



T.C

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ ÖN TANISI İLE BAŞVURAN
HASTALARIN NİHAİ TANILARI VE AKUT ROMATİZMAL
ATEŞ TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR
VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Ahmet GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2018



T.C

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ ÖN TANISI İLE BAŞVURAN
HASTALARIN NİHAİ TANILARI VE AKUT ROMATİZMAL
ATEŞ TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR
VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Ahmet GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Alper AKIN**

DİYARBAKIR-2018

TEŞEKKÜR

Değerli fikirleriyle çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, desteğini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Alper Akın'a, araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan sayın Prof. Dr. Celal Devecioğlu, Doç. Dr. Meki Bilici, Uzm. Dr. Mehmet Türe, Uzm. Dr. Hasan Balık'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca görev yaptığım tüm servis, poliklinik ve yoğun bakımlarda birlikte çalıştığım asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tezim için gerekli dosyaların ve verilerin sağlanması konusunda yardımlarını esirgemeyen Çocuk Kardiyoloji kliniği personel, sekreter ve hemşirelerine ayrıca teşekkür ederim.

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

Dr. Ahmet GÜNEŞ

Diyarbakır - 2018

ÖZET

Amaç: Hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine 2012-2017 yılları arasında başvuran akut romatizmal ateş ön tanılı hastaların epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, tanı kriterleri, tedavi şekilleri, komplikasyon durumları, rekürrens durumu, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilecektir. Tanıya gitmekte kullanılan majör ve minör kriterler değerlendirilecektir. Bu şekilde erken tanı ve tedavi ile çocuk morbidite ve mortalitesinin azaltılması amaçlanmıştır. Ayrıca akut romatizmal ateş ön tanısı ile bölümümüze danışılan hastaların nihai tanıları irdelenerek; akut romatizmal ateş benzeri semptom ile başvurabilecek hastalıklar konusundaki bilinç düzeyinin yükseltilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'nde, Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında akut romatizmal ateş ön tanısıyla başvurup akut romatizmal ateş tanısı alan 166 hasta ve akut romatizmal ateş tanısı almayan 51 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların ilk başvuru yaşları 5-18 yaş arasındadır (ortalama 12.08 ± 2.72 yıl). Akut romatizmal ateş ön tanısı ile gelip akut romatizmal ateş tanısı almayan hastaların yaşları 3-17 yaş arasındadır (ortalama 11.02 ± 3.76 yıl). Çalışmamıza alınan 166 akut romatizmal ateş hastasının %51.2'si erkek, %48.8'i kızdı. Akut romatizmal ateş olmayan 51 hastanın ise %49'u erkek, %51'i kızdı. Akut romatizmal ateş hastalarının yaşadığı yerler değerlendirildiğinde; %53 hasta il merkezlerinde, %37.3 hasta ilçe merkezlerinde, %9.6 hasta ise köyde yaşamaktaydı. Akut romatizmal ateş atağıyla başvuran hastaların çoğunluğu aralık (% 15.6), ocak (%13.8) ve şubat (% 13.2) aylarında gelmiştir. Akut romatizmal ateş hastalarının geldiği şehirlere bakıldığında; %43.4'ü Diyarbakır'dan, %56.6'sı Güneydoğu Anadolu bölgesinin diğer şehirlerinden başvurmuşlardır. Akut romatizmal ateş hastalarının başvuru şikayetleri incelendiğinde; en sık başvuru şikayetinin % 50.6 ile izole eklem ağrısı ve/veya şişliği olduğu görüldü. Akut romatizmal ateş hastalarının %91.5 ilk tanı iken, geriye kalan %8.5 hasta akut romatizmal ateş rekürrensiydi. Akut romatizmal ateş tanılı hastalarımızda % 94.6'sında kardit, % 76.5'inde artrit (% 54.2'inde poliartrit, % 10.2'sinde monoartrit,

% 67.5'inde poliartralji), % 4.2'sinde sydenham koresi, % 1,8'inde eritema marginatum ve % 0.6'sında subkutan nodül saptanmıştır. Minör kriterlerden akut faz reaktanları pozitifliği % 65, ateş % 30.7, elektrokardiyografi de PR mesafesinde uzama % 36.7, monoartralji ise % 0 olarak görülmüştür. Çalışmadaki akut romatizmal ateş hastalarının %25.3'inde başvuru esnasında bir majör kriter, %72.3'inde iki majör kriter, %1.8'inde üç majör kriter, %0.6'ında dört majör kriter olduğu görülmüştür. Hastaların ilk ekokardiyografileri göz önüne alındığında; % 91.6 oranında mitral yetmezlik, %45.8 oranında aort yetmezlik saptandı. Kardit şiddetiyle yaş, cinsiyet, geliş yeri ve akut faz reaktanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız; akut romatizmal ateş ön tanısıyla başvuran hastaların benzer şikayet ve bulgularla giden birçok hastalık ile ayırıcı tanı yapılması gerektiğini göstermiştir. Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalarda en sık majör bulgu olarak kardit saptanmıştır. En sık minör bulgu olarak akut faz reaktanı pozitifliği tespit edilmiştir. Kapak tutulum sıklığına bakıldığında en sık tutulan mitral kapak olup, onu aortik kapak tutulumu takip etmekteydi. Majör kriter kombinasyonlarına bakıldığında en sık kardit-artrit kombinasyonu görülmüştür. Rekürrens hastalarımızda ALT yüksekliği, monoartrit sıklığı ve kapak tutulum şiddetinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca; hastalarımızda tedavi sonrası kapak yetmezliklerindeki düzelme miktarı düşük olarak görülmüştür. Amerikan Kalp Akademisi'nin 2015'te revize ettiği Jones kriterlerinde monoartrit majör kriter olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda majör kriter olarak kabul edilen monoartrit (% 10.2) olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, kardit, artrit, rekürrens

ABSTRACT

Objective: The epidemiological characteristics, risk factors, diagnostic criteria, treatment modalities, complication status, recurrence status, clinical and laboratory characteristic of ARF patients who were referred to our hospital Pediatric Cardiology Department between 2012-2017 will retrospectively evaluated. The major and minor criteria used in diagnosis will be determined. In this way, it is aimed to reduce the morbidity and mortality of children with early diagnosis and treatment. By the evaluation of final diagnosis of patients who admitted with pre-diagnosed with ARF; it is aimed to raise the level of consciousness about diseases associate with ARF-like symptoms.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the data of 166 patients who received an acute rheumatic fever diagnosis and 51 patients who did not have acute rheumatic fever diagnosis that admitted with pre-diagnosed with ARF between January 2012 and December 2017 in the Department of Pediatric Cardiology of Dicle University Medical Faculty Hospital.

Findings/Results: Patients diagnosed with ARF are between the ages of 5 and 18 (mean 12.08 ± 2.72). Patients who come with pre-diagnose as ARF and do not have ARF diagnosis are between the ages of 3 and 17 (mean 11.02 ± 3.76). 51.2% were male and 48.8% were female between 166 ARF patients who participated in the study. Of the 51 non-ARF patients, 49% were male and 51% were female. When the places where ARF patients live are evaluated, 53% of the patients were living in the provincial centers, 37.3% were in the district centers and 9.6% were living in the villages. The majority of patients who have applied with ARF attack have come in December (15,6 %), January (13,8 %) and February (13,2 %). When you look at the cities where ARF patients come from; 42.8% patients were from Diyarbakır and 57.2% of patients were from other cities of Southeastern region of Turkey. It was seen that the most common complaint was isolated joint pain and / or swelling with 50.6% in ARF patients. 91.5% of the ARF patients were the first diagnosis, while the remaining 8.5% were recurrency of ARF. In our ARF patients, 94.6% had carditis, 76.5% had arthritis (54.2% polyarthritis, 10.2% monoarthritis, 67.5% polyarthritis), 4.2% had korea, 1.8% had eritema marginatum and 0.6% had subcutaneous nodule.

As minor criteria of ARF, 65% had AFR positivity, 30.7% had fever, 36.7 had PR elevation and 0% had monoarthralis. 25.3% of ARF patients in our study were found to have a major criteria at the time of admission, 72.3% two major criteria, 1.8% three major criteria, and 0.6% four major criteria. When the first echocardiographies of the patients are taken into consideration; 91.6% had mitral insufficiency, and 45.8% aortic insufficiency respectively. There was no significant relationship between carditis severity, age, gender, place of arrival, and acute phase reactants.

Conclusion: Our study has shown that patients with an acute rheumatic fever pre-diagnosis need to undergo differential diagnosis with many diseases which have similar complaints and findings. Carditis was the most common major finding in acute rheumatic fever patients. Acute phase reactant positivity was found as the most frequent minor finding. Regarding the incidence of valve involvement, the most frequently involved mitral valve was followed by aortic valve. Within the major criteria coexisting, carditis-arthritis combination was most common. Elevation of ALT, frequency of monoarthritis, and severity of valve involvement were found to be high in patients who have recurrence. Furthermore, the number of improvement in valve deficiencies after treatment was seen to be low in our patients. Monoarthritis was considered the major finding for the Jones criteria which revised by the American Heart Academy in 2015. In our study, monoarthritis (10.2%) was accepted as a major criteria.

Key Keyword: Acute rheumatic fever (ARF), carditis, arthritis, recurrence

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etyoloji ve Patogenez	5
2.5. Klinik Bulgular ve Tanı	6
2.5.1. Majör Bulgular	8
2.5.1.1. Poliartrit	8
2.5.1.2. Kardit	9
2.5.1.3. Sydenham Koresi	13
2.5.1.4. Eritema Marginatum	14
2.5.1.5. Subkutan Nodüller	14
2.5.2. Minör Bulgular	14
2.5.2.1. Ateş	14
2.5.2.2. Artralji	14
2.5.2.3. EKG’de PR Aralığının Uzaması	15
2.5.2.4. Akut Faz Reaktanlarında Artış	15
2.5.3. Destekleyici Bulgular	15
2.5.3.1 Boğaz Kültürü	16
2.5.3.2. Antistreptolizin O (ASO) Yüksekliği	16
2.5.3.3. Geçirilmiş Boğaz Enfeksiyonu veya Kızıl Hastalığı	17
2.5.4. Ayırıcı Tanı	17

2.6. Tedavi	20
2.6.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi	20
2.6.2. Anti Enflamatuvar Tedavi	21
2.6.3. Sydenham Kore Tedavisi	22
2.6.4. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi	23
2.6.5. Cerrahi Tedavi	23
2.7. Prognoz	23
3. MATERYAL ve METOT	24
3.1. Hasta Seçimi	24
3.2. Klinik İnceleme	25
3.3. Elektrokardiyografik İnceleme	26
3.4. Ekokardiyografik İnceleme	26
3.5. Laboratuvar İnceleme	27
3.6. Tedavi	27
3.7. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
6.1. Sonuç	53
6.2. Öneri	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EK	68

TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1: Jones kriterleri (2015 revizyonu).....	8
Tablo 2: Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar.....	17
Tablo 3: Kore ayırıcı tanısı.....	18
Tablo 4: Akut romatizmal ateşte streptokok enfeksiyonundan koruma tedavileri.	21
Tablo 5: Akut romatizmal ateş hastalarının demografik verileri.....	28
Tablo 6: Akut romatizmal ateş olmayan hastalarının demografik verileri	29
Tablo 7: Hasta gruplarının yıllara göre sayı ve yüzdeleri	30
Tablo 8: Hasta grupların aylara göre başvuru sayı ve yüzdeleri.....	31
Tablo 9: Akut romatizmal ateş hastaların başvuru esnasındaki şikâyet dağılımı .	33
Tablo 10: Akut romatizmal ateş olmayan hastaların başvuru esnasındaki şikâyet dağılımı.....	33
Tablo 11: Akut romatizmal ateş hastalarının akut faz reaktanları ve laboratuvar parametreleri	35
Tablo 12: İlk tanı ve rekürrens ARA hastalarının, Jones kriterleri ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması	36
Tablo 13: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların 2015 Revize Jones kriterlerine göre dağılımı	37
Tablo 14: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların majör kriterler ve kombinasyonlarına göre dağılımı	40
Tablo 15: Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda Jones kriterlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması	41
Tablo 16: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların ilk ve son EKO’da kapak tutulum dereceleri	42
Tablo 17: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların aldıkları tedaviler, sayı ve yüzdelikleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1: Akut romatizmal ateş hastalarının geldiği şehirler	29
Şekil 2: Hasta gruplarının yıllara göre dağılımı	30
Şekil 3: Hasta grupların aylara göre başvuru sayı ve yüzdeleri.....	32
Şekil 4: Akut romatizmal ateş tanısı almayan hastaların nihai tanılarına göre dağılımları	34
Şekil 5: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların 2015 Revize Majör Jones kriterlerine göre dağılımı	38
Şekil 6: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların 2015 Revize Minör Jones kriterlerine göre dağılımı.....	39

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AGBHS	: A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
AKA	: Amerikan Kalp Akademisi
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Antinükleer Antikor
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASO	: Antistreptolizin O
AST	: Aspartat aminotransferaz
AY	: Aort Yetmezlik
BUN	: Kan Üre Azotu
CRP	: C- Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GAS	: Grup A Streptokok
HLA	: Human Leucocyte Antigen
JİA	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
KKY	: Konjestif Kalp yetersizliği
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MVP	: Mitral Valv Prolapsusu
MY	: Mitral Yetmezlik
NSAİD	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaç
PANDA	: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (streptokokal enfeksiyonlar ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar)
PSRA	: Poststreptokoksik Reaktif Artrit
RF	: Romatoid Faktör
RKH	: Romatizmal Kapak Hastalığı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosuz
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

WBC : Beyaz Kan Hücresi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş, A grubu β -hemolitik streptokokların boğaz infeksiyonundan birkaç hafta sonra gelişen; kalp, eklem ve beyin gibi organlarda harabiyete yol açarak sistemik tutulum yapan, temelinde immünolojik reaksiyonların rol aldığı inflamatuvar bir hastalıktır (1). Akut romatizmal ateş (ARA) ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) ülkemiz ve diğer gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca en önemli edinsel kalp hastalığı nedenlerinden birisi olarak değerlendirilmektedir (2, 3). Akut romatizmal ateş hastalığında başlıca kalp, eklem, subkutanöz doku ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkilenmektedir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre dünya üzerinde bugün yaklaşık 20 milyon romatizmal kalp hastası bulunmakta ve her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görülmektedir. Ayrıca 300 000 yeni romatizmal kalp hastası oluşmakta ve yılda 233 000 kişi ARA yada RKH nedeni ile hayatını kaybetmektedir (5-7).

Akut romatizmal ateşin tanısı, Amerikan Kalp Akademisi (AKA) tarafından 2015 yılında yeniden gözden geçirilen Jones Kriterleri ile konulmaktadır. Akut romatizmal ateş hastalığının dünyada görülme sıklığının heterojen bir seyir göstermesi ve buna göre riskin değişmesi sebebiyle, tüm toplumlar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağı kanısına varılmıştır. Hastalığın nadir görüldüğü bölgelerde gereksiz tanıyı engellemek ve hastalığın sık görüldüğü bölgelerde tanı atlanmasını engellemek için toplumu, düşük riskli ve orta-yüksek riskli diye iki popülasyona ayıran tanı kriterleri modifiye edilmiştir (8).

Çalışmamızda; insan sağlığını tehdit etmeye devam eden ARA'yı klinik ve epidemiyolojik yönden incelemek istedik. Bu amaçla 2012-2017 yılları arasında Pediatrik Kardiyoloji Polikliniğimize başvurmış ARA tanısı ile takibimize alınmış olan 166 hasta ve ARA ön tanısıyla başvurmış ama ARA tanısı almayan 51 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Amacımız; Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin geniş nüfusuna üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastanemizin son 5 yıllık verilerinden yola çıkarak ARA'nın epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut romatizmal ateş, A grubu β -hemolitik streptokokların (AGBHS) sebep olduğu tonsillofarenjit sonrasında gelişebilen; non-süpüratif, inflamatuvar bir hastalıktır. Eklem, kalp, beyin, damar ve bağ dokusunu tutarak enflamasyona neden olur (9,10). Hastalık AGBHS duyarlı konak ve çevre arasındaki kompleks etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna verilen anormal immun cevap çoğunlukla eklemler, kalp, beyin, ve/veya deriyi etkileyen bir akut enflamatuvar hastalık tablosuna neden olur (11).

Akut romatizmal ateş geçmişte 'Rheumatism', 'rheuma', 'Poliarthritis Subacuta Rheumatism', 'Bouillaud's Disease', 'Poliarthritis Acuta', 'Poliarthritis Rheumatica Acuta', 'Rheumatismus Cerus', 'Rheumatismus Infectiosus', 'Morbus Rheumaticus Specificus' gibi birçok isimle anılmıştır (6).

Akut romatizmal ateş sıklığı gelişmiş ülkelerde azalmaktadır; ancak dünyanın diğer bölgelerinde günümüzde de ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hatta sıklığında artış saptanan bölgeler de bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde insidansının azalmasının en önemli nedeni enfeksiyonların kontrol altına alınması, yaşam koşullarının iyileşmesi, A grubu β -hemolitik streptokokların sebep olduğu tonsillofarenjit tedavisinin etkin ve zamanında antibiyotik kullanılması olarak gösterilmektedir (5).

2.2. Tarihçe

Guillaume de Baillou (1538-1616) ilk defa artriti tanımlamış, gut ile ayrımını yapmıştır. Thomas Sydenham (1624-1689) ilk defa koreyi tanımlamış; fakat ARA'nın diğer klinik bulguları ile ilişki kuramamıştır. Raymond Vieussens (1641-1715) mitral stenoz ve aort yetersizliğinde görülen patolojik bulguları tanımlamıştır. William Charles Wells 1812'de artrit ve kardit arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş, subkütan nodülleri ilk kez tanımlamıştır. Jean Baptiste Bouillard 1836'da ve Walter B. Cheadle 1889'da yaptıkları çalışmalarla artrit ve kardit arasındaki ilişkiyi kurup bunu romatizmal ateş sendromu olarak yayınlamışlardır. 1904 yılında Ludwig

Aschoff miyokarddaki spesifik patolojik bulguları tanımlamış ve bu romatizmal nodüllere kendi adını vermiştir (13).

1880’de J. K. Fowler boğaz ağrısı ve romatizmal ateş arasındaki ilişkiyi farketmiş, bundan bir süre sonra 20. yüzyıl başlarında Bela Schick kızıl ve ARA arasında ilişki kurup, yaklaşık 25 yıllık çalışmasının sonunda Romatizmal Ateşin A grubu streptokoklarla ilişkisini kanıtlamıştır (13, 14).

1930’lu yıllarda ARA gelişiminde A grubu β -hemolitik streptokokların bazı suşlarının etkili olduğu bulunmuştur. Aynı yıllarda sulfonamidlerin ve penisilinin kullanımı ile streptokok farenjitinin önlendiği ve buna bağlı olarak ARA ataklarının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca II. Dünya savaşı yıllarında ARA’nın epidemik olduğu bölgelerde çalışan sağlıklı askeri personele ilk defa penisilin profilaksisi yapılmış ve hastalıktan koruduğu görülmüştür. Bu fikirden yola çıkarak genel toplumda streptokok farenjiti şüphesi olan kişilere penisilin tedavisi uygulanmaya başlanmış ve bu sayede gelişmiş ülkelerde ARA sıklığının giderek azalmaya başladığı görülmüştür (14).

1944 yılında Thomas Duckett Jones Akut Romatizmal Ateş için major ve minör ölçütler önermiş ve Jones Kriterleri ilk kez tanımlanmıştır (15). İlk belirlendiği şekli ile;

Major kriterler şunlardır: 1. Aktif kardit varlığı (Elektrokardiyografi (EKG)’de ve/veya Telekardiyografi (TELE)’de kardiyomegali varlığı, üfürüm duyulan) 2. Artralji 3. Kore 4. Subkutan nodüller 5. Rekürren romatizmal ateş Minör kriterler ise: 1. Ateş 2. Karın ağrısı 3. Göğüs ağrısı 4. Döküntü 5. Burun kanaması 6. Akciger bulguları 7. Laboratuvar bulguları (yüksek sedimantasyon hızı, lökositoz, mikrositer anemi) (15). Bu kriterler birkaç kez gözden geçirilmiş ve modifiye edilmiştir. Son olarak 2015 yılında Amerikan Kalp Akademisi tarafından son şekli verilmiş ve Jones kriterleri (2015 revizyonu) ile yayınlanmıştır (8).

