'ünde eş zamanlı kardit saptanmıştır ve koreli hastalarda mutlaka ekokardiyografik çalışma yapılmasının önemi

vurgulanmıştır (2). Benzer şekilde çalışmamızda koreli hastaların % 89,5'inde eş zamanlı kardit saptandı. Caldas ve ark. çalışması ile karşılaştırıldığında, koreli hastalarımızda daha yüksek oranda kardit görülmüştür. Kardit oranımızın yüksekliği koreli her hastanın kardioloji bölümümüze yönlendirilmesi ve mutlaka renkli Doppler EKO ile değerlendirilmesi ile açıklanabilir. Bunu destekler nitelikte çalışmamızda koreli hastaların 9'unda (% 47,4) oskültasyonla üfürüm duyulmamasına rağmen ekokardiyografik inceleme sonucu sessiz kardit tanısı konulmuştur. Çalışmamızda sessiz karditli olgularda kore birlikteliğinin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ARA tanısı alan hastaların 33'ünde (% 21,2) artrit ve kardit birlikteliği saptandı. Literatüre bakıldığında artrit ve karditin genellikle birlikte görüldüğü ve artriti olan hastaların % 10'unda ciddi karditin eşlik ettiği saptanmıştır (145). Çalışmamızda ise artriti olan hastaların %6'sında ciddi karditin eşlik ettiği saptanmıştır ve artrit klinik karditle birlikteliğinin daha fazla olduğu bulunmuştur (% 37,8). Romatizmal ateşli olgularda korenin geç bulgu olması nedeniyle kore ve artrit birlikteliği çok nadir olarak görülmektedir. Çalışmamızda da kore ve artrit birlikteliği ancak bir hastada gözlenmiştir (% 0,6). Bu hasta kalp yetmezliği olan, bir yıl önce kore tanısı almış ancak profilaksiye uyum göstermeyen ve kore, gezici poliartrit ve kardit şeklinde rekürrens gösteren bir olgudur.

ARA tanısı alan hastalarımızda en sık eşlik eden bulgunun artralji olduğu gözlemlendi (% 43). Vinker ve ark. yaptığı bir çalışmada da artralji sıklığı % 54,5 olarak bildirilmiştir (36). Olguntürk ve ark. 609 vakalık serilerinde ise hastaların % 80 gibi yüksek oranda artralji öyküsü saptanmıştır (37). Artralji sıklığının bizim olgularımızda literatür verilerine kıyasla daha az olduğu izlenmiştir. Artralji öyküsünün azlığı hastaların merkezimize başvuru zamanına kadar geçen sürenin uzunluğu ile açıklanabilir.

ARA tanısı ile izlenen 156 hastanın 103'üne kardit tanısı konuldu. % 71,8'inde klinik, % 28,2'sinde sessiz kardit saptandı. Hastaların tanı anındaki yaşlarına bakıldığında, klinik karditi olanlarda ortalama değer 11,16, sessiz

karditli hastalarda ise 11,14 yaşı. Her iki grup tanı sırasındaki yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,981$). Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek/kız oranı 1,02 bulunmuştur. Klinik karditi olan 74 hastanın erkek/kız oranı 0,95, sessiz karditi olan 29 hastanın ise erkek/kız oranı 1,23 bulunmuştur. Klinik ve sessiz karditi olan gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,551$). ARA ve RKH olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından farklı olmadığı görüldü.

Klinik bulgu vermeyen hafif mitral ve aort yetmezliği normal kişilerde de görülebilmektedir. Fizyolojik MY erişkinlerin % 38-45'inde, çocukların ise % 2-4'ünde bildirilmiştir (146-148). Minich ve ark. Renkli Doppler ve devamlı EKO kullanımı ile fizyolojik kapak yetmezliklerinin romatizmal kardite bağlı olan patolojik sessiz kapak yetmezliklerinden ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (81). Diğer taraftan AY sağlıklı çocuklarda ve adolesanlarda çok nadirdir, varlığında ise holodiastolik değildir. AY saptandığında aksi gösterilene kadar patolojik olarak kabul edilmelidir (146,148,149).

Bu bilgiler ışığında sessiz karditli olgularda EKO ile AY saptanması patolojik kabul edilmelidir. Ancak MY varlığında fizyolojik kapak yetersizliği olup olmadığının ayrımının yapılması önemlidir. Renkli Doppler ve devamlı EKO kullanımı ile akımın posterolateral jetli, pansistolik karakterde olması, velosite artışının olması patolojik MY varlığını desteklemektedir. Ön kapaklarda prolapsus, kapak kalınlıklarında artış saptanması da RKH'ya bağlı kapak yetmezliğini destekleyen bulgulardır (150,151). EKO'da saptanan kapak yetmezliklerine karditlerde görülen diğer valvüler özelliklerin eklenmesi ile fazla sessiz kardit tanısının konulmasının önlenebileceği bildirilmektedir (32). Aksi takdirde sessiz kardit sıklığı artacağı için hastalar gereksiz yere daha uzun süre profilaksi alabilirler.

Sessiz kardit tanısının konulmasında hastalardan iyi öykü alınması da önemlidir. Diğer major kriterlerin yokluğunda, EKO ile saptanan kapak

yetmezliği varlığı geçirilmiş streptokok öyküsü ile birleştirilerek RKH tanısı konulması mümkündür.

Çalışmamızda sessiz karditli hastaların en sık artralji yakınması ile başvurdukları gözlenmiştir (% 38). Muayenede üfürüm duyulması nedeniyle başvuran 6 hastada (% 20,7) oskültasyonla üfürüm masum olarak değerlendirilmiş ancak yapılan EKO'da patolojik kapak yetmezliği görülmüştür. Sessiz karditli hastaların % 37,9'u artralji, % 20,7'si artrit, % 31'i kore yakınması ile başvurmuştur (Tablo 4.7). Tutar ve ark. yaptığı çalışmada sessiz karditli hastaların % 50'sinde izole artrit, % 50'sinde kore saptanmıştır (142). Caldas ve ark. yaptığı çalışmada sessiz karditli hastaların % 65,5'inde izole artrit, % 35'inde ise izole kore birlikteliği görülmüştür (2). Beq ve arkadaşlarının çalışmasında gezici poliartriti olan hastaların % 72,6'sında, izole koresi olanların ise % 68,9'unda sessiz kardit saptanmıştır (7). İzole poliartrit, izole kore ya da artralji ile başvuran hastalarda sessiz kardit sıklığı % 16,7 - 90 arasında değişmektedir (9). Bizim çalışmamızda sessiz kardite eşlik eden kore ve artrit sıklığı literatürle karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur. Çalışmamızda izole artrit, kore, poliartralji yakınmaları ile başvuran ve üfürümü olmayan hastalara EKO ile sessiz kardit tanısı konuldu. Eğer atipik semptomları olan ya da izole artrit, artralji gibi semptomlarla başvuran hastalara rutin olarak EKO yapılmazsa kardit tanısı konulamaz. Tanı almayan hastalara sekonder profilaksi verilemeyeceği için rekürrens görülme riski daha fazladır ve izlemde ciddi kapak tutulumları ortaya çıkabilmektedir (152). Carapetis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ekokardiyografik çalışma ve oskültasyon ile kapak yetmezliği tanısı karşılaştırıldığında, oskültasyon ile hastaların % 54'ünde RKH tanısının atlandığı bildirilmiştir (153).

