

T. C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ'TE KLİNİK BULGULAR VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

DR. ENES ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2016

T. C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ'TE KLİNİK BULGULAR VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

DR. ENES ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. FİGEN AKALIN

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında emeğini ve zamanını esirgemeyen, tezim ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile bana rehberlik eden değerli hocam Sayın Prof. Dr. Figen Akalın'a,

Tezimin hazırlanması esnasında değerli görüşleri ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Berna Şaylan Çevik'e, Uzman Dr. Nilüfer Çetiner'e, Uzman Dr. Elif Erolu'na ve tüm Çocuk Kardiyoloji ekibine,

Pediatri eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç olmak üzere tüm pediatri öğretim üyelerine,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Harika Alpay'a,

Bu zorlu eğitim hayatı boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen Serdar Pekuz'a, değerli dostlarıma ve arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan aileme, bana her konuda destek olan sevgili eşim Fatma Dindar Çelik'e

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Enes ÇELİK

Eylül 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET iv
ABSTRACT vi
KISALTMALAR viii
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tanım 3
2.2. Tarihçe 3
2.3. Epidemiyoloji 4
2.4. Etyoloji ve Patogenez 5
2.5. Klinik Bulgular ve Tanı 10
2.5.1. Majör Bulgular 11
2.5.2. Minör Bulgular 19
2.5.3. Tanı 21
2.5.4. Ayırıcı Tanı 21
2.6. Tedavi 23
2.6.1. Dinlenme 23
2.6.2. Antibiyotik Tedavisi 23
2.6.3. Antienflamatuvar Tedavi 23
2.6.4. Kore Tedavisi 24
2.6.5. Kalp Yetersizliği Tedavisi 25
2.6.6. Cerrahi Tedavi 25
2.7. Koruma 26
2.7.1. Primordiyal Koruma 26
2.7.2. Birincil Koruma 26
2.7.3. İkincil Koruma 27
2.8. Seyir 28
2.9. D Vitamini 29
2.9.1. D Vitamini ve Otoimmünite İlişkisi 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35

3.1. Çalışma Grubu 35
3.2. Öykü 35
3.3. Fizik Muayene 36
3.4. Biyokimyasal Tetkikler 36
3.5. Radyolojik ve Kardiyolojik Değerlendirme 36
3.6. İstatistiksel Değerlendirme 37
4. BULGULAR 38
4.1. Demografik Bulgular 38
4.2. Klinik Bulgular 41
4.2.1. Kardit 44
4.2.2. Artrit 47
4.2.3. Sydenham Koresi 49
4.2.4. Eritema Marginatum 50
4.2.5. Subkütan Nodül 50
4.2.6. Laboratuvar Bulguları 51
4.2.7. D Vitamini Düzeyleri 52
4.2.8. Tedavi 54
4.2.9. Takip ve Profilaksi 57
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR 70
7. KAYNAKLAR 71
8. EKLER 87
EK-1 Hasta Bilgileri Formu 87
EK-2 Etik Kurul Onayı 88

ÖZET

Amaç: Akut romatizmal ateş az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedeni olan otoimmün bir hastalıktır. Son yıllarda otoimmün hastalıklarda D vitamini eksikliği bildirilmektedir. Çalışmamızda akut romatizmal ateş tanısı almış hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi ve hastaların akut atak sırasında D vitamini düzeyleri araştırıldı.

Yöntem: Mayıs 1995 – Haziran 2016 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Kliniğinde akut romatizmal ateş tanısı ile takip edilen hastalar dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Mart 2014 tarihinden itibaren yeni tanı alan hastaların serumlarında D vitamini (25(OH)D) düzeyi bakıldı. Kontrol grubu olarak, eş zamanlı genel çocuk polikliniğine başvuran, aynı yaş ve cinsiyetteki kronik hastalığı olmayan çocuklar seçildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta sayısı 244 olup hastaların yaşları 3-17,5 yıl (Ort±SD=10,1±3,0 yıl) arasında idi. Vitamin D düzeyi bakılan 34 hastanın yaşları 4,9-17,5 yıl (Ort±SD=11,2±2,9 yıl), kontrol grubu olan 34 hastanın yaşları 4,7-17,6 yıl (Ort±SD=11,1±2,8 yıl) arasındaydı. Hastaların 116'sı (%47,5) kız idi. İzlem süresi 2 ay-14,4 yıl (Ort±SD=3,1±2,9 yıl) arasında ve 23 hasta (%9,4) takipsizdi. En sık başvuru sebebi eklem şikayetleri (%83,6) olup, başvuru zamanı ise en sık kış (%42,2) ve ilkbahar (%25,4) mevsimlerinde idi. Majör bulgulardan en sık görüleni kardit (%84) idi, bunu artrit (%54,9), kore (%11), eritema marginatum (%2) ve subkütan nodüller (%1,2) takip ediyordu. Eski Jones kriterlerine göre hastaların %86,5'i kriterleri tam karşılıyorken, 2015 güncellemesi ile tanı duyarlılığının %95,5'e çıktığı belirlendi. 159 hastanın (%77,6) hafif, 30 hastanın (%14,6) orta, 16 hastanın (%7,8) ise ağır karditi mevcuttu. Karditi olan hastaların %19,5'inde sessiz, %2,9'unda sinsi kardit mevcut idi. Hafif ve orta karditli hastaların %47'sinde 0,5-14,4 yıl zaman aralığında kapak yetersizliği bulgularında iyileşme tespit edildi. Akut dönemde 25(OH)D vitamini düzeyi bakılan 34 hastanın %91,2'sinde D vitamininin yetersiz veya eksik seviyesinde olduğu saptandı. Hasta grubunda D vitamini düzeyi ortalaması 11,3±6,4 ng/ml (aralık=3,0-28,8 ng/ml) iken, kontrol grubunda 17,7±9,3 ng/ml (aralık=5,1-46,9 ng/ml) olarak saptandı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı bulundu (p=0,002). Hastaların %6,6'sında rekürrens tespit edildi ve bunların %93,7'sinin sekonder profilaksiyi düzensiz kullandığı belirlendi.

Sonuç: Jones Kriterleri'nin 2015 yılındaki güncellemesi ile birlikte akut romatizmal ateşte tanı duyarlılığının arttığı belirlendi. Sekonder profilaksinin düzenli kullanımı ile kapak yetersizliklerinde iyileşme görülebileceği tespit edildi. Hasta grubunda sıklıkla görülen Vitamin D eksikliğinin hastalığın patogenezinde rolü olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut Romatizmal Ateş, Jones Kriterleri, 2015 güncellemesi, D vitamini, Otoimmünite

ABSTRACT

Objective: Acute rheumatic fever is an autoimmune disease and the most common cause of acquired heart disease in childhood in developing countries. Vitamin D deficiency is reported in various autoimmune diseases recently. In our study, patients with acute rheumatic fever were searched for demographic, clinical and laboratory features retrospectively and vitamin D levels during acute attack were investigated.

Methods: Patients followed up in Marmara University Pediatric Cardiology Clinic with the diagnosis of acute rheumatic fever between May 1995 and June 2016 were reviewed retrospectively. Vitamin D (25(OH)D) levels were measured in the serum of the patients presented after March 2014 and the control group in the same period. Control group included healthy children without a chronic disease who were recruited from general pediatrics outpatient clinics.

Results: Patient group consisted of 244 children between 3-17,5 years of age (Mean±SD=10,1±3,0 years). Vitamin D levels were measured in 34 patients between 4,9-17,5 years of age (Mean±SD=11,2±2,9 years) and the control group included 34 children between 4,7-17,6 years of age (Mean±SD=11,1±2,8 years). 116 of the patients (47,5%) were girls. Follow up period ranged between 2 months to 14,4 years (Mean±SD=3,1±2,9 years) and 23 of the patients (9,4%) were out of regular follow up. The most common presentation was due to joint symptoms (83,6%). The disease incidence was most frequent during spring (25,4%) and winter (42,2%). Carditis was the most common major manifestation (84%), followed by arthritis (54,9%), chorea (11%), erythema marginatum (2%) and subcutaneous nodules (1,2%). The Jones Criteria used before 2015 was diagnostic in 86,5% of the patients while 2015 update increased the diagnostic value to %95,5. In patients with carditis 159 (77,6%) had mild, 30 (14,6%) had moderate and 16 (7,8%) had severe carditis. Silent carditis was diagnosed in 19,5% and indolent carditis was diagnosed in 2,9% of the patients. After 0,5 to 14,4 years of follow up the degree of valvular regurgitation improved in 47% of the patients with mild to moderate carditis. In 34 patients in whom vitamin D levels were measured; 91,2% of them had deficient or insufficient levels. Vitamin D levels were 11,3±6,4 ng/ml (Range=3,0-28,8 ng/ml) in patient group and 17,7±9,3 ng/ml

(Range=5,1-46,9 ng/ml) in control group and the difference was statistically significant (p=0.002). Disease recurrence rate was 6,5% and the most of them (93,5%) had left regular prophylaxis.

Conclusion: The 2015 update of Jones criteria has increased diagnostic sensitivity in acute rheumatic fever. Regular secondary prophylaxis may provide improvement in valvular findings. Vitamin D deficiency was common in this patient group and may have a role in disease pathogenesis.

Keywords: Acute Rheumatic Fever, Jones Criteria, 2015 Uptade, Vitamin D, Autoimmunity

KISALTMALAR

ACE	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AGBHS	:	A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok
AHA	:	Amerikan Kalp Derneği
Anti-DNAz-B	:	Anti Deoksiribonükleaz B
ARA	:	Akut Romatizmal Ateş
ASO	:	Anti-Streptolizin-O
CRP	:	C-Reaktif Protein
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DVBP	:	D Vitamini Bağlayıcı Protein
DVR	:	D Vitamini Reseptörü
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
ESH	:	Eritrosit Çökme Hızı
NSAII	:	Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar
PSRA	:	Poststreptokoksik Reaktif Artrit
PTH	:	Parathormon
RKH	:	Romatizmal Kalp Hastalığı
SOF	:	Serum Opasite Faktörü
TLR	:	Toll-like Reseptör
Treg	:	T Regülatuvar Hücreler
$1,25(OH)_2D$	:	1,25-Dihidroksi D Vitamini
25(OH)D	:	25-Hidroksi D Vitamini

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 : Kızlar (üst satır) ve erkekler (alt satır) için yaşa göre PR aralığı değerleri: Ortanca (2. persentil, 98. persentil)

Tablo 2 : Modifiye Jones Kriterleri (2015)

Tablo 3 : Artrit, Kardit ve Kore ayırıcı tanısı

Tablo 4 : Akut romatizmal ateşin birincil koruması

Tablo 5 : Akut romatizmal ateşin ikincil koruması

Tablo 6 : Serum 25(OH)D vitamini düzeyine göre klinik tanımlamalar

Tablo 7 : Yaş aralığına göre cinsiyet dağılımı

Tablo 8 : Başvuru sırasındaki şikayetlerin dağılımı

Tablo 9 : Majör bulguların yaş aralıklarına göre dağılımı

Tablo 10 : Majör bulguların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 11 : Majör bulguların birlikte görülme sıklığı

Tablo 12 : Karditi olan hastalarda kapak tutulumu sayısı

Tablo 13 : Karditi olan hastalarda kapakların tutulum sıklığı

Tablo 14 : Karditi olan hastalarda kapak tutulumunun dağılımı

Tablo 15 : Kardit derecesi ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

Tablo 16 : Karditi olan hastalarda tespit edilen bulgular

Tablo 17 : Majör ve minör bulguların birlikteliği

Tablo 18 : Artriti olan hastalarda eklem tutulum sayısı

Tablo 19 : Artriti olan hastalarda tespit edilen bulgular

Tablo 20 : Kore, eritema marginatum ve subkütan nodülü olan hastalarda tespit edilen bulgular

Tablo 21 : Laboratuvar bulguları

Tablo 22 : D vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 23 : D vitamini düzeylerinin dağılımı

Tablo 24 : Kardit derecesine göre D vitamini düzeyleri

Tablo 25 : Kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri

Tablo 26 : Kardit derecesine göre hastaların aldıkları tedaviler

Tablo 27 : Artritli hastaların aldığı tedaviler

Tablo 28 : Kardit derecesine göre kardit bulgularındaki değişimler

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : A grubu beta hemolitik streptokokların sebep olduğu hastalıklar
Şekil 2 : Akut romatizmal ateşin patogenetik yolu
Şekil 3 : Ekokardiyografide mitral yetersizlik görüntüsü
Şekil 4 : Sessiz karditte mitral yetersizlik görüntüsü
Şekil 5 : Eritema marginatum
Şekil 6 : Subkütan nodüller
Şekil 7 : D vitamini metabolizması
Şekil 8 : Mevsime göre ARA görülme sıklığı
Şekil 9 : Aylara göre ARA görülme sıklığı
Şekil 10 : ARA tanısı alan hastaların başvuru yıllarına göre dağılımı
Şekil 11 : Artritte tutulan eklemlerin dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş (ARA) gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. A grubu beta-hemolitik streptokokların (AGBHS) neden olduğu otoimmün bir hastalık olup en sık 5-15 yaş arasında görülmektedir [1, 2]. Kalbi, eklemleri, beyni, ciltaltı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar; ancak kalıcı sekel sadece kalp tutulumuna bağlıdır. Bu durum 1884 yılında Laseque tarafından "Akut romatizmal ateş eklemleri yalar, kalbi ısırır." sözleri ile ifade edilmiştir [2].

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre bugün dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233000 kişi akut romatizmal ateş ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir [2-4]. Bu durum ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde hala ne kadar önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. Herhangi bir toplumun %3-6'sının romatizmal ateşe duyarlı olduğu düşünülmektedir [2].

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

D vitaminine bakıldığında kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması için anahtar role sahip olduğu bilinmektedir [6]. Bununla beraber son yıllarda D vitamininin antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik, antienflamatuvar ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması, bu hormonun farklı yönleri ile yeniden incelenmesine neden olmuştur [7, 8]. Hem doğal hem kazanılmış immün yanıtta önemli rol oynadığı ve eksikliğinde otoimmün hastalıklara eğilimin arttığı gösterilmiştir [9].

Çalışmamızda kliniğimize başvuran, akut romatizmal ateş tanısı almış olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi ve otoimmün bir hastalık olması sebebiyle yeni tanı alan hastaların D vitamini eksikliği açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut Romatizmal Ateş, A grubu beta-hemolitik streptokokların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Akut hastalık hatırı sayılır bir morbidite ve mortaliteye sebep olsa da, klinik ve toplum sağlığını etkileyen asıl sorun geç dönemde kalp kapakçıklarının hasara uğraması ile gelişen romatizmal kalp hastalığı (RKH)'dır [1]. Çünkü ARA kalbi, eklemleri, beyni, ciltaltı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar; ancak kalıcı sekel sadece kalp tutulumuna bağlıdır [2].

2.2. Tarihçe

Guillaume de Baillou (1538-1616) ilk defa artriti tanımlamış, gut ile ayrımını yapmıştır. Thomas Sydenham (1624-1689) koreyi tanımlamış; fakat ARA'nın diğer klinik bulguları ile ilişkilendirememiştir. Raymond Vieussens (1641-1715) mitral stenoz ve aort yetmezliğinin patolojik bulgularını tanımlamıştır. William Charles Wells 1812'de artrit ve kardit arasındaki ilişkiyi vurgulamış, subkütan nodüllerin ilk kez tanımını yapmıştır. Jean Baptiste Bouillard 1836'da ve Walter B. Cheadle 1889'da yaptıkları çalışmalarla artrit ve kardit ilişkisini sentezleyip romatizmal ateş sendromu olarak yayınlamışlardır. 1904 yılında Ludwig Aschoff miyokarddaki spesifik romatizmal lezyonları tanımlamış ve bu nodüllere kendi ismini vermiştir [10].

1880'de J. K. Fowler boğaz ağrısı ve romatizmal ateş arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş, bundan kısa süre sonra 20. yüzyıl başlarında Bela Schick kızıl ve ARA arasındaki ilişkiyi farketmiş, yaklaşık 25 yıllık çalışmasının sonunda Grup A streptokoklar ile ilişkisini kanıtlamıştır [10, 11].

1930'lu yıllarda AGBHS enfeksiyonlarının bazı suşlarının ARA gelişiminde etkili olduğu bulunmuş. Aynı yıllarda sulfonamidlerin ve penisilinin kullanımı ile streptokok farenjiti ve ARA ataklarının önlendiği gösterilmiştir. Ayrıca 2. Dünya savaşı yıllarında bu hastalığın epidemik olduğu bölgelerde çalışan sağlıklı askeri personele ilk defa penisilin profilaksisi uygulanmış ve hastalıktan koruduğu görülmüştür. Bu fikir kısa süre sonra genel topluma uyarlanmış, streptokok farenjiti

şüphesi olan kişilere penisilin tedavisi uygulanmaya başlanmış ve bu sayede gelişmiş ülkelerde ARA sıklığı çok azalmıştır [11].

Thomas Duckett Jones 1944 yılında major ve minör ölçütler önermiş ve Jones Kriterleri ilk kez tanımlanmıştır. Bu ölçütler birkaç kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Son olarak 2015 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından son şekli verilmiştir [5, 12].

2.3. Epidemiyoloji

Sanayileşmiş ülkelerde son 20 yılda yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerine kolay ulaşılması, penisilin tedavisi ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması ve hastaların düzenli takip edilmesiyle ARA insidansı azalmıştır. Bu durum batı kaynaklı yayınlarda konuya olan ilginin azalmasına ve ilgili bölümlerin kısalmasına yol açmıştır. Oysa ARA ve RKH ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bugün Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir [2-4, 13].

Romatizmal ateş gelişiminde genetik faktörler, streptokok enfeksiyonunun virulansı, sosyoekonomik durum ve yaşam koşulları gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde okul çağı çocuklarında semptomatik AGBHS farenjiti görülme oranı yılda %15 iken, az gelişmiş ülkelerde bu oranın 5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir [3]. Amerika gibi gelişmiş ülkelerde ARA görülme sıklığı 100000'de 1'in altında olup, dünya genelinde ortalama 100000'de 19'dur [4, 14]. Romatizmal ateşin sık görüldüğü Brezilya, Sahra çölünün güneyinde kalan Afrika ülkeleri, orta-güney Asya bölgelerinde ARA insidansı 100000'de 50'nin üzerindedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış toplulukları, örneğin Yeni Zelanda ve bazı Pasifik adalarında yaşayan yerli topluluklarda insidans 100000'de 80-100, Avustralya'da Aborjinlerin yaşadığı bölgelerde 100000'de ise 351'e kadar

artmaktadır. Bu bölgelerdeki gerçek insidansın 100000'de 500'ün üzerinde olduğu düşünülmektedir [2, 15]. Ülkemiz hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (100000'de 25-100 arasında) Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır [16]. Ülkemizdeki insidansı belirlemeye yönelik çalışmalar yerel ya da bölgesel niteliktedir. Saraçlar ve ark. 1972 ile 1976 yılları arasında Ankara'da yaptıkları çalışmada ARA insidansının 100000'de 20 olduğunu bildirmiştir [17]. Beyazova ve ark. ise aynı bölgede yaptıkları çalışmada 1970 ile 1973 yılları arasında insidansı 100000'de 56,5 olarak bulmuş ve 15 yıl sonra 100000'de 36.7'ye düştüğünü göstermişlerdir [18]. Ülkemizde en son yapılan çalışmada İç Anadolu bölgesinde ARA insidansı 100000'de 7,4 olarak bulunmuştur [19].

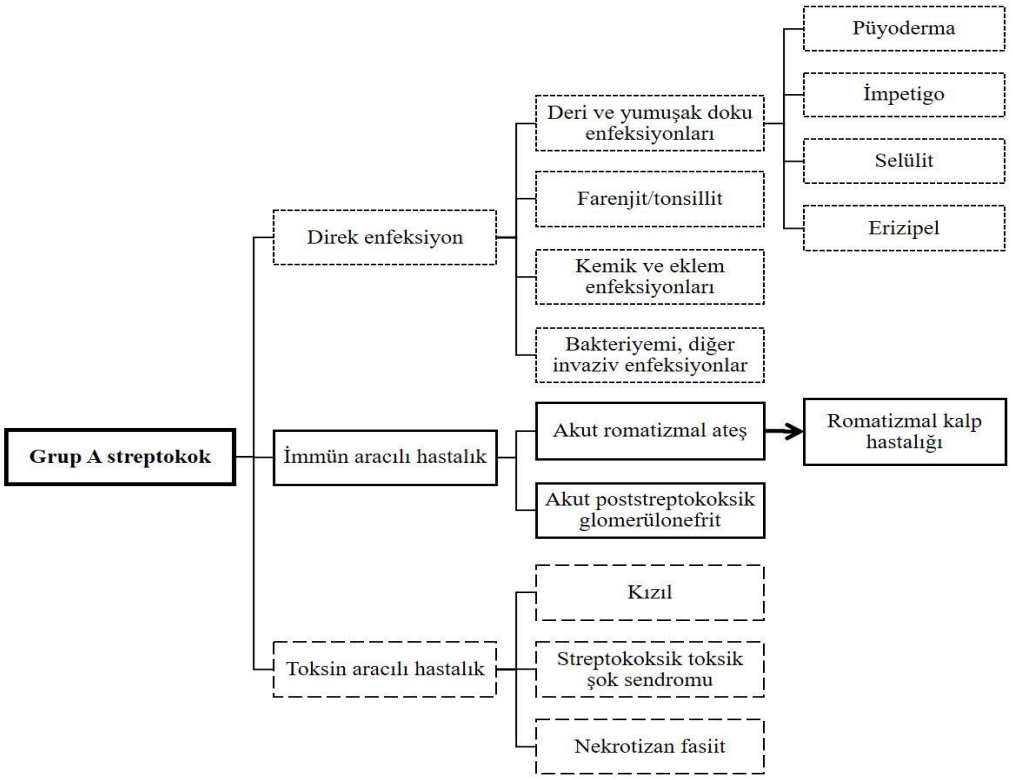
Hastalık en sık 5-15 yaş arasında görülse de 2 yaş ile 65 yaş arasında atak bildirilmektedir. Streptokokkal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağında 8-9 yaşlarında tepe noktasına ulaşır [2, 20]. Tani ve ark.'ları [21] 5 yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nispeten az olduğunu bildirmişlerdir; ancak Canter ve ark.'larının [22] serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir. RKH genellikle tekrarlayan ARA ataklarının kümülatif etkisi ile oluşsa da, ilk atak direkt olarak RKH'na yol açabilir [23]. RKH sıklığı yaş ile birlikte artar, 25-34 yaşları arasında en sık görülür. Çocukluk çağında kalp tutulumu genellikle mitral yetersizlik şeklindedir, yaş arttıkça yerini mitral stenoz almaktadır [15].

ARA kızlarda erkeklere göre daha sık görülmekte, her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir [1]. Herhangi bir toplumun %3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir [24]. En önemli risk etmeni yoksulluktur. Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir. Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında ARA daha çok görülür [2].

2.4. Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın etkeni A grubu beta-hemolitik streptokoklardır; ancak streptokokların hangi mekanizmalar ile hastalığa yok açtığı henüz aydınlatılamamıştır. Streptokoklar doğada yaygın olarak bulunan gram (+) mikroorganizmalardır. Bu

bakteriler Lancefield tarafından hücre duvarı karbonhidratlarındaki antijenik farklılıklara göre serogruplara (A'dan H'ye ve K'dan V'ye kadar) ayrılmışlardır. İnsanlarda en sık saptananlar A, B, C, D ve G gruplarıdır. Kanlı agar besi yerine ekildiğinde hemoliz yapma özelliklerine göre alfa, beta, gamma olarak sınıflandırılırlar. A grubu streptokoklar "streptokokus püyojenes" adını alır ve çocukluk çağında bakteriyel enfeksiyonların %90'ından sorumludur [2, 25]. AGBHS'lar tarafından oluşturulan streptolizin, streptokinaz, deoksiribonükleaz, difosfopiridin nükleotidaz, lökosidin, hiyalüronidaz ve proteinaz gibi çeşitli enzimler vardır. Todd isimli araştırıcı, streptolizinin "O" ve "S" diye bilinen iki ayrı lizinden oluştuğunu, streptolizin-O'nun antijenik olduğunu ve buna karşı Anti-streptolizin-O (ASO) antikorlarının oluşturulduğunu bildirmiştir. Bu iki streptolizin de kanlı agardaki beta hemolizden sorumludur. Deoksiribonükleaz (DNAz, streptodornaz) DNA depolimerizasyonuna neden olan bir enzimdir, 4 antijenik tipi saptanmıştır (A, B, C, D) ve tip B tüm AGBHS'larda bulunmaktadır. ASO ve Anti-DNAz-B akut romatizmal ateşin tanı ve klinik izleminde değerli laboratuvar bulgularıdır [26]. Streptokokus püyojenesin neden olduğu hastalıklar Şekil 1'de gösterilmiştir [27].



Şekil 1: A grubu beta hemolitik streptokokların sebep olduğu hastalıklar.

