

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MALATYA VE ÇEVRESİNDE ÇOCUKLUK ÇAĞINDA
AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Habip ALMIŞ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cemşit KARAKURT

MALATYA-2012

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2-28
2.A. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ	2
2.A.1.Tarihçe.....	3-4
2.A.2. Epidemiyoloji.....	5-6
2.A.3. Etiyoloji ve Patogenez	7-15
2.A.4. Klinik Bulgular.....	15-21
2.A.5.Tanı.....	21-22
2.A.6. Ayırıcı tanı	22-24
2.A.7. Prognoz.....	24
2.A.8.Tedavi.....	24-28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29-31
4. BULGULAR	32-39
5. TARTIŞMA	40-47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. ÖZET	49
8. SUMMARY	50
9. KAYNAKLAR	51-64

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Streptokokların ürettiği enzim, toksin ve hemolizinler

Tablo 2. ARA tanısında kullanılan modifiye Jones Kriterleri (1992)

Tablo 3. 2002-2003 DSÖ ARA ve RKH tanı kriterleri

Tablo 4. ARA'da ayırıcı tanı

Tablo 5. ARA tedavisi birincil önlem tedavi şeması

Tablo 6. ARA tedavisi ikincil önlem (profilaksi) tedavi şeması

Tablo 7. ARA olguların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

Tablo 8. Majör ve minör bulguların olgulara göre dağılımı

Tablo 9. ARA olgularının kardit şiddetine göre dağılımı

Tablo 10. ARA karditli olguların kapak tutulumu açısından sıklıkları

Tablo 11. ARA olgularının Jones Kriterlerine göre dağılımı

Tablo 12. Ülkemizde ARA sıklığına ait çalışmalar

RESİM VE ŐEKİLLER DİZİNİ

Resim 1.Grup A Streptokok H¼cre Duvarı Yapısı

Şekil 1.ARA Olgularının geldiği illere g¼re dağılımı

Şekil 2. ARA olgularının yıllara g¼re dağılımı

Şekil 3. ARA'nın yıllara g¼re sıklığı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi)

ARA (Akut Romatizmal Ateş)

ASA (Asetil Salisilik Asit)

ASO (Anti Streptolizin O)

CRP (C-Reaktif Protein)

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)

EEG (Elektroensefalogram)

EKG (Elektrokardiyogram)

EKO (Ekokardiyografi)

ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı)

GABHS (Grup-A Beta Hemolitik Streptokok)

GAS (Grup A streptokoklar)

HLA (Human Leucocyte Antigen)

JRA (Juvenil Romatoid Artrit)

MVP (Mitral Valv Prolapsusu)

OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk)

PANDAS (Pediatric autoimmüne neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections)

PSRA (Poststreptokoksik Reaktif Artrit)

RKH (Romatizmal Kalp Hastalığı)

SLE (Sistemik Lupus Eritematozus)

SOF (Serum Opasite Faktörü)

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük emeği olan başta tez hocam Sayın Doç. Dr. Cemşit KARAKURT'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU'na ve onun şahsında tüm değerli hocalarıma şükranlarımı sunar, ayrıca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgi, özveri ve sabırla beni destekleyen eşime, çocuklarıma ve beni bu günlere getiren sevgili annem ve rahmetli babama sonsuz şükranlarımı sunarım.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), grup A beta-hemolitik streptokokların (GABHS) neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan birçok sistemi tutan otoimmün ve enflamatuvar bir bağ dokusu hastalığıdır (1).

Çocukluk döneminde kazanılmış kalp hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturmakta ve erişkin dönemde görülen kalp kapak hastalıkları arasında da önemli bir yer tutmaktadır. Hastalığın en sık görülme yaşı 5-15 yaşları arasındadır. Bu dönem GABHS enfeksiyonlarının en çok gözlemlendiği dönem olup, bu enfeksiyonlardan korunma ile ARA'nın tekrarlamaları önemli ölçüde önlenmektedir. ARA tanısı için son olarak 1992 yılında güncellenen Jones kriterleri temel alınarak 2002-2003 yılında Dünya Sağlık Örgütünce (DSÖ) yeniden gözden geçirilen tanı kriterleri kullanılmaktadır (2-9).

Gelişmiş ülkelerde 1980'li yılların başından sonra giderek azalan 1984 yılından sonra ise tekrar artmaya başlayan ARA sıklığının günümüzde gelişmiş ülkelerde 1/100 000'den daha düşük olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise bu sıklığın 1-150/100 000 arasında değiştiği bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde, antibiyotik kullanımı sonucunda sıklığı belirgin azalmış olsa da gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde halen sıklığı yüksektir (8-11).

Ülkemizde daha önce akut romatizmal ateş sıklığının belirlenmesi amacıyla yapılmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Akut romatizmal ateş sıklığı bölgeden bölgeye farklılıklar gösterdiğinden bu çalışmalar, ülkemiz ve bölgemiz için gerçek akut romatizmal ateş sıklığını yansıtmamaktadır. Bu çalışmamızdaki amaç Malatya ve çevresinde akut romatizmal ateş sıklığının belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.A.AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Akut romatizmal ateş (ARA), grup A beta-hemolitik streptokoklar (GABHS) tarafından oluşturulan farenjit, tonsillofarenjit veya kızıl sonrası 1-5 haftalık bir latent dönemin ardından streptokok antijenlerine karşı oluşan antikorların antijenik benzerlik nedeniyle farklı dokulara bağlanarak hasar vermesi ile karakterize morbiditesi yüksek, multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (12).

Genellikle subakut veya kronik seyir gösteren bu hastalık; daha çok eklemleri ve kalbi, daha az merkezi sinir sistemini, deriyi, deri altı dokusunu ve seröz yüzeyleri tutmaktadır. Merkezi sinir sistemi, deri ve eklem tutulumunda kendini sınırlayan bir seyir gözlenirken kalp tutulumu kalıcı hasara neden olabilmektedir. Çocukluk çağı kazanılmış kalp hastalıklarının en sık ve en önemli nedenini oluşturan ARA'da kalp tutulumu yaklaşık olarak olguların yarısında izlenen bir durumdur (12-17).

Hastalığın sıklığı, gelişmiş ülkelerde giderek azalırken gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek olarak devam etmektedir. Bu nedenle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ARA, önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (18).

2.A.1.Tarihçe

Tarihsel açıdan bakıldığında; ARA, tüm klinik bulgularıyla tamamen bir hastalık olarak tanımlanmadan önce, klinik bulguları tek tek tanımlanmıştır. Bu klinik bulgulardan artrit, Hipokrat döneminden beri bahsedilen bir bulgu olmasına rağmen ilk kez 17. yüzyılda Fransız bir doktor olan Guillaume de Baillou tarafından akut ARA artritinin diğer romatizmal hastalıklardan ayrı bir tablo olduğu vurgulanmıştır. Thomas Sydenham, 1676 yılında akut gezici poliartritin gut artritinde farklı bir tablo olduğunu belirtmiştir. Bu tanımlamadan iki yıl sonra yine Thomas Sydenham daha sonra kendi adıyla anılacak olan akut romatizmal ateşin bir diğer majör bulgusu olan koreyi tanımlamıştır. Bu tanımlamaları takiben ARA'da meydana gelen kardiyak patolojiler ile ilgili önemli bilgi birikimi ise 18. yüzyılda gerçekleşmiştir. Bunlardan ilki, Giovanni Maria Lancisi'nin 1709 yılında ve Raymond Vieussens'in ise 1715 yılında yaptıkları postmortem çalışmalarla kalp kapakçıklarında kalsifikasyonla gelişen mitral stenozun tanımlanmasıdır. İkinci önemli bulgu ise Giovanni Battista Morgagni tarafından 1761 yılında tüm kalp kapak hastalıklarına değinilmesi ve endokardiyal vejetasyonların saptanması olmuştur. Kardiyak hastalık ile romatizma birlikteliğinden yine ilk bahseden Morgagni'dir. Ancak Morgagni, bu birlikteliğin rastlantısal olduğunu düşünmüştür. Aynı yıllarda Richard Pulteney'in gözlemleri sırasında ARA artriti ile kardiyak tutulum birlikteliğinin birbiriyle ilişkili patolojiler olduğu dikkatini çekmiştir. Matthew Baillie ile David Pitcairn, kardiyak hastalık ile romatizma arasında neden sonuç ilişkisi bulunduğunu tanımlamışlardır. Ancak ilk defa Dundas, 1808 yılında romatizmal ateşin patolojisini tam olarak açıklayan ve romatizmal kardit tiplerini vurgulayan kişi olmuştur. William Charles Wells ise 1812 yılında ARA karditini ayrıntılarıyla bildirmiş, 1813 yılında ise subkutan nodülleri tanımlamış ve daha önceden Pitcairn tarafından 1788 yılında yetersiz olarak kaydedilmiş kardiyak lezyon ile romatizma arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Stetoskobun Rene Laennec tarafından 1816 yılında tıpta kullanıma girmesiyle birlikte kardiyak hastalıklar ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Ancak 1832 yılına kadar anlaşılmayan romatizmal kardiyak hastalığın klinik ve postmortem bulgularının birbiriyle ilişkili olduğu gerçeği Jean-Baptiste Bouillard, tarafından ayrıntılarıyla gösterilmiştir. Jean-Baptiste Bouillard, endokardit terimini ilk kez kullanan kişi olup, ARA'nın klinik bulgular ve kardiyak tutulum ile birlikte tam olarak anlaşılmasını sağlamıştır. Aynı yıllarda James Hope daha önceden Wells ve Dundas tarafından değinilen akut perikardit ile ARA birlikteliğini ayrıntılarıyla vurgulamıştır. ARA, bir sendrom olarak ancak 1886 yılında Cheadle tarafından günümüzde bile halen tanıda kullanılan majör kriterleri olan kardit, artrit, kore, subkutan

nodül ve eritema marginatum olarak isimlendirilen bulgularıyla vurgulanmış ve tam olarak tanımlanmıştır (19). Bunu takiben ARA'da izlenen ARA karditinin patognomonik mikroskobik nodülleri olan Aschoff cisimcikleri ilk defa 1904 yılında Ludwig Aschoff tarafından tanımlanmıştır (20-24). Yine ilk olarak Mantle tarafından romatizmal ateş ile bakteriyel enfeksiyon arasında ilişki olabileceği ileri sürülmesine karşın GABHS'ların ARA'ya yol açtığı 1930 yılından sonra kanıtlanmıştır (25-27). Streptokoklar ile ARA arasındaki ilişkinin kanıtlanmasını takiben Todd, 1932 yılında streptokoklarla temas sonrasında vücutta oluşan antikor düzeylerini ölçmede bir yöntem geliştirmiştir (28). Bundan yaklaşık bir yıl sonra ARA'da başrolü oynayan streptokokların alt tipleri Lancefield tarafından tanımlanmıştır (29). Bu gelişmeleri takiben 1950 yılında devamlı sulfonilamid tedavisinin tekrarlayan atakları önlediği gösterilebilmiştir (30, 31). Streptokokal farenjitin penisilin ile uygun şekilde tedavi edilmesinin ARA gelişimini önlediği ancak 1951 yılında gösterilebilmiştir (32). Penisilin tedavide kullanılmasından sonra ARA'dan etkili olarak korunma dönemi başlamıştır (33).

ARA tanısında kullanılan klinik ve laboratuvar kriterler T. Duckett Jones tarafından ancak 1944 yılının başlarında ortaya konmuş ve yanlış ARA tanımlarının azalması sağlanmıştır (34). Bugün halen kullanılmakta olan bu kriterler; Amerikan Kalp Derneği tarafından güncellenmekte ve yeniden düzenlenmektedir (9, 35, 36, 37, 38, 39).

Jones kriterlerinin ortaya konulduğu yıllarda Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde ARA sıklığı giderek artmış 2. dünya savaşından sonra ise oldukça yüksek düzeylere çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 1950 yıllarında antibiyotikler zor elde edildiğinden dolayı yaklaşık 15.000 insanın ARA sebebiyle öldüğü belirtilmiştir (40, 41, 42). Bu yılları takiben 1950-1951 yılları arasında ABD ve İngiltere'de asetilsalisilik asit (ASA), ACTH ve kortizonun ARA tedavisinde kullanılmaya başlanması ile bu hastalıktan ölüm oranları da azalmaya başlamıştır. Son altmış yılda gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik standartların yükselmesi, hastalığın erken tanınması, uygun ve yeterli antibiyotik uygulamaları, tekrarlamaların önlenmesi nedeniyle hastalığın sıklığı ve şiddetinde belirgin bir azalma olmakla birlikte halen az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (43, 44).

2.A.2.Epidemiyoloji

ARA, evrensel dağılım göstermekle beraber etiyolojik ajan, çevresel faktörler, sosyoekonomik durum ve konak faktörleri hastalığın sıklık ile yaygınlığını önemli derecede etkilemektedir. Streptokokal tonsillofarenjit, epidemiyolojik olarak ARA ile yakından ilişkili bir hastalık olup, bu enfeksiyonun sık görüldüğü 5-15 yaşları romatizmal ateşinde en sık görüldüğü yaş grubunu oluşturmaktadır. ARA için pik yaş 8-9 yaşlarıdır. Bununla beraber ARA, dört yaş altında nadir iken iki yaş altında oldukça nadir bir hastalıktır (45-50). ARA sıklığı özellikle askeri kışlalarda veya kapalı ortamlarda kalan erişkinlerde streptokok epidemileri nedeniyle artış göstermektedir (51, 52). ARA her iki cinsten eşit sıklıkta olmak üzere tüm topluluklarda görülebilir. Ancak Sydenham koresi, kızlarda daha sık görülen bir durum olup, puberte sonrasında erkeklerde hemen hemen hiç görülmeyen bir bulgudur (53). ARA genellikle ılıman iklime sahip bölgelerde sık görülen bir hastalık olmasına karşın günümüzde gelişmekte olan ülkelerden sıcak tropikal iklime sahip bölgelerde sıklığında artış görüldüğü belirtilmektedir. Hastalığın sık görüldüğü mevsimler özellikle kış ve ilkbaharın erken dönemleridir (46, 47, 54, 55). ARA sanıldığı gibi aksine kırsal bölgelerden çok şehir merkezlerinde daha sık izlenmekte olup, bu durumun kalabalık ortamlarla ilişkili olma olasılığı yüksektir (56). Bununla birlikte bazı etnik gruplarda ARA'ya duyarlılığın daha yüksek olduğu ve ARA'nın daha fazla izlendiği bilinmektedir. Bu topluluklara örnek olarak Yeni Zelanda'da yaşayan Maori topluluğu, Güney Afrika'da siyah ırk ve Avustralya'da yaşayan aborjinler verilebilir (17, 57).

Dünyada tonsillofarenjit en sık rastlanan enfeksiyon hastalığı olup, etken beta hemolitik streptokoklardır. Streptokokal enfeksiyonların bu kadar sık görülmesine karşın yalnızca birkaç kişide ARA gelişiyor olması şaşırtıcıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ARA sıklığı azalmıştır buna rağmen grup A streptokok enfeksiyonlarına bağlı oluşan üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığında azalma olmamıştır. ARA'nın tekrarlayan atakları gelişmekte olan ülkelerde hala çok sık görülen bir durum olup, bu durum uygunsuz profilaksi ve streptokok enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan faktörlerin varlığı nedeniyle oluşmaktadır. ARA'da tekrarlama riski akut atağı takip eden ilk beş yıl oldukça yüksek olup, bu risk özellikle ilk iki yılda daha fazladır (58). Bugün dünya üzerinde her yıl yaklaşık 470 000 kadar yeni ARA olgusu ortaya çıkarken 233 000 kişi ARA veya RKH nedeniyle kaybedilmektedir (45).

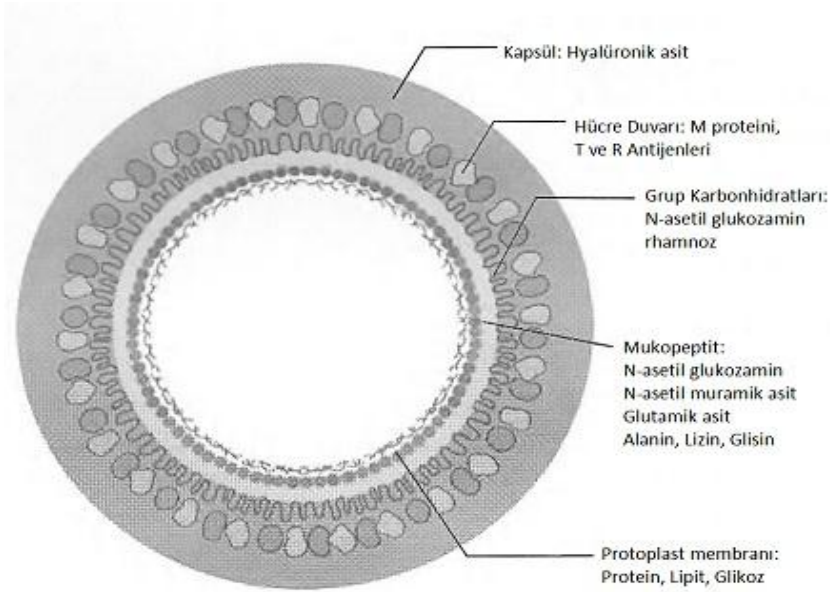
ARA'nın en sık görüldüğü bölgeler Sahra çölünün güneyinde yer alan Afrika ülkeleri, Brezilya, Orta ve Güney Asya'dır. Ülkemiz ise hastalığın orta sıklıkta görüldüğü Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır (17, 57).

Hastalığın sıklığına bakıldığında; gelişmekte olan ülkelerde 1-254/100.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (58-61). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ARA sıklığının ortalama olarak 50-100/100.000 arasında olduğu gösterilmiştir (62-66). Ülkemizde ARA sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalar daha çok yerel ve bölgesel çalışmalardır. Beyazova ve ark. (62) tarafından Ankara çevresinde 1970-1973 yılları arasında yapılan bir çalışmada ARA sıklığı 56,5/100 000 olarak bulunmuştur. Aynı bölgede Saraçlar ve ark. (63) tarafından 1972-1976 yılları arasında ilkokul çocuklarında yapılan bir diğer çalışmada, ARA sıklığı 20/100 000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalardan yaklaşık 10-15 yıl sonra tekrar Beyazova ve ark. (62) tarafından yapılan bir başka çalışmada ARA sıklığı 36,7/100 000 olarak belirlenmiştir. ARA sıklığı 1980 yılından sonra tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış eğilimine girmiştir. Karademir ve ark. (64) tarafından yine Ankara bölgesinde 1980-1989 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada ARA sıklığı 107,7/100 000 olarak bulunmuştur. Olguntürk ve ark. (65) tarafından Ankara'da 1999 yılında 4086 okul çocuğunda yapılan bir başka çalışmada RKH'nın kümülatif prevalansının 1000'de 3,7 olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada Tokel ve ark. (66) 1980-1984 yılları arasında ARA sıklığı 28,3/100 000 olarak saptamış olup, 1985-1989 yıllarında yaptıkları bir diğer çalışmada ise ARA sıklığı 46/100 000 olarak tespit edilmiştir.

Örün ve ark. (67) tarafından 1980-2009 yılları arasında yine Ankara bölgesinde yapılan çalışmada ARA sıklığı 60/100 000 olarak bildirilmiştir.

2.A.3.Etiyoloji ve Patogenez

Resim 1. Grup A Streptokok Hücre Duvarı Yapısı



ARA, GABHS'lar tarafından oluşturulan bir hastalık olup, streptokokal tonsillofarenjiti takiben geliştiği 20. yüzyılın ilk yarısında tanımlanmıştır. ARA'nın patogenezi hastalığın hayvan modelinin oluşturulamamış olmasından dolayı henüz bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak patogenetik mekanizmaların anlaşılmasına yönelik büyük ilerlemeler son zamanlarda immünolojik, moleküler biyolojik ve genetik çalışmalar ile mümkün olmuştur. En çok üzerinde durulan teoriler sitotoksisite ve immünolojik teorilerdir (2).