2.3. Epidemiyoloji

Çocuklarda Akut romatizmal ateş edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir (6). Akut romatizmal ateş sıklığı, ülkelere ve bölgelere göre farklılık gösterir. Ancak dünya genelinde bakıldığında ARA hala önemli bir morbitide ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugün dünya üzerinde yaklaşık 15 milyon romatizmal

kalp hastası bulunmakta, her yıl da yarım milyon kadar yeni ARA tanısı konulmakta, 300 000 yeni RKH oluşmakta ve 233 000 kişi ARA ya da RKH nedeniyle kaybedilmektedir (5,16).

Akut romatizmal ateş atağından önce bu atağı tetikleyen, iyi tedavi edilmemiş AGBHS'na bağlı farenjit enfeksiyonu vardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, tedavi edilmeyen streptokok farenjitinin ardından ilk atak ARA insidansı %2-3 olarak bulunmuştur. İlk ataktan sonraki ilk yıl içerisinde bu olasılık %50' dir. Akut romatizmal ateş geçiren olguların üçte biri asemptomatik tonsillofarenjit sonrası oluşmaktadır. Dünyanın bazı bölgelerinde semptomatik tonsillofarenjitin azalması ile ARA sıklığının pik yaptığı görülmüştür. Plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, aşıkâr tonsillofarenjit geçiren olgularda ARA insidansının azaldığı gösterilmiştir. Muhtemel neden, bu kişilerin yoğun ve tam tedavi edilmeleri olarak tahmin edilmektedir. Akut romatizmal ateşin çocukluk yaş grubundaki insidansı Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde 0.5-3.1 /100.000 olarak saptanmıştır. Benzer hastalık sıklığı bazı Batı Avrupa ülkelerinden de bildirilmiştir. Bu oranlar, yüzyılın başlangıcındaki insidans oranlarına kıyasla (100-200/100.000) oldukça azalmış düzeylerde (11).

Son 50 yıl içinde gelişmiş ülkelere bakıldığında ARA'nın mortalitesinde önemli oranda azalma görülmüyorken, gelişmekte olan ülkelere ise halen mortalite yüksekliği devam etmektedir. Bunun başlıca nedenleri gelişmiş ülkelere antibiyotik tedavisinin daha düzenli olması, daha iyi sosyoekonomik düzey ve daha az nüfus yoğunluğu, ayrıca sağlık hizmetlerinin iyi olmasının ARA prevelansını azalttığı düşünülmüyor. Prevelansı etkileyen diğer bir neden ise mikroorganizmadaki virulans değişikliğidir. Buradaki en önemli değişiklik M protein gen ekspresyonundadır. Son yıllarda görülen ARA pikleri ile özellikle M3 ve M18 proteinlerindeki gen ekspresyon değişikliği arasında yakın ilişki bulunmuştur (17).

Akut romatizmal ateşin en sık görüldüğü bölgeler Sahra çölünün güneyinde yer alan Afrika ülkeleri, ile Orta- Güney Asya ve Brezilya olarak bildirilmiştir. Türkiye, hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (100 000'da 25-100 arasında) Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır (5,18). Gelişmiş ülkelere ARA insidansı 0,5/100 000'e kadar indiği düşünülmüyor (6).

Akut romatizmal ateş hastalığı AGBHS tonsillofarenjitinin sık görüldüğü yaş grubu olan 5-15 yaşları arasında pik yapar (12). Hastalık bazı kişilerde daha sık görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, bazı HLA antijenleri (HLA DR-27, HLA DR- W 53) ve spesifik bir B hücre alloantijeni (D8/17) varlığında ARA' ya yatkınlık olduğu görülmüştür (6,12,19). Hastalığın dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha sık görüldüğünün gösterilmesi genetik yatkınlığında söz konusu olabileceğini akla getirmektedir. Akut romatizmal ateş, AGBHS'ye bağlı infeksiyonların daha çok görüldüğü kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülür (12). Hastalığın orta sıklıkta görüldüğü Türkiye'de romatizmal kapak hastalığı prevalansı 5-14 yaş aralığında 317/100.000 iken tahmin edilen ulusal prevalansı 661/100.000 oranındadır (20). Romatizmal kapak hastalığında mortalite 1.2-23.8/100.000 arasında değişmektedir (20, 21). Tüm yaş gruplarında ARA'ya bağlı romatizmal kalp kapak hastalığı kazanılmış kalp hastalıklarının en sık sebebidir.

Kız ve erkeklerde eşit oranlarda görülür. Irk ve etnik gruba göre belirgin bir farklılık saptanmamıştır. En önemli risk faktörü yoksulluktur. Gelişmiş ülkelerde ARA insidansı belirgin azalmış olmakla birlikte ülkemiz dahil gelişmekte olan ülkeler kategorisinde ARA halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (9, 10, 12, 22).

2.4. Etiyoloji ve Patogenez

Lancefield tarafından streptokoklar A'dan V'ye kadar (I ve J hariç) 20 serolojik gruba ayrılmıştır (23). Streptokoklar; yapısında protein, karbonhidrat, mukopeptid tabaka bulunan 3 katlı hücre duvarı ve hücre zarı ile çevrelenmiştir. Grup A streptokoklar hücre zarında bulunan M proteinine göre 150' den fazla serotipe ayrılmıştır. M proteini antijenik yapısından dolayı bakterinin virulansından da sorumludur. Bu antijenik özelliğinden dolayı günümüzde AGBHS karşı etkili bir aşı geliştirilememiştir (24).

M proteinin serotiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarına neden olan suşlar (M tipleri 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları cilt enfeksiyonlarına neden olan suşlar (M tipleri 49, 55, 57, 60, 63), bazıları akut post streptokoksik glomerülofritte yol açıcılarından nefritojenik suşlar (M tipleri 12, 49), bazıları da romatojenik suşlar (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak

adlandırılmaktadır (5, 25, 26).

Grup A streptokok kaynaklı üst solunum yolu enfeksiyonları sonucunda Akut Romatizmal Ateş gelişmektedir (6, 12). Bunun yanında A grubu streptokokların neden olduğu cilt enfeksiyonları sonucundada ARA gelişmediğide bilinmektedir. Hastalık gelişmesinde; bakterinin virulans özelliği, enfeksiyonun yeri ve konağın genetik yatkınlığı oldukça etkilidir (27, 28, 29).

Akut Romatizmal Ateş hastalığının patojenezi tam olarak açıklanamamakla beraber en çok kabul gören teori çapraz reaksiyon sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt şeklinde olduğudur. Latent periyodun yaklaşık üç hafta sürmesi ARA'nın immün aracılığıyla doku zedelenmesi yapabileceğini göstermektedir. Enfeksiyon sırasında oluşan antikorlar konakçı doku ile çapraz reaksiyona girmektedir. M proteini ile kardiyak miyozin ve miyokardiyal sarkolemma proteini arasında immünolojik reaksiyon tanımlanmıştır (27, 28, 29).

Bazı çalışmalarda hastalığın ailesel yatkınlık gösterdiğini, ARA'da duyarlı genetik faktörlerin var olduğunu, yatkınlığında tek resesif gen üzerinden oluştuğu gösterilmiştir. Duyarlı konakçıda monoklonal antikorlar ve özgün lenfosit yüzey antijenleri bir belirteç olarak kabul edilip özellikle de kalp tutulumu olanlarda % 75-90 oranında saptanmıştır. Etnik gruplara göre monoklonal antikorlar farklılık arz etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ARA'lı hastalarda D8/17 B hücre alloantijeni sık görülürken, Hindistan'daki ARA'lı hastalarda bu parameter daha az görülmüştür (27, 30, 31).

Akut Romatizmal Ateş patojenezinde virüslerin de rol oynayabileceğini ileri sürenler vardır. Li ve ark. (32) opere edilen hastaların miyokard dokularında polimeraz zincir reaksiyonu ile Herpes simplex virüsü izole etmişler, ancak patojenezde bunun önemi tam olarak bilinmemektedir.

2.5. Klinik Bulgular ve Tanı

Akut Romatizmal Ateş AGBHS kaynaklı geçirilen bir tonsillofarenjiti takiben ortaya çıkar. Geçirilen ÜSYE ve kliniğin oluştuğu süre arasındaki döneme latent dönem denir ve bu süre 1-5 hafta arasında değişir. Sessiz olan bu latent dönem sydenham koresinde 3-6 ay kadar sürebilir. Akut romatizmal ateş tanısını kesinleştirmek için net bir klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur (33). Jones Kriterleri

ilk kez 1944 yılında tanımlanmıştır. Bu kriterlerde yapılan güncellemeler tanıda özgünlüğü arttırmış fakat duyarlılığı azaltmıştır. Amerikan Kalp Akademisi tarafından 1992 yılında, DSÖ tarafından 2002 yılında güncellenmiş bu kriterlere, AKA tarafından 2015 yılında son şekli verilmiştir. Güncellenmiş son Jones kriterleri (2015 revizyonu) Tablo 1’de gösterilmiştir (8, 15, 34). Hastalığın dünyada bazı bölgelerde endemik görülmesi sebebiyle, tüm topluluklar ve tüm coğrafi alanlar için tek bir tanı kriterinin uygun olmayacağı kanısına varılmıştır. Bundan dolayı hastalığın seyrek görüldüğü yerlerde gereksiz tanı konulmasına neden olmamak ve hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı atlanmamasını sağlamak için Jones tanı kriterleri modifiye edilmiştir. 2015’te revize edilen Jones kriterlerinde toplumlar düşük riskli ve orta-yüksek riskli toplumlar olarak gruplandırılmıştır. Düşük riskli toplumlar, okul çağı çocuklarında ARA insidansının 100 000’de 2’nin altında olması veya tüm yaşlarda RKH görülme sıklığının yıllık 1 000’de 1 ve altında olması şeklinde kabul edilmiştir. Bunun dışında kalanlar orta-yüksek riskli toplumlar olarak kabul edilmiştir. Düşük riskli toplumlar grubunda olup olmadığı net belli olmayan toplumların orta-yüksek riskli toplumlar grubuna dahil edilmesi gerektiği belirtilmiştir (8). Türkiye revize edilen son Jones kriterlerine göre orta-yüksek riskli toplumlar grubunda yer almaktadır (18).

Tablo 1: Jones kriterleri (2015 revizyonu) (8)

Düşük Riskli Toplumlar	Orta-Yüksek Riskli Toplumlar
Majör Kriterler	
Kardit (klinik ya da subklinik)	Kardit (klinik ya da subklinik)
Poliartrit	Monoartrit/poliartrit veya poliartralji
Kore	Kore
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Subkütan nodül	Subkütan nodül
Minör Kriterler	
*Poliartralji	Monoartralji
Ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
ESH ≥ 60 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3.0 mg/dL	ESH ≥ 30 mm/saat ve/veya CRP ≥ 3.0 mg/dL
PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)	PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)
‡Geçirilmiş GAS enfeksiyonu bulguları:§Yüksek veya yükselen GAS antikor titresi GAS için pozitif boğaz kültürü§Pozitif hızlı GAS karbonhidrat antijen testi	
İlk atak ARA tanısı: 2 majör ya da 1 majör + 2 minör kriter§§Tekrarlayan ARA atağı tanısı: 2 major veya 1 majör + 2 minör ya da 3 minör kriter (Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı ile birlikte)	

GAS: Grup A streptokok, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

**Eklem bulguları aynı hastada hem major hem de minör tanı kriteri olarak kabul edilmez.*

†Kardit varsa PR intervalinde uzama tanı kriteri olarak kabul edilmez.

‡Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı kore, sinsi ya da geç başlangıçlı kardit durumlarında aranmamaktadır.

2.5.1. Majör Bulgular

2.5.1.1. Poliartrit

Artrit ARA'nın en sık görülen major bulgusudur. Hastaların yaklaşık % 75-80'inde görülmesine rağmen en az spesifik olan ve yanlış ARA tanısına en çok neden olan bulgudur. Sıklıkla diz, ayak bileği gibi büyük eklem tutulumları, daha az sıklıkta ise el bileği, dirsek gibi küçük eklem tutulumları görülür. Artrit bulgusu genellikle asimetrik, gezici tarzda birden fazla eklem tutulumu şeklinde olur. Tedavide salisilat

ve benzeri anti enflamatuar ilaçlar kullanımına yanıt çok iyidir. Medikal tedavi ile 48 saatte artrit bulguları geriler ve 1 haftadan kısa sürede de sekelsiz iyileşir. Medikal tedavi almasına rağmen 48 saatten uzun süren artritlerde ARA tanısı tekrar gözden geçirilmelidir. Akut romatizmal ateşte artrit bulgusu 2-3 haftada tedavisiz de düzelebilir ve genellikle 4 haftadan uzun sürmez (5, 35, 36).

Vakaların % 3.5-17 kadarında tek eklem tutulumu bildirilmiştir (37). Küçük eklem ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıra dışı eklem tutulumu olan olgulara da rastlanmıştır (38, 39).

Revize edilen 2015 Jones kriterlerine göre düşük riskli toplumlarda gezici poliartrit majör bulgu olarak yer almaktadır. Orta-yüksek riskli toplumlarda ise gezici poliartrit ile beraber poliartralji ve aseptik monoartrit te majör bulgular içinde kabul edilmiştir (8). Aseptik monoartritin orta ve yüksek riskli toplumlarda ARA'lı hastaların %17'sinde olabileceği bildirilmiştir (40). Poliartralji ise birçok romatolojik hastalıkta görülebilen ve spesifik olmayan bir bulgudur. 2015 yılındaki son güncelleme ile poliartralji düşük riskli toplumlarda minör bulgular arasında yer alırken, orta-yüksek riskli toplumlarda tanı duyarlılığını artırmaya yönelik olarak majör bulgular arasına alınmıştır (41).

2.5.1.2. Kardit

Akut romatizmal ateşli olguların %50-60'ında kardit geliştiği tahmin edilmektedir (12). Akut romatizmal ateşte kardiyak etkilenme içeriden dışarıya doğru sırayla endokard, miyokard ve perikard tutulumu şeklindedir (43). Endokardiyal yapılar tutulmadan miyokard ya da perikardın tutulmadığı ileri sürülmektedir (42). Mitral kapak yetersizliği endokard tutulumuna bağlı en sık görülen erken kapak tutulumudur. Mitral yetersizlik izole olabileceği gibi aort kapak yetersizliği de eşlik edebilmektedir. İzole aort yetersizliği ise daha az sıklıkta görülmektedir (43).

Mitral veya aort kapak darlığı başvuru sırasında alışılmadık bir durum olup daha çok geç patolojik bulgulardır (44). Ciddi kapak hastalığı olan hastalarda kalp yetmezliğine ve sol ventrikül hipertrofisine çok sık rastlanmaktadır. Atriyoventriküler blok EKG'de, kardiyomegali ise akciğer grafisinde gösterilebilir (45). Ekokardiyografik değerlendirme kapak lezyonlarının seri değerlendirmesinde, perikard sıvısını, ventriküler ve atriyal dilatasyonu ve ventriküler fonksiyonu

göstermede etkili bir tanı aracıdır (46). Romatizmal ateşin akut atağı iyileştikten sonra kardit geçiren hastaların yüzde 65'inde kalp kapak hastalığının devam ettiği ve bu hastaların yüzde 17'sinde romatizmal kapak hastalığı belirtilerinin yaklaşık 20 yıl sonunda ortadan kaybolduğu gösterilmiştir. Kalan yüzde 35'lik kısmında ise akut ataktan sonra kalp kapak hastalığının kaybolduğu ancak, 20 yıllık izlemin sonunda bu hastaların yüzde 44'ünde kalp kapak hastalığına ait açık işaretler ortaya çıktığı görülmüştür. Aynı çalışmada ARA'dan ölüm oranının yılda yüzde 1,5 olduğu saptanmıştır. Olguların yüzde 80'inde ölüm nedeni olarak tekrarlayan romatizmal ateş, kalp yetmezliği ve bakteriyel endokardit bildirilmiştir (47). 258 olgunun bulunduğu farklı bir çalışmada hastaların yüzde 72'sinde kronik kapak hastalığı geliştiği ve yüzde 16'sında ciddi aort ve/veya mitral kapak hastalığı geliştiği belirtilmiştir (48).

Kardit uzun süre sinsi bir seyir izleyebileceği gibi tanı konulduğu anda hastalığın ilerlemesi nedeniyle ciddi kapak tutulumları meydana gelmiş olabilir. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında (CRP, ESH) artış, antistreptolizin-O (ASO) düzeyinde yükseklik gibi bulgular kaybolmuştur. Bu durum “sinsi kardit” olarak adlandırılmakta ve tek başına ARA tanısı için yeterli bir majör kriter olarak kabul edilmektedir (10, 52). Artrit ve kore kliniği ile başvurup klinik olarak kardit saptanmayan ve kardiyak üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri görülmektedir. Bu durum da “sessiz kardit (subklinik kardit)” olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda subklinik kardit sıklığı %12-21 arasında bildirilmiştir. Sessiz kardit varlığını saptamak için tanı yöntemi olarak ekokardiyografinin gerekliliği kabul edilmiştir (52). Ekokardiyografi ile tespit edilen sessiz karditin ARA'nın tanı kriterleri arasına alınabileceğine dair görüşler de vardır (46,59). Sadece sydenham koresi olan ARA tanılı vakaların % 93'ünde ayrıca izole artriti olan vakaların ise % 63'ünde sessiz karditte olduğu sonucuna varılmıştır (60). Vijayalaksmi ve ark. (61) yaptıkları çalışmalarında kore tanısı alan hastaların %75'inde kardit ya da valvülit görüldüğünü tespit etmişler. Yapılan aynı çalışmada artrit tanısı alan hastaların ise %47'sinde kardit görüldüğü bildirilmiştir ve bunların sadece %17'si klinik bulgu veren kardit, diğerleri ise sessiz kardit olarak değerlendirilmiştir.

Akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastalarda tekrarlama riski normal

topluma göre daha yüksektir. Tekrarlayan ARA ataklarında kalp yetersizliği ve ölüm riskinin ilk ataktan daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Bu nedenle de tekrarlayan atakların tanısında özgünlükten ziyade duyarlılığı yüksek olan ölçütlerin kullanılması gerekmektedir. 2015 Jones ölçütlerinde tekrarlayan atak tanısı için geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı varlığında iki majör ya da bir majör, iki minör ya da üç minör bulgu gerektiği bildirilmiştir. Ancak akut romatizmal ateş sıklığının yüksek olduğu bölgelerde tekrarlayan ARA atağı tanısı konulurken, A grubu streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu endemilerinin olabileceği ve toplumda antistreptolizin O (ASO) düzeyinin yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. Akut romatizmal ateş tanısı için önerilen ölçütleri kullanmakla beraber, doktorların kendi değerlendirmeleri ile ARA hastalarına doğru tanı koymaları çok önemlidir (41).

Akut romatizmal ateş hastalığının seyri sırasında kalp tutulumu hafif, orta ve ağır derece kardit şeklinde sınıflandırılmaktadır (62).

Hafif kardit: Teleradyografi, EKG, ekokardiyografi ve fizik muayenede kardiyomegali ve kalp yetersizliği bulgusu olmadan, hafif mitral ve hafif aort yetmezliği olması durumu hafif kardit olarak değerlendirilir.

Orta kardit: Orta derecede kapak lezyonu (örneğin orta derecede kardiyomegaliye sebep olmuş) veya EKO'da kalp boşluklarında genişleme olması veya orta derecede kapak lezyonu olmasıdır.

Ağır kardit: ARA nedeniyle kalp operasyonu geçirilmiş olması ya da klinik olarak ağır kapak yetmezliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği) olması ya da EKO'da ağır kapak lezyonu düşündüren bulgular olmasıdır.