Hücre zarında bulunan M proteini antijenik özellik taşır ve virülanstan sorumludur [28]. Bugün için tanımlanan 150'den fazla M tipi bulunmaktadır. M tiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarında (M tipleri 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları cilt enfeksiyonlarında (M tipleri 49, 55, 57, 60, 63) elde edilmektedir. Bazı M tipleri akut poststreptokoksik glomerüronefrite yol açtıklarından nefritojenik (M tipleri 12, 49), bazıları da romatojenik (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır [2, 29, 30]. Bakteri genomunda *emm* sekansının araştırılması ile de gruplandırma yapılabilir. Sınıf I streptokoklar serum opasite faktörü (SOF) negatif, boğaz enfeksiyonu yapan ve ARA'ya neden olan grup; Sınıf II streptokoklar SOF (+), fibronektine bağlanan, cilt enfeksiyonu ve akut glomerülonefrite neden olan gruptur. Yine *emm* sekansının incelenmesi ile bu bakteri 5 gruba ayrılabilir. Grup A-C boğaz enfeksiyonu ve ARA ile, Grup D cilt enfeksiyonları ile, Grup E diğer bölgelerin enfeksiyonları ile ilişkilidir [1]. Ancak son yıllarda romatizma sıklığının yüksek olduğu Aborjin'lerde yapılan çalışmalarda streptokoklarla gelişen püyodermilerin yaygın olduğu, romatizmalı hastaların boğaz kültürlerinde de benzer mikroorganizmanın üretildiği, bu nedenle püyodermilerin de patogenezde rol oynayabileceği, en azından streptokoklar için bir kaynak oluşturabilecekleri ileri sürülmüştür [2, 31]. Benzer şekilde Amerika'nın bazı yerel bölgelerinde ve Hawai'de yapılan araştırmalarda romatojenik olmayan suşların da ARA gelişiminde önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir [32-34]. ARA günümüzde az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedeni olduğundan M proteini bazlı aşı çalışmaları yapılmaktadır. 26 ve 30 valanlı aşı çalışmaları halen devam etmektedir [35, 36].

Streptokokun virülansının gelişmesinde, enfeksiyonun yaygın olduğu bölgelerde insandan insana hızlı geçişlerin rol oynayabileceği de belirtilmiştir [37]. Farklı coğrafi bölgelerde ve salgınlar sırasında farklı suşlar üretilebildiğinden ARA'nın mikroorganizmanın tipinden çok, konağa ait etmenlerle geliştiği düşünülmektedir [2]. 19. yüzyılda aynı aile bireyleri arasında ARA görülme sıklığının arttığı farkedilmiş, genetik geçişin nasıl olabileceği araştırılmıştır [38, 39]. İkizlerde yapılan çalışmalarda özellikle kore açısından kuvvetli genetik yatkınlık olduğu belirlenmiştir [1].

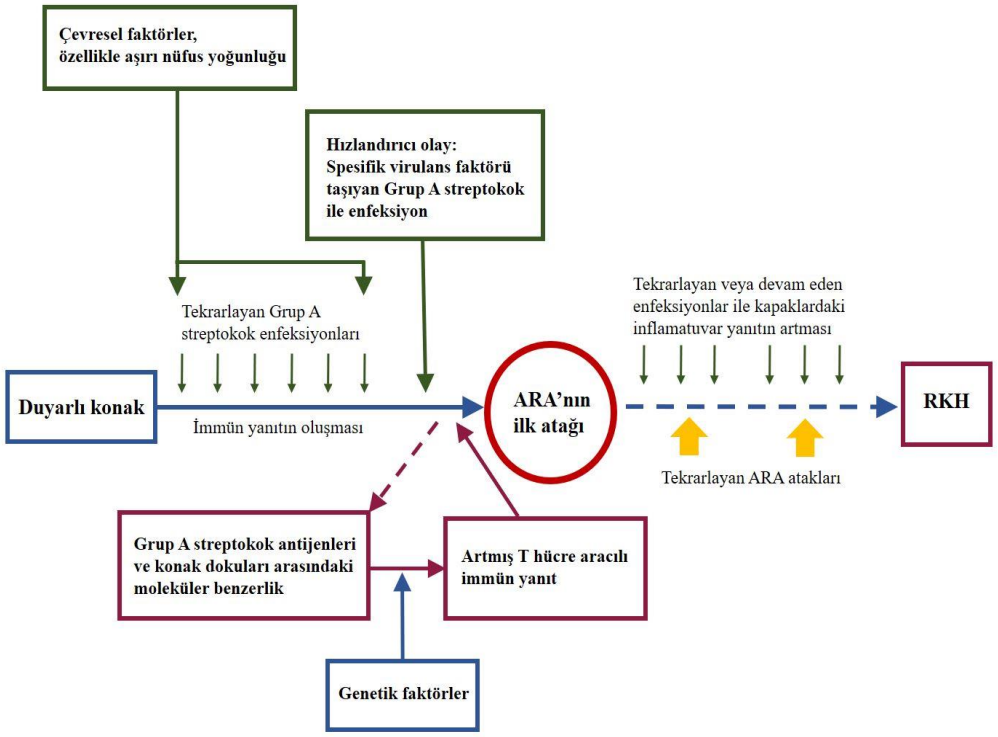
ARA'da spesifik genetik göstergeler ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Doku antijenleri açısından yapılan çalışmalarda, farklı ülke ve toplumlarda farklı HLA grupları ile ilişki bildirilmiştir [40-45]. Son yıllarda dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyleri [46, 47], transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1) [48, 49], Toll-like reseptör [50, 51], immünglobulin genleri ve bunların polimorfizmi gibi etmenlerle birliktelikten söz edilmektedir [2, 52]. Üzerinde durulan önemli bir diğer etmen de B hücre alloantijenleridir. Özellikle D8/17 ile romatizma arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur [53, 54]. D8/17 antikorları B hücre yüzeyindeki HLA dışı proteine bağlanıp kalp, iskelet ve düz kaslarla çapraz reaksiyon oluşturmaktadır. Ortamda streptokokal M proteini olduğunda D8/17 antijeninin B hücre yüzeyinde streptokokların tutunduğu yüzey gibi davrandığı düşünülmektedir [55]. ARA ve D8/17 arasındaki ilişki dünya genelinde birçok yerde gösterilmiştir; ancak B hücre antijenlerinin ARA belirteci olarak kullanılabilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır [1].

Hastalığın patogenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının hazırlayıcı etkisi bulunmaktadır. Üzerinde en çok durulan varsayım çapraz tepki kuramıdır [2]. Bazı streptokok antijenlerinin dokulardaki antijenler ile benzerlik göstermesine bağlı olarak hümoral ve hücresel immün sistemin meydana getirdiği inflamatuar yanıt sonucu ARA geliştiği düşünülmektedir [56-59]. Streptokokkal M proteini ve miyosin arasındaki yapısal ve immünolojik benzerlik romatizmal kardit gelişiminde önemli rol oynamaktadır [60, 61]. Kardiyak morbidite ve mortalitenin esas sebebi akut miyokarditten çok, kalp kapakçıklarının tutulmasıdır; fakat miyosin bu kapakçıklarda yer almamaktadır [1]. Burada bazal membran ve endotelyumda bulunan laminin isimli protein ön plana çıkmakta, M proteini ve miyosin ile olan yapısal benzerliği bu şüpheleri artırmaktadır [62]. Yine streptokok yüzeyindeki karbohidrat yapısındaki antijenlerden olan N-asetil-beta-D-glukozamine karşı gelişen antikorlar ile kalp kapakçığı arasında çapraz reaksiyon olduğu düşünülmektedir [59].

ARA'lı hastaların serumlarında sitokin seviyelerinde, nitrit ve adrenomedüllin düzeylerinde artış gösterilmiştir [63, 64]. Kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ve kompleman birikimi söz konusudur [2]. Yaklaşık 3 hafta kadar latens süresinin varlığı, doku zedelenmesinin immün aracılı olabileceğini

destekleyen en önemli göstergedir [65]. Kalp kapakçık tutulumunun antikor veya hücre aracılı immünolojik hasara bağlı olduğu henüz net olmasa da, sonuçta T hücre aracılı ve makrofaj infiltasyonunun olduğu bir hasar mevcuttur [1, 66].

Zaman zaman virüslerin de patogenezde rol oynadığı öne sürülmüştür, ancak yapılan çalışmalarda henüz anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [2, 67].



Şekil 2: Akut romatizmal ateşin patogenetik yolu

Akut romatizmal ateşteki inflamatuvar reaksiyonlar bağ dokusu veya kollajen dokuya karşıdır. Hastalık vücuttaki birçok dokuyu etkileyebilmesine rağmen hastalığın klinik belirtileri öncelikli olarak kalp, eklem ve beyin dokusunda ortaya çıkmaktadır. Hastalığın seyri sırasında 2 tip yangı görülür. Erken dönemde eksüdatif, dejeneratif bir lezyon gelişir. Lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ile bağ dokusunda parçalanma ve ödem ortaya çıkar. ARA'nın geçici bulgularına yol açan erken dönem lezyonları anti-enflamatuvar tedaviye

oldukça iyi cevap verir ve iyileşme döneminde tamamen kaybolur. Bu erken dönem 2-3 hafta kadar sürer [13, 68].

Kronik dönemde ise Aschoff nodülleri görülür. ARA için karakteristik olan bu lezyonlar anti-enflamatuvar tedaviye yanıtsızdır ve yıllarca miyokard dokusu içinde varlığını sürdürür. Aschoff nodülleri ortada fibrinoid dejenerasyon, etrafında hipereozinofilik matriks içerisinde lenfositler, plazma hücreleri ve aktive makrofaj olan Anitschkow hücrelerinden oluşur [68]. İlk defa 1904 yılında tanımlanmasına rağmen, miyokard hasarı yaptığı 1960'larda anlaşılabilmiştir [69, 70]. 1992 yılında ise makrofaj ve histiyositlerden kaynaklanan granölomatöz yapıda olduğu gösterilmiştir [71].

2.5. Klinik Bulgular ve Tanı

AGBHS'a bağlı olarak geçirilen tonsillit ve farenjiti takiben bir sessiz (latent) dönem sonrası ortaya çıkar ve bu süre 1-5 hafta arasında değişir. Bu latent dönem korede 3-6 ay kadar sürebilir [72]. Jones Kriterleri ilk kez 1944 yılında tanımlanmıştır. Bu ölçütler birkaç kez gözden geçirilmiş ve düzenlenmiştir. Her güncelleme ile kriterlerin duyarlılığı azalmış, özgüllüğü artmıştır; bu sayede ARA tanısında klinisyenlere yardımcı olmak ve yanlış tanı olasılığını en aza indirmek amaçlanmıştır. 1992 yılında AHA tarafından, 2002 yılında DSÖ tarafından güncellenen bu kriterlere, 2015 yılında AHA tarafından son şekli verilmiştir [5, 12, 73]. Hastalık sıklığının dünyada heterojen bir seyir göstermesi ve riskin buna göre değişmesi sebebiyle, tüm topluluklar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağı düşünülmüş. Hastalığın seyrek görüldüğü yerlerde gereksiz tanı koyulmasına neden olmamak ve hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı atlanmamasını sağlamak için bu iki popülasyona göre tanı kriterleri modifiye edilmiştir. Düşük riskli toplumlar, 5-14 yaş arası çocuklarda ARA insidansının 100000'de 2'nin altında olması veya tüm toplumda RKH görülme sıklığının yıllık 1000'de 1 ve altında olması şeklinde kabul edilmiştir. Bunun dışında kalanlar orta-yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Düşük risk grubunda olup olmadığı net belli olmayan toplulukların ise orta-yüksek risk grubu olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir [5].

2.5.1. Majör Bulgular

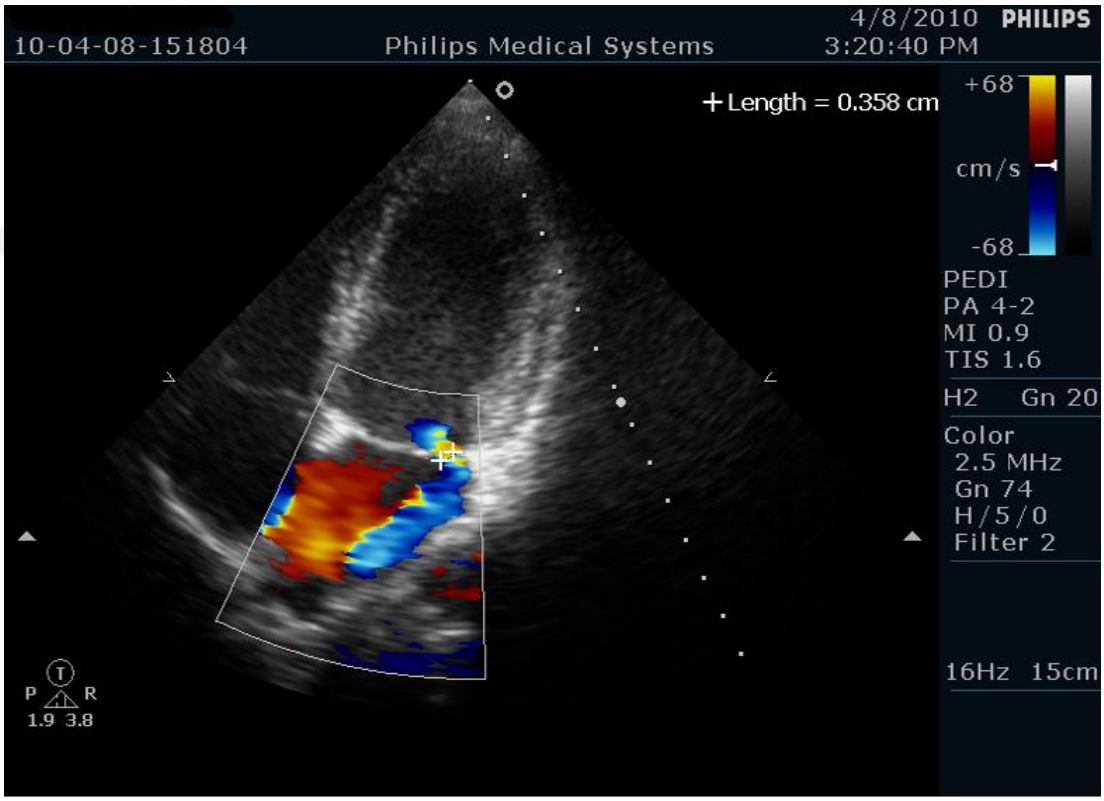
2.5.1.1. Kardit

Hastaların %50-70'inde görülür ve hastalığın seyrini belirleyen major bulgudur [73]. Kalbin tüm tabakalarını tutan bir pankarditttir. İçeriden dışarıya doğru bir tutulum olacak şekilde endokard, miyokard ve perikard tutulabilir. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmaz [74].

Endokard tutulumu ile kapak yetersizlikleri meydana gelir. En sık mitral kapak tutulur. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken (Şekil 3), ilerleyen yıllarda özellikle 30 yaşın üzerinde fibrozis nedeniyle stenozlar ortaya çıkar. Daha yaşlı hastalarda ise mitral stenoz ve yetmezlik beraber görülebilmektedir [75]. Mitral yetersizlik üfürümü en iyi sol yana yatar pozisyonda duyulabilen, apeksten sol koltukaltına doğru yayılan pansistolik üfürümdür. Ayrıca mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olmasına bağlı olarak görece daralan mitral kapak orifisi nedeniyle diyastol ortasında Carey-Coombs üfürümü duyulur. İkinci sıklıkla tutulan aort kapağıdır ve erkeklerde kızlara oranla daha sık tutulur. Aort yetersizliği tek başına nadirdir, genelde mitral yetersizliğe eşlik eder. İkinci kalp sesi ile başlayan, aort odağından sternumun sol yanına yayılan erken diyastolik dekreşendo tarzındaki yetersizlik üfürümü duyulur. Aort kapak yetersizliği akımının etkisiyle mitral kapak ön yaprakçık açılımının kısıtlanmasına bağlı olarak geç diyastolik üfürüm (Austin-Flint üfürümü) de duyulabilir. Bu üfürümde organik mitral darlıktan farklı olarak mitral açılma sesi yoktur. Triküspit ve pulmoner kapaklar daha nadir olarak etkilenirler [2, 13].

Ateşten bağımsız, dinlenme ve uyku sırasında gözlenen sinüs taşikardisi, miyokarditin varlığını gösteren erken ve önemli bir bulgudur [76]. Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetersizliği, ritm ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir. Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik işlevlerinin korunması, kreatinin fosfokinaz ve MB fraksiyonu gibi enzimlerde ve troponin-T gibi proteinlerde artış olmaması nedeniyle bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür [2, 77, 78]. Ancak biyopsi örneklerinde enflamasyon varlığının gösterilmiş olması ve bir çalışmada da QT dispersiyonunun arttığının gösterilmesi miyokard tutulumunun kanıtları olarak düşünülebilir [79]. Ayrıca romatizmal miyokardit Dallas ölçütleri ile belirlenen ve

viral miyokardit tanısında kullanılan özellikleri taşımaz; miyokardda inflamasyon mevcuttur, hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu söz konusu değildir [2, 80]. Miyokardit ileti sistemini de tutabilir, atriyoventriküler (AV) bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. En sık birinci derece AV blok görülür ve bu bulgu kardit saptanmayan olgularda minör ölçüt olarak kabul edilir [2]. 2. ve 3. derece AV bloklar da nadir olarak bildirilmiştir [81-83].

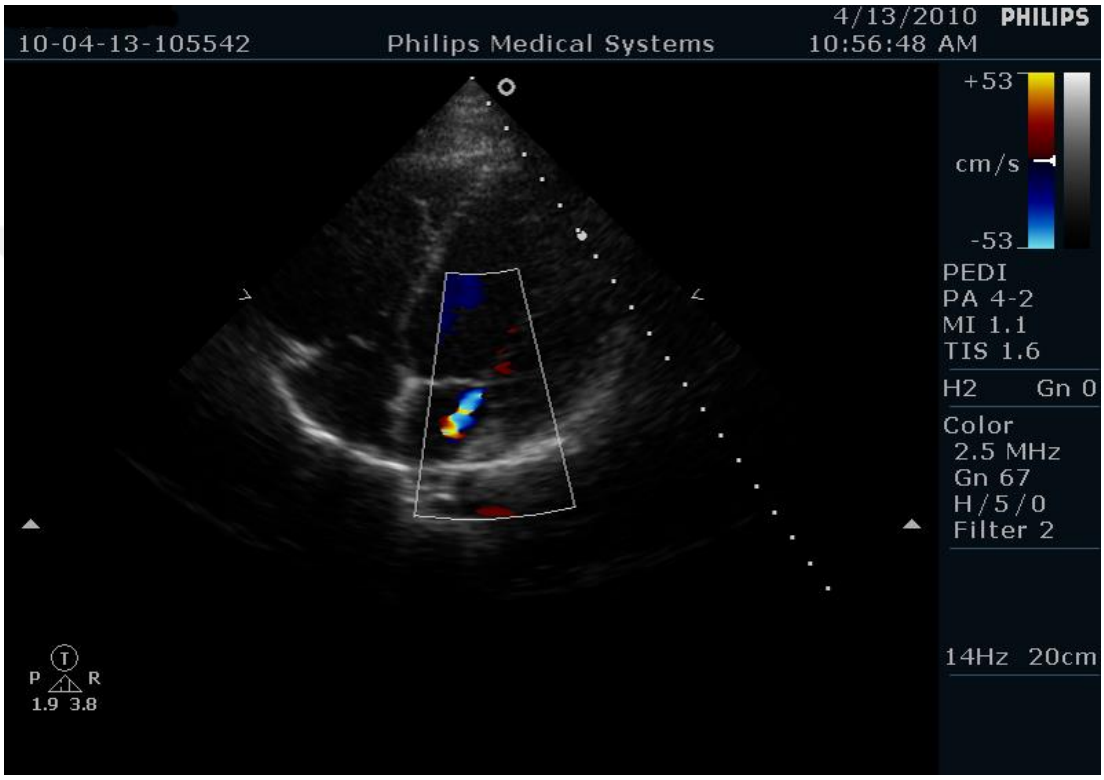


Şekil 3: Ekokardiyografide mitral yetersizlik görüntüsü

* Prof. Dr. Figen Akalın'ın kişisel arşivinden alınmıştır.

Perikardın tutulması ile klinikte göğüs ağrısı, derinden gelen kalp sesleri, sürtünme sesi / frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü tespit edilebilir. Romatizmal karditli hastalarda sistol veya diyastolde duyulabilen sürtünme sesi hemen her zaman pankardit olduğunu gösterir. Perikarditin tipik elektrokardiyografi bulgusu düşük voltaj olmakla birlikte ST değişiklikleri de görülebilir [2, 13]. Perikard tutulumu genellikle sekel bırakmaz, tamponad ve konstriktif perikardite yol açmaz; ancak nadir olguda tamponad bildirilmiştir [84, 85].

Kardit uzun süre sinsi bir seyir gösterebilir ve ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi kronik hastalık bulguları ile gidebilir. Hasta tanı aldığında genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kalp tutulumları ortaya çıkmıştır. Bu sırada tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında artış, ASO düzeyinde yükseklik gibi bulgular genellikle saptanmayabilir. Bu duruma "sinsi kardit" adı verilir ve tek başına ARA tanısı için yeterlidir [2].



Şekil 4: Sessiz karditte mitral yetersizlik görüntüsü

* Prof. Dr. Figen Akalın'ın kişisel arşivinden alınmıştır.

Artrit veya kore tablosu ile başvuran, klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum "sessiz kardit" (Şekil 4) olarak adlandırılmaktadır ve sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında değişmektedir [2, 86]. Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde, ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler [86, 87]. Sessiz kardit 2015 yılında güncellenen Jones kriterlerine göre hem düşük riskli hem de orta-yüksek riskli toplumlarda majör kriter olarak kabul edilmiş, ARA'nın tanı anında ve takibinde

ekokardiyografinin önemi vurgulanmıştır [5]. Ekokardiyografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının da ayırt edilmesini sağlamaktadır. Mitral yetersizlikte konjenital mitral kapak anomalileri, mitral kapak prolapsusu, miksomatöz mitral kapak, Kawasaki hastalığı, miyokardit ve dilate kardiyomiyopati ayrımı; aort yetersizliğinde biküspit aorta, aort kapak prolapsusu ve subaortik membran ayrımı ekokardiyografi ile yapılmalıdır [88]. Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırt edilmesidir. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlenmiştir. Mitral kapakta yetersizlik akımının pansistolik olması, en az iki farklı kesitte yetersizliğin gözlenmesi, jet akımının 2 cm ve daha uzun olması, akım hızının 3 m/sn üzerinde ölçülmesi patolojik yetersizlik düşündürür. Aort kapağında yetersizlik akımının pandiyastolik olması, en az iki farklı kesitte yetersizliğin gözlenmesi, jet akımının 1 cm ve daha uzun olması, akım hızının 3 m/sn üzerinde ölçülmesi patolojik yetersizlik düşündürür [5]. Ancak romatizmal yetersizliğin ilerleyici bir süreç olması nedeniyle bu ayrımın geçerliliği sorgulanabilir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi almaları nedeniyle sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyrinin nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride RKH olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir [2].

İlk ARA atağı sırasında kardit bulgusu olan hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında da kardit nadir görülür. Ataklar en sık ilk beş yıl içinde ortaya çıkar. Erken lezyonlar kapak yetersizlikleri şeklinde iken uzun dönem izlem sonrasında fibrozisin eklenmesiyle kapak darlıkları, en sık olarak mitral darlık gelişir [1, 2].

2.5.1.2. Artrit

Hastaların %75-80'inde artrit mevcut olup, ARA'nın ek sık görülen bulgusudur. Tipik olarak diz, dirsek, el bileği, ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar. Birden fazla eklem tutulumu vardır, asimetrik ve gezici özellik gösterir. Akut başlangıçlı bir artrittir ve tutulan eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve işlev kaybı gibi enflamasyon bulguları vardır. Bu enflamasyon bulgularının bazıları olmayabilir; ancak etkilenen eklemlerin istirahatte pasif veya aktif hareketleri ile ağrı olması sıklıkla en baskın bulgudur. Ağrının şiddeti ile hastada psödoparalizi görüntüsü de ortaya

çıkabilir. Salisilatlar ve benzeri anti-enflamatuvar tedaviye yanıt çok iyidir, 24-48 saat içinde belirgin yanıt alınır. Uygun dozda salisilat tedavisine rağmen 48 saatten uzun süren artritlerde ARA tanısını gözden geçirmek gerekir. Eklem tutulumu dört haftadan uzun sürmez ve kalıcı sekel bırakmaz [2, 13]. Hastalığın %3,5-17 arasında tek eklem tutulumu ile gidebileceği bildirilmektedir [89]. Bazı hastalarda eklem bulguları kısa süreli ya da hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği hatırlanmayabilir [90]. Bazı toplumlarda da hastalar şikayetlerin başlangıcında hekime gitmeden kendileri anti-enflamatuvar ilaçlar kullandıklarından tanı anında eklem bulguları daha hafif olabilmektedir [91, 92]. Bu ilaçlar hem klinik bulguları, hem laboratuvar bulgularını baskılayabildiğinden ARA şüphesi olan hastalarda ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak anti-enflamatuvar ilaçlar yerine parasetamol gibi ilaçların tercih edilmesi önemlidir [88]. Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliak eklem tutulumu gibi sıradışı olgular da bildirilmiştir [2, 93, 94].