Sitotoksisite teorisinde GAS'lar tarafından oluşturulan bir toksinin ARA ve RKH patogenezinde rol oynadığı savunulmaktadır. GAS'lar tarafından çok sayıda toksin üretilmekte olup, bu enzimlerden "streptolizin O" gibi bazı enzimlerin memeli kalp hücreleri üzerine direkt sitotoksik etki gösterdiği doku kültürü çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu teorinin kısıtlayıcı ve yetersiz kalan tarafı GAS farenjiti ile ARA gelişmesi arasında geçen latent dönemi açıklayamamasıdır (2).

ARA'ya duyarlılık, streptokoklar ile konak faktörleri arasındaki etkileşime bağlı olarak ve aynı zamanda çevresel faktörlerin etkileri nedeniyle oluşmaktadır. Streptokokal boğaz enfeksiyonuna karşı oluşan hem humoral hem de hücresel gecikmiş immün yanıt bu patogenetik mekanizma sürecinin bir kısmını oluşturmaktadır. Özellikle konak faktörleri ARA'nın patogenezi ve ilerlemesinde dokulara karşı oluşan otoimmünitede anahtar rol oynamaktadır. Streptokokal enfeksiyon sonrasında gelişen klinik bulgular, geniş bir yelpazede

ortaya çıkar ve klinik hafif yüzeysel bir cilt enfeksiyonundan nekrotizan fasiit ile ağır septisemi arasında değişebilmektedir. Streptokok enfeksiyonu sonrasında gelişen komplikasyonlar, süpüratif olmayıp gecikmiş immün aracılı konak cevabı ile oluşan ARA, akut glomerülonefrit ve reaktif artritir.

2.A.3.1.Streptokok ve Antijenleri

Streptokokus piyogenes veya grup A streptokok bakterileri en dıştan hyalüronik asitten oluşmuş bir kapsül ile çevrili gram pozitif bir bakteridir. Bakterinin hücre duvarı; N-asetil –D-glukozamin karbonhidratlarının ramnoz polimerleri ile birleşmesi sonucu oluşan birimlerin tekrarlamalarından oluşmuştur. Mikroorganizmanın sınıflandırılmasında mural polisakkaritler temel alınarak yapılan serogrup sınıflandırmasına göre A, B, F ve G gruplarına ayrılmaktadır. Ayrıca kanlı agar besiyerinde hemoliz yapma özelliklerine göre de alfa, beta ve gamma hemolitik streptokok olarak isimlendirilirler (68). Alfa hemoliz, streptokokların besiyerinde tam olmayan hemolizine verilen isimdir. Alfa hemolitik streptokoklar, sınırları belirgin olmayan yeşilimsi bir renkte halo ile çevrili koloniler şeklinde görülmektedir. Beta hemolitik streptokoklar ise tam hemoliz yaparak kanlı agarda sınırları keskin koloniler oluştururlar. Gama hemolitik streptokoklar, kanlı agarda hemoliz yapmazlar. A grubu streptokoklar, beta-hemoliz oluşturan, fakültatif anaerob, zincir yapmış kok şeklinde bir bakteri olup, “*Streptokokus piyogenes*” olarak ta bilinir. Çocukluk çağındaki bakteriyel enfeksiyonların % 90’ına bu bakteri neden olmaktadır (69).

Streptokokların sitoplazma membranı çevresinde bulunan hücre duvarı üç kısımdan oluşmaktadır:

1. En içte peptidoglikan tabaka; hücre duvarının sertliğinden sorumludur.
2. Ortada polisakkarit veya grup özgün karbonhidrat tabaka; insan kalp kapaklarındaki glikoprotein ile benzer bir antijenik yapı gösterir. Beta hemolitik streptokoklar *Lancefield* tarafından, hücre duvarının içinde yer alan karbonhidrat tabakasındaki polisakkarit antijenler alfabetik olarak isimlendirilmiştir (29). İsimlendirmede A-H ve K-V arasındaki harfler kullanılmıştır.
3. En dış tabakayı M, T, R proteinleri oluşturmaktadır. Bakteri hücre yüzeyinde yer alan M, T ve R proteinleri bakterinin konak epitel hücrelerine yapışarak tutunmasını sonrasında fagositozdan korunarak konak hücresi içerisine girmesini sağlayan proteinlerdir. M proteini tip belirlemede ve virülansta rol alan en önemli protein olarak kabul edilmekte ve antifagositik özelliği bulunmaktadır (70). Şu ana kadar N-terminal kısmındaki antijenik değişkenliğe dayanarak 100’ün üzerinde M serotipi tanımlanmıştır (71). M proteini özellikle

mikroorganizmanın virülansının belirlenmesinde önemli olup, konak dokularına yapışmayı destekleyici bir proteindir.

Bununla birlikte streptokok M proteini yapısal olarak alfa helikal özellikteki insan molekülleri olan miyozin, tropomiyozin, vimentin, keratin ve laminin ile benzerlik göstermektedir. Konak dokusu ile streptokokal antijenler arasındaki bu moleküler benzerlikler otoimmünitede tetiği çeken mekanizmalardır. Laminin hücre dışı bir matriks proteini olup, kalp kapaklarında bulunmaktadır (71-74).

Yapılan bir diğer çalışmada M proteinine karşı oluşan bir antikorun kalp kaslarındaki antijenik yapıya benzer olan hücrelerle çapraz reaksiyon gösterdiğine dair kanıtlar da elde edilmiştir (71). ARA'ya yönelik korunmada aşı geliştirme çalışmaları denenmiş ancak GAS'ların M tiplerinin oldukça fazla olması ve otoimmünite riski nedeniyle günümüze kadar etkili bir aşı geliştirilememiştir (74).

Hücre duvarındaki M-proteinine göre belirlenen alt tiplerin bazıları daha çok farenjit, tonsillofarenjite (M tip 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları da deri enfeksiyonlarına (M tip 49, 55, 57, 60, 63) neden olmaktadır. Bazı M tipleri ile gelişen enfeksiyonlardan sonra akut poststreptokoksik glomerülonefrite neden olduklarından nefritojenik (M tip 12, 49), bazıları ise romatojenik (M tip 1, 3, 5, 6, 14, 17, 18, 24, 29) olarak adlandırılmıştır (75). En yaygın romatojenik streptokok tipi M tip 5 serotipidir (76).

M proteini molekülü farklı tekrar bölgeleri içermektedir. Bu M proteininin N- terminal bölgesinde A, B, C olmak üzere 3 tekrar bölgesi tanımlanmıştır. N- terminal bölgesindeki A tekrar bölgesi antijenik değişkenliği sağlarken B tekrar bölgesi serotipten serotipe farklılıklar göstermektedir (77). C tekrar bölgesi ise çok iyi korunmuş epitoplara içermektedir (9). Yine streptokoklar, M proteinin C tekrar bölgesinde bulunan ve monoklonal antikorların hedef bölgesi olan epitoplara göre Class I ve Class II olmak üzere iki alt grupta sınıflandırılmaktadır. Romatojenik streptokoklar olarak adlandırılan Class I grubu streptokokların üretmediği M proteinine çok benzeyen ve serum opasite faktörü (SOF) adı verilen bir başka protein Class II grubu streptokoklar tarafından üretilmektedir. SOF pozitif streptokoklar fibronektine bağlanarak cilt enfeksiyonu ve akut glomerülonefrite neden olurlar. Tipe özgün olan SOF ARA yönünden iki açıdan önemlidir; (70, 78)

- 1- M tipine göre sınıflandırılmayan streptokokların sınıflandırılmasına yardım eder.
- 2- Faringeal enfeksiyondan sonra M proteinine karşı gelişen antikor cevabı SOF pozitif tiplerde, SOF negatif tiplere göre daha zayıf olmaktadır. Yani SOF pozitif serotiplerde ARA oluşma riski SOF negatiflere göre daha azdır (48).

M proteini *emm* geni tarafından kodlanmakta olup, moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalarda 124 *emm* tipi saptanmış olup belli *emm* geni tiplerinin, farklı klinik tablolarla ilişkili olabildiği bildirilmiştir. DNA dizi analizi yöntemi, *emm* geninin tiplendirilmesi için kullanılmaktadır (79, 80).

M proteinine immunolojik olarak özgüllük kazandıran *emm* geninin 5^{''} parçasıdır. Bu parça bilinen bütün M serotipleri için sekanslanarak *emm* tipleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler CDC ve/veya GeneBank genetik veritabanlarında bulunmaktadır (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/emmtypes.html>). CDC verilerine göre şu ana kadar 124 *emm* tipi tanımlanmış olup dünyanın çeşitli merkezlerinde saptanan birçok alt tip dizisinin farklı bir *emm* tipi olup olmadığına dair analizler CDC tarafından yapılmaktadır. En sık saptanan *emm* tipleri *emm1*, *emm6*, *emm18*, *emm48*, *emm49*, *emm75*, *emm95* ve *emm103* tipleridir (80, 81). Dizi analizi yöntemi, iki adet yüksek korumalı primer aracılığı ile *emm* geninin büyük bir parçasını çoğaltmak prensibi ile uygulanmaktadır. M protein serospesifitesini belirleyen yüksek değişken dizinin, gen çoğaltma işlemi sırasında kullanılan primer dizinin komşuluğunda yer alması, bu bölgenin doğrudan sekanslanmasını sağlamaktadır. Bu yöntemle M protein gen dizileri (*emm1*-*emm124*) belirlenirken aynı zamanda yeni *emm* dizi tip ve alt tiplerinin tanımlanması sağlanmaktadır. Bu yöntem, *S. pyogenes* tiplendirme yöntemleri içinde altın standart olarak kabul edilmektedir (80, 82). *S. pyogenes*, M proteininin N-terminaline karşı oluşan IgG karakterindeki antikorları hidrolize edecek bir proteaz salgılamaktadır. Grup A streptokokların bazıları *emm* gen komşuluğundaki *emm* benzeri gen lokuslarından M protein benzeri proteinler kodlamaktadır. Bu proteinler de antifagositer özellik göstermekle birlikte esas görevleri mikroorganizmanın konak bağışıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılmasını sağlayan proteinlerin etkisiz hale getirilmesidir (77, 83, 84, 85). A grubu beta hemolitik streptokoklara ait *emm*-benzeri genler, genetik materyalin *vir* lokusunda yer almakta olup, 5' ve 3' bölgelerindeki farklılıklara ve lokus içerisindeki yerleşimlerine göre *emm*, *enn* ve *mrp* olmak üzere üç farklı gen grubuna ayrılmaktadır (77, 86). M protein geni (*emm*) ile ilişkili genler; M geni süperailesi olarak isimlendirilmektedir (77). Bu *emm* süperailesi genlerinin sayıları ve düzenine göre alternatif bir sınıflandırma yapılmıştır (55, 77, 87, 88). Bu sınıflamaya göre streptokoklar A, B, C, D ve E olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Bu gruplandırmaya göre A, B, C streptokok grupları boğaz enfeksiyonlarından ve ARA'dan, D grubu streptokoklar deri enfeksiyonlarından, E grubu streptokoklar ise vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır (89, 90). Çocuklarda aynı ya da farklı "*emm*" tipine sahip GAS'a karşı nasıl bağışıklık geliştiği tam olarak bilinmemektedir (91).

Ayrıca streptokoklar çeşitli toksin ve enzimlerde üretmektedirler (92).

Tablo 1. Streptokokların ürettiği enzim, toksin ve hemolizinler (92)

Toksin ve Hemolizinler	Enflamasyon ile ilişkili enzimler
Eritrojenik toksin	Streptokinaz (fibrinolizin)
Streptolizin O	DNaz (streptodornaz)
Streptolizin S	Hiyalüronidaz
Pirojenik ekzotoksin A	
Ekzotoksin B	

Bu enzim ve toksinlere karşı oluşan antikorlar (Anti Streptolizin O (ASO), anti-hyalüronidaz, anti-DNA' az ve anti-streptokinaz) streptokok enfeksiyonlarının serolojik olarak tanısında kullanılmaktadır (92).

2.A.3.2.Konağa ait faktörler

Akut streptokokal tonsillofarenjit geçiren hastaların % 3'ünden azında ARA gelişmekte olup, hastalığın patogeneğinde en önemli rolü bireysel genetik yatkınlık oynamaktadır. Ondokuzuncu yüzyılda yapılan klinik ve genetik çalışmalar hem ARA hemde RKH'ın her ikisinin ailesel yatkınlığı olanlar bireylerde daha sık olduğuna ve muhtemelen otozomal resesif geçiş gösterdiği yönünde ipuçları elde edilmiştir (78, 93).

Yakın zamanlarda moleküler tekniklerin kullanıma girip yaygınlaşması sonrasında bazı toplulukların ARA açısından HLA Class-II ile ilişkili olarak yatkınlık yada koruyuculukları olduğu tanımlanmıştır (45).

Brezilya, Türkiye ve Litvanya'da ARA ile en sık beraber izlenen HLA aleli DR7 iken Amerika, Hindistan ve Suudi Arabistan'da DR4 aleli en sık izlenen aleldir. Son yıllarda Meksika ve Brezilya'da ARA'lı hastalarda tümör nekrozis faktör- α alellerinin sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Bu birliktelik bu alellerin ARA ve RKH gelişiminde uygunsuz T hücre aktivasyonu sonucunda otoimmüniteyi başlattığını düşündürmektedir (94, 95).

Ülkemizde ARA sıklığı, HLA A10, HLA B35, HLA-B16, HLA DRW11 taşıyan bireylerde daha yüksek saptanırken HLA DRB1*07'nin RKH için predispozan faktör olduğu bulunmuştur (96, 97). ARA sıklığı HLA-Class II DR16 ve DR53 içerenlerde de daha yüksek bulunmuştur (98).

Hallioğlu ve ark. (99) HLADQA1*03 alelinin Türk çocuklarında ARA ve RKH'a karşı koruyucu olabileceğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada DRB1*04 ve DQA1*03 alellerinin birlikte tek başına DQA1*03'ten daha güçlü düzeyde koruyuculuk sağladığı ortaya

konmuştur (100). Başka bir çalışmada ise DRB1*13, DRB5* ve DRB3*'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ARA'ya karşı koruyuculuk sağladığı bulunmuştur (52).

Örneğin D8/17 antikoru ARA ve RKH'lı bireylerin B hücrelerinde yüksek düzeyde tespit edilmiştir (101). Bu D8/17 antikorunun B hücrelerinin yüzeyindeki non-HLA proteinlere bağlanarak kardiyak, iskelet ve düz kaslar ile çapraz reaksiyona girdiği ileri sürülmektedir (102). Bu D8/17 antikoru benzer şekilde rekombinant streptokokal M proteini ile reaksiyona girerek grup A streptokokların B hücreler ile etkileşmesine neden olmaktadır (102). Dünya çapında çeşitli topluluklarda (Kuzey Amerika, İsrail, Rusya, Meksika ve Şili'de) ARA ve RKH ile D8/17 ekspresyonu güçlü düzeyde ilişkili bulunmuştur (45).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada ARA ve RKH ayırıcı tanısında D8/17 allo-antijeninden farklı, monoklonal antikoların (PG-12A, PG -13A ve PG-20A) daha değerli olduğu saptanmıştır (103). Bunlar dışında immünglobulin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1), Toll-like reseptör ve immünglobulin genlerinin polimorfizmi gibi etkenlerle ARA arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (104, 105).

2.A.3.3.Konak ve Patojenler Arasındaki Etkileşimler

ARA gelişmesinde moleküler düzeyde GABHS yüzeyindeki bazı antijenler ile özgül insan dokuları arasındaki benzerliğin otoimmün mekanizmada tetiği çeken mekanizma olduğu anlaşılmıştır. Streptokokal M proteini ile miyozin arasındaki yapısal benzerlik akut kardit gelişimindeki anahtar noktadır. Diğer taraftan kalp kapak lezyonları, kapak yapısında bulunan laminine karşı gelişen immün reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır. ARA gelişiminde hem hümmoral hemde hücreyel immün sistem rol oynamakta asıl mekanizmayı ise streptokok proteinleri ile konak dokuları arasındaki benzerlik oluşturmaktadır.

2.A.3.4.Hümmoral Yanıt

Bakteri, konak hücrelerine yapıştıktan sonra çoğalma sürecine geçerek ardından hücre içerisine invazyon gerçekleştirmektedir. Uyarılan konağa ait B lenfositler tarafından üretilen tipe özgül antikorlar aracılığıyla, opsonizasyon ve fagositoz gerçekleşir (71). Son zamanlarda dikkat çeken reaktif kalp antikorları, ilk olarak Calveti tarafından 1945 yılında bildirilmiştir. Özellikle laminin ve miyozin gibi insan doku antijenleri ile streptokokal epitoplardaki çapraz reaksiyonların tanınması hastalığın mekanizmasının anlaşılmasında çalışmalar yoluyla büyük başarılar elde edilmesine yol açmıştır.

Antikorlar ile kalp kapak dokusu ve GAS'ların polisakkarit N-asetil glukozamin kısmı arasındaki çapraz reaksiyon açıkça gösterilmiştir (77, 106, 107). Yine Sydenham koresininin

ortaya çıkma mekanizmasına bakılacak olursa burada da nöronal doku ile streptokokların N-asetil glukozaminine karşı oluşan antikörlerin çapraz reaksiyonu rol oynamaktadır (108).

2.A.3.5.Hücresele Yanıt

T lenfositlerinin CD4 ve CD8 alt tipleri gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile kalp kapak lezyonlarına yani ARA ve RKH'a neden olmaktadır. Akut dönemde patognomonik histolojik bir bulgu olan Aschoff cisimcikleri miyokardiyum ve kalp kapaklarını tutarak granüloamatöz bir lezyon oluşmasına neden olmaktadır. Hücresele yanıt sonucunda oluşan nodüller endotelin hücresele infiltrasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır (109).

Proenflamatuvar sitokinler TNF- α ve interlökin-1 (IL-1) ARA'da periferik kanda aşırı düzeyde üretilmektedir. Bu proenflamatuvar sitokinler ağırlıklı olarak mononükleer enflamasyon hücrelerinin aşırı artmasına yol açarak kronik kalp kapak lezyonlarına neden olmaktadır. Sitokinler, enfeksiyonlara ikincil üretilen ve bireylerin çoğunluğunda etkin immün yanıt oluşmasında olayı başlatıcı rol oynamaktadırlar. Ancak otoimmün hastalıklar açısından bakıldığında sitokinler zararlı bir tepkinin artmasına neden olurlar. ARA'lı hastaların miyokard ve kalp kapaklarında oluşan enflamatuvar hücrelerin salgıladıkları sitokinler arasında farklılıklar bulunmaktadır (110).

Miyokard iyileşmesinde bu düzenleyici sitokinler önemli rol oynarken bunun aksine aynı sitokinlerle kalp kapakçıklarında oluşan hasarlar kalıcı ve ilerleyici olmaktadır. ARA'da genellikle sol taraf kalp kapakçıklarıyla karşılaştırıldığında sağ taraf kalp kapakçıkları daha sık tutulmaktadır. Bunun nedeni kalbin sağ taraf kapakçıklarının sola göre daha düşük basınca ve gerilime maruz kalmasına bağlanmaktadır. Kalbin dört kapağının ARA hastaları oldukça nadir olup, bu hastaların çoğu doğuştan kalp hastalıklarına sahiptirler (111). Kalpteki kapak lezyonlarının en çok kapakçıkların kapanma hatları boyunca izlenmesi lezyonların en çok travmaya maruz kalan bölgelerde ortaya çıktığı hipotezini doğrulamaktadır.

Diğer teori olan immünolojik teoride ise bazı streptokok antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik göstermesi sonucu hücresele ve hümorale immün sistemin uyarılması ile klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu teori sitotoksik teorisinin yetersiz kaldığı GAS farengiti ile ARA arasındaki latent dönemi açıklayabilmektedir (2, 112, 113). Hücresele ve hümorale immün yanıtın uyarılması sonucunda ARA'lı hastaların serumlarında sitokinler, nitritler ve adrenomedullin düzeylerinde artış ortaya çıkmaktadır (110, 114).

ARA kardit olgularında kalp dokusunda adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu sonucunda lenfosit ve kompleman birikimi ortaya çıkmaktadır. Bu lenfosit ve kompleman birikiminde tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının hazırlayıcı etkisi olduğu öne sürülmektedir (45).

