T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUKLARDA ASPİRİNE BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE SIKLIĞI

Dr. Mustafa BULĞAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Haşim OLGUN

ERZURUM – 2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

SAYI: 42190979-000 /
İLGİ : 03.03.2016 tarih ve 42190979-302.14.05-E.1600055685

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Mustafa BULĞAN'ın; "Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Aspirine Bağlı Hepatotoksisite Sıklığı"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **07 MART 2016** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
07.03.2016

Prof. Dr. Haşim OLGUN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
07.03.2016

Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Erzurum Bölge Eğitim
Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
07.03.2016

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nca araştırma görevlisi Dr. Mustafa Bulğan'a 17.4.2012 tarih 1/T nolu kürsü kurulu kararı ile verilen ''Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Aspirine Bağlı Hepatotoksisite Sıklığı '' adlı tez Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 16.10.2015 tarih ve 7 no'lu oturumunun 10 no'lu kararı ile uygun görülmüştür. Çalışma ayrıca Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 07.09.2015 tarihli ve 3 no'lu oturumunun 24 sayılı kurul kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tanım 3
2.2. Tarihçe 3
2.3. Epidemiyoloji 3
2.4. Etiyoloji 5
2.5. Patogenez 6
2.6. Patoloji 7
2.7. Klinik Bulgular 8
2.7.1. AHA Jones Kriterleri 2015 Yılı Güncellemesi 9
2.7.2. Majör Bulgular 11
2.7.2.1. Gezici Poliartrit 11
2.7.2.2. Aseptik Monoartrit 12
2.7.2.3. Poliartralji 12
2.7.2.4. Kardit 13
2.7.2.5. Sydenham Koresi 15
2.7.2.6. Eritema Marginatum 16
2.7.2.7. Cilt Altı Nodüller 17
2.7.3. Minör Bulgular 17
2.7.3.1. Ateş 17
2.7.3.2. Akut Faz Reaktanları 17
2.7.3.3. Poliartralji-Monoartralji 18
2.7.3.4. EKG'de PR Aralığında Uzama 18
2.7.4. Olası Romatizmal Ateş 18

2.7.5. Yakın Zamanda Geçirilmiş Grup A Streptokok Enfeksiyonu Kanıtı 19
2.7.6. Ayırıcı Tanı..... 19
2.8. Tedavi 20
2.8.1. Primer Proflaksi 20
2.8.2. Sekonder Proflaksi 20
2.8.3. Antienflamatuar Tedavi 22
2.8.4. Aspirin Tedavisi ve Hepatotoksisite..... 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 27
3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi..... 31
4. BULGULAR 32
4.1. Tüm Hastaların Demografik Verileri 32
4.2. Tüm Hastaların Atak Sırasında Sahip Olduğu Majör Kriterlere Göre Bulgular 33
4.3. Tüm Hastaların Atak Sırasında Sahip Olduğu Minör Kriterlere Göre Bulgular 34
4.4. Tüm Hastaların GABHS Enfeksiyonu Geçirdiğini Gösteren Kanıt Kriterleri 34
4.5. Antienflamatuar Tedavi Başlanan Hastaların Bulguları ve Hepatotoksisite Gelişimi Üzerine Etkili Parametrelerin Analizi..... 34
4.6. Hepatotoksisite Saptandığında Transaminazlar ve Enzimlerin Ortalama Değerleri... 37
4.7. Hepatotoksisite Gelişen Hastaların Analizi 39
4.8. Farklı Antienflamatuar Tedavi Protokollerinde Hepatotoksisite 41
5.TARTIŞMA..... 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 51
KAYNAKLAR 54
EKLER..... 67
EK 1. Akut romatizmal ateşli hastalarda başvuruda toplanması gereken bilgiler 67
EK 2. Akut romatizmal ateşli hastalarda aspirin intoksikasyon takip formu 68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Revize Edilmiş Jones Kriterleri 10
Tablo 2. Romatizmal Valvülitin Ekokardiyografik Bulguları 14
Tablo 3. Sekonder Proflakside Önerilen Süre 21
Tablo 4. Sekonder Proflakside Kullanılan İlaçlar ve Dozları 21
Tablo 5. Modifiye Jones Kriterleri 27
Tablo 6. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Boğaz Enfeksiyonu Tedavisi 28
Tablo 7. Kullandığımız Biyokimyasal ve Mikrobiyolojik Tetkiklerin Referans Değerleri 29
Tablo 8. Akut Romatizmal Ateşli Hastaların Cinsiyet Dağılımı 32
Tablo 9. Çalışmaya Alınan Ataklarda Majör Bulguların Dağılımı 33
Tablo 10. Hepatotoksisite Gelişimi Üzerine Etkili Olması Muhtemel Klinik Parametrelerin Analizi 35
Tablo 11. Aspirin Başlanan Ataklarda Ortalamalar 36
Tablo 12. Hepatotoksisitenin Ortaya Çıkış Günlerinin Dağılımı 40
Tablo 13. Karaciğer Enzimlerinin Normale Geliş Sürelerinin Dağılımı 40
Tablo 14. Aspirin Hepatotoksisitesi Gelişen Hastalarda Yapılan Tedavi Değişiklikleri 41
Tablo 15. Hepatotoksisite Görülen ve Tedavi Değişikliği Yapılan Hastalarda Karaciğer Enzimlerinin Ortalama Normale Dönüş Süreleri 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut Romatizmal Ateşli Hastaların Atak Anındaki Yaş Gruplarına Göre Dağılımı 33
Şekil 2. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama AST ve ALT Düzeyleri 37
Şekil 3. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama LDH Düzeyleri 38
Şekil 4. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama GGT Düzeyleri..... 38
Şekil 5. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama ALP Düzeyleri..... 39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARA : Akut Romatizmal Ateş

ARF : Acute Rheumatic Fever

RKH : Romatizmal Kalp Hastalığı

GABHS : Grup A Beta Hemolitik Streptokok

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

AHA : American Heart Association

HLA : Human Leucocyte Antigen

ASO : Antistreptolizin O

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin aminotransferaz

LDH : Laktat dehidrogenaz

GGT : Gama glutamil transferaz

ALP : Alkalen fosfataz

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP : C- Reaktif Protein

EKG : Elektrokardiyografi

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

JİA : Jüvenil İdiyopatik Artrit

AV : Atrioventriküler

NSAİ : Non-steroid antienflamatuar

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında deneyimleri ile bana katkıda bulunan tez hocam sayın Prof. Dr. Haşim OLGUN'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'na ve onun şahsında diğer tüm değerli hocalarıma, özellikle Pediyatrik Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Naci CEVİZ'e, Uzm. Dr. Fuat Laloğlu ve ekibine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, diğer çalışanlara ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, desteğini esirgemeyen, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren aileme ve eşim Zeynep İzem Peker Bulğan'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Mustafa BULĞAN

ÖZET

Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Aspirine Bağlı Hepatotoksisite Sıklığı.

Amaç: Akut romatizmal ateş (ARA) tanısı alan ve antienflamatuar tedavi olarak aspirin verilen çocuk hastalarda hepatotoksisite sıklığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2008 – Ağustos 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde ARA tanısı konulan vakaların dosyaları geriye dönük olarak gözden geçirildi.

Bulgular: Aspirin tedavisi verilen 173 hastada saptanan 195 atağın 83'ünde (%42.6) hepatotoksisite geliştiği (%18.5 semptomatik, %24.1 asemptomatik hepatotoksisite) görüldü. Semptomatik hepatotoksisite gelişen atakların hepsinde gastrointestinal bulgular (bulantı, kusma) varken, beşinde (%12.2) ilaveten kulak çınlaması da tespit edildi. Hepatotoksisite bulgularının aspirin tedavisi başlandıktan sonra ortalama 14.7±10.6 günde ortaya çıktığı saptandı. Hepatotoksisite gelişen atakların 24'ünde aspirin dozu azaltıldı, diğer ataklarda aspirin kesilip, 24 atakta naproksen sodyum, 21 atakta steroid, bir atakta ibuprofen tedavisi verildi. Yükselen karaciğer enzimlerinin tedavi değişikliğinden sonra ortalama 16.1±11.1 günde normal referans değerlere geri döndüğü görüldü. Aspirin dozu azaltılan veya antienflamatuar ilaç değişikliği yapılan hastalarda karaciğer enzimlerinin normale dönüş süreleri arasında anlamlı istatiksel fark saptanmadı. Farklı antienflamatuar dozlarda aspirin alan hasta gruplarında da hepatotoksisite gelişme sıklığı açısından anlamlı farklılık gösterilemedi.

Sonuç: Aspirin kullanmakta olan ARA'lı hastalarda hepatotoksisite sıklığı yüksektir. Bu hastalar semptomları olmasa bile karaciğer enzimleri yönünden aralıklı olarak değerlendirilmelidir. Hepatotoksisite gelişen hastalarda aspirin dozunun azaltılması veya başka bir antienflamatuar tedavi verilmesi sonucunda hepatotoksisite düzelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, antienflamatuar ilaçlar, aspirin, hepatotoksisite.

ABSTRACT

Aspirin Related Hepatotoxicity Frequency in Pediatric Patients That Diagnozed Acute Rheumatic Fever.

Purpose: In our study we analyzed the prevalence of hepatotoxicity in pediatric patients that diagnosed as acute rheumatic fever (ARF) and used aspirin treatment.

Materials and Methods: In our study, we examined the patients retrospectively, that diagnosed as ARF at Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital, Pediatric Cardiology Unit between January 2008 and August 2015.

Results: Hepatotoxicity is seen in 83 of 195 attacks (%42.6)in 173 patients that had used aspirin treatment (%18.5 symptomatic, %24.1 asymptomatic hepatotoxicity). Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting) seen all of the symptomatic hepatotoxicity attacks and also tinnitus seen at the 5 attacks. The hepatotoxicity symptoms occurred 14.7±10.6 days after beginning aspirin treatment. Aspirin dose reduced in 24 attacks which having hepatotoxicity, in other attacks the aspirin treatment had stopped and naproksen sodium had started in 24 of attacks, steroid had started in 21 of attacks, and ibuprofen had started in one attack. After changing treatment the elevated liver enzymes returned to normal values in 16.1±11.1 days. In the two groups of patients that reduced dose of aspirin or changed the anti-inflammatory drugs, we are not detected statistically significant difference about the time of turning normal values of liver enzymes. There were no significant difference in the insidance of hepatotoxicity in the patients taking different anti-inflammatory aspirin doses.

Conclusion: Hepatotoxicity has high insidance in the ARF patients that using aspirin treatment. Even though this patients have no symptoms, should be evaluate for liver enzymes intermittently. In the patients with hepatotoxicity, reduction dose of aspirin or changing treatment with a new anti-inflammatory drug improve hepatotoxicity.

Keywords: Acute rheumatic fever, anti-inflammatory drugs, aspirin, hepatotoxicity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş; A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş tonsillofarenjitin nonsüpüratif bir komplikasyonudur. Hastalıkta eklemler, kalp, beyin, deri, deri altı bağ dokusu ve kan damarları etkilenir. Konnektif dokunun kollajen liflerinde hasara neden olabilen, genellikle kronik veya subakut seyreden, kalp kapakçıklarında fibrozise neden olarak valvüler kalp hastalığına sebep olabilen sistemik enflamatuar bir hastalıktır (1-4).

Hastalık dünyanın her yerinde görülmekte olup, gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık sebebi olarak gösterilmektedir (4, 5). Bugün dünya üzerinde 15.600.000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500.000 kadar yeni akut romatizmal ateş (ARA) olgusu görülmekte, 300.000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233.000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı (RKH) nedeni ile kaybedilmektedir (5-8). Bu veriler hastalığın önemini ortaya koymaktadır.

Akut romatizmal ateş tanısı; modifiye Jones kriterlerine göre konur. Jones kriterleri, 1992 ve 2003'te gözden geçirilmiş olup; kriterlere göre iki majör ya da bir majör-iki minör kriteri taşıyan hastalarda, yakın zamanda grup A beta hemolitik streptokok (GABHS) enfeksiyonu geçirildiğini gösteren destekleyici bulgunun ispatı ile tanı konulmaktadır. Hastalarımıza bu kriterlere göre tanı konuldu. Sessiz kardit tanısı da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2001 tarihinde tanımlanan tanı kriterlerine göre konuldu. Son olarak 2015 yılında American Heart Association (AHA) tarafından Jones kriterlerinde son güncellemeler yapılmış olup ilk ve rekürren atak kriterlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Sessiz kardit, majör kriter olarak kabul edilmiş; ilaveten hastalığın görüldüğü düşük riskli popülasyonlar ve yüksek riskli popülasyonlar için ayrı kriterler kullanılmış ve referans kitaplarda yerini almıştır (2, 9).

Akut romatizmal ateş tedavisi antibiyotik ve antienflamatuarlardan oluşmaktadır. Antibiyotik tedavisi olarak penisilinler etkili ve yeterli bir tedavidir. Orta-ağır karditlerde kortikosteroidler tartışmasız tek tedavi seçeneğidir. Çoğunluğu oluşturan diğer grupta antienflamatuar tedavi için aspirin en yaygın kullanılan ilaçtır. Kardit olmaksızın tek başına artritli vakalarda ya da konjestif kalp yetmezliği olmadan hafif kardit ve artritin birlikte gözlendiği vakalarda, tedavide tek başına salisilatlar yeterlidir (2, 7). Kortikosteroid başlanan

karditli hastalara enflamasyon hafifledikten sonra (iki hafta) steroid kesilirken genellikle aspirin tedaviye eklenir. Akut romatizmal ateş artritinde salisilata cevap çok iyidir; salisilat ve diğer antienflamatuar ilaçlarla 24-48 saat içerisinde artrit hızla kaybolmaktadır. Aspirin tedavisine yanıt o kadar iyidir ki; aspirin tedavisi ile 72 saatte gerilemeyen artrit varlığında ARA tanısından şüphe edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (2, 10).

Steroid olmayan antienflamatuar ilaçların salisilattan daha etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (2, 11, 12). Aspirin tedavisi oldukça etkili olmakla birlikte bazı yan etkileri vardır. Aspirin kullanımında kulak çınlaması, hepatotoksisite, bulantı, kusma, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz, hipoglisemi gibi nörolojik, gastrointestinal ve sistemik yan etkileri ortaya çıkabilir (13). Aspirine bağlı hepatotoksisite gastrointestinal sistemi ilgilendiren en önemli yan etkilerden birisidir (16).

Aspirinin indüklediği hepatotoksisitenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hepatik hasarın mekanizması idiosenkraziden çok intrinsik toksisite olarak görülmektedir (17). Oluşan toksik reaksiyon, doza ve kan düzeyine bağlıdır. Asemptomatik transaminaz yüksekliği olan hastalarda aspirin dozu azaltılmalı, semptomatik hastalarda tedavi kesilmelidir. Sıklıkla aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferazdan (ALT) daha çok yükselir. Transaminazlar 1000 U/L'yi geçebilirse de hastaların üçte birinde 100 U/L'nin altında, % 45'inde 300-500 U/L arasındadır. Klinik bulguların ortaya çıkışı hastadan hastaya değişmektedir. Bazı hastalarda transaminazlarda anlamlı yükselme olduğu halde klinik olarak herhangi bir hepatotoksisite bulgusu ortaya çıkmayabilir. Bu bağlamda hastalar hepatotoksisite açısından yakın takip edilmeli ve aralıklı karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır. Hepatotoksisite gelişen hastaların büyük bir kısmı ilacın kesilmesi (başka bir ilaç genellikle başlanır) ya da dozunun azaltılması ile tamamen iyileşir; fakat az da olsa ölüm vakaları rapor edilmiştir (24-30).

Çalışmamızda aspirin alan hastalarda hepatotoksisite sıklığı, hepatotoksisite ile ilgili klinik bulgular, klinik bulgular olmayan hastalarda hepatotoksisiteye ait laboratuvar bulguları gözden geçirildi. Hepatotoksisite gelişmesi durumunda yapılan tedavi değişiklikleri ve bu değişikliklere karaciğer fonksiyon testlerinin yanıtı incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut romatizmal ateş, çocuklarda görülen edinsel kalp hastalıkların en sık nedenidir (2, 11). Akut romatizmal ateş, A grubu beta hemolitik streptokokların sebep olduğu farenjitin postenfeksiyöz, nonsüpüratif komplikasyonlarından olan, immünolojik olduğu düşünülen bir hastalıktır. Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna karşı gösterilen anormal immün yanıt genelde eklemler, beyin, kalp ve/veya deriyi etkileyen akut enflamatuar hastalık tablosuna sebep olur (2, 11, 12, 18).

2.2. Tarihçe

Jones kriterleri; ilk kez T. Ducket Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır. Amerikan Kalp Derneği tarafından 1955'te modifiye edilmiş, 1966'da ve 1992'de DSÖ yeni düzenlemeler yapmış, daha sonra 2003'te güncellenmiştir.

Son olarak 2015 yılında AHA tarafından Jones kriterlerinde son güncellemeler yapılmış, ilk ve rekürren atak kriterlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu revizyonla ilk kez, hastalığın görüldüğü düşük riskli popülasyonlar ve yüksek riskli popülasyonlar için ayrı kriterler kullanılmıştır (9, 19).

2.3. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş sıklığı, ülkesel, bölgesel ve toplumsal farklılıklar göstermektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda hâlâ önemli bir halk sağlığı sorunu olup, dünya nüfusunun büyük kısmını oluşturan gelişmekte olan ülkelerde; kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir (19).

Ülkelere göre bakıldığında; Japonya ve İngiltere'de ARA sıklığı 0.06/100.000 olarak bildirilmektedir. Danimarka'da 1962 yılında 11/100.000 olan ARA sıklığı, 1.8/100.000'e kadar düşmüş, Yeni Zelanda'da insidans 2002-2011 yılında Maori kavmi dışındaki çocuklarda 0.6/100.000 olarak tespit edilmiştir. Dünyada ARA sıklığının yüksek olarak bulunduğu yerlerin başında Kuzey Avustralya'da yaşayan Aborjinler (960/100.000), Hawaii'de yaşayan

Samoan (260/100.000) ve Yeni Zelanda'da bulunan Maoriler (24.8/100.000) gelmektedir (19-21).

Amerika'da ise 20. yüzyılın başında RKH; 40 yaş altı erişkinlerde kalp hastalığının en önemli sebeplerinden biri olup, bu yıllarda ARA sıklığı 100.000'de 200 olarak bildirilmiştir. Bu dönemde ABD'de hastanede yatanların dörtte birini ARA veya komplikasyonları görülen hastaların oluşturduğu belirtilmektedir. 1940'lı yıllarda ise ARA yıllık insidansı 100.000'de 50'ye kadar gerilemiş ve sonraki 40 yıl boyunca insidanstaki azalma hızla ve zamanla artmıştır. 1980'li yıllarda ABD'nin bazı bölgelerinde yıllık insidans 0.5/100.000'e kadar düşmüş, ARA insidansındaki bu sert azalma diğer sanayileşmiş Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde de görülmüştür (19, 22, 23).

Sanayileşmiş toplumlarda ARA insidansında son 40 yılda görülen düşüşe; hijyende artış, tıbbi bakımın artması ve antibiyotiklerin yaygın kullanımı da neden olarak gösterilmektedir (22, 31). GABHS farenjitinin tedavisinde antibiyotik kullanımının; ilk atakları ve özellikle hastalığın nüks ataklarını önlemede etkili olduğu görülmüştür. GABHS'nin romatojenik tiplerinden çok romatojenik olmayan tiplerinin sık görülmeye başlaması da insidanstaki azalmaya neden olarak gösterilmektedir (9, 19, 33).

Hastalık insidansının gelişmiş ülkelerde azalmasına karşın, hâlâ insidansta artış gözlenen ülkeler bulunmaktadır; hatta aynı ülke içinde bile farklı etnik ve sosyoekonomik popülasyonlarda hastalık farklı sıklıklarda görülmektedir. Hastalığın genel ortalama insidansı son 20 yılda Yeni Zelanda'da % 55 artarken, NonMaori/ Pasifik Yeni Zelanda bölgesinde ise insidansın aynı dönemde % 70 oranında azaldığı tespit edilmiştir (9, 34).

Aynı ülke içi farklı insidanslara bir örnek de Avustralya olarak verilebilir. Avustralya yerlilerinde beş ile 14 yaş grubunda yıllık insidans 100.000'de 153 - 380 olup; dünyanın en yüksek bildirilen insidanslarından biri olmasına rağmen, Avustralya'nın diğer bölgelerinde insidans Avrupa ve Kuzey Amerika'daki verilere yakın seyretmektedir (36). Sonuç olarak hastalığın dünyanın çeşitli bölgelerinde neredeyse kaybolduğu, bazı coğrafi bölgelerde ve özellikle Avustralya ve Yeni Zelanda'nın bazı küçük etnik ve sosyoekonomik toplumlarında insidansının çok yüksek olduğu gözlenmiştir.