2015 Jones kriterlerlerine göre düşük riskli toplumlarda gezici poliartrit majör bulgu olarak yer almaktadır. Orta-yüksek riskli toplumlarda ise gezici poliartritin yanı sıra aseptik monoartrit ve poliartralji de majör bulgular içinde kabul edilmiştir [5]. ARA'nın sık görüldüğü toplumlarda hastaların %17 'sinde aseptik monoartrit olabileceği bildirilmiştir [92]. Poliartralji ise birçok romatolojik hastalıkta görülebilen ve spesifik olmayan bir bulgudur. 1956 yılında Jones kriterlerine majör bulgu olarak dahil edilmiş; fakat düşük riskli toplumlarda yanlış tanı konulmasına sebep olduğu için güncelleme ile minör bulgular arasına alınmıştır. 2015 yılındaki son güncelleme ile düşük riskli toplumlarda minör bulgular arasında yer almaya devam ederken, orta-yüksek riskli toplumlarda tanı duyarlılığını artırmaya yönelik olarak majör bulgular arasına alınmıştır. Ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar ile ayrımının yapılması, aseptik monoartrit veya poliartraljinin majör bulgu olarak kabul edildiği hastalarda özellikle önemlidir [88].

Poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) streptokok enfeksiyonundan yaklaşık 7-10 gün sonra başlayan küçük eklemleri tutan bir artrittir. Ortalama iki ay sürer, 8 aya kadar uzayabildiği bilinmektedir. Salisilat tedavisine yanıt vermez. Bazı hastalarda klinik tablo ARA'ya dönebilir. AHA 2012 yılında PSRA olduğu düşünülen hastaların kardit açısından dikkatlice incelenmesi gerektiğini belirtmiş, kardiyak tutulumu olmayanlarda 1 yıl boyunca streptokoklara karşı ikincil koruyucu verilmesini

önermiştir. Birinci yılın sonunda ise kardiyak tutulum yoksa profilaksinin kesilmesini, varsa devam edilmesini önermiştir [88, 95, 96]. Aslında PSRA ve ARA'nın aynı hastalık spekturumunun birer parçası olduğu düşünülmektedir, PSRA'nın ayrı bir hastalık olarak kabul edilip edilmemesi halen tartışmalıdır [96].

Eklem bulguları ile başvuran bir hastanın ARA'dan ayırıcı tanısında septik artrit, juvenil idiyopatik artrit, ailesel akdeniz ateşi, serum hastalığı, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, Henoch-Schönlein purpurası, viral artropati, PSRA, Lyme hastalığı, enfektif endokardit, gut, orak hücreli anemi, lösemi ve lenfoma düşünülmelidir [88].

2.5.1.3. Kore (Sydenham koresi)

St. Vitus dansı olarak da bilinen Sydenham koresi ARA'lı hastalarda %10-15 oranında görülür. Diğer bulgulardaki yaklaşık 3 haftalık latent dönemden farklı olarak korede belirtiler 3 ay veya daha uzun sürede ortaya çıkar. Ergenlik döneminde ve kızlarda daha sık görülür [13]. Bazal ganglionların özellikle kaudat çekirdeğin tutulumu sonucu ortaya çıkar. Klinik bulgular ekstremitelerde istemsiz sıçrayıcı hareketler ile tanınır. İstemsiz hareketlerin stres altında artması ve uyku esnasında kaybolması tipiktir. İnce motor hareketlerde bozulma, düğme ilikleyememe, el yazısının bozulması, dilde istemsiz kas kasılmalarının bulunması, uygun olmayan duygulanım bozuklukları, ağlama ve gülme atakları görülebilir. Tek taraflı veya iki taraflı görülebilir. Hasta kas tonusunu sürdüremez, avucunda sıktığı parmakları düzensiz kasılmalarla gevşetmek zorunda kalması nedeni ile "süt sağma belirtisi" görülebilir. Hastanın ailesi çocuğun ani gelişen sakarlığından, öğretmenleri de dikkat dağınıklığı ve kooperasyon bozukluğundan yakınırlar. Kendini sınırlayan bir durumdur, klinik bulgular 2-3 ay arasında düzelir. Ancak iki yıla kadar uzayan olgular da bildirilmiştir. Çocuğun okula devamını etkileyebilir ve önemli iş gücü kaybına neden olabilir. Korede sessiz sürecin uzun olması (6 ay – 1 yıl) bu hastalarda diğer aktivasyon bulgularının saptanmamasına sebep olabilir. ASO düzeyi yüksek bulunmayabilir, eritrosit çökme hızında (ESH) artış, C-reaktif protein (CRP) pozitifliği saptanmayabilir. Bu nedenle kore tek başına tanı koyduran bir majör bulgudur [2, 13]. Kore ayırıcı tanısında tik bozuklukları, atetoz, konversiyon bozukluğu ve hiperkinezi akla gelmelidir [5].

Kore kalıcı sekel bırakmaz; ancak sessiz kardit olgularının fazla olması nedeniyle ileri dönemde romatizmal kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilirler [2]. Streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen tikler ve benzeri belirtilerle seyreden çocukluk dönemi otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluklar (PANDAS) ile ARA ilişkisi araştırılmış, bu hastalarda kapak yetersizliğine rastlanmamıştır [97]. Diğer taraftan Sydenham koresi geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompülsif bozukluklara daha sık rastlanmaktadır [98].

2.5.1.4. Eritema Marjinatum

Akut romatizmal ateş seyri sırasında ortaya çıkan gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşmiş büyük maküler lezyonlardır. Hastaların %5'inde görülür. Karditli hastalarda daha sık ortaya çıkar. Kaşıntısız, kenarı dantel veya harita şeklinde girintili çıkıntılı, koyu pembe renkte, ortası soluk, basmakla solmayan cilt döküntüleridir (Şekil 5). Isı artışı ve basınçla yeni lezyonlar ortaya çıkabilir, soğuk ile lezyonlar gerileyebilir. Yüzde görülmez, artrit gibi gezici tarzdadır. Döküntüler birkaç günde kendiliğinden kaybolur. ARA için majör bulgu olmasına rağmen, akut glomerulonefrit, ilaç reaksiyonları gibi durumlarda da benzer lezyonlar görülebileceğinden dolayı diğer majör ölçütlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başına tanı koydurmaz [2, 88].

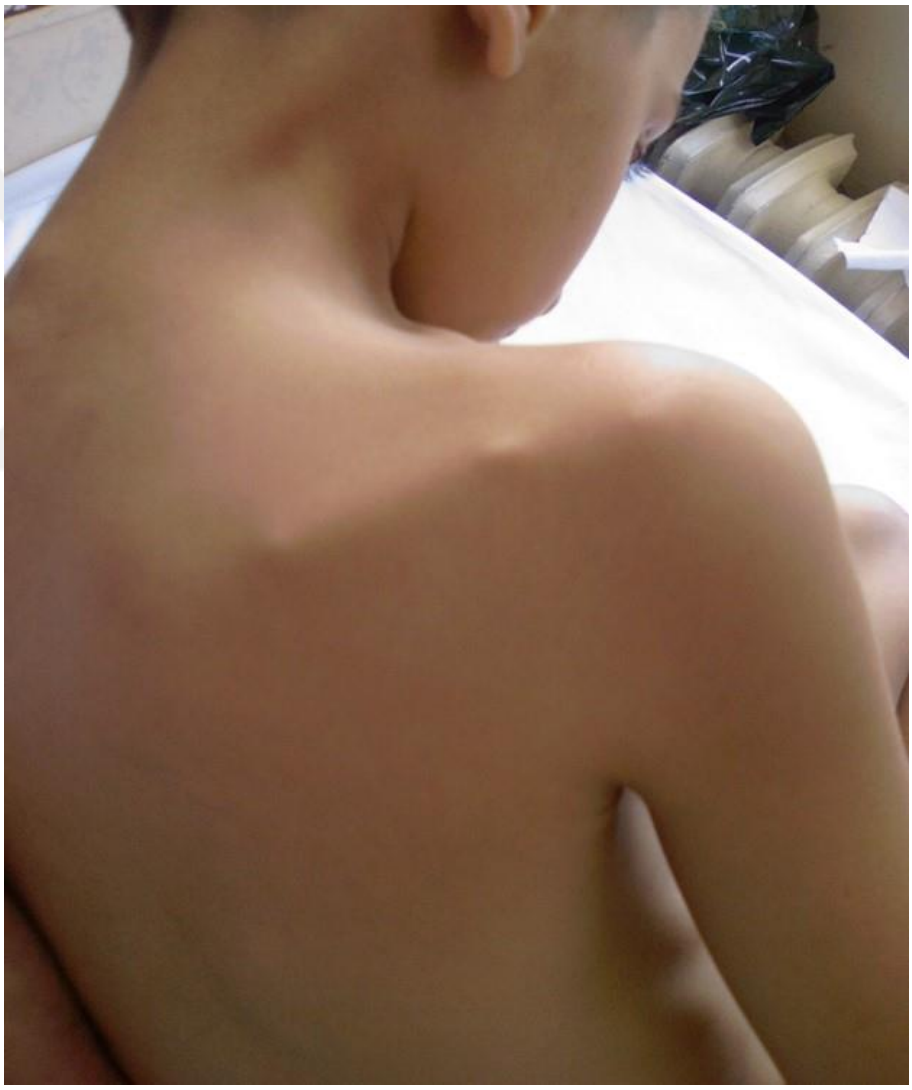


Şekil 5: Eritema marginatum

* Prof. Dr. Figen Akalın'ın kişisel arşivinden alınmıştır.

2.5.1.5. Ciltaltı Nodülleri

Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, vertebraların spinoz çıkıntılarının üzerinde, oksiputta bulunabilen, 0,5 – 2 cm çapında, sert, ağrısız, mobil nodüllerdir (Şekil 6). Hastaların %5'inden azında görülür. Birkaç gün veya hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Histolojik görünümleri Aschoff nodülleri ile benzerlik gösterir. ARA için majör bulgu olmasına rağmen, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda da görülebildiğinden dolayı diğer majör ölçütlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başına tanı koydurmaz [2, 88].



Şekil 6: Subkütan nodüller

* Prof. Dr. Figen Akalın'ın kişisel arşivinden alınmıştır.

2.5.2. Minör Bulgular

2.5.2.1. Ateş

Vücut ısısının düşük riskli toplumlarda 38,5 ºC ve üzerinde, orta-yüksek riskli toplumlarda ise 38 ºC ve üzerinde ölçülmesi minör bulgu olarak kabul edilir. Hastalığın başlangıcında bulunan ateş birkaç gün içinde gerilemektedir [5].

2.5.2.2. Artralji

Jones ölçütlerinin ilk tanımlanması sırasında majör bir bulgu olarak önerilmiş, daha sonraki değişikliklerle minör ölçüt olarak kabul edilmiştir [1, 2]. 2015 yılındaki güncelleme ile birlikte düşük riskli toplumlarda poliartralji, orta-yüksek riskli toplumlarda monoartralji minör bulgu olarak kabul edilmiştir. Orta-yüksek riskli toplumlarda poliartralji, artık majör bulgular arasında yer almaktadır. Artriti olan hastalarda artralji ek ölçüt olarak kabul edilmez [88].

2.5.2.3. PR Aralığı

Elektrokardiyografide (EKG) PR aralığının uzaması, yani birinci derece AV blok ARA'nın minör ölçütlerindendir. Kardit varlığında ileti sistemi de etkilenebileceğinden PR uzaması ek ölçüt olarak alınmamalıdır [2, 88]. Yaşa göre normal değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir [99].

Tablo 1: Kızlar (üst satır) ve erkekler (alt satır) için yaşa göre PR aralığı değerleri: Ortanca (2. persentil, 98. persentil)

Yaş	1-3 yaş	3-5 yaş	5-8 yaş	8-12 yaş	12-16 yaş
PR aralığı (ms)	113 (78, 147) 118 (86, 151)	123 (99, 153) 121 (98, 152)	124 (92, 156) 129 (99, 160)	129 (103, 163) 134 (105, 174)	135 (106, 176) 139 (107, 178)

2.5.2.4. Laboratuvar Bulguları

Akut faz yanıtlarında artış, doku enflamasyonunu gösteren ve spesifik olmayan testlerdir. Eritrosit çökme hızının (ESH) düşük riskli toplumlarda 60 mm/sa, orta-yüksek riskli toplumlarda 30 mm/sa üzerinde olması minör ölçüt olarak kabul edilir.

ESH kalp yetersizliği ve anemiden etkilenebilir. Anti-enflamatuvar ilaçlar kullanıldığında geriler [2, 5].

Karaciğerde sentezlenen CRP ise hem düşük risk, hem orta-yüksek riskli toplumlarda 3 mg/dl ve üzerinde ise minör ölçüt olarak kabul edilir, kalp yetersizliği ve anemiden etkilenmez [2, 88].

ESH ve CRP normal sınırlarda ise, ARA tanısını gözden geçirmek gerekir; çünkü izole Sydenham koresi olan hastaların dışında hemen hiçbir zaman normal değerler görülmez [5].

2.5.2.5. Diğer Bulgular

Karın ağrısı, halsizlik, ateşten bağımsız taşikardi, burun kanaması, göğüs ağrısı, romatizmal pnömoni adı verilen akciğer bulguları, anemi ve lökositoz da ARA'da bildirilmiştir. Bu klinik ve laboratuvar bulguları romatizmal ateş başlangıcında ve birçok farklı hastalıkta görülebileceği için tanı ölçütleri arasında yer almazlar. Akut romatizmal ateş bu bulguların dışında da birçok farklı tablo ile karşımıza çıkabilmektedir [2, 5]. Koroner arter tutulumu [100, 101], kalp tamponadına yol açan perikardit [85], ileri AV bloklar ve buna bağlı senkop [82, 102], akut apandisit birlikteliği [82], akut glomerülonefrit ve ARA [103], Henoch Schönlein ve ARA'nın birlikte görülmesi [104], tek taraflı akciğer ödemi [105] ile giden olgular da bildirilmiştir. Ayrıca aile öyküsünde ARA'nın olması, tanı anında bu hastalık şüphesini artırmaktadır [5].

2.5.2.6. Geçirilmiş Streptokok Enfeksiyonunun Kanıtlanması

Alınan boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokların üretilmesi, hızlı grup A streptokokkal karbohidrat antijeninin pozitif sonuçlanması ve antistreptokokkal antikor pozitifliği Jones ölçütlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir [2, 5]. Dünya Sağlık Örgütü ise geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul etmektedir. Antistreptokokkal antikorlar içerisinde en yaygın olarak kullanılanı ASO'dur. Yüksek veya artış eğiliminde olan değerler anlamlı kabul edilir. Hastaların %85'inde pozitif olarak bulunur. Negatif bulunması durumunda klinik bulgular ARA düşündürüyorsa diğer antikorlar (anti DNAz,

antihiyalüronidaz vs.) bakılabilir. Akut romatizmal ateşli hastalarda üç farklı antikordan birinin pozitif olma olasılığı %95 'tir. ASO titresi streptokokkal boğaz enfeksiyonundan 1 hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda tepe noktasına ulaşır ve 6 ay – 1 yıl kadar yüksek kalabilir. Sadece ASO titresinin pozitif bulunması klinik bulguların yokluğunda romatizmal ateş lehine değerlendirilmemelidir [2, 88]. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir [106].

2.5.3. Tanı

Jones kriterlerinin AHA tarafından 2015 yılındaki son güncellemesi tanı duyarlılığının artmasını sağladı (Tablo 2). Bütün topluluklarda geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaktadır. ARA'nın ilk atağında 2 majör veya 1 majör ve iki minör bulgu tanı koydurucudur. Tekrarlayan ataklar sırasında ise ilk atak ölçütlerine ek olarak, 2002 DSÖ ölçütlerinde olduğu gibi majör bulgu olmaksızın streptokok enfeksiyonu kanıtı ve 3 minör bulgu ile tanı koyulabilmesi sağlanmıştır [1, 5]. Minör bulgular ile tanı konulacağı zaman, klinik bulguları açıklayabilecek diğer sebeplerin dikkatlice incelenmesi önerilmektedir [5]. Laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde DSÖ, geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok enfeksiyonu katını olarak kabul etmektedir [2]. AHA ölçütlerinde ise bu yer almamaktadır. Ayrıca kore ve sinsi kardit varsa, streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz. Son güncelleme ile birlikte Jones kriterlerini tam karşılamayan ve ARA şüphesi olan hastalarda, eğer başka bir tanı koyulmaz ise, bu hastalara 1 yıl boyunca ikincil koruyucu verilmesi ve bu sürenin sonunda profilaksinin kesilmesi veya devam edilmesi açısından hastanın tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir [5, 88].

2.5.4. Ayırıcı Tanı

Akut romatizmal ateş birden fazla organ ve dokuyu tutabilmesi nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. En sık görülen üç majör bulguya göre ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar Tablo 3'te gösterilmiştir [107, 108].

Tablo 2: Modifiye Jones Kriterleri (2015)

A. Majör Kriterler	
Düşük riskli toplumlar	Orta ve yüksek riskli toplumlar
Kardit	Kardit
Klinik ve/veya sessiz	Klinik ve/veya sessiz
Artrit • Poliartrit	Artrit • Monoartrit veya poliartrit • Poliartralji
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Subkütan nodül	Subkütan nodül
B. Minör Kriterler	
Düşük riskli toplumlar	Orta ve yüksek riskli toplumlar
Poliartralji	Monoartralji
Ateş (≥38.5°C)	Ateş (≥38.0°C)
ESH ≥60 mm/saat veya CRP ≥3.0 mg/dL	ESH ≥30 mm/saat veya CRP ≥3.0 mg/dL
PR aralığında uzama (Kardit majör kriter olarak kullanılmadığında)	PR aralığında uzama (Kardit majör kriter olarak kullanılmadığında)
C. Bütün toplumlarda geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı gerekmektedir	
GAS enfeksiyonu kanıtı: Boğaz kültürü, hızlı Strep A testi, ASO, Anti-DNaz B, Kızıl öyküsü(yüksek riskli toplumlarda)	
Tanı: ARA'nın ilk atağı:	2 Majör veya 1 Majör + 2 Minör bulgu + GAS enf. kanıtı
Tanı: Tekrarlayan ARA atağı:	2 Majör veya 1 Majör + 2 Minör veya 3 Minör bulgu + GAS enf. kanıtı

Tablo 3: Artrit, Kardit ve Kore ayırıcı tanısı

Artrit	Kardit	Kore
Septik artrit	Fizyolojik mitral yetersizlik	İlaç zehirlenmesi
Bağ dokusu ve diğer otoimmün hastalıklar	Mitral kapak prolapsusu	Wilson hastalığı
Viral artropati	Miksomatöz mitral kapak	Tik bozuklukları
Reaktif artropati	Fibroelastom	Koreoatetoid serebral palsi
Lyme hastalığı	Konjenital mitral kapak ve aort kapağı hastalıkları	Ensefalit
Orak hücreli anemi	Enfektif endokardit	Ailesel kore (Huntington vs.)
Enfektif endokardit	Kardiyomiyopati	Kafa içi tümör
Lösemi veya lenfoma	Miyokardit	Lyme hastalığı
Gut ve psödogut	Kawasaki hastalığı	Hormonal sebepler
Poststreotokokkal reaktif artrit		Metabolik sebepler
Henoch Schonlein purpurası		Antifosfolipit antikor sendromu
		Otoimmün hastalıklar
		Sarkoidoz, Hipertiroidizm

2.6. Tedavi

Akut romatizmal ateşin kendine özgü bir tedavisi yoktur. Tedavinin amacı streptokok enfeksiyonunu ortadan kaldırmak, yakınmaları düzeltmek ve kalp hasarını azaltmaktır [13].

2.6.1. Dinlenme

Yatakta dinlenmenin seyire etkisi kanıtlanmamıştır; ancak mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül basıncı ve hacminin rol oynadığı düşünülmekte, bu nedenle karditli hastalarda fiziksel aktivitenin ortalama 6-8 hafta kısıtlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Artritli hastalarda belirtiler ve akut faz yanıtı normale dönene kadar kısıtlama yeterlidir [16].

2.6.2. Antibiyotik Tedavisi

İki amaçla uygulanır. Birincisi boğazda halen var olabilecek streptokokların temizlenmesi, ki bu akut streptokoksik tonsillit/farenjit tedavisi ya da birincil profilaksi ile aynıdır. Boğaz kültürü alındıktan hemen sonra tedavi başlanmalıdır. İkincisi de streptokokların yeniden kolonize olmasını engellemek için verilen ikincil profilaksidir [2]. Birincil profilaksi ve eradikasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 4'te gösterilmiştir [1].

2.6.3. Antienflamatuvar Tedavi

Atak sırasında kardit geçirmeyen hastalarda antienflamatuvar tedavi salisilatlar ya da benzeri steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlarla yapılır. Asetil salisilik asit 80-100 mg/kg/gün (en fazla 4 gr/gün) 4 doza bölünerek başlanır ve özellikle ateş, artrit ve artraljide hızlı düzelme sağlar [1, 2]. Belirtiler düzelene kadar (1-2 hafta) tam doz devam edildikten sonra doz giderek azaltılarak toplam 6-8 haftada kesilir. Salisilat tedavisi sırasında yan etkilerden korunmak amacı ile mide koruyucu ilaçlar, örneğin H2 reseptör blokerleri kullanılabilir. Ayrıca salisilat entoksikasyonu belirtileri açısından aile uyarılmalı, gerekirse kan salisilat düzeyleri izlenmelidir [2]. Etkili salisilat düzeyi 10-30 mg/dl arasındadır. Salisilatların bulantı, kusma, kulak çınlaması gibi şikayetler, hepatotoksisite, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuvar alkaloz ve hipertermi gibi yan etkileri

açısından hasta takip edilmelidir [13, 109, 110]. Salisilatlar dışında Naproksen, İbuprofen gibi diğer steroid dışı antienflamatuvar ilaçlar da kullanılabilir [111].

Kardit geçiren hastalarda kortikosteroid tedavisi tercih edilir. Prednizolon 2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg) olacak şekilde başlanır. İlk 2-3 hafta tam doz verilir. Daha sonra doz azaltılmaya başlanır. Doz azaltılırken birçok merkezde tedaviye asetil salisilik asit eklenmesi önerilmektedir. Her iki ilaç yavaş yavaş azaltılarak toplam tedavi süresi 10-12 hafta olacak şekilde devam edilir [2].

Antienflamatuvar tedavi ve kortikosteroidlerin hastalığın seyrini değiştirdiği kanıtlanmamıştır [16]. Steroid ve aspirin tedavisi sonrası kalp hastalığı sıklığının değişmediği öne sürülmüştür [112]. Ancak steroid tedavisinin akut faz yanıtlarında daha hızlı düzelme sağladığı ve cerrahiye giden hasta sayısını azalttığı bildirilmiştir [113]. Hafif karditli hastalarda steroid tedavisi yerine salisilat kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu durumda sadece üfürüm duyulan hastalar hafif kardit, kardiyomegalisi olan hastalar orta kardit, kalp yetersizliği bulguları olan hastalar ağır kardit olarak sınıflandırılırlar. Ancak ülkemizdeki klinik deneyimler, hafif karditin salisilat tedavisi altında ilerleme gösterebildiği, bu nedenle kardit saptanan hastaların tümünün steroid alması gerektiği yönündedir. Steroid tedavisi sırasında da su-tuz tutulumu, midenin etkilenmesi gibi yan etkiler görülür. Hastaların hemen hepsi Cushingoid görünüm alır. Bu durumun geçici olduğunun ve ilaç kesilince düzeleceğinin anlatılması tedavi uyumunu artırır. Tuzsuz diyet ve kan basıncı izlemi, mide koruyucu ilaçlar tedavi süresinde verilmelidir [2].

Tedavide denenen damariçi immünglobulinin ise faydalı olmadığı belirlenmiştir [112].

2.6.4. Kore Tedavisi

Kore belirtileri dış uyaranlarla arttığından hastaların mümkün olduğunca sakin bir ortamda bulunması yararlıdır. Korenin geçici bir durum olduğu çocuğun kendisine ve ailesine anlatılmalıdır. Kazaların önlenmesine yönelik tedbirler alınmalıdır. Ayrıca belirtileri baskılamak amacıyla sedatif ilaçlar kullanılabilir. Haloperidol ucuz olması sebebiyle yaygın olarak kullanılır. Daha az yan etkileri olan Karbamazepin (15 mg/kg/gün) ve Valproik asit (20-25 mg/kg/gün) ise son yıllarda daha fazla tercih

edilmektedir [2, 114]. Koreli hastalarda plazma değişimi, steroid ve damariçi immünglobulin gibi antienflamatuvar ilaçlarla daha kısa sürede düzelme bildirilen çalışmalar da mevcuttur [115, 116].

2.6.5. Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kardit nedeniyle ve kapak tutulumuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, inotrop ilaçlar verilebilir [2].

2.6.6. Cerrahi Tedavi

Akut atak sırasında cerrahi girişim tercih edilmese de ağır kapak yetersizliği olan ve kalp yetersizliği kontrol altına alınamayan hastalarda uygulanabilir ve hayat kurtarıcı olabilir [16]. Uzun süreli izlem sırasında önemli kapak yetersizliği görülen, egzersiz yeteneği kısıtlanmış hastalarda valvuloplasti veya kapak değişimi gerekir [2]. Biyolojik kapaklar ksenogreftler (hayvandan alınan), homogreftler (kadavradan alınan) ve otogreftler (kişinin kendisinden alınan) olmak üzere 3 çeşittir. Mekanik kapaklara göre daha kolay dejenere olurlar; fakat antikoagülan kullanılmasını gerektirmezler. Mekanik kapakların ise kafesli-toplu, diskli ve bileaflet olmak üzere 3 çeşidi vardır. Artık kullanılmayan kafesli-toplu kapaklarda türbülan akım fazla olduğundan hemoliz ve tromboemboli yüksek orandadır. Diskli kapaklarda obstruksiyon daha az olmaktadır; ancak bu kapakların açılma açılarının küçüklüğü gradiyent oluşmasına neden olur. Regurjitasyon bu kapaklarda daha fazla olmaktadır. Kafesli tiplere göre hemoliz daha azdır. Bileaflet kapaklar ise hemoliz oranı düşük, daha az gradiyent yapan ve günümüzde en çok tercih edilen kapaklardır. Mekanik kapakların avantajı yıpranmaya karşı dayanıklı olması ve genç hastalara uzun ömür sağlamasıdır. Ancak sürekli antikoagülan kullanılmasını gerektirir. Biyoprotezler yaşam beklentisi kısa olan yaşlı hastalarda ya da antikoagülasyon gereksinimi olmaması nedeniyle gebelik planlanan genç hastalarda tercih edilir. Bu hastalarda tromboembolizm, hemoliz, kanama, prostetik kapak endokarditi gibi komplikasyonlar açısından dikkat edilmelidir [117].