2.A.3.5.Kardiyak ve Ekstra kardiyak Lezyonlar

Bütün immünolojik olaylar dizisi, etkilenen organlardaki bağ dokusu içerisinde eksudatif ve proliferatif enflamatuvar reaksiyonlara yol açarak ARA ile sonuçlanmaktadır. ARA da izlenen lezyonlar başta kalpte olmak üzere eklemler, cilt ve cilt altı dokusu, beyin ve akciğer damarlarında izlenir. Bu lezyonlar, temelde ortada fibrinoit nekroz ve onu çevreleyen mononükleer enflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır. ARA'da kardit pankardit şeklinde olup, kalbin tüm tabakalarını tutmaktadır.

Enflamatuvar bir hastalık olan ARA'nın seyri sırasında görülen bu eksudatif ve proliferatif enflamasyonlardan akut dönemde görülen enflamasyon eksudatif enflamasyon olup, genelde nonspesifiktir. Kronik dönemde miyokard dokusunda görülen proliferatif enflamasyon ise ARA için tanı koydurucu en önemli patognomonik bulgu olan Aschoff nodüllerini içermektedir. Aschoff nodülleri hastalık tablosu düzeldikten sonra bile yıllar boyunca miyokard dokusu içinde saptanabilmektedir (17, 115).

ARA'da izlenen perikardit serofibrinöz bir eksuda birikimi ile karakterizedir. ARA'nın kapak lezyonları atrioventriküler kapakların kapanma çizgileri boyunca genellikle atrial yüzde 1-2 mm'lik küçük vejetasyonlar şeklinde izlenirken arteriyel kapaklarda ise ventriküler yüzeyde küçük vejetasyonlar şeklinde izlenmektedir. Bu küçük vejetasyonlar atrioventriküler kapakçıkların kordalarında yaygın görüldüğü durumlarda korda rüptürüne, ciddi kapak regürjitasyonlarına ve kalp yetmezliğine nadir de olsa yol açabilmektedir.

Mikroskobik olarak; bu vejetasyonlar, kapak bağ dokusundaki fibrinoid nekroz alanını örten fibrin ve trombüsten oluşmaktadır. Bu nekroz alanları ise mononükleer hücreler ve seyrek olarak dev hücreler içeren enflamatuvar bir alan ile çevrilidir. Muhtemelen, fibrin içeren vejetasyonlar daha çok ülserleşmiş endokardın hasarlanmış kollajen alanlarını etkilemekte ve daha sonra fibrozis geliştirerek kaybolmaktadırlar. Tekrarlayan ARA ataklarında fibrin içeren vejetasyonlar aynı dokular üzerinde izlenir ancak bu olgularda kalp kapakçıklarında kalınlaşma ve kordal füzyon gibi değişiklikler gözlenmektedir.

ARA'da sıklık sırasına göre mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapaklar tutulmakta olup, bu sıklık kapanma basınçlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. ARA'daki miyokard tutulumu miyokardit olarak isimlendirilmesine rağmen viral miyokarditlerde izlenen belirgin miyosit hasarı ARA'ya bağlı gelişen miyokarditte izlenmez.

ARA'da patolojik olarak izlenen diğer yapı Anitckow veya Caterpillar hücreleri olarak isimlendirilen hücrelerdir. Aschoff cisimcikleri, ARA'nın ortaya çıkışından ortalama 4 hafta sonra miyokard içerisinde izlenir ve 3-6 ay kadar uzun süre burada kalmaya devam eder. ARA miyokarditinde miyositlerde hasar gözlenmediğinden troponin I düzeyleri normal

sınırlarda olup, ARA'da gelişen kalp yetmezliğinde miyokarditin rolü son yıllarda sorgulanmaya başlanmıştır (116, 117).

ARA'nın histolojik tanısı, Aschoff cisimlerinin varlığına dayanır. Ancak yapılan bir çalışmada bu cisimlerin ARA'lı hastaların üçte birinden daha az kısmında tekrarlayan ARA atağı geçiren hastaların ise yalnızca beşte ikisinde izlenmiştir. Bu çalışma endomiyokardiyal biyopsinin tanı için çok yararlı bir yöntem olmadığını düşündürmektedir (118).

2.A.4.Klinik Bulgular

ARA'da GABHS'lar tarafından oluşturulan farenjit veya tonsilliti izleyen 1-5 haftalık bir sessiz dönem sonrası ortaya çıkan klinik bulgular ve belirtiler tutulan organ ve sistemlerdeki etkilenmenin şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (4, 17, 45, 115, 119, 120).

ARA'nın tanısında klinik ve laboratuvar olarak özgül bulgular bulunmaması nedeniyle ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak ve yanlış tanı konulmasını önlemek amacıyla 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından "*Jones kriterleri*" tanımlanmış ve bu kriterler günümüze kadar iki kez düzenlenerek Amerikan Kalp Birliği tarafından güncellenmiş, 1992 yılında son şeklini almıştır (Tablo 2) (24, 34,121).

2.A.4.1.Majör Klinik Bulgular

2.A.4.1.1.Poliartrit

Poliartrit, ARA'nın en sık görülen klinik bulgusu olup, hastaların yaklaşık % 75-80'inde görülmektedir. ARA artrit, tipik olarak gezici özellikte olup,, özellikle diz, dirsek, ayak bileği ve el bileği gibi büyük eklemleri tutmaktadır. Birden fazla eklem tutulumuyla karakterize bu özgülüğü en düşük olan majör kriterde, tutulan eklemler şiş ve kızarıklık olup, bu bulgulara çoğunlukla ısı artışı ve hareket kısıtlılığı gibi enflamasyon bulguları da eşlik etmektedir. ARA'da tek eklem tutulumuyla seyreden tablolar % 3,5-17 arasında görülmektedir. Kardiyak tutulum ile artrit şiddeti genellikle ters orantılıdır. Kalıcı sekel bırakmayan ARA artrit birkaç haftadan daha kısa sürer ve ASA gibi anti-enflamatuvar ilaçların başlanmasını takiben 24-48 saat içinde belirgin düzelme göstermektedir. Uygun dozda salisilat tedavisine rağmen 48 saatte düzelmeyen artritte ARA tanısı yeniden gözden geçirilmelidir. Hastaların bazılarında eklem bulguları çok kısa süreli veya hafif olduğundan öyküde artrit geçirildiği anımsanmayabilir. Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi olağan dışı tutulumla giden ARA olguları da bildirilmektedir (2, 44, 122-125).

ARA artritisi ile poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) sık karışabilen iki durum olup, PSRA'da artrit özellikle küçük eklemleri tutarken ARA artritinde büyük eklem tutulumu ön planda görülmektedir. PSRA'da iyileşme süresi ARA artritine kıyasla daha uzundur. ARA'daki tipik artrit bulgularını taşımayan artritli hastalarda geçirilen streptokok enfeksiyonu varsa PSRA düşünülmelidir. PSRA ile ARA ayırımında kesin kriterler olmadığından ARA riskinin yüksek olduğu toplumlarda PSRA tanısı konulurken dikkatli davranılması gerekmektedir (126-128).

2.A.4.1.2.Kardit

ARA'lı hastalarda görülen kardit ve sonrasında gelişen RKH uzun dönemde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. ARA'da kardit, miyokard, perikart ve endokardın beraber tutulumuyla seyreden pankardit şeklinde olsa da en önemli tutulum, mitral ve/veya aortik kapağın tutulduğu valvulit şeklindedir. Kardit; klinik olarak sadece üfürüm duyulması ile belirginleşen asemptomatik tutulumdan, ciddi kalp yetersizliğine kadar değişen derecelerde olabilir. Ciddi kardit ve kalp yetersizliği, ARA'lı hastaların % 13-64'ünde görüldüğü bildirilmekle beraber daha önceden sadece oskültasyon ile yapılan değerlendirmelere doopler ekokardiyografi gibi yeni tanısal yöntemlerin yaygın kullanılmasıyla yapılan çalışmalarda ARA'da kardiyak tutulumun % 91 gibi yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmektedir. (6, 8, 43, 129, 130).

Artrit veya kore tablosu ile başvuran, klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde kapak yetersizliği saptanması durumuna "sessiz kardit" adı verilmektedir (131).

ARA'lı hastaların % 80'inde kardit, diğer klinik bulguların ortaya çıkmasından sonraki 2 hafta içinde gelişmekle birlikte ARA'nın diğer bulguları saptanan olgular kardit açısından detaylı olarak değerlendirilmelidir. Eğer hastalık başladıktan sonraki iki hafta içinde kardiyak tutulum gelişmemişse, bundan sonraki dönemde gelişme ihtimali daha düşüktür (132). Hafif derecedeki kardit genellikle tamamen düzelmekle beraber orta-ağır derecedeki karditte romatizmal kapak hastalığı gelişme riski oldukça yüksektir. Fizik muayenede oskültasyon ile herhangi bir üfürüm saptanmayan hastalarda belirti ve bulgular olmadan ekokardiyografi ile saptanan ARA'ya bağlı kapak yetmezlikli sessiz kardit olguları % 14-20 arasında izlenmektedir (7, 130).

Mitral yetersizlik, en sık görülen kalp kapak tutulum şekli olup, akut romatizmal karditli hastaların % 95'inde ortaya çıkan bir durumdur. Mitral stenoz ise mitral yetmezliğin aksine genellikle karditin geç dönem bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Hafif mitral yetersizlikler genellikle asemptomatik bir seyir gösterirken orta ve ağır mitral yetersizliklerde

sol ventrikül yüklenme bulguları, pulmoner venöz konjesyon ve pulmoner ödeme ilerleyen klinik bulgular izlenebilmektedir. Hastalık 5-15 yaşları arasında en sık görülmekle beraber ARA'nın nadir görüldüğü bir yaş grubu olan beş yaş altı çocuklarda görülen karditte genellikle ateş, iştahsızlık, letarji, halsizlik gibi özgün olmayan bulgular başvuru şikâyeti olabilir (44).

ARA'lı hastalarda aortik kapak tutulumu, karditli hastaların % 20-25'inde görülen bir durum olup, hafif aort yetersizliği olan hastalar sıklıkla asemptomatik seyrederken, orta-ağır aort yetersizliği olan hastalarda kalp yetersizliği bulguları ön planda ortaya çıkabilmektedir (44).

Perikardit, ARA karditli hastaların % 4-11'inde görülen bir tablo olup, genellikle kapak tutulumuyla birlikte seyreder. Perikardite mitral ve/veya aort kapak yetersizliği eşlik etmiyorsa etiyolojik neden olarak ARA dışında diğer nedenler gözden geçirilmelidir. Perikarditin komplikasyonlarından biri olan perikardiyal tamponat ARA'da oldukça nadir görülen bir bulgudur (8, 133-136).

ARA'da elektrokardiogram (EKG), tanıda kullanılan Jones kriterlerinin minör kriterlerinden biri olan uzamış PR aralığını başta olmak üzere sinüs taşikardisini veya uzamış QT aralığını gösterme açısından oldukça yararlı bir yöntemdir. ARA'da atrioventriküler veya fasiküler bloklar EKG'de nadir görülen iletim defektleri olup, genellikle geçici özellik gösterirler (44, 124, 135).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada kardit saptanan hastaların % 30,6'sının ilk sene sonunda sekelsiz iyileştiği ve atağın beşinci yılında % 66 oranında sekelsiz hale geldiği bu düzelmelerde yaşın ve cinsiyetin etkili olmadığı saptanmıştır (124).

2.A.4.1.3.Kore (Sydenham Koresi)

İlk defa 1686 yılında Thomas Sydenham tarafından tanımlanmış olan ve Sydenham koresi olarak isimlendirilen bu bulgu ARA'lı hastaların % 10-30'unda görülen bir bulgu olup, genelde sinsi başlayan, istemsiz ve amaçsız sıçrayıcı hareketler ile karakterize nörolojik bir bulgudur. İnce motor hareketler bozulduğundan dolayı hastalar düğmelerini ilikleyemezler. Hastalığın erken bulgularına bakıldığında el yazısının bozulması, dilde istemsiz kas kasılmaları, uygun olmayan duygulanım bozuklukları ile ağlama ve gülme atakları görülebilir.

On yaşa kadar her iki cinsiyette eşit oranda görülürken, on yaş sonrasında kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir durum olup, bulgular 2-3 ay arasında düzelerken nadiren de olsa iki yıla kadar uzayan olgular da bildirilmiştir (17, 45, 60, 69).

Kore, karditle beraber sık görülen bir majör bulgu olup, artritle birlikteliği nadirdir. Korenin tuttuğu kas gruplarına bakıldığında; yüz ve ekstremiteler kasları ön planda tutulmakla beraber tüm vücut kaslarını tutabilmektedir (36, 137, 138).

Kore gelişmeden önceki dönemde yorgunluk, irritabilite, huzursuzluk bulgularının görüldüğü prodromal bir dönemi takiben okul başarısında bozulma, dikkatsizlik, irritabilite ve iştahsızlık korenin genellikle ilk ortaya çıkan bulgularıdır. Korede gözlenen bulgular dinlenmekle azalma gösterir, uykuda kaybolur ve heyecanlanıldığında ise belirgin bir şekilde artar. Bulgular arasında hastanın belli bir pozisyonda uzun süre sabit duramaması kore tanısı için tipiktir.

ARA tanısını koymak için tek başına yeterli olan tek majör bulgudur. Korede sessiz dönemin uzun sürmesi kore bulgularının geç ortaya çıkmasından dolayı kore ortaya çıktığında diğer ARA bulguları genellikle kaybolmuş olup, genellikle hastalığın diğer bulguları koreye eşlik etmez. Laboratuvar incelemelerine bakıldığında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP ve ASO değerleri genellikle normal sınırlar arasındadır. Bir hastada kore varlığı, özellikle bazal ganglionlar olmak üzere ARA'da merkezi sinir sisteminin tutulduğunu gösterir. Sydenham koreli hastaların yarısının serumlarında nükleus kaudatus ve subtalamik bölge nöron sitoplazmalarına karşı antikorlar tespit edilmiştir. Kore tanısı klinik bulgular ile konulmakla birlikte radyolojik görüntüleme yöntemleri ve elektroensefalogram (EEG) atipik olgularda tercih edilmesi gereken inceleme yöntemleridir. Hafif koreli olgularda belirtiler tedavisiz bir-iki hafta içerisinde düzelebilirken şiddetli olgularda belirtilerin düzelmesi 3-4 ay sürebilir. Kalıcı sekel bırakmayan kore, hastaların yaklaşık olarak üçte birinde iyileşme sonrası tekrarlamalar göstermektedir (44, 124, 139, 140). Sessiz kardit olguları özellikle koreye sıkça eşlik ettiğinden bu hastaların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olup, bu olguların çoğunluğu ileri dönemlerde romatizmal kalp kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilirler (45, 141). Kore ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir diğer hastalık, streptokok enfeksiyonları sonrası gelişen, tik ve benzeri belirtilerle seyreden çocukluk dönemi otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluklar PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) olarak adlandırılmakta olup, PANDAS ile ARA arasında herhangi bir ilişki olup, olmadığı yapılan çalışmalarda araştırılmış ancak herhangi bir ilişki bulunamamıştır (142). Sydenham koresi geçiren çocuklarda, yaşamın ilerleyen yıllarında dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluklar (OKB) gibi psikiyatrik problemler normal çocuklara oranla daha sık olarak görülmektedir (143).

2.A.4.1.4.Eritema Marginatum

ARA'nın karakteristik döküntüsü olan eritema marginatum ARA sırasında görülen gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarına yerleşen, deriden hafif kabarık, büyük maküler, kenarları dantel ya da harita şeklinde girintili çıkıntılı, koyu pembe renkli, ortası soluk, basmakla solmayan, kaşıntısız, serpiginoz cilt lezyonlarıdır. Eritema marginatum yüzde bölgesinde hiç görülmezken basınç uygulanması ve ısı ile yeni lezyonlar oluşabilir. Hastaların yaklaşık % 3-5 kadarında görülür. Kısa sürede gelişip kısa süre içinde ortadan kaybolduğundan genellikle tanıda atlanan bir bulgu olup, karditli hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır (17, 144-146).

2.A.4.1.5.Subkutan Nodüller

Subkutan nodüller özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, vertebraların çıkıntıları üzerinde görülen sert, ağrısız, hareketli, yaklaşık 0,5-2 cm çapında nodüller olup, tendon kılıfına yapışık hareketli nodüllerdir. Histolojik olarak Aschoff nodülleri ile benzer görünüm göstermekle birlikte genelde ağır kardit ile beraber özellikle diz, el bileği, dirsek eklemlerinde görülürler (17, 120).

2.A.4.2.Minör Klinik Bulgular

2.A.4.2.1.Ateş

ARA'da gözlenen ateşte vücut ısısı genellikle 38°C veya üzerinde olup, karakteristik bir özellik göstermemektedir (147). Ateş, majör kriterlerden koresi olan hastalar dışında ARA'lı hastaların yarısından çoğunda gözlenir ve tedavi edilmese bile yaklaşık bir-iki hafta içinde kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Ancak perikardit ve miyokarditin eşlik ettiği ağır ARA'lı olgularda ateş 39-40°C 'ye kadar yükselebilir (44, 120, 124, 138).

2.A.5.2.2.Artralji

ARA'nın önemli minör bulgularından olan artraljinin Jones kriterleri ilk tanımlanırken majör bir bulgu olarak kabul edilmesi önerilmiştir (45). Ancak daha sonra minör klinik bulgu olarak kabul edilmesi uygun görülmüştür (120, 148). Ancak şu unutulmamalıdır ki artriti olan hastalarda artralji minör kriter olarak kabul edilmemelidir (120).

2.A.5.2.3.Akut faz yanıtlarında artış

Akut faz yanıtlarında yükseklik, özgül olmayan bir enflamasyon göstergesi olup, ARA'da en sık artan akut faz reaktanları ESH ve CRP'dir. Akut faz yanıtlarının artmadığı durumlar; izole kore ve eritema marginatumlu hastalardır. Ancak korede başka kriter gerekliliği olmadığından fazla bir anlam taşımamaktadır (44, 120, 124, 138).

ESH yüksekliği yapan durumlara bakıldığında; kardit veya poliartritli hastalardaki ARA'nın akut döneminde genellikle yüksek seyretmektedir. Konjestif kalp yetmezliği olan

hastalarda ise normal sınırlara yakın olmakla birlikte genellikle yüksek bulunmaktadır. ESH değerlendirilirken anemilerde sedimantasyon hızının belirgin şekilde yüksek olduğu unutulmamalı değerlendirmelerde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavisiz hastalarda 6-12 hafta yüksek kalmakla birlikte ARA seyrini takip etmede ve yatak istirahati süresiyle destek tedavisinin düzenlenmesinde yol gösterici bir parametredir. Ancak değerlendirmelerde anemi ve kalp yetmezliği gözden kaçırılmamalıdır. ARA'nın akut döneminde genellikle 60 mm/saat'in üzerindedir ve aktif dönem düzelince normale döner (44, 120, 124, 138).

ESH'den daha hassas bir akut faz yanıtı olan CRP, karaciğerde sentezlenir ve normalde kanda bulunmaz. Romatizmal atağın erken iyileşme döneminde CRP'nin ESH'den daha önce normale döndüğü gözlenmiştir. Kalp yetersizliğinden ve anemiden etkilenmediği için CRP romatizmal aktivitenin derecesini ve doku enflamasyonunun varlığını tespit etmede ESH'den daha doğru bir kriterdir. Artrit ile artralji örneğinde olduğu gibi CRP ve ESH'deki yükselme ayrı ayrı minör bulgular olmayıp her ikisinin yüksekliği tek minör bulgu olarak sayılmalıdır (44, 120, 124, 138).

2.A.5.2.4.EKG'de PR aralığında uzama

EKG'de PR aralığının uzaması ARA'ya özgül bir bulgu olmayıp; birinci derece AV blok olarak isimlendirilir ve ARA'nın minör kriterlerinden biridir. Artrit, artralji örneğinde olduğu gibi kardit varlığında ise PR uzaması ek kriter olarak alınmamalıdır. PR aralığındaki uzama sık görülmesine karşın tek başına kardit demek için yeterli bir kriter değildir. PR aralığında uzama kardit hakkında bilgi vermediği gibi uzun dönemde kardiyak sekel gelişeceğini de göstermemektedir (17, 44, 120, 124, 138).