Ekokardiyografik çalışma ile olgularımızda en sık mitral yetmezliği (% 95), ikinci sıklıkta ise aort yetmezliği (% 32) saptanmıştır. Triküspit kapak yetmezliği nadir olup yalnız 2 hastada izlenmiştir (% 1,9). Literatürlerde ARA'ya bağlı karditli hastalarda en sık görülen kapak tutulumunun mitral yetmezliği olduğu bilinmektedir (79,153). Roodpeyma ve ark. yaptığı bir

çalışmada da karditli hastalarda en sık mitral yetmezliği olduğu bildirilmiştir (% 51) (79). Sani ve ark. çalışmasında karditli hastalarda % 38 MY, % 3,1 AY saptanmıştır (126). Ancak Olguntürk ve ark. çalışmalarında literatür verilerinden farklı olarak AY'nin sık görüldüğü bildirilmiştir (AY% 54,2, MY % 45,8) (37).

Klinik ve sessiz karditli hastalarımızda en sık mitral yetmezliği gözlenmiştir. İkinci sıklıkta mitral ve aort yetmezliğinin birlikteliği saptanmıştır. İzole aort yetersizliğinin ise daha nadir olduğu görülmüştür. Tutar ve ark. çalışmasında ise klinik karditli hastalarda mitral yetmezliği en sık görülmesine karşın, sessiz karditli olgularda aort yetmezliğinin fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada oskültasyonla hafif aort yetmezliği üfürümünün duyulamaması nedeniyle, sessiz karditli olgularda aort yetmezliğinin daha fazla olduğu vurgulanmıştır (142). Caldas ve ark. çalışmasında klinik karditli hastalarda % 92,6 MY, % 37 AY saptanmıştır (2). Aynı çalışmada sessiz karditli hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi izole MY'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (% 27,5).

Aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu açısından gruplar karşılaştırıldığında; klinik karditi olan 74 hastanın 21'inde (% 28,4), sessiz karditi olan 29 hastanın 7'sinde (% 24,1) aort ve mitral kapak yetmezlikleri birlikte görüldü. Roodpeyma ve ark. çalışmasında 71 karditli hastanın % 14,7'sinde MY ve AY birlikteliği saptanmıştır (79). Olgularımızda AY ve MY birlikteliğinin fazlalığı tüm ARA'lı olgularda kapakların renkli ve pulsed Doppler ile dikkatle incelenmesi ile açıklanabilir. İmamoğlu ve ark. çalışmasında da benzer şekilde klinik karditli 26 hastanın % 36'sında MY ve AY birlikteliği görülmüştür (136).

Ekokardiyografik çalışmada karditli 6 hastada mitral kapak prolapsusunun eşlik ettiği görüldü. Bunlardan 3'ü klinik, 3'ü sessiz karditli idi. İzlemde 2 hastanın mitral kapak prolapsusunun düzeldiği saptandı. İmamoğlu ve ark. çalışmasında MY'si olan hastaların % 17,6'sında EKO'da mitral kapak prolapsusu saptanmış ve bu hastaların klinik bulgularının daha ciddi olduğu

gözlenmiştir (136). Çalışmamızda MVP ile kardit ciddiyeti arasında ilişki saptanmamıştır.

Karditi olan 103 hastanın % 92,2'sinde hafif kardit, % 3,9'unda orta kardit, % 3,9'unda ise ağır kardit saptandı. Klinik karditli hastalarımızın % 89,2'sinde, sessiz karditlilerin ise tümünde hafif kardit saptandı. Klinik karditlilerin ancak % 10,9'unda orta ve ağır kardit mevcuttu. İmamoğlu ve ark. 1989-1998 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 72 karditli hastanın % 44'ünde hafif, % 17'sinde orta, % 39'unda ağır kardit saptanmıştır (136). Tutar ve ark. 1991-2003 yılları arasında yaptığı çalışmada 77 karditli hastanın % 61'inde hafif, %16,9'unda orta, % 22,1'inde ciddi kardit saptanmıştır (142). Çalışmamızla karşılaştırıldığında son yıllarda ağır kardit sıklığında büyük oranda azalma saptandığı ve hafif karditli hastaların çoğunlukta olduğu görülmektedir. Son 20 yıldır hastalığın şiddetindeki azalma, antibiyotik kullanımı, daha sık doktora başvuru, çeşitli merkezlerde çocuk kardiologlarının bulunması ve ekokardiyografinin erken uygulanması, karditlerin tanı ve tedavisinin erken yapılması ile ağır karditli hastaların sayısının ve mortalitenin azalması sağlanmıştır. ARA'nın sık olduğu bölgelerde tedavi olanaklarının artması ile ciddi olguların 3. basamak merkezlere sevkinin azaltılmasının da bir diğer etken olduğu düşünülebilir.

Karditli 103 hastanın 74'ü ekokardiyografi ile en az 1 yıl süre ile izlendi. Bu grupta hastaların % 73'ü klinik kardit, % 27'si ise sessiz karditli idi. 46 hastada (% 62,2) aktif, 28 hastada (% 37,8) geçirilmiş kardit saptandı. Klinik karditli hastaların 39'una (% 72,2), sessiz karditli hastaların 7'sine (% 35) aktif kardit tanısı konuldu. Klinik karditli hastalarda aktif karditin daha sık olduğu görüldü. Sessiz karditli hastalarda kapak yetersizliğinin hafif olması nedeniyle semptomatik olmadıkları, bu nedenle aktif evrede başvurmadıkları ve bir kısmının tesadüfen yapılan EKO'da tanı aldıkları gözlenmiştir.