A-Üfürüm: Akut Romatizmal Karditte üfürüm duyulabilir. En sık tutulan kapak mitral kapak (%65-70) olup daha çok aort kapak (%25) tutulumu ile birlikteliğine rastlanmaktadır. Triküspit ve pulmoner kapaklar ise daha nadir etkilenmektedir (49). Kapak tutulumu olduğunda kapakların kapanma yüzeyinde fibrinoid nekroz meydana gelir ve bunlar 1-2 mm ile kardiyak fonksiyonlarda az bir etkiye neden olan vejetasyonlara (verruka) yol açabilir (50).

a- Apikal sistolik üfürüm: Akut atak sırasında en sık apikal, pansistolik, mitral kapak yetersizlik üfürümü duyulmaktadır. Sistolik üfürüm en iyi apekte işitilmektedir (51).

b- Apikal Middiyastolik Üfürüm: Ödemli mitral kapak “leaflet” lerine bağlı olarak diyastol ortasında duyulan bu üfürüm Carey-Coombs üfürümü olarak adlandırılmaktadır (52).

c- Aortik Diyastolik Üfürüm: Aort kapak yetersizliği nedeniyle oluşan erken diyastolik üfürüm en iyi sol 3-4. interkostal aralıkta duyulmaktadır (51). Aortik valvülitten kaynaklı erken dönemde duyulmakta olup yumuşak, yüksek perdeden, dekresendo ve 2. kalp sesinden hemen sonra duyulmaktadır. Austin Flint adı verilen orta veya geç diyastolik üfürüm ise ağır aort yetmezliğinde duyulabilir. Çoğu kez mitral valvülitle birlikte veya yalnız başına bulunabilir (53).

B- Kardiyomegali ve Kalp Yetersizliği: Prognoz açısından en önemli bulgu, miyokard tutulumuna bağlı gelişen sol atriyum ve sol ventrikül disfonksiyonudur. Miyokardı etkilenen hastalarda sinüs taşikardisi gelişebilir. Ateşle orantısız taşikardi görülmesi miyokarditi düşündürmektedir. ARA’da bunların dışında kardiyomegali, kalp yetersizliği ve ileti bozuklukları gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Kardit gelişen hastaların yarısında kardiyomegali meydana gelir (10). Konjestif kalp yetmezliği karditin en az görülen ancak en önemli komplikasyonu olarak kabul edilmekte ve ARA’ya bağlı gelişen karditlerin ilk atağında KKY’i görülme sıklığı yüzde 5-10 arasında değişmektedir. Konjestif kalp yetersizliği ilk ataktan çok rekürrensler esnasında meydana geldiği kabul edilmektedir (54). Daha önce ARA kardit geçirmiş bir hastada konjestif kalp yetersizliği gelişmesi halinde ARA kardit rekürrensi düşünülmelidir (55).

C- Perikardit: Akut romatizmal ateşli olgularda yaklaşık %5-10 oranında perikardit görülmektedir (57). Perikarditli hastaların en önemli klinik semptomu göğüs ağrısı olup, oskültasyonla sol 2-3. interkostal aralıkta sürtünmeye bağlı

frotman duyulabilmektedir. Ayaktan telekardiyografide çadır manzarası, yatariken çekilen telekardiyografide küreye benzer bir görünüm perikarditi düşündürmektedir (56). EKG’de düşük voltaj görülmesi perikardit için tipiktir. ARA’da perikard tutulumu fibrinöz veya serofibrinöz eksudaya neden olurken genellikle sekel bırakmaz, konstriktif perikardit ve tamponada yol açmamaktadır (57). Ancak bazı olgu sunumlarında nadiren olsa kardiyak tamponada yol açabileceği açıklanmıştır (58).

2.5.1.3. Sydenham Koresi

Akut romatizmal ateşli olguların yaklaşık %15’inde sydenham koresi görülür. Latent periyot 2-6 ay kadardır. Genellikle tek major kriter olarak karşımıza çıkar. Ekstremitelerde istemsiz, kontrol edilemeyen, düzensiz, amaçsız hareketler olarak karşımıza çıkar. Huzursuzluk, aşırı sinirlik, çabuk ve sık ağlama, arkadaş yada kardeşe geçinememe gibi duygusal dengesizlik bu hastalığın karakteristik özellikleridir. Kore genellikle iki ekstremitayı tutmasına rağmen bazen tek ekstremitayı tutabilir. Kore kliniği istirahatte ve sedasyonla kısmen düzelir. İyileşme ortalama 15 haftada gözlenirken bazen 6 aya kadar uzayabilir. Tekrarlayan kore atakları görülebilir. Kore ve kardit birlikteliği %47 civarında görülür, ancak kalp bulguları genellikle daha hafif seyirlidir. Görüntüleme yöntemleri ve elektroensefalografi ile beyin dokusunda bazı patolojiler gösterilebilmesine rağmen genelde normaldir. Ancak bu tarz görüntüleme yöntemlerini atipik vakalar için kullanılmalıdır (12).

Nöropsikiyatrik bozukluklar ile gelen çocukları Sydenham koresinden ayırt etmek bazen zor olabilir. Sydenham koresinde olduğu gibi streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk (PANDAS) da patoloji streptokok antikorlarının bazal gangliyonlarla çapraz reaksiyonudur. Ancak ARA’ da görülen diğer kriterler PANDAS’ta görülmez. PANDAS ergenlik dönemi öncesinde görülen ani başlangıçlı, artıp azalan ataklar şeklinde olan obsesif-kompulsif bozuklukları ve/veya tik bozukluğu ile beraber nörolojik bozuklukları kapsayan bir hastalıktır (12).

2.5.1.4. Eritema Marginatum

Akut romatizmal ateşli hastalarda % 5 oranında nadir görülen bir major kriterdir. Genellikle gövdede, kollarda ve bacakların iç yüzünde görülen ağrısız, kaşıntısız, kenarları düzensiz, ortası soluk, haritavari eritemli lezyonlardır. Bu lezyonlar basmakla solmayan, ortam sıcaklığında artan, soğukta kaybolabilen lezyonlardır. Eritema marginatum poliartrit gibi gezici bir seyir izleyebilmektedir. Eritema marginatum major tanı kriterlerinden olmasına rağmen akut glomerulonefrit ve ilaç reaksiyonları gibi durumlarda da görülebileceğinden tek başına tanı koydurmaz (5, 8, 41).

2.5.1.5. Subkutan Nodüller

Akut romatizmal ateşli vakaların %1'inden az görülen majör bir kriterdir. Nodüller eklemlerin ekstansör yüzlerinde, vertebraların spinöz çıkıntıları, oksipital bölge gibi basınca maruz kalan yerlerde; 0.5-2 cm boyutunda, sıkı, yuvarlak, hareket edebilen ve ağrısız yapıdadır. Bir kaç gün içinde kendiliğinden kaybolurlar. Major bulgu olmasına rağmen juvenil idiyopatik artrit (JIA) ve sistemik lupus eritematosuz (SLE) gibi hastalıklarda da olmasından dolayı tek başına tanı koydurmaz (5, 41).

2.5.2. Minör Bulgular

2.5.2.1. Ateş

Genellikle 38-38,5 derece civarında seyreder ve intermitanttır. Karakteristik bir özellikte değildir. Miyokardit ve perikardit gibi ağır klinik tabloların olduğu olgularda 39-40 C 'ye kadar yükselebilir. Genellikle antipiretik tedavi vermeden de yaklaşık bir hafta içinde ateş azalır ve takip eden 1- 2 hafta içerisinde de subfebril seyredebilir. Ateşle birlikte iştahsızlık, kilo kaybı ve kırıklık gibi şikayetler eşlik edebilir (8, 12).

2.5.2.2. Artralji

Eklemden kızarıklık, şişlik gibi bulgular olmadan sadece ağrı hissedilmesidir. Artrit olan vakalarda minör kriter olarak kabul edilmez (12).

2.5.2.3. EKG’de PR Aralığının Uzaması

Birinci derece atriyoventriküler blok nedeniyle görülmektedir. Kalp hızı ve yaşa bağlı PR mesafesi değişebilmektedir. Kardit olan olgularda minör kriter olarak kabul edilmez. Nonspesifik bir bulgu olup başka enfeksiyon hastalıklarında da PR de uzama görülebilir (12).

2.5.2.4. Akut Faz Reaktanlarında Artış

Enflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. Akut faz reaktanlardan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) minör kriter olarak kullanılır. Anemi, kalp yetersizliği, eritrositlerdeki rulo formasyonu ve kan proteinlerindeki değişiklikler ESH’yi artırabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı hiç tedavi edilmeyen vakalarda 6-12 haftada normale dönerken, yeterli tedavi (antibiyotik ve anti-inflamatuvar alanlarda) görenlerde ise 2-4 haftada normale döner. Romatizmal ateşin akut döneminde ESH genellikle 60 mm/saatın üzerindedir. Tedavinin erken kesilmesi durumunda romatizmal hastalık halen aktifse ESH düzeyi tekrar yükselebilir, bu nedenle ARA’nın takip ve izleminde yararlı bir belirteçdir. Hastalığın akut döneminde eritrosit sedimentasyon hızı normale dönene kadar haftada bir kontrol edilmelidir. Tedavinin başlanmasıyla sedimentasyon hızı düşerken; ateş ve diğer eksüdatif bulgularda düzelme görülür. Fakat kalp bulgularıyla eritrosit sedimentasyon hızının düzelmesi arasında bir ilişki görülmemiştir. C-reaktif protein; inflamasyon durumlarında karaciğerde sentezlenen, hızla yükselen ve normalde kanda bulunmayan bir proteindir. Tedaviye en hızlı cevap veren akut faz reaktanlardan biridir. Pozitif olması hastalığın halen devam ettiğine işaret eder (12, 63).

2.5.3. Destekleyici Bulgular

Önceden geçirilmiş Grup A streptokoksik enfeksiyonun varlığını tespit edebilmek ARA’nın başlangıç tanısını doğrulamak için gereklidir. Bu parametrelerden en az birinin varlığının ARA tanısı için gerekli olduğu kabul edilmektedir (64).

2.5.3.1 Boğaz Kültürü

Boğaz kültürü GABHS varlığını göstermede altın standarttır (10). Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce ARA şüphesi olan tüm hastalara en az bir kez boğaz kültürü yapılması önerilmektedir. Erken tanı için hızlı antijen testleri de yapılır, özgüllüğü %95'in üzerinde olduğu kabul edilmektedir (65). Hızlı antijen testlerinin pozitif tespit edilmesi GAS tanısını kesinleştirir. Hızlı antijen tespit testleri negatif sonuçlandıysa ve ARA şüphesi de mevcutsa boğaz kültürü ile tanı konmaya çalışılır. Boğaz kültürü hastaların yalnızca %11'inde tanı anında pozitif olarak tespit edilmiştir (64).

2.5.3.2. Antistreptolizin O (ASO) Yüksekliği

Streptokoksik enfeksiyon teşhisinde kullanılan spesifik antikorlar Antistreptolizin O (ASO), Anti-streptokinaz, antihyaluronidaz, anti-DPNase ve anti-DNase B'dir. En uygun ve ticari olanı ise ASO'dur. Coğrafi alan, yaş ve streptokoksik enfeksiyonların sıklığına etki eden faktörlere bağlı olarak ASO titresi değişebilmektedir (66). Akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların %80'inde erken dönemde ASO yüksek saptanır. Normal bireylerin de %20'sinde ASO yüksek görülebilir (67). Yüksek streptokok antikor titresi daha önceden GAS enfeksiyonunun geçirildiğinin kanıtı olmasına rağmen, enfeksiyonu göstermenin daha etkin ve güvenilir yolu, akut ve iyileşen serumlar arasındaki ASO titre artışının gösterilmesidir (12). Kore varlığında latent periyodun uzun olmasından dolayı genelde ASO normal seviyededir (68). Antistreptolizin O cevabı grup A streptokok enfeksiyonu ile oluşan deri enfeksiyonunda boğaz enfeksiyonuna göre daha az yükselmiştir. Bunun ile birlikte Anti DNase-B cevabı her iki enfeksiyonda da güçlü şekilde artmıştır. Antistreptolizin O yüksekliği enfeksiyon sonrası 3-6 haftalarda pik değerine ulaşırken Anti DNAaz-B ise ancak 6-8 haftalarda pik değerine ulaşır (69). Antistreptolizin O titresi normal olsa dahi anti-DNase-B titreleri genellikle yüksek saptanır. Bir çalışmada ARA'lı 51 olgunun Anti-DNase'leri yüksek saptanmışken 44'ünün ASO'su normal görülmüştür (40). Serum lipoproteinlerinin inhibisyonu sonucu hiperlipideminin eşlik ettiği biliyer siroz, hepatit ve nefrotik sendrom gibi hastalıklarda, ayrıca multipl myelomda monoklonal immunoglobulinlerden dolayı ASO titresinde yükseklik görülebilir (71).

2.5.3.3. Geçirilmiş Boğaz Enfeksiyonu veya Kızıl Hastalığı

Jones kriterlerine göre boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokların üretilmesi ve antistreptokok antikor pozitifliği saptanması geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilmektedir. Bu bulgulara ek olarak DSÖ geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul edilmesini önermektedir (16).

2.5.4. Ayırıcı Tanı

Akut romatizmal ateş birden çok doku ve organı tutabildiğinden dolayı bir çok hastalıkla karışabilir (39). Ayırıcı tanı için Tablo 2-3'te görülen hastalıklara bakılmalıdır.

Tablo 2: Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar (39)

Enfeksiyöz artrit	Sistemik romatizmal hastalıklar
Septik artrit	Sistemik lupus eritematozus
Enfektif endokardit	Sistemik vaskulit
Lyme hastalığı	Diğer hastalıklar
Mikobakteriyel ve fungal artritler	Ailevi Akdeniz ateşi
Viral artrit	Kanserler
Postenfeksiyöz veya reaktif artrit	Sarkoidoz
Enterik enfeksiyon	Dermatomyozit
Ürogenital enfeksiyon (Reiter sendromu)	Behçet hastalığı
Akut romatizmal ateş	Henoch Schönlein purpurası
Poststreptokoksik reaktif artrit	Kawasaki hastalığı
Enflamatuvar bağırsak hastalığı	Eritema nodozum
Romatoid artrit ve Still hastalığı	Eritema multiforme
Kristal ilişkili artrit	Piyoderma gangrenozum
Gut ve psödogut	Püstüler psöriazis

Tablo 3: Kore ayırıcı tanısı (39)

Atipik nöbetler	Kollajen vasküler hastalıklar
Serebrovasküler olaylar	Sistemik lupus eritematozus
Hipertiroidi	Poliarteritis nodoza
Hipoparatiroidi	Lyme hastalığı
Sydenham koresi	
Ailesel kore	İlaç zehirlenmeleri
Hormon ilişkili kore	Wilson hastalığı

PSRA (Poststreptokoksik reaktif artrit): Akut romatizmal ateş kliniği ile gelen hasta poststreptokoksik reaktif artrit (PSRA) tablosu ile gelen hasta ile karışabilir (73). Poststreptokoksik reaktif artrit ARA ile kıyaslandığında streptokok enfeksiyonu sonrası hastalığın oluşmasına kadar geçen latent evre daha kısadır (1-2 hafta) ve salisilatlara yanıt iyi değildir (74). Poststreptokoksik reaktif artritli olgulara kardit neredeyse eşlik etmez, böbrek patolojileri ve tenosinovit ile birlikte bulunabilir, akut faz reaktanları daha az artma eğilimindedir (75,76). Ayrıca PSRA'nın antibiyotik profilaksisine ihtiyaç olmayan iyi seyirli bir hastalık olduğu düşünülmektedir (77). Bunun yanında 1992 ve 2002 ARA kılavuzlarına göre; ARA ve PSRA arasındaki ilişki tam netliğe kavuşmamıştır (78). Ancak PSRA için, karditin az da olsa görülme riski nedeniyle antibiyotik profilaksisine alınması önerilmiştir (79).

JİA (Juvenil idiyopatik artrit): Juvenil idiyopatik artrit'in sistemik formunda intermittant ateş ile birlikte hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, döküntü gibi sistemik bulgular görülür. Artrit 6 haftadan daha uzun sürerek yapısal bozukluklara yol açar. Sonuçta ankiloza götürür ve akut dönemde aspirine yanıt iyi değildir. Elektrokardiyografi de PR uzaması, endokardit ve miyokardit bulunmaz. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) testi pozitif olabilir (80).

Septik artrit: Sıklıkla bakterilerin ve daha nadir olarak da mantarların neden olduğu, eklemde süpüratif inflamasyondur. Tedavide geç kalınması sonucu eklemde ve kemikte hasar gelişebilir. Genelde tek eklem tutulumu söz konusudur. Hasta toksik görünümde olabilir, yüksek ateş, halsizlik, bulantı, iştahsızlık gibi

bulgular vardır. Eklem sıvısı kültüründe patojen ajan saptanabilir. Beyaz küre sayısı yüksektir (81).

Ailevi Akdeniz ateşi: Ateş, eklem bulguları, karın ağrısı, perikardit, enfeksiyon parametrelerinde yükseklik gibi bulgular nedeniyle ayırıcı tanıda yer almaktadır. Ancak hastalığın ataklar halinde seyretmesi ve bu atakların genellikle 2-3 gün sürmesi ARA'dan ayırmaktadır (82).

Serum hastalığı: Ateş, artrit ve ürtiker yapabildiği için ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Heterolog serum (başka bir canlı türünden elde edilmiş serum) veya bazı ilaçların enjeksiyonu sonrası oluşabilir. Kan tablosunda eozinofili vardır (83).

Sistemik lupus eritematozus: Daha çok 15-40 yaşları arasında ve sıklıkla kızlarda rastlanan immün kompleks oluşumunun dokulara verdiği zarar nedeniyle oluşan multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Yüzde tipik kelebek şeklinde döküntü (malar rash), el ve ayaklarda küçük eklemelerin tutulması, böbrek tutulumu, antinükleer antikor pozitifliği ile ARA'dan ayırt edilebilir (84).

Henoch Schönlein purpurası: Genellikle geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında gelişir ve küçük damarların tutulumuyla giden vaskülitik bir hastalıktır. Trombositopeni ve koagülasyon testlerinde bozukluk olmaksızın, özellikle alt ekstremiteler ve kalçada belirgin peteşi ve purpurayla karakterizedir. Artrit yapabildiğinden dolayı ARA ile karışabilir. Ancak döküntülerin tipik olması, böbrek tutulumu yapılabilmesi ve kardit görülmemesi nedeniyle ARA'dan ayırt edilir (85).

Akut lösemiler: Lösemiler; kemik ağrıları, artrit ve artralji bulguları ve eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik ile başvurabildiklerinden dolayı ARA ayırıcı tanısında yer almaktadır. Hepatosplenomegali, lenfadenopati, sitopeni gibi bulgular ile ayırt edilir. Ayrıca periferik yayma ve kemik iliğinde de değişiklikler görülür (36).

Konjenital kalp anomalileri: Konjenital mitral yetersizlikte ve endokardiyal yastık defektlerinde, mitral regürjitasyondan kaynaklanan, koltuk altına yayılan apikal pansistolik üfürüm duyulabilir. Elektrokardiyografide PR uzaması görülebilir. Bu bulgular nedeniyle mitral yetersizlik ile giden ARA karditiyle karışabilir. Ancak bu konjenital anomalilerde ARA'dan farklı olarak; genellikle pulmoner arterdeki basınç yüksektir. Teleradyografide akciğer dolaşımının arttığını gösteren vasküler imaj değişiklikleri bulunur. Elektrokardiyografide patolojik sol aks deviasyonu vardır ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanları normaldir (36).

Orak hücreli anemi: Mikrovasküler tromboza sebep olan orak hücreli anemi, eklem ağrısı, kalpte üfürüm, kardiyak büyüme ve karın ağrısı gibi bulgularla ARA'ya benzerlik gösterebilir. Hemogloblin elektroforezi tanısında kullanılmaktadır (72).

2.6. Tedavi

Akut romatizmal ateş hastalığında spesifik bir tedavi yoktur. ARA tedavisinde amaç streptokok enfeksiyonunu ortadan kaldırmak, yakınmaları düzeltmek ve kardiyak hasarı azaltmaktır. Tedavide; streptokok enfeksiyon tedavisi, tekrarlanmaması için profilaksi başlanması, doku ve organlarda gelişen enflamasyonu baskılama ve gelişen komplikasyonlara cerrahi yaklaşımda bulunma yer almaktadır (35).