2.A.5.3.Geçirilmiş Streptokok Enfeksiyonu

Jones kriterlerine göre boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokların üretilmesi ve antistreptokok antikor pozitifliği saptanması geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilmektedir. DSÖ bu bulgulara ek olarak geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul edilmesini önermektedir (45).

ARA tanısı için geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtlanmalıdır. Bunun için altın standart boğaz kültürüdür. Ancak boğaz kültürü, akut enfeksiyon ile streptokok taşıyıcılığını ayırt etmede yararlı bir yöntem değildir. Ayrıca tanı anında ARA'lı hastaların sadece 1/4'ünde boğaz kültürü pozitif bulunabildiğinden streptokokların ekstraselüler enzimlerine karşı oluşan nötralizan antikorların ölçümüne dayalı testler tanı amacıyla kullanılabilir (44, 120, 124, 138).

En yaygın kullanılan antistreptokok antikor anti-streptolizin O (ASO) olup, hastaların % 85'inde pozitif olarak bulunur. ASO'nun negatif bulunması durumunda klinik bulgular

ARA düşündürüyorsa diğer antikorların (anti DNA' az, antihyaluronidaz vs) düzeylerine bakılması yararlı olabilir. ARA'lı hastalarda üç farklı antistreptokok antikordan birinin pozitif bulunma olasılığı % 95'dir (17). Streptokokal boğaz enfeksiyonundan yaklaşık bir hafta sonra ASO titresi yükselmeye başlar ve 3-5. haftalarda tepe noktasına ulaşır. ASO yüksekliği 6 ay ile 1 yıl kadar yüksek kalmaya devam edebilir. ASO titresinin 320 Todd U/ml üzerinde olması pozitif olarak kabul edilmektedir (121).

Sağlıklı çocuklarda ASO titresi, mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir. Klinik bulguların yokluğunda sadece ASO titresinin pozitif bulunması ARA lehine değerlendirilmemelidir (148).

2.A.6. Tanı

ARA tanısında özgül bir semptom veya laboratuvar bulgu olmadığından tanıda en son 1992 yılında güncellenmiş olan Jones kriterleri kullanılmaktadır. Tanı için iki majör veya bir majör iki minör kriter ile geçirilmiş GAS enfeksiyonun kanıtlanması yeterli olmaktadır. (Tablo 2) (121, 149).

ARA'nın klinik bulguları, streptokokal boğaz enfeksiyonundan yaklaşık 3 haftalık latent dönemden sonra ortaya çıkan ateş, halsizlik, solukluk gibi özgün olmayan bulgular ile başlar. Sadece Sydenham koresinde birkaç ayı bulan bir sessiz dönem görülebilir. Artrit, kardit, kore, subkutan nodüller ve eritema marginatum ARA'da majör bulgulardır (45, 121, 149).

Tablo 2. ARA tanısında kullanılan güncellenmiş (1992) Jones Kriterleri (121, 149)

Majör bulgular	Minör bulgular
Kardit	Ateş
Poliartrit	Artralji
Sydenham koresi	Akut faz reaktanlarında artış (ESH, CRP)
Eritema marginatum	Uzamış PR intervali
Subkutan nodüller	
• Bunlara ek olarak geçirilmiş GAS enfeksiyonunu destekleyen kanıt varlığı (yüksek veya artan streptokokal antikor, boğaz kültürü veya hızlı streptokokal antijen test pozitifliği)	

Jones kriterlerinde yapılan revizyonlar kriterlerin özgüllüğünü artırmış olsa da duyarlılığını azaltmıştır. Özellikle akut romatizmal ateşin endemik olduğu bölgelerde olguların atlanmaması için DSÖ tarafından 2002-2003 yılında romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı tanısında Jones kriterleri baz alınarak daha az sıkı olan tanı kriterleri öne sürülmüştür (9) (Tablo 3).

Jones kriterleri ve DSÖ kriterleri karşılaştırıldığında her iki kriterle arasında ilk atak açısından herhangi bir fark yoktur, ancak tekrarlayan ataklar sırasında Jones kriterleri 1 majör kritere gerek duyarken DSÖ kriterlerine göre minör kriterlerle de tanı konulabilmektedir. Diğer bir farklılık ise DSÖ kriterlerinin laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok kanıtı olarak kabul etmesidir (9, 45).

DSÖ kriterleri ARA'nın sık olduğu toplumlarda tekrarlayan ataklarda duyarlılığın artmasını sağlar. Buna ek olarak hastalığın sık görüldüğü ülkelerde hekimlerin kendi mantık ve değerlendirmelerini kullanarak olası ARA hastalarını gözden kaçırmalarını önlemede etkili olmaktadır (148-152). Kriterlere çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak % 78 ile 87'sinin ARA tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir (150). Kriterleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi en uygun yaklaşım olarak önerilmektedir (152).

Tablo 3. 2002–2003 DSÖ ARA ve RKH tanı kriterleri (9)

Tanı kategorileri	Kriterler
ARA ilk atağı	İki majör veya bir majör ve iki minör kriter + geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı
İspatlanmış RKH bulunmayan hastada tekrarlayan ARA atağı	İki majör veya bir majör ve iki minör kriter + geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı
İspatlanmış RKH bulunan hastada tekrarlayan ARA atağı	İki minör kriter + geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı
Romatizmal kore Sinsi başlangıçlı RKH	Diğer majör kriterler veya geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı gerekmemektedir.
RKH kronik kapak lezyonları	RKH tanısı almak için başka kriter gerekmemektedir.

2.A.7. Ayırıcı tanı

ARA tanısını kesin koyduracak özgünlükte klinik ve laboratuvar bulgusunun olmaması ve tanıyı kesinleştirecek testlerin yokluğu nedeni ile hastalığın ayırıcı tanısında birçok hastalık düşünülmelidir. ARA'nın ayırıcı tanısında PSRA, juvenil romatoit artrit (JRA), diğer bağ doku hastalıkları, septik artrit, travmatik eklem hasarı, tüberküloz artrit ve perikarditi, enfektif endokardit, gut, psödogut, Lyme hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) , orak hücreli anemi, yaygın gonokokal enfeksiyonlar ve maligniteler (lösemi, lenfoma) düşünülmelidir (2, 152-155) (Tablo 4).

Tablo 4. ARA ‘da ayırıcı tanı (152-155)

• **Enfektif endokardit**

• **Gonokokal artrit**

• **İlaç reaksiyonları**

• **Juvenil romatoit artrit (JRA)**

• **Kollajen doku hastalıkları (diğer)**

• **Lösemi**

• **Lyme hastalığı**

• **Orak hücreli anemi**

• **Reaktif artritler (PSRA)**

• **Septisemi**

• **Serum hastalığı artrit**

• **Sistemik lupus eritematozus**

• **Tüberküloz**

ARA ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken hastalık JRA olup, JRA'nın eklem tutulumu ARA'ya göre daha uzun sürelidir. Aynı zamanda JRA'da tipik olarak özellikle eldeki küçük eklemlerin simetrik tutulumu görülmektedir. JRA'da ARA'dan farklı olarak sıklıkla sabahları veya uzun süreli hareketsiz kalma sonrası ağrıların arttığı izlenir. Yine ARA ile JRA ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken bir diğer farklılık artrit salisilat tedavisine verdiği yanıt olup, salisilat tedavisine 24–48 saat içerisinde yanıt vermeyen artrit olgularında ARA'dan ziyade JRA bulunma olasılığı yüksektir (154).

Ağır klinik bulgularla seyreden ARA'da enfektif endokarditten ayırıcı tanı yapmak oldukça zordur. ARA'da kalp tutulumu pankardit olarak görülür ve bu durum sıklıkla enfektif endokardit ile karışabilir. Bu nedenle özellikle nedeni bilinmeyen ateş şikâyeti ile başvuran tekrarlayıcı ARA'lı hastalarda ayırıcı tanıda enfektif endokardit düşünülmalıdır. Enfektif endokarditte ARA'dan farklı olarak fizik muayenede splenomegali, ekokardiyografide vejetasyonlar ve kan kültüründe üreme saptanır (154, 155).

Kollajen doku hastalıklarından biri olan SLE ile ARA benzer klinik bulgular gösterebilirler. SLE'de ARA'ya benzer şekilde klinikte artralji ve artrit sık görülür. SLE'de tanı ARA'dan farklı olarak özgül klinik ve serolojik testlerle konur (154, 156).

PSRA'da artrit ARA'dan farklı olarak oligo veya poliartikülerdir. PSRA'da sabah tutukluğu görülebilir ve büyük eklemlerin yanında küçük eklemler de tutulabilir. PSRA,6-10 hafta kadar sürebilen kronik bir seyir gösterebilir ve ARA'dan farklı olarak salisilatlarla hemen hemen hiç yanıt vermez (155, 156).

Enfeksiyon hastalıklarından tüberkülozda ESH 100 mm/saat üzerinde olduğundan ARA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır (157, 158).

Malignitelerden özellikle lösemi, lenfoma ve nöroblastoma ile romatolojik hastalıklardan AAA (Ailevi akdeniz ateşi) ve Kawasaki hastalığı ARA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardır. Kawasaki hastalığındaki diğer klinik bulgular ve öncül streptokok enfeksiyonu kanıtı olmaması ayırıcı tanıda yardımcı özelliklerdir (158). Korenin ayırıcı tanısında dejeneratif beyin hastalıkları, beyin tümörleri, davranış bozuklukları, Wilson hastalığı ve PANDAS düşünülmelidir (159).

2.A.8. Prognoz

ARA'da klinik gidiş son derece değişkenlik göstermekte olup, kardit varlığı ya da yokluğu gibi tutulan organ ve tutulum şiddeti klinik gidişte belirleyicidir (159-161). Meira ve ark. (161) ARA'lı hastalarda hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarının 6 ay - 7 yıllık izlem süresi içerisinde % 61 oranında gerilediğini saptamışlardır.

İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli koruma almayan hastalarda tekrarlayan ataklar sonrasında ağır RKH gelişmektedir. Bu ağır RKH'lı hastaların bir kısmında kapak değişimi gerekirken bir kısmı ağır kalp yetersizliği veya ölüm ile sonuçlanabilmektedir. ARA'ya bağlı ölümler atakların şiddeti ve tekrarlamalara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Sosyoekonomik düzey düşüklüğü, yetersiz beslenme, beyaz ırk dışındaki ırktan olmak ve profilaksiye uyumsuzluk tekrarlayan ARA atakları için kötü prognoz göstergeleridir. Ayrıca ekokardiyografide arka kapakçıkta prolapsus gözlenmesi kötü prognoz işaretidir (45, 162).

2.A.9. Tedavi

ARA tanısı alan hastaların tedavileri;

1. Streptokokal enfeksiyonun eradikasyonu,
2. Klinik bulguların tedavi edilmesi,
3. Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının engellenmesi için profilaksi uygulaması
4. Hasta ve ailesinin tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının önemi ile ilgili olarak bilgilendirilmesi,
5. Kardiyak tutulumu olan hastalarda bakteriyal endokardite yönelik profilaksi uygulanması ve bu konunun önemi ile ilgili hasta ve ailesinin aydınlatılması, şeklinde planlanır (146, 147).

2.A.9.1.Streptokokal enfeksiyonun eradikasyonu ve profilaksi

ARA'nın başlangıç atağının önlenmesi (birincil önlem), GAS'ın farinksten eradikasyonu ile mümkündür. Bunun için uygulanan tedavi protokolü tablo 5'te görülmektedir (47, 154, 155).

Tablo 5. ARA tedavisi birincil önlem tedavi şeması (47, 154, 155)

İlaç	Terapötik şema
Benzatin penisilin G	< 27 kg, 600 000 U; > 27 kg, 1 200 000 U IM, tek doz veya
Penisilin V	Çocuklarda, 250 mg 2-3 defa/gün, PO (10 gün) Adölesanlarda, 500 mg 2-3 defa/gün, PO (10 gün)
Penisilin alerjisi olan hastalarda,	
Eritromisin estolate	20-40 mg/kg/gün 2-4 defa/gün, PO (10 gün) veya
Eritromisin etilsüksinate	40 mg/kg/gün 2-4 defa/gün, PO (10 gün) (maksimum 1g/gün)
Sülfonamit, trimetoprim, tetrasiklin, ve kloramfenikol streptokokal eradikasyon tedavisinde kullanılmaz.	

ARA'nın tekrarlayan ataklarının önlenmesinde ise antibiyotik profilaksisi (ikincil önlem) en güvenilir yoldur. Bu amaç için uygulanan tedavi protokolü Tablo 6'da görülmektedir (47, 154, 155). Daha önce yapılmış çalışmalara göre, tüm hasta grupları için profilaksinin ömür boyu uygulanması önerilmektedirken yeni çalışmalar profilaksi süresinin, hastanın yüksek risk grubuna dahil olması veya kardiyak tutulumunun olup, olmamasına göre, değişken olmasını önermektedir (154, 155).

Tablo 6. ARA tedavisi ikincil önlem (profilaksi) tedavi şeması

İlaç	Terapötik şema
Benzatin penisilin G	<27 kg, 600 000 U, 3 haftada bir, IM >27 kg, 1 200 000 U, 3 haftada bir, IM
Penisilin V	250 mg, 2 defa/gün, PO
Sulfadiazin	<27 kg, 500 mg, 1 defa/gün, >27 kg, 1 g, 1 defa/gün, PO
Penisilin ve sulfodiazin alerjisi olan hastalarda	
Eritromisin	250 mg, 2 defa/gün, PO

Romatizmal artritte antibiyotik profilaksisine son ataktan sonra tekrarlayan ARA atağı riskinin en fazla olduğu dönem olması nedeniyle en az 5 yıl veya 21 yaşına kadar devam edilmelidir. Karditi olan hastalarda tekrarlayan kardit atağı ile karşılaşma riski daha yüksek olduğundan tekrarlayan kardit ataklarıyla kardiyak etkilenmede artış görülür. Tekrarlama riski ilk ataktan sonraki ilk 5 yıl daha yüksek olsa da yüksek risk gruplarında, profilaksi hayat boyu uygulanmalıdır. Bu açıdan streptokok farenjiti geçirme riski yüksek olan gruplar okul çocukları, öğretmenler, askerler ve kalabalık ortamlarda yaşayanlardır. Kapak cerrahisi geçiren ARA'lı hastalarda da profilaksiye devam edilmelidir. Çünkü bu hasta grubunda ARA'nın tekrarlama riski oldukça yüksektir (154, 155, 163, 164). İzole artrit ile gelen kardiyak tutulum olmayan hastalar düşük risk grubunda olup, tekrarlayan ataklar ile kardiyak tutulum riskleri daha düşüktür. Düşük risk grubunda profilaksi son ataktan sonra en az 5 yıl süre ile veya yirmili yaşların başına kadar devam etmelidir. ARA profilaksisi sonlandırılırken riskler hasta ve ailesiyle tartışılarak ortak karar alınmalıdır (154, 155).

2.A.9.2.Karditte tedavi

Yapılan çalışmalarda hafif veya orta şiddetteki kardiyak tutulumlarda, steroid tedavisinin, salisilat tedavisine üstün olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle hafif veya orta şiddetteki kardit tedavisinde salisilat kullanımı önerilmektedir. Steroid tedavisi ise pankardit veya kalp yetersizliği ile giden, daha ağır kardit olgularında başlanmalıdır. ASA, karditli hastalarda dörde bölünmüş dozlar halinde 90-100 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Serum ASA düzeyi 25 mg/dL'de tutulmalı ve bu düzey 30 mg/dL'yi aşmamalıdır. ASA, klinik yanıt takip edilerek 4-8 hafta bu tedavi dozunda uygulanır. Kliniği düzelen hastalarda salisilat tedavisi, takip eden 4-6 haftalık sürede azaltılarak kesilir. Tedavinin ne zaman azaltılacağı ve kesileceği, akut faz yanıtlarına göre düzenlenmelidir. ASA; ARA'da 12-24 saat içinde artrit bulgularında dramatik bir iyileşme sağlar, öyle ki üç gün sonunda artrit düzelmediği olgularda ARA tanısından uzaklaşılmalı tanı yeniden gözden geçilmelidir (165, 166).

Steroid tedavisinde oral prednizon, 2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/m²/gün) dozunda, dörde bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Bu dozda steroid tercihen 2-3 hafta kullanıldıktan sonra, takip eden 2-3 haftalık süre içerisinde, azaltılarak (tercihen iki günde bir tablet olacak şekilde) kesilir. Steroid dozunun azaltılmasından 1 hafta önce, hızlı steroid kesimine bağlı olarak ortaya çıkabilecek klinik alevlenmeyi önlemek amacı ile tedaviye ASA eklenmelidir. Hastalara akut kardit süresince mutlak yatak istirahatı yapmaları önerilir. Daha sonra hafif aktivite ve sonrasında da normal aktivite önerilmelidir. Ağır kardit sonrası normal aktiviteye hızlı dönülmesinden kaçınılmalıdır (155).

Steroid tedavisinin sık görülen yan etkileri; su-tuz tutulumu, hipertansiyon ve gastrik yan etkilerdir. Çoğu hastada geçici olan ilaç kesilince düzelen cushingoid görünüm oluşur. Steroid tedavisi sırasında tuzsuz diyet ve kan basıncı izlemi önerilmeli ayrıca mide koruyucu ilaçlar yan etkileri önlemek amacıyla tedavi süresince verilmelidir (17, 144). ARA'da steroid tedavisi uygulanırken steroid kesilmesi sırasında adrenal yetmezlik gelişen bir olgu bildirilmiştir (167). ASA tedavisinde en sık görülen yan etkiler kulak çınlaması, mide irritasyonu, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz ve hipoglisemidir. ASA tedavisi sırasında hastalar toksisite açısından yakın takip edilmelidir (152, 167).

2.A.9.3.Artritte tedavi

ARA'nın en sık görülen bulgularından olan artrit tedavisinde yalnız artrit varlığında sadece ASA verilmelidir. ARA artritini ASA'ya çok iyi yanıt verdiği için, kardit için kullanılan dozdan daha az dozda verilmesi önerilir. Tedaviye, 50-75 mg/kg/gün (maksimum 3,5 gr/gün) dozunda, dörde bölünmüş dozlar şeklinde başlanır. Eğer yanıt alınamazsa doz, 100 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Bu dozlarda ASA tedavisi ile klinik yanıt 48-72 saatte alınamaz ise, akut romatizmal ateş tanısının doğruluğu sorgulanmalıdır. ASA tedavisi 2 hafta devam eder ve sonrasında takip eden 2-3 haftalık süre içerisinde azaltılarak kesilir. Tedaviye yanıtın izlenmesinde ESH yardımcıdır. ASA'ya alternatif ilaç Naproksen olup, 10-15 mg/kg/gün dozunda, gün içinde iki doz halinde verilir. ASA tedavisi alamayan, ya da tedavi sırasında yan etki görülen hastalarda Naproksen tedavisi uygulanabilir. Diğer anti-enflamatuvar ilaçlar da tedavide kullanılabilir (154, 155). Tolmetin yine ARA artritinde kullanılan bir başka farmakolojik ajandır (168).

2.A.9.4.Korede tedavi

Hafif koreiform hareketleri olan hastalarda yatak istirahatı ve stresten uzak kalmak yeterli olabilirken daha ağır bulgularla başvuran hastalarda, koreiform hareketleri kontrol etmek için, antikonvülzan ilaçlar gerekli olabilmektedir (169-171).

Fenotiazinler (özellikle klorpromazin), nöroleptikler (özellikle haloperidol), valproik asit, karbamazepin, kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazmaferez, rezerpin, tetrabenazin, pimozid gibi ilaçlar bu amaçla kullanılabilir tedavi seçenekleridir (171, 172).