2.7. Koruma

2.7.1. Primordiyal Koruma

Toplumdaki risk etmenlerinin ortadan kaldırılmasını içerir. Toplumun sosyoekonomik düzeyinin yükseltilmesi, kalabalık yaşam koşullarının düzeltilmesi, iyi beslenme, sağlık hizmetlerinin kolay ulaşılabilir olması, boğaz enfeksiyonlarının romatizmaya neden olabileceği konusunda halkın eğitilmesi gibi önlemler romatizma sıklığını ve romatizmaya bağlı kalıcı sekelleri azaltacaktır [2, 27].

2.7.2. Birincil Koruma

Beta hemolitik streptokoklarla oluşan boğaz enfeksiyonlarının antibiyotiklerle erken ve uygun tedavisini içerir. İlk 9 günde verilen antibiyotiğin romatizmayı önlediği düşünülmektedir; ancak antibiyotik aldığı halde romatizma geliştiren hastalar da mevcuttur. Daha önemlisi ARA'lı hastaların önemli bir kısmı tonsillit geçirdiğini hatırlamamaktadır [2]. Tonsillofarenjitler viral etkenlerle de meydana gelebilmektedir ve streptokok tonsilliti ile viral tonsilliti ayırmakta kullanılan ölçütler yeterince ayırdedici değildir [118-120]. Tüm tonsillit geçiren çocuklar tedavi edildiğinde, tonsillitlerin % 3-20'si streptokoklarla oluştuğu ve streptokok tonsilliti geçirenlerin % 0,3'ünde romatizma geliştiği göz önüne alınırsa, 1-6 çocuğu romatizmadan korumak için 300-2000 çocuğa antibiyotik vermek anlamına gelmektedir. Bu nedenle hızlı streptokok antijen tarama testleri ve boğaz kültürünün kullanılması, sonucu pozitif olanların tedavi alması daha mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir [2]. Profilaksi için Tablo 4'te görüldüğü gibi Benzatin Penisilin, oral Penisilinler, birinci kuşak Sefalosporinler ve Eritromisin kullanılabilir [1].

Tablo 4: Akut romatizmal ateşin birincil koruması

Benzatin Penisilin G	27 kg ↑	1 200 000 ü	IM tek doz
	27 kg ↓	600 000 ü	IM tek doz
Penisilin V / Amoksisilin	Çocuk	3x250 mg	PO 10 gün
	Erişkin	3x500 mg	PO 10 gün
1. Kuşak Sefalosporin (Örnek: Sefaleksin)	2 dozda	50mg/kg/gün	PO 10 gün
Eritromisin	2 dozda	30mg/kg/gün	PO 10 gün

Daha etkili bir yöntem, streptokoklara karşı geliştirilebilecek bir aşının kullanılmasıdır. Farelerde burun içi streptokok yüzey protein C5a peptidazı verilmesi ile GAS kolonizasyonunun önlendiği gösterilmiştir [121]. Ayrıca M proteini bazlı aşı çalışmaları yapılmaktadır. 26 ve 30 valanlı aşı çalışmaları halen devam etmektedir [35, 36]. Süregelen çalışmalar ticari olarak kullanılabilir bir aşıyı henüz ortaya çıkarmamıştır [122, 123].

2.7.3. İkincil Koruma

Akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastaların seyrini etkileyen ve bu etkisi kanıtlanmış olan en önemli ve tek girişimdir [124]. Profilaksinin en etkin yolu 3 haftada bir kasiçi yapılan Benzatin Penisilin enjeksiyonlarıdır. Atak sırasında kardit saptanmayan olgularda koruma süresi 21 yaşına kadar ya da en az 5 yıl olmalıdır. Kardit geçiren ve kapak tutulumu olan hastalarda ömür boyu koruma önerilir. Akut atak sırasında kardit geçiren; ancak kalıcı sekel kalmayan, kapak lezyonları düzelen hastalarda ise 10 yıl ya da 25 yaşına kadar koruma verilmesi önerilmektedir [1, 2, 125, 126]. Penisilin allerjisi olan veya kasiçi tedavi alamayan hastalarda Eritromisin, Azitromisin kullanılabilir (Tablo 5). Ancak ağızdan korumanın etkinliği düşük ve uyumu güçtür, bu nedenle Penisilin enjeksiyonlarının kesilmemesi için çaba sarfedilmelidir [2, 95]. Koruma için uyum hastanın ve sağlık çalışanının bu konudaki istekliliği ve aralarındaki iletişim, hastanın kendisi ile ilgilenildiği ve "holistik" bir bakım sağlandığına olan inancı ile doğrudan ilişkilidir [127]. Hastalık mekanizmasının bilinmesi, ağrılı enjeksiyonlar, hastanın sorumluluk almasının ise uyumu etkilemediği gösterilmiştir. Yine de ağrıyı azaltmaya yönelik ince iğne kullanılması, enjeksiyon yerini ovma, ilacı ısıtma, prokain ile birlikte verilmesi gibi yöntemler kullanılabilir. Başlanan koruma tedavileri kanıta dayalı olmaksızın kesilmemelidir [2].

Romatizmal kapak hastası olup penisilin ile profilaksi almakta olan hastalar ayrıca endokardit profilaksisine de gereksinim duyarlar. Bu durumda penisilin grubu dışındaki antibiyotikler tercih edilmelidir. Hastanın ameliyat geçirmesi ve kapak değişimi yapılması durumunda koruma kesilmemelidir, bu durumda da hastalar atak geçirebilir [2].

Tablo 5: Akut romatizmal ateşin ikincil koruması

Benzatin Penisilin G	1 200 000 ü IM (20 kg ↓ 600 000 ü IM)	3 haftada 1 kez
	Kalp tutulumu (-) İyileşmiş kalp tutulumu (+) Kapak hastalığı / cerrahi sonrası	21 yaş veya 5 yıl 25 yaş veya 10 yıl Ömür boyu
Penisilin V	2x250 mg PO/gün	
Eritromisin	2x250 mg PO/gün	
Azitromisin	5 mg/kg/gün tek doz (en fazla 250 mg/gün)	

2.8. Seyir

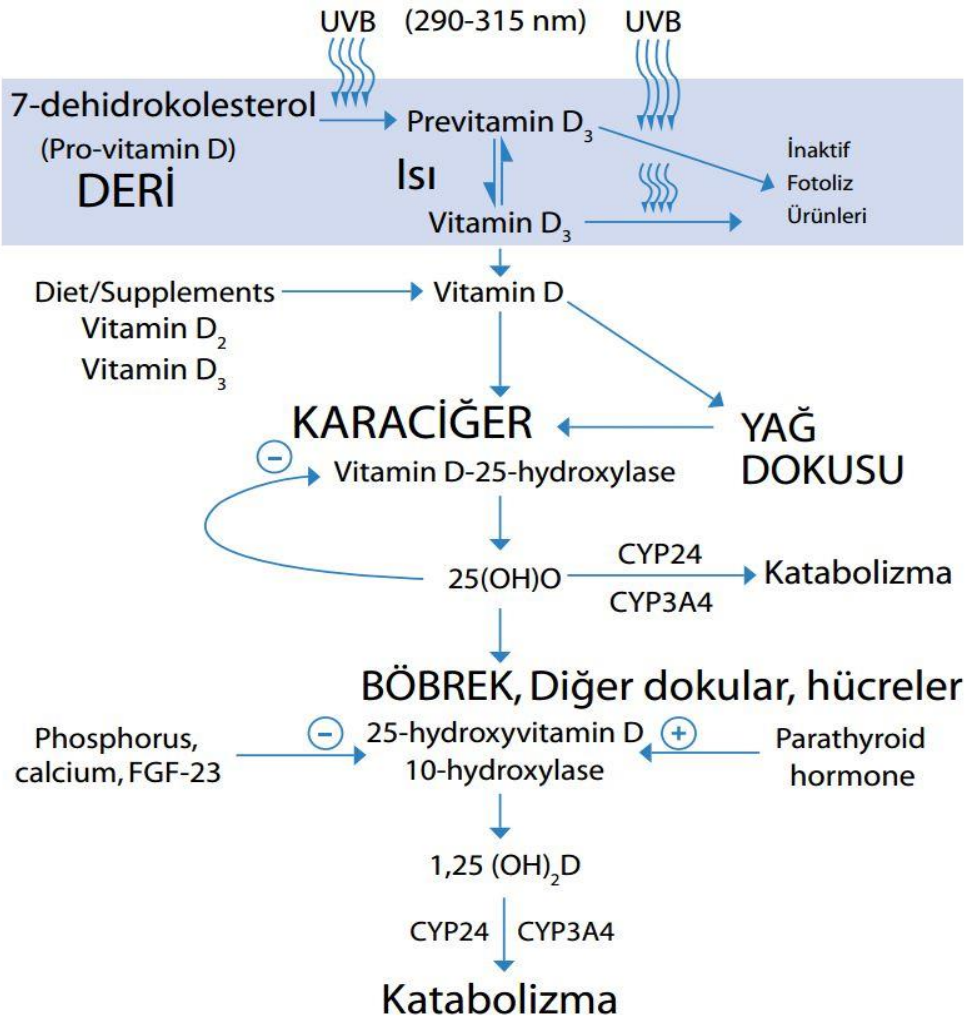
Atak sırasında kapak tutulumu olmayan artritli ya da koreli hastalarda kalıcı sekel yoktur ve seyir çok iyidir. Seyiri belirleyen en önemli etmen kalıcı kapak lezyonlarının varlığıdır. Başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyip ortadan kalkabilmektedir [128-130]. Meira ve ark.'ları [128] hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay – 7 yıllık izlem süresi içinde % 61 oranında gerileme saptamışlardır. Ekokardiyografik olarak arka kapakçıkta prolapsus gözlenmesi kötü seyir işaretidir [129]. İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli koruma almayan hastalar tekrarlayan ataklar sonrası ağır romatizmal kalp hastalıkları ile karşımıza çıkar. Bunların bir kısmı tekli veya ikili kapak değişimine giderken bir kısmında ağır kalp yetersizliği gözlenebilir, hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Kapak değişimine giden hastalarda da önemli komplikasyonlar söz konusudur ve antikoagülasyon sorunları, aritmiler, tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelik ile ilgili sorunlar ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların düzenli ikincil koruma alması hayati önem taşımaktadır [2, 126].

2.9. D Vitamini

D vitamini güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen, yağda çözünen bir hormondur. D vitamini ve metabolitleri, vücudun kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli klinik role sahiptir [131].

D vitamininin besinlerle alınan ergokalsiferol (Vitamin D_2) ve deride sentezlenen kolekalsiferol (Vitamin D_3) olmak üzere iki kaynağı vardır [132]. Her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar. İnsan vücudunda bulunan D vitamininin normal koşullarda % 90-95'i deride yapılır (Şekil 7) [8]. Vitamin D_3 sentezinde ilk basamak güneş veya ultraviyole ışınlarının (290-310 nm) etkisiyle epidermiste bulunan 7-dehidrokolesterol'ün (Pro-vitamin D_3) enzimatik olmayan fotolizi sonucu önce Previtamin D_3'e dönüşmesidir. Bunun Vitamin D_3'e dönüşümü ise organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. Diğer taraftan deride sentezlenen D vitamininin fazlası da yine UVB etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir. Bu durum gereksiz D vitamini sentezini önleyerek canlıyı olası intoksikasyondan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır. Ultraviyole B (UVB) ışınlarının yer yüzeyine ulaşmasını veya insan derisine geçişini engelleyen herhangi bir neden D vitamini eksikliği ile sonuçlanır. Ayrıca derideki melanin pigment yoğunluğu fazla ise UVB ışınlarını aşırı derecede absorbe ederek D vitamini sentezini azaltır. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını % 99 oranında engellemektedir. Güneş ışığı D vitamini üretimi için temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ek D vitamini almaya gerek yoktur. [8, 133].

İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır. D vitamini süt ve süt ürünleri, balık, yumurta gibi gıdalardan Vitamin D_2 (ergokalsiferol) olarak alınır. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir [131].



Şekil 7: D vitamini metabolizması

D vitamininin serumda sadece % 1-3'ü serbest şekildedir, geri kalan çoğunluğu ise D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınır. D vitamininin hedef dokudaki almaçlarında etkili olabilmesi için önce karaciğerde sitokrom P450 enzimi olan 25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25-hidroksi D vitaminine (25(OH)D), sonra böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25-dihidroksi D vitaminine (1,25(OH)2D) yani aktif D vitaminine dönüşmesi gerekir (Şekil 7) [8, 134].

D vitamini ve 1,25(OH)2D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif vitamin D yapımını artırırken; hiperkalsemi ve D

vitamininin kendisi ise aktif vitamin D üzerine inhibitör etki yapmaktadır [135]. D vitamini eksikliği kalsiyum ve fosforun intestinal emiliminde azalmaya neden olur. D vitamini eksikliğinin erken döneminde hipofosfastemi, hipokalsemiden daha belirgindir. Bu eksikliğinin devam etmesi durumunda hipokalsemi gelişir ve fosfatüriye neden olacak olan sekonder hiperparatiroidiyi tetikler. Kemikte demineralizasyon gelişir ve uzun süre devam ederse yetişkinde osteomalazi, çocuklarda raşitizm ile sonuçlanır [131]. Serum kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri normal olduğu durumlarda 25(OH)D ve $1,25(OH)_2D$, 24 alfa hidroksilaz enzimi aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif formlara (24-25 dihidroksi vitamin D ve 1,24,25 trihidroksi vitamin D) metabolize olmaktadır. Diğer yandan $1,25(OH)_2D$ sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken 24 hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır [135].

Vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgiyi 25(OH)D vitamini verir ve yarılanma ömrü 15-20 gündür. Hem 25(OH)D, hem $1,25(OH)_2D$ dolaşımda DVBP'ye bağlanarak taşınır. Bugün için serum D vitamini düzeyinin kemik kırık riski için eşik değer olan 20 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiği kabul edilse de tüm organ ve sistemler için gereken D vitamini düzeyinin bu değerden daha yüksek olduğu açıktır [8]. Tablo 6'da D vitamini düzeyine göre klinik tanımlamalar gösterilmiştir [134].

Tablo 6: Serum 25(OH)D vitamini düzeyine göre klinik tanımlamalar

Vitamin D	nmol/L	ng/ml
Ağır eksiklik	12,5	5
Eksiklik	37,5	15
Yetersizlik	37,5 - 50	15 - 20
Normal	50 - 250	20 - 80
Fazlalık	250	100
İntoksikasyon	375	150

Çocuklarda serum 25(OH)D vitamini düzeyini 20 ng/ml'nin üzerinde tutabilmek için alınması gereken en az ek D vitamini dozunun 400 IU/gün olması

gerektiği bildirilmiştir [8]. Ülkemizde 2005 yılından beri 0-1 yaş arası bebeklere 400 IU/gün D vitamini önerilmekte ve aile sağlığı merkezlerinden ücretsiz olarak temini sağlanmaktadır [136]. Amerikan Pediatri Akademisi çocukluk çağında 0-1 yaş arası 400 IU/gün, 1-18 yaş arası 600 IU/gün D vitamini alımı önermektedir [137]. Yapılan yayınlar D vitamininin otoimmün hastalıkları önlemede potansiyel bir rolü olduğunu belirtse de, klinik etkinliğini göstermek için randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir [138].

2.9.1. D Vitamini ve Otoimmünite İlişkisi

D vitamini kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması için anahtar role sahip bir vitamindir [6]. Uzun zamandır ismi rikets ile birlikte anılan D vitamininin son yıllarda antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik, antienflamatuvar ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması, bu hormonun farklı yönleri ile yeniden incelenmesine neden olmuştur [7, 8].

D vitamininin aktif formuna dönüşümünün sadece böbreklerde olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (DVR) geni renal hücreler dışında deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre ve dokuda eksprese olabilmektedir [139-141].

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immün sistem üzerine etkileri yaklaşık 30 yıl öncesine uzanan üç önemli keşifle ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunlar insan aktif enflamatuvar hücrelerinde DVR'nin varlığı [142], $1,25(OH)_2D$ vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği [143], sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasıdır [144]. Son yıllarda ayrıca D vitamini eksikliğinin, Tip 1 Diyabet, Multiple skleroz, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi birçok otoimmün hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir [145-148].

Kazanılmış immün yanıt, dendiritik hücreler ve makrofajlar gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immünglobulinler üreterek yabancı ajanlara karşı özgül olarak savaşma kabiliyeti ile fonksiyon görür. D vitamini kazanılmış immün yanıt üzerine inhibitör etki gösterir.

Aktif D vitamini özellikle immünglobulin üretimini azaltır ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılar. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre ikiye ayrılır. Bunlardan Th1 (enflamatuvar T hücreler) IFN gama, IL 2, TNF alfa gibi proenflamatuvar sitokileri üreterek kuvvetli hücresel immün yanıttan sorumludur. Th2 hücreleri ise antienflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlar. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yatının hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyararak antienflamatuvar sitokinleri ürettiği, proenflamatuvar Th1 hücre üzerinden ise sitokin salınımını azalttığı gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinde artan proenflamatuvar sitokinler otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde yer almaktadır [8].

Aktif D vitamini dendiritik hücrelerin olgunlaşmasını baskılayarak proenflamatuvar sitokin olan IL 12'nin salınımını azaltırken, antienflamatuvar olan IL 10'un salınımı artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar. T regülatuvar hücreler (Treg) self tolerasın idamesini sağlar, periferik T hücrelerinin otoreaktivasyonunu önler. Aktif D vitamini Treg hücrelerini pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi bozulur ve otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır. Th17 ise birçok otoimmün süreçte görev almaktadır. Aktif D vitamininin Th17 üzerine inhibitör etki göstererek otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde rol oynadığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır [8, 149].

Doğal immün yanıt invazif patojenlere karşılık veren ilk savunmadır. Lökositler, monosit ve maktofajlar kadar epidermis, akciğer ve bağırsak gibi organların hücrelerinde bulunan Toll-like reseptörlerin (TLR) aktivasyonu ile işlev görür. TLR'nin transmembran patojen tanıma özelliği vardır ve reseptörün uyarılması sonucu konakta doğal immünite aktive olur. Böylece defensin, katelisidin gibi antimikrobiyal peptitler uyarılır. Aktif D vitamini epiteloid, miyeloid seri hücrelerinin yanı sıra Naturel Killer hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinden katelisidin sentezini uyarır. Gerek makrofajlar gerekse epitelyal hücrelerin 25(OH)D'den aktif D vitamini yapabildiği ve DVR bulundurduğu bilinmektedir. Yine doğal immün sistemin önemli düzenleyicilerinden olan kalprotektin ve S-100 proteinleri de D vitamini etkisiyle artmaktadır [8, 141, 150].

Sonuç olarak D vitamini, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerine etkileri dışında, hem doğal hem kazanılmış immün yanıtta önemli rol oynamaktadır ve D vitamini eksikliğinde otoimmün hastalıklara eğilim artmaktadır [9].

Tip 1 Diyabet, Multiple skleroz, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, Crohn hastalığı gibi birçok romatolojik hastalıkta D vitamini düzeyleri çalışılmış, düşük vitamin düzeyinin hastalık gelişimi açısından riski artırdığı, yeterli D vitamini seviyesinin ise bu riski azalttığı bulunmuştur [145-148, 151]. Otoimmün bir hastalık olan ARA'da D vitamini düzeyleri ve bunların klinik bulgulara etkisi daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamız bu hasta grubunda D vitamini düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

"Akut romatizmal ateş'te klinik bulgular ve D vitamini düzeyleri" konulu çalışma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda retrospektif olarak planlandı ve yürütüldü.

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.03.2016 tarih ve 09.2016.180 (73737436-050.06.04) protokol numarası ile onay alındı. Etik kurul onay yazısı Ek 2'de gösterilmektedir.

3.1. Çalışma Grubu

Mayıs 1995 – Haziran 2016 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji kliniğinde Akut romatizmal ateş tanısı ile takip edilen 244 hasta çalışmaya alındı. Mart 2014 tarihinden itibaren yeni tanı alan hastalarda, tanı anında serum 25(OH)D vitamini düzeyi bakılmaya başlandı. D vitamini düzeyi bakılan 34 hastanın kontrol grubu olarak, eş zamanlı genel çocuk polikliniğine gelen, aynı yaş ve cinsiyetteki, kronik hastalığı olmayan çocuklar alındı. Hastalar modifiye Jones kriterlerine göre değerlendirildi. 2015 yılından sonra ise AHA'nın yaptığı güncelleme ile birlikte yeni tanı kriterleri kullanılmaya başlandı. Jones kriterlerini karşılamayan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalar için standart bir form oluşturuldu ve bilgiler hasta dosyalarından kayıt edildi. Kullanılan çalışma formu Ek 1'de gösterilmektedir.

3.2. Öykü

Hastanın yaş, cinsiyet, tanı aldığı ay ve mevsim, başvuru şikayetleri, son geliş tarihi, takip süresi, geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, bilinen diğer hastalıkları, geçirilmiş ARA öyküsü, ailede geçirilmiş ARA öyküsü ve ebeveynlerin akraba evliliği verileri kaydedildi. Buna ek olarak hastaların poliklinik takibine uyumu, benzatin penisilin G profilaksisine uyumu ve geçirdiği atak sayısı da kaydedildi.

3.3. Fizik Muayene

Hastaların sistemik muayenesi dosya bilgilerinden incelendi. Ateş, nabız, kan basıncı, kardiyovasküler sistem incelemesi (üfürüm), artrit (monoartrit, poliartrit), batın incelemesi (hepatomegali, asit), eritema marginatum ve subkutan nodül açısından cilt incelemesi ve Sydenham koresi açısından nörolojik muayene bulguları kaydedildi.

3.4. Biyokimyasal Tetkikler

Beckman Coulter DxH800, AU680, Siemens BN II, Hitachi Modular E170 cihazlarında çalışıldı. ASO, hemogram, ESH, CRP, 25(OH)D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri kaydedildi. Ayrıca mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan boğaz kültürü ve hızlı Strep A testi sonuçları kaydedildi.

3.5. Radyolojik ve Kardiyolojik Değerlendirme

Telekardiyografi, elektrokardiyografi, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi verileri değerlendirildi. Ekokardiyografi cihazı olarak 2010 yılından itibaren Philips iE33, daha öncesinde ise Philips Envisor C kullanıldı. Üfürüm (yeni gelişen veya var olan üfürümün karakterinin/şiddetinin değişmesi), kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği, perikardiyal efüzyon bulguları kaydedildi. Sadece üfürüm duyulan veya EKO'da hafif kapak yetersizliği olan, kardiyomegalinin eşlik etmediği hastalar hafif kardit, kalp yetersizliği olmadan kardiyomegalisi olan hastalar orta kardit, kalp yetersizliği bulguları olan hastalar ise ağır kardit olarak kabul edildi. Üfürüm duyulmadan ekokardiyografik olarak kapak yetersizliği saptanan hastalar sessiz kardit olarak isimlendirildi. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlendi. Sessiz kardit 2015 yılında güncellenen Jones kriterlerine göre hem düşük riskli hem de orta-yüksek riskli toplumlarda majör kriter olarak kabul edildi.

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

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin karşılaştırılmasında SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17 programı kullanıldı. Demografik veriler, öykü, fizik muayene bulguları, tanı anındaki tetkiklerin sonuçları sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirlendi. Sayısal değerlerde ortalama ± standart sapma hesaplandı. D vitamini düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları Student T testi ile karşılaştırıldı. P değeri <0,05 saptananlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

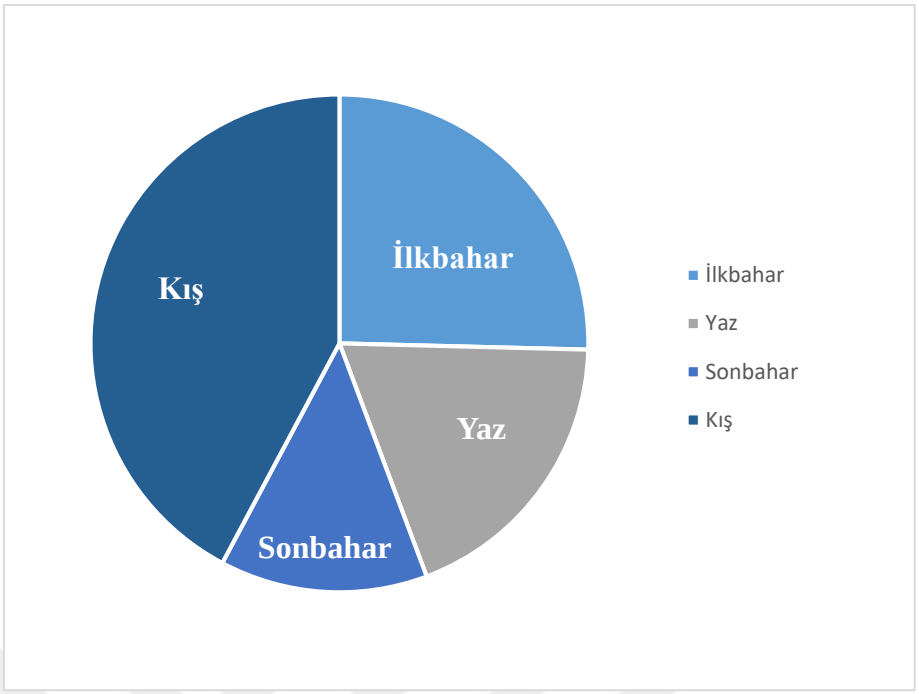
Çalışmamıza alınan 244 hastanın %47,5'i kız, %52,5'i erkek idi. Hastaların en az 2 ay, en çok 14,4 yıl izlendiği ve ortalama izlem süresinin 37,3±35,1 ay olduğu görüldü. 23 hastanın (%9,4) takibe gelmediği belirlendi.