2.6.1. Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi

Amaç boğazda mevcut olan streptokok enfeksiyonunu tedavi etmek (birincil tedavi) ve yeni kolonizasyonun (ikincil tedavi) oluşmasını engellemektir. Tedaviye boğaz kültürü alındıktan sonra başlanmalıdır. Hastaya uygun tedavi ve profilaksi başlanır. Tedavide kullanılacak antibiyotik rejimi ve süresi Tablo 4'te belirtilmiştir (16).

Tablo 4: Akut romatizmal ateşte streptokok enfeksiyonundan koruma tedavileri (16)

İlaç	Uygulama kriteri	Doz/uygulama şekli	Birincil koruma süresi	İkincil koruma süresi
Benzatin penisilin G	27 kg üstünde	1.200.000 ünite, İM	Tek doz	21 günde bir
	27 kg ve altında	600.000 ünite, İM	Tek doz	
Penisilin V	Birincil koruma	3 x 250 mg/gün, PO	10 gün	Her gün
	İkincil koruma	2 x 250 mg/gün, PO		
Sülfadiazin veya Sül soksazol	27 kg üstünde	1 x 1 gram/gün, PO	-	Her gün
	27 kg ve altında	1 x 0.5 gram/gün, PO		
Eritromisin*	Birincil koruma	20-40 mg/kg/gün, 2-4 doz, PO	10 gün	Her gün
	İkincil koruma	2 x 250 mg/gün, PO		
1.nesil sefalosporin**	Birincil koruma	İlaça göre değişken	10 gün	-

*Penisilin alerjisi olanlara verilir.

**Penisilin alerjisi olanların yaklaşık %15'inde sefalosporinlere karşıda alerjik reaksiyon gelişir.

İM: Kas içine enjeksiyon, PO: Ağızdan.

İkincil korumanın süresine kardit tutulumuna göre karar verilir. Tanı anında kardit saptanmayan olgularda 21 yaşına kadar veya 5 yıl süreyle tedavi verilmelidir. Kardit olan fakat kapak lezyonu düzelen kalıcı sekel olmayan hastalara 25 yaşına kadar veya 10 yıl profilaksi verilmelidir. Kardit geçiren ve kapak lezyonu olan hastalara ömür boyu profilaksi verilmesi gerekir (16, 5).

2.6.2. Anti Enflamatuvar Tedavi

Atak sırasında kardit geçirmeyen hastalara salisilat veya benzeri non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) tedavi verilir. Asetil salisilik asit 80-100 mg/kg/gün, 4 dozda (maksimum 4 gram/gün) başlanır. Özellikle ateş, artrit ve artraljide hızlı bir düzelme görülür. Klinik düzelme 1-2 hafta içinde izlenir, bu süre zarfında tam doz anti inflamatuvar tedavi verilmelidir. Düzelme görüldükten sonra doz azaltılmaya başlanır ve toplam 6-8 hafta içinde tedavi sonlandırılır. Non steroid anti inflamatuvar tedavi verildiği dönemde hastanın gastrointestinal irritasyon şikayetlerini azaltmak için

mide koruyucu tedavi de verilmelidir (5, 16). Salisilatlar dışında Naproksen, İbuprofen gibi diğer non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar da kullanılabilir (86, 87).

Kardit geçiren hastalarda steroid tedavisi tercih edilir. Prednizolon 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) başlanır. İlk 2-3 hafta tam doz verilir. Sonra doz azaltılarak 10-12 hafta boyunca devam edilir. Steroid dozu azaltılmaya başlanınca tedaviye asetil salisilik asit de eklenir. Hafif karditli hastalarda tedavide steroid yerine asetil salisilik asit başlanabileceğini öne sürenlerde vardır (108). Ancak ülkemizdeki klinik deneyimlerde hafif karditli hastalarda salisilat tedavisi ile ARA kliniğinin ilerlediği gözlemlenmiştir. Bu yüzden ülkemizde karditli tüm hastalara steroid başlanması kararlaştırılmıştır (5).

Anti inflamatuvar tedavilerin ve steroidlerin hastalığın seyrini değiştirdiği kanıtlanmamıştır (18). Tedavide immünglobulin kullanımının faydalı olduğu kanıtlanmamıştır. Steroid ve aspirin tedavisi sonrası kalp hastalığı sıklığının değişmediği düşünülmektedir (88). Ancak steroid tedavisinin akut faz reaktanlarında daha hızlı düzelme sağladığı ve cerrahiye giden hasta sayısını azalttığı bildirilmiştir (89).

2.6.3. Sydenham Kore Tedavisi

Kore tanısı konulan hastalarda öncelikle streptokok tedavisi başlanmalıdır. Ailelere ve çocuğa korenin geçici bir klinik durum olduğu anlatılmalıdır. Çocuğu stresten uzak tutmak gereklidir (5).

Semptomları azaltmak için sedatif ilaçlar kullanılır. Yaygın olarak haloperidol (0,5 mg/gün) başlanır, klinik olarak ağır hastalarda doz yavaş yavaş artırılır (5 mg/gün). Haloperidolün ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı karbamezapin (15 mg/kg/gün) veya valproik asitde (20-25 mg/kg/gün) kullanılabilir. Genellikle kore tedavisi ilaçlarla 2-3 hafta sürmektedir, fakat süre hastaya ve klinik seyre göre değişebilmektedir (90).

Korede steroid, immünglobulin ve plazmaferez tedavisi denenmiş olgularda, klinik yanıtın daha hızlı alındığı bildirilmiştir (91,92).

2.6.4. Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş tanısı alan hastalara yatak istirahati önermek gerekir. Sadece artritli olgularda artrit ve akut faz reaktanları düzelene kadar yatak istirahati yeterlidir. Fakat karditli hastalarda mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesi sol ventrikülde yüklenme ve kalp yetmezliğine sebep olacağından en az 4 hafta veya kalp yetmezliği bulguları gerileyene kadar yatak istirahati gereklidir (5, 18).

2.6.5. Cerrahi Tedavi

Atak döneminde tercih edilmezse dahi medikal tedaviye yanıt vermeyen ağır kalp yetersizliği olan hastalarda valvüloplasti hayat kurtarıcı olabilir (18).

2.7. Prognoz

Prognozu belirleyen en önemli faktör kapak lezyonlarıdır. Tanı anında karditi olmayan hastalarda genellikle prognoz çok iyidir. Hafif kapak lezyonları olan hastalarda zaman içinde patoloji gerileyip ortadan kaybolabilir (94, 95). Meira ve ark. (94) 6 ay-7 yıllık izlemlerde hafif ve orta kapak lezyonlarında % 61 oranında düzelme saptamışlardır. Ekokardiyografide kalbin arka kapakçığında prolapsus gözlenmiş olması kötü prognoz işaretidir (48). Primer ve profilaktik tedavisi iyi yapılmamış olgularda tekrarlayan ataklar daha sık rastlanır ve buna bağlı ağır romatizmal kalp hastalığı gelişme ihtimali artar. Bu hastalarda tekli veya ikili kalp kapak replasmanı ihtiyacı olabilir. Kalp kapak replasmanı uygulanan hastalarda ciddi komplikasyonlar söz konusudur. Antikoagülan kullanımına bağlı sorunlar, aritmi, endokardit, tromboemboli ve gebelik gibi ciddi problemler ortaya çıkabilir (5, 93).

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Ocak 2012- Aralık 2017 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji polikliniğine ARA ön tanısıyla başvuran 217 hasta alındı.

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.09.2017 tarih ve 191 protokol numarası ile onay alındı. Etik kurul onay yazısı Ek 2'de gösterilmektedir.

3.1. Hasta Seçimi

Hasta verileri hasta dosyalarından, bilgisayar kayıtlarından ve ayrıca çocuk kardiyoloji servisinde yatan ARA'lı hastalar için kullanılan "ARA tanı ve değerlendirme formu " taranarak retrospektif olarak elde edildi. ARA ön tanısıyla çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların nihai tanıları bilgisayar, dosya kayıtları ve hastayı danışan bölüm kayıtlarından retrospektif olarak tarandı.

ARA tanısı konulan hastalarda aşağıdaki veriler kayıt edildi:

1. Hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı
2. Anne-baba arasında akrabalık ilişkisi
3. Geldiği yer (il-ilçe-köy)
4. Başvuru ayı ve yılı
5. Ailedeki birey ve kardeş sayısı
6. Ailede geçirilmiş ARA öyküsü
7. Geçirilmiş ÜSYE ve latent dönem bilgileri
8. Şikayetleri
9. Laboratuvar bulguları
10. Elektrokardiyografi bulguları
11. Ekokardiyografi bulguları
12. Danışan bölüm
13. Nihai tanı
14. Geliş şekli (ilk atak, rekürrens, RKH veya geçirilmiş ARA)
15. Majör ve Minör kriterler

16. Tedavi bilgileri
17. Komplikasyon
18. Profilaksi şekli ve profilaksiye uyum bilgileri
19. Rebound ve rekürrens bilgileri
20. Hastanın takip edilme süresi
21. Son EKO bilgileri

ARA düşünülmeleyen hastalarda ise aşağıdaki veriler kayıt edildi.

1. Hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı
2. Geldiği yer (il-ilçe-köy)
3. Başvuru ayı ve yılı
4. Şikayetleri
5. Laboratuvar bulguları
6. EKO bulguları
7. Danışan bölüm
8. Nihai tanı

3.2. Klinik İnceleme

Akut romatizmal ateş tanısı 2015 yılına kadar eski Jones kriterlerine, 2015 yılından sonra Amerikan Kalp Akademisi tarafından revise edilen Jones kriterlerine göre konmuştur. Revize 2015 AHA Jones kriterlerine göre geçirilmiş AGBHS enfeksiyonuna ait bulgularla birlikte iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin bir arada olması tanı için yeterli kabul edildi. Ancak, Sydenham koresi ve yineleyen kardit olgularında bu kriterler aranmadı.

Artrit enflamasyonun tipik bulguları olan şişlik, ısı artışı, kızarıklık, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlandı. Birden fazla sayıdaki eklem tutulumu poliartrit (gezici), tek eklem tutulumu ise monoartrit olarak tanımlandı. Artralji bir veya birden fazla eklemden ağrı olup; kızarıklık, şişlik ve ısı artışı olmayan durum olarak tanımlandı.

Kardit tanısı ve şiddeti (hafif, orta, ağır) fizik muayene, kardiyak oskültasyon, telekardiyogram ve ekokardiyografi bulgularına dayandırıldı. Kardiyomegali ve kalp yetersizliği bulgusu olmaksızın mitral ve aort yetmezliği varlığı hafif kardit olarak

değerlendirildi. Telekardiyografide kardiyomegaliye neden olmuş orta derecede kapak lezyonu veya EKO'da kardiyak boşluklarda genişleme olan hastalar orta kardit olarak değerlendirildi. Ağır kapak lezyonu sonucunda ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği bulguları veya daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı öyküsü olan hastalarda ağır kardit olarak değerlendirildi (62).

Patolojik ve fizyolojik MY ve AY ayırımında ekokardiyografi kullanıldı. Mitral ve Aort kapak yetersizliğinin derecelendirilmesinde jet uzunluğu, regürjitan fraksiyonu, vena kontrakta genişliği, eşlik eden LA ve LV dilatasyonu ve kalp yetmezliği gibi parametreler bir arada değerlendirildi. Şu dört bulgunun birlikte görülmesinde mitral yetmezlik patolojik olarak kabul edildi: patolojik mitral yetmezliğin en az 2 ekokardiyografik pencereden görülmesi, jet uzunluğunun ≥ 2 cm olması, peak velocity'nin >3 m/s olması, pansystolic yetmezlik olması. Şu dört bulgunun birlikte görülmesinde aortik yetmezlik patolojik olarak kabul edildi: Aortik regurgitaionun en az 2 ekokardiyografik pencereden görülmesi, jet uzunluğunun ≥ 1 cm olması, peak velocity'nin >3 m/s olması , pandiastolic yetmezlik olması (8).

Kardit açısından oskültasyon bulgusu olmayan, ancak EKO'da kardit saptanan hastalar sessiz kardit olarak değerlendirildi.

Sydenham koresi tanısı hızlı ve kontrolsüz yüz, boyun, kol ve bacak hareketleri gibi hareket bozuklukları varlığı ile konuldu. Tüm kore hastaları Çocuk Nöroloji uzmanına konsulte edildi. Tedavisi için Çocuk Nöroloji uzmanından destek alındı.

3.3. Elektrokardiyografik İnceleme

Hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri dosyadan elde edilerek tarandı ve EKG de PR mesafesinin yaş ve kalp hızına göre üst sınırın üzerinde olması durumunda 1.derece AV blok tanısı konuldu.

3.4. Ekokardiyografik İnceleme

Hastaların EKO incelemesi için Vivid 7 Pro® (GE MedicalSystems, VigmedUltrasound AS, N-3190 Horten, Norway) kullanıldı ve EKO verileri retrospektif olarak tarandı.

3.5. Laboratuvar İnceleme

Bütün hastalardan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, ASO (antistreptolizin o), ANA (anti nükleer antikor), Antids DNA (çift sarmallı DNA antikor) ve RF (romatoid faktör), brusella aglutinasyon, boğaz kültürü ve periferik yayma sonuçları kayıt altına alındı. Laboratuvar bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 30 mm/st'ın üstünde , C reaktif protein >3 mg/dl'in üstünde ve antistreptolizin o >300 Todd üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi. Aksiller ısının 38 C derece ve üzerinde olması ateş olarak değerlendirildi.

3.6. Tedavi

ARA tanısı almış izole artriti olan hastalara asetil salisilik asit (80-100mg/kg/gün maximum 4 gr/gün), karditi olan hastalara oral prednizolon 2mg/kg/gün (max 60 mg/gün) 2 hafta verildi; 2-4 haftada oral prednizolon azaltılarak kesildi. Steroid tedavisi azaltılmaya başlandığında asetil salisilik asit tedavisi başlanarak 4-6 hafta devam edilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalara digoksin, diüretikler, ACE inhibitörleri kullanılmıştır. Sydenham koresi olan hastalara valproik asit veya karbamazepin başlanıp klinik bulgularına göre 6 ay tedaviye devam edilmiştir. Komplikasyon gelişme durumunda da aspirin kesilmiş veya naproksen başlanmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal değerler için Ortalama $\pm$ Standart sapma (SD) verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında *Student's-t testi* kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler için ise *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Çoklu sayısal değişkenlerin dağılımına göre *One Way ANOVA* (Tek Yönlü Varyans Analizi) veya *Kruskal Wallis* testi kullanıldı. Kategorik veriler *Ki-Kare* testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizinde *Spearman* korelasyon testi kullanıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2012- Aralık 2017 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve ARA tanısı konulan 166 hasta ile ARA ön tanısıyla danışılan ve fizik muayene ve diğer incelemeler sonucunda ARA düşünülmeyen 51 hasta alındı.

Çalışmamıza alınan 166 ARA hastasının %51.2'si erkek, %48.8'i kızdı. Akut romatizmal ateş olmayan 51 hastanın ise %49'u erkek, %51'i kızdı. Çalışmaya alınan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Akut romatizmal ateş hastalarının yaş ortalaması 12.08 ± 2.72 yıl idi. Hastaların en büyüğü 18, en küçüğü 5 yaşındaydı. Akut romatizmal ateş olmayan hastaların yaş ortalaması 11.02 ± 3.76 yıl idi. Hastaların en büyüğü 17, en küçüğü 3 yaşındaydı. Akut romatizmal ateş hastalarının 68'inde (%40.9) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Ayrıca bu hastaların aynı evde yaşayan birey sayısı ortalaması 8.54 ± 0.18 kişi idi. Bunun yanında ARA hastaların takip süresi 19.3 ay (0-72 ay, median: 13 ay) idi. Akut romatizmal ateş hastalarının demografik verileri tablo 5'te, ARA olmayan hastaların demografik verileri ise tablo 6'da gösterilmiştir.

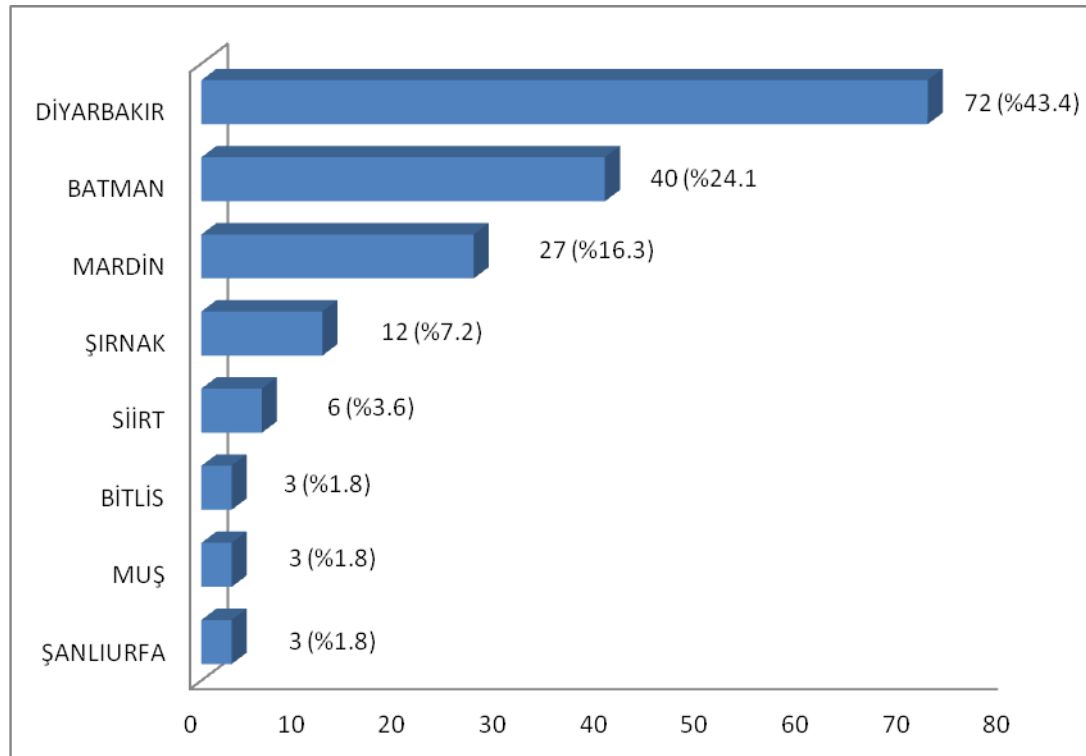
Tablo 5: Akut romatizmal ateş hastalarının demografik verileri

Demografik Veriler	Hasta (166)
Yaş (yıl)	12.08 ± 2.7
Cinsiyet	
Erkek	85 (% 51.2)
Kız	81 (% 48.8)
Vücut ağırlığı (kg)	42.3 ± 11.8
Anne-baba arasında akrabalık	68 (% 40.9)
Yaşadığı Yer	
İl	88 (%53)
İlçe	62 (% 37.4)
Köy	16 (% 9.6)
Aynı evdeki birey sayısı	8.54 ± 0.18

Tablo 6: Akut romatizmal ateş olmayan hastalarının demografik verileri

Demografik Veriler	Hasta (51)
Yaş (yıl)	11.02±3.76
Cinsiyet	
Erkek	25 (% 49)
Kız	26 (% 51)
Vücut ağırlığı (kg)	35.05±12.00
Anne-baba arasında akrabalık	6/21 (% 28.5)
Yaşadığı Yer	
İl	24 (%47)
İlçe	25 (% 49)
Köy	2 (% 4)
Aynı evdeki birey sayısı	-

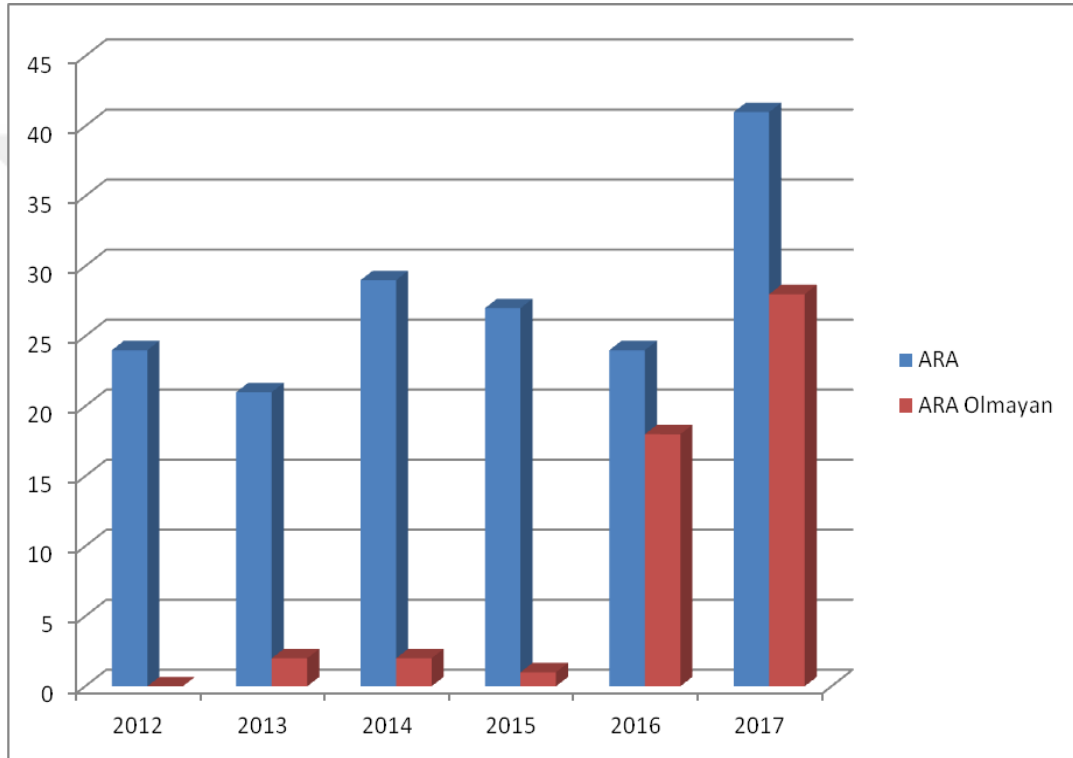
Akut romatizmal ateş tanıli hastaların geldiği şehirlere bakıldığında; en fazla 72 (%43.4) hasta ile Diyarbakır ilinden tarafımıza başvurulmuş. Hastaların geldikleri diğer şehirler Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Akut romatizmal ateş hastalarının geldiği şehirler

Akut romatizmal ateş hastalarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde; 2012 yılında 24 (%14.4), 2013'te 21 (%12.6), 2014'te 29 (%17.5), 2015'te 27 (%16.3), 2016'da 24 (%14.4) ve 2017'de 41 (%24.7) hastanın ARA tanısı aldığı saptanmıştır.