Türkiye'de RKH sıklığı ile ilgili 1974 yılında yapılan çalışmada sıklık 660/100.000 bulunmuş; Saraçlar ve arkadaşlarının 1972-1976 yıllarında yaptıkları çalışmada sıklık 20/100.000; Beyazova ve arkadaşlarının 1970-1973 tarihlerinde yaptıkları çalışmada sıklık 56.6/100.000, 15 yıl sonra yine aynı ekip tarafından yapılan çalışmada sıklık 36.7/100.000 olarak bulunmuştur. Karademir ve arkadaşlarının 1992'de yaptıkları çalışmada sıklık 107.7/100.000 bulunmuş ve ARA insidansında belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Olguntürk tarafından 1999'da yapılan bir çalışmada sıklığın 70/100.000'e gerilediği gösterilmiştir (37, 44-46, 48).

Epidemiyolojik çalışmalarda, tedavi verilmemiş streptokok farenjiti sonrasında görülen ARA insidansı %2-3 olarak bulunmuş olup; ilk ataktan sonraki ilk yılda bu olasılık %50 olarak saptanmıştır. Semptomatik tonsillofarenjit vaka sayılarının azalmasına rağmen dünyada bazı bölgelerde ARA sıklığının artması dikkat çekicidir. Yapılan bir çalışmada, semptomatik tonsillofarenjit geçiren olgularda ARA insidansında azalma olduğu görülmüş, neden olarak da semptomatik hastaların aktif ve tam olarak tedavi edilmiş olmaları gösterilmiştir (41).

Mevsimsel olarak ARA, GABHS tonsillofarenjiti enfeksiyonuna paralel bir şekilde özellikle kış ve ilkbahar aylarında ve 5-15 yaşları arasında en sık görülür (17). Kız ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü gösterilmiştir. Yapılan genetik çalışmalarda, bazı HLA antijenleri (HLA DR-27, HLA DR- W 53) ve spesifik bir B hücre alloantijeni (D8/17) bulunmasının ARA sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (4, 43, 47). Hastalığın, monozigotik ikizlerde, dizigotiklere göre daha sık görüldüğü gösterilmiş olup genetik yatkınlığın da ARA sıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (2, 47).

2.4. Etiyoloji

Etiyolojide ARA'nın GABHS'lerin etken olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra görüldüğü gösterilmiştir. Akut romatizmal ateş geçiren hastaların %66 kadarında, birkaç hafta öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur ve hastalarda yakın zamanda geçirilmiş GABHS enfeksiyonu serolojik olarak gösterilebilir. Antikor titreleri, ARA olmayan izole GABHS enfeksiyonu geçiren hastalarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (7, 47).

Streptokoklar Lancefield tarafından A'dan V'ye (I ve J hariç) kadar sınıflandırılmış 20 serolojik gruba ayrılmış olup bunlardan biri de GABHS'dir (11). Bakteri dıştan içe doğru üç tabakalı hücre duvarı (protein, karbonhidrat ve mukopeptid tabakalar) ve hücre zarı ile sarılıdır. Peptit tabakada M proteinleri, T proteinleri ve M associated protein yer alır. A grubu beta hemolitik streptokoklar M proteinlerine göre de 80'den fazla serotipe ayrılır. Bakterinin M proteini en önemli virülans faktörü olup M proteini içermeyen suşlar avirülandırlar. M proteinin aynı zamanda bir süperantijen olması da, immün yanıtın daha kuvvetli gelişmesinde bir etkendir (20). Tüm GABHS türlerinin çoğu romatojenik ise de ARA geçiren hastalarda en sık M tip 1, 3, 5, 6, 18, 29 serotipleri izole edilir (2).

Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun geçirildiği, streptokokların yapısında bulunan bazı enzim ve toksinlere karşı oluşan antikorlar ile kanıtlanabilir. Bunlardan en sık kullanılan ikisi streptolizin O'ya karşı oluşan ASO ve DNase'a karşı oluşan anti-DNAse B'dir.

2.5. Patogenez

Üst solunum yolundaki bir GABHS enfeksiyonu ile farinks dışında organ ve doku tutulumu ile karakterize ARA atağı arasındaki patolojik ilişki halen tam olarak açıklanamamıştır. Akut romatizmal ateş ve RKH patogenezi hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüş ancak yalnızca iki tanesi anlamlı bulunmuştur. Bunlar, sitotoksik ve immünolojik teoridir (9).

Sitotoksik teoride ARA ve RKH patogenezinde bir GABHS toksininin rolü olabileceği öne sürülür. GABHS, memeli hücre kültüründe doğrudan sitotoksik etkisi olan ve streptolizin O gibi memeli kardiyak hücrelerine sitotoksik etkili çeşitli enzimler üretir. Fakat sitotoksisite hipotezindeki ana problemlerden biri, GABHS farenjiti ve ARA başlangıcı arasındaki latent periyodun bu hipotezle açıklanamamasıdır (19).

Akut romatizmal ateşin diğer immünopatojenik süreçle oluşan hastalıklar ile klinik benzerliği ve tonsillofarenjit ile ARA arasındaki latent süre; hastalığın immünolojik bir patogenezi olduğu düşündürmüştür. Pek çok GABHS ürününün ve yapıtaşının antijenik özelliği, GABHS yapı taşları ve memeli hücreleri arasındaki çapraz reaksiyon, kardiyak dokuda lenfosit ve kompleman birikimi, hasta serumlarında yükselmiş sitokin, nitrit ve

adrenomedüllin düzeylerinde artış; immünolojik patogenezi destekleyen bulgulardır (49-51). Mikroorganizmanın çeşitli komponentleri (M proteini, protoplast membranı, grup A karbonhidrat- hücre duvarı, hiyalüronat, kapsül) ve özgül memeli dokuları (örn. kalp, beyin, eklem) arasında ortak antijenik belirteçler mevcuttur. Örneğin belirli M proteinlerinin (M1, M5, M6 ve M19) insan tropomiyozini ve miyozini ile ortak epitopları vardır (19). Antijenik benzerlik sonucu ortaya çıkan hatalı immün yanıt nedeniyle hasta kendi antijenlerini yabancı olarak görür ve doku hasarı ortaya çıkar. A grubu beta hemolitik streptokokların kapsül hiyalürinatı ile eklemler, hücre duvarındaki M proteini ile miyokard, yine hücre duvarındaki karbonhidrat ile valvüler glikoprotein, protoplast membranı ile subtalamus ve kaudal çekirdekteki hücreler arasındaki çapraz immünolojik reaksiyonlar hastalıkta görülen farklı organ ve doku hasarını açıklar (52). Patogenezi açıklamaya yönelik tüm bu görüşlere rağmen ARA patogenezinin kesin mekanizması açık değildir (2, 14).

2.6. Patoloji

Akut romatizmal ateş süresince, bağ dokusunda ve küçük vasküler yapılar çevresinde ilk başta eksüdatif, dejeneratif ve enflamatuar bir süreç ortaya çıkar. Bölgeye yönelen lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri enflamasyona katkıda bulunur ve bağ dokusunda hasar ortaya çıkar. Bu erken dönemde gözlenen lezyonlar ARA'nın antienflamatuar tedaviye iyi cevap veren geçici bulgularına (artralji, artrit, eritema marginatum) sebep olur ve iyileşme döneminde tamamen ortadan kalkar (38).

Geç dönemde ise ortaya çıkan tipik lezyon Aschoff cisimcikleridir (12). Aschoff cisimcikleri ortada fibrin dejenerasyonu, etrafında lenfosit, plasma hücreleri ve Anitschkow hücreleri denilen dev lenfositlerden oluşur (35). Bu hücrelerin kollajen liflerde şişme ve parçalanma ile ilişkili enflamatuar lezyonlar olup günümüzde granülomatoz nekrotik miyokard hücreleri olduğu kabul edilmektedir (12).

Akut kardit süresince en sık endokard ve miyokard tutumu görülür. Ağır vakalarda perikardın tutulumunun da olduğu fakat izole perikard tutulumunun nadiren görüldüğü bilinmektedir. Kollajen doku hastalıklarında ise farklı olarak daha çok perikard tutulumu görülür.

Kapak hasarı en sık ve en ağır olarak mitral kapakta, daha az sıklıkta aort kapağında ve nadir olarak triküspit ve pulmoner kapaklarda görülür (12). En çok tutulan bölge; kapak endokardı ve mural endokard olup kapak endokardının enflamasyonu, romatizmal karditin bulgularının tanınması açısından açıklayıcı ve yol göstericidir.

Endokarditte gözlenen MacCallum yaması, sol atriyumda, arka mitral yaprakçığın üzerinde, dokunun kalınlaştığı bölgede görülen bir lezyondur. Akut endokardiyal enflamasyonun zamanla gerilemesi sonrası fibröz değişiklikler oluşur ve bu değişiklikler kapakların kalınlığının artmasına, sertleşmesine, kısalmasına ve küntleşmesine yol açar. Sonuç olarak fibröz yapışıklıklar ve kalsifikasyon ortaya çıkar. Korda tendinealarda kalınlaşma, kısalma ve yapışıklıklar oluşur (42).

Artrit oluşumunda dejenerasyon eklem kıkırdağında değil eklem yüzeyinde olup intraartiküler sinoviyal sıvıda artış, hiperemi ve ödemle karakterize eksüdatif lezyonların oluşturduğu serozit temel patolojidir.

Sydenham koresinde temel patoloji; anormal immün yanıt ve çapraz reaksiyon sonucu santral sinir sisteminde (korteks, serebellum ve bazal ganglionlar) lenfositten zengin infiltrasyon, arterit, hücresel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon ve peteşial kanamalar gözlenmesidir.

Cilt altı nodüller; Aschoff nodüllerine benzeyen, ortada fibrinoid nekroz alanı, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve histiyositlerden oluşan yapılardır. Hızla ve hasar bırakmadan iyileşirler. Enflamatuar vaskülitik süreç ise ilerleyerek eritema marginatum bulgusuna neden olabilir.

2.7. Klinik Bulgular

Akut romatizmal ateş tanısında patognomonik bir klinik ya da laboratuvar bulgusu olmadığından Jones kriterleri kullanılmaktadır. Kriterlerde en son güncelleme 2015 yılında AHA tarafından yapılmıştır. Tanıda beş majör, dört minör kriter ve mutlak olarak bulunması gereken kriter olan yakın zamanda GABHS enfeksiyonu geçirildiğini gösteren destekleyici bulgu kriteri mevcuttur. Hastada iki majör ya da bir majör-iki minör kriter varlığı ve beraberinde mutlak destekleyici bulgu kriterinin varlığında Jones kriterlerine göre ARA tanısı

konur. Jones kriterlerine tam olarak uyan bir hastaya bile yanlış ARA tanısı konabilir ya da tanı atlanabilir (19).

Jones kriterlerini karşılamadan ARA tanısının konabileceği üç durum vardır.

1- Sydenham köresi, ARA'nın tek bulgusu olup tek başına varlığı bile ARA tanısı koyabilir.

2- İlk ARA atağından aylar sonra başvuran hastalarda sinsi başlangıçlı kardit tek bulgu olabilir.

3-Akut romatizmal ateş nüksü olan hastalar Jones kriterlerini tam olarak karşılamak zorunda değildir.

Avustralya, Yeni Zelanda ve Hindistan gibi RKH prevalansı ve ARA insidansının yüksek kalmaya devam ettiği ülkelerde Jones kriterlerinin yeni modifikasyonları yayınlanıp kullanılmaktadır. Bu ikilemleri ortadan kaldırmak adına düşük riskli ve yüksek riskli toplumları ayrı ayrı değerlendirerek 2015 yılında AHA tarafından en son güncelleme yapılmıştır (9).

2.7.1. AHA Jones Kriterleri 2015 Yılı Güncellemesi

Jones Kriterleri 2015 yılında AHA tarafından revize edilmiş, ilk ve rekürren atak kriterlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Son yapılan 2015 revizyonu düşük riskli popülasyonlar ve yüksek riskli popülasyonlar için ayrı kriterler içermektedir.

2015 Jones Kriterleri revizyonunda, önceki versiyona göre büyük bir değişiklik, majör kriter olan karditin tanımının genişletilmesi olup karditin üfürüm olmasa da, ekokardiyografide mitral yetersizliğin patolojik veya fizyolojik olarak belirli kriterlere uyması şeklinde yeniden düzenlenmiştir (Tablo 1) (9).

Tablo 1. Revize Edilmiş Jones Kriterleri (9)

A. Tüm toplumlarda geçirilmiş GABHS enfeksiyonunun gösterilmesi	
Aktif akut romatizmal ateş atağı	İki majör ya da bir majör ve iki minör kriter olması
Tekrarlayan ARA atağı	İki majör ya da bir majör-iki minör ya da üç minör kriter olması
Majör Kriterler **Düşük riskli popülasyonlarda:** **Kardit:** Klinik ya da subklinik kardit **Artrit:** Poliartrit **Sydenham koresi** **Eritema marginatum** **Cilt altı nodüller**	**Yüksek riskli popülasyonlarda:** **Kardit:** Klinik ya da subklinik kardit **Artrit**: Poliartrit ya da monoartrit **Poliartralji** **Sydenham koresi** **Eritema marginatum** **Cilt altı nodüller**
C. Minör Kriterler **Düşük riskli popülasyonlarda:** **Poliartralji** **Ateş** > 38. 5° C **ESH** >60 mm/saat ya da **CRP**>3.0 mg/dl **PR** aralığında uzama (Kardit yokluğunda)	**Yüksek riskli popülasyonlarda:** **Monoartralji** **Ateş** > 38° C **ESH** >30 mm/saatte ya da **CRP**>3.0 mg/dl **PR** aralığında uzama (Kardit yokluğunda)

Atak tanımlamasında da bazı değişiklikler yapılmış olup;

1. İlk atak: İki majör bulgu ya da bir majör ve iki minör bulgunun olmasına ilaveten, geçirilmiş GABHS enfeksiyonuna ait kanıtın gösterilmesi.

2. Tekrarlayan atak: İki majör bulgu ya da bir majör-iki minör bulgu ya da üç minör bulgu (sadece orta / yüksek riskli bölgeler için) ile geçirilmiş GABHS enfeksiyona ait kanıtın gösterilmesi.

3. Düşük riskli popülasyon olarak tanımlanan okul çağındaki çocuklarda yıllık insidansın 100.000'de 2'nin altında olduğu veya tüm yaş gruplarında ARA prevalansının 1000'de 1'den düşük olduğu toplumlar olarak belirtilmiştir. Yüksek riskli toplum olarak değerlendirilen ise okul çağındaki çocuklarda yıllık insidansın 100.000'de 2'nin üzerinde olduğu veya tüm yaş gruplarında ARA prevalansının 1000'de 1'den yüksek olduğu toplumlar olarak belirtilmiştir.

4. Karditin yeni tanımlaması, klinik ve/veya subklinik (ekokardiyografik valvülit) kardit olarak tanımlanır.

5. Artrit düşük risk popülasyonlarda poliartrit şeklinde kabul edilir. Aynı zamanda orta/yüksek riskli popülasyonlarda monoartrit veya poliartralji olması da artrit olarak kabul edilir.

6. Minör kriterler; orta/yüksek riskli popülasyonları için monoartalji, 38 °C üzeri ateş, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 30 mm/saatten yüksek olması, düşük riskli popülasyonlar için ise poliartralji, 38.5°C üzeri ateş, ESH 60 mm/saatten yüksek olması olarak güncellenmiştir (9).

Yapılan insidans ve prevalans çalışmalarına göre hemen hemen ABD'nin tümü, Kanada ve Batı Avrupa düşük riskli popülasyonlar olup, Yeni Zelanda'da Maoriler, Avustralya'da yerliler, Pasifik Adaları'ndaki ülkeler ve gelişmekte olan ülkeler yüksek riskli popülasyon olarak örnek verilebilir (19).

Klinik olarak ARA yüksek riskli ve düşük riskli toplumlarda aynı bulgularla prezente olmaktadır (62, 63). İlk atakta tüm dünyada en yaygın ve sık görülen majör bulgu kardit (%50-70) ve artrittir (%35-60) (33, 61-63, 69). Bunu sıklık bazında Sydenham koresi (%10-30) takip etmekte ve kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Cilt altı nodüller %0-%10 sıklığında görülür, eritema marginatum ise %6'dan daha nadir rastlanan bulgu olmasına rağmen hastalığa spesifik bir bulgudur (61- 63).

2.7.2. Majör Bulgular

2.7.2.1. Gezici Poliartrit

Artrit, ARA'nın en erken görülen bulgusu olup, hastaların %75'inde mevcuttur. Genellikle büyük eklemleri; en sık diz, el ve ayak bilekleri ve dirsekleri tutar. Tutulan eklemler genellikle sıcak, kızarık, şiş olup hassasiyet artışı vardır; hastaya yatak örtüsünün sürtünmesi bile rahatsızlık verebilir. Ağrı ilerleyici olabilir ve diğer bulgularla orantısız şekilde görülebilir (19). Eklem tutulumu tipik olarak gezicidir, ciddi biçimde tutulan bir eklem üç gün içinde tedavi uygulanmadan bile kalıcı hasar bırakmadan kendiliğinden

normale dönebilir (66). Monoartiküler artrit nadir görülür; genelde gezici poliartrit ortaya çıkmadan erken başlanan NSAİ (non-steroid antienflamatuar) tedavisinin sonucu olabilir (19).

Bir hastada ARA düşünüldüğünde salisilat başlamak için artritte gezici ilerleme gözlenmesinin beklenmesi tanıya yardımcı olabilecek kadar değerlidir. Artritin bir diğer karakteristik özelliği de düşük doz salisilata bile dramatik yanıt vermesidir. Bu yanıt çok tipik olup yanıt alınamaması başka bir tanıyı akla getirmelidir (19).

Yüksek riskli toplumlarda antienflamatuar tedavi almamış bir hastada monoartrit olması, poliartrit olmadan poliartralji saptanması poliartrit yerine majör kriter olarak kullanılabilir (19). Fakat bu kriterleri majör kriter olarak değerlendirmeden önce diğer potansiyel nedenleri ekarte etmek gerekir.

2.7.2.2. Aseptik Monoartrit

Hindistan, Avustralya ve Fiji'de yapılan çalışmalarda aseptik monoartritin ARA tanısında yüksek riskli popülasyonlarda önemli olabileceği gösterilmiştir (6, 13, 43, 55). Avustralya yerlilerinde aseptik monoartritin görülme sıklığı ARA'lı hastalarda %16-18 olarak bildirilmiştir. Hatta bir çalışmada monoartrit sıklığı %55 olarak bildirilmiş, bunun üzerine bir majör kriter olarak değerlendirilmesi düşünülmüştür (56). Gelişmiş ülkelerden sadece Kuzey Amerika'da ise küçük bir vaka serisinde aseptik monoartrite sık olarak rastlanmıştır (57). En son güncellemede yüksek riskli toplumlarda majör kriter olarak kabul görmüştür (9).

2.7.2.3. Poliartralji

Poliartralji ARA'lı hastalarda çok sık rastlanır fakat genellikle hastalığa spesifik bir bulgu olarak değerlendirilmez. İlk zamanlarda majör kriterlerden kabul edilmiş, overdiagnoza yol açması nedeniyle minör kriter olacak şekilde değiştirilmiştir. Fakat güncel yayın grupları yüksek riskli popülasyonlarda poliartraljiyi artık majör kriter olarak kabul etmektedir (9). Özellikle artrit vakalarında; artritin antibiyotik ve NSAİ ilaç kullanımına düşük dozda bile hızlı cevap vermesi ve gerilemesi, gezici poliartrit tablosunun monoartrit ya da poliartralji şeklinde başvurmasına; diğer artrit sebepleriyle özellikle septik artritle karışmasına sebep olabilmektedir. Bu tablo, toplumlarda semptomlar, bulgular ve

insidansın, pozitif prediktif değerinin artışına yol açabilmektedir. Bu nedenle AHA tarafından poliartraljinin, düşük riskli popülasyonlarda artrit olmaması durumunda; Jones kriterlerinde olduğu gibi bir minör kriter, fakat yüksek riskli popülasyonlarda diğer otoimmün viral veya reaktif artrit nedenleri özenle ekarte edildikten sonra bir majör kriter olarak kabul edilmesi önerilmektedir (9, 19).

2.7.2.4. Kardit

Kardit ve komplikasyonu olarak görülen kronik RKH; ARA'nın en tehlikeli bulgularıdır. Kardit sıklığı tüm ARA vakalarında % 50-60 civarındadır. Ekokardiyografi kullanımı sonrası sessiz karditlerin de eklenmesiyle bu oran % 90'a çıkmaktadır (47). Sessiz kapak yetersizliklerinin sıklığı %12-21 olarak bildirilmiştir (58, 59). Klasik olarak tanımlanan 1992 AHA revizyonunda kardit majör bir kriter olarak kabul edilmiş, önceden olmayan belirgin bir üfürüm saptanması, perikardial efüzyon ve/veya frotman görülmesi, kardiyomegali saptanması kardit olarak belirtilmiştir (2, 60).