Hastaların en küçüğü 3 yaş, en büyüğü 17,5 yaşında idi ve tanı yaşı ortalaması 10,1±3,0 olarak belirlendi. Her iki cinsiyette de en fazla hastanın (%52,5) 6-10 yaş aralığında olduğu görüldü (Tablo 7).

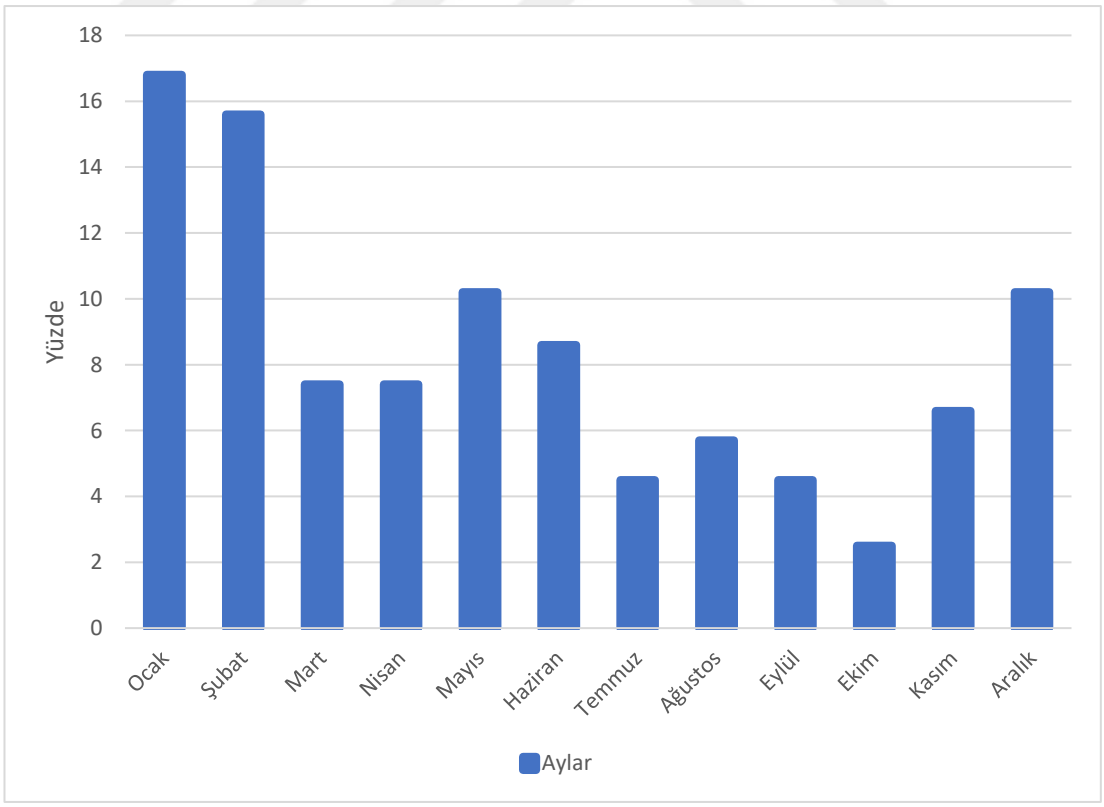
Tablo 7: Yaş aralığına göre cinsiyet dağılımı

Yaş (yıl)	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kız			
	n	%	n	%	n	%
3-5	11	8,6	8	6,9	19	7,8
6-10	65	50,4	63	53,1	128	52,5
11-15	50	39,1	43	37,1	93	38,1
16-18	2	1,6	2	1,7	4	1,6
Toplam	128	100	116	100	244	100

Hastaların %42,2'sinin kış, %25,4'ünün ilkbahar, %18,9'unun yaz, %13,5'inin sonbahar mevsiminde hastaneye başvurdukları saptandı. En sık başvuru %16,8 ile Ocak ve %15,6 ile Şubat aylarında yapılırken, en az başvurunun %2,5 ile Ekim ayında yapıldığı belirlendi. Hastaların başvurdukları mevsim ve aya göre dağılımları Şekil 8 ve 9'da gösterilmiştir.

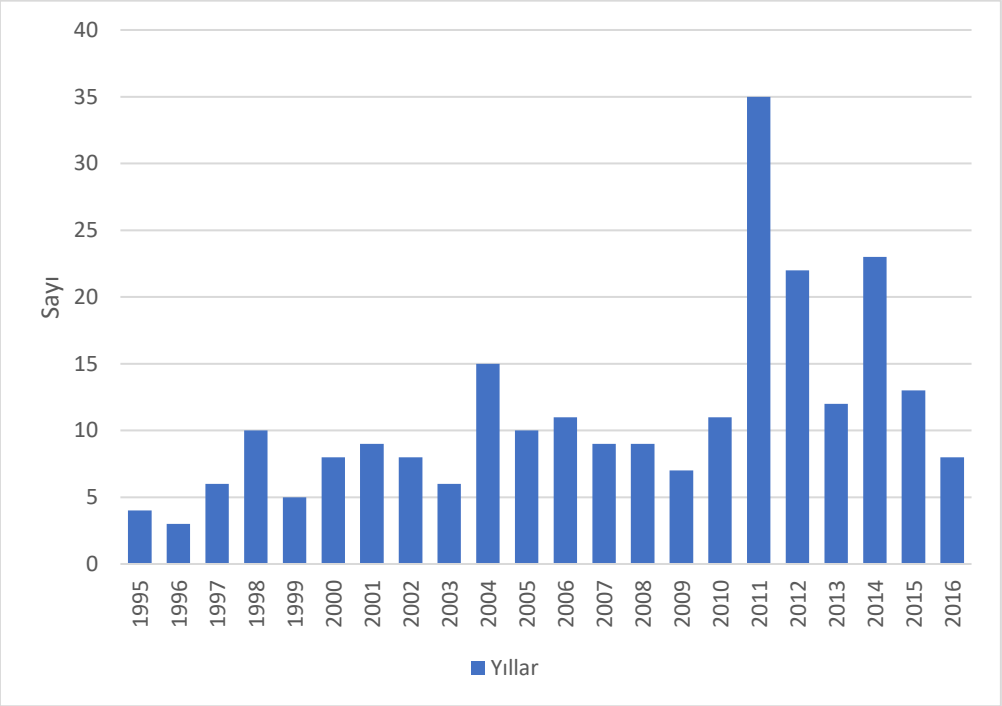


Şekil 8: Mevsime göre ARA görülme sıklığı



Şekil 9: Aylara göre ARA görülme sıklığı

1995 – 2016 yılları arasında kliniğimize başvuru sayısının yıllara göre dağılımına baktığımızda, özellikle 2011 yılı ve sonrasındaki artış dikkat çekmektedir (Şekil 10). En az başvurunun 3 hasta ile 1996 yılında, en çok ise 35 hasta ile 2011 yılında olduğu tespit edildi. 2016 yılının ilk 6 ayında ise 8 hasta ARA tanısı almıştır.



Şekil 10: ARA tanısı alan hastaların başvuru yıllarına göre dağılımı

Hastaların %85,7'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcut idi. Hastaların %22,1'inde ebeveynler arası akraba evliliği olduğu saptandı. Ayrıca %16,8'inin aile öyküsünde ARA tanısı almış biri tespit edildi.

4.2. Klinik Bulgular

Hastaların en sık eklem şikayetleri ile başvurdukları görüldü. Eklem ağrısı 204 (%83,6) hastada mevcutken, eklemde şişlik hastaların 134'ünde (%54,9), eklemde kızarıklık 126'sında (%51,6), eklemde hareket kısıtlılığı 123'ünde (%50,4) ve eklemde ısı artışı 108'inde (%44,2) ilk başvuru yakınmalarıydı. Diğer şikayetlerden hastaların 92'inde (%37,7) ateş, 34'ünde (%13,9) göğüs ağrısı, 30'unda (%12,2) çarpıntı, 27'sinde (%11) istemsiz hareketler, 27'sinde (%11) yorgunluk, 6'sında (%2,4) karın ağrısı, 5'inde (%2) döküntü, 5'inde (%2) boğaz ağrısı, 4'ünde (%1,6) nefes darlığı, 3'ünde (%1,2) cilt altı şişlik, 3'ünde (%1,2) bayılma, 1'inde (%0,4) baş ağrısı ve 1'inde (%0,4) kusma olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Başvuru sırasındaki şikayetlerin dağılımı

Şikayet	**n**	**%**
Eklem ağrısı	204	83,6
Eklemde şişlik	134	54,9
Eklemde kızarıklık	126	51,6
Eklemde hareket kısıtlılığı	123	50,4
Eklemde ısı artışı	108	44,2
Ateş	92	37,7
Göğüs ağrısı	34	13,9
Çarpıntı	30	12,2
İstemsiz hareketler	27	11
Yorgunluk	27	11
Karın ağrısı	6	2,4
Döküntü	5	2
Boğaz ağrısı	5	2
Nefes darlığı	4	1,6
Cilt altı şişlik	3	1,2
Bayılma	3	1,2
Baş ağrısı	1	0,4
Kusma	1	0,4

Majör bulgulardan en sık görülen kardit idi ve 205 hastada (%84) saptandı. En az görülen bulgu ise 3 hastada (%1,2) olan subkütan nodüller idi. Diğer majör bulgulardan artrit hastaların 134'ünde (%54,9), kore 27'sinde (%11) ve eritema marginatum 5'inde (%2) tespit edildi. Karditlerin %51,7'sinin, artritlerin %54,5'inin 6-10 yaş aralığında, koreli hastaların ise %55,6'sının 11-15 yaş aralığında olduğu görüldü. Yaş aralıklarına göre majör bulguların dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Majör bulguların yaş aralıklarına göre dağılımı

	3-5 yaş		6-10 yaş		11-15 yaş		16-18 yaş		Genel	
	N	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%**
Kardit	12	5,8	106	51,7	84	40,5	4	2	205	84
Artrit	14	10,4	73	54,5	46	34,3	1	0,7	134	54,9
Kore	1	3,7	10	37	15	55,6	1	3,7	27	11
Eritema Marginatum	0	0	1	20	4	80	0	0	5	2
Subkütan Nodül	0	0	2	66,7	1	33,3	0	0	3	1,2

* Hastalar majör bulgulardaki hasta sayısına göre oranlanmıştır.

** Toplam hasta sayısına göre oranlanmıştır.

Majör bulguların cinsiyete göre dağılımına baktığımıza karditi olan hastaların %50,2'sinin, artriti olanların %52,2'sinin, koresi olanların %51,9'unun, eritema marginatumu olanların %40'ının ve subkütan nodülü olanların %66,7'sinin erkek olduğu belirlendi. Eritema marginatumu olan 5 ve subkütan nodülü olan 3 hasta olduğunu dikkate alınca, majör bulguların hepsinde, her iki cinsiyete eşit dağılım olduğu tespit edildi (Tablo 10).

Hastaların 83'ünde (%34) kardit, 38'inde artrit (%15,6) ve 1'inde (%0,4) korenin tek başına görülen majör bulgu olduğu saptandı. Eritema marginatum ve subkütan nodüllerin ise diğer majör bulgular olmadan görülmediği belirlendi. Hastaların 88'inde (%36) kardit ve artrit, 23'ünde (%9,6) kardit ve kore, 2'sinde (%0,8) kardit ve eritma marginatum, 1'inde (0,4) kardit ve subkütan nodül birlikteliği

görüldü. Kardit ve artrite eşlik eden kore 3 (%1,2) hastada, eritma marginatum 3 (%1,2) hastada, subkütan nodül ise 2 (%0,8) hastada tespit edildi. Majör bulguların tek tek ve birlikte görülme sıklığı Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Majör bulguların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek		Kız		Genel	
	n	%*	n	%*	n	%**
Kardit	103	50,2	102	49,8	205	84
Artrit	70	52,2	64	47,8	134	54,9
Kore	14	51,9	13	48,1	27	11
Eritema Marginatum	2	40	3	60	5	2
Subkütan Nodül	2	66,7	1	33,3	3	1,2

* Hastalar majör bulguların sayısına göre oranlanmıştır.

** Toplam hasta sayısına göre oranlanmıştır.

Tablo 11: Majör bulguların birlikte görülme sıklığı

	n	%
Kardit	83	34
Artrit	38	15,6
Kore	1	0,4
Kardit + Artrit	88	36
Kardit + Kore	23	9,6
Kardit + Eritema Marginatum	2	0,8
Kardit + Subkütan Nodül	1	0,4
Kardit + Artrit + Kore	3	1,2
Kardit + Artrit + Eritema Marginatum	3	1,2
Kardit + Artrit + Subkütan Nodül	2	0,8

4.2.1. Kardit

Hastaların 205'inde (%84) kardit olup, bunların 102'si (%49,8) kız idi (Tablo 10). Karditi olan 174 hastada (%84,8) geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcut idi. 83 hastada (%34) kardit tek başına majör bulgu iken hastaların 88'inde (%36) artrit, 23'ünde (%9,6) kore, 2'sinde (%0,8) eritema marginatum ve 1'inde (%0,4) subkütan nodül eşlik ediyordu. Ayrıca 3 (%1,2) hastada kardit, artrit ve kore birlikteliği, 3 (%1,2) hastada kardit, artrit ve eritema marginatum birlikteliği, 2 (%0,8) hastada ise kardit, artrit ve subkütan nodül birlikteliği mevcut idi (Tablo 11).

Karditi olan hastaların 12'si (%5,8) 3-5 yaş, 106'sı (%51,7) 6-10 yaş, 84'ü (%40,5) 11-15 yaş, 4'ü (%2) 16-18 yaş aralığında idi (Tablo 9). Yaş gruplarındaki hasta sayısına göre bakıldığında 3-5 yaş grubundaki hastaların %63'ünde, 6-10 yaş grubundakilerin %82,8'inde, 11-15 yaş grubundakilerin %90,3'ünde, 16-18 yaş grubundakilerin %100'ünde kardit tespit edildi.

Bu hastaların 129'unda (%62,9) tek kapak, 69'unda (%33,7) iki kapak, 7'sinde (%3,4) üç kapak tutulumunun olduğu saptandı (Tablo 12). En çok etkilenen 195 hastada (%95,1) mitral kapak idi. Aort kapağı tutulumu 84 hastada (%41), triküspit kapak tutulumu ise 9 hastada (%4,4) görüldü (Tablo 13).

Tablo 12: Karditi olan hastalarda kapak tutulumu sayısı

Kapak Sayısı	n	%
1	129	62,9
2	69	33,7
3	7	3,4
Toplam	205	100

Tablo 13: Karditi olan hastalarda kapakların tutulum sıklığı

Kapak Tutulumu	n	%
Mitral	195	95,1
Aort	84	41
Triküspit	9	4,4

Karditi olan hastaların 119'unda (%58) mitral yetersizliğin, 10'unda (%4,9) aort yetersizliğinin tek başına görüldüğü belirlendi. Triküspit yetersizliğinin tek başına olduğu hasta yoktu. 67 hastada (%32,7) mitral ve aort yetersizliği, 2 hastada (%1) mitral ve triküspit yetersizliği saptandı. 7 hastada (%3,4) ise her üç kapakta da yetersizlik olduğu belirlendi. Mitral yetersizlik olmadan, aort ve triküspit kapağın beraber tutulduğu hasta görülmedi (Tablo 14).

Tablo 14: Karditi olan hastalarda kapak tutulumunun dağılımı

Kapak Tutulumu	n	%
Mitral	119	58
Aort	10	4,9
Triküspit	0	0
Mitral + Aort	67	32,7
Mitral + Triküspit	2	1
Aort + Triküspit	0	0
Mitral + Aort + Triküspit	7	3,4
Toplam	205	100

Kardit derecesine göre hastaların dağılımına bakıldığında 159 hastanın (%77,6) hafif, 30 hastanın (%14,6) orta, 16 hastanın (%7,8) ise ağır kardit olduğu saptandı. Her üç grupta da cinsiyetler arası fark gözlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15: Kardit derecesi ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

Kardit Derecesi	Erkek		Kız		Toplam	
	N	%	n	%	n	%*
Hafif	81	50,9	78	49,1	159	77,6
Orta	14	47	16	53	30	14,6
Ağır	8	50	8	50	16	7,8
Toplam	103	50,2	102	49,8	205	100

*Karditli hastaların toplam sayısına göre oranlanmıştır.

Karditi olan hastaların klinik bulgularına bakıldığında 165 hastada (%80,4) üfürüm, 31 hastada (%15,1) taşikardi, 46 hastada (%22,4) telekardiyografide kardiyomegali olduğu saptandı. Karditin derecesi arttıkça üfürüm, taşikardi ve kardiyomegali görülme sıklığının arttığı görüldü (Tablo 16).

Tablo 16: Karditi olan hastalarda tespit edilen bulgular

Kardit Derecesi	Üfürüm		Taşikardi		Kardiyomegali	
	n	%	n	%	n	%
Hafif (n=159)	119	74,8	7	4,4	0	0
Orta (n=30)	30	100	8	26,6	30	100
Ağır (n=16)	16	100	16	100	16	100
Toplam (n=205)	165	80,4	31	15,1	46	22,4

Karditi olan 205 hastanın 159'unda (%77,6) hafif kardit mevcut idi. Bunların 119'unda (%74,8) üfürüm duyulurken (Tablo 16), 40'ında (%25,2) sessiz kardit mevcut idi. Karditi olan tüm hastaların içinde sessiz kardit sıklığının %19,5 olduğu saptandı. 6 hastada (%2,9) ise sinsi kardit olduğu belirlendi.

Tablo 17: Majör ve minör bulguların birlikteliği

	Ateş		Artralji		PR uzaması		Akut faz r. Yüksekliği	
	n	%	n	%	n	%	n	%*
Kardit (n=205)	61	29,7	70	34,1	37	18	129	84,8
Artrit (n=134)	65	48,5	-	-	27	20,1	110	97,3
Kore (n=27)	1	3,7	5	18,5	2	7,4	8	33,3
Eritema Marginatum(n=5)	3	60	2	40	1	20	5	100
Subkütan Nodül (n=3)	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100

*Majör bulguların akut faz reaktanı bakılan hasta sayısına göre oranlanmıştır.

Majör ve minör bulguların birlikteliği Tablo 17'de görülmektedir. Karditi olan hastaların 61'inde (%29,7) ateş tespit edildi. 37'sinin (%18) EKG'sinde PR aralığında

uzama görüldü, bu hastalarda tanı sırasında minör kriter olarak kullanılmadı. 4 hastada monoartralji olmak üzere hastaların 70'inde (%37,1) artralji tespit edildi. 152 hastanın akut faz reaktanları sonucuna ulaşılabildi ve bunların 129'unda (%84,8) en az bir akut faz yanıtında yükselme tespit edildi.

4.2.2. Artrit

Hastaların 134'ünde (%54,9) artrit olup bunların 64'ü (%47,8) kız idi (Tablo 10). Artriti olan 120 hastada (%89,5) geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. 38 hastada (%15,6) izole artrit, 88 hastada (%36) artrit ve kardit birlikteliği tespit edildi. Artrit ve kardite ek olarak 3 hastada (%1,2) kore, 3 hastada (%1,2) eritema marginatum ve 2 hastada (%0,8) subkütan nodül saptandı (Tablo 11).

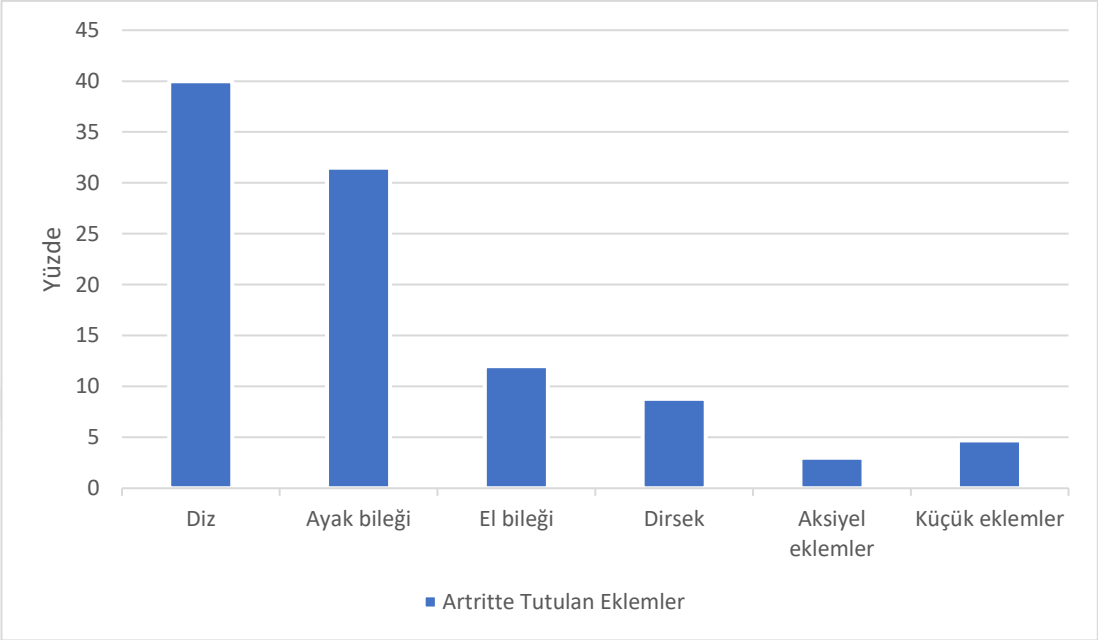
Artriti olan hastaların 14'ü (%10,4) 3-5 yaş, 73'ü (%54,5) 6-10 yaş, 46'sı (%34,3) 11-15 yaş, 1'i (%0,7) 16-18 yaş aralığında idi (Tablo 9). Yaş gruplarındaki hasta sayısına göre bakıldığında 3-5 yaş grubundaki hastaların %73,6'sında, 6-10 yaş grubundakilerin %57'sinde, 11-15 yaş grubundakilerin %49,4'ünde ve 16-18 yaş grubundakilerin %25'inde artrit tespit edildi.

Eklem tutulumu sayılarına bakıldığında 39 hastada (%29,1) monoartrit olduğu saptandı. 60 hastada (%44,8) iki eklem, 20 hastada (%14,9) üç eklem, 15 hastada (%11,2) ise dört veya üzerinde eklem tutulumu olduğu belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18: Artriti olan hastalarda eklem tutulum sayısı

Eklem Sayısı	n	%
1	39	29,1
2	60	44,8
3	20	14,9
4 ve üzeri	15	11,2
Toplam	134	100

Ek sık tutulan eklemin %40 oranında diz, ikinci sıklıkta %31,5 oranında ayak bileği olduğu görüldü. Diğer eklemlere bakıldığında el bileği %12, dirsek %8,8, küçük eklemler %4,7 ve aksiyel eklemler %3 oranında tutulduğu belirlendi (Şekil 11).



Şekil 11: Artritte tutulan eklemlerin dağılımı

Hastaların klinik bulgularına bakıldığında sadece artriti olan 38 hastanın 2'sinde (%5,3) kardiyak üfürüm, 6'sında (%15,8) taşikardi tespit edildi, telekardiyografisinde kardiyomegali olan hasta saptanmadı. Artrit ve karditin beraber görüldüğü 96 hastanın 73'ünde (%76) üfürüm, 14'ünde (%14,6) taşikardi ve 27'sinde (%28,1) kardiyomegali olduğu görüldü (Tablo 19).

Tablo 19: Artriti olan hastalarda tespit edilen bulgular

	Üfürüm		Taşikardi		Kardiyomegali	
	n	%	n	%	n	%
Artrit (n=38)	2	5,3	6	15,8	0	0
Artrit + Kardit (n=96)	73	76	14	14,6	27	28,1
Toplam (n=134)	75	56	20	14,9	27	20,1

Minör bulgularla birlikteliği değerlendirildiğinde artriti olan hastaların 65'inde (%48,5) ateş tespit edildi. 27'sinde (%20,1) elektrokardiyografide PR aralığında uzama görüldü. Artritli hastaların 113'ünün akut faz belirteçleri sonucuna ulaşılabildi ve bunların 110'unun (%97,3) en az bir akut faz yanıtında yükselme olduğu tespit edildi (Tablo 17).

Artriti olmayan 110 hastaya (%45) bakıldığında, bunların 66'sında (%60) poliartralji, 4'ünde (%3,6) monoartralji olduğu belirlendi. 40 hastada (%36,4) ise artralji yok idi. Eklem bulgusu olmayan 40 hastanın, toplam hasta sayısının %16,4'üne denk geldiği görüldü.