Akut romatizmal ateş ön tanısıyla başvurup, ARA olmayan hastaların yıllara göre dağılımı ise şöyledir. 2012 yılında 0 (%0), 2013'te 2 (%3.9), 2014'te 2 (%3.9), 2015'te 1 (%2), 2016'da 18 (%35.3) ve 2017'de 28 (%54.9) hastadır. Çalışmadaki bu olguların yıllara göre dağılımı, Şekil 2 ve Tablo 7'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Hasta gruplarının yıllara göre dağılımı

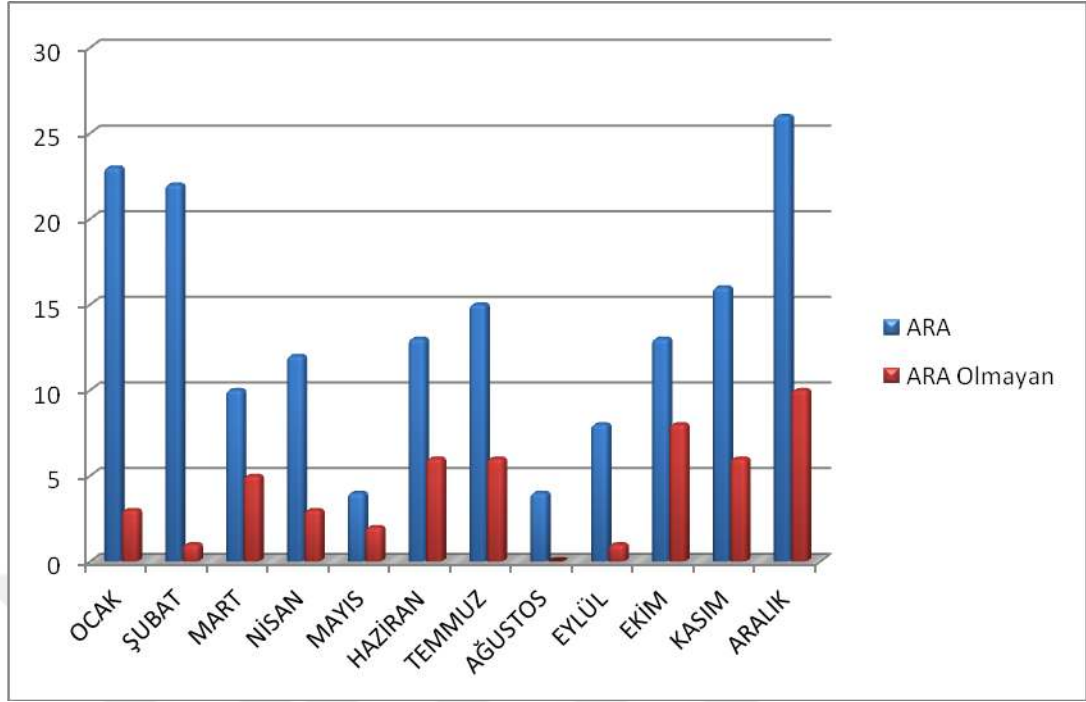
Tablo 7: Hasta gruplarının yıllara göre sayı ve yüzdeleri

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOPLAM
ARA [n (%)]	24(%14.4)	21(%12.6)	29(%17.5)	27(%16.3)	24(%14.5)	41(%24.7)	166(%100)
ARA Olmayan [n (%)]	0(%0)	2(%3.9)	2(%3.9)	1(%2)	18(%35.3)	28(%54.9)	51(%100)

Akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların en sık aralık (% 15.6), ocak (%13.8) ve şubat (% 13.2) aylarında hastahaneye başvurdıkları görülmüştür. En az mayıs (% 2.4) ve ağustos (% 2.4) aylarında hastahaneye başvurdıkları saptanmıştır. Akut romatizmal ateş ön tanısıyla başvuran ancak ARA olmayan hastalar ise en sık aralık (%19.6) ayında başvurmuş iken, ağustos ayında başvurunun olmadığı görülmüştür. Aylara göre hasta dağılımları Tablo 8 ve Şekil 3’te gösterilmiştir.

Tablo 8: Hasta grupların aylara göre başvuru sayı ve yüzdeleri

	ARA n (%)	ARA Olmayan n (%)
OCAK	23 (13.8)	3 (5.9)
ŞUBAT	22 (13.2)	1 (1.9)
MART	10 (6)	5 (9.8)
NİSAN	12 (7.2)	3 (5.9)
MAYIS	4 (2.4)	2 (3.9)
HAZİRAN	13 (7.8)	6 (11.7)
TEMMUZ	15 (9)	6 (11.7)
AĞUSTOS	4 (2.4)	0 (0)
EYLÜL	8 (4.8)	1 (1.9)
EKİM	13 (7.8)	8 (15.9)
KASIM	16 (9.6)	6 (11.7)
ARALIK	26 (15.6)	10 (19.6)
<u>TOPLAM</u>	<u>166 (100)</u>	<u>51 (100)</u>



Şekil 3: Hasta grupların aylara göre başvuru dağılımı

Akut romatizmal ateş tanılı hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde; en sık başvuru şikayetinin % 50.6 ile izole eklem ağrısı ve/veya şişliği olduğu, daha sonra ise % 27.7 ile eklem yakınmaları ile birlikte ek şikayetlerin olduğu görüldü. Sırasıyla % 7.2 çarpıntı veya göğüs ağrısı, % 4.2 kore, % 0.6 izole ateş, % 0.6 ateş ile göğüs ağrısı ve % 9 oranında diğer şikayetler saptandı. Bu hastaların başvuru anındaki şikayet dağılımları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Akut romatizmal ateş hastaların başvuru esnasındaki şikayet dağılımı

	N(166)	%
Eklem ağrısı ve/veya şişliği	84	50.6
Eklem şikayeti ve ek yakınmalar	46	27.7
Eklem şikayeti ve ateş	32	19.2
Eklem şikayeti, ateş ve ÜS YE	5	3
Eklem şikayeti ve ÜS YE	1	0.6
Eklem şikayeti ve göğüs ağrısı	6	3.6
Eklem şikayeti, ateş ve göğüs ağrısı	2	1.2
Çarpıntı veya göğüs ağrısı	12	7.2
Ateş	1	0.6
Ateş ve göğüs ağrısı	1	0.6
Sydenham koresi	7	4.2
Diğer şikayetler	15	9

Kısaltmalar: ÜS YE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

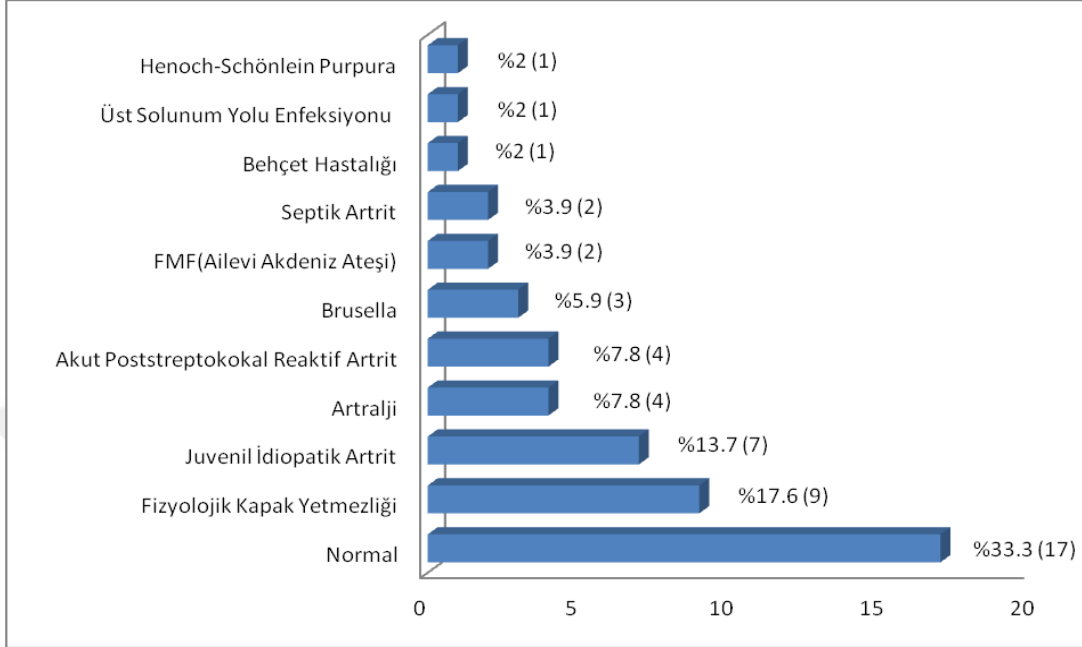
Akut romatizmal ateş tanısı olmayan hastalarda başvuru esnasında görülen en fazla şikayet % 54.9 ile eklem ağrısı ve/veya şişliği iken, en az görüleni ise % 1.96 ile izole ÜS YE yakınmalarıdır. Hastaların şikayetleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Akut romatizmal ateş olmayan hastaların başvuru esnasındaki şikâyet dağılımı

	N (51)	%
Eklem ağrısı ve/veya şişliği	28	54.9
ÜS YE	1	1.96
Göğüs ağrısı veya çarpıntı	5	9.8
Eklem ağrısı ve ateş	5	9.8
Eklem ağrısı ve ÜS YE	3	5.8
Kardiak üfürüm	3	5.8
Diğer şikayetler	6	11.7

Kısaltmalar: ÜS YE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Akut romatizmal ateş ön tanısıyla başvurup ARA tanısı almayan hastaların nihai tanıları Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4: Akut romatizmal ateş tanısı almayan hastaların nihai tanılarına göre dağılımları

Normal olarak değerlendirilen hastalar; ARA kriterleri olmadığı halde aile bireylerinde ARA olan ve kontrol amaçlı başvuran hastalar, dış merkezde ASO yüksekliği saptanıp ARA olabilir diye yönlendirilen hastalar ve non spesifik kas ağrıları olup ARA olarak danışılan hastalardan oluşmaktadır. Artralji tanıları alan hastalar; eklem ağrısı şikayeti olup tetkik isteme ve sonrası süreçte ağrıları kendiliğinden geçen hastalardan oluşmaktadır. Fizyolojik kapak yetmezliği tanısı alan hastalar; dış merkezde erişkin kardiyoloji tarafından üfürüm duyulup ARA ön tanısıyla yönlendirilen hastalardan oluşmaktadır. Hastalardan 8'i fizyolojik MY diğer bir hasta ise fizyolojik MY,AY,TY olarak tanı almıştır.

Akut romatizmal ateş hastalarının, akut faz reaktanları ve laboratuvar parametreleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Akut romatizmal ateş hastalarının akut faz reaktanları ve laboratuvar parametreleri

	ARA (166)
ESH (mm/saat)	36.7±16.1
CRP (mg/dL)	7.3±7.5
WBC (10e3/uL)	11.1±3.8
BUN (mg/dL)	23.3±8.09
Kreatinin (mg/dL)	0.59±0.08
ALT (U/L)	19.1±18.8
AST (U/L)	24.95±19.04
ASO (IU/ml)	1006±1016
RF POZİTİFLİĞİ (IU/ml)	2
ANA POZİTİFLİĞİ	10
Anti DS DNA POZİTİFLİĞİ	1
BRUSSELLA TÜP AGLÜTİNASYON POZİTİFLİĞİ	0
BOĞAZ KÜLTÜR POZİTİFLİĞİ	7

Kısaltmalar: ESH: Eristrosit sedimentasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein , ASO: Antistreptolizin-O, WBC: Beyaz kan hücresi, RF: Romatoid faktör, BUN: Kan üre azotu, ANA: Anti-nükleer antikor, ALT: Alanin aminotransferaz

Akut romatizmal ateş hastalarının 152'si (%91.5) ilk kez tanı alırken, geriye kalan 14 (%8.5) hasta ARA rekürrensiydi. Bu iki hasta grubu, revize 2015 jones kriterleri ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı. Bulgular Tablo 12'de görülmektedir. Majör kriterlerden monoartrit, rekürrens hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla gözlemlendi. Antistreptolizin-O değerleri ise ilk tanı grubunda anlamlı düzeyde yüksek görüldü. Akut romatizmal ateş rekürrens grubundaki 10 (% 71.4) hastada tedavi uyumsuzluğunun olduğu görüldü. İlk tanı grubunda, MY derecesi daha düşük olarak belirlendi (p = 0.019). Ayrıca, ilk tanı grubunda son EKO incelenmesinde AY derecesi daha düşük olarak saptandı (p = 0.031). Hastaların 6'sında (%4) rebaund görülmüştür.

Tablo 12: İlk tanı ve rekürrens ARA hastalarının, Jones kriterleri ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

	ARA İLK TANI (n=152, %)	ARA REKÜRRENS (n=14, %)	P DEĞERİ*
MAJÖR KRİTERLER			
<i>ARTRİT (poliartrit veya monoartrit veya poliartralji)</i>	113 (% 74.3)	14 (% 100)	-
Poliartrit	85 (% 55.9)	5 (% 35.7)	-
Monoartrit	10 (% 6.5)	7 (% 50)	<0.001
Poliartralji	104 (% 68.4)	8 (% 57.1)	-
KARDİT	144 (% 94.7)	13 (% 92.8)	-
SYDENHAM KORESİ	7 (% 4.6)	0 (% 0)	-
ERİTEMA MARGİNATUM	3 (% 2)	0 (% 0)	-
SUBKUTAN NODÜL	1 (% 0.65)	0 (% 0)	-
MİNÖR KRİTERLER			
ATEŞ	47 (% 30.9)	4 (% 28.5)	-
MONOARTRALJİ	0 (% 0)	0 (% 0)	-
EKG'DE PR MESAFESİNDE UZAMA	57 (% 37.5)	4 (% 28.5)	-
ESH (mm/saat)	36.7±16.4	36.6±14.4	-
CRP (mg/dL)	7.1±7.4	8.7±8.9	-
LABORATUAR DEĞERLERİ			
WBC (10e3/uL)	11.0±3.6	12.5±5.1	-
BUN (mg/dL)	23.09±8.00	25.3±8.9	-
Kreatinin (mg/dL)	0.58±0.07	0.64±0.13	-
ALT (U/L)	17.9±17.8	29.5±24.7	0.019
AST (U/L)	24.3±18.7	30.6±21.0	-
ASO (IU/ml)	1043±1047	645±534	0.021

* P değeri <0,05 olanlar belirtilmiştir.

Kısaltmalar: ARA: Akut romatizmal ateş, EKG: Elektrokardiyografi, ESH: Eristrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ASO: Antistreptolizin-O

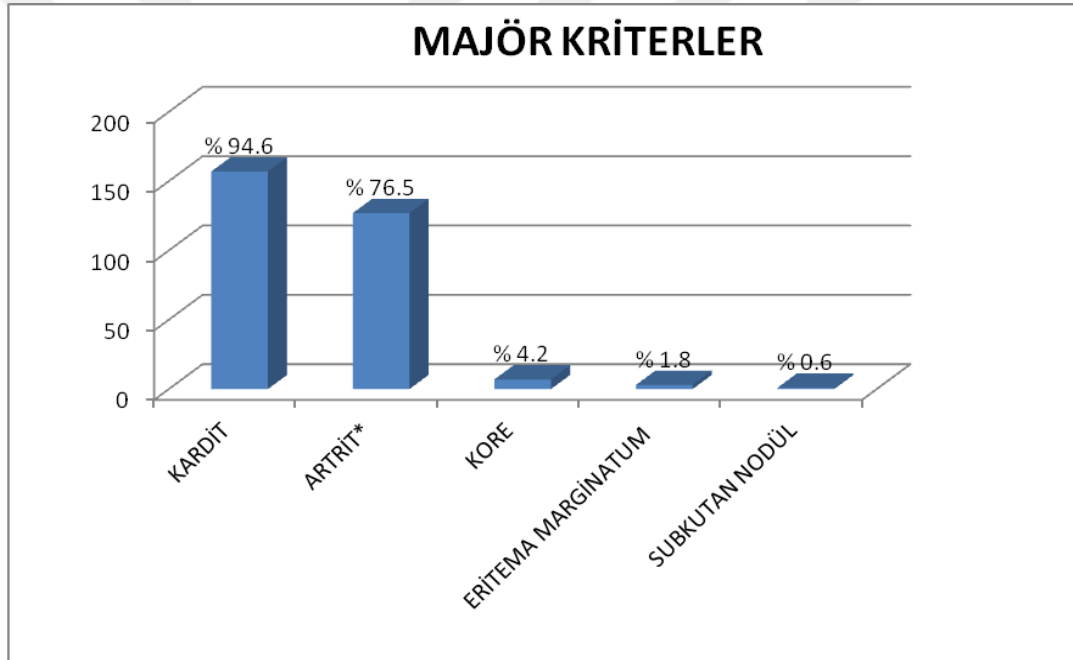
Akut romatizmal ateş tanılı hastalarımızın % 94.6'sında kardit, % 76.5'inde artrit (% 54.2'inde poliartrit, % 10.2'sinde monoartrit, % 67.5'inde poliartralji), % 4.2'sinde kore, % 1,8'inde eritema marginatum ve % 0.6'sında subkutan nodül saptanmıştır. Minör kriterlerden AFR pozitifliği % 65, ateş % 30.7, EKG'de PR mesafesinde uzama % 36.7, monoartralji ise % 0 olarak görülmüştür. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak ASO bakılan 150 hastanın 128'inde (% 85.3) ASO değeri yüksek bulunmuştur. Hastaların 133'ünde boğaz kültürü değerlendirilmiş; 7 (% 5.3) hastada GABHS üremesi saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların 2015 Revize Jones kriterlerine göre dağılımı