Akut romatizmal ateşte kardiyak tutulum; hafif ve geçici kardiyak tutulumdan mortal olabilen eksüdatif pankardite kadar değişebilir. Hastaların çoğunda genellikle mitral kapak tutulumu (%90-%95) ya da kombine aortik ve mitral kapak tutulumu görülür. Tek başına aort ya da sağ kalp kapakçıklarının tutulması nadir bir bulgudur (%5) (11).

Son güncelleme ile ARA tanısında noninvaziv kardiyak görüntüleme ve doppler akım değerlendirmesinin rolü kardit tanısında fazlasıyla artmış, subklinik kardit (üfürüm olmadan ekokardiyografide kapak tutulumunun gösterilmesi) tüm toplumlarda majör kriter olarak yerini almıştır (9, 19). Günümüzde pankardit, izole ya da birlikte endokard, miyokard, perikard tutulumlarını, tutulum düzeylerini gözlemlemek, klinik bulguları olmayan sessiz kardit vakalarını tespit etmek için ekokardiyografi kullanımı vazgeçilmez bir tetkik olarak guidelinelarda yerini almıştır (9, 53, 54).

Subklinik kardit ise valvüler kapak tutulumuna bağlı oskültasyon bulguları olmadan sadece ekokardiyografi ve doppler ile saptanan mitral ve aort kapak tutulumu olan vakaları içerir (56). Son 20 yılda ekokardiyografinin rolü ile ilgili sayısız çalışma yapılmış olup 25'ten fazla yayında ekokardiyografik mitral ve aort kapak tutulumunun olduğu çok sayıda hastada klasik oskültasyon bulgularının gözlenmediği gösterilmiştir. Utah'da yayınlanan ARA

raporunda gelişmiş dünya ülkelerinde ekokardiyografi kullanımının tanı sıklığını ileri derecede arttırdığı gösterilmiştir (64). Subklinik kardit prevalansı %0'dan %53'e kadar değişmektedir. Sadece bir çalışmada %0 olarak saptanmıştır (9, 79). Ağırlıklı ortalama olarak rastlanma oranı %16.8 olup ağırlaşan kardit vakalarında ise sıklık %44.7'yi bulmaktadır (9, 59).

Akut romatizmal ateşte kardiyak tutulum klinik olarak hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmaktadır (67). Hafif şiddette kardit göğüs radyografisinde kardiyomegalinin görülmediği, orta şiddette kardit, göğüs radyografisinde kardiyomegali olan ancak kalp yetersizliği bulunmayan kardit, ağır şiddette kardit ise göğüs radyografisinde kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği ve/veya perikard tutulumu olan kardit şeklinde tanımlanmıştır (65).

Tablo 2. Romatizmal Valvülitin Ekokardiyografik Bulguları

Patolojik mitral yetmezliği
1. En az iki pozisyonda gözlenmesi.
2. Jet akımın 2 cm üzerinde en az bir kez gözlenmesi.
3. Yetersizlik hızının 3 metre/saniyenin üzerinde olması.
4. Pansistolik akımın en az bir kez görülmesi.
Patolojik aort kapak yetmezliği
1. En az iki pozisyonda gözlenmesi.
2. Jet akımın 1 cm üzerinde en az bir kez gözlenmesi.
3. Yetersizlik hızının 3 metre/saniyenin üzerinde olması.
4. Pansistolik akımın en az bir kez görülmesi.

Kapak yetersizliği ARA'nın hem akut hem de iyileşme döneminde görülürken, kapak darlıkları fibrozis nedeniyle genellikle akut hastalıktan birkaç yıl hatta birkaç on yıl sonra görülür. Akut romatizmal karditin en önemli sonucu kronik, ilerleyici kapak hastalığı; özellikle de kapak replasmanına neden olabilecek kapak stenozudur.

Akut romatizmal karditin ilk bulguları taşikardi ve üfürümdür. Ağır romatizmal kardit kardiyomegali ve kalp yetmezliğine neden olarak hepatomegali, periferik ve pulmoner ödem yapabilir. Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon, ventrikül kontraktilitesinde azalma, aortik ve/veya mitral yetersizlik görülebilir.

Mitral yetersizlik; apikal, pansistolik, koltuk altına yayılan yüksek sesli bir üfürümle karakterizedir. Önemli mitral regürjitasyonu olan hastalarda mitral stenozuna bağlı sternumun sol üst kenarında, apikal, yüksek sesli bir dekreşendo tarzında middiyastolik üfürüm duyulabilir (Carey-Coombs üfürümü).

Aort kapak tutulumunda ikinci kalp sesiyle başlayan, aort odağından sternumun sol yanına yayılan, diyastolik, dekreşendo tarzında yetmezlik üfürümü duyulur (Austin Flint üfürümü).

Ateşten bağımsız, dinlenme sırasında sinüs taşikardisi gözlenmesi durumunda miyokardit akla gelmelidir. Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik fonksiyonların genellikle korunması ve kreatin fosfokinaz gibi enzimlerde ve troponin T gibi proteinlerde artış görülmemesinden dolayı bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür (68, 70, 71).

Perikardın tutulmasına bağlı olarak klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görülmesi söz konusudur. Genel olarak perikard tutulumu sekel bırakmaz, konstriktif perikardit ve tamponada yol açmaz, ancak nadir de olsa tamponad gelişen olgular bildirilmiştir (73).

Hastaya tanı konduğunda genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumu ortaya çıkmıştır. Bu tabloya “sinsi kardit” adı verilir; tek başına tanı koydurucudur (74, 75). Sinsi başlangıçlı karditte, hastaların öyküsünde genellikle haftalarca devam etmiş subfebril ateş ve tekrarlayan eklem ağrıları vardır (86).

Akut romatizmal ateşte mortalite ve morbiditenin neredeyse tamamından sorumlu olan kardit ilk gözden kaçırılmaması gereken kriter olarak önemini günümüzde de korumaya devam etmektedir.

2.7.2.5. Sydenham Koresi

Akut romatizmal ateşli hastalarda (%10-30 oranında) genellikle 5-15 yaş grubu kızlarda erkeklerden iki kat fazla görülen, başlangıçta parmakları ve elleri tutan, sonra tedricen kol, bacak ve gövdeye yayılan, yüz ve dili de etkileyen, hızlı, düzensiz, amaçsız,

istemsiz, vücudun bir yarısından diğer yarısına doğru yönelen, non-stereotipik kısa amplitüdlü hareketlerdir (19, 76). Hastalarda yürüme, kalem kullanma, kaşık tutma gibi beceriler bozulur. Koreik hareketler stres durumunda ve dış uyarılarla artar. Uykuda istemsiz hareketler kaybolur. Konuşma genellikle anlaşılamaz. Bilekte fleksiyon ve parmaklarda dorsifleksiyonla ellerin gerildiği görülür. Bazı hastalarda tek taraflı bulgular görülebildiğinden ayrıntılı nörolojik muayene ve değerlendirme gerekmektedir.

Hastalık sinir sisteminde bazal ganglionlar ve nükleus kaudatusun enflamasyonu sonucu oluşur. Akut GABHS enfeksiyonundan Sydenham koresi ortaya çıkana kadar geçen latent periyot genellikle artrit ve karditten çok daha uzun olup aylar sürebilir (yaklaşık 1-6 ay). Latent periyodun uzun olması nedeniyle eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) normal, Antistreptolizin O (ASO) ve antideoksiribonükleaz (Anti-DNAse-B) yüksek bulunabilir. Huntington koresi, sistemik lupus eritematozus, Wilson hastalığı, ilaç reaksiyonları öncelikle dışlanması gereken hastalıklardır. Ayrıca tik bozukluğu, atetoz, hiperkinezi, konversiyon ile karıştırılmamalıdır (9).

Semptomlar tedavisiz bile 1-2 haftada gerileyebilir (89). Sydenham koresi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ortalama üç ay sürer, 6-12 aya kadar da uzayabilir (41).

Sydenham koresinin kalıcı nörolojik sekeli çok nadirdir. Hafif vakalar tedavisiz 1-2 haftada düzelebilir. Şiddetli vakalarda ise tedaviye rağmen semptomlar 3-4 ay sürebilir. Hastaların üçte birinde ise iyileşme sonrası rekürrens gözlenir (2, 14, 74, 77). Sydenham koreli bir grup hastanın 30 yıllık izleminde %27 oranında kalp hastalığı geliştiği gösterilmiştir (91). Sydenham koreli hastaların bu yüzden kardiyak açıdan yakın takip edilmesi önerilmektedir.

2.7.2.6. Eritema Marginatum

Nadir görülen (ARA'lı hastaların %3'ten azında) ancak hastalık için karakteristik olan bir deri lezyonudur. Eritemli, yayılım gösteren, ağrısız, kaşıntısız, basmakla solmayan, ortası soluk maküler lezyonlardır (2, 14, 74). Daha çok göz çevresinde ve ekstremitelerin özellikle proksimal ve iç yüzlerinde görülürken yüzde görülmez (19). Döküntüler geçicidir, soğuğa maruz kalınca kaybolur. Klima kullanılan ortamlarda görülmez, sıcak uygulama sonrası yeniden ortaya çıkar (12).

2.7.2.7. Cilt Altı Nodüller

Cilt altı nodüller seyrek karşılaşılan bir bulgudur. ARA'lı hastaların %1'den azında, özellikle tekrarlayan atakları olanlarda gözlenir. Bu nodüllerin varlığının belirgin karditle birlikteliği dikkat çekicidir. Hemen hiçbir zaman romatizmal ateşin tek bulgusu olarak bulunmaz. Kemik çıkıntıların yakınındaki tendonların ekstansör yüzeyleri boyunca görülebilen yaklaşık bir cm çapında sert, ağrısız, kaşıntısız, hareketli şişlikler şeklindedir. Saçlı deride veya omurga üzerinde simetrik, tek veya küme şeklinde bulunabilir. Kısa sürede kaybolmaz; haftalarca devam eder. Cilt altı nodüller sistemik lupus eritematozus (SLE) ve jüvenil idiyopatik artritte (JİA) de görülebildiğinden romatizmal ateşe özgü değildir (2, 14, 9, 74, 78, 82).

2.7.3. Minör Bulgular

2.7.3.1. Ateş

Jones kriterleri 1965 revizyonunda ateşin 38˚C'yi geçmesi kriter olarak değerlendirilmiş, aynı şekilde 1992 revizyonunda da kabul görmüştür. Geleneksel Avustralya Aborjin yerlilerinde yüksek riskli bir popülasyon olduğu için, ateş kritik değeri 38˚C olarak alınmış ve yapılan yayınlarda ARA tanısı alan hastaların %75'inin 38˚C üzeri, ancak %25'inin ise 39˚C ateş değerini sağladığı gösterilmiştir. Hatta çalışmalarda tüm ARA'lı hastaların %90'ında ateşin 37.5˚C ve üzerinde olduğu gösterilmiştir. Yapılan aynı çalışmada ateşi 38 ile 39˚C arasında olan ve 39˚C'yi geçmediği için bir minör kriter eksik olduğundan ARA tanısı alamayan yüzde 41'lik bir hasta popülasyonu olduğu gösterilmiş ve gelişecek ARA ve RKH vakalarının atlanması çok ciddi bir sorun oluşturacağı düşünülmüştür (72). Bu nedenle bu toplumlarda ateş kriteri 38˚C'ye düşürülmüştür.

2.7.3.2. Akut Faz Reaktanları

Yeni revizyonla CRP'nin 3 mg/dl'den yüksek olması ARA için minör kriter olarak kabul edilmiş, eritrosit sedimantasyon hızı ise yüksek riskli toplumlarda 30 mm/saat ve üzeri, düşük riskli toplumlarda ise 60 mm/saat ve üzeri olması bir minör kriter olarak kabul

edilmiştir (9). Akut faz reaktan yüksekliğinin her zaman görülmediği hastalar latent süreden dolayı Sydenham koresi bulgusu olan hastalardır.

2.7.3.3. Poliartralji-Monoartralji

Artralji; ağrı, kızarıklık, sıcaklık olmadan eklem çevresinde oluşan rahatsızlık hissi şeklinde tanımlanır. Artralji, artriti olmayan hastaların tanısında minör kriter olarak kullanılabilir (2, 14, 83).

Son güncellemede düşük riskli popülasyonlarda artritin majör kriter olmadığı hastalarda poliartralji minör kriter, yüksek riskli toplumlarda ise poliartralji bir majör kriter, başka eklem bulgusu bulunmaması hâlinde tek başına monoartralji de bir minör kriter olarak kabul edilmiştir (2, 9).

2.7.3.4. EKG'de PR Aralığında Uzama

Elektrokardiyografide (EKG) PR aralığında uzama herhangi bir hastalığa spesifik bir bulgu değildir (2). Hastaların ortalama % 20-30'unda görülür. İletim sistemi tutulumunda, atrioventriküler (AV) bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. En sık 1. derece AV blok görülür ve hastada kardit yoksa minör kriter kabul edilir. İkinci ve üçüncü derece AV bloklar daha nadir görülür (84, 85). Kardit yokluğunda yaşa ve kalp hızına göre ortalama değerlerden yüksek olması minör kriter olarak kabul edilir (2, 14, 83).

2.7.4. Olası Romatizmal Ateş

Bazı koşullarda hastanın Jones kriterlerini yerine getirmediği, fakat klinisyenin hâlâ ARA'dan şüphelendiği durumlar olabilir. Örneğin insidansın yüksek olduğu bir toplumda akut faz reaktanlarının negatif çıkması ya da geçirilmiş enfeksiyonun gösterilememesi hâlinde rehberin önerisi, klinik belirsizlik düşündüren durumlarda 12 aylık sekonder proflaksi başlanması, özenle anamnez ve fizik muayenenin tekrarlanması ve hastaya yeniden ekokardiyografi yapılmasıdır (9).

2.7.5. Yakın Zamanda Geçirilmiş Grup A Streptokok Enfeksiyonu Kanıtı

Akut romatizmal ateş tanısı koymak için bulunması şart olan bulgu yakın zamanda geçirilmiş GABHS enfeksiyonuna ait kanıt olmasıdır. Akut romatizmal ateş tipik olarak akut GABHS farenjit atağından 2-4 hafta sonra, farenjitin klinik bulguları ortadan kaybolup boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testlerinin ancak % 10-20 pozitif bulunduğu dönemde ortaya çıkar. Bu yüzden geçirilmiş GABHS enfeksiyonu yüksek serum antistreptokok antikor titreleri ile ispatlanır. Sadece tek bir antikorun ölçülmesi hâlinde ARA'lı hastaların yalnızca %80-85'inde artmış titre görülür; fakat üç farklı antikor (antistreptolizin O, antiDNAse B, antihiyalüronidaz) ölçüldüğünde %95-100'ünde titrede artış görülür. Artan ya da artmış streptokok antikorlarının gösterilmesi, hızlı streptokok antijen testlerinin pozitif olması veya GABHS'nin boğaz kültüründe üretilmesi AHA tarafından yeterli kabul edilmiştir (9, 96). Fakat başlangıçtaki GABHS enfeksiyonundan sonra uzun bir latent periyot geçirmiş olan hastalarda antikor titreleri normale dönmüş olabilir (9, 19, 88).

2.7.6. Ayırıcı Tanı

Akut romatizmal ateş ayırıcı tanısında pek çok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalık akla gelmelidir. Çocuklarda artrit görüldüğünde ayırıcı tanıda kollajen doku hastalıkları düşünülmeli, özellikle romatoid artrit vakaları ARA'dan ayırt edilmelidir (19).

Romatoid artrit daha çok küçük çocuklarda görülür ve eklem ağrısı ARA'ya göre daha azdır. Ateş yükselmeleri, lenfadenopati veya splenomegali olması daha çok romatoid artriti düşündürür. Romatoid artritte ayrıca salisilat tedavisine yanıt da ARA'ya göre daha azdır.

Sistemik lupus eritematozus (SLE), antinükleer antikorların bulunmasıyla ARA'dan ayırt edilebilir. Gonokoksik artrit, maligniteler, serum hastalığı, Lyme hastalığı, orak hücre anemisi ve reaktif artrit gibi diğer artrit sebepleri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Akut romatizmal ateş şüphesi olan hastada tek bulgu kardit olduğunda viral miyokardit, viral perikardit, Kawasaki hastalığı ve enfektif endokardit de düşünülmelidir. Enfektif endokarditli hastalar eklem ve kalp bulgularıyla başvurabilirler. Bu hastalar genellikle ARA'lı hastalardan kan kültürleri ve ilişkili bulgular (örn. hematüri, splenomegali, splinter hemorajiler) ile ayırt edilir.

Akut romatizmal ateş düşünülen hastalarda sydenham koresi tek bulgu olduğunda, Huntington koresi, Wilson hastalığı, SLE ve ensefalitler ayrıcı tanıda düşünülmelidir. Bu hastalıklar genellikle öykü, laboratuvar sonuçları ve klinik bulgularla ayırt edilirler (19).

2.8. Tedavi

Akut romatizmal ateşte tedavi öncesi tanının kesinliğinden emin olunmalıdır. Kesin tanı konulana kadar antienflamatuar tedavi hemen başlanmamalıdır. Erken başlanan süpresif tedavi tipik gezici eklem bulgularını engelleyip, akut faz reaktanlarının süpresyonuna sebep olarak kesin tanıda karışıklıklara sebep olabilir (2, 9, 11, 12).

Atakta temel tedavi protokolünü karditin şiddeti belirler. Tedavinin temelini yatak istirahati, penisilin tedavisi ve antienflamatuar tedavi oluşturur (80, 90, 93, 102). Tedavi; primer ve sekonder proflaksi, antienflamatuar tedavi, hastalığın ağırlığına ve bulgularına uygun ilave diğer semptomatik tedaviler, kalp yetmezliği kontrolü ve ileri derecede ağır olgularda kapak replasmanıdır.

2.8.1. Primer Proflaksi

Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonunda önerilen tedavi penisilin uygulanmasıdır. Hastalık ortaya çıktıktan sonra ilk dokuz gün içinde tedaviye başlanması ARA'yı önlemektedir. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik başlanmasının (24-48 saat sonuçların çıkmasının beklenmesi) ARA riskini arttırmadığı gösterilmiştir (4, 5, 14, 19).

2.8.2. Sekonder Proflaksi

Sekonder proflaksi, romatizmal ateş nüks riski yüksek olan hastalarda akut GABHS enfeksiyonunu önlemek için verilir. Sekonder proflaksi olarak sürekli antibiyotik verilmesine; ARA tanısı konup tam bir kür antibiyotik tedavisi tamamlandıktan sonra başlanmalıdır. İlk atakta kardit geçiren hastaların, hastalık tekrarladığında kardit olma ve kalbin ilave zarar görme riski yüksek olduğundan bu hastalar erişkin yaşa ulaşana kadar hatta belki ömür boyu proflaksi almalıdır (19).

Romatizmal ateş akut atağında karditi olmayan hastaların nükslerde kardit geçirme riski daha düşüktür. Bu hastalarda antibiyotik proflaksisine hasta 21 yaşına gelene kadar ya da son ataktan beş yıl sonrasına kadar (hangi süre daha uzunsa) devam edilmelidir. Antibiyotik proflaksisinin kesilmesine ancak potansiyel riskler ve kazançlar ile GABHS enfeksiyonuna maruziyet riski gibi epidemiyolojik faktörler dikkatlice irdelendikten sonra karar verilmelidir (Tablo 3).

Tablo 3. Sekonder Proflakside Önerilen Süre

Kardit, romatizmal kalp hastalığı var (Klinik/Ekokardiyografik)	En az 40 yaşına kadar, bazen ömür boyu ya da son ataktan sonra 10 yıl
Kardit, romatizmal kalp hastalığı yok	10 yıl ya da 21 yaşına kadar
Kardit olmadan ARA	5 yıl ya da 21 yaşına kadar

Tedavi uyumu iyi olan hastalarda sürekli oral antibiyotik proflaksisi kullanılabilir. Bu hastalarda günde iki kez penisilin V ya da günde bir kez sülfadiazin aynı derecede etkilidir. Hem penisilin hem de sülfonamidlere alerjisi olan az sayıdaki hastada makrolid (eritromisin ya da klaritromisin) ya da azitromisin kullanılabilir.

Sekonder proflaksi için seçilecek tedavi dört haftada bir tek doz intramüsküler benzatin penisilin (25 Kg altıdaki çocuklar için 600.000 Ü, 25 kg üzerindeki çocuklar için 1.2 milyon Ü) olmalıdır (Tablo 4). Bazı yüksek riskli hastalarda ve ARA riskinin yüksek olduğu bazı bölgelerde üç haftada bir benzatin penisilin kullanımı gerekebilir. Çünkü üç haftadan sonra penisilin düzeyi etkili değerin alt sınırına kadar düşebilir (19).