4.2.3. Sydenham Koresi

Hastaların 27'sinde (%11) kore tespit edilmiş olup bunların 13'ü (%48,1) kız idi (Tablo 10). 10 hastada (%37) geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. 1 hastada (%0,4) izole kore, 23 hastada (%9,6) kardit ve kore birlikteliği, 3 hastada (%1,2) ise kardit, artrit ve kore birlikteliği saptandı (Tablo 11).

Koresi olan hastaların en sık 11-15 yaş grubunda 15 hasta (%55,6) ile yer aldığı görüldü. 6-10 yaş grubunda 10 hasta (%37), 3-5 yaş ve 16-18 yaş gruplarında da 1'er hasta (%3,7) olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde 21 hastada (%77,7) üfürüm, 3 hastada (%11) taşikardi ve 3 hastada (%11) telekardiyografide kardiyomegali tespit edildi. Bu hastaların hepsinde karditin eşlik ettiği saptandı (Tablo 20). Koresi olan hastaların 5'inde (%18,5) sessiz kardit olduğu görüldü.

Tablo 20: Kore, eritema marginatum ve subkütan nodülü olan hastalarda tespit edilen bulgular

	Üfürüm		Taşikardi		Kardiyomegali	
	n	%	n	%	n	%
Kore (n=27)	21	77,7	3	11	3	11
Eritema Marginatum (n=5)	2	40	1	20	0	0
Subkütan Nodül (n=3)	2	66,7	1	33,3	1	33,3

Minör bulgular ile birlikteliğine bakıldığında koresi olan hastaların 1'inde (%3,7) ateş, 5'inde (%18,5) artralji, 2'sinde (%7,4) EKG'de PR aralığında uzama görüldü. 24 hastanın akut faz belirteçleri sonucuna ulaşılabildi ve bunların 8'inin (%33,3) en az bir akut faz yanıtında yükselme olduğu tespit edildi (Tablo 17).

4.2.4. Eritema Marginatum

Hastaların 5'inde (%2) eritema marginatum tespit edilmiş olup bunların 3'ü (%60) kız idi (Tablo 10). 4 hastada (%80) geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Tek başına majör bulgu olarak görülmezken, 2 hastada (%0,8) kardit ile, 3 hastada (%1,2) ise kardit ve artrit ile birlikteliği saptandı (Tablo 11).

Eritema marginatumu olan hastaların 4'ü (%80) 11-15 yaş, 1'i (%20) 6-10 yaş grubundaydı (Tablo 9). Klinik bulgularına bakıldığında 2 hastada (%40) üfürüm, 1 hastada (%20) taşikardi tespit edildi, hastaların hiçbirinde telekardiyografide kardiyomegali saptanmadı (Tablo 20).

Majör ve minör bulguların birlikteliği Tablo 17'de görülmektedir. Eritema marginatumu olan hastaların 3'ünde (%60) ateş, 2'sinde (%40) artralji, 1'inin EKG'sinde PR aralığında uzama görüldü. Tüm hastaların en az bir akut faz yanıtında yükselme olduğu tespit edildi.

4.2.5. Subkütan Nodül

Hastaların 3'ünde subkütan nodül tespit edilmiş olup bunların 1'i (%33,3) kız idi (Tablo 10). 2 hastada geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Tek başına majör bulgu olarak görülmezken, 1 hastada (%0,4) kardit, 2 hastada (%0,8) kardit ve artrit ile birlikteliği saptandı (Tablo 11).

Subkütan nodülü olan hastaların 2'si (%66,7) 6-10 yaş, 1'i (%33,3) 11-15 yaş grubundaydı (Tablo 9). Klinik bulgular değerlendirildiğinde 2 hastada (66,7) üfürüm, 1 hastada (%33,3) taşikardi ve 1 hastada (%33,3) telekardiyografide kardiyomegali tespit edildi (Tablo 20).

Minör bulgular ile birlikteliği değerlendirildiğinde, subkütan nodülü olan hastaların 2'sinde (%66,7) ateş, 1'inde (%33,3) artraji görüldü. Elektrokardiyografide

PR aralığında uzama saptanmadı. Tüm hastaların en az bir akut faz yanıtında yükselme olduğu tespit edildi (Tablo 17).

4.2.6. Laboratuvar Bulguları

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak ASO bakılan 239 hasta mevcut olup, 234'ünün (%95,9) sonucunun yüksek olduğu belirlendi. ASO değerlerinin en küçüğü 66 IU/ml, en büyüğü 4060 IU/ml, ortalaması ise 781,6 ± 597,2 IU/ml saptandı (Tablo 22). ASO sonucuna ulaşılamayan 5 hastanın 4'ünün boğaz kültürü sonucu pozitif, 1'inin ise kore tanısı mevcut idi. ASO değeri düşük saptanan 5 hastanın 2'sinin boğaz kültürü sonucu pozitif, 2'sinin Anti-DNaz B sonucu yüksek, 1'inin kore tanısı olduğu tespit edildi. Anti-DNaz B bakılan toplam 18 hastanın hepsinin sonucunun yüksek olduğu görüldü. Bu değerlerin en küçüğü 255 IU/ml, en büyüğü 2100 IU/ml, ortalaması 879,1 ± 458,4 IU/ml saptandı (Tablo 21).

Hastaların 90'ına (%36,9) boğaz kültürü yapıldığı ve bunların 14'ünün (%15,5) kültür sonucunda AGBHS üremesi olduğu tespit edildi. 33 hastada (%13,5) ise Grup A streptokok hızlı antijen tarama testi yapıldığı ve 2'sinin (%6,1) sonucunun pozitif olduğu belirlendi. Bu iki hastanın eş zamanlı yapılan boğaz kültürü yok idi. 31 hastada iki testin beraber bakıldığı ve 29'unda (%93,5) ikisinin de negatif sonuçlandığı görüldü. Geriye kalan 2 hastanın (%6,5) hızlı antijen testi negatif iken boğaz kültürlerinde üreme olduğu tespit edildi.

Tablo 21: Laboratuvar bulguları

		n	Ortalama ± SD	Aralık
ASO (IU/ml)		239	781,6 - 597,2	66 - 4060
Anti-DNaz B (IU/ml)		18	879,1 - 458,4	255 - 2100
Sedimentasyon (mm/saat)		169	62,7 - 34,5	2 - 145
CRP (mg/L)		146	58,6 - 30	0,1 - 346
Hemogram	WBC (/mm³)	171	10272 - 3318	4000 - 22100
	Hg (g/dl)		11,6 - 1,22	9,1 - 14,6
	Trombosit (/mm³)		349 - 106	141 - 618
	MCV (fl)		80,2 - 5,1	68 - 99

Hastaların 169'unda (%69,2) ESH sonucuna ulaşılabildi, bunların 141'inde (%83,4) değerin yüksek olduğu belirlendi. En küçük değeri 2 mm/saat, en büyük değeri 145 mm/saat, ortalaması 62,7 ± 34,5 mm/saat saptandı (Tablo 21).

Hastaların 146'sında (%59,8) CRP sonucuna ulaşılmış olup, bunların 124'ünde (%84,9) değerin yüksek olduğu belirlendi. En küçük değeri 0,1 mg/L, en büyük değeri 346 mg/L, ortalaması 58,6 ± 30 mg/L saptandı (Tablo 21).

ESH ve CRP değerinin herhangi birine bakılan 188 hasta (%77) mevcut olup, 164 hastada (%87,2) en az bir akut faz yanıtında yükselme saptandı. İki testin beraber bakıldığı 127 hastanın 101'inde sonucun ikisinde de yüksek, 13'ünde ikisinde de düşük olduğu ve sonuçların %89,8 oranında korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Hastaların 171'inde Hemogram sonucuna ulaşılmış olup, bunların 60'ında (%35) lökositoz saptandı. Hastaların WBC, Hg, trombosit ve MCV değerlerinin en düşük, en yüksek, ortalama ve standart sapma sonuçları Tablo 21'de gösterilmiştir.

4.2.7. D Vitamini Düzeyleri

Hastaların 34'ünde (%44,1 kız) serum 25(OH)D vitamini düzeyleri bakıldı. Eş zamanlı olarak genel çocuk polikliniğine başvuran aynı yaş ve cinsiyetteki, kronik hastalığı olmayan çocuklardan kontrol grubu oluşturuldu. ARA'lı hastaların D vitamini düzeyi ortalaması 11,3 ± 6,4 ng/ml iken, kontrol grubunun 17,7 ± 9,3 olarak saptandı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002). Hasta grubunda en düşük D vitamini değeri 3,0 ng/ml, en yüksek 28,8 ng/ml iken, kontrol grubunda bu değerler sırası ile 5,1 ng/ml ve 46,9 ng/ml idi (Tablo 22).

Tablo 22: D vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması (n=34)

	Hasta		Kontrol		p
	Ortalama ± SD	Aralık	Ortalama ± SD	Aralık	
25(OH)D vitamini düzeyi	11,3 ± 6,4	3,0 - 28,8	17,7 ± 9,3	5,1 - 46,9	0,002

D vitamini ARA tanılı hastaların 7'sinde (%20,6) ağır eksik, 17'sinde (%50) eksik, 7'sinde (%20,6) yetersiz ve 3'ünde (%8,8) normal sınırlarda saptandı. Kontrol grubunda ise ağır eksiklik olan hasta yok idi, hastaların 16'sında (%47,1) eksik, 11'inde (%32,3) yetersiz ve 7'sinde (%20,6) normal sınırlarda tespit edildi (Tablo 23).

Tablo 23: D vitamini düzeylerinin dağılımı

25(OH)D Vitamini	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
Ağır eksik (<5 ng/ml)	7	20,6	0	0
Eksik (5-15 ng/ml)	17	50	16	47,1
Yetersiz (15-20 ng/ml)	7	20,6	11	32,3
Normal (20-80 ng/ml)	3	8,8	7	20,6
Toplam	34	100	34	100

D vitamini bakılan 34 hastanın 30'unda (%88,2) kardit mevcut idi. 18 hastada (%53) kardit ve artrit birlikteliği, 2 hastada (%5,9) kardit ve kore birlikteliği saptandı. 4 hastada (%11,8) ise artrit tek başına majör bulgu idi.

Kardit derecesine göre D vitamini düzeyleri Tablo 24'te gösterilmiştir. Ağır eksiklik olan grupta hastaların yaklaşık yarısının hafif, yarısının orta derece karditi olduğu, ağır karditli hasta olmadığı saptandı. Ağır eksiklik olan gruptaki 7 hastanın 6'sında aynı zamanda, kardite artritin de eşlik ettiği belirlendi. 34 hastanın 2'sinde ağır kardit mevcut idi ve bunların D vitamini düzeyi eksik seviyesinde idi. İzole artriti olan 4 hastadan 1'inin D vitamini eksik, 2'sinin yetersiz, 1'inin de normal olduğu tespit edildi.

Hastaların serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri normal sınırlarda idi (Tablo 25).

Tablo 24: Kardit derecesine göre D vitamini düzeyleri

25(OH)D Vitamini	Kardit Derecesi					
	Hafif		Orta		Ağır	
	n	%	n	%	n	%
Ağır eksik (<5 ng/ml)	3	42,9	4	57,1	0	0
Eksik (5-15 ng/ml)	13	81,3	1	6,3	2	12,4
Yetersiz (15-20 ng/ml)	3	60	2	40	0	0
Normal (20-80 ng/ml)	2	100	0	0	0	0
Toplam (n=30)	21	70	7	23,3	2	6,7

Tablo 25: Kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri (n=34)

	Ortalama ± SD	Aralık
Kalsiyum (mg/dl)	9,4 - 0,37	8,8 - 10,3
Fosfor (mg/dl)	4,3 - 0,73	3 - 5,8
Alkalen fosfataz (U/L)	154,3 - 54,3	50 - 300

4.2.8. Tedavi

Hafif karditi olan 79 hastaya (%49,7) salisilat, 45 hastaya (%28,3) steroid tedavisi verildiği, hastaların 69'unun (%43,4) servise yatırılarak takip ve tedavisinin yapıldığı belirlendi (Tablo 26). Steroid alan hastalardan 44'ünün steroid azaltılırken tedaviye salisilat eklendiği, kalan 1 hastanın ise tedavi sırasında suçiçeği geçirmesi nedeniyle salisilat kullanılmadığı tespit edildi. Böylece hafif karditli hastaların toplam 123'ünün (%77,4) salisilat kullandığı saptandı. Ayrıca artriti olan hafif karditli hastalardan 2'sinin (%1,3) antienflamatuvar tedavi olarak naproksen, diğer 2'sinin (%1,3) ise ibuprofen kullandığı; artrit ve hafif karditle birlikte koresi olan 1 hastanın (%0,6) da ibuprofen kullandığı belirlendi. Geçirilmiş karditi olan 30 hastanın antienflamatuvar tedavi almadan sekonder profilaksi ile takip edildiği görüldü. Sonuçta hafif karditi olan toplam 159 hastanın 129'unun (%81,1) antienflamatuvar tedavi aldığı tespit edildi.

Tablo 26: Kardit derecesine göre hastaların aldıkları tedaviler

Kardit Derecesi	Salisilat*		Steroid		Servis yatışı	
	n	%	n	%	n	%
Hafif (n=159)	79	49,7	45	28,3	69	43,4
Orta (n=30)	0	0	30	100	30	100
Ağır (n=16)	0	0	16	100	16	100
Toplam (n=205)	79	38,5	91	44,3	115	56,1

*Tedavide sadece salisilat kullanan hastalar

Orta karditli 30, ağır karditli 16 hastanın hepsinin servise yatırılarak hastalara steroid tedavisi verildiği ve azaltma aşamasında salisilat kullanıldığı tespit edildi (Tablo 26). Karditi olan toplam 205 hastaya bakıldığında 91 hastanın (%44,3) steroid, 169 hastanın (%82,4) aspirin kullandığı görüldü.

Ağır karditi olan 16 hastanın kalp yetersizliğine yönelik tedavisine bakıldığında 13 hastanın (%81) enalapril, 3 hastanın (%19) kaptopril, 9 hastanın (%56) dijital, 13 hastanın (%81) furosemid ve 1 hastanın (%6,2) aldakton tedavisi aldığı saptandı. 2 hastaya (%12,5) cerrahi tedavi uygulandığı, aort kapak değişimi yapıldığı ve ameliyat sonrası varfarin tedavisi kullandıkları tespit edildi. Kapak değişimi yapılan 2 hastanın, karditi olan tüm hastaların %0,97'si olduğu belirlendi.

Artritin tek başına majör bulgu olarak kullanıldığı 38 hastada antienflamatuvar tedavi olarak hastaların 37'sinin (%97,3) salisilat, 1'inin (%2,7) ibuprofen kullandığı, 10'unun (%26,3) servise yatırıldığı ve steroid alan hasta olmadığı tespit edildi (Tablo 27).

Artritin karditle beraber majör bulgu olarak kullanıldığı 96 hasta mevcut idi. Bunların 8'ine diğer majör bulgulardan biri de eşlik ediyordu. 43 hastanın (%44,8) salisilat, 48 hastanın (%50) steroid tedavisi aldığı ve hastaların 65'inin (%67,7) servise yatırılarak takip ve tedavisinin yapıldığı saptandı (Tablo 27). Steroid alan hastaların hepsinin tedavi azaltma aşamasında salisilat kullandığı belirlendi. Bu grupta toplam 91 hastanın (%94,8) salisilat kullandığı, ayrıca 2 hastanın (%2,1) naproksen, 3 hastanın (%3,1) ibuprofen tedavisi aldığı tespit edildi.

Tablo 27: Artritli hastaların aldığı tedaviler

	Salisilat*		Steroid		Servis yatışı	
	n	%	n	%	n	%
Artrit (n=38)	37	97,3	0	0	10	26,3
Artrit + Kardit ± Diğer majör bulgular (n= 96)	43	44,8	48	50	65	67,7
Toplam (n=134)	80	59,7	48	35,8	75	56

*Tedavide sadece salisilat kullanan hastalar

Artriti olan tüm hastalara bakıldığında 75'inin (%56) servise yatırıldığı, 48'inin (%35,8) steroid kullandığı, 80'inin (%59,7) sadece salisilat olmak üzere 128'inin (%95,5) salisilat kullandığı, 4 hastanın (%3) ibuprofen ve 2 (%1,5) hastanın da naproksen tedavisi aldığı görüldü.

Kore tanısı olan 27 hastanın 23'ünün (%85,2) haloperidol, 4'ünün (%14,8) ise karbamazepin tedavisi aldığı belirlendi. 12 hastanın (%44,4) servise yatırılarak takip ve tedavisinin yapıldığı tespit edildi. Korenin kardit ile beraber görüldüğü 23 hastanın 7'sinin (%25,9) steroid, 2 hastanın (%7,4) salisilat tedavisi aldığı saptandı. Korenin kardit ve artrit ile birlikte görüldüğü 3 hastanın 2'sinin (%7,4) salisilat, 1'inin (%3,7) ibuprofen kullandığı belirlendi. Steroid alanlar da eklendiğinde toplamda 11 hastanın (%40,7) salisilat kullandığı tespit edildi.

Hastaların hepsi birlikte değerlendirildiğinde 206'sının (%84,4) salisilat, 91'inin (%37,3) steroid, 4'ünün (%1,6) ibuprofen, 2'sinin (%0,8) naproksen tedavisi aldığı, 125 hastanın (%51,2) servise yatırılarak takip ve tedavisinin yapıldığı belirlendi. Antienflamatuvar tedavi verilen hastaların hepsinde H2 reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü kullanılarak mide koruyucu tedavi aldıkları görüldü.

Salisilat tedavisi alan 206 hastanın 17'sinde (%8,3) rutin kontrollerinde bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma tespit edildi. Hastaların 15'inde doz azaltımı, 2'sinde ise ilacın kesildiği ve hepsinin kontrol değerlerinin normale döndüğü belirlendi.

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında 1 hastada (%0,4) perimembranöz küçük VSD, 1 hastada (%0,4) astım, 1 hastada (%0,4) kistik fibrozis, 1 hastada (%0,4) hiperkolesterolemi, 1 hastada (%0,4) konjenital bilateral işitme kaybı mevcut idi. Ayrıca 1 hastanın (%0,4) supraventriküler taşikardi nedeniyle propranolol, 1 hastanın (%0,4) hashimoto tiroiditi nedeniyle levotiroksin, 1 hastanın (%0,4) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu nedeniyle metilfenidat, 1 hastanın (%0,4) hipoplastik sol böbrek ve hipertansiyon nedeniyle enalapril kullandığı, 1 hastanın (%0,4) ise ARA sonrasında enfektif endokardit nedeniyle tedavi edildiği saptandı.

4.2.9. Takip ve Profilaksi

Hastaların hepsinin birincil koruyucu tedavi aldığı görüldü. 221 hastanın (%90,6) takiplere düzenli geldiği, 23 hastanın (%9,4) ise takiplere düzensiz geldiği veya hiç gelmediği tespit edildi. 212 hastanın (%86,9) Benzatin Penisilin G profilaksisini düzenli, 20 hastanın (%8,2) düzensiz kullandığı, 12 hastanın (%4,9) ise takipsiz olması sebebiyle profilaksi kullanımının bilinmediği belirlendi.

Hastaların 16'sında (%6,6) rekürrens tespit edildi. Bu hastalardan 15'inin (%93,7) sekonder profilaksiyi düzensiz kullandığı belirlendi. Düzenli takibe gelip, sekonder profilaksiyi düzenli kullanan 212 hastanın sadece 1'inde (%0,47) rekürrens geliştiği görüldü.

Hastalardan 5'inin (%2) takibinde penisilin allerjisi geliştiği belirlendi. Sekonder profilaksi için 2 hastanın eritromisin, 3 hastanın azitromisin kullandığı tespit edildi.

Karditi olan hastaların EKO bulgularındaki değişimlere bakıldığında (Tablo 28) hafif karditli hastaların takiplerinde 27'sinin (%17) kardit bulgularında tamamen düzelme, 43'ünün (%27) bulgularında gerileme, 1'inin (%0,6) bulgularında kötüleşme olduğu, 73'ünün (%45,9) bulgularının aynı kaldığı görüldü. Orta karditli hastaların 5'inde (%16,7) bulgularda düzelme, 14'ünde (%46,7) gerileme olduğu, 9'unda değişiklik olmadığı saptandı. Ağır karditli hastaların hiçbirinde bulgularda düzelme olmadığı, 6 hastada (%37,5) gerileme olduğu görülürken, 8 hastada (%50) değişim olmadığı, 2 hastada (%12,5) ise bulgularda kötüleşme olduğu tespit edildi ve bu 2 hastaya kapak değişimi yapıldı.

Tablo 28: Kardit derecesine göre kardit bulgularındaki değişimler

Kardit Derecesi	Kardit Bulguları								Takipsiz	
	Düzelme		Gerileme		Aynı		Kötüleşme			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hafif (n=159)	27	17	43	27	73	45,9	1	0,6	15	9,5
Orta (n=30)	5	16,7	14	46,7	9	30	0	0	2	6,6
Ağır (n=16)	0	0	6	37,5	8	50	2	12,5	0	0
Toplam (n=205)	32	15,6	63	30,8	90	43,9	3	1,5	17	8,2

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş otoimmün ve multisistemik bir hastalıktır. Çocukluk çağında görülen edinsel kalp hastalıklarının az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık nedenidir [1]. Sanayileşmiş ülkelerde son 20 yılda yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, ekokardiyografi gibi gelişmiş tanı yöntemlerine kolay ulaşılması, penisilin tedavisi ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması ve hastaların düzenli takip edilmesiyle ARA insidansı azalmış olsa da, ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir [2, 13].

Hastalık en sık 5-15 yaş arasında görülmekle birlikte, 2 yaş ile 65 yaş arasında atak bildirilmektedir [2]. Çalışmamızda hastalarımızın en küçüğü 3 yaşında, en büyüğü 17,5 yaşında idi. Hastalık streptokokkal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağında 8-9 yaşlarında tepe noktasına ulaşır [2, 20]. Buna benzer şekilde hastalarımızın en sık 6-10 yaş aralığında (%52,5) olduğu saptanmıştır. 6-15 yaş aralığına bakıldığında ise olgularımızın %90,6'sının bu grupta olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca literatür ile uyumlu olarak karditin en sık 10 yaş ve altında, korenin ise 11 yaş ve üzerinde görüldüğü belirlendi [14].

Birçok toplumda hastalık kızlarda daha sık görülmektedir. Bu durum az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kız çocuklarının sağlık hizmetlerine erişimindeki zorluklara bağlanmaktadır [1]. Nitekim hastalarımızın yaklaşık yarısı (%52,5) erkek idi. Anadolu'da yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar olduğu görüldü [152, 153]. Ülkemizde hem kız hem erkek çocukları eşit şekilde sağlık hizmetlerine ulaşabildiklerinden dolayı hastalarımızın cinsiyet dağılımının benzer olduğu düşünüldü.

Akut romatizmal ateş beta hemolitik streptokoklara bağlı olarak geçirilen tonsillit ya da farenjiti takiben 1-5 hafta arasında değişen bir latent dönem sonrası ortaya çıktığından dolayı, bu enfeksiyonun daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında hastalık daha çok görülür [2]. Hastalarımızın da benzer şekilde en sık kış (%42,2), ikinci sıklıkta ilkbaharda (%25,4) başvurup tanı aldığı gözlendi. Hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü %22-81 olarak geniş bir aralığa sahiptir [154]. Gungor ve ark.'larının [155] yaptığı çalışmada bu oran %82,8 bulunmuştur.

Hastalarımızda ise üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü %85,7 saptandı. Kliniğimizde kullanılan hikaye şablonunda bu soru yer aldığından rutin olarak hastalarımıza sorulduğu için sonucun yüksek çıktığı düşünüldü. Ayrıca koreli hastaların sadece %37'sinde bu öykü pozitif tespit edilmiş olup, latent dönemin uzun olması sebebiyle hastaların geçirilmiş enfeksiyonu hatırlamayabileceği şeklinde değerlendirildi.

Ailesinde akut romatizmal ateş olan kişilerde hastalığa yatkınlık olabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir [38, 39]. Bu durumun olası genetik yatkınlığın yanı sıra, aile bireylerinin aynı sosyoekonomik şartlarda yaşaması, sağlık hizmetlerine ulaşım şansının benzer olması gibi durumlardan da kaynaklanabileceği düşünüldü. Akut romatizmal ateş açısından aile hikayesi Ozer ve ark.'larının [16] çalışmasında %10,8, Pirinccioglu ve ark.'larının [154] çalışmasında %1,57 olarak bulunurken, bizim çalışmamızda bu oran %16,8 saptandı. Kliniğimizde kullanılan hikaye şablonunda bu soru da yer aldığından, rutin olarak hastalarımıza sorulması sebebiyle diğer çalışmalara göre sonucun daha yüksek çıktığı düşünüldü. Hastalarımızın ebeveynleri arasında akraba evliliği sıklığı %22,1 olarak tespit edildi. Genel toplumumuzun akraba evliliği sıklığı ile benzerdi [156]. Akraba evliliğinin ARA sıklığını artıran bir sebep olmadığı düşünüldü.

Toplumumuzda hastalığın görülme sıklığının yıllar içinde azaldığı bilinmektedir [152]. Fakat kliniğimize başvuran hasta sayısında 2011 yılından itibaren belirgin artış gözlendi. 2006-2010 yılları arasındaki toplam tanı alan hasta sayısı 47 iken, 2011-2015 yıllarında bu sayının 105'e çıktığı saptandı. Bu durumun 2011 yılında hastanemizin bulunduğu semtin değişmesi ile birlikte, kliniğimize başvuran popülasyonun sosyoekonomik koşullarının değişmesine bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca hastanenin eski konumunda diğer çocuk kardiyoloji kliniklerine olan mesafe daha az iken, yeni konumunda bu mesafe artmış olup, bunun da başvuru sayısını etkileyebileceğini düşünüldü.