En çok tercih edilen iki ilaç Haloperidol ve Fenobarbital'dir. Fenobarbital tedavisi, her 6-8 saatte bir 15-30 mg şeklinde uygulanır. Haloperidol tedavisi ise 0,5 mg dozunda başlanıp klinik yanıtı göre her 8 saatte bir 2 mg'a kadar yükseltilebilir. Tedaviye yanıtızsız, ağır vakalarda bazen her 8 saatte bir 5 mg haloperidol uygulamak gerekebilir. Haloperidol alan

hastalar, tardiv diskinezi ve ekstra piramidal yan etkiler açısından yakın takip edilmelidirler. Valproik asit, kore tedavisinde 15-30 mg/kg/gün dozunda uygulanmaktadır(172-174). İzole koresi olan hastaların tedavisinde anti-enflamatuvar ajanların herhangi bir yararı yoktur. Kore tedavisine, kore semptomları kaybolduktan sonra birkaç hafta daha devam edilmesi tavsiye edilmektedir (174, 175).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, kesitsel bir çalışma olup, çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Pediatrik Kardiyoloji polikliniğine Ocak 2007-Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran hastalardan 1992 yılında modifiye edilmiş Jones kriterlerine ve DSÖ tarafından hazırlanmış olan 2002–2003 ARA ve RKH tanı kriterlerine göre iki majör veya bir majör iki minör kriter ile ARA tanısı konan 132 hasta alınarak dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dair etik kurul onayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 06.09.2011 tarihinde 2011/135 protokol numarası ile alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı öyküleri alındıktan sonra sistemik ve kardiyolojik muayeneleri yapıldı. Başvuru anında boğaz kültürü ve streptokokal serolojik çalışmalar (ASO) için örnekler alındı. Her hastadan CRP, ESH alınarak EKG ve Telekardiyografi çekildi. ASO ve CRP titre ölçümü Immage Immunochemistry Systems-Beckman Coulter Ireland ile nefelometrik yöntem kullanılarak, sedimantasyon ölçümü ise Alifax Automatic Sytems cihazı ile fotometrik kapiller akış kinetik analiz yöntemi kullanılarak yapıldı.

Hastaların cinsiyetleri, yaşları, geldikleri yer, ARA öncesinde farenjit, tonsillofarenjit veya kızıl geçirme hikâyeleri, aile hikâyesinde ARA geçiren olup olmadığı, anne-baba arasında akrabalık olup olmaması, eşlik eden ek hastalık ve ARA öncesi antibiyotik kullanımı varlığı kayıt edildi.

Sydenham koresi tanısı çocukluk çağında koreye yol açabilen diğer patolojiler dışlanarak konuldu. Poliartrit tanısı ise iki veya daha fazla eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet veya ağrı ile hareket kısıtlılığı saptanması ile konuldu.

Kardit tanısı; fizik muayene bulguları, oskültasyon ve çocuk kardiyoloji uzmanlarınca İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında renkli ve 2 boyutlu ekokardiyografi (Vivid Pro 7 GE) cihazı ile yapılan ekokardiyografik (EKO) değerlendirme ile konuldu. Klinik olarak kardit bulguları olmadan doppler ekokardiyografi ile kalp kapak tutulumu gösterilenler “sessiz kardit” olarak

tanımlandı. Hastalardaki kapak tutulumlarından mitral yetmezlik, doppler ekokardiyografi bulgularıyla aşağıdaki dört kritere göre tanımlandı.

- 1) 1 cm'den uzun renkli jet akım bulunması
- 2) Renkli jet akımın en az iki düzlemde gösterilmesi
- 3) Mozaik renkli jet akım saptanması
- 4) Jet akımın sistol boyunca devam etmesi

Aort yetmezliği; Pulsed doppler ekokardiyografide iki düzlemde izlenen kalp kapakçıklarının ötesine uzanan geniş renkli jet akım ile holodiastolik yüksek hızlı akım saptanarak konuldu.

Kapak tutulumuna ilave olarak kardiomegali mevcut olup kalp yetmezliği olmayanlar “orta derece kardit”, yalnızca kapak tutulumu olanlar “hafif kardit” olarak değerlendirildi. “Ağır kardit” anlamlı kalp kapak yetmezliği varlığında konjestif kalp yetmezliği bulgularının olması olarak tanımlandı. Konjestif kalp yetmezliği varlığı, perikardit varlığı veya her ikisinin beraber bulunduğu durumlar kaydedildi.

ARA saptanan olgular yatak istirahatine alındıktan sonra penisilin tedavisi uygulanarak akut dönem tedavisi sonrasında tüm olgular sekonder profilaksiye alınmıştır. Artrit veya hafif karditi olan hastalara 100 mg/kg/gün dozunda ASA 15 gün süre ile uygulandı. Daha sonra tedaviye 75 mg/kg/gün ile 4 hafta kadar devam edildi. Karditi (orta-ağır) olan hastalara 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) steroid tedavisi 2 hafta süreyle uygulandı. Hastaların akut faz reaktanlarındaki düzelmeye göre steroid dozu 4 haftada azaltılarak kesilirken 80 mg/kg/gün (maksimum 3,5 g/gün) ASA tedaviye eklenip, 3 ile 4 hafta devam edilerek kesildi. Kalp yetmezliği bulguları olan olgularda digoksin, ACE inhibitörleri ve diüretik tedavisi başlandı. Düzenli takibe alınan hastalardan 27 kg üzerinde ağırlığa sahip olanlar 1,2 milyon ünite 27 kilogramdan daha az ağırlığa sahip olanlar 600 000 ünite benzatin penisilin ile streptokoklara karşı 21 günde bir profilaksiye alındı.

Olguların kontrollerinde steroid ve aspirin yan etkileri açısından değerlendirmeleri yapılmıştır. Kore saptanan olgular pediyatrik nöroloji ile birlikte takip edilmiş hastalar haloperidol veya valproik asit ile tedavi edilmişlerdir.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler, SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows version 16.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Nicel verilere

ilişkin değişkenler aritmetik ortalama (\bar{x}) \pm standart sapma (ss) (min-max) ile, nitel verilere ilişkin değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Cinsiyet yönünden değişkenlerin karşılaştırılmasında unpaired t testi, Pearson Ki-Kare testi, Mann-Whitney U testi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada; 2007 ile 2011 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde ARA tanısı almış 132 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların ortalama yaşı $11,2 \pm 2,8$ idi. Olguların 69'u kız (% 52,3), 63'ü ise erkekti (% 47,7). Olgulardan en küçüğü 5 yaşında iken en büyük hasta 17 yaşındaydı. Soygeçmiş hikâyesinde 23 olgunun (% 17,4) anne ile baba arasında akrabalığı mevcuttu. Olguların 6'sında (% 4,5) ailede ARA hikâyesi mevcuttu. Olguların 107'sinde (% 81,1) ARA gelişiminden yaklaşık 2–3 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu hikâyesi olduğu saptandı. ARA öncesinde antibiyotik kullanımı öyküsü 100 (% 75,8) olguda mevcuttu.

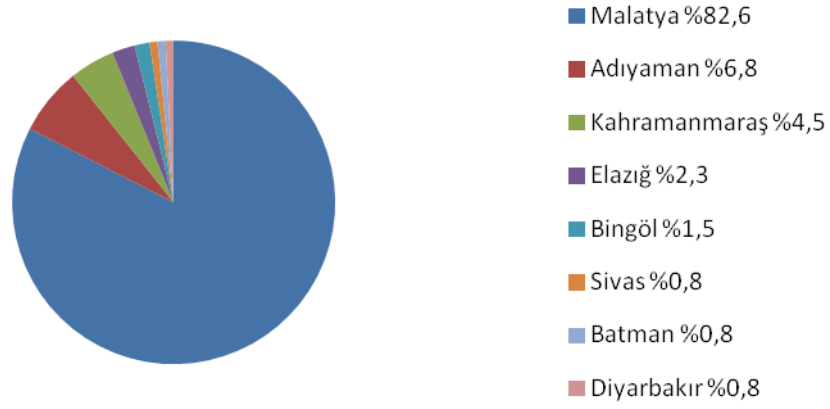
Tablo 7. ARA olguların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

Cinsiyet	Olgu sayısı	Olgu grubu içindeki yüzdesi	Yaş ortalaması
Erkek	63	%47,7	$11,4 \pm 2,9$
Kız	69	%52,3	$10,1 \pm 2,8$
Total	132	%100,0	$11,2 \pm 2,8$

Olguların 109'u (% 82,6) Malatya'dan, 9'u (% 6,8) Adıyaman'dan, 6'sı (% 4,5) Kahramanmaraş'tan, 3'sü (% 2,3) Elazığ'dan, 2'si (% 1,5) Bingöl'den, 1 olgu (% 0,8) Batman'dan, 1 olgu (% 0,8) Sivas'tan ve 1 olgu ise (% 0,6) Diyarbakır'dan başvurmuştu.

Şekil 1. ARA olgularının geldiği illere göre dağılım

ARA Olgularının Geldiği İllere Göre Dağılımı

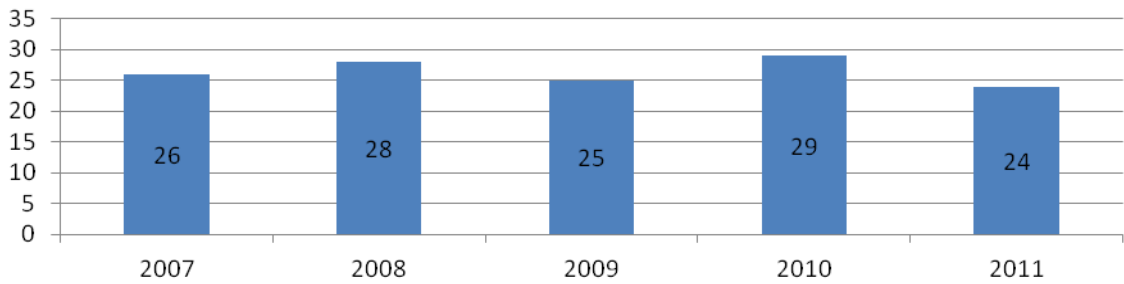


Malatya içerisinde başvuran 109 olgudan 88'i (% 66,7) Malatya merkezden, 9 olgu (% 6,4) Akçadağ'dan, 4 olgu (% 3) Doğanşehir'den, 4 olgu (% 3) Darende'den, 1 olgu (% 0,8) Pütürge'den, 1 olgu (% 0,8) Yeşilyurt'tan, 1 olgu (% 0,8) Hekimhan'dan ve 1 olgu ise (% 0,8) Kale 'den başvurmuştu.

Olguların yıllara göre dağılımlarına bakıldığında 132 olgunun 26'sı (% 19,7) 2007 yılında, 28'i (% 21,2) 2008 yılında, 25'i (% 18,9) 2009 yılında, 29'u (% 22) 2010 yılında ve 24'ü (% 18,2) ise 2011 yılında başvurmuştur.

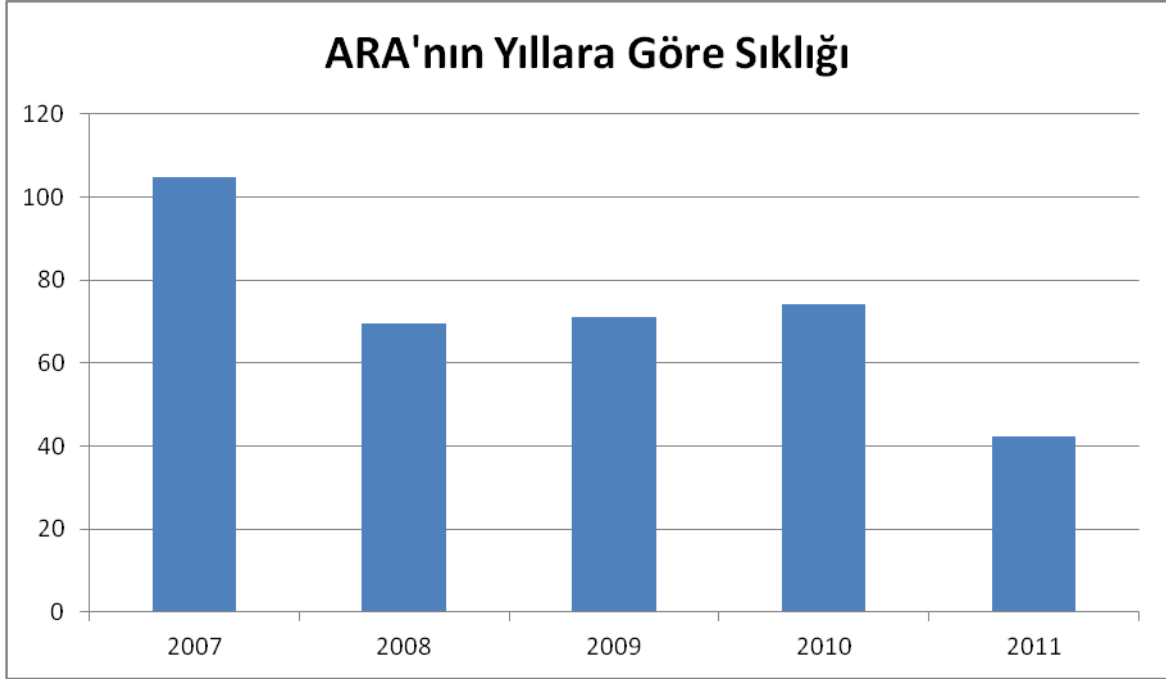
Şekil 2. ARA olgularının yıllara göre dağılımı

Olguların Yıllara Göre Dağılımı



Olguların yıllara göre sıklığına* bakıldığında; 2007 yılında 104,8/100 000, 2008 yılında 69,4/100 000, 2009 yılında 71,1/100 000, 2010 yılında 74,2/100 000, 2011 yılında ise 42,3/100 000 olarak saptanmıştır (Şekil 3).

Şekil 3. ARA'nın yıllara göre sıklığı (100 000'de)*



*Sıklık hesaplanmasında hastanemize yıllık başvuru sayısı dikkate alınmıştır.

Tanı anında 1 majör bulgu varlığı 78 olguda (% 59,1) mevcuttu. İki majör bulgu 51 olguda (% 38,6) mevcuttu. Üç majör bulgu varlığı sadece 3 olguda (% 2,3) mevcuttu.

Minör bulgular açısından bakıldığında en sık iki minör bulgu varlığı izlendi. İki minör bulgu varlığı 72 olguda (% 54,5), bir minör bulgu 14 olguda (% 10,6), üç minör bulgu 34 olguda (% 25,8) izlenirken 4 minör bulgu 1 olguda (% 0,8) mevcuttu.

Majör kriterler

Olgulardan 62'sinde (% 47) ilk atak sırasında tek majör bulgu olarak veya diğer majör bulgulara eşlik eden artrit mevcuttu. Sıklık sırasına göre tutulan eklemler; 33 olguda (% 25) diz, 24 olguda (% 18,2) ayak bileği, 3 olguda (% 2,3) ayak bileği ve diz, bir olguda (% 0,8) dirsek, bir olguda (% 0,8) el bileği ile dirsek, bir olguda (0,8) ise el bileği dirsek ve diz tutulumu mevcuttu.

Majör bulgular açısından bakıldığında; tek majör bulgu olarak artrit 18 olguda (13,6), kardit 56 olguda (% 42,4), kore 3 olguda (% 2,3), artrit ile kardit 39 olguda (% 29,5), kore ile kardit 12 olguda (% 9,1) ve 3 olguda da (% 2,3) kore, kardit ve artrit, 1 olguda (% 0,8) ise eritema marginatum ile kardit eş zamanlı mevcuttu. Kore saptanan 18 olgunun 10'u (% 55,5) erkek, 8'i (% 44,5) ise kız idi. Kardit izlenen 110 olgunun ise 60'ı (% 54,5) kız, 50'si (% 45,5) erkekti. Artrit izlenen 62 olgudan 33'ü (% 53,2) erkek, 29'u (% 46,8) ise kız idi. Majör ve minör kriterler açısından olgular tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Majör ve minör bulguların olgulara göre dağılımı

Majör kriterler	
Artrit	62 (% 47)
Kardit	110 (% 83,3)
Sydenham koresi	18 (% 13,6)
Eritema marginatum	1 (% 0,8)
Subkutan nodüller	Yok
Minör kriterler	
Artralji	48 (% 36,3)
Ateş	82 (% 62,1)
PR uzaması	14 (% 10,6)
ESH (mm/saat)	44,9 ± 31,2 (2-120)
CRP (mg/dl)	35,5 ± 47,4 (0,1-223)
Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulguları	
Pozitif boğaz kültürü (GABHS)	8 (% 6,1)
ASO (Todd U/ml)	663,2 ± 516,9 (24-2315)

Olguların 110'unda (% 83,3) kardit mevcuttu. Bu olgulardan 83'sinde (% 62,9) hafif kardit, 13 olguda (% 9,8) orta kardit, 14 olguda (% 10,6) ise ağır kardit saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. ARA olgularının kardit şiddetine göre dağılımı

Kardit şiddeti	Olgu sayısı	Karditli olgular içerisindeki yüzdesi
Hafif	83	% 62,9
Orta	13	% 9,8
Ağır	14	% 10,6
Total	110	% 100,0

Olguların 101'inde (% 76,5) mitral yetmezlik mevcut olup, 77 olguda (% 76,2) hafif mitral yetmezlik, 12 olguda (% 11,9) orta mitral yetmezlik ve 12 olguda (% 11,9) ise ağır mitral yetmezlik saptandı. Sessiz kardit, koreli 5 ve artritli 1 olguda olmak üzere toplamda olguların 6'sinde (% 4,5) izlenmiş olup, olguların 3'ünde izlemde kardit bulguları gerilemiştir.

Olguların 34'ünde (% 25,8) aort yetmezliği mevcut olup, 26 olguda (% 19,7) hafif aort yetmezliği, 3 olguda (% 2,3) orta aort yetmezliği ve 5 olguda (% 3,8) ise ağır aort yetmezliği mevcuttu.

Triküspit kapak yetmezlikleri ve pulmoner kapak yetmezlikleri diğer kapak yetmezliklerine eşlik etmekteydi. Olgulardan 4'ünde (% 3) triküspit kapak yetmezliği hafif düzeyde iken 1 olguda (% 0,8) orta düzeyde triküspit yetmezliği mevcut olup,, ağır triküspit yetmezliği hiçbir olguda izlenmedi. Olguların 4'ünde (% 3) diğer kapak yetmezliklerine eşlik eden hafif düzeyde pulmoner kapak yetmezliği mevcuttu. Eritema marginatum 1 olguda (% 0,8) izlenirken subkutan nodüller hiçbir olgumuzda mevcut değildi.

Ekokardiyografik değerlendirmede olguların 22'sinde (% 16,7) kardit yoktu. ARA karditli hastaların kapak tutulumlarından en sık mitral yetmezlik 74 olguda (% 56,1) izlenmiştir. İkinci sıklıkta görülen mitral yetmezlik ve aort yetmezliği birlikteliği 20 olguda (% 15,2) izlenmiştir. Daha sonra sıklık sırasına göre aort yetmezliği 8 olguda (% 6,1), mitral yetmezlik ve pulmoner yetmezlik 2 olguda (% 1,5), yine 3 olguda (% 2,3) mitral yetmezlik, aort yetmezliği ve triküspit yetmezliği birlikteliği izlenmiştir. Aort yetmezliği ile triküspit yetmezliği birlikteliği 1 olguda (% 0,8), mitral yetmezlik, aort yetmezliği ve pulmoner yetmezlik birlikteliği 1 olguda (% 0,8), mitral yetmezlik, triküspit yetmezliği ile pulmoner yetmezlik birlikteliği 1 olguda (% 0,8) izlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. ARA karditli olguların kapak tutulumu açısından dağılımı

Kardit tipi	Olgu sayısı	Karditli olgular içindeki yüzdesi
MY	74	% 56,1
AY	8	% 6,1
MY+AY	20	% 15,2
MY+PY	2	% 1,5
AY+TY	1	% 0,8
MY+AY+TY	3	% 2,3
MY+AY+PY	1	% 0,8
MY+TY+PY	1	% 0,8
Total	110	100,0

Minör kriterler

Olgularımızda en sık rastlanan minör bulgu 110 olguda izlenen (% 83,3) CRP ve sedim yüksekliği olmak üzere akut faz reaktanlarında artış olmuştur. İkinci en sık minör bulgu olarak 82 olguda (% 62,1) ateş yüksekliği saptanırken üçüncü en sık minör bulgu olarak olguların 48'inde (% 36,3) görülen artralji saptandı. PR uzaması ise 14 olguda (% 10,6) vardı.