Tablo 4. Sekonder Proflakside Kullanılan İlaçlar ve Dozları

Benzatin penisilin G	25 kg üstü 1.200.000 Ü 25 kg altı 600.000 Ü İM dört haftada bir
Fenoksimetil penisilin (Penisilin V)	250 mg oral iki doz
Sülfadiazin	25 kg üstü 1 gr/gün tek doz 25 kg altı 0.5 gr/gün tek doz
Penisilin ya da sülfadiazin alerjisi varsa makrolid ya da azitromisin	Doza, yaşa, kiloya göre değişken

2.8.3. Antienflamatuar Tedavi

Atakta temel tedavi protokolünü karditin şiddeti belirler. Tedavinin temelini yatak istirahati, penisilin tedavisi ve antienflamatuar tedavi oluşturur (80, 90, 93, 102). İlk başvuru sırasında ya da hastalık sürecinde kardiyomegali veya konjestif kalp yetersizliği olduğu saptanan ağır karditli hastalara kortikosteroid başlanmalıdır. Prednizolon 2 mg/kg/gün dört dozda iki-üç hafta verilmeli, ardından her iki-üç günde bir 5 mg/gün azaltılarak kesilmelidir. Prednizolon dozu azaltılmaya başlanırken, 75 mg/kg/gün dört dozda aspirin tedavisi başlanmalıdır. Gerek hâlinde orta veya ciddi karditli hastalarda destek tedavileri; digoksin, sıvı ve tuz kısıtlaması, diüretikler uygulanabilir (19). Antienflamatuar tedavinin kesilmesi sonrası klinik bulgular ya da laboratuvar değerlerinde akut dönemdeki alevlenmeler yeniden ortaya çıkabilir. Bu tarz rebound aktivasyon durumlarında en uygun olan tedavisiz izlem olup, ancak klinik bulgular çok şiddetli ise salisilat ya da steroidler yeniden başlanmalıdır (19).

Hastada ARA tanısından emin olunduktan sonra tipik gezici poliartrit ile müracaat eden ya da kardit düşünülen fakat ağır kardit bulguları (kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği) olmayan ve salisilat kullanımı için bir kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda oral salisilat ilk seçenek olarak tedavide kullanılır. Salisilatlar siklooksijenaz enzimini irreversible olarak inhibe edip prostaglandin oluşumunu engelleyerek analjezik, antienflamatuar, antipiretik etkiler gösterirler (94, 95). Genellikle 100 mg/kg/gün dört dozda, oral üç-beş gün; ardından 75 mg/kg/gün dört dozda, dört hafta boyunca verilir. Diğer NSAİ ilaçların salisilattan daha etkili olduğuna dair herhangi bir sonuç bulunamamıştır (19). Tüm ilaçların olduğu gibi salisilatların da farmakolojik etki ve etkileşimlerinden dolayı yan etkileri ile karşılaşmamız kaçınılmazdır. Etkilerinde görüldüğü gibi yan etkileri de doz bağımlıdır (25, 97). Özellikle tedavisinde yüksek doz salisilat uygulanan hastalıklarda (ARA, Kawasaki hastalığı, diğer romatizmal hastalıklar) yan etkiler açısından uyanık olunmalıdır.

Akut romatizmal ateşte salisilat kullanımı sırasında semptomatik ve asemptomatik yan etkiler gözlenebilir. Semptomatik yan etkiler başta gastrointestinal (bulantı, kusma) yan etkiler (%50) olmak üzere, nörolojik (kulak çınlaması) ve sistemik yan etkiler olarak sınıflandırılabilir. Sistemik yan etkilere; Reye sendromu, hipersensitivite, salisilizm, renal ve hematolojik bozukluklar, trombosit fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı kanamalar,

metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz, hipoglisemi örnek verilebilir (94, 95).

Bu tarz yan etkiler ortaya çıkması durumunda aspirin dozu azaltılabilir ya da birkaç gün kesilip sonra daha düşük dozda yeniden başlanabilir. Aspirin başlanmasının kontrendike olduğu bir durum olması veya klinik ve laboratuvar parametrelerindeki yüksekliğe göre aspirin tamamen kesilip farklı bir NSAİ ilaca (tolmetin, naproksen sodyum, ibuprofen) veya steroide geçilerek tedavi değişikliğine gidilebilir. Naproksen sodyum 10-20 mg/kg iki dozda, ibuprofen 30-40 mg/kg/gün dört dozda, tolmetin 20 pediyatrimg/kg üç-dört dozda kullanılabilir. Literatürde naproksen ve ibuprofenin diğer NSAİ ilaçlara göre çok düşük oranda hepatotoksisite yaptığı ve güvenli olduğu gösterilmiştir (98).

2.8.4. Aspirin Tedavisi ve Hepatotoksisite

Aspirin üretimine 1897'de başlanmış olup pediyatride analjezik, antienflamatuar ve antipiretik olarak kullanılır. Ayrıca antidiyareik ilaçlarda, topikal ajanlarda, keklik üzümü yağında ve bazı bitkisel ürünlerde de salisilik asit bulunmaktadır (99).

Aspirin; ARA'da atağın iki evresinde kullanılır. Bunlardan biri poliartrit ve hafif karditte kullanımı olup ikincisi ağır karditli vakalarda steroid kullanımı sonrası steroid kesilince veya azaltılınca aspirin başlanmasıdır. Ağır karditli hastalarda steroid kesilmesinin rebound reaktivasyon fenomeni oluşturmaması için kullanılır (12). Optimum kan seviyesi 20-25 mg/dl'dir. Artrit bulguları geriledikten sonra yeniden ortaya çıkmaz veya salisilat intoksikasyon bulguları gelişmezse salisilat düzeyi ölçümüne gerek yoktur. Aspirin tedavisi başlandıktan 12-24 saat sonra artrit bulgularında dramatik düzelme sağlanır (19, 90).

Aspirin metabolizması; hem kullanım dozuna, hem de idrar pH'sına bağlı olarak değişebilmektedir. Alkali idrarla aspirinin %30'undan fazlası serbest salisilik asit şeklinde ıtrah edilirken, asit idrarla %2'sinden azı bu şekilde atılmaktadır (30, 100). Asetilsalisilik asidin oral alımında yarı ömrü 15-20 dakika olup ilaç dozu ile artmaktadır. Üç grama kadar olan aspirin dozlarında yarı ömür iki-üç saat iken, üç gramdan yüksek dozların uygulamasını takiben, ilacın yarı ömürünün uzayıp 15 saatten fazla olduğu görülmektedir (101).

Aspirinin hepatotoksisite yan etkisi; diğer ilaçların aksine klinik kullanıma başlanmasından yıllar sonra 1971'de kabul edilmiştir (17, 24). Salisilatlara bağlı hepatotoksisite ilk kez 1945'te yayınlanmış; dört hastada gösterilen karaciğer hasarı, salisilat zehirlenmesinin sonucu olarak gösterilmiştir (25). Yapılan başka bir çalışmada aspirin başlanan ARA'lı hastaların %25'inde serum transaminaz yüksekliği olduğu gösterilmiştir (103). Akut romatizmal ateş tanılı 13 ve 23 yaş grubunda aspirin tedavisi başlanan çocukların %50'sinden fazlasında AST, ALT değerlerinde artış olduğu gösterilmiş ve bunun aspirinin indüklediği hepatik hasara bağlı olduğu düşünülmüştür (104).

''Acaba ARA'nın kendisi de karaciğer üzerinde toksik bir hastalık mı? '' sorusuna cevap olarak yapılan çalışmalarda, hepatotoksisitenin yalnızca ARA'lı hastalarda değil, aynı zamanda farklı hastalık nedeniyle yüksek dozda salisilat alan kişilerde de görülebileceği gösterilmiştir (105). Yüksek dozda aspirin başlanan JİA'lı hastalarda da transaminaz düzeylerinde artış gösterilmiş ve hepatik hasarın yüksek kan salisilat düzeyi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (106). Salisilat hepatotoksisitesinin en sık bulguları bulantı, kusma, karın ağrısı ve yükselmiş karaciğer transaminaz değerleridir (24, 27, 107). Hepatomegali, sarılık, ensefalopati veya koagulopati gibi ciddi hepatotoksisite bulguları nadir olup hastaların %3-4'ünde görülmektedir (17, 107).

Aspirin hepatotoksisitesi genellikle asemptomatik olup sadece izole transaminaz düzeylerinde hafif artış ile bulgu verir (17, 25). Transaminazlarda hafif yükselmeler olabileceği gibi 1000 U/L'ye kadar da yükselen değerler gösterilmiştir. Yükselen AST değerinin yaklaşık üçte biri 100 U/L'nin altında olup; %45'i 300-500 U/L arasında, %10'u ise 1000 U/L'den yüksek olarak bulunmuş, kan AST düzeyinin, ALT düzeyinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

Uzun süreli yüksek doz aspirin kullanan hastalarda kan ALT düzeylerinde artış gözlenmiş olup bunun ALP ve bilirubin düzeylerinde hafif artış ile birlikteliği gözlenmiştir (116). Hepatotoksisite gelişiminde aspirinin kan düzeyininde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (24, 97). Kan salisilat seviyesi ile hepatik hasar arasında ilişkiyi gösteren bir çalışmada, aspirin kullanan ve kan salisilat düzeyi 35 mg/dl'den yüksek hastalarda hepatotoksisitenin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (106). Bir çalışmada hepatotoksisite görülen olgularda çalışılan kan salisilat düzeyinin 25 mg/dl'den yüksek olduğu bildirilmiş

(28), farklı bir çalışmada ise hepatotoksisite saptanan hastalarda genel itibariyle serum salisilat düzeylerinin 10 mg/dL - 60 mg/dL arasında olduğu gösterilmiştir (26).

Hepatotoksisite gelişimiyle doz ve kan düzeyi kadar kullanım süresinin de ilişkisi bulunmaktadır. Tüm hepatotoksisite gelişen vakalar bir hafta ya da daha fazla süre aspirin kullanmış olup, hasarın her gün yüksek terapötik dozda aspirin kullanılması ile oluşan kümülatif bir hadise olduğu düşünülmektedir (17, 29). Sonuç olarak kümülatif bir süreç veya biriken metabolitlerin toksik etkisi ile hepatotoksisitenin ortaya çıktığı kabul görmüştür (26, 108). Yüksek doz aspirin kullanımına bağlı hepatotoksisite üzerine 300 hasta ile yapılan bir çalışmada vakaların yüzde 60'ının ARA ve JİA tanıları ile takip edilen aspirin başlanan hastalar olduğu gözlenmiştir (107). Aspirin hepatotoksisitesi ile ilgili çalışmalar genellikle ARA, JİA, RA, SLE tanılı hasta gruplarında çalışılmış, sağlıklı gönüllülerde uygulanan yüksek doz aspirinin, romatizmal hastalığı olmayan vakalarda da hepatik hasara yol açtığı gösterilmiş; fakat hasarın romatizmal hastalığı olanlarda daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (24, 48, 97). Buna neden olarak hipoalbuminemi gösterilmiş, sonuç olarak albümine bağlı olmayan (serbest) salisilat düzeyindeki artışın hepatik hasara katkıda bulunduğu düşünülmüş, hepatotoksisitenin kuvvetle muhtemel plazma proteinlerine bağlanmayan serbest aspirin konsantrasyonuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (17, 25). Deneysel olarak farelerde aspirin hepatotoksisitesi; indüklenerek romatizmal artrit oluşturulan deneklerde, artrit bulgusu olmayan deneklere göre daha sık görülmüştür (109). Farklı bir teoriye göre de hasarın romatizmal hastalıklarda kronik enflamasyon nedeniyle oluşan serbest oksijen radikallerinin toksik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (107).

Bazı çalışmalarda vaka yaşının da hepatik hasar üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür (24, 97). Yapılan çalışmalarda hepatotoksisitenin yaş grubu olarak 11 yaş altı hastalarda ve kız hastalarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (110-112). Salisilat hepatotoksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; hasarın mekanizmasının idiosenkraziden ziyade intrinsik toksisite olduğu düşünülmektedir (17, 24, 25, 113).

Transaminaz yükseklikleri hepatoselüler hasar ile ilişkilidir. İlaca bağlı karaciğer hasarı transaminaz seviyesinde iki kattan fazla artış olması ve ALP'nin referans aralıklarda olması ya da hafif artması hepatosit hasarı göstergesi olarak kabul edilir. Genellikle artış 7-14 gün arasında gözlenir. AST'deki artış ALT'den daha belirgin olmakla birlikte nadiren 10.000 U/L gibi değerlerle karşılaşılır (15). Komplike olmamış vakalarda karaciğer

transaminazlarının 1.000 U/L değerini geçtiği nadir görülür (107). Başka bir kaynakta ALT de iki kattan fazla artış ya da ALP/ALT oranının beşten fazla olması ilaca bağlı karaciğer hasarı, olarak tanımlanmıştır (39). Asemptomatik transaminaz yüksekliği olan hastalarda aspirin dozunun azaltılması, genellikle serum transaminaz düzeylerinin normal sınırlara gerilemesini sağlar. İlaca bağlı hepatotoksisitede asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden semptomatik karaciğer yetmezliği ve fulminan hepatite kadar geniş klinik varyasyonlar vardır (15). Bazı nadir vakalarda Reye sendromu görülmeden ensefalopati gözlendiği raporlanmıştır (107).

Bu bulgular ilacın kesilmesine hızla yanıt verir. Aspirin hepatotoksisitesi genellikle hafif ve asemptomatik görülür, nadiren bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı nadiren ensefalopati bulguları ve hepatik disfonksiyon bulguları (hiperamonyemi, koagülopati) görülür (116). Eğer hastada hepatotoksisite semptomları da mevcutsa salisilat tedavisinin kesilmesi önerilir (17). Klinik ve laboratuvar bulgularının aspirin kesilmesi ile gerilediği, tekrar başlanması durumunda yeniden ortaya çıktığı görülmüştür. Bu hastaların karaciğer hücrelerinde akut ve fokal karaciğer hücresel nekrozu olduğu gösterilmiştir (107).

JİA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada farklı türde bir aspirin hepatotoksisitesi tipi tanımlanmış bu hastalarda yüksek ateş, uyuşukluk, kusma, hepatosplenomegali, kanama, pıhtılaşma bozuklukları ve DİC gözlenmiş, bu hastaların karaciğer retiküloendotelyal hücrelerinde yağlanma olduğu gösterilmiş, iki hasta Reye sendromu, amonyak yüksekliği, serebral ödem bulguları olmadan kaybedilmiştir (107). Özellikle karaciğer transplantasyonlarından sonra aspirine bağlı hepatotoksisite sıklığında belirgin artış olduğu gösterilmiş olup unutulmamalıdır (107). Çok yüksek plazma salisilat düzeyi saptanan hastalara, salisilatın eliminasyonunu artırmak için hemodiyaliz kullanılabilir. Aspirin hepatotoksisite vakalarının çoğunun hasarsız iyileştiği gösterilmiş, fakat literatürde ölüm vakaları olduğu da belirtilmiştir (26, 114).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ocak 2008 – Ağustos 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde ARA tanısı konulan vakaların dosyaları gözden geçirildi.

Belirtilen tarihler arasında izlemine devam edilen fakat ilk başvuru tarihi 2008 yılından önce olan hastalar, tanısı kesin olmayan hastalar, bilinen sistemik bir hastalığı (romatizmal kalp hastalığı hariç) olan, başka bir nedenle karaciğer fonksiyon testlerini bozan ilaçları sürekli kullanan ve dosyasında eksik bilgi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya 258 hasta dâhil edildi. Birden fazla ARA atağı geçiren hastaların atak sırasında aspirin verilmekte olan her bir atağı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Böylece 258 hastadaki toplam 281 ARA atağı çalışmaya dâhil edilmiş oldu.

Akut romatizmal ateş tanısı, 1992 ve 2003 yıllarında AHA tarafından modifiye edilmiş Jones kriterlerine göre iki majör veya bir majör+iki minör kriter varlığı ve geçirilmiş A grubu B hemolitik streptokok enfeksiyonuna ait kanıt olması ile konuldu (Tablo 5). Aynı hastanın tekrarlayan ataklarında geçirilmiş ARA veya RKH öyküsü minör kriter olarak kabul edildi. İlaveten tekrarlayan ataklarda üç minör kriter bulunması ile de ARA tanısı konuldu. Minör kriterlerden artriti olmayan olgularda artralji minör kriter olarak kabul edildi. Ayrıca karditi olmayan hastalarda EKG'de PR uzaması minör kriter olarak kabul edildi. Sydenham koresi tanısı konulurken pediatrik nöroloji konsültasyonu istendi. Tanı pediyatrik nörolog tarafından diğer kore nedenleri ekarte edildikten sonra konuldu (Sydenham koresi ile tek majör bulgu olarak da tanı konuldu). Kliniğimizde ARA tanısı konulan hastaların klinik ve laboratuvar verileri Ek-1'de verilen forma kaydedilmektedir.

Tablo 5. Modifiye Jones Kriterleri (2)

Majör kriterler	**Minör kriterler**	**Geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtı**
Kardit	Artralji	Boğaz kültürü pozitifliği
Poliartrit	EKG'de PR aralığında uzama	Streptokok antikor testleri pozitifliği*
Eritema marginatum	Akut faz reaktan yüksekliği (ESH ya da CRP)	
Sydenham koresi	Ateş	
Cilt altı nodüller		
*Kliniğimizde bu amaçla yalnız antistreptolizin O (ASO) bakılmaktadır.		

Tanı alan hastalara 24 saat içinde GABHS enfeksiyonunun eradike edilmesine yönelik antibiyotik tedavisi başlandı (Tablo 6).

Sydenham koresi saptanan hastalara karbamazepin başlanıp klinik bulgularına göre altı ay tedaviye devam edildi. Kalp yetersizliğine ait klinik bulguları olan hastalarda antikonjestif tedavi (digoksin, diüretikler, ACE inhibitörleri) verildi.

Tablo 6. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Boğaz Enfeksiyonu Tedavisi (2)

Benzatin Penisilin	25 kg altında 600.000 Ü 25 kg üzerinde 1.200.000 Ü	İM	Tek doz
Penisilin V	Çocuk 250 mg 2-3 doz/gün Adölesan/Erişkin 250 mg dört doz/gün ya da 500 mg 2 doz/gün	Oral	10 gün
Amoksisilin	50 mg/kg/gün, max 1gr, tek doz ya da 25 mg/kg/doz, max 0.5 gr iki doz	Oral	10 gün

Kliniğimizde ARA tanısı konulan hastalar için antienflamatuar tedavi protokolümüz şu şekildedir: Hasta ilk hafta yatırılarak izlenir. Akut romatizmal ateş tanısı alan orta-ağır karditi veya önemli kapak tutulumu olan hastalara oral prednizolon 2 mg/kg/gün (max 60 mg/gün) iki hafta verilir. İkinci hafta sonunda oral prednizolon kademeli olarak azaltılarak kesilir. Steroid tedavisi azaltılmaya başlandığında hastaya asetilsalisilik asit (80-100 mg/kg/gün, maksimum 3.5 gr/gün) tedavisi başlanarak 6-8 hafta kadar devam edilir. İzole artriti olan ve/veya hafif karditi olan hastalara asetilsalisilik asit (80-100 mg/kg/gün, maksimum 3.5 gr/gün) başlanır, 4-6 hafta tedaviye devam edilir. Tedavi protokolümüze göre 0, 3, 7, 15 ve 30. günlerde karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, LDH, GGT, ALP) bakılır. Ayrıca tedavi başlamadan önce ve tedavi süresince aspirin hepatotoksisitesine ait klinik bulgular (bulantı, kusma, kulak çınlaması) her gün sorgulanır. İlk haftadan sonra taburcu edilerek ayaktan takip edilen hastalara hepatotoksisitenin klinik bulguları anlatılarak, bu bulgular ortaya çıkarsa ilacı hemen kesip kontrole gelmeleri tembihlenir. Bu günlerin dışında semptomları çıkan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri kontrolü yapılır. Bu bulgular kliniğimizde kullanılmakta olan takip formuna (Ek-2) işlenir.

İlk başvuru anında karaciğer enzimlerinde yükseklik olan veya aspirin başlanmasında farklı bir kontrendikasyon olan hastalara steroid, naproksen sodyum veya ibuprofen başlandı.

Aspirin alırken klinik semptomları (bulantı, kusma, kulak çınlaması) ortaya çıkan ve karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, LDH, GGT, ALP) referans değerlere göre en az iki kat artış gözlenen hastalar semptomatik hepatotoksisite olarak, karaciğer enzimlerinde iki kat artış olan fakat klinik semptom gözlenmeyen hastalar asemptomatik hepatotoksisite olarak değerlendirildi (Tablo 7). Asemptomatik hepatotoksisite gelişen hastalarda aspirin dozları azaltıldı (60-65 mg/kg/gün). Günlük olarak karaciğer enzimleri ve klinik bulgular izlendi. Karaciğer enzimlerinde düşüş gözlenen hastalarda antienflamatuar tedavi aspirin ile tamamlandı. Semptomatik hepatotoksisite gelişen hastalarda ve asemptomatik hepatotoksisite nedeniyle izlenirken karaciğer enzimleri belirgin şekilde yükselmeye devam eden ve/veya klinik bulguları ortaya çıkan hastalarda aspirin kesildi. Aspirin tedavisi tamamlanamadan kesilen hastalara klinik durumlarına göre diğer antienflamatuar tedaviler (naproksen sodyum veya ibuprofen) ya da steroid başlandı.