Akut romatizmal ateşli hastalar tanı öncesinde hastaneye çeşitli sebeplerle başvurabilmektedirler. Seckeler ve ark'larının [157] çalışmasında en sık başvuru nedeni ateş (%80,8) iken, ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık eklem şikayetleri ile

başvuru yapıldığı saptandı [153, 155]. Benzer şekilde bizim hastalarımızın da en sık eklem yakınmaları (%83,6) ile kliniğimize başvurduğu görüldü.

Majör bulguların sıklığı birçok çalışmada değişik oranlarda bulunmuştur. Avustralya'da yapılan Carapetis ve ark.'larının [92] çalışmasında kardit %55, artrit %55, kore %28, eritema marginatum %0,5 ve subkütan nodül %0,5 olarak; Hindistan'da yapılan bir çalışmada [158] ise kardit %67, artrit %72, kore %8, subkütan nodül %6,2 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Orun ve ark.'larının [153] yaptığı çalışmada kardit %64,7, artrit %59,1, kore %14,1, eritema marginatum %0,8, subkütan nodül %0,6 olarak, Ozer ve ark.'larının [16] yaptığı çalışmada kardit %65, artrit %61, kore %14 olarak, Gungor ve ark.'larının [155] yaptığı çalışmada ise kardit %82,2, artrit %55,4, kore %4,4, eritema marginatum %2, subkütan nodül %0,5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kardit (%84) en sık görülen majör bulgu olarak saptandı ve diğer çalışmalara göre sıklığı yüksek bulundu. Artrit ise %54,9 olarak diğer çalışmalardan daha düşük saptandı. Kliniğimizde tüm hastalara EKO yapıldığı için sessiz karditlerin gözden kaçmamasına bağlı kardit oranımızın yüksek olduğu düşünüldü. Ayrıca veriler pediatrik kardiyoloji kliniği arşivinin kayıtlarından elde edildiği için, sadece artriti olan hastaların bir kısmının genel pediatri ya da romatoloji kliniklerinden izleniyor olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda tek başına kardit %34, artrit %15,6, kardit ve artrit birlikteliği ise %39,2 oranında tespit edildi. Ülkemizdeki diğer çalışmalara baktığımızda Ozer ve ark.'larının [16] kardit ve artrit birlikteliği %28, Pirinccioglu ve ark.'larının [154] çalışmasında %59,2, Gungor ve ark.'larının [155] çalışmasında %42,6 olarak belirtilmiştir. Diğer majör bulgulardan kore %11, eritema marginatum %2, subkütan nodül %1,2 sıklıkları literatür ile uyumlu bulundu.

Karditi olan hastalarda en sık mitral kapak, ikinci olarak aort kapağı tutulur. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken, ilerleyen yıllarda özellikle 30 yaşın üzerinde fibrozis nedeniyle stenozlar ortaya çıkmaktadır [75]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda karditli hastalarımızın hepsinde kapak yetersizliği olup en sık mitral kapak (%95,1), ikinci olarak aort kapağı (%41) ve en az ise triküspit kapak (%4,4) tutulumu olduğu görüldü. Kapak darlığı olan hasta yoktu. Literatürede mitral yetersizlik %25-96, aort yetersizliği %9-35, iki kapağın birlikte tutulumu ise %25-36 arasında değişmektedir [153]. Hastalarımızda mitral yetersizlik %79,9, aort yetersizliği %34,4, mitral ve aort yetersizliği birlikteliği %27,5, mitral ve triküspit

yetersizliği %0,8, üç kapağın birlikte tutulumu ise %2,9 oranında saptandı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Bitar ve ark.'larının [159] çalışmasında hastalarda mitral yetersizlik %67, aort yetersizliği %35, mitral ve aort yetersizliği birlikteliği %30, triküspit yetersizliği %3, pulmoner yetersizlik %1 bildirilmiştir. Çalışmamızda pulmoner kapak tutulumu olan hasta yok idi. Triküspit kapağın romatizmal karditten nadir olarak etkilendiği bilinmektedir, fakat işlevsel triküspit yetersizliği mitral kapak hastalığına eşlik edebilir [154]. Karaaslan ve ark.'larının [160] çalışmasında mitral ve/veya aort yetersizliğinin eşlik ettiği triküspit yetersizliği %14,3 kadar yüksek görülürken, bizim çalışmamızda bu oran literatürle daha uyumlu olarak %3,7 olarak bulundu [153, 159]. Ayrıca daha önceki çalışmalarda nadir de olsa ARA'da perikardiyal efüzyon bildirilse de, çalışmamızda efüzyonu olan hasta mevcut değildi [16, 153].

Artrit veya kore tablosu ile başvuran, klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum "sessiz kardit" olarak adlandırılmaktadır ve sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında değişmektedir [2, 86]. Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde, ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler [86, 87]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Olgunturk ve ark.'larının [152] sessiz kardit sıklığı %22,4 iken, Pekpak ver ark.'larının [130] çalışmasında %28,2, Ozdemir ve ark.'larının [161] çalışmasında ise %31,3 kadar yüksek görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sessiz kardit sıklığı %19,5 saptanmış olup, Carapetis ve ark.'larının [86] daha geniş hasta popülasyonunu içeren çalışmasına benzer sonuçlanmıştır. Ekokardiyografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının da ayırt edilmesini sağlamaktadır. Vijayalakshmi ve ark.'larının [162] çalışmasında EKO'da görülen kapak lezyonlarının skorlaması yapılmıştır. Mitral veya aort kapak yaprakçıklarının 4 mm'den kalın olması, submitral yapılarda ekojenite artışı, boncuk görünümlü romatizmal nodüllerin olması, mitral, aort veya triküspit kapak prolapsusu, mitral, aort veya triküspit kapak yetersizliği, kapakçıkların hareketliliğinde azalma olması, kordal yarık olması, perikardiyal efüzyon olması şeklindeki 8 madde belirlenmiş. Pozitif olan her madde 2'şer puan olmak üzere, 6 ve üzerinde puan alınması kardit olarak kabul edilmiştir. Mitral yetersizlikte konjenital mitral kapak

anomalileri, mitral kapak prolapsusu, miksomatöz mitral kapak, Kawasaki hastalığı, miyokardit ve dilate kardiyomiyopati ayrımı; aort yetersizliğinde biküspit aorta, aort kapak prolapsusu ve subaortik membran ayrımı ekokardiyografi ile yapılmalıdır [88]. Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırt edilmesidir. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlenmiştir [5]. Ancak romatizmal yetersizliğin ilerleyici bir süreç olması nedeniyle bu ayrımın geçerliliği sorgulanabilir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi almaları nedeniyle sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyrinin nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride RKH olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir [2]. Rayamajhi ve ark.'larının [163] çalışmasında sessiz karditin sadece ARA'nın ilk atağında görüldüğü, rekürrenslerde saptanmadığı bulunmuştur. Bunun nedeni olarak kapak lezyonlarının ilerlemesine bağlı üfürümün ortaya çıkması ve rekürrens sırasında bunun duyulması olarak belirtmişlerdir. ARA'nın tanı anında ve takibinde, kapak lezyonlarının anlaşılmasında ekokardiyografinin ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Bu yüzden sessiz kardit 2015 yılında güncellenen Jones kriterlerine göre hem düşük riskli hem de orta-yüksek riskli toplumlarda majör kriter olarak kabul edilmiştir [5].

Kardit derecelerine göre bakıldığında Olgunturk ve ark.'larının [152] çalışmasında 1982-1991 yılları ve 1992-2001 yılları arasında hafif karditin %61,2'den %69,5'e, orta karditin %6,9'dan %8,5'e arttığı, ağır karditin ise %31,9'dan %22'ye gerilediği bildirilmiştir. Ozer ve ark.'larının [16] 2005 yılındaki çalışmasında ağır kardit sıklığı %19 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hafif kardit %77,6, orta kardit %14,6, ağır kardit ise %7,8 oranında saptandı. 1980'lerde günümüze sağlık sektöründeki gelişmeler ve sağlık hizmetine ulaşılabilirliğin artması ile hastaların konjestif kalp yetersizliği gelişmeden daha erken dönemde tanı aldığını ve bu sebeple ağır kardit sıklığımızın daha az olduğu düşünüldü. Meira ve ark.'ları [128] hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay – 7 yıllık izlem süresi içinde % 61 oranında gerileme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hafif karditli hastaların %17'sinde bulgularda tamamen düzelme, %27'sinde gerileme; orta karditli hastaların ise %16,7'sinde bulgularda düzelme, %46,7'sinde gerileme saptandı. Hafif ve orta karditli hastaların geneline bakıldığında hastaların %47'sinde kardit bulgularında iyileşme

tespit edildi. Bu durum ARA'da sekonder profilaksinin önemine işaret etmektedir. Hafif karditli, hatta orta karditli hastaların yaklaşık yarısının 6 ay - 14,4 yıllık izlem süresi içinde bulgularında iyileşme olması, hastalığın erken dönemde başlanan sekonder profilaksi altında ne kadar iyi seyredebileceğini göstermektedir.

Tani ve ark.'ları [21] 5 yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nispeten az olduğunu bildirmişlerdir; ancak Canter ve ark.'larının [22] serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise 5 yaş ve altı karditi olan 12 hastanın sadece 1'inde ağır kardit tespit edilmiş olup, bu hastanın kontrollerinde cerrahi gereksinimi olmadığı görüldü. Ülkemizde 5 yaş altı çocukların sıklıkla şikayetlerinin başlangıcında aileleri tarafından hastaneye getirilmesi ve erken dönemde tanı alabilmeleri nedeniyle bu yaş grubunda ağır kardit sıklığının az olduğu düşünüldü.

Akut romatizmal ateş artrit tipik olarak diz, dirsek, el bileği, ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar [2]. Çalışmamızda bununla uyumlu olarak en sık diz (%40) olmak üzere büyük eklemlerin tutulumu saptandı. Ayrıca küçük eklemlerin %4,7 ve aksiyel eklemlerin %3 sıklığında tutulabileceği tespit edilmiş olup, bu istisnalar açısından da tanıda dikkat edilmesi gerektiği düşünüldü.

Hastalığın %3,5-17 arasında tek eklem tutulumu ile gidebileceği bildirilmektedir [89, 92]. Ülkemizde Gungor ve ark.'larının [155] çalışmasında bu düzeyde (%12,7) monoartrit görülürken, Olgunturk ve ark.'ların çalışmasında bu %33,2 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise monoartrit sıklığı %29,1 olarak saptandı. Hastalarımızın tek eklemde şikayetleri başladığında erken dönemde kliniğimize başvurmuş olması ve ülkemizde hekimin önerisi olmadan genellikle ağrı kesici olarak NSAII (steroid dışı antienflamatuvar ilaçlar) kullanabilmeleri nedeniyle monoartrit sıklığımızın yüksek olduğu düşünüldü. NSAII gibi ilaçlar hem klinik bulguları, hem laboratuvar bulgularını baskılayabildiğinden ARA şüphesi olan hastalarda ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak antienflamatuvar ilaçlar yerine parasetamol gibi ilaçların tercih edilmesi önemlidir [88]. Ülkemizde hekimden bağımsız ilaç kullanılmaması gerektiği hakkında halkın bilinçlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ARA'lı hastalarda kore görülme sıklığı %4,4-19,7 arasında bildirilmiştir [16, 152, 153, 155, 160, 164]. Korenin ergenlik döneminde daha sık görüldüğü bilinmektedir [13]. Çalışmamızda hastaların %11'inde kore saptandı. Bunların en sık (%55,6) 11-15 yaş arasında görülmesi literatürle uyumlu idi. Pereira ve ark.'larının [165] çalışmasında kız/erkek oranı 4,6; Karaaslan ve ark.'larının [160] çalışmasında 3,1; Ekici ve ark.'larının [166] çalışmasında 2,45; Miyake ve ark'larının [14] çalışmasında 1,56 olarak belirtilmiştir. Korenin kızlarda daha sık olduğu bilinse de bizim hastalarımızda kız/erkek oranı 0,9 olarak saptandı ve literatürle uyumlu değildi. Hastaların bir kısmının pediatrik nöroloji bölümü tarafından takip edilmiş ve bölümümüze başvurmamış olabileceğinden dolayı kız/erkek oranının düşük sonuçlanmış olabileceği düşünüldü. Ekici ve ark.'larının çalışmasında koreli hastaların %28,9'unda EKO normal, %42'sinde klinik kardit ve %28,9'unda sessiz kardit olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise koreli hastaların %3,7'sinde EKO normal, %77,8'inde klinik kardit ve %18,5'inde sessiz kardit olduğu saptandı. Koresi olan hastalarda kardit açısından dikkatli olunması gerektiği düşünüldü.

Minör bulgular Jones kriterlerini tamamlamada önemli bir yere sahiptir. Minör bulguların sıklığına bakıldığında artralji %54,6-81,1, ateş %40-62, PR aralığında uzama %15,9-23, ESH yüksekliği %81,8-95, CRP yüksekliği %72-81,8 olarak birçok çalışmada değişik oranlarda bulunmuştur [153]. Bizim çalışmamızda artralji sıklığı %32, ateş sıklığı %37,7, PR aralığında uzama %16,8, akut faz belirteçlerinde yükselme %87,2 olarak saptandı. ESH yükseliği %83,4, CRP yüksekliği %84,9 olup literatür ile benzerdi. Koreli hastalarda ise akut faz belirteçlerinde yükselmenin olmayabileceği bilinmektedir [2, 166]. Hastalarımızdan koresi olanlarda bu yükselme %33,3 oranında bulundu ve bunların hepsinde kardit mevcut olup, 2 hastada artrit de eşlik ediyordu.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı bütün hasta popülasyonlarında gerekmektedir. Antistreptokokkal antikorlar içerisinde en yaygın olarak kullanılanı ASO'dur. Yüksek veya artma eğiliminde olan değerler anlamlı kabul edilir [2, 88]. ARA'lı hastalarda %73,3-92,2 aralığında yüksek bulunduğu literatürde bildirilmiştir [152, 155]. Negatif bulunması durumunda klinik bulgular ARA düşündürüyorsa diğer antikorlar (anti-DNaz B, antihiyalüronidaz vs.) bakılabilir. Akut romatizmal ateşli hastalarda üç farklı antikordan birinin pozitif olma olasılığı %95 'tir [2]. Carapetis ve ark.'larının çalışmasında ASO değerinin normal olduğu durumlarda anti-DNaz B

seviyelerinin yüksek bulunduğu belirtilmiştir [92]. Bizim çalışmamızda ASO yüksekliği %95,9 oranında bulunmuştur. Ayrıca ASO değeri düşük olan 2 hastada bakılan anti-DNaz B seviyelerinin yüksek olduğu saptandı. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir. Sadece ASO titresinin pozitif bulunması klinik bulguların yokluğunda romatizmal ateş lehine değerlendirilmemelidir [2, 106]. ARA şüphesi olan bir hastada ASO sonucunun düşük gelmesi durumunda yükselme eğilimi açısından 10-14 gün sonra testin tekrarlanması veya anti-DNaz B düzeyinin ölçülmesi uygun görülmektedir.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtlarından boğaz kültüründe AGBHS üretilmesi %9-40,9 aralığında bildirilmiştir [152]. Çalışmamızda boğaz kültürü pozitifliği %15,5 saptandı. Hastaların başvuru öncesinde sıklıkla antibiyotik kullanmış olmaları nedeniyle kültür pozitifliğinin düşük olduğu düşünüldü. Grup A streptokok hızlı antijen tarama testi ve boğaz kültürü testlerinin kliniğimizde %93,5 korele sonuçlandığı tespit edildi. Özellikle çocuk acil kliniğine başvuran hastalarda hızlı anjiten testi ile de sonuç alınabileceği düşünüldü.

Salisilat yan etkilerine bakıldığında, Hamdan ve ark.'larının [167] çalışmasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme %14,7 olarak görülürken, bizim çalışmamızda bu sıklık %8,3 idi. Doz azaltımı ve ilacın kesilmesi ile bütün hastaların kontrol değerlerinin normale döndüğü saptandı. Hastalarımız mide koruyucu tedavi de aldıklarından hiçbirinde gastrointestinal şikayetler görülmedi. Ayrıca kulak çınlaması, döküntü gibi şikayetleri olan hastamız olmadı.

Sekonder profilaksi kullanımı rekürrensi önlemede çok önemlidir. Rekürrens sıklığına bakıldığında Ozer ve ark.'larının [16] çalışmasında %8,5, Gungor ve ark.'larının [155] çalışmasında %18,8, Pirinccioglu ve ark.'larının [154] çalışmasında %34,9, Seckeler ve ark.'larının [157] çalışmasında ise sosyoekonomik koşullara göre %40'a kadar çıktığı belirtilmiştir. Çalışmamızda Ozer ver ark.'larının [16] çalışmasına benzer olarak hastaların %6,6'sında rekürrens tespit edildi. Çalışmamızda bu hastaların %93,7'sinin sekonder profilaksiyi düzensiz kullandığı, diğer çalışmalarda [16, 154, 155, 157] da bunun benzer şekilde olduğu belirlendi. Üç haftada bir uygulanan Benzatin Penisilin G enjeksiyonlarının, her ne kadar 3. hafta sonunda serum

konsantrasyonunun MİK değerinin altına (<0,02 µg/mL) düştüğü Broderick ve ark.'larının [168] çalışmasında gösterilmiş olsa da, sekonder profilaksi akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastaların seyrini etkileyen ve bu etkisi kanıtlanmış olan en önemli ve tek girişimdir [95, 124]. Düzenli koruyucu kullanımı ile özellikle hafif ve orta karditli hastalarımızın yaklaşık yarısının takiplerinde kardit bulgularında iyileşme olması, bunun önemini birkez daha göstermektedir.

Akut romatizmal ateş mortalitesine bakıldığında, Bitar ve ark.'larının [159] Lübnan'da 1980-1995 yıllarını kapsayan çalışmasında %12 iken, Orun ve ark.'larının [153] çalışmasında ülkemizdeki mortalitenin son 30 yılda %1,27'den %0,5'e gerilediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran sıfır idi. Bunun ülkemizde hastaların takip ve tedavisinin daha iyi yapılıyor olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Akut romatizmal ateş tanısında Jones kriterleri kullanılmaktadır. 1992 yılındaki kriterlere katı şekilde uyulduğunda hastaların %78-87'si tanı alabilmekteydi [108, 165]. Seckeler ve ark.'larının [157] çalışmasında ARA hastalarının %75'inin bu kriterleri tam karşıladığı belirtilmiştir. Bu sebeplerden 2008 yılında Yeni Zellanda Kriterleri [108], 2006 ve 2012 yılında Avustralya Kriterleri [107] geliştirildi. Yeni Zellanda [108] tanı kriterleri ile poliartralji, NSAII kullanımının olduğu monoartralji ve sessiz kardit majör kriterler arasında yer alırken, minör belirteçler aynı idi. 2012 Avustralya [107] kriterlerine bakıldığında ise hastaların düşük riskli ve yüksek riskli popülasyon olarak ikiye ayrıldığı ve tanı kriterlerinin buna göre düzenlendiği görüldü. Bu çalışmalarla birlikte tanı duyarlılığı arttığından 2015 yılında AHA tarafından Jones Kriterlerinde güncellemeye gerek duyuldu [5]. Çalışmamızda hastalarımızın eski tanı kriterlerine göre %86,5'i kriterleri tam karşılıyordu. 2015 güncellenmesi ile birlikte geçirilmiş kardit ve poliartralji öyküsü olan 7 hasta, sessiz kardit, ateş ve akut faz belirteç yüksekliği olan 4 hasta, poliartralji, ateş ve akut faz belirteç yüksekliği olan, ayrıca sessiz karditi olan 5 hasta, monoartrit, ateş ve akut faz belirteçlerinde yükselme olan 6 hasta yeni tanı kriterlerini tam karşılamış oldu ve bu oran %95,5'e çıktı. 2015 güncellemesi ile birlikte sessiz karditin majör bulgular içinde yer alması, orta - yüksek riskli toplumlarda monoartrit ve poliartraljinin majör bulgular içinde ve monoartraljinin minör bulgular içinde yer alması ile hastaların daha kolay ve daha doğru bir şekilde tanı alması sağlandı.

Akut romatizmal ateşin patogenezinde bazı streptokok antijenlerinin dokulardaki antijenler ile benzerlik göstermesine bağlı olarak hümoral ve hücresel immün sistemin meydana getirdiği inflamatuar yanıt sonucu hastalığın geliştiği düşünülmektedir [56-59]. Yaklaşık 3 hafta kadar latens süresinin varlığı, doku zedelenmesinin immün aracılı olabileceğini destekleyen en önemli göstergedir [65]. Kalp kapakçık tutulumunun antikor veya hücre aracılı immünolojik hasara bağlı olduğu henüz net olmasa da, sonuçta T hücre aracılı ve makrofaj infiltasyonunun olduğu otoimmün bir hasar mevcuttur [1, 66]. D vitamini ise son yıllarda antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik, antienflamatuvar ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkileri ile incelenmektedir [7, 8]. D vitamini eksikliğinin, Tip 1 Diyabet, Multiple skleroz, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi birçok otoimmün hastalık ile ilişkisi gösterilmiş ve D vitamini düzeyi düşük olanlarda bu hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir [145-148]. D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerine etkileri dışında, hem doğal hem kazanılmış immün yanıtta önemli rol oynadığı saptanmıştır [9]. Bizim 34 hastamızda akut atak sırasında bakılan D vitamini düzeylerinin hastaların %91,2'sinde yetersiz ve eksik seviyesinde (<20 ng/ml) olduğu saptandı. Ayrıca D vitamini düzeyleri ortalaması hasta grubunda 11,3 ng/ml iken, kontrol grubunda 17,7 ng/ml tespit edildi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı idi (p=0,002). Ağır eksiklik olan grupta hastaların (n=7) hepsinde kardit olup, yaklaşık yarısının hafif, yarısının orta dereceli olduğu görüldü, ağır karditli hasta olmadığı belirlendi ve D vitamini düzeyinin düşüklüğü ile karditin şiddeti arasında bağlandı saptanmadı. Ayrıca ağır eksikliği olan bu 7 hastanın 6'sında kardite eşlik eden artrit de mevcut idi. İzole artriti olan 4 hastanın, izole karditi olan 10 hastanın D vitamini seviyelerinin benzer olması ve hasta sayısının azlığı sebebiyle artriti olan hastalarla karditi olanların D vitamini düzeyleri karşılaştırılamadı. Hasta sayısının daha yüksek olduğu çalışmalarda bu iki grubun karşılaştırılabileceği düşünüldü.

Kış ve ilkbahar ayları güneş ışınlarından uzak kalınması nedeni ile aynı zamanda sağlıklı bireylerde de serumdaki D vitamini düzeylerinin en düşük olduğu dönemdir. Bu durumun sonuçların değerlendirilmesinde "bias"a yol açması söz konusu olabilir. Ancak çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda D vitamini düzeyleri ARA'lı hastalarla eş zamanlı olarak ölçülmüş ve bu hata önlenmeye çalışılmıştır.

Diğer taraftan ARA'nın mevsimsel özelliği bu dönemde streptokok enfeksiyonlarının daha yaygın olarak görülmesinin yanısıra D vitamini eksikliğinin de kolaylaştırıcı rolüne bağlı olabilir.

Çalışmamızda kardit gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki D vitamini düzeyleri gruplardaki hasta sayılarının az olması nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Ancak karditli hastaların %90'ında D vitamini düzeylerinin 20 ng/ml'nin altında ve ağır karditlerin tümünün 15 ng/ml'nin altında olması dikkat çekicidir.

D vitamini replasmanı erken süt çocukluğu döneminde düzenli olarak yapılsa da aslında hızlı büyüme dönemi olan adölesan ve preadölesan yaş grubunda da eksiklik oldukça sık görülmektedir ve bu dönemde vitamin replasmanı çoğu kez gözardı edilmektedir. Ülkemiz güneş ışınlarının yeterli alınabildiği bir coğrafi bölgede yer alsa da yoğun kentleşme, açık havada az zaman geçirilmesi, ultraviyole önleyici kremlerin kullanımı ve kapalı giysiler güneş ışınlarından yararlanmayı etkilemekte ve D vitamini eksikliğine neden olabilmektedir. ARA ve benzeri otoimmün hastalıkların önlenmesinde bu yaş grubundaki eksikliklerin tanınması ve giderilmesi yararlı olacaktır.

D vitamini eksikliğinin otoimmün bir hastalık olan Akut Romatimal Ateş'in patogenezinde rol oynayıp oynamadığı, en azından klinik bulguları ağırlaştırıcı etkisinin olup olmadığına ilişkin yeni prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

1. Akut Romatizmal Ateş streptokok enfeksiyonlarının en sık görüldüğü ve sağlıklı bireylerdeki D vitamini düzeylerinin en düşük olduğu kış ve ilkbahar aylarında en sık görülmektedir.

2. Hastalar en sık eklem yakınmaları ile başvurmaktadır (%83,6); ancak en sık görülen majör bulgunun kardit olduğu (%84) saptanmıştır.

3. 2015 yılında AHA tarafından güncellenen Jones Kriterlerinin kullanılması ile tanı duyarlılığının arttığı, eski kriterlerin kullanılması ile hastaların ancak %86,5'inin tanı alabildiği görülmüştür.