Olguların ortalama ESH değeri $44,9 \pm 31,2$ mm/saat (1-20mm/saat) iken ortalama CRP değeri $35,5 \pm 47,4$ mg/dl (0,1-1mg/dl)'idi. Olgularda ESH değerleri ortalama 3 ile 15 günde ($7,3 \pm 2,1$ gün), CRP değerleri ise benzer Şekilde 3 ile 15 günde ($7,8 \pm 2,6$) normale döndü. ASO pozitifliği 97 olguda (% 73,5) saptanmış olup, olguların ortalama ASO değeri $663,2 \pm 516,9$ U/ml (0-320 Todd U/ml)'idi. GABHS, olguların 8'inin (% 6,1) boğaz kültüründe redi. ARA ile eş zamanlı bulunan hastalıklar aısından bakıldığında; 5 olguda (% 3,8) enürezis, 4 olguda (% 3) büyüme geriliği, 4 olguda (% 3) puberte prekoks, 3 olguda (% 2,3) anksiyete bozukluğu, 1 olguda (% 0,8) atriyal septal defekt (ASD), 1 olguda (% 0,8) epilepsi, 1 olguda (% 0,8) hipertansiyon, 1 olguda (% 0,8) obezite, 1 olguda (% 0,8) penisilin alerjisi, 1 olguda (% 0,8) tiroidit, 1 olguda (% 0,8) akciğer tüberkülozu, 1 olguda (% 0,8) zekâ geriliği ve 1 olguda (% 0,8) ise vitiligo saptandı.

Olguların tanı anında var olan Jones kriterleri aısından bakıldığında en sık 29 olguda (%22) majör bulgu olarak kardit ve artrit, buna ek olarak minör bulgu olarak ateş ve akut faz reaktanlarında yükseklik ile geirilmif streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak ASO yüksekliği mevcut olup bu 29 olgudan 5'inde boğaz kültüründe üreme saptandı. İkinci sıklıkta 23 olguda (%17,4) tanı anında tek majör bulgu olarak artrit, minör bulgu olarak ise ateş ve akut faz reaktanlarında yükseklik ile yine geirilmif streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak ASO yüksekliği mevcut olup bu olguların bir tanesinde boğaz kültüründe üreme saptandı. nc sıklıkta 17 olguda (%12,9) majör bulgu kardit olup minör bulgular ateş, artralji ve akut faz reaktanlarında yükseklik ve geirilmif streptokok enfeksiyonu aısından ASO yüksekliği Őeklindeydi yine bu gruptanda bir olguda boğaz kültüründe üreme saptandı. Bunun dışında 12 olguda majör bulgu artrit olup minör bulgular ateş, akut faz reaktanlarında yükseklik ve EKG'de PR uzaması ile geirilmif streptokok kanıtı olarak ASO yüksekliği Őeklindeydi. Olgularımızdan 11'inde majör bulgu olarak kardit ve artrit mevcut olup buna minör bulgu olarak akut faz reaktanlarında yükseklik eşlik etmekteydi. On olgumuzda majör bulgu kardit olup minör kriterler ateş ve akut faz reaktanlarında yükseklik Őeklindeydi. Yedi olgumuzda majör bulgu olarak artrit mevcut iken minör bulgu olarak ateş ve akut faz reaktanlarında yükseklik ve geirilmif streptokok enfeksiyonu aısından ASO yüksekliği saptandı. Dört olguda tanı iki majör bulgu olarak kore ve kardit birlikteliği ile konuldu.  olguda kore ve kardit majör bulgularına geirilmif streptokok enfeksiyonu aısından ASO yüksekliği eşlik etmekte olup bu olguların bir tanesinde boğaz kültüründe üreme saptandı. Yine  olguda tanı majör bulgu olan kardit ve minör bulgu olarak ateş ve artralji varlığına ek olarak geirilmif streptokok enfeksiyonu aısından ASO yüksekliği ile konuldu. İki olguya tanı sadece kore

varlığı ile konuldu. Ayrıca iki olguda majör bulgu olarak kardit ve koreye minör bulgu olarak artralji ve akut faz reaktanlarında yükseklik ile geçirilmiş streptokok enfeksiyonu açısından ASO yüksekliği eşlik etmekteydi. İki olguda majör bulgu olarak kardit ve kore mevcut olup bu bulgulara minör bulgu olarak akut faz reaktanlarında yükseklik ile geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak ASO yüksekliği eşlik etmekteydi. İki olguya tanı, kardit, kore ve artrit major bulguları ile beraber geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı ASO yüksekliği ile konuldu. Bunların dışında bir olguya ARA tanısı, majör bulgu olarak koreye eşlik eden minör bulgu olarak EKG'de PR uzaması ile geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak ASO yüksekliği varlığı ile konuldu. Bir olguya ise majör bulgu olarak kardit ve koreya ek olarak minör bulgular ateş, artralji ve akut faz reaktanlarında yükseklik ve geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olan ASO yüksekliği varlığı ile ARA tanısı kondu. Bir başka olguya ARA tanısı; kardit, kore ve artrit major bulguları ile ateş, akut faz reaktanlarında yükseklik ve geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak ASO yüksekliği varlığı ile konuldu. Bir olguda kardit ve eritema marginatum major bulgularına eşlik eden ateş ve akut faz yüksekliği minor bulguları ile beraber geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı ASO yüksekliği ile tanı konuldu. Son olarak bir olguya ise kardit ve artrit major bulgularına minor bulgulardan ateşin eşlik ettiği ayrıca yine geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olan ASO yükseliği varlığı ile tanı konuldu (Tablo 11).

İzlem

Olgular ortalama $32,8 \pm 16,3$ ay (3-60 ay) takip edildi. İzlem sırasında toplam 17 olguda (% 12,9) ARA tekrarladı. Tekrarlamaların ortalama çıkış zamanı (8-40 ay) $17,4 \pm 10,4$ ay idi. Tekrarlama görülen olguların 13'ünde (% 76,4) artrit, 4 olguda ise (% 23,6) kardit gelişti. Tekrarlamalardan 3 atak gözlenen 2 olguda tekrar sırasında artrit gelişmişti. Olguların izleminde 1 olguya (% 0,8) mitral kapak rekonstriksiyonu, 1 olguya (% 0,8) ise aort kapak replasmanı nedeniyle cerrahi müdahale uygulanmıştır.

Tablo 11. ARA olgularının Jones Kriterlerine göre dağılımı

Jones kriterleri	Olgu sayısı	Yüzde
Kardit+artrit+ateş+akut faz yüksekliği+ASO(+)	29	22,0
Kardit+artralji+akut faz yüksekliği+ ASO (+)	23	17,4
Kardit+ateş+artralji+akut faz yüksekliği+ASO(+)	17	12,9
Artrit+ateş+PR uzaması+akut faz yüksekliği+ASO(+)	12	9,1
Kardit+artrit+akut faz yüksekliği+ASO(+)	11	8,3
Kardit+ateş+akut faz yüksekliği+ASO(+)	10	7,6
Artrit+ateş+akut faz yüksekliği+ASO(+)	7	5,3
Kardit+kore	4	3,0
Kardit+kore+ASO(+)	3	2,2
Kardit+ateş+artralji+ASO(+)	3	2,2
Kore	2	1,5
Kardit+kore+artralji+akut faz yüksekliği+ASO(+)	2	1,5
Kardit+kore+akut faz yüksekliği+ASO(+)	2	1,5
Kardit+kore+artrit+ASO(+)	2	1,5
Kardit+kore+ateş+artralji+akut faz yüksekliği+ASO(+)	1	0,8
Kardit+kore+artrit+ateş+akut faz yüksekliği+ASO(+)	1	0,8
Kore+PR uzaması+ASO(+)	1	0,8
Kardit+eritema multiforme+ateş+akut faz yüksekliği+ASO(+)	1	0,8
Kardit+artrit+ateş+ASO(+)	1	0,8
Total	132	100,0

5. TARTIŞMA

ARA duyarlı kişilerde GABHS'lar ile oluşan tonsillit, farenjit, tonsillofarenjit veya kızıl sonrasında antijenik benzerlik nedeniyle eklemler, kalp, beyin, cilt ve cilt altı bağ dokusunu tutan sistemik bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde görülmekte olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir. ARA, gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık olmakla beraber az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir (68, 175).

Sosyoekonomik düzeyi iyi olan gelişmiş ülkelerde özellikle son 25-30 yılda ARA'nın hem ilk ve tekrarlayan ataklarında hem de romatizmal kalp hastalığı prevalansında azalma dikkati çekmektedir (68). Üst solunum yolu enfeksiyonlarının çocuklarda daha çok romatojenik olmayan streptokok suşlarıyla oluşması, erken tanı alması, etkin ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi, ARA tanısının erken konması ve penisilin proflaksisi ile tekrarlayan atakların önlenmesi ARA sıklığının azalmasında etkili olmuştur (176).

Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere; yaşam koşullarının iyi olmaması ve sağlık hizmetlerinden yeterince yararlanamama nedeniyle ARA hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (68, 176).

ARA'da etken GABHS'ler olup, ARA gelişmesinde moleküler düzeyde GABHS yüzeyindeki bazı antijenler ile özgül insan dokuları arasındaki benzerliğin otoimmün mekanizmada tetiği çeken mekanizma olduğu anlaşılmıştır.

Streptokoklar, doğada yaygın bulunan gram + koklar olup hücre duvarlarının en dış tabakası M, T, R proteinlerinden oluşturmaktadır. Bu proteinler bakterinin konak epitel hücrelerine yapışarak tutunmasını sonrasında fagositozdan korunarak konak hücresi içerisine girmesini sağlayan proteinlerdir. M proteini tip belirlemede ve virülansta rol alan en önemli protein olarak kabul edilmekte ve antifagositik özelliği bulunmaktadır. Streptokokal M

proteini ile miyozin arasındaki yapısal benzerlik ARA'da kardit gelişimindeki anahtar noktadır (70).

Bugün için tanımlanmış 100'den fazla M tip streptokok bulunmaktadır. M tip streptokoklardan bazıları tonsillit, farenjit ve tonsillofarenjite sıkça yol açarlar. Bu grupta bulunan M tip streptokoklar; M tip 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 29, 55, 57, 60 ve 63'tür. Bazı M tip streptokoklar ise daha çok deri enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Deri enfeksiyonu yapan M tip streptokoklar 49, 55, 57, 60 ve 63'tür. Bir diğer grup olan ve akut poststreptokoksik glomerülo nefrit yapan M tip streptokoklar 12 ve 49 olup bu grup nefritojenik streptokoklar olarak isimlendirilmektedir. ARA gelişiminde rol oynayan M tip streptokoklar ise 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29 olup bu grup ise romatojenik streptokoklar olarak adlandırılmaktadır (71, 75).

GAS'ların en önemli virulans faktörü olarak kabul edilen M proteini *emm* geni tarafından kodlanmaktadır. Çalışmalarda belli *emm* tiplerinin belli hastalıklarla ilişkileri gösterilmiştir. Ayrıca M proteini GAS'lara karşı geliştirilmekte olan aşı çalışmaları için en güncel ve ümit verici adaydır. Bu nedenlerle hasta veya taşıyıcılardan elde edilen GAS izolatlarının *emm* tiplerinin belirlenmesi önemlidir (82, 177). Özellikle *emm1*, *emm3* ve *emm28*'in invazif enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (77). Yine streptokokal toksik şok sendromlu olguların *emm1* ve 3 ile sıklıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (77). Luca-Harari ve ark. (178) 2009'da Avrupa genelinde Strep-EURO programı kapsamında 4353 invazif izolatla yaptıkları çalışmada 104 farklı *emm* tipi saptamışlar, bunlar arasında en yüksek oranda *emm1* (% 19), *emm28* (% 12), *emm3* (% 10), *emm89* (% 8), *emm87* (% 6), *emm12* (% 5), *emm4* (% 5), *emm83*, *emm81* ve *emm5* tiplerini bulmuşlardır. Streptokokal toksik şok sendromu ve nekrotizan fasiit ile *emm1* ve *emm3* arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Akça ve ark. (179) Ankara'da 2004-2005'te üst solunum yolu enfeksiyon bulguları olan 114 hastanın boğaz kültürlerinden elde edilen izolatlarla yaptıkları çalışmada izolatların 97'si tiplendirilebilmiştir. Çalışmada 23 farklı *emm* tipi saptanmıştır. En sık *emm12* (% 16,5), *emm3* (% 15,4), *emm1* (% 12,1), *emm75* (% 5,5), *emm29* (% 5,5) ve *emm6* (% 4,3) tipleri bulunmuştur. Erkin-Çakmak ve ark. (180) tonsillofarenjit izolatları ile İstanbul'da yaptıkları çalışmada en sık buldukları *emm* tiplerinin *emm1* (% 22,9), *emm3* (% 11,4), *emm4* (% 9,8), *emm5* (% 8,1) ve *emm2* (% 6,5) olduğunu bildirmişlerdir.

Malatya bölgesinde 2008 yılında yapılan henüz yayınlanmamış bir çalışma olan "Farklı Hasta Gruplarında ve Taşıyıcılarda A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların M-Protein

Geninin Tiplendirilmesi” isimli çalışmada, ilk öğretim çağındaki 668 çocuk GAS yönünden taranmış ve bu çalışmada; her iki tonsil ve posterior orofarinks bölgesinden eküvyonla alınan boğaz sürüntüsü örneklerinin 178’inde (%26,7) GAS üretilmiştir. Yapılan orofarangeal ve sistemik muayene sonuçlarına göre; GAS pozitif çocuklardan 3’ünde (%1,6) ateş, 13’ünde (%7) eklem ağrısı, 17’sinde (%9,5) akut tonsilit bulguları mevcutken, 139’unda (%78) herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Herhangi bir bulguya rastlanmayan çocuklar dikkate alındığında, GAS taşıyıcılık oranı %21 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Çalışmada izole edilen tüm GAS suşlarının M-protein (emm) tiplendirilmesi, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından önerilen yöntemle yapılmıştır. Yapılan sekans analizi sonucunda; 178 izolattan 167’sinin *emm* tipi belirlenebilmiştir. En sık olarak *emm1* (%31), *emm12* (%14), *emm89* (%8), *emm118* (%7) ve *emm4* (%6) tipleri tespit edilmiştir ve bunlar tiplendirilebilir suşların %67’sini oluşturmaktadır. Bu tiplerin dışında daha az oranla; *emm77*, *emm5*, *emm3*, *emm28*, *emm11*, *emm75*, *emm44*, *emm29*, *emm85*, *emm18*, *emm71*, *emm24*, *emm9*, *emm22*, *emm78* tipleri bulunmuştur.

Bölgemizde yapılan bu son çalışma ile daha önce 2003 yılında Durmaz ve ark. (181) tarafından yine Malatya bölgesinde çocuklarda yapılan çalışmada saptanan %14,3 GAS taşıyıcılığı oranı kıyaslandığında GAS taşıyıcılığının yıllar içinde giderek arttığı sonucuna ulaşılabilir.

Dünyada ARA sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında bölgesel farklılıklar dikkat çekmektedir. Barbados’ta Noah ve ark. (182) tarafından 1971-1990 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada ARA sıklığı çocukluk çağında 7-9/100 000 olarak belirtilmiştir.

Kuala Lumpur’da 1981-1990 yılları arasında Omar ve ark. (183) tarafından yapılan başka bir çalışmada ARA sıklığı 21,2/100 000 olarak bulunmuştur.

Avusturalya’da Richmond ve ark. (184) tarafından 1988-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada ARA sıklığı, yerlilerinin yaşadığı bölgelerde artmakla beraber 136-375/100 000 olarak belirtilmektedir.

İsrail’de 2000-2005 yılları arasında Vinker ve ark. (185) tarafından yapılan bir çalışmada 5-15 yaş grubu çocuklarda ARA sıklığı 7,5/100 0000 olarak bulunmuştur.

Kanada, Amerika ve Batı Avrupa’da ARA sıklığı 0,1-2/100 000 olarak belirtilmektedir (186).

Özetle dünyada bölgesel ve etnik faktörlere bağlı olarak ARA sıklığı 0,7-508 arasında değişkenlik göstermektedir (Tablo 12).

Ülkemizde ARA sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalar daha çok yerel ve bölgesel çalışmalardır. Beyazova ve ark. (62) tarafından Ankara çevresinde 1970-1973 yılları arasında yapılan bir çalışmada ARA sıklığı 56,5/100 000 olarak bulunmuştur. Aynı bölgede Saraçlar ve ark. (63) tarafından 1972-1976 yılları arasında ilkökul çocuklarında yapılan bir diğer çalışmada, ARA sıklığı 20/100 000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalardan yaklaşık 10-15 yıl sonra tekrar Beyazova ve ark. (62) tarafından yapılan bir başka çalışmada ARA sıklığı 36,7/100 000 olarak belirlenmiştir. ARA sıklığı 1980 yılından sonra tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış eğilimine girmiştir. Karademir ve ark. (64) tarafından yine Ankara bölgesinde 1980-1989 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada ARA sıklığı 107,7/100 000 olarak bulunmuştur. Olguntürk ve ark. (65) tarafından yine Ankara'da 1999 yılında 4086 okul çocuğunda yapılan bir başka çalışmada RKH'nın kümülatif prevalansının 1000'de 3,7 olduğu belirtilmiştir. Örün ve ark. (67) tarafından 1980-2009 yılları arasında yine Ankara bölgesinde yapılan çalışmada ARA sıklığı 60/100 000 olarak bildirilmiştir. Ülkemiz için ARA sıklığı ortalama 20–107,7/100 000 arasında değişmektedir (Tablo 12). Çalışmamızda ARA sıklığı 42,3–104,8/100 000 olarak bulunmuş olup, Türkiye'deki literatür verileriyle uyumludur.

Tablo 12. Ülkemizde ARA sıklığına ait çalışmalar (62, 63, 64, 66, 67)

Araştırmacılar	Şehir	Yıl	Yaş aralığı	100 000'de sıklık
Saraçlar ve ark.	Ankara	1972-76	Çocukluk çağı	20
Beyazova ve ark.	Ankara	1970-73	Çocukluk çağı	56,5
Beyazova ve ark.	Ankara	1985-1988	Çocukluk çağı	36,7
Karademir ve ark.	Ankara	1990-92	Çocukluk çağı	107,7
Tokel ve ark.	Ankara	1980-89	Çocukluk çağı	28,3-46
Örün ve ark.	Ankara	1980-2009	Çocukluk çağı	60

ARA'nın en sık 5-15 yaşları arasında izlendiği belirtilmektedir (187). Bizim çalışmamızda da literatür verilerine uygun olarak en küçük olgu 5 yaşında en büyük olgu 17 yaşında olmak üzere ortalama yaş $11,2 \pm 2,8$ idi. ARA'nın erkek ve kızlarda görülme sıklığı eşit olmakla birlikte kore kızlarda daha sık görülen majör bir bulgudur (188). Çalışmamızda olguların 69'u kız (% 52,3), 63'ü ise erkekti (% 47,7). Kore görülen 18 olgunun 10'u (% 55,5)

erkek, 8'i (% 44,5) ise kız idi. Çalışmamızda literatürden farklı olarak erkek cinsiyette kore daha sık izlendi. Kardit izlenen 110 olgunun 60'ı (% 54,5) kız, 50'si (% 45,5) erkekti. Artrit izlenen 62 olgudan 33'ü (% 53,2) erkek, 29'u (% 46,8) ise kız idi. Kardit kız cinsiyette daha fazla izlenirken, artrit erkek cinsiyette daha fazla izlenmekteydi. Her iki cinsiyet arasında kore, artrit ve kardit açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı.