Karditli hastalarımız kapak tutulumlarında iyileşme olup olmadığının değerlendirilmesi için ortalama 28,5 ay (12-66) izlendi. 74 karditli hastamızın % 14,9'unda kapak tutulumunun tamamen kaybolduğu gözlemlendi. Klinik

karditlilerin % 14,8'inde, sessiz karditlilerin ise % 15'inde kapak lezyonlarının iyileştiği saptandı. Kapak yetmezliğinin kaybolma süresi klinik karditli hastalarda ortalama 9 ay, sessiz karditli hastalarda ise ortalama 12 ay idi. Özkutlu ve ark. çalışmasında 40 karditli hastanın 23'ünde (% 57,5) $18,1 \pm 13,9$ aylık izlem sonucu kapak yetmezliğinin kaybolduğu bildirilmiştir ve sessiz karditli hastalarda prednisolon kullanımı ile kapak yetmezliğindeki iyileşmenin hızlandığı vurgulanmıştır (154). Ancak 2001 yılında Figuero ve ark. çalışmasında ise düzenli profilaksi uygulanmasına rağmen 5 yıl sonra sessiz karditli hastaların % 60'ında kapak hasarının devam ettiği gözlenmiştir (82). 2007 yılında yapılan bir başka çalışmada da sessiz kardit oranı % 16,8 bulunmuş ve 3-23 aylık izlem sonucu olguların % 44,7'sinde kapak yetmezliğinin devam ettiği bildirilmiştir (3). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın % 50'sinde kapaklardaki hasarda düzelme olmadığı saptanmıştır. Karditli hastalarımızın % 35'inde kapak yetmezliği derecesinde azalma olduğu izlenmiştir. Klinik karditlilerin % 37'sinde, sessiz karditlilerin % 30'unda kapak yetmezliği derecesinde azalma veya iki kapak tutulumu olan olgularda kapaklardan birinde iyileşme saptandı. Caldas ve ark. çalışmasında sessiz karditli hastaların 5 yıllık izleminde % 40'ında kapak yetmezliğinde gerileme görülmüştür (2). Bir başka çalışmada sessiz karditli hastalar 6 ay-7 yıl arasında izlenmiş ve % 64'ünde kapak yetmezliğinde gerileme saptanmıştır (12). Olgularımızda kapak yetmezliğinde gerilemenin literatüre göre daha az olmasını izlem süresinin kısalığı ile açıklayabiliriz. Hastalarımızın % 46'sında kapak yetmezlik derecelerinde değişme olmadığı gözlemlendi. Bu çalışmalar ve bizim sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde; sessiz karditli hastalarda kapak tutulumları çok hafif olmasına karşın iyileşme hızının yavaş olduğu kanısına varılmıştır.

İzlemde klinik karditi olan hastaların 11'inde (% 20,4) başlangıçta duyulan üfürüm kayboldu. Bunlardan 10'u hafif, 1'i orta karditli idi. Carapetis ve ark. çalışmasında hafif karditi olan hastaların %41'inde, orta karditi olan hastaların %36'sında, ciddi karditi olan hastaların %24'ünde üfürümün kaybolduğu bildirilmiştir (12). Çalışmamızda çoğunlukla hafif karditli olan hastaların üfürümünün kaybolduğu ve ağır karditli hiçbir hastada üfürümün

kaybolmadığı görüldü. Çalışmamızda üfürümün kaybolma süresi ise ortalama 13 ay olarak saptandı. Hastalarımızı daha uzun süre izleyebilirsek üfürümlerinin kaybolma oranının artacağını düşünmekteyiz.

Sessiz karditli hiçbir hastada kapaktaki lezyonlarda ilerleme saptanmadı. Ancak tanıda üfürümü olmayan ve sessiz kardit tanısı alan 20 hastanın birinin (% 5) izleminde üfürüm ortaya çıktı.

Karditli 9 hastada (% 12) romatizmal aktivasyon gözlemlendi. Klinik karditi olan 7 hastada (% 13), sessiz karditi olan 2 hastada (% 10) rebound ve relaps saptandı. Olguntürk ve ark. yaptığı çalışmada ARA'da rekürrens sıklığı % 7,3 olarak bildirilmiştir (37). 9 hastanın 6'sında romatizmal aktivasyonunun kardit olarak geliştiği görüldü. Tüm hastaların izlemde İM Benzatin penisilin G profilaksisi aldığı ve toplam 66 hastanın profilaksiye uyum gösterdiği gözlemlendi (% 89,2). Romatizmal aktivasyonu olan 4 hastanın profilaksiye uymadığı öğrenildi. Sekonder profilaksinin ARA sıklığını azalttığı uzun yıllardır bilinmektedir (12). Romatizmal ilk ataktan sonraki ilk 5 yıl içinde hastaların % 8-10'unda rekürrens görülebildiğinden profilaksi mutlaka uygulanmalıdır (11).

ARA gelişmekte olan ülkelerde önemini korumaktadır ve RKH'ya bağlı sekeller sonucunda mortalite ve morbiditeye neden olmaya devam etmektedir. Hastalığa erken tanı konularak tedavisinin düzenlenmesi ve profilaksi yapılması bu nedenle önemlidir. ARA öyküsü olmayan ancak ileri yaşlarda RKH saptanan veya ARA tanısı olmasına rağmen üfürüm duyulmadığı için kardiyak tutulum düşünülmeyen ve profilaksisi erken kesilen hastalarda ileri dönemde RKH gelişimi Jones kriterlerinin tanı aşamasındaki eksikliğini ortaya koymaktadır. Ekokardiyografinin kullanılması ile karditin saptanmasında tanısal açıdan Jones Kriterleri'nin yetersizliğinin üstesinden gelinebileceği düşünülmektedir (7). Çalışmamızda ARA tanısı alan tüm hastalara EKO yapılarak % 18,6'sına sessiz kardit tanısı konuldu. Sessiz karditli ve klinik karditli hastalarda kalıcı kapak hasarı açısından fark saptanmadı. Çalışmamızda da sessiz karditli hastalardaki kapak tutulumunun kendiliğinden kaybolmadığı, bu hastalarında klinik karditli hastalar gibi tedavi

edilmesinin, profilaksi almasının gerektiği ve izleminin önemli olduğu gözlemlendi. Sessiz kardit sıklığını bildiren çeşitli çalışmalar olmasına karşın, uzun süreli izlem ve prognozları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Sonuç olarak sessiz karditin varlığının da klinik kardit kadar önemli olduğu düşünmekteyiz. Bu çalışma sonucunda ARA tanısı için Modifiye Jones Kriterleri'ne ekokardiyografinin major kriter olarak eklenmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır. Ancak uzun süre izlenebilen, daha çok sayıda sessiz karditli hastayı içeren yeni çalışmalarla bu görüşümüzün desteklenebileceği kanısındayız.