4. Ekokardiyografinin rutin olarak kullanılması %19 oranında görülen sessiz karditli olguların saptanması açısından önemlidir; ancak aşırı tanının önlenmesi için fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırt edilmesi gerekmektedir.

5. İyi bir profilaksi ile hafif ve orta dereceli karditlerin önemli bir kısmında (%47) iyileşme sağlanabilmektedir ve rekürrens gözlenen hastaların %93,7'si düzenli profilaksi almayan hastalardır. Bu nedenle hastalarda sekonder profilaksinin sürdürülmesi konusunda çaba gösterilmelidir.

6. Hastalığın akut döneminde hastaların %91,2'sinde D vitamini eksikliğinin gözlenmesi ve D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunması, D vitamini eksikliğinin hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. Lancet 2005; 366: 155-66.

2. Akalin F. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. Turk Pediatri Ars 2007; 42: 85-93.

3. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005; 5: 685-94.

4. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of populationbased studies. Heart 2008; 94: 1534-40.

5. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015; 131: 1806-18.

6. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD006944.

7. Vojinovic J, Cimaz R. Vitamin D—update for the pediatric rheumatologists. Pediatr Rheumatol Online J. 2015; 13: 18.

8. Ozkan B, Doneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119.

9. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Trends Endocrinol Metabol 2010: 21: 375-84.

10. Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases; 8th Edition, 200: 2300.

11. Smith TC, Alcamo IE, Heymann DL. Streptococcus (Group A); 2005: 55-6.

12. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. JAMA. 1944; 126: 481-4.

13. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2015 Kabul Edilmiş Yazılar.

14. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, et al. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. Pediatrics 2007; 120: 503-8.

15. AIHW: Field B. Rheumatic heart disease: all but forgotten in Australia except among Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. Canberra: AIHW, 2004.

16. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara , Turkey. Turk J Pediatr 2005; 47: 120-4.

17. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme ve Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıklarının prevalansı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1978; 7: 50-5.

18. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. Çocuk Sağ Hast Derg 1987; 2: 76-8.

19. Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, Pamukcu O, Baykan A, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia 1998-2011. Cardiol Young 2015; 25: 745-51.

20. Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. J Clin Rheumatol 2005; 11: 146-9.

21. Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? Pediatrics 2003; 112: 1065-8.

22. Canter B, Olguntürk R, Tunao¤lu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. Pediatrics 2004; 114: 329-30.

23. 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.

24. 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.

25. Inan C, Erdogan H, Berkiten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen betahemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotiklere direnci. Klimik Derg, 2003: 16; 118-20.

26. Başari F. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotiklere dirençlerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, 2007; 4-16.

27. Ralph AP, Carapetis JR. Group a streptococcal diseases and their global burden. Curr Top Microbiol Immunol. 2013; 368: 1-27.

28. Lancefield, R. C. 1959. Persistence of type specific antibodies in man following infection with group A streptococci. J. Exp. Med. 110:271-92.

29. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States, Clin Infect Dis 2006; 42: 441–47.

30. Martin JM, Barbadora KA. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. J Pediatr 2006; 149: 58-63.

31. Mc Donald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 2004; 4: 240-5.

32. Kaplan EL, Bisno AL. Antecedent streptococcal infection in acute rheumatic fever. Clin Infect Dis 2006 ;43: 690-2.

33. Erdem G, Mizumoto C, Esaki D, et al. Group A streptococcal isolates temporally associated with acute rheumatic fever in Hawaii: differences from the continental United States. Clin Infect Dis 2007; 45: e20.

34. Lee GM, Wessels MR. Changing epidemiology of acute rheumatic fever in the United States. Clin Infect Dis 2006; 42: 448-50.

35. Dale JB, Penfound TA, Tamboura B, et al. Potential coverage of a multivalent M protein-based group A streptococcal vaccine. Vaccine 2013; 31: 1576-81.

36. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. Clin Infect Dis 2005; 41: 1114–22.

37. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis 2003; 3: 191–200.

38. Cheadle W. Various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. Lancet 1889; 1: 821–32.

39. Wilson MG, Schweitzer MD, Lubschez R. The familial epidemiology of rheumatic fever: genetic and epidemiologic studies. J Pediatr 1943; 22: 468–92.

40. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. Circulation 1999; 99: 2784–90.

41. Simonini G, Porfirio B, Cimaz R, Calabri GB, Giani T, Falcini F. Lack of association between the HLA-DRB1 locus and poststreptococcalreactive arthritis and acute rheumatic fever in Italian children. Semin Arthritis Rheum 2004; 34: 553–8.

42. Hernandez-Pacheco G, Aguilar-Garcia J, Flores-Dominguez C, et al. MHC class II alleles in Mexican patients with rheumatic heart disease. Int J Cardiol 2003; 92: 49–54.

43. Hallioglu O, Mesci L, Ozer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 117-20.

44. Okello E, Beaton A, Freers J, et al. Rheumatic heart disease in Uganda: the association between MHC class II HLA DR alleles and disease: a case control study. BMC Cardiovasc Disorders 2014; 14: 28.

45. Bajoria D, Menon T. The HLA Class II associations with rheumatic heart disease in South Indian patients: a preliminary study. J Clin Diagn Res. 2013; 7: 302-4.

46. Beltrame MH, de Messias-Reason IJ, et al. The lectin pathway of complement and rheumatic heart disease. Front Pediatr. 2015; 21; 2: 148.

47. Schafranski MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJ. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. Clin Exp Immunol 2004; 138: 521–5.

48. Kim L, Kim do K, Chang BC, et al. Overexpression of transforming growth factor-beta 1 in the valvular fibrosis of chronic rheumatic heart disease. J Korean Med Sci. 2008; 23: 41-8.

49. Chou HT, Chen CH, Tsai CH, Tsai FJ. Association between transforming growth factor-beta1 gene C-509T and T869C polymorphisms and rheumatic heart disease. Am Heart J 2004; 148: 181–6.

50. Berdeli A, Çelik HA, Ozyurek R, Dogrusoz B, Aydin HH. TRL-2 gene Arg 753Gln polimorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children. J Mol Med 2005; 83: 535-42.

51. Zhu L, Zou LJ, Hua R, Li B. Association of single-nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 5 gene with rheumatic heart disease in Chinese Han population. Int J Cardiol. 2010; 145: 129-30.

52. Berdeli A, Celik HA, Ozyurek R, Aydin HH. Involvement of immunoglobulin FcgammaRIIA and FcgammaRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. Clin Biochem 2004; 37: 925–9.

53. Karakurt C, Celiloğlu C, Ozgen U, Yeşilada E, Yoloğlu S, Zabriskie J, Koçak G. Presence of a D8/17 B lymphocyte marker and HLA-DR subgroups in patients with rheumatic heart disease. Anadolu Kardiyol Derg. 2011; 11: 314-8.

54. Harrington Z, Visnavastan K, Skinner NA, Curtis N, Currie BJ, Carapetis JR. B-cell antigen D8/17 is a marker of rheumatic fever susceptibility in Aboriginal Australians and can be tested in remote settings. Med J Aust 2006; 184: 507-10.

55. Kemeny E, Husby G, Williams RC Jr, Zabriskie JB. Tissue distribution of antigen(s) defined by monoclonal antibody D8/17 reacting with B lymphocytes of patients with rheumatic heart disease. Clin Immunol Immunopathol 1994; 72: 35–43.

56. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 470–511.

57. Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, et al. T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heartinfiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. Infect Immun 2001; 69: 5345–51.

58. Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. J Autoimmun 2005; 24: 101-9.

59. Cunningham MW. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post streptococcal heart disease. Front Biosci 2003; 8: 533–43.

60. Dale JB, Beachey EH. Epitopes of streptococcal M proteins shared with cardiac myosin. J Exp Med 1985; 162: 583-91.

61. Galvin JE, Hemric ME, Kosanke SD, Factor SM, Quinn A, Cunningham MW. Induction of myocarditis and valvulitis in lewis rats by different epitopes of cardiac myosin and its implications in rheumatic carditis. Am J Pathol 2002; 160: 297–306.

62. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. J Clin Invest 2000; 106: 217–24.

63. Balat A, Kilinc M, Cekmen MB, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. Clin Biochem 2005; 38: 526-30.

64. Guilherme L, Cyry P, Demarchi LM. Rheumatic heart disease: proinflamatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. Am J Pathol 2004; 165: 1583-91.

65. Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. Infect Immun 2001; 69: 4072-8.

66. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. J Infect Dis 2001; 183: 507–11.

67. Olgunturk R, Okur I, Cirak MY, Oguz AD, Akalin N, Turet S, Tunaoglu S. The role of viral agents in aetiopathogenesis of acute rheumatic fever. Clin Rheumatol. 2011; 30: 15-20.

68. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Pathology. 8th Edition, 2007. 403-5.

69. Thalhimer W, Rothschild MA. On the significance of the submiliary nodules of Aschoff in rheumatic fever. J Exp Med. 1914; 19: 417-28.

70. Wedum BG, McGuire JW. Origin of the Aschoff body. Ann Rheum Dis. 1963; 22: 127-41.

71. Spina GS, Sampaio RO, Branco CE, Miranda GB, Rosa VE, Tarasoutchi F. Incidental histological diagnosis of acute rheumatic myocarditis: Case report and review of the literature. Front Pediatr 2014; 2: 126.

72. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. Autoimmun Rev 2014; 13: 503-7.

73. Ferrieri P, Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. Circulation 2002; 106: 2521-3.

74. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. Circulation 1999; 100: 1576-81.

75. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidencebased interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). Eur Heart J 2015; 36: 1115-22.

76. Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yildirim A, Olgunturk R. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. Pediatr Cardiol 2011; 32: 55–8.

77. Akalin F, Ünver T, Baflaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. Marmara Medical Journal 2001; 14: 84-8.

78. Narula J, Chopra P, Talwar KK, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis. Circulation 1993; 88: 2198-205.

79. Polat TB, Yalçin Y, Akdeniz C, et al. QT dispersion in acute rheumatic fever. Cardiol Young 2006; 16: 141-6.

80. Ertug MH, Yılmaz GG, Genç SK, et al. Can troponin T levels be useful in the diagnosis of rheumatic carditis. Ann Pediatr Cardiol. 2011; 4: 156-8.

81. Abdul Ghani OA, Singh D. Acute rheumatic carditis: a rare cause for reversible complete heart block. Hawaii J Med Public Health. 2015; 74: 341-4.

82. Kula S, Olguntürk R, Ozdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. Cardiol Young 2005; 15: 514-6.

83. Oba Y, Watanabe H, Kario K, et al. A case of adult-onset acute rheumatic fever with long-lasting atrioventricular block requiring permanent pacemaker implantation. Int Heart J. 2015; 56: 664-7.

84. Rocha Araújo FD, Brandão KN, Araújo FA, Vasconcelos Severiano GM, Alves Meira ZM. Cardiac tamponade as a rare form of presentation of rheumatic carditis. Am Heart Hosp J. 2010; 8: 55-7.

85. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. Int J Cardiol 2005; 103: 217-8.

86. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. Int J Cardiol 2007; 119: 54-8.

87. Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. Cardiol Young 2003; 13: 495-9.

88. Eroglu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. Turk Pediatri Ars 2016; 51: 1-7.

89. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 743-6.

90. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. BMJ 2000; 320: 362-5.

91. Sanyal SK, Thapar MK, Ahmed SH, Hooja V. The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in India: a prospective study of the clinical profile. Circulation 1974; 49: 7–12.

92. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child 2001; 85: 223–27.

93. Robazzi TC, de Araújo SR, Costa Sde A, de Oliveira Júnior AB, Nunes LS, Guimarães I. Articular manifestations in patients with atypical rheumatic fever. Rev Bras Reumatol 2014; 54: 268-72.

94. Shankar B, Bhutia E, Kumar D. Atypical arthritis revisited: Acute rheumatic fever. Ann Pediatr Cardiol 2016; 9: 164-6.

95. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2009; 119: 1541-51.

96. Barash J. Rheumatic Fever and post-group a streptococcal arthritis in children. Curr Infect Dis Rep 2013; 15: 263-8.

97. Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. Pediatrics 2004; 114: 748-51.

98. Maia DP, Teixieira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham Chorea. Neurology 2005; 64: 1799-801.

99. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. Eur Heart J 2001; 22: 702–11.

100. Turley AJ, McCarron B, de Belder MA. Acute rheumatic fever mimicking acute coronary syndrome. Emerg Med J 2006; 23: e45.

101. Gunal N, Baysal K, Haciomeroglu P, Belet N, Kolbakir F. Rheumatic fever and coronary vasculitis in children. Acta Paediatr 2006; 95: 118-20.

102. Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. Indian Heart J 2004; 56: 668-9.

103. Kula S, Saygili A, Tunaoglu FS, Olguntürk R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 272-4.

104. Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch Schonlein Purpura with rheumatic carditis. Indian J Pediatr 2004; 71: 371-2.

105. Ei-Menyar A, Ai-Hroob A, Numan MT, Gendi SM, Fawzy IM. Unilateral pulmonary edema: unusual presentation of acute rheumatic fever. Pediatr Cardiol 2005; 26: 700-2.

106. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. Indian Pediatr 2003; 40: 1068-71.

107. RHDAustralia (ARF/RHD Writing Group), National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis, and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2nd ed). Casuarina, Australia: RHDAustralia; 2012.

108. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N; New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. N Z Med J. 2008; 121: 59–69.

109. American College of Medical Toxicology. Guidance Document: Management Priorities in Salicylate Toxicity. J. Med. Toxicol. 2015; 11: 149–52.

110. Samlan SR, Jordan MT, Chan SB, Wahl MS, Rubin RL. Tinnitus as a measure of salicylate toxicity in the overdose setting. West J Emerg Med. 2008; 9: 146-9.

111. Haskes PJ, Tauber T, Somekh E, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever. J Pediatr 2003; 143: 399-401.

112. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 5: CD003176.

113. Visnavathan K, Manjarez RC, Zabriskie JB. Rheumatic fever. Curr Treat Options Cardiovasc Med 1999; 1: 253-8.

114. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. Brain Dev. 2002; 24: 73-6.

115. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. J Child Neurol 2005; 20: 424-9.

116. Paz JA, Silva CAA, Marquez-Diaz MJ. Randomized doubleblind study with prednisone in Sydenham's Chorea. Pediatr Neurol 2006; 34: 264-9.

117. Yildirim, H. Kalp kapağı replasmanı sonrasında antikoagülan tedavide cyp2c9 gen polimorfizminin rolü. Yüksek Lisans Tezi, 2006, 8-14.

118. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2014; 13: Doc07.

119. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. BMJ Open. 2013; 9; 3.

120. Rimoin AW, Hamza HS, Vince A, et al. Evaluation of the WHO clinical decsion rule for streptococcal pharingitis. Arch Dis child 2005; 90: 1066-70.

121. Park H, Cleary PP. Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils. Infection and Immunity 2005; 73: 7878-86.

122. Steer AC, Batzloff MR, Mulholland K, Carapetis JR. Group A streptococcal vaccines: facts versus fantasy. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22: 544-52.

123. Steer AC, Carapetis JR, Dale JB, et al. Status of research and development of vaccines for Streptococcus pyogenes. Vaccine. 2016. S0264-410X(16)30070-6.

124. Steer AC, Colquhoun S, Kado J, Carapetis JR. Secondary prophylaxis is important for the prevention of recurrent rheumatic fever in the Pacific. Pediatr Cardiol. 2011; 32: 864-5.

125. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease. Epidemiology, management and prevention in Africa. Circulation 2005; 112: 3584-91.

126. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. Heart 2005; 91: 1131-3.

127. Harrington Z, Thomas DP, Currie BJ, Bulkanhawuy J. Challenging perceptions of non-compliance with rheumatic fever prophylaxis in a remote Aboriginal community. MJA 2006; 184: 514-7.

128. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. Arq Bras Cardiol 2006; 86: 32-8.

129. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart 2005; 91: 1019-22.

130. Pekpak E, Atalay S, Karadeniz C, Demir F, Tutar E, Uçar T. Rheumatic silent carditis: echocardiographic diagnosis and prognosis of long-term follow up. Pediatr Int. 2013; 55: 685-9.

131. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoglu A. Vitamin D, Calcium & Mineral Metabolism, Extraskeletal Effects of Vitamin D and The Use of Nutritional Vitamin D in Chronic Kidney Disease. Ankara Medikal Journal 2014, 14; 162-171.

132. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. Lancet. 2014; 383: 1665-76.

133. Bikle DD. Vitamin D and bone. Curr Osteoporos Rep. 2012; 10: 151-9.

134. Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008; 122: 398-417.

135. Ozkan B. Rikets. J Curr Pediatr 2007; 5; 34-41.

136. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. Acta Paediatr. 2011; 100: 1195-9.

137. American Academy of Pediatrics. Statement of endorsement. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Pediatrics. 2012; 130: e1424.

138. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. Autoimmun Rev. 2012; 12: 127-36.

139. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, Modlin RL, Adams JS. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 103: 316-21.

140. Chanakul A, Zhang MY, Louw A, Armbrecht HJ, Miller WL, Portale AA, Perwad F. FGF-23 regulates CYP27B1 transcription in the kidney and in extra-renal tissues. PLoS One. 2013; 8: e72816.

141. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 26-34.

142. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science. 1983; 221: 1181-3.

143. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). J Clin Invest. 1984; 74: 1451-5.

144. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. J Clin Invest. 1983; 72: 1856-60.

145. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001; 358: 1500-3.

146. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006; 296: 2832-8

147. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, Burgos PI. Immune Response Modulation by Vitamin D: Role in Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2015; 6: 513.

148. Wobke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. Front Physiol. 2014; 5: 244.

149. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. Nutrients. 2015; 7: 3011-21.

150. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2012; 33: 456-92.

151. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2014; 41: 1884-92.

152. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. Int J Cardiol 2006; 112: 91–98.

153. Orun UA, Ceylan O, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia region of Turkey: a 30-year experience in a single center. Eur J Pediatr 2012; 171: 361–8.

154. Pirinccioglu AG, Alyan O, Kangın M, Taskesen M, Fidan M, et al. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumun araştırılması. Arch Turk Soc Cardiol 2012; 40; 427-35.

155. Gungor S, Doksoz O, Fettah A, Nacaroğlu HT, Orun UA, Karademir S. Akut romatizmal ateş tanısı ile izlenen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkez deneyimi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2014; 4: 87-96.

156. Türkiye İstatistik Kurumu Aile Yapısı Araştırması, 2006 ; 8.

157. Seckeler MD, Barton LL, Brownstein R. The persistent challenge of rheumatic fever in the Northern Mariana Islands. Int J Infect Dis. 2010; 14: 226-9.

158. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. J Heart Valve Dis. 2003; 12: 573-6.

159. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. Pediatr Cardiol. 2000; 21: 119-22.

160. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. Pediatrics International 2000; 42; 71-5.

161. Ozdemir O, Isik S, Abaci A, et al. Akut romatizmal ateşte sessiz düşman: Subklinik kardit. Arch Turk Soc Cardiol 2011; 39; 41-6.

162. Vijayalakshmi IB, Vishnuprabhu RO, Chitra N, Rajasri R, Anuradha TV. The efficacy of echocardiographic criterions for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. Cardiol Young. 2008; 18: 586-92.

163. Rayamajhi A, Sharma D, Shakya U. First-episode versus recurrent acute rheumatic fever: is it different? Pediatr Int. 2009; 51: 269-75.

164. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. Acta Paediatr. 1994; 83: 862-5.

165. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. Indian J Pediatr. 2007; 74: 117-21.

166. Ekici F, Cetin II, Cevik BS, Senkon OG, Alpan N, Değerliyurt A, Güven A, Ateş C, Cakar N. What is the outcome of rheumatic carditis in children with Sydenham's chorea? Turk J Pediatr. 2012; 54: 159-67.

167. Hamdan JA, Manasra K, Ahmed M. Salicylate-induced hepatitis in rheumatic fever. Am J Dis Child. 1985; 139: 453-5.

168. Broderick MP, Hansen CJ, Faix DJ. Factors associated with loss of penicillin G concentrations in serum after intramuscular benzathine penicillin G injection: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31: 722-5.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Akut Romatizmal Ateş'te Klinik Bulgular ve D Vitamini Düzeyleri

EK-1

Adı Soyadı:	Doğum tarihi:	Yaş:
Protokol No:	Tanı tarihi:	Cinsiyet:

Major Kriterler	**Minör Kriterler**	Kapak Sayısı:	Hastane Yatışı:
Kardit:	Ateş:	AY:	Steroid:
Artrit: : Poliartralji:	Monoartralji:	MY:	Aspirin:
Kore:	Akut faz reaktan:	KY:	Atak Sayısı:
Eritema Marginatum:	PR uzaması:	Perikardit:	Profilaksi Uyumu:
Subkütan Nodül:		Kardiyomegali:	Takip Uyum:
		Kardit Bulgularında Değişiklik:	Diğer:

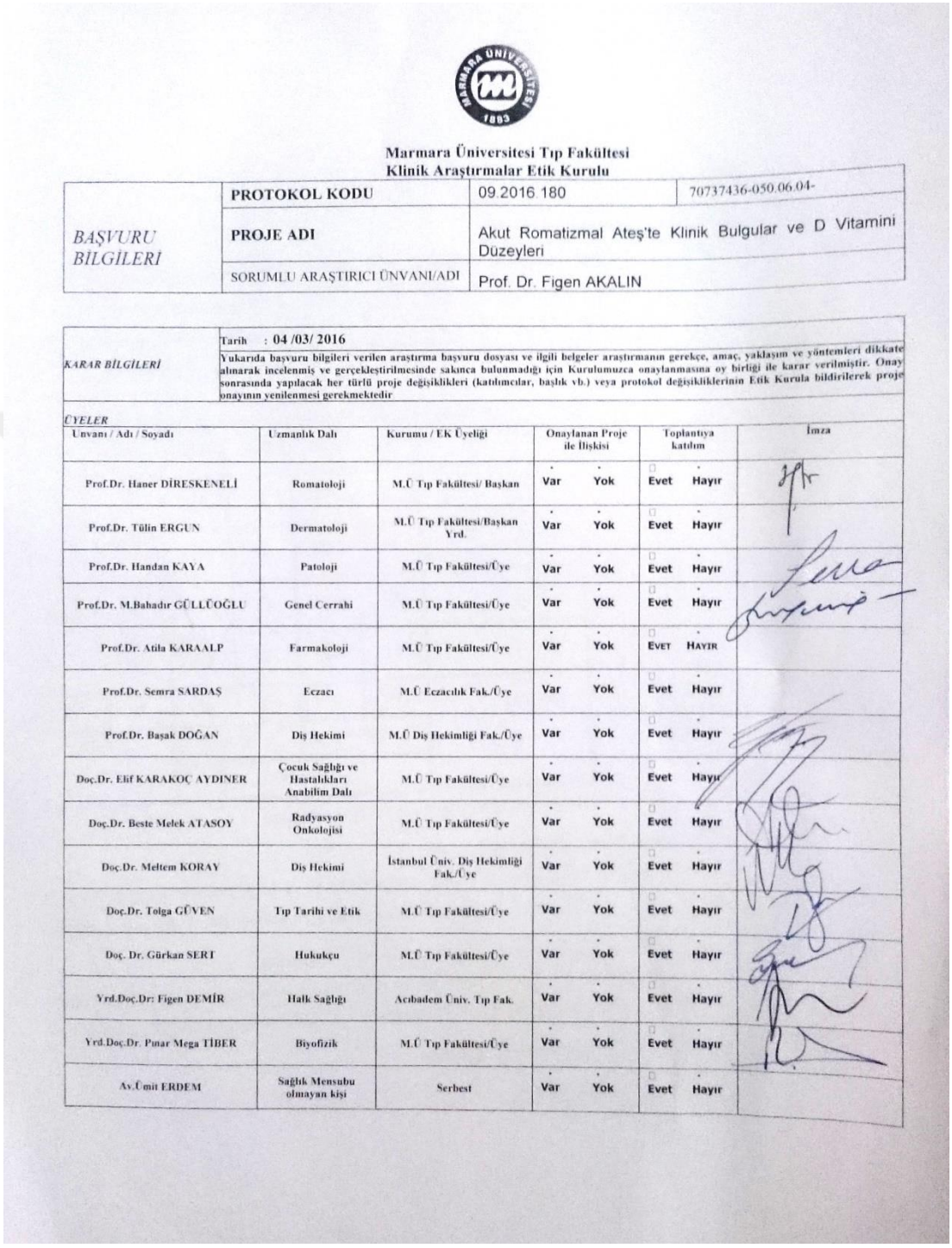
Hikaye		
Boğaz enfeksiyonu:	Eklem sayısı:	Göğüs ağrısı:
Başvuru süresi:	Hangi eklemler:	Çarpıntı:

Fizik Muayene		
Ağırlık:	Nabız:	Solunum S.:
Boy:	Kan Basıncı:	KVS:
BGA:	Baş Boyun:	Batın:

Özgeçmiş, Soygeçmiş, Sosyoekonomik Durum			
Geçirilmiş Hastalık:	Ailede hastalık:	Akraba Evliliği:	Evdeki kişi sayısı:
İlaç Kullanımı:	Kardeş Sayısı:	Ailede RHK:	Gelir düzeyi:

Laboratuvar		
Hb:	CRP:	D vitamini:
WBC:	Boğaz Kültürü:	Kalsiyum:
Trombosit:	Hızlı Strep A:	Fosfor:
MCV:	ASO:	ALP:
Sedimentasyon:	Anti DNAz:	

EK-2 Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	09.2016.180	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Akut Romatizmal Ateş'te Klinik Bulgular ve D Vitamini Düzeyleri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Figen AKALIN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : **04 /03/ 2016** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	