Olgularımızda majör kriterlerden en sık izlenen kardit olup, 110 olguda (% 83,3) izlendi. İkinci sıklıkta izlenen majör kriter artrit olup, 62 olguda (% 47) mevcuttu. Üçüncü sıklıkta izlenen majör kriter olan kore ise 18 (% 13,6) olguda izlendi. Eritema marginatum 1 olguda (% 0,8) izlenirken hiçbir olguda subkutan nodül saptanmadı. Bu konuyla ilgili çalışmalar incelendiğinde Yunanistan'da 1980–1997 yılları arasında yapılan toplam 66 olgunun incelendiği bir çalışmada majör kriterlerden kardit % 70 ile en sık izlenirken, poliartrit % 68 oranında saptandığı belirtilmiştir (189). Çalışmadaki bulgularımız bu çalışma ile uyumlu verilere sahipti. Yine ABD'de 1985-1992 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada 274 olgu incelenmiş olup, en sık bulgu % 68 ile kardit olurken ikinci sıklıkta % 36 oranıyla artrit ve yine % 36 oranıyla kore izlendiği belirtilmektedir. Bu çalışmada % 4 oranında subkutan nodül ve % 2,5 oranında eritema marginatum izlenmiştir (8). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim olgularımızda da en sık bulgu kardit olup, bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda ikinci en sık bulgu poliartritti. Yine farklı olarak çalışmamızda hiç subkutan nodül saptanmazken 1 olguda eritema marginatum (% 0,8) saptandı. Eritema marginatum'un düşük saptanma nedeni bu döküntülerin genellikle özgün bir görüntüsünün olmaması nedeniyle fark edilmemesi ve erken dönemde kaybolmasından kaynaklanmış olabilir.

Literatüre bakıldığında kardit şiddeti açısından ARA'da en sık hafif kardit olgularının görüldüğü belirtilmektedir (187, 190, 191). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak toplam 101 mitral yetmezlik olgusundan 77 olguda (% 76,2) hafif mitral yetmezlik, 12 olguda (% 11,9) orta mitral yetmezlik ve 12 olguda (% 11,9) ise ağır mitral yetmezlik saptandı. Sessiz kardit, Sydenham koreli 5 ve artritli 1 olguda olmak üzere toplam 6 olguda (% 4,5) izlenmiş olup, olguların 3'ünde takipler sırasında kardit bulguları gerilemiştir.

Ülkemizde Bostan ve ark. (192) tarafından Bursa ilinde yapılan 1994-2000 yılları arasında 207 olgu incelenmiş olup, % 37 olguda kardit ve artrit, % 27 olguda sadece kardit ve % 22 olguda yalnızca artrit gözlenmiştir. Bazı çalışmalar en sık görülen majör bulguyu artrit olarak belirlerken bazı çalışmalar ise en sık majör bulgunun kardit olduğunu göstermektedir. Karaaslan ve ark. (193) tarafından yapılan çalışmada en sık majör bulgu artrit olarak belirtilmesine karşın çalışmamızda artrit ikinci en sık bulgu olmuştur.

Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada Yılmaz ve ark. (194) en sık majör bulgunun kardit olduğunu saptamışlardır. Yine benzer şekilde Çağlayaner ve ark. (195) tarafından yapılan çalışmada da kardit en sık rastlanan majör bulgu olarak bulunmuştur. Özer ve ark. (57) tarafından yapılan çalışmada da kardit en sık gözlenen majör bulgudur. Bizim çalışmamızda da kardit en sık bulgu olarak izlendi.

Çalışmamızda ikinci en sık görülen majör bulgu olan poliartrit açısından bakıldığında; en sık diz eklemine 33 olguda (% 25) tutulduğu, ikinci sıklıkta ise ayak bileğinin 24 olguda (% 18,2) tutulduğu saptanmıştır. Literatür verileriyle karşılaştırıldığında literatürde en sık diz ve ayak bileğinin tutulduğundan bahsedilmesi verilerimizin literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir (196).

Sydenham koresi sıklığı konusunda ülkemizden ve yurt dışından yapılan çalışmalarda % 2,2 ile % 40 arasında değiştiği ve genellikle 3. sıklıkta izlenen majör bulgu olduğu belirtilmektedir (64, 191, 195-198). Dünyada yapılan çalışmalarda Avustralya yerlilerinde % 30 oranında izlenirken Afrika, Güney ve Doğu Asya ile Arap Yarımadasında bu oran % 15'in üzerindedir (199, 200). Ülkemizde yapılmış olan çalışmalara bakıldığında Karaaslan ve ark. (193) tarafından Konya ve çevresinde yapılan bir çalışmada kore izlenen olgu oranı % 17,9 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda kore literatür verileriyle uyumlu şekilde 18 olguda (% 13,6) izlenmiş olup, 3. sıklıkta saptanan majör bulgudur. Literatürde korenin kızlarda daha sık görüldüğü belirtilmesine rağmen çalışmamızda literatürden farklı olarak kore olgularımızın çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı.

Daha önce ülkemizde Bostan ve ark. (192) ile Oğuz ve ark. (201) tarafından yapılan çalışmalara bakıldığında majör bulgulardan birbirine en sık eşlik eden bulguların poliartrit ve kardit olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarla uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da 39 olguda (% 29,5) artrit ve kardit birbirine en sık eşlik eden majör kriterlerdi. İkinci sıklıkta görülen majör kriter birlikteliği kore ile kardit birlikteliği olup, 12 olguda (% 9,1) izlendi. Bu artmış birlikteliğin nedeni artrit ve karditin erken bulgu olmasına karşın korenin geç bulgu olması nedeniyle ortaya çıktığında birçok bulgunun kaybolmuş olması olabilir.

Yine Oğuz ve ark. (201) tarafından yapılan çalışmaya bakıldığında 2 majör bulgu varlığının daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir. Çağatay ve ark. (202) tarafından yapılan bir diğer çalışmada % 55,5 oranında 1 majör bulgu varlığı, % 45,5 oranında ise 2 majör bulgu varlığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda tanı anında 1 majör bulgu varlığı 78 olguda (% 59,1), İki majör bulgu 51 olguda (% 38,6) ve 3 majör bulgu varlığı sadece 3 olguda (% 2,3) mevcuttu. Bizim çalışmamızdaki verilerimiz, 1 majör bulgusu olan olgu grubunun

diğer gruplara göre daha fazla olması nedeniyle ilk çalışma ile uyumsuz olmasına karşın ikinci çalışmadaki veriler ile uyumluydu.

Minör kriterler açısından bakıldığında bazı çalışmalar en sık minör bulgunun artralji olduğunu belirtmekteyken bazı çalışmalar ise en sık minör bulgunun akut faz reaktanlarında artış olduğunu savunmaktadır (43, 63). Bizim çalışmamızda da en sık rastlanan minör bulgu 110 olguda (% 83,3) izlenen akut faz reaktanlarında artış olmuştur. İkinci en sık minör bulgu 82 olguda (% 62,1) saptanan ateş yüksekliği olurken olguların 48'inde (% 36,3) görülen artralji üçüncü en sık minör bulgu olarak izlenmiştir. Minör kriterlerden PR uzaması ise sadece 14 olguda (% 10,6) mevcuttu.

Minör kriter sayısı açısından bakıldığında; literatür verileriyle uyumlu olarak olgularımızda en sık 2 minör bulgu birlikteliği 72 olguda (%54,5) saptanmıştır (203). İkinci sıklıkta 3 minör bulgu birlikteliği 34 olguda (25,8) tespit edilmiştir.

ARA olgularında geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün %22 ile % 81 arasında değiştiği bildirilmektedir (193). Bizim çalışmamızda da ARA öncesinde geçirilmiş solunum yolu öyküsü 107 olguda (% 81,1) saptanmış olup, literatür verileriyle uyumlu gözükmektedir.

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtlarından ASO yüksekliğinin % 80-85 arasında boğaz kültürü pozitifliğinin ise % 10-20 arasında olduğu bildirilmektedir (187, 190). Çalışmamızda geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtları olarak; boğaz kültüründe pozitiflik oranı 8 olguda (% 6,1) saptanırken ASO pozitifliği 97 olguda (% 73,5) saptanmış olup, literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. ASO için ortalama değer $663,2 \pm 516,9$ olmuştur. Kültür pozitifliğinin düşüklüğünün uygun şekilde kültürün alınmaması ve hastaların başvuru öncesinde hastaların çoğunda geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 100 olguda (%75,8) antibiyotik kullanmış olmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

ARA'da tekrarlayan ataklar açısından bakılacak olursa; literatür verileriyle uyumlu olarak çalışmamızda toplam 17 olguda (% 12,9) ARA tekrarladi. Literatür verilerinde tekrarlayan ARA ataklarında en sık bulgunun kardit olduğu bildirilmektedir (57, 198). Çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak tekrarlama görülen olguların 13'ünde (% 76,4) artrit, 4 olguda ise (% 23,6) kardit gelişti. Yine tekrarlayan ARA ataklarının genellikle puberte sonrası ortaya çıktığı belirtilmekte olup çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak 17 olgudan 11 olguda (%64,7) tekrarlama yaşı 15 yaş ve üzerindedir.

ARA'da mortalite ile ilgili olarak literatür verileri akut dönemde mortalite oranının %1 den daha az olduğunu göstermektedir (198). Çalışmamızda olgularımızın hiç birinde mortalite saptanmamıştır.

Çalışmamızda ARA ile eş zamanlı bulunan hastalıklar açısından bakıldığında; 5 olguda (% 3,8) enürezis, 4 olguda (% 3) büyüme geriliği, 4 olguda (% 3) puberte prekoks, 3 olguda (% 2,3) anksiyete bozukluğu, saptanmıştır. Penisilin alerjisi saptanan bir olgu eritromisin ile profilaksiye alınmıştır. Olgularımızda saptanan ek hastalıklar açısından büyüme geriliği, puberte prekoks ve enürezis dikkati çekmektedir. ARA'lı hastalarda ek hastalıklarla ilişkili çalışmalar kısıtlıdır. Olgularımızdaki büyüme geriliği ve puberte prekoks, genellikle düşük sosyoekonomik durum nedeniyle iyi beslenememe ile ilişkili olabilir. Yine kronik bir hastalık olduğundan anksiyete bozukluğu gözlenebilir. Ancak enürezis ile ARA arasında bir ilişki olup, olmadığı konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ARA saptanan olguların tümüne benzatin penisilin tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrasında tüm olgular sekonder profilaksiye alınmıştır. Artrit ve hafif kardit saptanan tüm ARA olgularına aspirin tedavisi başlanmıştır. Orta ve ağır şiddette karditi olan olgulara kortikosteroid tedavisi başlanmış olup, tedaviye steroid azaltılma döneminde aspirin eklenmiştir. Olguların kontrollerinde steroid ve aspirin yan etkileri açısından değerlendirmeleri yapılmıştır. Kore saptanan olgular pediatrik nöroloji ile birlikte takip edilmiş hastalar haloperidol veya valproik asit ile tedavi edilmişlerdir.

Sonuç olarak ülkemiz açısından ARA sıklığı konusunda kısıtlı çalışmalar bulunduğundan ARA sıklığını belirlemek amacıyla güvenilir istatistiksel veriler elde etmek için ülke genelinde çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. ARA hala ülkemizde ve bölgemizde önemli bir sorun olarak devam etmekte olup, bölgemizde sıklığı yüksektir.
2. Ülkemizde ARA sıklığının tam olarak ortaya konmasında çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.
3. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının etkin ve uygun şekilde tedavi edilmesi ARA gelişmesini önlemede en akılcı yaklaşım olarak yerini korumaktadır.
4. ARA tanısı alan olguların profilaksiye uyup uymadıkları her poliklinik kontrolünde gözden geçirilmeli ailelere profilaksinin önemi konusunda yeterli eğitim verilmelidir.
5. ARA düşündürülen bulguların varlığında üfürüm duyulmaması durumunda hastaların ekokardiyografi ile değerlendirilmeleri “sessiz kardit” olgularının erken tanınarak takiplerinin düzenli bir şekilde yapılması mümkün olabilecektir.
6. ARA tanılarının sıkça atlanmaları nedeniyle hekimlerin hizmet içi eğitimlerinde mutlak surette ARA ile ilgili eğitimler verilmeli ve profilaksinin önemi vurgulanmalıdır.
7. ARA ile takip edilen hastaların steroid ve aspirin kullandıkları dönemlerde yan etkiler açısından bilgilendirilmeleri ve uygun şekilde takip edilmeleri yan etkilerin erken tanınarak gerekli önlemlerin zamanında alınmasına olanak sağlayacaktır.

7. ÖZET

MALATYA VE ÇEVRESİNDE ÇOCUKLUK ÇAĞINDA

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Giriş: Akut romatizmal ateş A grubu beta hemolitik streptokoklar tarafından oluşturulan üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben geç dönemde gelişen enflamatuvar bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir. Yıllık insidansı gelişmiş ülkelerde 100 000'de 0,5-1 iken, gelişmemiş ülkelerde 100 000'de 100-200'e kadar çıkmaktadır. Türkiye ile ilgili insidans çalışmaları sınırlı sayıdadır.

Yöntem: Bu çalışmada Malatya ve çevresinde akut romatizmal kardit sıklığını belirlemek amacıyla Ocak 2007- Aralık 2011 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Kardiyoloji Bölümünde akut romatizmal kardit tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tüm hastaların kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Modifiye Jones kriterlerine göre 2 major veya 1 major ve 2 minor kriter kullanılarak ve DSÖ tarafından hazırlanmış olan 2002-2003 ARA ve RKH tanı kriterlerine göre akut romatizmal ateş tanısı konuldu. Hastaların EKG, telekardiyografi, ekokardiyografi, boğaz kültürü, ASO, sedimentasyon ve CRP sonuçları kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmamız süresince 132 hastanın ARA tanısı almış olduğu belirlenmiştir. Kardit (% 83,3) en sık majör bulgu olarak saptanmış olup, sırasıyla onu artrit (% 47), kore (% 13,6), ve eritema marginatum (% 0,8) izlemiştir. Mitral kapak (% 76,5) en sık tutulan kapak olup, onu aortik kapak tutulumu (% 25,8) takip etmekteydi. Bu çalışmada Malatya ve çevresinde akut romatizmal kardit sıklığının 100 000'de 42,3 ile 104,8 arasında değiştiği saptanmıştır.

Sonuç: Ülkemizde daha önce yapılmış olan birçok çalışmanın gerçek akut romatizmal kardit prevalansını yansıtmamaktadır. Ülkemizin nisbeten geri kalmış bölgelerin akut romatizmal ateş sıklığının diğer bölgelerden daha yüksek olduğuna inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Romatizmal ateş, kardit, Malatya

8. SUMMARY

CHILDHOOD ACUTE RHEUMATIC FEVER

IN MALATYA REGION

Objective: Acute rheumatic fever is a delayed inflammatory disease that follows streptococcal infection of the throat. Rheumatic fever (RF) is the most common cause of acquired heart disease in children and young adults in the developing world. The annual incidence of RF in many poor countries is as high as 100-200 per 100 000, whereas the incidence in the industrialised world is 0.5-1/100 000. There are only a few population surveys available in Turkey for prevalence of RF.

Methods: In this study, we evaluated the patients with acute rheumatic carditis, who were admitted to Paediatric Cardiology Unit of Inonu University, Faculty of Medicine from January 2007 to December 2011 and to determine the incidence of acute rheumatic fever in Malatya region. Medical records of all the patients were reviewed retrospectively. Two major criteria or one major with two minor criteria are required for diagnosis of RF according to the revised Jones criteria and WHO Study Group 2002-2003 criteria. All patients were examined by a paediatric cardiologist in our study group. Every patient had a chest X-ray, electrocardiogram (ECG) and an echocardiographic investigation. Throat culture, antistreptolysin O test, C-reactive protein and sedimentation rates were investigated for each patient.

Results: During the study period, 132 patients with ARF were identified between patients admitted to the present institution. Carditis was the most common major manifestation (83.3%). It was followed by arthritis (47 %) and chorea (13.6 %) and erythema marginatum (0.8 %). The mitral valve (76.5 %) was the most common affected valve followed by the aortic valve (25.8 %). Our study showed that the incidence of rheumatic carditis is between the 42.3 and 104.8 per 100 000 from 2007 to 2011 in Malatya region.

Conclusion: Most studies performed in our country don't show the true prevalence of RF. We believe that the true incidence of RF in poor side of our country is higher than the other regions.

Keywords: Rheumatic fever, carditis, Malatya

9. KAYNAKLAR

1. Olguntürk R. Akut Romatizmal Ateş. Klinik Pediatri, 2002; 1: 20-25.
2. Gerber MA. Rheumatic fever. In: Nelson textbook of Pediatrics. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. 17th Edition. Philadelphia: Saunders. 2004; 874-879.
3. Park MK. Acute Rheumatic Fever. In: Pediatric Cardiology for Practitioners. Third Edition. St Louis: Mosby Year Book. 1996; 302-309.
4. Ayoub EM. Acute Rheumatic Fever. In: Moss' Heart Disease in Infants, Children, And Adolescents. Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA. Fourth Edition. Baltimore: Williams and Wilkins. 1989: 692-704.
5. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis. JAMA 1993; 270:1731-1736.
6. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. N Eng J Med 1987; 316: 421-7.
7. Folger GM, Hajar R, Robida A, Hajar HA. Occurrence of valvar heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis; color flow Doppler identification. Br Heart J 1992; 67: 434-8.
8. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J Pediatr 1994; 124: 9-16.
9. World Health Organization : Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Technical Report Series. World Health Organization, (29 October- 1 November 2001) Geneva. 2004; 923: 1-122.
10. Patricia F. Acute rheumatic fever: The comeback of a disappearing disease. Am J Dis Child 1987; 141: 725-7.
11. Bonara G, Rogari P, Acerbi L, Frattini D, Perlotti L. Outbreak of acute rheumatic fever in Northern Italy. J Pediatr 1989; 114: 334-6.
12. Health system: improving performance. In: The World Health Report 2001. Geneva, World Health Organization, 2001: 144-145.

13. Laura Mirkinson, MD: The diagnosis of rheumatic fever. *Pediatrics in Review* 1998; 19: 9.
14. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology. WB Saunders- Nobel tip kitabevi 1995: 320-322.
15. Amigo MC, Lavin M, Reyes PA. Acute rheumatic fever. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 333-350.
16. Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edition, Braunwald E. eds. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997; 1769-1775.
17. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: *The Science and practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 1691-1724.
18. Olivier C. Rheumatic fever-is it still a problem? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 45: 13-21.
19. Goldenberg J, Ferraz MB, Fonseca AS, Hilario MO, Bastos SS. Sydenham chorea: clinical and laboratory findings. Analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 1992; 110(4): 152-157.
20. Acierno LJ. *The History of Cardiology*. London, Parthenon Publishing, 1994: 758.
21. Homer C, Shulman ST. Clinical aspects of acute rheumatic fever. *J Rheumatol* 1991; 18:2-13.
22. Taranta A, Markowitz M. *Rheumatic Fever*. 2nd ed. Boston: Kluwer Academic, 1989: 99.
23. Clendening L. *Source Book of Medical History*. New York: Dover, 1942: 685.
24. Veasy LG. Rheumatic fever—T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young* 1995; 5: 293-301.
25. Glover JA. Incidence of rheumatic heart disease. *Lancet* 1930; 1: 500-505.
26. Glover JA, Griffith F. Acute tonsillitis and some of its sequels: Epidemiological and bacteriological observations. *BMJ* 1931; 2:521-527.
27. Collins WRF. Acute rheumatism and haemolytic streptococci. *Lancet* 1931; 1: 1341-1345.
28. Todd EW. Antihemolysin titres in haemolytic streptococcal infections and their significance in rheumatic fever. *Br J Exp Pathol* 1932; 13: 248-259.
29. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 57: 571-595.