Karaciğer fonksiyon testleri yükselen ve bunun başka bir nedene bağlı olabileceği de düşünülen hastalarda viral hepatitler yönünden bazı viral markerler bakıldı (CMV, EBV, Parvovirus antikorları ve Hepatit markerları). Hastalar karaciğer hastalığı açısından incelenerek karaciğer fonksiyon testleri, PT, PTT, INR tetkikleri alındı.

Tablo 7. Kullandığımız Biyokimyasal ve Mikrobiyolojik Tetkiklerin Referans Değerleri (32)

Tetkik adı	Yaş aralığı	Minimum	Maximum
AST	3-9 y	15 U/L	50 U/L
	10-15 y	10 U/L	40 U/L
	16-19 y	15 U/L	45 U/L
ALT	1-19 y	5 U/L	45 U/L
LDH	1-9 y	150 U/L	500 U/L
	10-19 y	120 U/L	500 U/L
ALP	1-9 y	145 U/L	420 U/L
	12-13 y	105 (K) 200(E) U/L	420(K) 495(E) U/L
	14-15 y	70 (K) 130(E) U/L	230(K) 525(E) U/L
	16-19 y	50 (K) 65(E) U/L	130(K) 260(E) U/L

Tablo 7. (devam)

Tetkik adı	Yaş aralığı	Minimum	Maximum
GGT	4 ay-10 y	5 U/L	32 U/L
	10-15 y	5 U/L	24 U/L
CRP	4-10 y	0.6 mg/dl	7.9 mg/dl
	11-14 y	0.8 mg/dl	7.6 mg/dl
	15-18 y	0.4 mg/dl	7.9 mg/dl
ASO	2-5 y	120 todds/ünite	160 todds/ünite
	6-9 y	0	240 todds/ünite
	10-12 y	0	320 todds/ünite

Ek-1 formlarındaki veriler incelenerek akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların başvuru anındaki yaşı, cinsiyeti, kilosu, ilk atak ya da rekürren atak olduğu kaydedildi. Dosyalar incelenerek hangi antienflamatuar tedavilerin uygulandığı, hepatotoksisite gelişmesi durumunda tedavinin nasıl yönlendirildiği belirlendi.

Çalışmamızda ARA tanısı alan hastalar aspirin başlanan ve başlanmayan ataklar olacak şekilde iki ana gruba ayrıldı. Aspirin başlanan hastalar hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar şeklinde sınıflandırıldı. Bu hastalar da semptomların olup olmamasına göre yukarıda belirtildiği şekilde gruplandırıldı. Hepatotoksisite gelişen gruptaki hastalar yapılan tedavi değişikliğine göre; a) aspirin dozu azaltılıp tedavi aspirinle tamamlanan, b) aspirin kesilip tedavi naproksen sodyumla tamamlanan, c) aspirin kesilip tedavi ibuprofen ile tamamlanan, d) aspirin kesilip tedavi steroidle tamamlanan, e) steroid başlandıktan sonra kesilme sürecinde aspirin ilave edilip hepatotoksisite gelişen ve tedavi naproksen sodyumla tamamlanan, f) steroid başlandıktan sonra kesilme sürecinde aspirin ilave edilip hepatotoksisite gelişen, tedavi steroidle tamamlanan şeklinde gruplandırıldı.

Aspirin başlanan hastalarda total verilen aspirin dozu, kiloya göre aspirin dozu, kaç gün aspirin tedavisi verildiği tespit edildi. Hepatotoksisite gelişen hastalarda hangi dozda ve aspirin tedavisinin kaçıncı gününde hepatotoksisite geliştiği, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönüş süresi, hepatotoksisitenin semptomatik veya asemptomatik olduğu kaydedildi.

Ayrıca aspirin alırken hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında hepatotoksisite gelişimi üzerine etkisi olabilecek, demografik veriler (yaş, cinsiyet), taşıdıkları majör, minör klinik ve laboratuvar kriterler analiz edildi. Hepatotoksisite gelişen

hastaların ataklarda aspirin doz azaltımının veya aspirinin tamamen kesilmesi ile diğer NSAİ ilaçlara ya da steroide geçiş sonrası tedavi değişimine hastanın laboratuvar parametreleri ile yanıtları istatiksel olarak değerlendirildi.

Hastalar antienflamatuar aspirin dozuna ve hastanın kilosuna bağlı yan etkileri analiz etmek adına 25 kg altı-üstü, 35 kg altı-üstü, ve kilo başına aspirin alımına göre 65 /mg/kg/gün altı ve üstü dozda aspirin alanlar şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplarda hepatotoksisite sıklığı araştırıldı.

Çalışmamız için, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izinler alınmıştır. (Onam tarihi: 16/ 10/ 2015, toplantı sayısı:7, karar no:10, onam no: B. 30. 2. ATA.0.01.00/168).

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik parametrelerin verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek Yönlü (One way) Anova testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Temmuz 2008 - Ağustos 2015 tarihleri arasında ARA tanısı almış olan toplam 258 hasta çalışma kapsamına alındı. Bu hastaların aynı süre içinde toplam 281 ARA atağı nedeniyle değerlendirildiği belirlendi. Toplam 237 hasta tek atak (%84.3) sırasında, 21 hasta ise en az iki atak sırasında (toplam 44 atak) görülmüştü. Rekürren sıklığı %8.2 (23/281) olarak bulundu. Antienflamatuar tedavi amacıyla aspirin başlanmış olan toplam 195 atağa ait (174 hasta) veriler çalışmanın ana kapsamını oluşturdu.

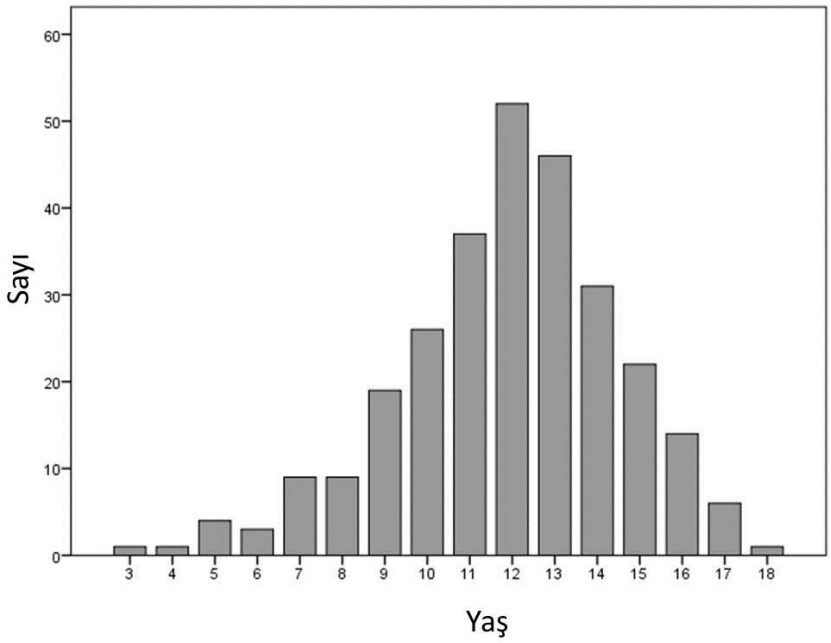
4.1. Tüm Hastaların Demografik Verileri

Hastaların her bir ARA atağı sırasındaki yaşları dikkate alındığında, tanı anındaki ortalama yaş 11.9±2.6 yaş (aralık 3-18 yaş) idi (Şekil 1). Çalışma kapsamına alınmış olan 258 hastanın 112'si erkek, 146'sı kız idi (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Romatizmal Ateşli Hastaların Cinsiyet Dağılımı

		n	**%**
Cinsiyet	Erkek	112	43.4
	Kız	146	56.6
	Toplam	258	100.0

Hastaların ARA tanı anındaki yaş grupları değerlendirildiğinde hastalığın büyük çoğunluğu 9-15 yaş arasında idi (Şekil 1).



Şekil 1. Akut Romatizmal Ateşli Hastaların Atak Anındaki Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

4.2. Tüm Hastaların Atak Sırasında Sahip Olduğu Majör Kriterler

Olgularda en sık görülen majör bulgu %73 ile kardit idi. Bunu sırasıyla, %66.9 ile poliartrit, %30.6 ile Sydenham koresi takip ediyordu. En az görülen majör bulgu %0.4 oranı ile cilt altı nodüller olup, hiç bir hastamızda eritema marginatum görülmemişti (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya Alınan Ataklarda Majör Bulguların Dağılımı

Majör bulgu	n	%
Kardit	205	73.0
Poliartrit	188	66.9
Sydenham koresi	86	30.6
Cilt altı nodül	1	0.4
Eritema marginatum	0	0

Atakların 193'üne (%68.7) iki majör kriterle, 85'ine (%30.2) bir majör+iki minör kriterle, üç (%1.1) hastaya üç majör kriterle tanı konmuştur. Tekli, ikili ve üçlü gruplar hâlinde değerlendirildiğinde hastalarda izole kardit olan dokuz hasta (%3.2), izole artrit olan

iki hasta (%1), izole kore olan 73 hasta (%25.9), kardit + kore olan 10 hasta (%3.5), kore+ kardit + artrit olan üç hasta (%1) olduğu ve en sık majör kriter kombinasyonunun 183 hasta (%65.1) ile kardit+artrit birlikteliği olduğu görüldü.

4.3. Tüm Hastaların Atak Sırasında Sahip Olduğu Minör Kriterlere Göre Bulgular

Olgularımızda minör kriter olarak akut faz reaktan yüksekliği 233 (%82.9) atakta (yüksek ESH (n=222, %79) ve/veya yüksek CRP (n= 196, %70) düzeyi), ateş yüksekliği 58 atakta (%20.6), artralji 49 atakta (%17.4) ve EKG'de yaş ve kalp hızına göre uzun PR aralığı 17 atakta (%6) saptandı.

4.4. Tüm Hastaların GABHS Enfeksiyonu Geçirdiğini Gösteren Kanıt Kriterleri

Atakların 53 (%18.9)'ünde boğaz kültüründe GABHS üremesi saptanırken, ASO yüksekliği 270 (%96.1) atakta tespit edildi. Atakların 11'inde (%3.9) ASO normal olarak saptandı. Ataklarda ortalama ASO değeri 917.8±498.4 U/L idi. Çalışmaya alınan sekiz atakta (%2.8) destekleyici bulgulardan ASO ve boğaz kültürünün her ikisinin de negatif olduğu görüldü.

4.5. Antienflamatuar Tedavi Başlanan Hastaların Bulguları ve Hepatotoksisite Gelişimi Üzerine Etkili Parametrelerin Analizi

Tanı alan hastaların bir kısmına (n=78) sahip oldukları klinik ve laboratuvar bulgularına göre antienflamatuar tedaviler başlanmamıştır. İki yüz elli sekiz hastada saptanan toplam 281 atağın 203'ünde hastalara antienflamatuar tedavi verilmişti. Bu hastalardan sekizine (8 atak) aspirin başlanmasının sakıncalı olabileceği durumlar [yeni gelişen suçiçeği (n=1), yeni gelişen zona zoster (n=1), tanı anında yüksek transaminaz düzeyi (n=2), düzensiz steroid kullanımı (n=1), belirlenemeyen nedenler (n=3)] saptandığından dolayı naproksen sodyum başlanmıştı. Geriye kalan ve tedavi sürecinde aspirin başlanmış olan toplam 195 atağa ait veriler değerlendirildi. Atakların 166'sında hafif kardit ve/veya artrit bulguları olduğundan dolayı ilk tedavi olarak aspirin verilmiş buna karşın yirmi dokuz

hastaya orta-ağır kardit saptandığından veya önemli kapak tutulumu olduğundan dolayı steroid başlanıp, steroid azaltılma sürecinde tedaviye aspirin eklenmişti.

Toplam 195 atağın 83'ünde (%42.6) hastalar aspirin alırken hepatotoksisite gelişti. Hepatotoksisite gelişimi üzerine etkili olup olmadığı incelenen klinik parametreler ve istatistiki karşılaştırma sonuçları Tablo 10'da verildi. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı, boğaz kültür pozitifliği ve artralji, kardit ve Sydenham koresi sıklığı açısından anlamlı fark bulunmazken, hepatotoksisite gelişenler arasında artrit sıklığı anlamlı derecede daha yüksek (p=0.037) bulundu.

Tablo 10. Hepatotoksisite Gelişimi Üzerine Etkili Olması Muhtemel Klinik Parametrelerin Analizi

		HT(-) (n=112)		**HT(+) (n=83)**		**χ^2**	**p**
		N	**%**	**N**	**%**		
Cinsiyet	Erkek	57	%50.9	35	%42.2	χ^2=1.456	p=0.144
	Kız	55	%49.1	48	%57.8		
Pozitif boğaz kültürü	Var	24	%21.4	26	%31.3	χ^2=2.449	p=0.081
Artralji	Var	24	%21.4	23	%27.7	χ^2=1.029	p=0.199
Artrit	Var	99	%88.4	80	%96.4	χ^2=4.043	p=0.037
Kardit	Var	108	%96.4	81	%97.6	χ^2=0.216	p=0.491
Sydenham koresi	Var	6	%5.4	3	%3.6	χ^2=0.329	p=0.417

HT: Hepatotoksisite

Hepatotoksisite gelişimi üzerine etkili olup olmadığı incelenen demografik veriler, laboratuvar parametreler ve istatistiki karşılaştırma sonuçları Tablo 11'de verildi. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında ortalama yaş, vücut ağırlığı, vücut ağırlığına göre aspirin dozu, total aspirin miktarı, ASO, CRP ve ESH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Aspirin Başlanan Ataklarda Ortalamalar

	HT(-) (n=112)	HT(+) (n=83)	t	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Yaş	12.1±2.8	11.4±2.2	1.673	0.096
Vücut Ağırlığı (kg)	39.2±13.6	38.6±11.8	0.295	0.768
Aspirin dozu (mg/kg)	85.4±16.1	86.2±15	0.365	0.716
Verilen aspirin (gram)	3.1±0.5	3.17±0.5	0.292	0.771
ASO (IU/L)	986.4±456.3	1076.6±534.2	1.268	0.206
ESH (mm/saat)	62.3±30.8	70.2±28.4	1.814	0.071
CRP (mg/dl)	41±47.6	38.7±39.3	0.354	0.724

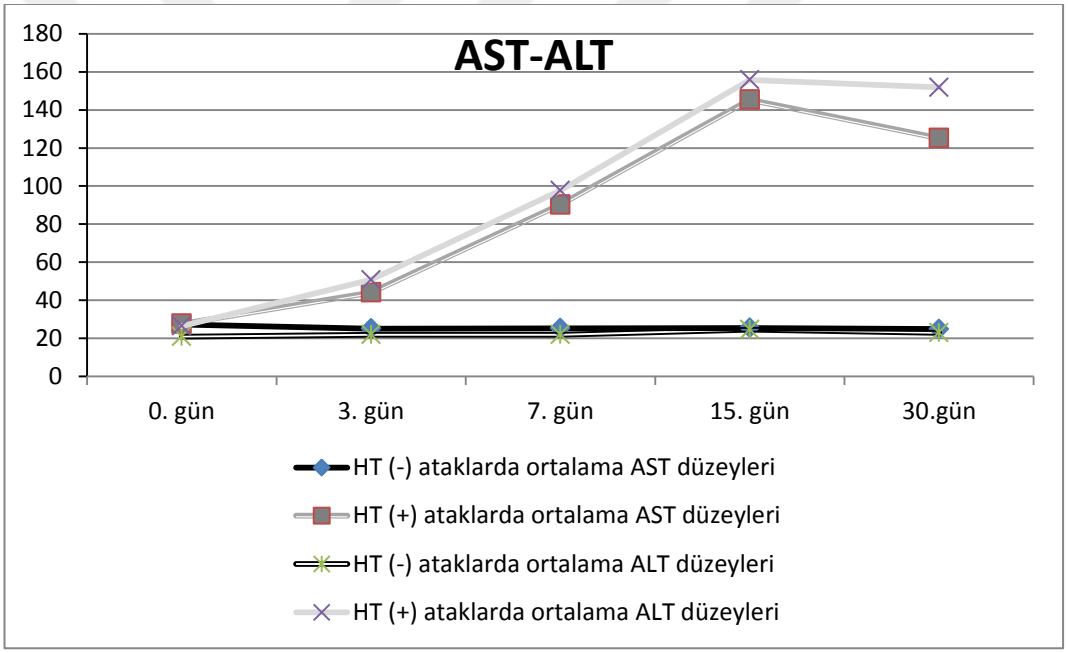
HT: Hepatotoksisite

Aspirinin miligram/kilogram cinsinden dozunun hepatotoksisite sıklığı üzerine etkisini araştırmak üzere hastalar vücut ağırlığı 25 kg'ın altında ve üzerinde olanlar şeklinde gruplandığında, vücut ağırlığı 25 kg'ın altında olan hastalarda ortalama aspirin dozu 99.7±2.9 mg/kg, 25 kg'ın üstünde olan hastalarda ise 82.3±18.1 mg/kg olduğu saptandı. Vücut ağırlığı 25 kg'ın altında olan hastalarda ortalama aspirin dozu anlamlı derecede daha yüksekti (P=0,000). Bununla birlikte vücut ağırlığı 25 kg'ın üstünde ve altında olan hasta grupları arasında hepatotoksisite gelişme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırası ile %31.8 ve %29.1, p=0.840). Aynı şekilde hastalar vücut ağırlığı 35 kg'ın altında ve üstünde gruplandırıldığında, gruplar arasında ortalama aspirin dozları arasında fark olmadığı gibi, hepatotoksisite sıklığında da fark yoktu (t=0.295; p=0.768>0.05).

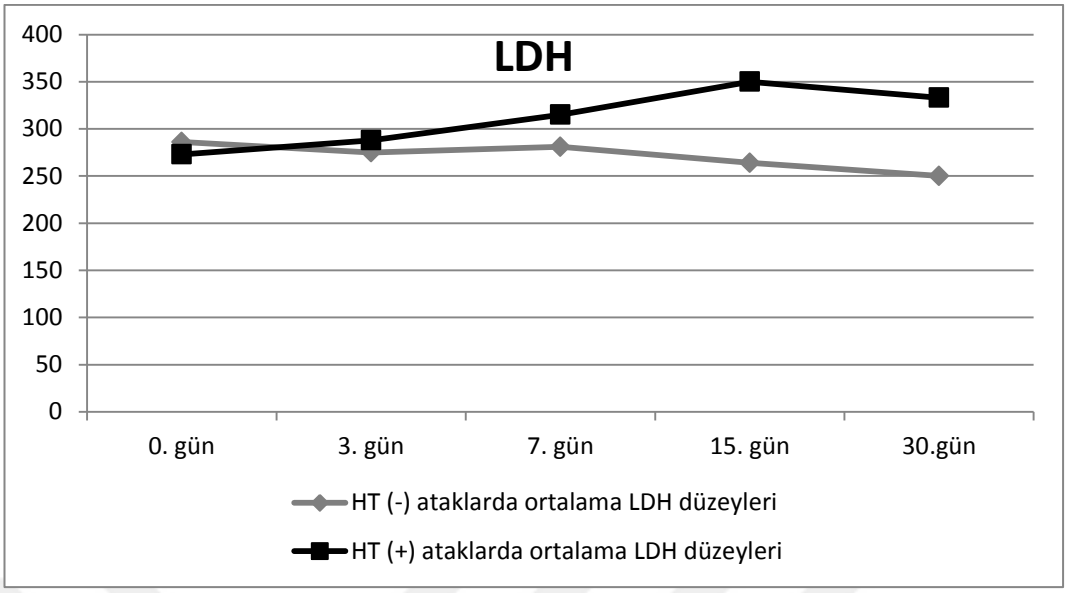
Ayrıca aspirin için minimum antienflamatuar doz olarak belirtilen 60-70 mg/kg değerinin hepatotoksisite gelişmesi üzerine etkisini araştırmak üzere hastalar aldıkları aspirin dozuna göre 65 mg/kg/gün altında ve üstünde aspirin alanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Ataklardan 65 mg/kg/günün altında aspirin alanlarda ortalama aspirin dozu 56.1±7.5 mg/kg ve üstünde alanlarda 89.7±11.6 mg/kg olup aradaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.005). Buna karşın iki grup arasında hepatotoksisite gelişim sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırası ile %9.1, %20.7, p=0.156).