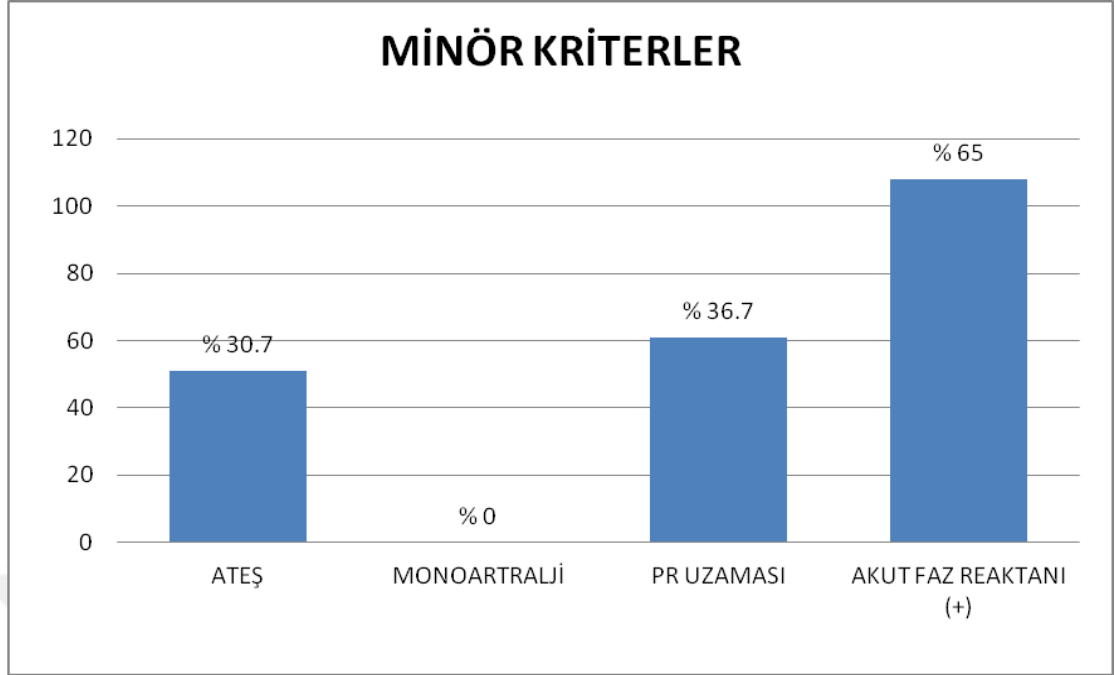
	SAYI (166)	%
MAJÖR KRİTERLER		
<i>ARTRİT (poliartrit veya monoartrit veya poliartralji)</i>	127	% 76.5
Poliartrit	90	% 54.2
Monoartrit	17	% 10.2
Poliartralji	112	% 67.5
KARDİT	157	% 94.6
SYDENHAM KORESİ	7	% 4.2
ERİTEMA MARGİNATUM	3	% 1.8
SUBKUTAN NODÜL	1	% 0.6
MİNÖR KRİTERLER		
ATEŞ	51	% 30.7
MONOARTRALJİ	0	% 0
EKG'DE PR MESAFESİNDE UZAMA	61	% 36.7
AFR Pozitifliği	108	% 65
STREPTOKOK ENFEKSİYONU		
ASO Yüksekliği	128	% 85.3
Boğaz Kültürü Pozitifliği	7	% 5.3

Kısaltmalar: EKG: Elektrokardiyografi, ASO: Antistreptolizin-O, AFR: Akut faz reaktanı

Akut romatizmal ateş tanılı hastalarının 42'sinde (%25.3) başvuru esnasında bir majör kriter, 120'sinde (%72.3) iki majör kriter, 3'ünde (%1.8) üç majör kriter, 1'inde (%0.6) dört majör kriter olduğu görülmüştür. Ortalama 1.78 ± 0.039 majör kriter saptanmıştır. En fazla görülen majör kriterin 157 (% 94.6) hasta ile kardit olduğu görülmüştür. Minör kriterlere bakıldığında; 21 (% 12.6) hastada minör kriterin olmadığı, 66 (% 39.7) hastada bir minör kriter, 61 (% 36.7) hastada iki minör kriter, 18 (% 10.8) hastada ise 3 minör kriterin bulunduğu görülmüştür. En fazla görülen minör kriter, 108 (% 65) hasta ile akut faz reaktanlarının pozitif olmasıydı. Hastaların majör ve minör Jones kriterlerine göre dağılımı Şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların 2015 Revize Majör Jones kriterlerine göre dağılımı



Şekil 6: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların 2015 Revize Minör Jones kriterlerine göre dağılımı.

Akut romatizmal ateş tanılı hastaların majör kriter kombinasyonlarına göre dağılımı incelendiğinde; izole karditli hasta sayısı 33 (% 19.9), izole artritli hasta sayısı 9 (% 5.4) (8'i poliartrit biri monoartrit). Kardit-artrit kombinasyonu 114 (% 68.7) hastada, kardit-sydenham koresi kombinasyonu 6 (% 3.6) hastada, kardit-artrit-eritema marginatum kombinasyonu 3 (% 1.8) hastada mevcuttu. Subkutan nodülü olan 1 (% 0.6) hastaya kardit, artrit ve sydenham koresi eşlik etmekteydi (Tablo 14).

Tablo 14: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların majör kriterler ve kombinasyonlarına göre dağılımı.

İZOLE	SAYI	%
<i>ARTRİT (poliartrit veya monoartrit veya poliartralji)</i>	9	% 5.4
Poliartrit	8	% 4.8
Monoartrit	1	% 0.6
Poliartralji	0	% 0
KARDİT	33	% 19.9
SYDENHAM KORESİ	0	% 0
ERİTEMA MARGİNATUM	0	% 0
SUBKUTAN NODÜL	0	% 0
KOMBİNE		
KARDİT-ARTRİT	114	% 68.7
KARDİT-SYDENHAM KORESİ	6	% 3.6
KARDİT-SYDENHAM KORESİ-ERİTEMA MARGİNATUM	3	% 1.8
KARDİT-SYDENHAM KORESİ- ERİTEMA MARGİNATUM –SUBKUTAN NODÜL	1	% 0.6

Akut romatizmal ateş tanılı grup içerisindeki hastalar cinsiyetlerine göre Jones kriterleri açısından karşılaştırıldı. Cinsiyete göre Jones kriterleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 15)

Tablo 15: Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda Jones kriterlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER		CİNSİYET		P DEĞERİ
		ERKEK n (%)	KIZ n (%)	
MAJÖR KRİTERLER	KARDİT	81 (%48.8)	76(%45.8)	> 0.05
	ARTRİT	68 (%41)	59 (%35.5)	> 0.05
	SYDENHAM KORESİ	2 (%1.2)	5 (%3)	> 0.05
	ERİTEMA MARGİNATUM	2 (%1.2)	1 (%0.6)	> 0.05
	SUBKUTAN NODÜL	1 (%0.6)	0 (%0)	> 0.05
MİNÖR KRİTERLER	ATEŞ	27(%16.3)	24 (%14.5)	> 0.05
	MONOARTRALJİ	0 (%0)	0 (%0)	> 0.05
	EKG'DE PR MESAFESİNDE UZAMA	35(%21)	26 (%15.7)	> 0.05
	AKUT FAZ REAKTANI POZİTİFLİĞİ	51 (%30.7)	57 (%34.3)	> 0.05

Kısaltmalar: EKG: Elektrokardiyografi

Akut romatizmal ateş tanılı hastalar içerisinde yaş arttıkça artrite bağlı tutulan eklem sayısında bir artış gözlemlendi ($p = 0.010$; $k = +0.199$). Aynı şekilde, yaşın ilerlemesi ile eklem şikâyeti süresi arasında pozitif bir ilişki saptandı ($p = 0.041$; $k = +0.182$). Bunların aksine; yaş ile ateş arasında negatif bir korelasyon görüldü ($p = 0.014$; $k = -0.190$). Ayrıca, yaş ile komplikasyon sayısı ve latent periyod süresi arasındaki ilişki değerlendirildi, yaş ile komplikasyon arasında anlamlı olarak negatif ilişki saptanırken ($p = 0.016$, $k = -0.543$); latent periyod süresi ile pozitif bir ilişki görüldü ($p = 0.020$; $k = +0.219$). Bunlara ek olarak, son yapılan ekodaki AY derecesi ile yaş arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p = 0.012$; $k = +0.202$).

Başvuru esnasında akut romatizmal ateş tanısı alan 9 (%5.4) hastada kardit yoktu. 157 hastamızda kardit mevcut olup; 101 (%60.9) hastada hafif kardit, 54 (%32.5) hastada orta kardit ve 2 (%1.2) hastamızda da ağır kardit saptanmıştır.

Akut romatizmal ateş tanılı hastalar içerisinde, karditi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; kardit olan hasta grubunda poliartrit daha az saptandı ($p = 0.032$). Karditli hastalarda, PR uzaması daha fazla bulundu ($p = 0.042$). Ayrıca,

kardit olan gruptaki hastalarda; aynı evde yaşayan birey sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ($p = 0.021$). Kardit şiddeti ile majör kriter sayısı arasında anlamlı korelasyon görülürken ($p = 0.048$; $k = +0.154$), tedavi uyumu az olan hastalarda kardit şiddeti daha yüksek saptandı ($p = 0.031$). Bunlara ek olarak, kardit şiddeti yüksek olan hasta gruplarında poliartrit oranlarının daha az olduğu görüldü ($p = 0.008$).

Poliartrit olan hastalar ve olmayanlar çeşitli parametreler açısından karşılaştırıldı; poliartrit olan hasta grubunda olmayanlara göre MY ve AY şiddeti daha az saptandı (sırasıyla $p = 0.028$ ve $p = 0.017$). Poliartrit olan hastalarda, CRP ($p < 0.001$), ESR ($p < 0.001$) ve WBC ($p = 0.003$) daha yüksek gözlemlendi.

Hastaların ilk ve son EKO bulgusuna göre MY ve AY şiddetleri ve sıklıkları tablo 16’da görülmektedir. Hastalarımızın bakılan ilk ve son EKO’ları arasında ortalama süre (19.3 ay) olarak saptandı.

Tablo 16: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların ilk ve son EKO’da kapak tutulum dereceleri

	İLK EKO		SON EKO	
<i>Kapak Derecesi</i>	N (166)	%	N (154)	%
MY Yok	14	8.4	23	14.9
MY Var	152	91.6	131	85.1
1.MY	109	65.7	109	70.8
2.MY	34	20.5	14	9.1
3.MY	9	5.4	8	5.2
AY Yok	90	54.2	89	57.8
AY Var	76	45.8	65	42.2
1.AY	68	41	58	37.7
2.AY	7	4.2	7	4.5
3.AY	1	0.6	0	0

Kısaltmalar: EKO: Ekokardiyografi, MY: Mitral yetmezlik, AY: Aort yetmezlik

Akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların aldıkları tedavilere bakıldığında 70 (%42.2) hastanın Asetil salisilik asit, 19 (%11.4) hastanın Asetil salisilik asit alırken komplikasyon gelişmesi sonucu Naproksen, 43 (%25.9) hastanın

Prednizolon, 5 (%3) hastanın Valproik asit, 2 (%1.2) hastanın Karbamazepin ve 27 (%16.3) hastanın ise kronik kardit varlığından dolayı antienflamatuar tedavi almadığı görülmüştür. Hastaların aldıkları tedaviler tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Akut romatizmal ateş tanılı hastaların aldıkları tedaviler, sayı ve yüzdelikleri

Alınan Tedaviler	n(%)
Asetil salisilik asit	70(%42.2)
Naproksen	19(%11.4)
Prednizolon	43(%25.9)
Valproik asit	5(%3)
Karbamazepin	2(%1.2)

Asetil salisilik asit tedavisi alırken komplikasyon olarak 14 (% 8.4) hastada ALT seviyesi yükselmiş. Bu hastaların Asetil salisilik asit tedavileri kesilmiş yerine Naproksen tedavisi başlanmıştır. Takiplerinde ALT seviyeleri yüksek olan hastalarımızın değerleri normal değerlere indiği görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş, AGBHS suşlarının neden olduğu tonsillofaranjitin inflamatuvar bir komplikasyonudur. Akut romatizmal ateş ve onun sonraki komplikasyonu olan romatizmal kalp hastalığı, düşük ve orta gelirli ülkelerde majör sağlık problemlerinden biridir (11). Sosyoekonomik olarak kötü ve gelişmekte olan ülkelerdeki yaşam şartlarının iyi olmaması, primer sağlık hizmetlerinin kullanımındaki yetersizlik ve penisilin profilaksisinin tam uygulanmaması gibi nedenlerden dolayı, bu ülkelerde güncelliğini korumaktadır ve insan sağlığını tehdit etmektedir (3,96). Hatta gelişmekte olan ülkelerde kazanılmış kalp hastalığının en yaygın sebebi olarak varlığını sürdürmektedir (10, 97, 98).

Gelişmekte olan ülkeler arasında yer alan ülkemizde; güvenilir kayıt sistemlerinin olmaması, hastaların birçok farklı merkeze başvurması gibi nedenlerden dolayı ARA insidansını doğru tahmin eden rapor sayısı yetersizdir. Bununla birlikte yayınlanan çalışmalar ARA'nın ülkemizde de önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir. Breda ve arkadaşlarının (99) İtalya da yapmış oldukları çalışmada ARA insidansının, İsveç, Çek Cumhuriyeti ve Slovakya gibi Avrupa ülkelerindeki insidansa benzer şekilde 100.000 çocuk başına 4.1 olduğunu saptamışlardır. 2005 yılında Kuzey Avusturalya aborjinlerinde, 5-20 yaş popülasyonunda insidansın 100.000 kişi başına 54 olduğu bulunmuştur (100). Bu orana benzer şekilde, 1970 ve 1973 yılları arasında Beyazova ve arkadaşlarının (101) yapmış olduğu çalışmada insidansın 56.6/100.000 olduğu belirlenmiştir. Takip eden 15 yıl sonra bu oranın 36.7'ye indiği görülmüştür. Aynı şekilde, Örün ve arkadaşlarının (102) 1980-2009 yılları arasında üç ayrı dekada değerlendirdikleri insidans oranları ise sırasıyla 100.000 çocuk başına 37,60 ve 21 olarak saptanmıştır.

Akut romatizmal ateş sıklığını inceleyen çalışmaların çoğu yerel, bazen de bölgesel niteliktedir. Akut romatizmal ateş sıklığı ülkemizde zamanla azalmıştır. Orta Anadolu bölgesi Kayseri ilinde, Narin ve arkadaşları (103) tarafından yapılan ve 1998-2011 yılları arasındaki kayıtları değerlendiren retrospektif bir çalışmada, insidansın Avrupa ülkelerine yakın bir oranda 7.4/100.000 olduğu görülmüştür. Merkezimizin bulunduğu Diyarbakır ilinde, Karaaslan ve Ükisten'in (104) 1984-1985 eğitim öğretim yılında Diyarbakır'da rastgele örneklem ile 4065 öğrenciyi

tarayarak yaptıkları çalışmada, geçirilmiş ARA oranı %9,1; RKH prevalansı %1,2 bulunmuştur. Pirinçcioğlu ve arkadaşları (105) tarafından 2004 ve 2008 yılları arasında kapsayacak şekilde Diyarbakır da yapılan bir çalışmada 255 ARA hastasına denk gelen % 4.36 oranında bir prevelans saptanmıştır. Bu oran ülkemizin diğer yerlerine göre daha yüksektir. Bu yükseklik, bölgemizdeki ailelerin kalabalık olmalarından ötürü barınma olanaklarının kısıtlılığı, yetersiz beslenmeleri ve şehrin yoğun göç alan bir il olmasından kaynaklanabilir. Benzer şekilde, çalışmamızda 2012 yılında merkezimizde tespit edilen ARA tanılı hasta sayısı 24 iken, yıllar içerisinde sürekli bir artış görülmüş ve 2017 yılında bu sayı 47'ye ulaşmıştır. Bu durumu; merkezimizin Güneydoğu Anadolu bölgesindeki birçok ile bakan referans merkez olması, şehir merkezi nüfusunun giderek artıyor olması ve gelişen ulaşım imkanlarının olması ile açıklayabiliriz.

Bir çok çalışmada ARA'nın her iki cinsiyette de eşit oranda görüldüğünü bildirmiştir. (38, 102, 106, 107). Çalışmamızda sunulan hastaların cinsiyet oranı da (erkek/kız 1.05) bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde benzerdi.

Streptokokal faranjit ve sonrasında gelişen ARA çoğunlukla 5 ve 15 yaşları arasındaki çocuk ve adolesanlarda görülür (99,106,108). Beş yaşın altında ARA nadir olarak görülür. Örün ve arkadaşları (102) yaptıkları çalışmada hastaların % 93'ünün yaşlarını 5 ile 15 arasında bildirmişlerdir. Yukarıda bahsedilen ve hastaların ortalama yaşlarını rapor eden çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da ARA tanılı hastaların ortalama yaşları literatür ile uyumluluk göstermekteydi.

Çalışmamızda, hastalar yoğunluklu olarak Aralık, Ocak ve Şubat aylarında hastaneye başvurmuştur. Bu durum GABHS'ye bağlı faranjitlerin daha çok sonbahar ve kış dönemlerinde görülmesinden kaynaklanmaktadır (109). Ayrıca, bazı yayınlar ARA'daki mevsimsel farkın üzerine soğuk ve nemli havanın etkisinin olabileceğini ve melatonin gibi çeşitli hormonlar, otoantikorlar ve inflamatuvar faktörlerin de rol alabileceğini belirtmişlerdir (110).

Akut romatizmal ateş'in bazı ailelerde fazla görülmesi, ARA'da genetik eğilimi düşündürmektedir (111). Yunanistan'da 18 yıllık bir deneyimi içeren ve farklı etnik orjinli hastaları barındıran bir çalışmada, hiçbir hastada aile öyküsü bulunmamışken, Amerikadaki epidemilerde %59'dan %64'e kadar yüksek oranlarda aile öyküsü rapor edilmiştir (97, 111-113). Olguntürk ve arkadaşlarının (38)

ülkemizde yapmış oldukları bir çalışmada, her ne kadar istatistiksel bir farklılık olmasa da, 1980'den 1990 yıllarına doğru gittikçe ailesel prevelansta bir artış olduğu gözlenmiştir. Narin ve arkadaşları (103), genetik etkilenme için % 7 oranında aile hikayesi saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların hastaneye başvurularına bakıldığında hem mevsimsel hem de aylar açısından yapılan çalışmalara uyduğu görülmüştür. Ayrıca, ARA hastalarının ebeveynlerinin arasında % 40.9 oranında akraba evliliği saptanmıştır. Bu yüksek oran, ARA için genetik bir duyarlılığın olduğunu gösterici bir bulgu olabilir.

Suudi Arabistan da yapılmış olan bir çalışmada, ARA hastalarının % 64'ü diğer ülke oranları ile uyumlu olacak şekilde kırsaldaki düşük gelirli ve kalabalık nüfuslu ailelerin çocuklarından oluşmaktaydı (114). Bizim çalışmamızda her ne kadar kırsal oranı % 47 olsa da, bu çalışmayla uyumlu olacak şekilde hastalarımızın çoğu düşük gelirli ve kalabalık aile çocuklarıydı. Bu durum kalabalık ortamda yaşamının, respiratuar enfeksiyonlar için bir predispozan faktör olabileceğinden ve medikal bakımın yetersizliğinden kaynaklanabilir. Bunlara ek olarak, çalışmamızda aile birey sayısı ile kardit şiddeti arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu da hastaların sosyoekonomik statülerinin, hastalara verilen optimal medikal bakımın düşük seviyede olduğunu gösterir niteliktedir.

Akut romatizmal ateş hastalarında eklem şikayetleri en fazla olmak üzere ateş, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi farklı şikayetler görülebilmektedir. Birçok çalışma eklem şikayetlerini en sık şikayet olarak göstermiştir (105, 115, 116). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en fazla görülen şikayet % 50.6 oranında, eklem ağrısı veya şişliği idi. Bunu takiben % 19.2 oranında bir minör kriter olan ateş ile birlikte eklem şikayeti mevcuttu.