6. SONUÇ

2003-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuran ARA tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmamızda amacımız; ARA tanısı alan hastalarda sessiz kardit sıklığının ekokardiyografi ile saptanması, poliartrit, poliartralji veya kore ile başvuran veya ARA şüphesi olan hastalarda ekokardiyografinin tanıdaki rolünün değerlendirilmesidir. Ayrıca en az bir yıllık izlem sonucunda klinik ve sessiz karditli hastalarda kapak tutulumlarındaki değişimin incelenmesi, rebound veya rekürrens olup olmadığının saptanmasıdır. Sessiz karditli hastalarda profilaksi süresi ve EKO'nun tanıda major kriter olup olamayacağı da araştırılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1. 2003-2009 yılları arasında 156 hastaya ARA tanısı konuldu ve bunların 103'ünde (% 66) kardit saptandı.
2. ARA tanısı konulan hastalarda sessiz kardit sıklığı % 18,6 olarak bulundu.
3. Karditi olan hastaların 74'üne (% 71,8) klinik, 29'una (% 28,2) ise sessiz kardit tanısı konuldu. ARA tanısı alan hastalarda klinik karditin sessiz kardiye oranla 2.6 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır.
4. ARA tanısı konulan hastaların 19'unda kore saptanmıştır (% 12,1). 19 koreli hastanın 17'sinde ise kardit saptandı (% 89,5). 8'i klinik, 9'u sessiz karditli hastalardı.

5. ARA tanısı konulan hastaların 60'ında artrit saptandı (% 38,5). Bunların %31,7'si monoartrit, % 41'i ise gezici poliartritti. İzole poliartralji yakınması ile başvuran 8 hastaya ise EKO incelemesi sonucunda sessiz kardit tanısı konuldu.
6. Ekokardiyografik çalışma sonucu karditli hastalarda en sık mitral yetmezliği (% 95) ve ikinci sıklıkta aort yetmezliği (% 32) görülmüştür. Triküspit kapak yetmezliği nadir olup yalnız 2 (% 1,9) hastada izlenmiştir.
7. Klinik ve sessiz karditi olanlar arasında en sık izole mitral yetmezliği (% 65, % 69), ikinci sıklıkta mitral ve aort kapağın birlikte tutulumu (% 28,4, % 24,2) ve daha nadir olarak izole aort yetmezliği (% 5,3, % 3,4) gözlenmiştir.
8. Ekokardiyografik çalışmada karditli 6 hastada mitral kapak prolapsusunun eşlik ettiği görüldü. Bunlardan 3'ü klinik, 3'ü sessiz karditli idi. İzlemde 2 hastanın mitral kapak prolapsusunun düzeldiği saptandı.
9. Karditli hastalar kapak yetmezlik derecelerine göre ayrıldı. Klinik karditli hastalarda 1.° AY % 35,1, 2.° AY % 2,7, sessiz karditli hastalarda ise 1.° AY % 20,7 saptandı. Klinik karditli hastalarda 1° MY % 52,7, 2.° MY % 27, 3.° MY % 12,2, 4.° MY % 2,7, sessiz karditli hastalarda ise 1.° MY % 75,9, 2.° MY % 10,3 saptandı. Çalışma grubumuzda ağır kapak yetmezlikli hasta sayısının az olduğu görülmüştür (% 10,7).
10. Karditi olan 103 hastanın 95'inde (% 92,2) hafif kardit, 4'ünde (% 3,9) orta kardit, 4'ünde ise (% 3,9) ağır kardit saptandı. Klinik karditi olan 74 hastanın 66'sında (% 89,2) hafif kardit, 4'ünde (% 5,3) orta kardit, 4'ünde ise (% 5,3) ağır kardit saptandı.

5,4) orta kardit, 4'ünde (% 5,4) ağır kardit saptandı. Sessiz karditi olan 29 hastanın hepsinde hafif kardit saptandı

11. 103 karditli hastanın 74'ü [(54'ü klinik kardit (% 73), 20'si ise sessiz kardit (% 27)] ekokardiyografi ile en az 1 yıl süre ile izlendi.
12. 46 hastada (% 62,2) aktif, 28 hastada (% 37,8) geçirilmiş kardit saptandı. Klinik karditli hastaların 39'unda (% 72,2), sessiz karditli hastaların 7'sinde (% 35) aktif kardit saptandı. Klinik karditli hastalarda aktif kardit daha sık gözlenmiştir.
13. İzlemde 74 karditli hastanın 11'inde (% 14,9) kapak yetmezliği tamamen kayboldu. Klinik karditli hastaların 8'i (% 14,8), sessiz karditli hastaların ise 3'ünde (% 15) kapak tutulumu tamamen kayboldu.
14. Kapak yetmezliğinin kaybolma süresi klinik karditli hastalarda ortalama 9 ay (3-36), sessiz karditli hastalarda ortalama 12 ay olarak saptandı.
15. 26 (% 35,1) hastada ise kapak yetmezliğinin derecesinde gerileme saptandı. Klinik karditli hastaların 20'sinde (% 37), sessiz karditli hastaların ise 6'sında (% 30) kapak tutulumunda gerileme saptandı.
16. 3 (% 4) hastada ise kapak yetmezlik derecesinde artma saptandı, hastaların tümü klinik karditli idi.
17. 34 (% 46) hastada kapak yetmezlik derecesinde değişme olmadı. Klinik karditli hastaların 23'ünde (% 42,6), sessiz karditli hastaların ise 11'inde (% 55) kapak tutulumunda değişme olmadı.