4.6. Hepatotoksisite Saptandığında Transaminazlar ve Enzimlerin Ortalama Değerleri

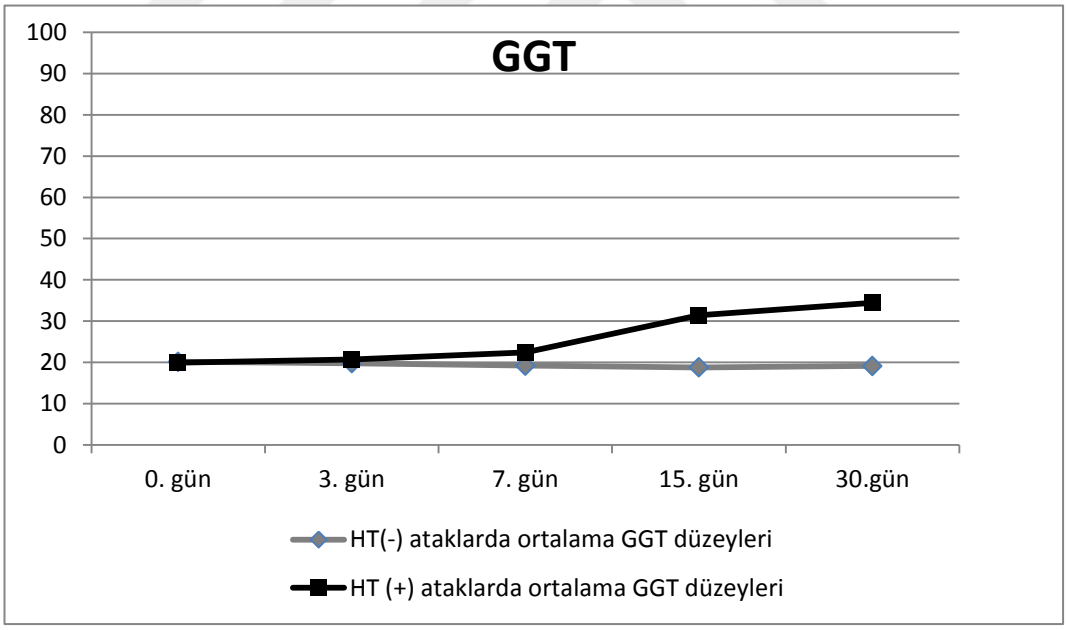
Toksisite gelişen hastaların ilk hepatotoksisite gününde ortalama AST düzeyi 263.6±500.2 U/L, ortalama ALT düzeyi 273.7±452.2 U/L, ortalama laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi 446.1±287.4 U/L, ortalama gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi 29.6±28 U/L, ortalama alkalen fosfataz (ALP) düzeyi 201.8±94.7 U/L olduğu tespit edilmiştir. Bu ortalama değerler göz önüne alındığında AST ve ALT'de referans değerlere göre ortalama beş kata yakın ciddi artış olduğu, LDH, ALP ve GGT ortalama düzeylerinin referans değerler içinde olduğu görülmekteydi. Karaciğer fonksiyon testlerinin hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında kontrol günlerindeki ortalama değerleri Şekil 2, 3, 4 ve 5'de verilmiştir.



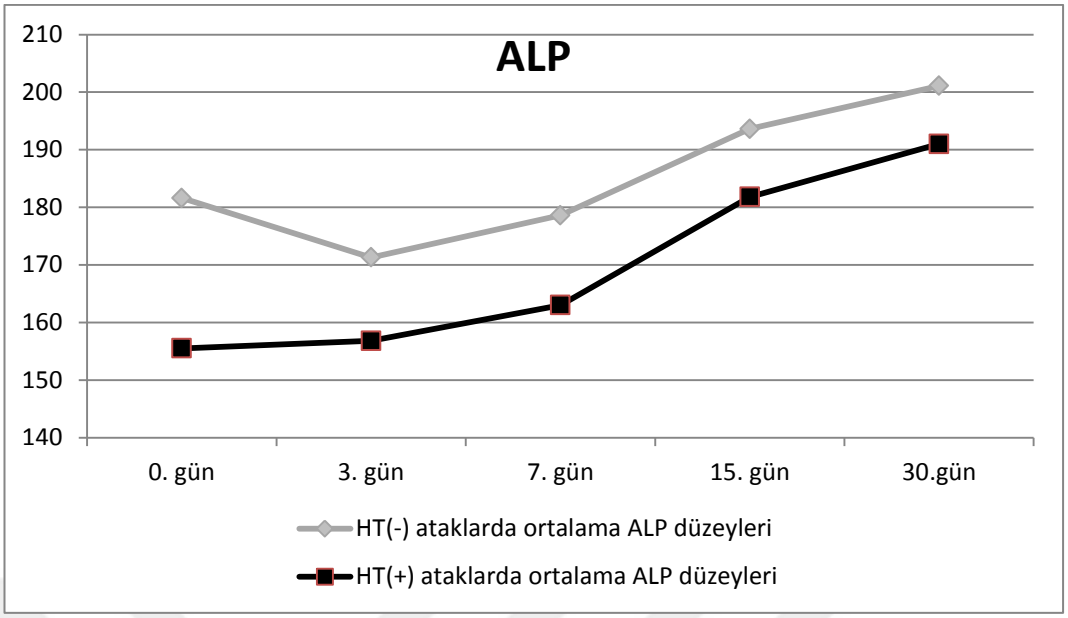
Şekil 2. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama AST ve ALT Düzeyleri
HT: Hepatotoksisite



Şekil 3. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama LDH Düzeyleri
HT: Hepatotoksisite



Şekil 4. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama GGT Düzeyleri
HT: Hepatotoksisite



Şekil 5. Aspirin Başlanan Atakların Günlere Göre Ortalama ALP Düzeyleri
HT: Hepatotoksisite

4.7. Hepatotoksisite Gelişen Hastaların Analizi

Toplam 195 atağın 83'ünde (%42.6) hastalar aspirin alırken hepatotoksisite gelişti. Hepatotoksisite gelişen atakların 36'sında (%43.4) hastalar semptomatik (bulantı, kusma, kulak çınlaması) idiler. Buna karşın geriye kalan 47 atakta (%56.6) ise hastalar asemptomatik (izole karaciğer enzim yüksekliği) idiler. Aspirin başlanmış olan tüm ataklar dikkate alındığında ise semptomatik hepatotoksisite sıklığı %18.5, asemptomatik hepatotoksisite sıklığı ise %24.1 olarak belirlendi.

Semptomatik hepatotoksisite gelişen atakların (n=36) hepsinde gastrointestinal bulgular (bulantı, kusma) varken, beşinde (%12.2) gastrointestinal bulgulara ilaveten kulak çınlaması da gözlenmişti. Tüm hastalar tedavi değişimlerine yanıt verdi ve hepatotoksisite bulguları kayboldu. Kalıcı organ hasarı gözlenmezken hepatotoksisite nedeniyle kaybedilen hasta olmadı.

Hepatotoksisiteye ait klinik ve laboratuvar bulguları olan bazı hastalardan diğer karaciğer hastalıklarını ekarte etmek için tetkikler yapıldı (viral seroloji, koagülasyon faktörleri). Bu bağlamda bir hastada EBV viral kapsid antijeni Ig M pozitif olarak sonuçlandı; hasta EBV hepatiti olarak değerlendirildi. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan beş

hastanın INR değerinde yükseklik saptandı. Bunlardan iki hasta kapak replasmanı sonrası antikoagülan tedavi sürecinde ARA relapsı geçiren hastalardı. Bir hasta ise izlemde Faktör 7 eksikliği tanısı aldı.

Hastalarda hepatotoksisitenin ilk saptandığı günlerin dağılımı Tablo 12'de verilmiştir. Hepatotoksisite bulgularının tedavi başlandıktan sonra ortalama 14.7±10.6 günde (aralık 3-51 gün) saptandığı belirlendi. Hepatotoksisitenin semptomatik ataklarda 15.1±12.2 günde, asemptomatik olanlarda ise ortalama 14.4±9.3 günde saptandığı belirlendi. Semptomatik ve asemptomatik hepatotoksisitelerin ilk saptanma günlerinin ortalamaları benzer idi (p=0.751).

Tablo 12. Hepatotoksisitenin Ortaya Çıkış Günlerinin Dağılımı

	Semptomatik hastalar		**Asemptomatik hastalar**	
	N	**%**	**n**	**%**
1-3. gün	3	3.6	3	3.6
4-7. gün	14	16.9	14	16.9
8-15. gün	9	10.9	17	20.5
16-30. gün	7	8.4	11	13.2
31. gün ve üzeri	3	3.6	2	2.4

Hepatotoksisite gelişen hastalarda yükselen karaciğer enzimlerinin normale geliş sürelerinin dağılımı Tablo 13'te verildi. Hepatotoksisite gelişen hastalarda yükselen karaciğer enzimleri ortalama 16.1±11.2 günde (aralık 2-68 gün) normal referans değerlere geri döndü. Bu süre semptomatik hastalarda ortalama 16±13.3 gün, asemptomatik hastalarda ise ortalama 16.1±9.3 gün idi. Aradaki fark anlamlı değildi (p=0.970).

Tablo 13. Karaciğer Enzimlerinin Normale Geliş Sürelerinin Dağılımı

	Semptomatik hastalar		**Asemptomatik hastalar**	
	n	**%**	**n**	**%**
1-3. gün	2	3.4	1	1.2
4-7. gün	6	7.2	7	8.4
8-15. gün	15	18	21	25.3
16-30. gün	8	9.6	15	18
31. gün ve üzeri	5	6	3	3.6

4.8. Farklı Antienflamatuar Tedavi Protokollerinde Hepatotoksisite

Aspirin başlanan 195 atağın 96'sında hepatotoksisite bulgusu saptanmayıp tedaviye devam edilmiş, 24 atakta (Tablo 14) hepatotoksisite saptanmış aspirin dozu azaltılmış ve hepatotoksisite bulgularının ortalama 16.4 günde ortadan kalktığı görülmüş, 24 atakta hepatotoksisite saptandığında aspirin tedavisi kesilip, naproksen sodyuma geçilmiş, ortalama 12.8 günde hepatotoksisite bulgularının ortadan kalktığı görülmüş, 21 atakta hepatotoksisite ortaya çıkınca aspirin tedavisi kesilmiş, steroid başlanmış, ortalama 16.6 günde hepatotoksisite bulgularının kaybolduğu gözlenmiş, bir hastaya aspirin başlanmış hepatotoksisite gelişince ibuprofene geçilmiştir. 29 atakta ise ilk olarak steroid başlanmış, steroid azaltılma sürecinde aspirine geçilmiş, bu ataklardan 13'ünde (%44.8) hepatotoksisite bulguları ortaya çıkmış, ortalama 11.9 günde hepatotoksisite bulguları ortadan kalkmıştır.

Tablo 14. Aspirin Hepatotoksisitesi Gelişen Hastalarda Yapılan Tedavi Değişiklikleri

Tedavi Değişikliği	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Aspirin dozu azaltılıp tedavi aspirinle tamamlanan	24	28.9
Aspirin kesilip tedavi naproksen sodyumla tamamlanan	24	28.9
Aspirin kesilip tedavi ibuprofen ile tamamlanan*	1	1.2
Steroid başlandıktan sonra kesilme sürecinde aspirin ilave edilip hepatotoksisite gelişen, tedavi naproksen sodyumla tamamlanan	12	14.4
*Steroid başlandıktan sonra kesilme sürecinde aspirin ilave edilip hepatotoksisite gelişen, tedavi steroidle tamamlanan	1	1.2
Aspirin kesilip tedavi steroidle tamamlanan	21	25.3
Toplam	83	100
*Bu hastalar karaciğer enzimlerinin normale dönüş sürelerinin karşılaştırıldığı analizde değerlendirmeye alınmamıştır.		

Hepatotoksisite gelişen ataklarda antienflamatuar tedavinin devamı için uygulanan farklı protokollerde (Tablo 15) karaciğer enzimlerinin normale dönüş süreleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($f=1.173$; $p=0.325>0.05$).

Tablo 15. Hepatotoksisite Görülen ve Tedavi Değişikliği Yapılan Hastalarda Karaciğer Enzimlerinin Ortalama Normale Dönüş Süreleri

	Aspirin dozu azaltılıp tedavi aspirinle tamamlanan		Aspirin kesilip tedaviye naproksen sodyumla devam edilen		Steroid sonrası aspirin ilave edilip hepatotoksisite gelişen, naproksen sodyumla tedavi edilen		Aspirin kesilip tedaviye steroid ile devam edilen		**f**	**p**
	Ort.	**Ss.**	**Ort.**	**Ss.**	**Ort.**	**Ss.**	**Ort.**	**Ss.**		
Karaciğer enzimlerinin ortalama normale dönüş süreleri	16.4	10.3	12.8	10.5	11.9	6	16.6	13.3	1.173	0.325

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş geçmişte olduğu gibi günümüzde de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (19). Akut romatizmal ateş uzun tedavi sürecinde, tedaviye uyum ve yan etkiler açısından dikkatle takip edilmelidir. Farklı antienflamatuar ilaçlara ait literatürde çalışmalar bulunsa da, aspirin hastalığın akut döneminde ilk önerilen ve tercih edilen antienflamatuar ilaçtır (9). Salisilatların yan etkileri ilacın kullanımını sınırlayabilen önemli bir faktördür (107). Tedavi sürecinde aspirine bağlı hepatotoksisite; hastalık komplikasyonlarına ek olarak, ciddi mortalite ve morbiditiye sebep olabilir (26, 123). Aspirine bağlı yan etkiler genellikle klinik bulguların izlemi ile tanınmaktadır. Aspirin tedavisi alan hastalarda yan etki gelişeceği hususunda ipucu verebilecek laboratuvar tahlillerinin belirli günlerde kontrol edilmesi, oluşabilecek yan etkiler konusunda bizi önceden ikaz edebilir. Yan etki gelişiminin aspirin doz azaltılması ya da kesilmesine net olarak yanıt verdiğinin gösterilmiş olması da, sonucu önlenebilir olması açısından ilaca bağlı yan etkilerin erken tespit edilmesinin değerini ortaya koymaktadır (17, 123). Literatürde aspirin kesildikten sonra hastalığın enflamatuar bulguları ile mücadele için hangi tedaviye geçilmesi gerektiği konusunda net bir görüş olmadığından klinisyenlerde hepatotoksisite gelişen hastalarda hangi ilaç ile enflamatuar tedaviye devam edilmesi, verilecek tedavinin hastalığın semptomlarına, hepatotoksisite bulgularına ve karaciğer enzimlerinin normale dönme süresine ne derecede etkiler yapacağı hep bir tereddüt oluşturmaktadır. Antienflamatuar tedavi olarak aspirin başlanmış olan ARA tanılı çocuklarda aspirine bağlı hepatotoksisite gelişimini sistematik olarak araştıran bir çalışmaya biz rastlamadık.

Çalışmamızda temel amaç, aspirin başlanan hastalarda ne sıklıkta hepatotoksisite geliştiğini, hepatotoksisitenin hangi günlerde hangi bulgularla ortaya çıktığını ve hepatotoksisitenin ilaç değişimlerine yanıtlarını göstermek, böylece çalışmamızı inceleyen, konuyla ilgilenen klinisyenlere ışık tutmak ve hepatotoksisite açısından farkındalığı arttırmaktır. Bu nedenle çalışmamız konuya açıklık kazandırabilecek önemli bir açığı kapatmaktadır.

Literatürde ARA'nın, GABHS tonsillofarenjiti enfeksiyonunun en sık karşımıza çıktığı yaş grubu olan 5-15 yaşları arasında pik yaptığı görülmekte, iki ile 62 yaş arasında yeni

tanılarla karşılaşıldığı belirtilmektedir (11, 17). Çalışmamızda ARA tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşları 11.9 ±2.6 (aralık 3-18) olup literatürle uyumlu idi.

Literatürde ARA'nın erkek ve kız hastalar arasında görülme sıklığı açısından net bir farklılığın bulunmadığını bildiren çalışmalar vardır (51). Çalışmamızda ARA tanısı alan hastalarda kız erkek oranı 1.30 idi (Tablo 8).

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda rekürren ARA sıklığı %8.2 idi. Ülkemizde yapılan çalışmada Olguntürk ve arkadaşları (37) rekürren sıklığını %7.3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda rekürren oranındaki yükseklik bölgemizin eğitim seviyesinin düşüklüğü ve proflaksiye tam olarak uyulmamasına bağlı olabileceği gibi, bölgemizde kış mevsiminin daha uzun sürmesi ile de ilişkilendirebilir.

Bostan ve arkadaşlarının (87) 207 olgudan oluşan çalışmasında, %22 izole poliartrit, %27 izole kardit, %37 poliartrit ve kardit birlikteliği bildirilmiştir. Harlan ve arkadaşları (57); kardit, poliartrit ve Sydenham koresi prevalansını sırasıyla %64.4, %59.5 ve %15.3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ARA ataklarının %73'ünde kardit, %66.9'unda poliartrit, %30.6'sında Sydenham koresi görülmüştür. Çalışmamızda Sydenham koresi görülme sıklığının literatüre göre yaklaşık iki kat yüksek olduğu saptandı. Artrit ve kardit oranlarının da diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Cilt altı nodüller literatürde %1 civarında tespit edilmiştir (69). Çalışmamızda atakların %0.4'ünde cilt altı nodül görülmüştür. Literatürde eritema marginatum sıklığı hastaların %3'ten azında bildirilmiş, çalışmamızda majör bulgulardan eritema marginatum saptanmamıştır (2, 69). Literatürde de en sık birlikteliği olan majör kriterler poliartrit ve kardittir (17, 36). Çalışmamızda atakların %65.1'inde kardit+poliartrit birlikteliği görülmekte olup çalışmamızda ayrıca kardit+Sydenham koresi birlikteliği olan 10 hasta (%3.5), kore, kardit, poliartrit birlikteliği olan üç hasta saptanmıştır. Bu bağlamda yeterli tanı kriterleri bulunması hâlinde bile, diğer majör bulguların varlığı daima irdelenmeli, özellikle Sydenham koreli hastalarda kardit bulgularının da var olabileceği unutulmamalıdır. Karditin varlığı proflaksi süresinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda hastalarımızın çoğunun kız olması, Sydenham koresi tanılı hastaların literatüre göre belirgin derecede yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Sydenham koresinin çalışmamızda literatüre göre yüksek oranda görülmesinin nedeni, Erzurum'un bölgenin

merkezi şehri olması, bölgedeki tek pediyatrik nöroloji polikliniğinin merkezimizde olması, diğer merkezlerde artrit ve hafif kardit vakaları takip ve tedavi edilirken, Sydenham koresi vakalarının takip edilmeden sevk edilmesine bağlı olduğu düşünüldü. Majör bulgulardan Sydenham koresinin literatürde kızlarda iki kat daha yüksek sıklıkta bildirilmesi, yukarıda bahsedilen nedenlerle Sydenham koresi bulgusu olan hasta sayımızın belirgin derecede yüksek olması, ARA tanısı alan hastalarımızın çoğunun kızlardan oluşmasını açıklayabilir (19, 76).

Literatürde sessiz kardit sıklığı çalışmalarda %12 ile %21 oranında bildirilmiştir (59, 115). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise %20.8 oranında sessiz kardit saptanmıştır (115). Kardit vakalarının literatüre göre %73 ile fazla oranda olması, ünitemizin bölgenin çocuk kardiyoloji merkezi olması ve kliniğimizde sessiz karditin majör bulgu olarak kabul edilmesine bağlanabilir.

Vinker ve arkadaşları (40) artralji sıklığını % 54.5 bildirmiş, Olguntürk ve arkadaşları (37) hastaların % 80'inde artralji öyküsü tespit etmiştir. Çalışmamızda artralji atakların %17.4'ünde tespit edilmiş, artralji sıklığının literatüre göre daha az oranda tespit edilmesine sebep olarak, üçüncü basamak merkezimize hastaların sevkle ulaşım süresi gösterilebilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda artralji öyküsünün sorgulanması fakat kliniğimizde, artraljinin artrit olmayan hastalarda başvuru anında mevcut olması hâlinde minör kriter olarak kabul edilmesi gösterilebilir.

Literatürde ateş yüksekliği görülme oranı %47-%61 arasında, ülkemizdeki bir çalışmada ise %40-%66 arasında bulunmuştur (10). Çalışmamızda minör kriterlerden ateş yüksekliğinin ataklarda %20.6 oranında müspet olduğu ve literatürden daha az oranda görüldüğü saptanmıştır. Buna neden olarak hastalarımız arasındaki Sydenham koresi ile tanı alan hastaların oranının yüksekliği ve üçüncü basamak olan kurumumuza sevk süresi gösterilebilir.

Literatürde hastaların %50-%90 aralığında akut faz reaktan yüksekliği saptandığı görülmüştür (17). Çalışmamızda ise vakaların %82.9'unda akut faz reaktan yüksekliği saptanmış olup sonuç, literatür verileriyle uyumludur.