Birçok hastalık tablosu ve klinik durum ARA ile karışabilmektedir (39,73). Bu çalışmada kliniğimize ARA ön tanısıyla gelen ancak ARA'nın tanı metodları ve Jones kriterleri aracılığıyla dışlanmış olduğu hastaların, % 17.6'sı fizyolojik kapak yetmezliği, % 13.7'si Juvenil İdiopatik Artrit, % 7.8'si Artralji, % 7.8'i Akut Poststreptokokal Reaktif Artrit, % 5.9'u Brusella, % 3.9'u Ailevi Akdeniz Ateşi, % 3.9'u Septik Artrit, % 2'si Behçet Hastalığı, % 2'si ÜS YE, % 2'si Henoch-Schönlein Purpurası olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalıklarla ARA'nın karışmasının en önemli nedenleri hasta semptomlarındaki benzerlikler ve AFR'lerin yüksek

saptanmasıdır. Çalışmamızda ARA hastalarında en sık görülen semptom olan eklem şikayetleri benzer oranlarda ARA olmayan hasta grubunda da saptanmıştır (% 50.6 ve % 54.9). Ayrıca çalışmamızda, ARA tanısı dışlanmış hasta grubunun hastaneye başvurmuş olduğu dönem ARA hastalarına benzer şekilde kış aylarıydı. Yukarıda bahsedilen hastalıkların çoğu AFR'lerin yüksekliği ile gitmektedirler. Bununla birlikte bu hastalıkların bazılarında romatizmal belirleyiciler yüksek olabilmektedir. Çalışmamızda, ARA tanılı hastaların 10'unda ANA, 2'sinde RF pozitif saptandı.

Majör kriter oranları çeşitli çalışmalarda farklı sıklıklarda bulunmuştur (40, 70, 97). Bazı çalışmalarda ARA'lı çocuklardaki kardit oranları % 30-45 arasında bulunmuşken (96, 117), Hindistan ve Yunanistan'da yapılan iki çalışmada literatürdeki oranlardan farklı olarak daha yüksek bir şekilde sırasıyla % 74 ve % 70 olarak saptanmıştır (97, 118). İtalya'daki bir çalışmanın verilerine göre kardit oranı % 48.9 bulunmuş (99). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kardit sıklığı literatüre kıyasla bir miktar yüksek saptanmıştır. Kardit sıklığını, Narin ve arkadaşları (103) % 54, Karaaslan ve arkadaşları (106) % 50 oranında göstermişken, Orta Anadolu bölgesinde, Örün ve arkadaşları (102) tarafından yapılan çalışmada ise sıklık % 67 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, en yaygın majör bulgu %94.6 gibi yüksek bir oranda kardit olarak bulundu. Bu yüksekliği şu sebeplerle açıklayabiliriz; merkezimiz son basamak bir hastane olduğundan kurumumuza çoğunlukla kardit tanısı konulup sevk edilen hastaların başvurması, çalışmamızdaki yüksek akrabalık oranına bağlı olarak kardit oluşmasındaki genetik predispozisyonun olası etkisi, ayrıca çalışmaya sadece kardit olan geçirilmiş ARA hastalarının da dahil edilmesi.

Migratuar ve sıklıkla poliartriküler olan artrit, literatürdeki çalışmalarda % 50-80 oranlarındaki sıklıklarda saptanmıştır (96, 119, 120). Bizim çalışmamızda ikinci sıklıkta görülen majör bulgu artrit ve literatür ile uyumlu olarak % 76.5 bulunmuştur. Daha önce yayınlanmış üç çalışmada monoartriküler artrit oranı % 3.5-17 ile değişen oranlarda saptanmıştır (40, 121, 122). Aynı şekilde Narin ve arkadaşlarının (103) yapmış olduğu çalışmada da bu oran % 8 olarak bulunmuştur. Amerikan Kalp Cemiyeti 2015 yılında Jones kriterlerini gözden geçirmiş ve yüksek riskli bölgelerde monoartriti bir majör kriter olarak belirlemiştir (8). Yüksek ARA insidansının olduğu ülkemizde yapılan çalışmamızda monoartrit oranının % 10.2 olarak yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak bulunması, modifiye Jones

kriterlerini destekler niteliktedir. Diğer majör bulgularla ilgili olarak literatürde farklı oranlar bulunmaktadır. Giannoulia-Karantana (97), kore sıklığını % 4.5, eritema marginatum'u % 1.5 olarak rapor ederken, 1992 ve 2000 yılları arasında Hindistandan sunulan bir çalışmada kore sıklığı % 8, subkutan nodül ise % 4.5 olarak tespit edilmiştir (70). Carapetis ile Currie ve arkadaşları (40) Avusturya'da eritema marginatum ve subkutan nodül'ü % 0.5 sıklığında rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda kore, eritema marginatum ve subkutan nodül sıklığı sırasıyla % 4.2, % 1.8 ve % 0.6 oranlarında görülmüştür. Majör bulguların kombinasyonları tüm dünyada benzer özellik göstermektedir. Yapılmış olan çalışmaların neredeyse tümünde çalışmamızda da olduğu gibi en sık kardit ve poliartrit birlikteliği görülmüştür (11, 17, 123, 124). Ülkemizde Ayana ve arkadaşları (125) Çukurova bölgesinde kardit ve artrit birlikteliğini % 58.7 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda biz bu majör kriter birlikteliğini % 68.7 olarak bulduk.

Akut romatizmal ateş tanılı hastaların minör tanı kriterlerini değerlendirildiğinde; artralji % 54.6-81.1, ateş % 25-62, EKG'de PR uzaması % 15.9-23 ve artmış AFR (ESH ve CRP) % 72-95 oranlarında bildirilmiştir (38, 107, 126, 127). Revize edilen kriterlere göre poliartralji bir majör kriter olarak değerlendirilmektedir (8). Çalışmamızda poliartralji'yi % 67.5 bulduk. Bu oran önceki çalışmalarda minör kriter olarak değerlendirilen artralji sıklığı ile uyumluluk göstermekteydi. Ateş sıklığını çalışmamızda literatüre benzer şekilde % 30.7 saptadık. Al qurashi ve arkadaşlarının (114) yaptığı bir çalışmada PR uzaması literatürden daha yüksek % 35-40 oranında bulunmuştur. Ayana ve arkadaşları (125) birinci derece AV blok oranını % 29.2 bulmuş iken Karaaslan ve arkadaşları (106) ise % 40 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ARA tanılı hastaların EKG'lerinde PR uzaması oranını % 36.7 saptadık. Bu yüksekliği çalışmamızda kardit oranının fazla olması ve kardit gelişmiş olan hastalarda kardit olmayanlara göre EKG'de PR uzamasının daha fazla görülmesi ile açıklayabiliriz. Çalışmamızda Artmış AFR oranı % 65 olarak saptandı. Bu oran literatüre göre hafifçe daha düşüktü. Ucuz ve kolay bir serolojik test olan ve streptokokal enfeksiyonu gösteren yükselmiş ASO antikor titresi düzeyleri, farklı ülkelerde % 48.7'den % 79.4'e kadar değişen oranlarda saptanmıştır (21). Ukrayna'da yapılan bir çalışmada % 71.8 oranında bulunmuştur (128). Çalışmamızda ise % 85.3 oranında yüksek bulunmuştur. Geçirilmiş

Streptokokal enfeksiyonun kanıtı olarak pozitif boğaz kültürü % 9'dan % 62.6'ya kadar değişecek şekilde literatürde çok farklı oranlarda rapor edilmiştir (18, 21, 129, 130). Çalışmamızda % 5.3 olarak literatürden farklı olarak daha düşük seviyede bulunmuştur. Bunun nedeni olarak; akut tonsillofarenjit sırasında boğaz kültürü bakılma oranının düşük olması ve tanı konulduğu esnada kültürde üreme oranının düşük olması gösterilebilir.

Akut romatizmal ateş hastalarının, romatizmal kalp hastalığına progresyonundaki en önemli mekanizma romatizmal ateş rekürrenslerinin olmasıdır (131). Bazı faktörlerin rekürrens gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Profilaksiye uyumun yetersizliği, rekürrens hastalık gelişmesi için predispozan bir faktör olarak evrensel bir şekilde tanımlanmıştır (132-136). İlk tanı ARA ve rekürrens ARA hastalarını karşılaştırdığımızda; tedaviye uyumsuzluğun rekürrens hastalarında daha yüksek olduğunu saptadık. Camara ve arkadaşları (131) tarafından yapılan çalışmada rekürrens oranı % 14 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise bu oran % 8.4 olarak saptanmıştır. Camara ve arkadaşlarının (131) çalışmasında rekkürrens riski için kalp yetmezliğinin varlığı ve tedavi uyumsuzluğu bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca, Camara ve arkadaşları (137, 138) tarafından yapılmış olan farklı çalışmalarda, rekürrens hastalarında mitral tutulumun daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda ilk atak hastaları ile kıyaslandığında; tanı esnasındaki MY'nin rekürrens hastalarında daha şiddetli olduğu saptanmıştır. İlave olarak da, takip sonundaki ekokardiyografide AY'nin rekürrens hastalarında daha fazla olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızla benzer bir şekilde de Rayamajhi ve arkadaşları (139) AY'yi rekkürrens hastalarında daha yüksek oranda bulmuşlardır. Ancak bu çalışma artrit'in ilk atak hastalarında daha fazla olduğunu söylerken, bizim çalışmamız revize majör kriterlerden olan monoartrit'in rekürrens hastalarında anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, çalışmamızda ALT seviyelerini rekürrens grubunda daha yüksek saptadık. Antistreptolizin O seviyelerini de beklenecek şekilde ilk atak hastalarında daha yüksek bulduk. Alanin aminotransferaz seviyelerinin rekürrens ARA'da daha yüksek olması, bu hastalarda kapak tutulumu şiddetinin daha yüksek olmasıyla ilgili olabilir. Ancak bu ilişkinin kanıtlanması için benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut romatizmal ateş çoğunlukla 5-15 yaşları arasındaki çocuk ve adölesanlarda görülmektedir (102, 124). Çalışmamızda hastalar 5-18 arasında değişen yaşlarla literatürle uyumluluk göstermekteydiler. Hastaların % 64'ü 10-14 yaşları arasındaydı. Al Eissa ve arkadaşlarının (140) yapmış olduğu çalışmada kardit küçük yaştaki hastalarda daha sık görülmüş, artrit ise daha büyük yaştaki çocuk hastalarda sık gözlenmiştir. Ayrıca, Al Eissa ve arkadaşları (140) karditin kız hastalarda daha fazla görüldüğünü saptamışlardır. Olguntürk (38) çalışmasında karditin sıklığında yaş ile bir değişimin olmadığını ve artrit erkek hastalarda hafifçe yüksek olmaya eğilimli olduğunu saptamıştır. Ayrıca Sydenham koresinin biraz daha ileri yaş ve kız çocuklarda fazla olduğunu bulmuştur (38). Çalışmamızda, yaş grupları ve cinsiyetler arasında majör kriterlerin sıklığını karşılaştırdığımızda herhangi bir farklılık saptamadık. Bununla birlikte yaş ile çeşitli parametreler arasında ilişki saptadık. Yaş arttıkça tutulan eklem sayısının ve eklem şikayeti süresinin de arttığını gördük. AY derecesi ile yaş arasında pozitif bir ilişki gördük. Bunların aksine, bir minör kriter olan ateş ile yaş arasında negatif bir korelasyon belirledik. Bunun gibi yaş ile komplikasyon arasında da negatif bir ilişki saptadık.

Çalışmamızda ARA tanı olgularındaki karditin ağırlık derecesine göre yapılan değerlendirmede; % 5.8 hastada karditin olmadığı görülmüştür. Olguların % 60.8'inde hafif kardit, % 32.5'inde orta ve % 1.2'sinde ise ağır kardit bulunmaktaydı. Amerika Birleşik Devletlerin de 1985-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada ARA tanı hastalarda kardit şiddeti oranlarını sırasıyla % 55 hafif, % 25 orta, % 20 ağır kardit olarak bildirmişlerdir (17). Lübnan da yapılan bir çalışmada da ağır ve orta karditler % 20-30, hafif kardit % 45-55 olarak saptanmıştır (97). Karaaslan ve arkadaşları (106) hafif karditi % 83,2, orta karditi % 12, ağır karditi ise % 4,8 saptamışlardır. Ayana ve arkadaşları (125) karditin şiddeti ile hastaların demografik verileri arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda da, aynı evde yaşayan birey sayısı hariç yaş ve cinsiyet gibi diğer parametreler ile karditin şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca tedavi uyumunun az olduğu hastalarda karditin daha şiddetli olduğu görülmüştür. Daha az gelirli, kalabalık nüfuslu ve düşük eğitim seviyeli ailelerde ARA'nın yüksek oranlarda görülmesine benzer şekilde, yukarıda bahsedilen ve sosyoekonomik gelişmişliği gösterebilecek bu iki durum ile kardit derecesinin ilişkili olması, hem ARA gelişmesi

hem de daha şiddetli hastalık oluşmasında sosyodemografik özelliklerin önemini ortaya koymaktadır (114). Çalışmamızda tedavi uyumsuzluğu ve kalabalık ailelerde yaşamın kardit gelişmesi riskini arttırdığını saptadık.

Mitral yetersizliği, anular dilatasyon ve kordal elongasyona sekonder olarak gelişen, anormal koaptasyonun neden olduğu bir durumdur (101, 124, 126, 142). Mitral yetersizliği en yaygın kardiyak bulgudur ve akut romatizmal kardit'li vakaların yaklaşık % 95'inde bulunur (11). Çalışmamızdaki ARA tanılı dokuz olguda kardit yoktu. Geri kalan tüm hastalarda ekokardiyografide kapak yetmezliği mevcuttu. Mitral yetmezlik literatürde % 25 ve % 96 arasında değişen oranlarda görülebilmektedir (101,124,126,142). Ülkemizde yapılmış çalışmalardan Örün ve arkadaşları (102) MY sıklığını % 90.4 göstermiştir. Ayana ve arkadaşları (125) % 95 olarak bulmuştur. Literatüre benzer şekilde, çalışmamızda MY sıklığı % 91.6 bulunmuştur. Aort kapağı, romatizmal karditte ikinci sıklıkla tutulan kapaktır (143, 144). Çeşitli çalışmalarda AY % 9 ile % 35 arasında değişen oranlarda görülmüştür (38, 107, 126). İtalya da yapılmış olan bir çalışma (99) ARA hastalarında AY sıklığını % 17.1 göstermişken, ülkemizde Örün ve arkadaşları (102) % 31.2, Ayana ve arkadaşları (125) ise % 42 olarak saptamıştır. Çalışmamızda literatürden biraz yüksek olarak AY oranını % 45.8 saptadık. Literatürde izole MY, karditli hastaların %50-85'inde, izole AY ise %13-17'sinde bulunmuştur (38, 99, 107, 126). Ülkemizdeki bir çalışmanın verilerine göre izole MY % 45, izole AY ise % 5 oranında bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda bu oranlara benzer şekilde sırasıyla, % 51.5 ve % 3.2 bulunmuştur.

Akut atak tedavisi sonrasında veya hastaların takibi sırasında kapak patolojileri tamamen düzelebilirken, bir kısmında da rezidü yetersizlikler görülebilmektedir. Breda ve arkadaşlarının (99) yapmış olduğu çalışmada tedavi sonrası takipte, MY oranının % 42.1'den % 22.7'ye, AY oranının ise % 17.1'den % 4.5'e gerilediği görülmüştür. Narin ve arkadaşları (103) ise kapak tutulumlu ARA hastalarında, bir yılın sonunda mitral kapakta % 51'lik, aortik kapakta ise % 20'lik bir düzelmeyi göstermişlerdir. Ayana ve arkadaşları (125) takiple, hafif kapak yetmezliği olan hastaların % 32'sinde tamamen düzelme saptarken, %19'unda kapak tutulum derecesinin azaldığını saptamışlardır. Orta düzeyde kapak yetmezliği olanların ise % 80'inde takipte kapak yetmezliğinin hafiflediğini göstermişlerdir.

Ayrıca, aynı çalışmada ağır kapak yetmezliği olan hastaların % 80'inde kapak yetmezliğinin hafiflediği görülmüş, ancak tamamen düzelme saptanmamıştır (125). Çalışmamızda takip sonunda yapılan ekokardiyografide MY oranının % 91.6'dan % 85.1'e gerilediği, AY oranının ise % 45.8'den % 42.2'ye düştüğü belirlenmiştir. Her ne kadar literatüre kıyasla tedavi sonrası kapak yetmezliği sıklığındaki düzelme oranı daha az görünse de, çalışmamızda ikinci derece MY oranı % 20.5'den % 9.1'e gerilemiş aynı şekilde bir hastamızda görmüş olduğumuz ağır AY, orta AY seviyesine gerilemiştir. Kapak yetmezliklerindeki düzelme veya gerileme oranları literatüre göre daha azdır; ancak hastaların daha uzun süreli takiplerinde kapak yetmezliğindeki gerilemenin daha fazla olmasını ve bu düzelme oranlarının literatüre benzer şekilde artmasını bekliyoruz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, retrospektif olduğundan bazı kısıtlılıklara sahiptir. Tıbbi kayıt sistemindeki yetersizliklerinden dolayı, hasta verilerinde kayıp ve eksiklik olabileceği unutulmamalıdır. Uzun dönem klinik takip ile romatizmal kalp hastalığının gösterilememiş olması da çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında Akut Romatizmal Ateş ön tanısı ile başvuran hastaların retrospektif değerlendirme sonuçları şunlardır:

1. Akut romatizmal ateş hastaların % 51.2'si erkek, % 48.8'i kızdı (E/K: 1.05).
2. Çalışmamız, ilerleyen yıllarda ARA tanılı hastalarda artış olduğunu göstermiştir.
3. Akut romatizmal ateş hastaları en sık ocak, şubat ve aralık aylarında hastahaneye başvurmuşlardır.
4. Akut romatizmal ateş tanılı hastaların ebeveynleri arasında yüksek oranda akraba evliliği görülmüştür. Ancak bu kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır.
5. Akut romatizmal ateş tanılı hastaların % 43.4'ü Diyarbakır il sınırları içinden, % 56.6'sı Güneydoğu Anadolu bölgesinin diğer illerinden başvurmuşlardır.
6. Akut romatizmal ateş tanılı hastaların % 53'ü il merkezlerinden, % 37.4'ü ilçe merkezlerinden ve % 9.6'sı da köylerden başvurmuştur.
7. Akut romatizmal ateş hastalarının başvuru esnasındaki şikayetlerine bakıldığında en sık şikayetin eklem ağrısı ve/veya şişliği olduğu görülmüştür.
8. Akut romatizmal ateş tanılı hastaların majör Jones kriterlerine göre dağılımı incelendiğinde % 94.6'sında kardit, % 76.5'inde artrit, % 4.2'sinde sydenham koresi, % 1.8'inde eritema marginatum ve % 0.6'sında subkutan nodül saptanmıştır.
9. Akut romatizmal ateş tanılı hastaların minör Jones kriterlerine göre dağılımı incelendiğinde % 65'inde AFR pozitifliği, % 36.7'sinde EKG'de PR mesafesinde uzama, % 30.7'sinde yüksek ateş görülmüştür. Monoartralji hiçbir hastada saptanmamıştır.