18. İzlemede klinik karditi olan hastaların 11'inde (% 20,4) başlangıçta duyulan üfürüm kayboldu. Üfürümün kaybolma süresi ortalama 13 ay (15 gün-48 ay) olarak saptandı.
19. Tanı anında üfürümü olmayan ve sessiz kardit tanısı alan 20 hastanın birinde (% 5) izlemede üfürüm ortaya çıktı. Bu hastanın tanıdan sonra 22. ayda mitral yetmezliği üfürümü ortaya çıkmıştır, ancak kapak yetmezlik derecesinde herhangi bir artış olmamıştır.
20. Tüm hastaların Benzatin penisilin G profilaksisi aldığı saptandı. 66 hastanın profilaksiye uyum gösterdiği saptandı (% 89,2). Klinik karditi olan 48 (% 88,9), sessiz karditi olan 18 (% 90) hastanın düzenli profilaksi yaptırdıkları öğrenildi.
21. Klinik karditi olan 7 (% 13), sessiz karditi olan 2 (% 10) hastada rebound ve relaps saptandı. Bu 9 hastanın 5'inin Benzatin penisilin G profilaksisini düzenli yaptırdıkları öğrenildi.
22. İzlemede klinik karditi olan bir erkek hastada perikardiyal efüzyon ve perikardit saptandı.
23. Hiçbir hastada infektif endokardit görülmedi.
24. Bir hastaya mitral kapak replasmanı yapıldı.

7. ÖZET

Akut Romatizmal Ateş Tanısı Alan Çocuklarda Sessiz Kardit Sıklığının Ekokardiyografi İle Saptanması İzlemi ve Klinik Karditli Olgularla Karşılaştırılması

Amaç: ARA tanısı konulan hastalarda sessiz kardit sıklığının ekokardiyografi ile saptanması, bulguların ve izleminin klinik karditli hastalarla karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: 2003-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuran ARA tanısı konulan 156 hasta çalışmaya alındı, 103'ünde kardit saptandı. Tümüne iki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografi yapılarak kardiyak patoloji değerlendirildi. Karditli hastalardan 74'ü en az bir yıl süre ile izlendi. Klinik ve sessiz karditli hasta gruplarında kapak tutulumunun durumu, rebound veya rekürrensini olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: ARA tanısı alan 156 hastanın 103'ünde kardit saptandı (% 66) ve bunlarda sessiz kardit sıklığı % 28,2 olarak bulundu. Sessiz karditli hastalarda artralji ve kore sık görülürken; klinik karditli hastalarda artralji ve artritis sık saptandı. Koreli hastalarda kardit sıklığı % 89,5 gibi yüksek oranda bulundu. Klinik ve sessiz karditli hastalarda en sık mitral yetmezliği ve ikinci sıklıkta aort ve mitral kapağın birlikte tutulumu gözlemlendi. 103 karditli hastanın 74'ü en az 1 yıl süre ile izlendi. Bu gruptaki hastaların 54'üne (% 73) klinik kardit, 20'sine (% 27) ise sessiz kardit tanısı konuldu. Klinik karditli hastaların 8'i (% 14,8), sessiz karditli hastaların ise 3'ünde (% 15) kapak tutulumu tamamen kayboldu. Kapak yetmezliğinin kaybolma süresi klinik karditli hastalarda ortalama 9 ay (3-36), sessiz karditli hastalarda ortalama 12 ay olarak saptandı. Klinik karditli hastaların 20'sinde (% 37), sessiz karditli hastaların

ise 6'sında (% 30) kapak tutulumunda gerileme saptandı. Klinik karditli 3 (% 4) hastada ise kapak yetmezlik derecesinde artma saptandı.

Sonuç: En az 1 yıllık izlem sonucu sessiz ve klinik karditli hastalarda kalıcı kapak hasarı açısından fark gözlenmedi. Sessiz karditli hastalardaki kapak tutulumunun kendiliğinden kaybolmadığı, bu hastalarında klinik karditli hastalar gibi tedavi edilmesinin, profilaksi almasının ve izleminin önemli olduğu saptandı. ARA tanısı için Modifiye Jones Kriterleri'ne ekokardiyografinin major kriter olarak eklenmesinin gerekli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Akut Romatizmal Ateş, Sessiz kardit, Doppler ekokardiyografi

8. SUMMARY

Diagnosis of Silent Carditis in Children with Acute Rheumatic Fever by Using Echocardiography and Comparison of Clinical and Silent Carditis

Objective: To determine the frequency of silent carditis at patients who have ARF by using echocardiography, comparison of findings and follow up between silent and clinical carditis.

Materials and Methods: Study included 156 patients with ARF admitted to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Cardiology between 2003-2009. 103 of these patients had rheumatic carditis. Two-dimensional and color echocardiographic examinations were performed to all patients to determine cardiac pathology. 74 of 103 patients with carditis followed at least one year period. Patients with clinical and silent carditis were evaluated for valvular damage, rebound or recurrence of ARF.

Results: 156 patients diagnosed as ARF, carditis detected at 103 of these patients (66%). The frequency of silent carditis in this group was 28,2%. Arthralgia and chorea was seen more frequently in patients with silent carditis. Whereas, arthralgia and arthritis were seen more frequently in patients with clinical carditis. The frequency of carditis was higher in patients with chorea (89,5%). In patients with clinical and silent carditis mitral regurgitation being the most common involvement, concomitant involvement of mitral and aortic valve was the second most common involvement. 74 of 103 patients with carditis followed at least one year period. 54 (73%) patients had clinical and 20 (27%) patients had silent carditis. Valvular regurgitation completely disappeared at 8 (14,8%) patients with clinical carditis and 3 (15%) patients with silent carditis. The mean time of disappearance of

valvular regurgitation was 9 months (3-36) at clinical carditis and 12 month at silent carditis. Regression of valvular regurgitation was seen at 20 (% 37) patients with clinical carditis and 6 (% 30) patients with silent carditis whereas degree of valvular regurgitation increased at 3 (% 4) patient with clinical carditis.

Conclusion: At least one year follow-up we did not determine significant difference between clinical and silent carditis for permanent valvular damage. The valvular damage at silent carditis did not disappear spontaneously. We suggest that these patients should be treated as patients with clinical carditis and should use prophylaxis also. Based on our study we suggest that echocardiographic examination should be accepted as a major criteria for diagnosis of carditis at ARF.