Karademir ve arkadaşlarının (15) tolmetin ile aspirinin karşılaştırıldığı çalışmasında, aspirin başlanan 52 hastalık grupta hepatotoksisite sıklığı %34.6 olarak bildirilmiş, asemptomatik hepatotoksisite %30.8, semptomatik hepatotoksisite %7.7 olarak rapor edilmiştir. Hamdan ve arkadaşları (117) ARA'lı hastalarda %17 hepatotoksisite sıklığı tespit etmiş, bir başka çalışmada da hepatotoksisite sıklığı %24 olarak bildirilmiştir (118). Çalışmamızda aspirin başlanan hastalarda hepatotoksisite sıklığı %42.6 olup hastaların %24.1'inde asemptomatik hepatotoksisite, %18.5'inde ise semptomatik hepatotoksisite saptandı.

Literatürde aspirin tedavisi alan ARA'lı hastalarda en sık görülen yan etkinin gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma) olduğu (%50), kulak çınlamasının da zaman zaman karşılaşılan önemli yan etkilerden biri olduğu bilinmektedir. Reye sendromu, hipersensitivite, salisilizm, renal ve hematolojik bozukluklar ise nadir bildirilen yan etkilerdendir (94, 95) ve bizim olgularımızda bu yan etkiler ile karşılaşılmadı. Aspirin hepatotoksisitesi olan hastaların %43.4'ü semptomatik idi. Aspirin başlanmış olan tüm ataklar dikkate alındığında ise semptomatik hepatotoksisite sıklığı %18.5 idi. Semptomatik hasta oranımızın düşük olması ve daha ciddi nadir görülen yan etkiler ile karşılaşılmamasının nedeni; ataklar sırasında hastalar hastanede yatırılarak yakın takip edilmesi ile ilişkilendirilebilir. Yan etkiler açısından kliniğimizde standart bir takip algoritması oluşturulması, her aspirin başlanan hasta için bu algoritmaya uyulması ve semptomlar ortaya çıkmadan laboratuvar hepatotoksisite aşamasında olayın fark edilmesi, zamanında tedavi değişimine gidilmesi semptomların ortaya çıkışını önlemiş olabilir.

Nydick (103) ve arkadaşları aspirin başlanan ARA'lı hastaların %25'inde serum transaminaz yüksekliği olduğunu yayınlamıştır. Manso ve arkadaşları (104); 13 ve 23 yaş grubunda aspirin tedavisi başlanan hastaların %50'sinden fazlasında AST, ALT değerlerinde artış olduğunu ve bunun aspirinin indüklediği hepatik hasara bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Singh ve arkadaşları (118) ARA tanısı almış 50 hastaya antienflamatuar dozda aspirin başlamış, aspirin öncesi ve sonrası ALT, ALP, bilirubin, serum protein ve amonyak seviyelerini incelemiş, ALP seviyelerinin değişmediği, ALT'nin hastaların %44'ünde yükseldiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise aspirin başlanan hastaların %56.6'sında aminotransferaz yüksekliği olduğu, ALP değerlerinde ise yükseklik olmadığı saptandı. Gitlin ve arkadaşları da (119) yaptıkları çalışmada ARA tanısı alan 11 hastanın 9'una aspirin

başlamış, hastalardan dördünde serum transaminaz seviyeleri artmış, fakat hastaların asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni vaka sayılarının çalışmamıza göre az olması olabilir.

Weissman ve arkadaşları (110, 111); 11 yaşından küçük çocuklarda hepatotoksisitenin daha sık görüldüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen hastaların yaş grup ortalaması 11.49 (±2.23 SD) olup, hepatotoksisite olan ve olmayan gruplarda ortalama yaşlar arasında istatiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi (t=1.673; p=0.096>0.05).

Athreya ve arkadaşları (112) cinsiyete göre hepatotoksisiteyi incelemiş; kızlarda aspirin hepatotoksisitesinin erkeklere göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen hasta grubunda kız erkek oranı 1.37 olup hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında cinsiyet dağılımı benzerdi (χ^2 =4.043; p=0,144).

Aspirin hepatotoksisitesinin yüksek terapötik dozlarda aspirin kullanılması ile oluşan doz bağımlı ve kümülatif bir hadise olduğu düşünülmektedir (17, 29). ‘’Acaba aspirin dozunu yeniden gözden geçirmeli miyiz’’ sorusuna cevap aramak adına, tedavi protokolümüzde hastalara 100 mg/kg dozunda aspirin başlanıp, vücut ağırlığı 35 kg ve üzeri hastalara maksimum aspirin dozu olarak 3.5 gram olarak aspirin verildiğini düşünürsek, aspirin başlanan 35 kg üzerindeki hastaların sonuç olarak aspirini 100 mg/kg’dan daha düşük dozlarda aldığı görülmektedir. Bu hasta grubunda hepatotoksisite gelişme oranının 35 kg altındaki hastalara göre düşük olması beklense de, çalışmamızda 35 kg üstü ve 35 kg altı hastalarda hepatotoksisite sıklığı açısından anlamlı istatiksel farklılık tespit edilmedi (t=0.295; p=0.768>0.05).

Ayrıca hastalarımızı ağırlığı 25 kg altında ve üstünde şeklinde gruplandırdığımızda da vücut ağırlığı 25 kg’ın altında olan hastalarda ortalama aspirin dozunun istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olmasına rağmen (p=0,000), vücut ağırlığı 25 kg’ın üstünde ve altında olan hasta grupları arasında hepatotoksisite gelişme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.840).

Literatürde aspirinin terapötik etkinliğinde olduğu gibi yan etkilerinin de doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (25, 97). Aspirinin minimum antienflamatuar dozu olarak belirtilen 60-

70 mg/kg değerinin hepatotoksisite gelişmesi üzerine etkisini araştırmak için, hastaları 65 mg/kg/gün üstünde ve altında aspirin alanlar şeklinde gruplandırdığımızda, ataklarda 65 mg/kg/gün altında aspirin alanlarla üstünde alanlar arasındaki ortalama aspirin dozu istatiksel olarak anlamlı şekilde farklı idi (p=0.005). Buna karşın iki grup arasında hepatotoksisite gelişim sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.156). Bu veriler ışığında aspirini kiloya göre daha düşük dozda alan hasta grubunda da hepatotoksisite oranının azalmadığı saptanmış olup, antienflamatuar dozun üzerinde, 100 mg/kg/gün altında kullanılan aspirin dozlarının hepatotoksisite gelişimini önlemediği fikri akla gelmektedir. Bu sonuç aspirin hepatotoksisitesinin antienflamatuar doz aralığında ilaç dozundan bağımsız ortaya çıktığını düşündürdü.

Hepatotoksisite gelişimi ile ilgili olarak aspirinin kullanım dozu değil de, serum düzeyleri üzerinde çalışmalar yapılmış ve serum aspirin düzeyinin hepatotoksisite üzerinde önemli etkisi olduğu rapor edilmiştir (24, 97). Serum salisilat seviyesi ile hepatik hasar arasında ilişkiyi gösteren bir çalışmada, aspirin kullanan ve kan salisilat düzeyi 35 mg/dl'den yüksek hastalarda hepatotoksisitenin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (114). Başka bir çalışmada hepatotoksisite görülen olgularda çalışılan serum salisilat düzeyinin 25 mg/dl'den yüksek olduğu bildirilmiş (28), diğer bir çalışmada ise hepatotoksisite saptanan hastalarda serum salisilat düzeyleri 10-60 mg/dL arasında olduğu rapor edilmiştir (26). Literatürde antienflamatuar dozlarda aspirin alan hastalarda serum aspirin düzeyi ölçülmesine gerek olmadığı belirtilmektedir (2). Çalışmamızda serum aspirin düzeyleri ölçülmemiştir.

Zimmerman ve arkadaşları (26) hepatotoksisite gelişen hastalarda, genelde kan AST düzeyinin, ALT'den daha yüksek bulunduğunu göstermiş, çalışmamızda ise değerler birbirlerine çok yakın olmakla birlikte ortalama ALT değerlerinin az da olsa daha yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 2).

Dzhuzenova ve arkadaşları (120), Uziel ve arkadaşları (121) farklı NSAİ ilaçlar kullanmışlar, Dzhuzenova ve arkadaşları ARA'lı 102 hastada indometazin kullanmış, Uziel ve arkadaşları ARA tanısı alan 18 hastada naproksen sodyum kullanmış, Karademir ve arkadaşları (15) 20 hastaya tolmetin kullanmış, etki ve yan etki konusunda olumlu sonuçlar almışlardır. Çalışmamızda ise aspirin verilemeyen hastalara naproksen sodyum ve ibuprofen başlanılması ile enflamasyonun baskılandığı, ARA bulgularının gerilediği ve olumlu sonuçlar alındığı gözlendi.

Farklı hastalıklarda da (SLE, JİA) aspirin kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişimleri raporlanmıştır. Bernstein ve arkadaşları (110) 90 mg/kg/gün aspirin başlanmış; 102 JİA'lı hastanın 59'unda hepatotoksisite tespit etmiş (%57.8), çalışmamızdan daha yüksek hepatotoksisite oranları bildirmişlerdir. Seaman ve Plotz'da (122) çalışmalarında yüksek doz aspirin kullanan 80 SLE'li hastanın 19'unda (%23.7) transaminaz yüksekliği saptamış ve çalışmamızdan daha düşük transaminaz yüksekliği oranı bildirmiştir. Carneskog, Florath-Ahlmen ve Olsson (122) aspirin kullanan 96 artropatili hastanın dokuzunda ALP yüksekliği saptamış, bunun karaciğer hasarı ile alakalı olduğunu düşünmüştür. Çalışmamızda ise ALP değerlerinin aspirin kullanan veya hepatotoksisite gelişen grupta farklılık göstermediği görülmüştür. Bunun nedeni hepatotoksisite bulgularının erken saptanması ve tedavide değişiklik yapılması olabilir. Balu ve arkadaşları da JİA tanısı almış 1-12 ay arası yüksek doz aspirin kullanan 34 hasta üzerinde yapılan çalışmada 19 hastada AST, ALT, LDH seviyelerinde yükselme gözlemiş, bunlardan altısında aspirin dozu azaltılmış ve karaciğer enzimleri normal seviyelerine dönmüştür. On üç hastada ise aspirin aynı dozda devam edilmiş kontrol karaciğer enzimlerinde normale dönüş gözlenmiştir (123). Çalışmamızda da benzer şekilde AST, ALT değerlerinde yükseklikler tespit edilmiş ve semptomatik hepatotoksisite düşünülmeyen hastalarda aspirin dozu azaltılmış ve hastaların tedavi değişimine yanıt verdiği görülmüştür.

Tedavi değişikliğinden sonra karaciğer enzimlerinin normale dönüş süresi açısından, Karademir ve arkadaşları (15) aspirin kullanan ARA'lı hastalarda hepatotoksisite bulgularının 5-20 gün aralığında ortadan kalktığını göstermiştir. Çalışmamızda ise benzer şekilde 16.1 günde (aralık 2-68 gün) karaciğer enzimlerinin normale döndüğü görülmüş, fakat gün aralığı, muhtemel vaka sayımızın daha fazla olduğundan daha geniş bulunmuştur.

Çalışmamızda aspirin hepatotoksisitesi sonrası ilaç dozu azaltılan ve antienflamatuar ilaç değişimi yapılan hasta gruplarında tedavi değişiminin karaciğer enzimlerinin normale dönüş süresi üzerine etkisi açısından istatiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Buna neden olarak asemptomatik ataklarda, sadece aspirin dozunun azaltılması, transaminazlarda önemli artış olan veya semptomatik hastalarda ise ilaç değişikliği yapılarak antienflamatuar tedaviye devam edilmesi gösterilebilir.

Tedavi değişimine karar verirken net bir protokol bulunmamakta olup, steroidin ancak diğer hepatik hasara yol açabilecek enfeksiyon hastalıklarının ekarte edilmesinden

sonra başlanması daha uygun olabilir. Örneğin altta yatan bir viral karaciğer hastalığı olması hâlinde steroid tabloyu alevlendirecektir. Fakat ibuprofen ve naproksen sodyumun hepatotoksisite yan etkisi gösterme riskleri çok düşüktür ve güvenle kullanılabilir (98). Olgularımızda aspirin tedavisi alırken viral enfeksiyon düşünülen [Yeni gelişen suçiçeği (n=1), yeni gelişen zona zoster (n=1), hepatit A (n=1), EBV enfeksiyonu(n=1)] hastalara aspirin kesilerek naproksen sodyum başlanmıştır.

Antienflamatuar tedavi seçenekleri, özellikle aspirin tedavisi hastalığın enflamasyon sürecinde, tedavinin kaçınılmaz bir parçası olup, tedavide kullanılan ilaçların uygulama dozu ve süresi, aynı ilaçların farklı endikasyonlarda kullanımına göre farklı yan etkiler göstermekte, alışılagelmişten yüksek doz ve süre ilaç kullanımı hasta ve yakınlarında ve belki klinisyenlerde bile bir şüphe oluşturmaktadır. Aspirinin antienflamatuar dozda uzun süre kullanımında bazı yan etkiler gösterdiği çalışmamızda da görüldüğü üzere aşikârdır. Klinisyenler yan etkileri erken dönemde fark etmek için hastaları yakın takip etmeli, imkânlar dâhilinde tedavinin ilk günlerinde hospitalize etmeli ya da rutin günler belirleyip kontrollere çağırmalıdır. Çalışmamız semptomatik olan, transaminazlarda önemli yükselme olan olguların erken evrede tespit edilerek, doz ve tedavi değişiklikleri ile ileri hepatotoksisite bulgularının gelişmesinin önlenebileceğini göstermektedir. Kullanılacak standardize edilmiş bir form ile hastaların klinik ve laboratuvar olarak takibi kolaylaştırılabilir. Her ne kadar çalışmamızda hepatotoksisite gelişen hastalarda belirli bir tedavi değişim algoritması olmasa da alternatiflere ışık tutacak veriler bulunmaktadır. Tedavide aspirin dozu azaltılabileceği gibi, aspirin kesilip naproksen sodyum, steroid ve ibuprofenin de güvenle kullanılabileceği, bu tedavi değişimlerinin karaciğer enzimlerinin normale dönüş süresini değiştirmediği görülmektedir. Bu analiz sonucunda klinisyenin aspirin hepatotoksisite bulgusu olan bir hastada tedavi değişimine hastanın klinik bulgularına ve yan etkilerine göre karar vermesi uygun olacaktır. Akut romatizmal ateşli hastalarda tedavi olarak etkin ve yan etki açısından daha güvenilir antienflamatuar ilaçların kullanımına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak kontrollü çalışmalar ile yapılması gereken tedavi değişiklikleri belirlenebilir veya aspirinden daha güvenli antienflamatuar etkinliği yeterli ilaçlar tedavide kullanılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Olgularımızın tanı anındaki ortalama yaş 11.9±2.6 yıl (aralık 3-18 yaş) idi.

2- Olgularımızın %43.4'ü erkek, %56.6'sı kız idi.

3- Çalışmaya dâhil edilen hastalarda rekürren ARA sıklığı %8.2 idi.

4- Olgularda majör bulguların görülme sıklığı %73 kardit (en sık), %66.9 poliartrit, %30.6 Sydenham koresi, %0.4 cilt altı nodül, %0 eritema marginatum olup en sık görülen majör bulgu birlikteliği %65.1 ile kardit+artrit birlikteliğiydi.

5- Olgularımızda minör kriterlerden akut faz reaktan yüksekliği %82.9, ateş yüksekliği %20.6, artralji %17.4 ve EKG'de yaş ve kalp hızına göre uzun PR %6 sıklıkta gözlendi.

6- Olgularımızda destekleyici bulgulardan hastaların %18.9'unda boğaz kültüründe GABHS üremesi saptandı, ASO %96.1 hastada yüksek tespit edildi. Hastaların % 2.8'inde ASO ve boğaz kültürünün her ikisi de negatif saptandı.

7- Olgularımızda aspirin başlanan hastaların %42.6'sında hepatotoksisite gelişti.

8- Toksisite gelişen hastaların %43.4'ü semptomatik, %56.6'sı ise asemptomatik idi.

9- Olgularımızda semptomatik hepatotoksisite gelişen atakların tümünde gastrointestinal bulgular varken, %12.2'sinde ilaveten kulak çınlaması gözlendi.

10- Olgularımızda hepatotoksisite bulgularının ortalama 14.7±10.6 günde geliştiği, semptomatik hepatotoksisitenin 15.1±12.2 günde, asemptomatik hepatotoksisitenin ise ortalama 14.4±9.3 günde saptandığı belirlendi.

11- Olgularımızda yükselen karaciğer enzimlerinin semptomatik hastalarda ortalama 16±13.3 gün, asemptomatik hastalarda ortalama 16.1±9.3 gün, tüm

hepatotoksisite gelişen hastalarda ise ortalama 16.1±11.2 günde (aralık 2-68 gün) normal referans değerlere geri döndüğü görüldü.

12- Hepatotoksisite görülen olgularımızda AST ve ALT düzeylerinde ortalama beş kata yakın ciddi artış olduğu, LDH, ALP, GGT ortalama düzeylerinin referans değerler içinde olduğu görüldü.

13- Hepatotoksisite gelişen ataklarda aspirin dozu azaltılan veya antienflamatuar ilaç değişikliği yapılan hastalarda karaciğer enzimlerinin normale dönüş süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($f=1.173$; $p=0.325>0.05$).

14- Olgularımızda hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı, boğaz kültür pozitifliği, artralji, kardit ve Sydenham koresi sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı.

15- Olgularımızda hepatotoksisite gelişen hastalar arasında artrit sıklığı anlamlı derecede daha yüksek ($p=0.037$) bulundu.

16- Olgularımızda hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında ortalama yaş, vücut ağırlığı, vücut ağırlığına göre aspirin dozu, total aspirin miktarı, ASO, CRP ve ESH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

17- Olgularımız aspirinin farklı dozlarda hepatotoksik etkileri açısından analiz edildiğinde 25 kg üstü ve altı hastalar ve 65 mg/kg/gün üstü ve altı dozda aspirin alan hasta gruplarında verilen ilaç dozları arasında istatiksel anlamlı farklılık olduğu halde, hepatotoksisite gelişme sıklığı arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

18- Çalışmamıza alınan hastalar incelendiğinde hepatotoksisite açısından kalıcı organ hasarı olan veya kaybedilen hastamız olmadığı görüldü.

19- Akut romatizmal ateş uzun süreli yüksek doz antienflamatuar ilaç kullanımı gerektirdiğinden ilaç yan etkileri açısından yakın takip edilmelidir.

20- Aspirin başlanan hastalar tedavi boyunca klinik ve laboratuvar hepatotoksisite bulguları açısından sistematik olarak kontrol edilmelidir.

21- Aspirine bağlı hepatotoksisite gelişen ve antienflamatuar tedavinin gerekli olduğu hastalarda diğer antienflamatuar ilaçlar alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

22- Tedavi olarak etkin ve yan etki açısından daha güvenilir alternatif antienflamatuar ilaçların kullanımına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Örün UA, Ceylan Ö, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. Eur J Pediatr 2012; 171: 361-8.

2. Gerber MA. Rheumatic fever. In: Kliegman RE, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007; 1140-1145

3. Gök H. Akut Romatizmal Ateş. Klinik Kardiyoloji. l.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996: 327-336.

4. Saltık L. Akut Romatizmal Ateş. The Journal of Current Pediatrics. 2007; 5 (1).

5. Akalın F. Akut Romatizmal Ateş ve Yenilikler. Türk Pediatri Arşivi. 2007: 85-93.

6. 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

7. Carapetis JR. Mc Donald M. Wilson N. Acute Rheumatic Fever. Lancet 2005; 366:155-66

8. Çağatay D, Yıldız F, Temel Ö,Arslan Ö,İnalhan M. Akut Romatizmal Ateş: Klinik bir değerlendirme. Çocuk Dergisi. 2010; 4: 183-9.

9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, Remenyi B, Taubert KA, Bolger AF, Beerman L, Mayosi BM, Beaton A, Pandian NG,Kaplan EL; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. 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. Research. Circulation. 2015 May 19; 131 (20): 1806-18.

10. Topaç H. 1982-1984 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi"nde tedavi edilen akut romatizmal ateşli 54 vakanın değerlendirilmesi. Ankara Numune Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi.1985, Ankara.

11. Ertuğrul T. Akut romatizmal ateş. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Editörler. Pediatri. Cilt 2. 4.baskı. İstanbul; Nobel; 2010: p1187-1192

12. Myung K. Akut romatizmal ateş. IN: Myung K.Park, editör. Pediatrik Kardiyoloji. 5. Baskı. Adana: Nobel; 2009. p 381-388.

13. Sanyal SK, Topar MK, Ahmed SH, Hooja V. The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in İndia: a prospective study of the clinical profile. Circulation 1974; 49: 7-1

14. Ortiz EE. Acute rheumatic fever. In Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Taynan M (eds). Pediatric Cardiology. New York: Churchill Livingstone, 2002: p1713-1732.

15. Karademir S, Oguz D, Senocak F, et al. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: Comparison of clinical efficacy and side-effects. Pediatrics International 2003; 45: 676-9.