10. Artmış ASO seviyeleri yüksek sıklıkta görülmüştür. Çalışmamız Geçirilmiş streptokokal enfeksiyonun kanıtı olan boğaz kültürü pozitifliğini düşük oranda saptamıştır.
11. Tedavi uyumsuzluğu ve artmış aile birey sayısı ile kardit arasında ilişkinin olduğu saptanmıştır.
12. Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda Jones kriterlerinden en sık % 68.7 kardit-artrit kombinasyonu saptanmıştır.
13. Poliartrit olan hasta grubunda olmayanlara göre MY ve AY şiddeti daha az görülmüştür.
14. Çalışmamızda yaş ile tutulan eklem sayısı, eklem şikayeti süresi ve AY derecesi arasında pozitif bir ilişki görülürken, yaş ile ateş arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.
15. Yeni majör kriterlerden olan monoartrit literatür ile uyumlu oranlarda (%10.2) bulunmuştur.
16. Çalışmamızda % 8.5 oranında rekürrens, % 4 oranında rebound görülmüştür.
17. Rekürrens ARA tanılı hastalarda ağır MY daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Ayrıca, takip sonunda AY sıklığı bu hasta grubunda daha fazla saptanmıştır.
18. Rekürrens ARA tanılı hasta grubunda; ALT seviyeleri, monoartrit sıklığı ve kapak tutulum şiddeti daha yüksek görülmüştür.
19. Akut romatizmal ateş tanısı konan hastalar ve ARA tanısı dışlanmış olan hastalar arasında hastaneye başvuru zamanları, başvuru şikayetleri ve artmış AFR sıklığı açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.
20. Akut romatizmal ateş tanısı almayan hastaların % 49'u erkek, % 51'i kızdı (E/K: 0.96).
21. Akut romatizmal ateş tanısı almayan hastalar en sık aralık ayında hastahaneye başvurmuşlardır.
22. Akut romatizmal ateş tanısı almayan hastaların başvuru esnasındaki şikayetlerine bakıldığında en sık şikayetin eklem ağrısı ve/veya şişliği olduğu görülmüştür.

23. Akut romatizmal ateş tanısı dışlanan hastalarda en sık tanılar sırasıyla normal (sıklıkla ASO yüksekliği nedeniyle danışılan hastalar), fizyolojik kapak yetmezliği ve juvenil idiyopatik artrit olarak saptanmıştır.
24. Çalışmamıza alınan ve kayıtlarına ulaşılabilen olgular içinde izlem süresince ölen olgu olmamıştır.

6.2. Öneri

Akut romatizmal ateş'in ülkemizdeki gerçek insidansını, bölgeler arasındaki farklılıkları ve çalışmalardaki eksiklikleri aydınlatmak amacıyla ülke çapında geniş katılımlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. ARA sıklığının fazla olması ABHS enfeksiyonlarının yetersiz tedavisi ile ilgili olduğundan gerek bu konuda gerekse de rekürenslerin en aza indirilemsi için doğru tedavi verilmesi ve tedavi uyumunun artırılması için hasta ve hekimlerin bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Ebeveynleri arasında akraba evliliği olan ARA hastalarında genetik eğilimin varlığını araştırarak ileri çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Tuncer C, Soylu H, Eroğlu C, et all. Akut Romatizmal Ateşin Epidemiyolojisi ve Etyopatogenezi. T Klin Tıp Bilimleri. 1995;15:130-133.
2. Amigo MC, Lavin M, Reyes PA. Acute rheumatic fever. Rheum Dis Clin North Am. 1993;19:333-350.
3. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention and control. European Heart Journal. 1993;14:122-128.
4. Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever: Still a challenge. Rheumatic Disease Clinics. 1997;23:545-568.
5. Akalin F. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. Turk Pediatri Ars. 2007;42:85-93.
6. Saltık İL. Akut Romatizmal Ateş. The Journal of Current Pediatrics. Güncel Pediatri. 2007;5:1.
7. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of populationbased studies. Heart. 2008;94:1534-1540.
8. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et all. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:1806-1818.
9. 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.
10. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et all. Guidelines for the Diagnosis of Rheumatic Fever Jones Criteria, 1992 Update. JAMA. 1992;268:2069-2073.
11. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, et all. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. Lippincott Williams and Wilkins. 8th Ed. 2013;60:1303-1334.
12. Shulman ST. Rheumatic fever in: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016;1332-1337.

13. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious disease. 8th ed. Elsevier Health Sciences. 2014;200:2300-2310.
14. Smith TC, Alcamo IE, Heymann DL. Streptococcus (Group A); 2005:55-56.
15. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. JAMA. 1944;126:481-484.
16. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute Rheumatic Fever. Lancet. 2005;366:155-166.
17. Veasy LG, Lloyd Y. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United State. J Pediatr. 1994;124:9-16.
18. Ozer S, Halkaoğlu O, Ozkutlu S, et all. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. Turk J. Pediatr. 2005; 47:120-124
19. Bryant PA, Robins- Browne R, Carapetis JR, et all. Some of the people, some of the time: Succeptibility to acute rheumatic fever. Circulation. 2009;119:742-753
20. Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic Review: Estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection= rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. Trop Med Int Health. 2011;16:2-11
21. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clin Epidemiol. 2011;3:67-84.
22. Stollerman GH. Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart. In Braunwald E (ed). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1721–1762.
23. Ertuğrul T. Akut romatizmal ateş. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Editörler. Pediatri. Cilt 2. 4.baskı. İstanbul;Nobel. 2010:1187-1192.
24. Lancefield RC. Persistence of type specific antibodies in man following infection with group A streptococci. J Exp med. 1959;110:271-292.
25. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. Clin Infect Dis. 2006;42:441–447.
26. 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.

27. Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, et all. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. *Infect Immun.* 2001;69:4072-4078.
28. 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.
29. Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, et all. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun.* 2005;24:101-109.
30. Veasy LG. Rheumatic fever. T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young.* 1995;5:293-391.
31. Akalın F, Ünver T, Başaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal.* 2001;14:84-88.
32. Li Y, Pan Z, Ji Y, et all. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease. *Heart.* 2005;9:87-88.
33. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev.* 2014;13:503-507.
34. Ferrieri P. Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation.* 2002;106:2521-2523.
35. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2015;10;4.
36. Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit. Romatizmal kardit. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı.* İstanbul: Eksen Basın Yayın. 1999:558-595.
37. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:743-746.
38. Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS, et all. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol.* 2006;112:91-98.
39. Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2008;4:107-113.

40. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child*. 2001;85:223-227.
41. Eroglu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. *Turk Pediatri Ars*. 2016;51:1-7.
42. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation*. 1999;100:1576-1581.
43. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in Indigenous Australian children. *J Pediatr Child Health*. 2010;46:527-533.
44. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, et al. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med*. 1994;120:177-183.
45. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2005;15:514-516.
46. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol*. 1997;20:924-926.
47. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 100 patients followed since childhood. *Circulation*. 1951;4:836-843.
48. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, et al. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart*. 2005;91:1019-1022.
49. Semizel E. Akut Romatizmal Ateş – Derleme. *Güncel Pediatri Dergisi*. 2005;3:2-7.
50. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Valvular Heart Disease. *Robbins Basic Pathology* (6th edition), Saunders, ed. Çevikbaş U. 2000;321-325.
51. Ramachandran S, Shrivastava S, Vijayakumar M, et al. Echocardiographic Evaluation of Patients With Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Carditis. *Circulation*. 1996;94:73-82.

52. Vassallo L. Insidious rheumatic carditis and athletic activities. *Postgrad Med J*. 1969;45:738-740.
53. Otto CM, Bonow RO. Valvular heart disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th edition. Philadelphia, PA; Elsevier Saunders. 2008;1625-1693.
54. Feinstein AR, Mossa R. Prognostic significance of valvular involvement in acute rheumatic fever. *N Eng J Med*. 1959;260:1001- 1007.
55. Özcan R. Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı, Kalp Hastalıkları İstanbul. 1983:601-619.
56. Goyle KK, Walling AD. Diagnosing pericarditis. *Am Fam Physician*. 2002;66:1695–1702.
57. Rocha FA, Brandao KN, Araujo FA, et al. Cardiac tamponade as a rare form of presentation of rheumatic carditis. *Am Heart Hosp J*. 2010;8:55-57.
58. Unal N, Kosecik M, Saylam GS et al. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol*. 2005;103:217-218.
59. Folger GM, Hajar R, Robida A, et al. Occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis: colour flow Doppler identification. *Br Heart J*. 1992;6:434-438.
60. Çelebi A, Batmaz G, Ahunbay G, ve ark. Romatizmal Ateşte Subklinik Kapak Tutulumu: İzole Artrit ve Saf Koreli Olguların Karşılaştırılması. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş*. 1999;27:410-413.
61. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2005;15:583-588.
62. Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever. Erişim: www.nhf.org.nz/files/2013.
63. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). *Türk milli pediatri derneği temel pediatri*. 2010;759-763.
64. Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunvvald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edition, Braunvvald E. eds. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997:1769-1775.

65. Aygün G. Akut ateşle gelen hastada laboratuvarın akılcı kullanımı. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi. 2008;61:31-42.
66. Ben-Dov I, and Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: analysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1980;10:100-110.
67. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, et al. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr.* 2003;40:1068-1071.
68. Toronto A, Kleinberg E, Feinstein AR, et al: A long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections and clinical sequelae. *Annals of internal medicine.* 1964;60:31-46.
69. Kaplan E, Anthony B, Chapman S, et al. The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. *J Clin Invest.* 1970;49:1405–1414.
70. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, et al. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. *The Journal of heart valve disease.* 2003;12:573–576.
71. Padmavatti S. Present status of rheumatic fever and rheumatic heart disease in India. *Indian Heart Journal.* 1995;47:395-398.
72. El Said GM, Sorour KA. Acute Rheumatic Fever. In *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, Garson A, Bricker JT, Mcnamara DG, eds. Lea and Febiger, Philadelphia/London, 1990:1485-1500.
73. Moorthy LN, Gaur S, Peterson MG, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a retrospective study. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48:174-182.
74. Deighton C. B hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults *Ann Rheum Dis.* 1993;52: 475-482.
75. Van Bommel JM, Delgado V, Holman ER, et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:987-993.
76. Barash J, Mashiah E, Navon-Elkan P, et al. Differentiation of poststreptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr.* 2008;153:696-699.

77. Aviles RJ, Ramakrishna G, Mohr DN, et all. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:144-147.
78. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation.* 1965;32:664-668.
79. Birdi N, Hosking M, Clulow MK, et all. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic and treatment practices of pediatric subspecialists in Canada. *J Rheumatol.* 2001;28:1681-1688.
80. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood, In: Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 5th ed. Philadelphia, Pa. Saunders. 2005:206-260.
81. Pollard H, Granger S, Tuchin PJ. Bacterial arthritis. A review. *Australas Chiropr Osteopathy.* 1999;8:45-53.
82. Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı.* 2006; 8:12-20.
83. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:405-418.
84. Martini A, Ravelli A, Viola S, et all. SLE with Jaccoud's arthropathy mimicking JRA *Arthritis Rheumatology.* 1987;30:1062-1064.
85. Edekmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et all. Schönlein Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease, (2nd edition),* Little, Brown and Company. 1992;1525-1533.
86. Haskes PJ, Tauber T, Somekh E, et all. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever. *J Pediatr.* 2003;143:399-401.
87. Marshall RL. "Ibuprofen and aspirin in acute rheumatic fever." *JAMA.* 1990;263:1633-1633.
88. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5
89. Visnavathan K, Manjarez RC, Zabriskie JB. Rheumatic fever. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 1999;1:253-258.

90. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, et al. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev.* 2002;24:73-76.
91. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, et al. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol.* 2005;20:424-429.
92. Paz JA, Silva CAA, Marquez-Diaz MJ. Randomized doubleblind study with prednisone in Sydenham's Chorea. *Pediatr Neurol.* 2006;34:264-269.
93. McDonald M, Brown A, Noonan S, et al. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart.* 2005;91:1131-1133.
94. 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.
95. Pekpak E, Atalay S, Karadeniz C, et al. Rheumatic silent carditis: echocardiographic diagnosis and prognosis of long-term follow up. *Pediatr Int.* 2013;55:685-689.
96. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, et al. Acute rheumatic fever and consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmunity reviews.* 2009;9:117-123.
97. Giannoulia-Karantana A, Anagnostopoulos G, Kostaridou S, Georgakopoulou T, Papadopoulou A, Papadopoulos G. Childhood acute rheumatic fever in Greece: experience of the past 18 years. *Acta Paediatr.* 2001;90:809-912.
98. Griffiths SP, Gersony WM. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): a comparative study of two decades. *J Pediatr.* 1990;116:882-887.
99. Breda L, Marzetti V, Gaspari S, et al. Population-based study of incidence and clinical characteristics of rheumatic fever in Abruzzo, Central Italy, 2000-2009. *The Journal of Pediatrics.* 2012;160:832-836.
100. Stewart T, McDonald R, Currie B. Use of the Jones criteria in the diagnosis of acute rheumatic fever in an Australian rural setting. *Aust N Z J Public Health.* 2005;29:526-529.

101. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. Çocuk Sağ. Hast. Derg. 1987;2:76–80.
102. Orun UA, Ceylan O, Bilici M, et all. 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.
103. Narin N, Mutlu F, Argun M, et all. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998–2011. Cardiology in the Young. 2015;25:745-751.
104. Karaaslan S, Ükisten K. Diyarbakır İli İlkokul Çocuklarında Geçirilmiş Romatizmal Ateş ve Kalp Sekeli Sıklığı, S.Ü.Tıp Fak. Der 1989;5-1.
105. Pirinçcioğlu AG, Alyan Ö, Kağan M, ve ark. Akut romatizmal ateşli çocuklarda klinik ve Laboratuvar bulguların geriye dönük olarak incelenmesi: Reaktivasyon ve koruyucu tedaviye uyumunun araştırılması. Arch Turk Soc Cardiol. 2012;40:427-435.
106. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, et all. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. Pediatr Int. 2000;42:71–75.
107. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, et all. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr. 2005;47:120–124.
108. Joseph N, Madi D, Kumar GS, Nelliyanil M, Saralaya V, Rai S. Clinical Spectrum of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: A 10 Year Experience in an Urban Area of South India. N Am J Med Sci. 2013; 5: 647–652.
109. Stollerman GH. Rheumatic fever. Lancet. 1997;349:935-942.
110. Schlesinger N, Schlesinger M. Seasonal variation of rheumatic diseases. Discovery Medicine. 2005;5:64-69.
111. Khanna AK, Buskirk DR, Williams Jr RC, et all. 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;83:1710–1716.
112. Centers for Disease Control (CDC). Acute rheumatic fever-Utah. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1987;36:108–110.
113. Wald ER, Dashefsky B, Feidt C, et all. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and the tristate area. Pediatrics. 1987;80:371–374.

114. Al Qurashi M. The pattern of acute rheumatic fever in children: Experience at the children's hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2009;21:215-220.
115. Abbag F, Benjamin B, Kardash MM, et al. Acute rheumatic fever in southern Saudi Arabia. *East Afr Med J*. 1998;75:279-281.
116. Mishra TK, Routray SN, Behera M, et al. Has the prevalence of rheumatic fever/rheumatic heart disease really changed? A hospital-based study. *Indian Heart J*. 2003;55:152-157.
117. Cimen O, Oran B, Cimen D, et al. Release of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young*. 2010;20:297–301.
118. Vasan RS, Shrivastava S, Vijaya Kumar K, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation*. 1996;94:73–82.
119. Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology (Oxf)*. 2011;50:396-400.
120. Martins TB, Veasy LG, Hill HR, et al. A streptococcal infections in acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:832–837.
121. Pilegga GC, Ferriani VP. Atypical arthritis in children with rheumatic fever. *J Pediatr*. 2000;76:49–54.
122. Khriesat I, Najada AH. Acute rheumatic fever without early carditis: an atypical clinical presentation. *Eur J Pediatr*. 2003;162:868–871.
123. Vinker S, Zohar E, Hoffman R, et al. Incidence and Clinical Manifestations of Rheumatic Fever: A 6 Year Community-Based Survey. *IMAJ*. 2010;12:78-81.
124. Bitar FF, Hayek P. Rheumatic fever in children: A 15 year experience in a developing country. *Pediatric Cardiology*. 2000;21:119-124.
125. Ayana Mustafa, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardioloji Polikliniği'ne Ocak 2000-Ocak 2013 Tarihleri Arasında Başvuran Akut Romatizmal Ateş'li Hastaların Klinik ve Epidemiyolojik Yönden Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yayınlanmış Uzmanlık Tezi, Adana, 2013

126. Arora R, Subramanyam G, Khalilullah M, et al. Clinical profile of rheumatic fever and rheumatic heart disease: a study of 2,500 cases. *Indian Heart J.* 1981;33:264–269.
127. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme Ş. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kard Dern Arş.* 1978;7:50–54.
128. Boyarchuk O, Boytsanyuk S, Hariyan T. "Acute rheumatic fever: clinical profile in children in western Ukraine." *Journal of medicine and life.* 2017;10:122.
129. Adnan SD, Ayoub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, updated 1992. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 1993;87:302–307.
130. Carceller A, Taoiero B, Rubin E, et al. Acute rheumatic fever: 27 year experience from the Montreal's pediatric tertiary care centers. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:5- 10.
131. Camara, Edmundo Jose Nassri, et al. Rheumatic fever recurrence: Risk factors and clinical characteristics. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology.* 2016;19:5-8.
132. Mota CC, Meira ZMA, Graciano RN, Graciano FF, Araujo FD. Rheumatic fever prevention program: long-term evolution and outcomes. *Front Pediatr.* 2015;2:1–5.
133. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Torres JM, et al. Adherence to secondary prophylaxis and disease recurrence in 536 Brazilian children with rheumatic fever. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010;8:22–26.
134. Spinetto H, Lennon D, Horsburgh M. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an area of high endemicity. *J Paediatr Child Health.* 2011;47:228–234.
135. Kassem AS, Madkour AA, Massoud BZ, et al. Benzathine penicillin G for rheumatic fever prophylaxis: 2-weekly versus 4-weekly regimens. *Indian J Pediatr.* 1992;59:741–748.

136. Seckeler M, Hoke T, Gurka M, et all. No demonstrable effect of benzathine penicilin on recurrence of rheumatic fever in pacific island population. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:849–852.
137. Câmara EJN, Neubauer C, Câmara GF, et all. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with severe rheumatic heart disease: An echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations. *Cardiol Young.* 2004;14:527–532.
138. Câmara EJN, Braga JCV, Alves-Silva LS, et all. Comparison of an intravenous pulse of methylprednisolone versus oral corticosteroid in severe acute rheumatic carditis: arandomized clinical trial. *Cardiol Young.* 2002;12:119–124.
139. Rayamajhi A, Sharma D, Shakya U. First-episode versus recurrent acute rheumatic fever: is it different? *Pediatr Int.* 2009;5:269–275.
140. Al-Eissa YA, Al-Zamil FA, Al Fadley FA, et all. Acute rheumatic fever in Saudi Arabia: mild pattern of initial attack. *Pediatr Cardiol* 1987;14:89–92.
141. Karabel Nihal, Akut Romatizmal Ateş Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yayımlanmış Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş, 2015
142. Barash Y, Matityahu A. Acute rheumatic fever. *Isr J Fam Pract.* 2005;15:7–13.
143. Pereira BA, Da Silva NA, Andrade LE, et all. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr.* 2007;74:117-121.
144. Cann MP, Sive AA, Norton RE, et all. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. *Arch Dis Child.* 2010;95:455-457.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

[91]

KARAR

Doç. Dr. Alper AKIN, Dr. Ahmet GÜNEŞ, Doç. Dr. Meki BİLİCİ, Uzm. Dr. Mehmet TÜRE, Uzm. Dr. Hasan BALIK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Akut romatizmal ateş ön tanısı ile çocuk kardiyoloji bölümüne danışılan hastaların nihai tanıları ve akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

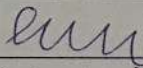
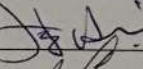
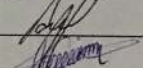
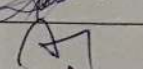
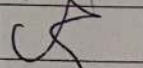
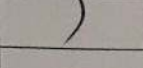
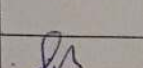
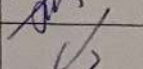
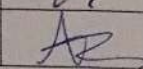
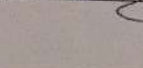
DECISION

The project titled as "The final diagnosis of patients who referred to department of pediatric cardiology as pre-diagnosis of acute rheumatic fever and evaluation of epidemiological, clinical and laboratory findings of patients who diagnosed as with acute rheumatic fever" planned by Alper AKIN, Ahmet GÜNEŞ, Meki BİLİCİ, Mehmet TÜRE, Hasan BALIK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) : Tarih (Date): 08.09.2017 Saat (Hour): 11:00-12:00

KURUL BAŞKANI (CHIEF) Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412. 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com