30. Coburn AF, Moore LV. The prophylactic use of sulfanilamide in streptococcal respiratory infections, with special reference to rheumatic fever. *J Clin Invest* 1939; 18: 147-155.
31. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR. Prevention of rheumatic fever: Treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950; 143:151-153.
32. Wannamaker LW. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951; 10: 673-685.
33. Shiffman RN. Guideline Maintenance and Revision. 50 Years of the Jones Criteria for Diagnosis of Rheumatic fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 727-732.
34. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126:481-484.
35. Markowitz M, Gerber MA. The Jones Criteria for Guidance in the Diagnosis of Rheumatic Fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 725-726.
36. AHA Special Writing Group of the Committee of Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council of Cardiovascular Disease in Young. American Heart Association: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *Circulation* 1993; 87: 302-307.
37. Veasy LG, Robert E, Herbert D. Rheumatic fever reports increasing in the Utah area. *American Heart Association* 1998: 8-11.
38. Rutstein DD, Bauer W, Dorfman A, et al: Jones Criteria (Modified) for Guidance in the Diagnosis of Rheumatic Fever: Report of the Committee on Standards and Criteria for Programs of Care. *Circulation* 1956; 13: 617-620.
39. Ferrieri P, Baddour L, Bolger A, et al: Proceedings of Jones Criteria Workshop (AHA Scientific Statement). Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 2521-2523.
40. Rutstein DD, Dorfman A, Keith JD, Lichty JA. The evolution of rheumatic heart disease in children. *Circulation* 1960; 22: 503-515.
41. Padmavati S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. Historical data. *Bulletin of the World Health Organization*, 1978; 56(4); 543-550.
42. Emmanouilides GC: Moss and Adams, Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Fifth edition, Maryland: 2001.
43. 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.
44. Ortiz EE. Acute rheumatic fever. In Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Taynan M (eds). *Paediatric Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 2002: 1713-1732.

45. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155-166.
46. Ayoub EM. Immün response to group A streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 15-18.
47. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96: 758-764.
48. Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? *Pediatrics* 2007; 112: 1065-8.
49. Canter B, Olgunturk R, Tunaoglu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics* 2004; 114: 329-30.
50. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Clinical spectrum of chronic rheumatic heart disease in India. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 577-581.
51. Kaplan EL, Markowitz M. Assessing the risk of adverse reactions to intramuscular benzathine penicillin G. *Am J Manag Care* 1999; 5: 923-926.
52. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan LE, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-125.
53. Stollerman GH. Current issues in the prevention of rheumatic fever. *Minerva Med* 2002; 93: 371-387.
54. Carapetis JR, Currie BJ, Good MF. Towards understanding the pathogenesis of rheumatic fever. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 127-131.
55. Martin JM, Green M: Group A streptococcus. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 140-148.
56. Steer A, Carapetis J, Molan TM, Shann F. Systematic review of rheumatic heart disease prevalence in children in developing countries: The role of environmental factors. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 229-234.
57. Özer S, Hallioğlu O, Özkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 120-124.
58. Markowitz M, Kuttner AG, Gordis L. *Rheumatic Fever: Diagnosis, Management and Prevention*. Philadelphia: WB Saunders, 1965: 242.

59. 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.
60. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in Indigenous Australian children. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 527-533.
61. Lennon D. Rheumatic fever, a preventable disease? The New Zealand experience. In: Martin DR, Tagg JR, eds. *Streptococci and streptococcal diseases: entering the new millennium*. Porirua: Institute of Environmental Science and Research 2000; 503-512.
62. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1987; 2: 76-80.
63. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş. Akut romatizmal ateş sıklığı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1978; 7: 50-52.
64. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, et al. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. *Acta Pediatr* 1994; 83: 862-865.
65. Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoğlu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among schoolchildren in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 201-6.
66. Tokel K. 1980-1984 ve 1985-1989 dönemleri akut romatizmal ateş olgularının karşılaştırılması. Dr. Sami Ulus Çocuk Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara: 1991.
67. Örün UA, Ceylan Ö, Bilici M, Karademir S, Öcal B, 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: 361-368.
68. Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler. *Turk Ped Arşivi* 2007; 42: 85-93.
69. Öngen B. A Grubu Streptokok İnfeksiyonlarında Bakteriyolojik Tanı. *Ankem Derg* 2004;18: 45-50.
70. Tuncer C, Soylu H, Eroğlu C. et al. Akut Romatizmal Ateşin Epidemiyolojisi ve Etyopatogenezi. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1995; 15: 130-133.
71. Guilherme L, Faé KC, Oshiro SE et al. T cell response in rheumatic fever: crossreactivity between streptococcal M protein peptides and heart tissue proteins. *Curr Protein Pept Sci* 2007; 8: 39-44.
72. Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 306-310.
73. Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. *Infect İmmün* 2001; 69: 4072-4078.

74. Bayoğlu M. İlk kez akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi. İstanbul: 2006.
75. 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.
76. Denny FW. A 45 year perspective on the streptococcus and rheumatic fever: Edward HK Lecture in infectious disease history. *Clin Inf Dis* 1994; 19: 1110-1122.
77. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470-511.
78. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:685-694.
79. Olive C, Schulze K, Sun HK. Enhanced protection against *Streptococcus pyogenes* infection by intranasal vaccination with a dual antigen component M protein/SfbI lipid core peptide vaccine formulation. *Vaccine*, 2007; 25: 1789-97.
80. CDC (Centers for Disease and Prevention). <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/emmtypes.html>
81. Espinosa L, Li Z, Gomez Barreto D, Calderon Jaimes E, Rodriguez R, Sakota V, Facklam R, Beall B. M protein gene type distribution among group A streptococcal clinical isolates recovered in Mexico City, Mexico, from 1991 to 2000, and Durango, Mexico, from 1998 to 1999: overlap with type distribution within the United States. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 373-8.
82. Spellerberg B, Brandt C: *Streptococcus*. Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Landry ML, Jorgensen JH. *Manuel of Clinical Microbiology*. 9th Edition. pp.412-430, ASM Press, Washington DC, USA, 2007.
83. Söyletir G, Över U. Beta Hemolitik Streptokoklar. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Kitabevi, Ankara, 2002: 1478-1487.
84. Cengiz T. *Streptococcus*. Ed.: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: 349-363.
85. Eyal O, Jadoun J, Bitler A, Skutelski E, Sela S. Role of M3 protein in the adherence and internalization of an invasive *Streptococcus pyogenes* strain by epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 38: 205-13.
86. Fischetti V. Streptococcal M protein. *Sci Am* 1991; 264: 58-65.
87. Sakota V, Fry AM, Lietman TM, et al: Genetically diverse group A streptococci from children in far-western Nepal share high genetic relatedness with isolates from other countries. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2160-2166.

88. Teixeira LM, Barros RR, Castro AC, et al: Genetic and phenotypic features of *Streptococcus pyogenes* strains isolated in Brazil that harbor new emm sequences. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3290-3295.
89. Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980; 97: 337-345.
90. Bessen DE, Sotir CM, Readdy TL, Hollingshead SK. Genetic correlates of throat and skin isolates of group A streptococci. *J Infect Dis* 1996; 173: 896–900.
91. Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J et al. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina; epidemiology, clinical features, and genetic ve serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997; 176: 992-1000.
92. Levinson W, Jawetz E. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*, Appleton ve Lange/ Barış Kitabevi, İstanbul: 1998: 84-87.
93. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J İmmünol* 2007; 66: 199-207.
94. Hernandez-Pacheco G, Flores-Dominguez C, Rodriguez-Perez JM, et al: Tumor necrosis factor–alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with rheumatic heart disease. *J Autoimmün* 2003; 21: 59-63.
95. Ramasawmy R, Fae KC, Spina G, et al. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor–alpha with clinical outcomes of rheumatic fever. *Mol İmmünol* 2007; 44: 1873-1878.
96. Ölmez U, Turgay M, Özenirler S, Tutkak H, Duzgun N, Duman M, et al. Association of HLA Class I and Class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scan J Rheumatol* 1993; 22: 49-52.
97. Özkan M, Carın M, Sönmez G, Şenocak M, Özdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1974-1978.
98. Wcidebach V, Goldberg AC, Clnarclla JV. HLA class II antigens in rheumatic fever. *Hum İmmünol* 1994; 40(4): 253-8.
99. Hallıoğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 117-120.
100. Kudat H, Telci G, Sözen AB. The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. *Int J İmmünog* 2006; 33: 41-44.
101. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RCJ, Gibofsky A, Crow MK, Menon A, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710–16.
102. 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 İmmünol İmmünopathol* 1994; 72: 35–43.

103. Kumar D, Kaul P, Grover A, Ganguly NK. Distribution of cells bearing B-cell alloantigen(s) in North Indian rheumatic fever/ rheumatic heart disease patients. *Mol Cell Biochem* 2001; 218: 21–26.
104. Aksu G, Bayram N, Ülger Z, Öztürk C, Özyürek RA, Bakiler RA, et al. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF β 1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmün* 2005; 25: 141-9.
105. Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin Fc-RIIA and Fc-RIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clin Biochem* 2004; 37: 925-9.
106. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest* 2000; 106:217-224.
107. Goldstein I, Halpern B, Robert L. Immunological relationship between streptococcus A polysaccharide and the structural glycoproteins of heart valve. *Nature* 1967; 213: 44-47.
108. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 2003; 9: 914-920.
109. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, et al. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation* 1995; 92: 415-420.
110. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2004; 165: 1583-91.
111. Mansur AJ, Grinberg M, Lopes EA, et al. Acute rheumatic involvement of the 4 cardiac valves in a patient with tetralogy of Fallot. *Arq Bras Cardiol* 1980; 35: 499-502.
112. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart* 2005; 91: 3-4.
113. 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 Autoimmün* 2005; 24: 101-9.
114. Balat A, Kılınc M, Çekmen MB, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem* 2005; 38: 526-30.
115. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams' Heart Disease in infants, children and adolescents. Allen HD, Gutgesel HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1226-41.

116. Kamblock J, Payot L, Lung B, et al. Does rheumatic myocarditis really exist? Systematic study with echocardiography and cardiac troponin I blood levels. *Eur Heart J* 2003; 24: 855-862.
117. Williams RV, Minich LL, Shaddy RE, et al. Evidence for lack of myocardial injury in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2002; 12: 519-523.
118. Narula J, Chopra P, Talwar KK, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation* 1993; 88: 2198-2205.
119. Bernstein D. Acquired heart disease In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1565-72.
120. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ* 2006; 333: 1153-6.
121. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ et. al Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. *JAMA* 1992; 268: 2069-2073.
122. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 743-6.
123. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Ostman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000; 320: 362-5.
124. Olguntürk 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: 91-8.
125. Stollerman GH. Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1721-1741.
126. Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: What is it and how do we know? *Rheumatology* 2004; 43: 949-954.
127. Shulman ST, Ayoub EM, Scornik JC, et al. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 562-565.
128. Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *J Pediatr Sci* 2008; 4: 107-113.
129. Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: A twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 835-843.
130. Feinstein AR, Stern EK, Spagnuolo M. The prognosis of acute rheumatic fever. *Am Heart J* 1964; 68: 817-834.
131. Tudridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinic carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-58.

132. Tani LY. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult*. 7th ed (Vol II). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1256-1280.
133. 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: 119-122.
134. Chagani HS, Aziz K. Clinical profile of acute rheumatic fever in Pakistan. *Cardiol Young* 2003; 13: 28-35.
135. Arora R, Subramanyam G, Khalilullah M, Gupta MP. Clinical profile of rheumatic fever and rheumatic heart disease: A study of 2500 cases. *Indian Heart J* 1981; 33: 264-269.
136. Olgun H, Ceviz N. Unusual rhythm problems in acute rheumatic fever: two patient reports. *Clin Pediatr* 2004; 43: 197-199.
137. Nausieda PA, Grossman BJ, Koller WC, Weiner WJ, Klawans HL. Sydenham chorea: An update. *Neurology* 1980; 30: 331-334.
138. Bisno AL. Noncardiac manifestations of rheumatic fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, et al. eds. *Rheumatic Fever*. Washington, DC: American Registry of Pathology, 1999: 245-256.
139. Gerber MA. Group A streptococcus. In: Nelson W, Behrman R, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007: 1135-1145.
140. Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario-Campos MC, do VR et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 2036-38.
141. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583-8.
142. Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. *Pediatrics* 2004; 114: 748-51.
143. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham Chorea. *Neurology* 2005; 64: 1799-801.
144. Vassallo L. Insidious rheumatic carditis and athletic activities. *Postgrad Med J* 1969; 45: 738-740.
145. Galal M, Yasser MK, Howaida G. Rheumatic Fever. In: McMillan JA, editor. *Oski's Pediatrics*, 4th edition. Williams Wilkins, Philadelphia. 2006; 1662-1669.

146. Secord E, Emre U, Shah BR, Tunnessen Jr. WW. Picture of the month: Erythema marginatum in acute rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1992; 146: 637.
147. Figueroa F, Gonzalez M, Carrion F, Lobos C, Turner F, Lasagna N, et al. Restriction in the usage of variable beta regions in T-cells infiltrating valvular tissue from rheumatic heart disease patients. *J Autoimmün* 2002; 19: 233–40.
148. Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation* 2002; 106: 2521-3.
149. 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.
150. Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 117-21.
151. Mota CC. Limitations and perspectives with approach to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 580-2.
152. Ralph A, Jcups S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 113-8.
153. Baştürk A. Akut romatizmal ateşli hastaların klinik yönden değerlendirilmesi ve ekokardiyografik izlem bulguları. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi. İstanbul: 2008.
154. Carapetis JR. Acute rheumatic fever. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJJ, eds. *Oxford textbook of medicine*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2004: 1050–56.
155. Semizel E. Akut Romatizmal Ateş – Derleme. *Güncel Pediatri Dergisi* 2005; 3: 57-61.
156. Chris Deigton. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 475-82.
157. Özkan HC, Cam H, Kasapçopur Ö, Taştan Y. Çocuklarda belirgin eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ile ilişkili hastalıklar. *Turk Ped Arş* 2003; 38: 25-31.
158. Schimmelpfennig RW Jr, Chusid MJ. Illnesses associated with extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1980; 175-8.
159. Moretti G, Pasquini M, Mandarelli G, Tarsitani L, Biondi M. What every psychiatrist should know about PANDAS: a review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008; 21: 4-13.
160. Karaaslan S, Demirören S, Oran B et al. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2003; 13: 500-505.
161. 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: 32-38.

162. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs* 1999; 57: 545-55.
163. Pomerantzeff PM, Brandao CM, Faber CM, Grinberg M, Cardoso LF, Tarasoutchi F et al. Mitral valve repair in rheumatic patients. *Heart Surg Forum* 2000; 3: 273-6.
164. Todd JK. Rheumatic Fever. In *The Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. W.B. Saunders Company, 16th ed, Philadelphia: 2000: 806-810.
165. Hoffman Ws, Pomerance M, Volini Fİ, Nobe C. Treatment of acute rheumatic fever with asetilsalisilik asit with special reference t to the biochemical changes. *Am J Med* 1949; 6: 433-442.
166. Şen M, Çimen D, Doğan M et al. Akut Romatizmal Ateş Tedavisinde Steroid Kesimine Bağlı Adrenal Yetmezlik Gelişen Bir Vaka. *Güncel Pediatri* 2007; 91: 5.
167. United Kingdom and United States joint report on rheumatic heart disease: The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease ten year report of a cooperative-clinical trial of ACTH, cortizone and asetilsalisilik asite. *Circulation* 1965; 32: 457-476
168. Kasapçopur Ö. Ergenlik Çağında Bağ Dokusu Hastalıkları. *Turk Ped Arş* 2011; 46: 118-27.
169. Marques-Dias MJ, Mercadante MT, Tucker D, Lombroso P. Sydenham's chorea. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 809-20.
170. Demirören K, Oran B. Sydenham koresi. *Genel Tıp Derg* 2002; 12: 81-87
171. Daoud AS, Zaki M, Shakir R, al Saleh Q. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham's chorea. *Neurology* 1990; 40: 1140-1.
172. 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: 73-76.
173. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, Amir J. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 147-51.
174. Ramanan PV, Premkumar S, Ramnath B. Youngest patient with Sydenham's chorea: a case report. *J Indian Med Assoc* 2009; 107: 246-253.
175. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention and control. *European Heart Journal* 1993; 14: 122-128.
176. Shullman ST, et al. Why acute rheumatic fever has virtually disappeared in the US. *International Congress Series* 2006; 1289:285-8.
177. Hu MC, Walls MA, Stroop SD, Reddish MA, Beall B, Dale JB. Immunogenicity of a 26-valent group A streptococcal vaccine. *Infect Immun*, 2002; 70: 2171-7.

178. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, Strakova L, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Severe *Streptococcus pyogenes* Disease in Europe. *J. Clin. Microbiol*, 2009; 47: 1155-1165.
179. Akça G. Boğaz enfeksiyonu nedeni olan A grubu beta hemolitik streptokokların M protein tiplerinin “emm” gen sekans analizi ile belirlenmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Doktora Tezi, Ankara, 2006.
180. Erkin Çakmak A. İstanbul’da 2007-2009 döneminde çocuk hastaların boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta hemolitik streptokokların M proteini (emm) geni tiplendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
181. Durmaz R, Durmaz B, Bayraktar M, Ozerol IH, Kalcioğlu MT, Aktas E, Cizmeci Z. Prevalence of group A streptococcal carriers in asymptomatic children and clonal relatedness among isolates in Malatya, Turkey. *J Clin Microbiol* 2003; 41(11): 5285-7.
182. [Noah PK](#). Trends in acute rheumatic fever. The Barbados experience. [J Trop Pediatr](#) 1994; 40: 94-6.
183. [Omar A](#). Pattern of acute rheumatic fever in a local teaching hospital. [Med J Malaysia](#) 1995; 50: 125-30.
184. [Richmond P](#), [Harris L](#). Rheumatic fever in the Kimberley region of Western Australia. [J Trop Pediatr](#) 1998; 44: 148-52.
185. Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 78-81.
186. Madden S, Kelly L. Update on acute rheumatic fever; it still exists in remote communities, *Can Fam Physician* 2009; 55: 475-8.
187. Zaidi AKM, Goldman DA. Rheumatic fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics*, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company. 18th edition. Philadelphia 2007:1140-1145.
188. Eroğlu AG. Akut romatizmal ateş. *Klinik Gelişim, Çocuk ve Ergenlik Çağı Romatizmal Hastalıklar Özel Sayısı* 2006; 19: 1.
189. Giannoulia-Karantana A, Anagnostopoulos G, et al. Childhood acute rheumatic fever in Greece: Experience of the Past 18 years, *Acta Pediatr* 2001; 90: 809-12.

190. Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Eksen Basın Yayın, İstanbul: 1999; 558-95.
191. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever and poststrepto-coccal reactive arthritis, Curr Opin Rheumatol 1995; 7: 299-305.
192. Bostan MÖ, Çil E. Bursa ilindeki çocuklarda akut romatizmal ateşin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi 2001; 14: 276-81.
193. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute Rheumatic Fever in Konya, Turkey. PEDIATR INT 2000; 42: 71-75.
194. Yılmaz E, Doğan Y, Yaşar F, Aygün D, Gürgöze K. Akut romatizmal ateşli hastaların değerlendirilmesi, Klinik Bilimler&Doktor 1999; 5: 511-6.
195. Çağlayaner H, Vitrinel A, Karatoprak N, Çorbacıoğlu D. Akut romatizmal ateş ve JRA vakalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması, MN Klinik Bilimler 1995; 1: 86-94.
196. Kaplan EL. Rheumatic fever. In: Behrman KE, Kligman RM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 640-4.
197. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. Clin Infect Dis 2001; 33: 806-814.
198. Griffiths SP, Gersony WM. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): A comparative study of two decades. J Pediatr 1990; 116: 882-7.
199. Jonathan R, Carapetis-Bart J, Currie BJ. Rheumatic Chorea in Northern Australia: A Clinical and Epidemiological Study. Arch Dis Child 1999; 80: 353-358.
200. Carapetis JR, Wolff DR, Currie BJ. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease In The Top End of Australia Northern Territory. Med J. 1996;164:146-9.
201. Oğuz A, Gökalp A, Gültekin A, Tanzer F, İçağasıoğlu D. Sivas yöresinde saptanan akut romatizmal ateş vakalarının gözden geçirilmesi, CÜ Tıp Fak Dergisi 1989; 11(12): 12-7.
202. Çağatay D, Yıldız F, Temel Ö, Arslan Ö, İnalhan M. Akut romatizmal ateş: Klinik bir değerlendirme. J Child 2010; 10(4): 183-189.
203. WHO Study Group: Rheumatic fever and rheumatic heart disease, WHO Technical Report Series No: 764. Genova: WHO 1998.