16. Ciliers AM. Manyemba J. Saloojee HH. Anti-enflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (2): CD 00 3176

17. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipiretic analjesics. Am J Med 1983 14; 75: 85-93.

18. Moss and Adams; Heart disease in infants, Childeren, and Adolescents; Philadelphia: 2013 sayfa;1313-1316

19. Stanford T, Shulman Rheumatic fever in: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p 1132- 37.

20. WHO. Rheumatic fever and Rheumatic heart disease. Report of a WHO Expert Consultation Geneva. 2003; 3-8, 13-17, 20-37, 85

21. Noonan S, Zurynski YA, Currie BJ, McDonald M, Wheaton G, Carapetis JR. A national prospective surveillance study of acute rheumatic fever in Australian children. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32(1): 26-32

22. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease: T. Duckett Jones Memorial Lecture. Circulation. 1985; 72: 1155–1162.

23. Levinson SS, Bearfield JL, Ausbrook DK, Muriel H, Shireman L, Pacelli C, Stanton H, Masterson J. The Chicago rheumatic fever program: a 20 plus year history. J Chronic Dis. 1982; 35: 199–206.

24. Cersosimo RJ, Matthews SJ. Hepatototoxicity associated with choline magnesium trisalicylate: Case report and review of salicylate induced hepatotoxicity. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 621-5.

25. Prescott LF. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. Drugs 1986; 32: 129- 47.

26. Zimmerman H J. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. Arch Intern Med 1981; 141: 333-42.

27. O'Conner N, Dargon PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steriodal anti-enflammatory drugs. QJM 2003; 96: 787-91.

28. Rich RR, Johnson JS. Salicylate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. Arhritis Rheum 1973; 16: 1-9.

29. Tolman KG, Peterson P, Gray BS, Hammer SP. Hepatotoxicity of salicylates in monolayer cell cultures. Gastroenterology 1978; 74: 205-8.

30. Turgut NH, Söylemezoğlu T. Aspirinin hepatotoksik etkisi ve Reye sendromu. Cumhuriyet Tıp Derg 2011; 33: 125-132.

31. Markowitz M. The decline of rheumatic fever: role of medical intervention: Lewis W. Wannamaker Memorial Lecture. J Pediatr. 1985;106:545–550.

32. Stanley F. Lo laboratory testing in ınfants and children in: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p 3460-3473

33. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clin Epidemiol. 2011;3: 67–84.

34. Milne RJ, Lennon DR, Stewart JM, Vander Hoorn S, Scuffham PA. Incidence of acute rheumatic fever in New Zealand children and youth. J Paediatr Child Health. 2012;48: 685–691.

35. Goldenberg J, Ferraz MB, Fonseca AS, Hilario MO, Bastos SS. Sydenham Chorea: Clinical and Laboratory Findings, Analysis of 187 cases. Rev Paul Med, 1992; 110(4): 152-7.

36. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in indigenous Australian children. J Paediatr Child Health. 2010;46: 527–533.

37. Olguntürk R, Canter B, Tunaoğlu FS. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. Int J Cardiol. 2006; 112: 91-98

38. Chopra P. Wanniang J. Sampath Kumar A. Immunohistochemical and histochemical profile of Aschoff bodies in rheumatic carditis in excised left atrial appendiges: an immunoperoxide study in fresh and parafin embedded tissue. Int J Cardiol 1992 Feb; 3482): 199-207

39. Khoury T, Rmeileh AA, et al. Drug Induced Liver Injury: Review with a Focus on Genetic Factors, Tissue Diagnosis, and Treatment Options 2015; 3(2): 99-108.

40. Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: A 6 year community-based survey. IMAJ 2010; 12: 78-81.

41. Emmannouilides GC: Moss and Adams, Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Fifth edition, Maryland: 2001

42. Bacacı K. Kardiyovasküler sistem ve damar hastalıkları: Romatizmal kalp hastalığı. İn: Tulunay O, Ekinci C, Sertçelik A, Ensari A (eds): Özel Patoloji II, 2. Baskı, Ankara 1998; pp 204-7.

43. Bryant PA. Robins- Browne R. Carapetis JR. Curtis N. Some of the people, some of the time: Succeptibility to acute rheumatic fever. Circulation10; 119(5): 742-753 Review

44. İmamoğlu A. Ankara'da ilkokul çocuklarında romatizmal kalp hastalığı sıklığı. A.Ü. Tıp Fak. Mecmuası. 1975; 98: 1-29

45. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme ve Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıklarının prevalansı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.1978; 7: 50-55

46. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi.1987:2:76-80.

47. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). Türk Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri. 2010; 759-763

48. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1980-1989. Acta Pediatr. 1994; 83: 862-5

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

50. Blank M. Aron-maor A. Shoenfeld Y. From rheumatic fever to Libmann Sacks endocarditis: is there any possible link? Lupus 2005; 14: 697-701

51. Baykal Y, Sağlam K, Turan M. Eklem romatizmasının patogenezinde yeni görüşler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.1998; 18: 2r-235.

52. Smoot JC, Korgenski EK, Daly JA, Veasy LG, Musser JM. Moleculer analysis of group A streptococcus tyme emm 18 isoletes temporally associated with rheumatic fever outbreaks in Salt Lake City. Utah J Clin Microbiol 2002; 40:5:1805-1810

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

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

55. Parks T, Kado J, Colquhoun S, Carapetis J, Steer A. Underdiagnosis of acute rheumatic fever in primary care settings in a developing country [published correction appears in Trop Med Int Health. 2010;15: 384]. Trop Med Int Health. 2009;14: 1407–1413.

56. Reményi B, Wilson N, Steer A, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease: an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol. 2012; 9: 297–309.

57. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as mono- articular arthritis. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25: 743–746. doi: 10.1097/01. inf.0000227726.44519.00.

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

59. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Int J Cardiol. 2007;119: 54–58.

60. Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doğancı L. HLA and Rheumatic fever in Turkish children. Pediatr Cardiol. 1992; 13(4):204-207.

61. Cann MP, Sive AA, Norton RE, McBride WJ, Ketheesan N. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. Arch Dis Child. 2010; 95: 455–457. doi: 10.1136/adc.2008.157107.

62. Jamal M, Abbas KA. Clinical profile of acute rheumatic fever in children. J Trop Pediatr. 1989;35: 10–13.

63. Grassi A, Fesslovà V, Carnelli V, Boati E, Dell'era L, Salice P, Bardare M, Corona F. Clinical characteristics and cardiac outcome of acute rheumatic fever in Italy in the last 15 years. Clin Exp Rheumatol. 2009;27: 366–372.

64. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al.. Doppler echo- cardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. Clin Cardiol. 1997;20: 924–926.

65. Otto CM. Valvular regurgitation= diagnosis quantitation and clinical approach. Text Book of clinical echocardiography. Second edition. Saunders Company; 2000, pp. 265-300

66. Jaggi P. Rheumatic fever and post group-A streptococcal arthritis. Pediatr Infect Dis J. 2011;30: 424–425.

67. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çeviri: Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2000: 321-325

68. Veasy LG. Rheumatic Fever. T. Duckett Jones and the rest of the story. Cardiol Young 1995; 5: 293-391.

69. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J Pediatr. 1994;124:9–16

70. Akalın F, Ünver T, Başaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. Marmara Medical Journal 2001; 14: 84-8.

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

72. 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.

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

74. Writing group of comittee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease of the counsil on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. Jama 1992; 268:2069-73.

75. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2004; 4: 359-60.

76. Markowitz M, Kuttner AG. Rheumatic Fever. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1972.

77. Demiroren K, Oran B. Sydenham koresi. Genel Tıp dergisi 2002; 12: 87-87.

78. 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.

79. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. Circulation. 1996;94: 73–82.

80. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, Bisno AL, Denny FW, Durack DT, Ferrieri P, Freed M, Gerber M, Kaplan EL, Karchmer AW, Markowitz M, Rahimtoola SH, Shulman ST, Stollerman G, Takahashi M, Taranta A, Taubert KA, Wilson W, Durack; Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update [published correction appears in JAMA. 1993;269:476]. JAMA. 1992;268:2069–2073.

81. Ferrieri P; for the Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones criteria workshop. Circulation. 2002;106:2521–2523.

82. Bisno AL. Noncardiac manifestations of rheumatic fever. In Narulo J, Virmani R, Reddy KS et al. (eds). Rheumatic Fever. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1999: 245-256.

83. Wood HF, Maclyn MC. Laboratory aids in the diagnosis ot rheumatic fever evaluation of disease activity. An J Med 1954; 768-73.

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

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

86. Markowitz M, Kaplan EL. Rheumatic Fever. Streptococcal İnfections Clinical Aspects, Microbiology and Molecular Pathogenesis 2000;133-143.

87. Merino Muñoz R, Viota Losada F, Sancho Madrid B, Castro Gussoni C, García-Consuegra Molina J. Rheumatic fever and post-strep- tococcal arthritis: clinical review [in Spanish]. An Esp Pediatr. 1991; 35: 239–242.

88. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C, McCarter R, Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. Circulation. 2012;125:3127–3132.

89. Braunwald E. Rheumatic fever in heart disease. In: Dajani AS (ed). Cardiovascular Problems. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. 1769-75

90. Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines for the Treatment of patients with Rheumatic Fever. Drugs 1999; 57: 545-55

91. Behrman RE Kliegman RM, Jenson HB. Acute rheumatic fever. In: Todd JK (ed). Nelson texbook of pediatrics. 16th edition. Philedelphia: WB Saunders Co. Press; 2000. 806-10

92. Ertuğrul T. Akut romatizmal ateş. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul. 2002: 974-978

93. Di Sciascis D, Taranta A. Rheumatic fever in children. Am. Heart J.1980;99: 635–58.

94. Clements PJ, Paulus HE. Nonsteroidal anti-enflammatory drugs. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds).Textbookof Rheumatology. WB Saunders, Philadelphia, 1993; 700–30.

95. Cassidy JT, Petty RE. Basic concepts of drug therapy. In: Dzhunova BS, Kotel'nikova GP, Nesterova NI, Nasonava VA (eds).Textbook of Pediatric Rheumatology. WB Saunders, Philadelphia, 1995; 65–107.

96. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Circulation. 2009; 119: 1541–1551.

97. Fry SW, Seef LB. Hepatotoxicity of analgesics and anti-enflammatory agents. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 875-905.

98. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-enflammatory drugs. BMJ.2003;327:18–22

99. Stanford T, Shulman Rheumatic fever in: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p1132- 1337

100. Goldfrank LR, Bresnitz EA, Hartnett L, Flomenbaum NE. Salicylates. In: Goldfrank LR (Eds). Goldfranks' toxicologic emergencies, 4th ed. New york: Prentice-Hall International Inc. 1990; pp 261-9.

101. Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. Clin Pharmacokinet 1985; 10: 164-77.

102. McLaren MJ, Markowitz MM. Rheumatic heart disease in developing countries: The consequences of inadequate prevention. Ann. Intern. Med.1994;120: 243–5.

103. Nydick I, Tang J, Stollerman GH, Wroblewski F, Ladue JS. The influence of rheumatic fever on serum concentrations of the enzyme, glutamic oxaloacetic transaminase. Circulation 1955; 12: 795-806.

104. Manso C, Nydick I. Taranta A. Effect of aspirin administration on serum glutamic oxaloaacetic and glutamic pyruvic transaminases in children. Proc Soc Exp Biol Med 1956; 93: 84-8.

105. Drivsholm A, Madsen S. The influence of treatment with sodium salisylate on the serum glutamic oxaloacetic transaminase activity. Scand J Clin Lab Invest 1961; 13: 442-6.

106. Russell AS, Sturge RA, Smith MA. Serum transaminases during salicylate therapy. Br Med J 1971; 2: 428-9.

107. Kleinman. Walker's Pediatric Gastrointesitnal Disease volume two. Part33 Drug induced Hepatotoxicity in children. Decker inc Hamilton; 2008BC p 901

108. Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. Swiss Med Wkly 2010; 140: w13080. doi: 10. 4414 /smw.2010. 13080.

109. Rainsford KD. Side-effects and toxicology of the salicylates. In: Rainsford KD, ed, editors. Aspirin and Related Drugs. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2004. pp. 367–554.

110. Bernstein BH, Singsen BH, Kinng KK, Hanson V. Aspirin induced hepatotoxicity and its effect on juvenile romatoid artritis. Am J Dis Child 1977; 131: 659-63.

111. Miller JJ, Weissman DB. Correlations between transaminase concentrations and serum salicylate concentrations in juvenile rheumatoid artritis. Arthritis Rheum 1976; 19: 115-8.

112. Athreya BH, Moser G, Cecil HS, Myers AR. Aspirin induced hepatotoxicity in juvenile rheumatoid arthritis: A prospective study. Arthritis Rheum 1975; 18: 347-52.

113. Manov I, Motanis H, Frumin I, Iancu TC. Hepatotoxicity of anti-enflammatory and analgesic drugs: ultrasructural aspects. Acta Pharmacol Sin 2006; 27: 259-72.

114. Levy M. Adverse reactions to over the counter analgesics: An epidemiological evaluation. Agents Actions Suppl. 1988; 25: 21-31

115. Beşikçi R. Akut romatizmal kardit tanısında 2-D renkli Doopler ekokardiyografinin yeri ve önemi. İstanbul Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 1992- İstanbul.

116. Aspirin. U.S National Library of Medicine Clinical and Research information on drug-induced liver injury; [Erişim Tarihi: 3 Ocak 2016]. Web Sayfası: http://livertox.nih.gov/Aspirin.htm

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

118. Singh H, Chugh JC, Shembesh AH, Ben-Musa AA, Mehta HC. Hepatotoxicity of high dose salicylate therapy in ARF. Ann. Trop. Pediatr.1992;12: 37–40.

119. Gitlin N, Grant J. Raised serum transaminase levels in patients with rheumatic fever treated with salicylates. S Afr Med J.1977May:697-8.

120. Dzhuzenova BS, Kotel'nikova GP, Nesterova NI, Nasonava VA. The results of a retrospective examination of patients with acute rheumatic fever. Ter. Arkh.1992;64: 88–93.

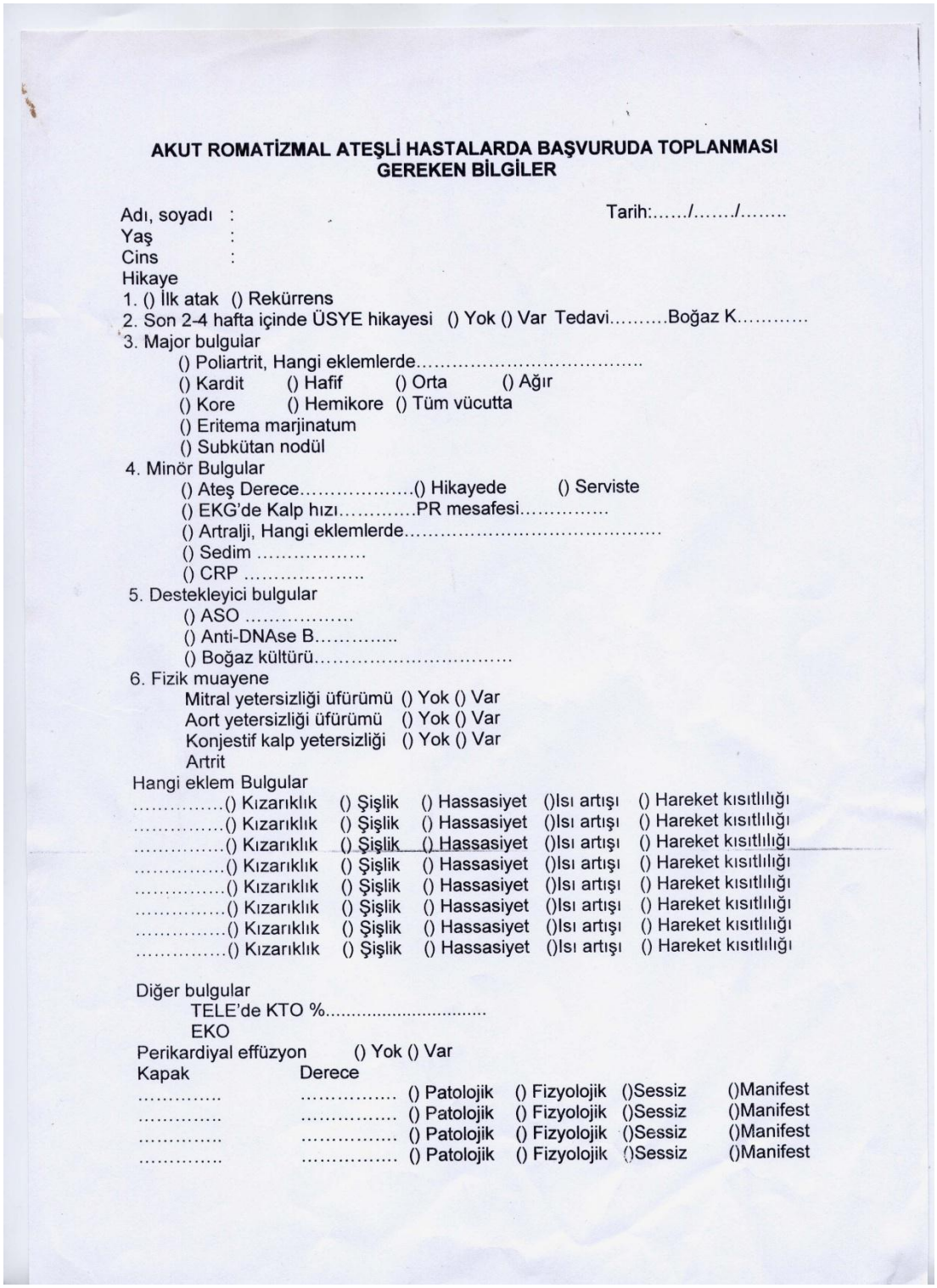
121. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Padeh S, Goldman R, Vollach B. The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. J. Pediatr.2000;137: 269–71

122. K.D.Rainsford. Aspirin and the salicylates. IN: Side-effects and toxicology of the salicylates. Elsevier;2013. p233-235.

123. Balu H. Athreya MD Glenda Moser BS Henry S. Cecil MD Allen R. Myers MD Aspirin-induced hepatotoxicity in juvenile rheumatoid arthritis a prospective study. ACR 2005; 10: 1002.

EKLER

EK 1. Akut romatizmal ateşli hastalarda başvuruda toplanması gereken bilgiler



AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ HASTALARDA BAŞVURUDA TOPLANMASI GEREKEN BİLGİLER

Adı, soyadı :
Yaş :
Cins :
Tarih:...../...../.....

Hikaye

1. () İlk atak () Rekürrens
2. Son 2-4 hafta içinde ÜSYE hikayesi () Yok () Var Tedavi.....Boğaz K.....
3. Major bulgular
   - () Poliartrit, Hangi eklemlerde.....
   - () Kardit () Hafif () Orta () Ağır
   - () Kore () Hemikore () Tüm vücutta
   - () Eritema marjinatum
   - () Subkütan nodül
4. Minör Bulgular
   - () Ateş Derece.....() Hikayede () Serviste
   - () EKG'de Kalp hızı.....PR mesafesi.....
   - () Artralji, Hangi eklemlerde.....
   - () Sedim .....
   - () CRP .....
5. Destekleyici bulgular
   - () ASO .....
   - () Anti-DNAse B.....
   - () Boğaz kültürü.....
6. Fizik muayene
   - Mitral yetersizliği üfürümü () Yok () Var
   - Aort yetersizliği üfürümü () Yok () Var
   - Konjestif kalp yetersizliği () Yok () Var
   - Artrit

Hangi eklem Bulgular

.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı
.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı
.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı
.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı
.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı
.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı
.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı
.....() Kızarıklık	() Şişlik	() Hassasiyet	()Isı artışı	() Hareket kısıtlılığı

Diğer bulgular

- TELE'de KTO %.....
- EKO

Perikardiyal effüzyon () Yok () Var

Kapak	Derece				
.....	.....	() Patolojik	() Fizyolojik	()Sessiz	()Manifest
.....	.....	() Patolojik	() Fizyolojik	()Sessiz	()Manifest
.....	.....	() Patolojik	() Fizyolojik	()Sessiz	()Manifest
.....	.....	() Patolojik	() Fizyolojik	()Sessiz	()Manifest

EK 2. Akut romatizmal ateşli hastalarda aspirin intoksikasyon takip formu

ARA'LI HASTALARA ASPİRİN İNTOKSİKASYONU TAKİP FORMU

HASTA ADI SOYADI: ..... **HASTA TANISI**: ARTRİT ( )

DOSYA NO:..... ARTRİT + KARDİT ( )

ASPİRİN DOZU: 80 mg/kg/gün 4 doz ( )

100 mg/kg/gün 4 doz ( )

	Tarih	AST	ALT	LDH	GGT	ALP	Bulantı	Kusma	Salisilizm
0.GÜN									
3.GÜN									
7.GÜN									
15.GÜN									
30.GÜN									