Key words: Acute Rheumatic Fever, Silent Carditis, Doppler echocardiography

9. KAYNAKLAR

1. Tani LY. *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease*. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF(eds): Moss and Adams, Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults, 7th Edition, Philadelphia, 2008, pp:1257-81.
2. Caldas AM, Terreri MTRA, Moises VA, et al. What is The Frequency of Carditis in Acute Rheumatic Fever ? A Prospective Clinical and Doppler Blind Study of 56 Children With Up To 60 Months of Follow-Up Evalution. *Pediatric Cardiol* 2008;29:1048-53.
3. Marissa T.C. Jonathan R.C. Subclinical Carditis in Rheumatic Fever: A systemic Review. *International Journal of Cardiology* 2007;119:54-8.
4. Sampaio RO, Fae KC, Demarchi LM, et al. Rheumatic Heart Disease: 15 years of Clinical and Immunological Follow-Up. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3:1007-17.
5. Ishwarappa BV, Rajan OV, Narasimhan C, et al. The Efficiacy of Echocardiographic Criteriaons For The Diagnosis of Carditis in Acute Rheumatic Fever. *Cardiol Young* 2008;18: 586- 92.
6. Meira ZM, Goulart EM, Mota CdeC. Comparative Study of Clinical and Doppler Echocardiografic Evaluations of The Progression of Valve Diseases in Children and Adolescents with Rheumatic Fever. *Arq Bras de Cardiol*;86:32-8.
7. Beg A, Sadiq M. Subclinical Valvulitis in Children with Acute Rheumatic Fever. *Pediatric Cardiol* 2008;29:619-23.

8. Saxena A, Kumar RK, Gera RP, et al. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Working Group on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr.* 2008 ;45:565-73.
9. Ferrieri P, and the Jones Criteria Workshop. Proceeding of the Jones Criteria Workshop. *Circulation* 2002; 106: 2521-3.
10. Strategy for controlling rheumatic fever/rheumatic heart disease, with emphasis on primary prevention: memorandum from a Joint WHO/ISFC meeting. *World Health Organization*, 1995,73(5):583-7.
11. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Ostman-Smith I. Difficulties in diagnosing ARF-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000; 320 (7231): 362-4.
12. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute Rheumatic Fever. *Lancet* 2005; 366: 155-68.
13. *Rheumatic fever and rheumatic heart disease*. Report of a WHO Study Group. Geneva, *World Health Organization*, 1988 (Technical Report Series, No. 764).
14. Taranta A, Markowitz M. *Rheumatic fever*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1989: 1-18.
15. Kaplan E. Recent epidemiology of Group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. *Pediatrics*, 1996, 97 (6):945-8.
16. *World Health Report. Conquering suffering. Enriching humanity*. Geneva, *World Health Organization*, 1997: 43-44.

17. KrishnaKumar R. Epidemiology of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Narula J. *Rheumatic fever*. Washington, DC, American Registry of Pathology Publisher, 1999: 41-78.
18. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*, 1996, 97(6):949-54.
19. Fraser GE. A review of the epidemiology and prevention of rheumatic heart disease: Part II. Features and epidemiology of streptococci. *Cardiovascular Review and Report*, 1996, 17(4): 7-23.
20. Bronze MS, Dale JB. The re-emergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *American Journal of Medical Science*, 1996, 311(1): 41-54.
21. *The WHO Programme on Streptococcal Disease Complex. Report of a Consultation*. Geneva, 16-19 February 1998. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO document EMC/BAC/98.7).
22. Imamoglu A, Ozen S: Epidemiology of rheumatic heart disease. *Arch Dis Child*. 1988; 63:1501-3.
23. Olgunturk R, Aydin GB, Tunaoglu FS, Akalin N. Rheumatic heart disease prevalence among schoolchildren in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1999; 41:201-6.
24. Ozer S, Hallioglu O, Ozkutlu S, Celiker A, Alehan D, Karagoz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 120-4.
25. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA*. 1944; 126: 481-4.

26. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685-94.
27. Carapetis JR. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. WHO/FCH/CAH/05.07. Geneva: World Health Organization, 2004:1-57.
28. Shulman ST. Streptococcal infections. In: Stevens D, Kaplan E. Clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis. New York, Oxford University Press, 2000: 76-101.
29. Geber MA: Rheumatic fever, in Behrman RE, Kliegman RE, Arvin AM (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co, 2004; pp 1140-5.
30. Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different ? *Pediatrics* 2003; 112: 1065-8.
31. Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population ? *Epidemiol Infect* 2000; 124: 239-44.
32. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583-8.
33. Ben-Dov I, Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: an analysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 10: 100-10.

34. AIHW: Field B. *Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia* except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW, 2004;pp:1-20.
35. Carapetis JR, Wolff DR, Currie BJ. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in the top end of Australia's Northern Territory. *Med J Aust* 1996; 164: 146-9.
36. Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: A 6 year community-based survey. *IMAJ* 2010; 12:78-81.
37. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *International Journal of Cardiology* 2006 (112): 91-8.
38. Onat T, Ahunbay G. Akut romatizmal ateş. *Ist. Çocuk Kl. Mecm. II* :1-27,1975.
39. Anon. United Kingdom and United States joint report: the natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease –ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation* 1965; 32: 457-76.
40. Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty-year report on 1,000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 836-43.
41. Agarwal AK, Yunus M, Ahmad J, Khan A. Rheumatic heart disease in India. *J R Soc Health* 1995; 115: 303-9.

42. Myo Thet Htoon, Thein Ngwe, Nyan Tun, May Mon Kyaw. Prevalence of cardiovascular diseases in rural area of Hmawbi and urban Yangon city. *Asia Pacific J Public Health* 1992; 6: 188-94.
43. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation* 2009; 119:1541- 51.
44. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol* 2007;66:199–207.
45. Martins TB, Veasy LG, Hill HR. Antibody responses to group A streptococcal infections in acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:832–7.
46. Tewodros W, Kronvall G. M protein gene (emm type) analysis of group A beta-hemolytic streptococci from Ethiopia reveals unique patterns. *Journal of Clinical Microbiology*, Sept. 2005, p. 4369-4376.
47. Lancefield RC. Persistence of type-specific antibodies in man following infection with group A streptococci. *J Exp Med* 1959; 110: 271-92.
48. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organ Tech Rep Ser. 2004;923:1-122.
49. O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 268-76.
50. Nelson KE, Bisno AL, Waytz P, et al. The epidemiology and natural history of streptococcal pyoderma: an endemic disease of the rural southern United States. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 270-83.

51. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000;13:470–511.
52. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin. Infect. Dis.* 2001;33:806–14.
53. Narula J. *Rheumatic fever*. Washington, the American Registry of Pathology Publisher, 1999: 48-68 and 103-94.
54. Stevens D, Kaplan E. *Streptococcal infections. Clinical aspects, microbiology and molecular pathogenesis*. New York, Oxford University Press, 2000: 102-32.
55. Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing *emm*- specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *J. Clin. Microbiol.* 1996;34:953–8.
56. Gardiner DL, Goodfellow AM, Martin DR, et al. Group A streptococcal Vir types are M-protein gene (*emm*) sequence type specific. *J. Clin. Microbiol.* 1998;36:902–7.
57. Kaufhold A, Podbielski A, Johnson DR, et al. M protein gene typing of *Streptococcus pyogenes* by nonradioactively labeled oligonucleotide probes. *J. Clin. Microbiol.* 30:2391-7.
58. Facklam R, Beall B, Efstratiou A, et al. *emm* typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerg. Infect. Dis.* 1999 ; 5:247–53.
59. Bessen DE, Carapetis JR, Beall B, et al. Contrasting molecular epidemiology of group A streptococci causing tropical and nontropical infections of the skin and throat. *J. Infect. Dis.* 2000; 182:1109– 16.

60. Jamal FS, Facklam R, Beall B. New *emm* (M protein gene) sequences of group A streptococci isolated from Malaysian patients. *Emerg. Infect. Dis.* 1999;5:182–3.
61. Pruksakorn SN, Sittisombut C, Phornphutkul C, et al. Epidemiological analysis of non-M- typeable group A *Streptococcus* isolates from a Thai population in northern Thailand. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(3):1250-4.
62. Teixeira LM, Barros RR, Castro AC, et al. Genetic and phenotypic features of *Streptococcus pyogenes* strains isolated in Brazil that harbor new *emm* sequences. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:3290–5.
63. Spagnuolo M, Pasternack B, Taranta A. Risk of rheumatic-fever recurrences after streptococcal infections: prospective study of clinical and social factors. *N Engl J Med* 1971; 285: 641–7.
64. Disciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J* 1980; 99: 635–58.
65. Bacacı K. Kardiyovasküler sistem ve damar hastalıkları: Romatizmal kalp hastalığı. İn: Tulunay O, Ekinçi C, Sertçelik A, Ensari A (eds): Özel Patoloji II, 2. Baskı, Ankara 1998; pp 204-7.
66. Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of poststreptococcal illness. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1949-54.
67. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069–73.

68. Madden S, Kelly L. Update on acute rheumatic fever. *Can Fam Physician* 2009;55:475-8.
69. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs* 1999;57:545–55.
70. Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN. On behalf of the Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. *eMJA* 2007; 186: 581-6.
71. Nair PM, Philip E, Bahuleyan CG, et al. The first attack of acute rheumatic fever in childhood: clinical and laboratory profile. *Indian Pediatr* 1990; 27: 241-6.
72. Narula J, Kaplan, EL. Echocardiographic diagnosis of rheumatic fever. *Lancet* 2001; 358: 2000-10.
73. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, et al. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94: 73-82.
74. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Ostman-Smith I. Lesson of the week: difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000;320:362–5.
75. Sanyal SL, Berry AM, Duggal S, et al. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from North India: a prospective 5-year follow-up study. *Circulation*, 1982, 65:375-9.
76. Rullan E, Sigal LH. Rheumatic fever. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(5):445-52.

77. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Acute rheumatic fever and its consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmun Rev.* 2009;9:117-23.
78. Herrold K, Herrold EM, Bograd AJ, et al. The malignant course of acute rheumatic fever in the modern era: implications for early surgical intervention in cases of bivalvular insufficiency with impaired ventricular function. *Pediatr Cardiol* 2008;29:297–300.
79. Roodpeyma S, Kamali Z, Zare R. Rheumatic fever: The relationship between clinical manifestations and laboratory tests. *J. Paediatr. Child Health* (2005) 41, 97–100
80. Özkutlu S, Ayabakan C, Saraclar M. Can Subclinical Valvitis Detected By Echocardiography Be Accepted As Evidence of Carditis in The Diagnosis of Acute Rheumatic Fever? *Cardiol Young* 2001; 11: 255-60.
81. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Doppler Echocardiography Distinguishes Between Physiologic and Pathologic Silent Mitral Regurgitations in patients With Rheumatic Fever. *Clin Cardiol*; 1997; 20: 924-6.
82. Figueroe FE, Fernandez MS, Valdes P, et al. Prospective Comparison of Clinical and Echocardiographic Diagnosis of Rheumatic Carditis: Long Term Follow Up of Patients With Subclinical Disease. *Heart* 2001; 85: 407-10.
83. Immerzeel TD, Gilst RM, Hartwig NG. Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea. *Eur J Pediatr* (2010) 169:1151– 54.
84. Taranta A, Stollerman GH (1956) The relationship of Sydenham's chorea to infection with group A streptococci. *Am J Med* 20:170.

85. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie B, et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976;144:1094–1110.
86. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997;349(9056):935-42.
87. 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 Oct 21;268(15):2069–73.
88. Hilario MO, Terreri MT. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002;16:481–94.
89. Aron AM, Freeman JM, Carter S. The natural history of Sydenham's chorea: review of the literature and long-term evaluation with emphasis on cardiac sequelae. *American Journal of Medicine*, 1965,38:83-95.
90. Markowitz M, Gordis L. *Rheumatic fever*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co.1972.
91. Al-Eissa A. Sydenham's chorea: a new look at an old disease. *British Journal of Clinical Practice*, 1993, 47:14-16.
92. Bisno A. Noncardiac manifestations of rheumatic fever. In: Narula et al., eds. *Rheumatic fever*. Washington, DC, American Registry of Pathology,1994:245-56.
93. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *Journal of Pediatrics*, 1994, 125:673-4.

94. United Kingdom and United States Joint Report on Rheumatic Heart Disease. The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation*, 1965, 32:457-76.
95. Massell BF, Fyler DC, Roy SB. The clinical Picture of rheumatic fever: diagnosis, immediate prognosis, course and therapeutic implications. *American Journal of Cardiology*, 1958, 1:436-9.
96. 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; 2007:1135-45.
97. 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.
98. Stollerman GH. Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1721–41.
99. Wood HF, Maclyn MC. Laboratory aids in the diagnosis of rheumatic fever evaluation of disease activity. *Am J Med* 1954; 768-73.
100. Alexy T, Pais E, Meiselman HJ. A rapid method to estimate Westergren sedimentation rates. *Rev Sci Instrum*. 2009; 80:096102.
101. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children, *Current Opinion in Pediatrics*, 2005; 17:56-61.

- 102.** Lopez-Benitez JM, Miller LC, Schaller JG, et al. Erroneous diagnoses in children referred with acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:181–2.
- 103.** Kaplan EL. Rheumatic fever. In: Fauci AS, Brawnwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL eds. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 14th edn. New York: McGraw Hill; 2001; p 1340-3.
- 104.** Gooder H. Antistreptolysin O: Its interaction with streptolysin O, its titration and a comparison of some standard preparations. *Bull WHO* 1961; 25: 173-183.
- 105.** Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, et al. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcic infection. *J AM Med Assoc*. 1950;143:151-153.
- 106.** Wannamaker LW, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med*. 1951; 10:673-695.
- 107.** Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med*. 1954;17:749-56.
- 108.** Snellman LW, Stang HJ, Stang JM, et al. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics*. 1993;91:1116-70.
- 109.** Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1985; 139: 1145-8.

- 110.** Bass JW, Person DA, Chan DS. Twice-daily oral penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis: less is best. *Pediatrics*. 2000; 105: 423-424.
- 111.** Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ*. 1993; 306: 1170-1172.
- 112.** Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999; 103: 47-51.
- 113.** Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:761-7.
- 114.** Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 474-8.
- 115.** Griffiths SP, Gersony WM. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): a comparative study of two decades. *J Pediatr*. 1990; 116: 882-7.
- 116.** Gordis L, Lilienfeld A, Rodriguez R. Studies in the epidemiology and preventability of rheumatic fever. II: socio-economic factors and the incidence of acute attacks. *J Chronic Dis*. 1969; 21: 655-66.
- 117.** Ferguson GW, Shultz JM, Bisno AL. Epidemiology of acute rheumatic fever in a multiethnic, multiracial urban community: the Miami-Dade County experience. *J Infect Dis*. 1991; 164: 720-5.
- 118.** Chun LT, Reddy DV, Yamamoto LG. Rheumatic fever in children and adolescents in Hawaii. *Pediatrics*. 1987; 79: 549-52.

- 119.** Bass JW, Crast FW, Knowles CR, Onufer CN. Streptococcal pharyngitis in children: a comparison of four treatment schedules with intramuscular penicilin G benzathine. *JAMA*. 1976; 235: 1112-6.
- 120.** Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicilin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 275-81.
- 121.** Block SL, Hedrick JA, Tyler RD. Comparative study of effectiveness of cefixime and penicilin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11: 919-25.
- 122.** Gooch WM III, McLinn SE, Aronovitz GH, et al. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 159-63.
- 123.** Dajani AS, Kessler SL, Mendelson R, et al. Cefpodoxime proxetil vs penicillin V in pediatric streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 275-9.
- 124.** Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MD, Soto B, Adey CK, Goyal RG. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987; 75: 175-83.
- 125.** Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard O, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:925-9.
- 126.** Sani MU, Karaye KM, Borodo MM. Prevalence and pattern of rheumatic heart disease in the Nigerian savannah: an echocardiography study. *Cardiovasc J Afr*. 2007;18:295-9.

127. Diao M, Kane A, Doumbia AS, et al. Active rheumatic heart disease: findings from an 17-case series in the University Hospital Center of Dakar, Senegal *Med Trop (Mars)*. 2005;65:339-42.
128. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, Sundel RP, Newburger JW. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007;120: 503-8.
129. Wilson N. Echocardiography and subclinical carditis: guidelines that increase sensitivity for acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2008; 18: 565–8.
130. Harlan GA TL, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 743–6.
131. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001; 85: 223–7.
132. Pileggi GC, Ferriani VP. Atypical arthritis in children with rheumatic fever. *Jornal de Pediatria* 2000; 76: 49–54.
133. New Zealand Guidelines for Rheumatic fever 1. Diagnosis, Management and Secondary prevention. Heart Foundation of New Zealand, Cardiac Society of Australia and New Zealand. 2006 [cited; Available from: <http://www.nhf.org.nz>].
134. Wilson E, Wilson N, Voss L, et al. Monoarthritis in rheumatic fever? [comment]. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 369–70.
135. Khriesat I, Najada AH. Acute rheumatic fever without early carditis: an atypical clinical presentation. *Eur J Pediatr* (2003) 162: 868-71.

- 136.** İmamoğlu A, Tutar HE, Atalay S, et al. Akut ateşli romatizmal hastaların retrospektif incelenmesi ve klinik ve ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 325-333.
- 137.** El-Said GM, Sorour KA. In the science and practice of pediatric cardiology. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DG (eds). *Acute Rheumatic Fever*. Lea and Fabiger, Philadelphia, 1990; 1485 – 500 .
- 138.** Karaaslan S, Oran B, Reis I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr. Int.* 2000; 42:71 – 5.
- 139.** Eijenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world:prevalence, prevention and control. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 122 – 8 .
- 140.** Birdi N, Hosking M, Clulow MK, et al. Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis:Diagnostic and treatment practices and pediatric subspecialists inCanada. *J. Rheumatol* . 2001; 28: 2682 – 8.
- 141.** Bisno AL. The rise and fall of rheumatic fever. *JAMA* 1988; 259:728 – 9.
- 142.** Tutar HE, Özçelik N, Atalay S, et al. Clinical and echocardiographic correlations in rheumatic fever: evaluation of the diagnostic role of auscultation. *Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk Soc Cardiol* 2005; 33(8): 460-6.
- 143.** Walker AR, Tani LY, Thompson JA, et al. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Pediatr* 2007;151:679–83.
- 144.** Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999; 80: 353–58.

- 145.** Feinstein AR. Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae. VI. Clinical features of streptococcal infection and rheumatic recurrences. *Annals of Internal Medicine*, 1964, 60 (Suppl. 5): 68-86.
- 146.** Thomson JD, Allen J, Gibbs JL. Left sided valvar regurgitation in normal children and adolescents. *Heart* 2000;83: 185-7.
- 147.** Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988;78: 840-7.
- 148.** Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992;123: 177-80.
- 149.** Kostucki W, Vandenbossche JL, Friart A, Englert M. Pulsed Doppler regurgitation flow patterns of normal valves. *Am J Cardiol* 1986;58: 309-13.
- 150.** Lembo NJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH, et al. Mitral valve prolapse in patients with prior rheumatic fever. *Circulation* 1988;77: 830-6.
- 151.** Tomaru T, Uchida Y, Mohri N, et al. Postinflammatory mitral and aortic valve prolapse: a clinical and pathological study. *Circulation* 1987;76: 68-76.
- 152.** Roy SB, Bhatia ML, Lazaro EJ, Ramalingaswami V (1963) Juvenile mitral stenosis in India. *Lancet* 2: 1193-1196.

- 153.** Carapetis JR, Hardy M, Fakakovikaetau T, et al. Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:411–7.
- 154.** Ozkutlu S, Haliloglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2003;13:495-9.