T.C

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GÜNCEL KILAVUZA GÖRE TANI ALAN AKUT ROMATİZMAL ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARDA ASEMPTOMATİK RİTM VE İLETİM BOZUKLUKLARININ ARAŞTIRILMASI

TEZ ARAŞTIRMACISI

DR.SEVİL ÇİĞDEM AYDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NACİ CEVİZ

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR LİSTESİ III
ŞEKİLLER LİSTESİ III
KISALTMALAR IV
TEŞEKKÜR YAZISI V
ÖZET VI
ABSTRACT VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tanım 3
2.2. Epidemiyoloji 3
2.3. Etiyolojik ajan 4
2.4. Patogenez 6
2.5. Patoloji 7
2.5.1. Kardiyak Patoloji 7
2.5.2. Ekstrakardiyak Patoloji 8
2.6. Klinik Bulgular ve Tanı 8
2.6.1. Majör kriterler 10
2.6.2. Minör Kriterler 16
2.6.3. Jones Kriterleri Dışındaki Klinik Ve Laboratuar Bulgular 17
2.6.4. Önceki A Grubu Streptokok Enfeksiyonunu Destekleyen Bulgular 17
2.7. AYIRICI TANI 18
2.7.1. Artrit Ayırıcı Tanısı (11, 85) 18
2.7.2. Kardit Ayırıcı Tanısı 18
2.7.3. Kore Ayırıcı Tanısı 19
2.7.4. Eritema Marginatum Ayırıcı Tanısı 19
2.7.5. Subkutan Nodül Ayırıcı Tanısı 19
2.8. KOMPLİKASYONLAR 19
2.9. PROGNOZ 19
2.10. Tedavi ve Profilaksi 20
2.10.1. Primordial Proflaksi (Etkene Maruziyetin Azaltılması) 20
2.10.2. Primer Proflaksi (Farenjit Tedavisi) 20

2.10.3. Sekonder Proflaksi **21**
2.10.4. Antiinflamatuar Tedavi **22**
2.10.5. Fizik Aktivitenin Düzenlenmesi **24**
2.10.6. Endokardit Profilaksisi **24**
2.10.7. Üçüncül Profilaksi **24**
2.10.8. Eğitim **25**
2.11. ARA'DA RİTM VE İLETİ BOZUKLUKLARI **25**
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **27**
3.1. Ritm ve İletim Bozuklukları Yönünden Analiz **27**
3.2. Çalışmadan Çıkarılma **28**
3.3. İstatistik Analiz **29**
3.4. Etik Kurul Onayı **29**
4.BULGULAR **30**
5.TARTIŞMA **34**
6.KISITLILIKLAR **38**
7. SONUÇ VE ÖNERİLER **39**
8. KAYNAKLAR **40**
EK-1. GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ **47**
EK-2. HASTA TAKİP FORMU **48**
EK-3. HOLTER FORMU **50**
EK-4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN LİSTESİ **51**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: GABHS Virülans Faktörleri 4
Tablo 2: : Streptokokkus Pyogenes'in Antijenik Özellikleri ve Çapraz Reaksiyon Gösterdikleri Memeli Dokuları 5
Tablo 3: ARA Tanısında kullanılan Modifiye Jones Kriterleri (2015 güncellemesi) (11) 9
Tablo 4: Romatizmal Valvülit İçin Önerilen Ekokardiyografik Kriterler (11, 74). 14
Tablo 5: GABHS Farenjit Tedavisi (64) 21
Tablo 6: ARA'da Sekonder Proflaksi (64) 22
Tablo 7: Sekonder Romatizmal Ateş Profilaksi Süreleri (64) 22
Tablo 8: Hastaların Demografik Verileri 30
Tablo 9: Atak Sırasında Saptanan Majör Bulgu Birliktelikleri (n=32) 30
Tablo 10: Klinik ve Sessiz Kapak Tutulumlarının Birliktelikleri 31
Tablo 11: Tüm Hastalarda Saptanan Minör Bulguların Sıklığı (n=32) 31
Tablo 12: Holter Kayıtlarında Elde Edilen Kalp Hızı Ölçümleri 32
Tablo 13: Majör Bulgular ile AJR Arasındaki İlişki 32
Tablo 14: Karditi Olan ve Olmayan Hastalarda AJR Sıklığı 32
Tablo 15: Ateş ile AJR Arasındaki İlişki 33
Tablo 16: PR Uzaması ile AJR Arasındaki İlişki 33
Tablo 17: Klinik Kardit Varlığı ile AJR Arasındaki İlişki 33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: ARA Patogenezi. 7

KISALTMALAR

ARA	Akut Romatizmal Ateş
EKG	Elektrokardiyografi
AJR	Akselere Junctional Ritm
GABHS	Grup A Beta Hemolitik Streptokok
RKH	Romatizmal Kalp Hastalığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKO	Ekokardiyografi
CRP	C-reaktif protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ASO	Antistreptolizin O
NSAİ	Nonsteroid Antiinflamatuar
AV	Atriyoventriküler
Anti-DNase B	Antideoksiribonükleaz B
VT	Ventriküler Taşikardi
AFR	Akut Faz Reaktanı
HLA	Human Luukocyte Antigen

TEŞEKKÜR YAZISI

Çalışma konusunun seçimi, hazırlanması ve sonuçlandırılmasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hem asistanlık eğitimim boyunca hem de tez çalışmam sırasında üzerimde emeği olan değerli hocam Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Naci Ceviz'e, uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü, emek ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a ve onun şahsında tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, uzmanlık eğitim sürecinde çok değerli zamanlar geçirdiğim değerli asistan arkadaşlarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bütün yaşamım ve eğitim sürecimde yanımda olan, sevincimi, üzüntümü, sıkıntımı, herşeyimi paylaştığım, her zaman yanımda olan değerli anneme, babama, kardeşlerime ve asistanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlanmasında desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili eşime ve evimizin neşesi bitanecik oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sevil ÇİĞDEM AYDEMİR

ÖZET

Güncel Kılavuza Göre Tanı Alan Akut Romatizmal Ateşli Çocuk Hastalarda Asemptomatik Ritm Ve İletim Bozukluklarının Araştırılması

AMAÇ: Akut romatizmal ateş (ARA), Streptococcus Pyogenes'in neden olduğu farenjit sonrası gelişebilen non-süpüratif, inflamatuar bir hastalıktır. ARA'da patogenezi kesin bilinmeyen immünolojik olduğu düşünülen çeşitli aritmiler izlenmektedir. Çalışmamızda güncellenen Jones kriterlerine göre tanı konulan ARA hastalarındaki asemptomatik ritm ve iletim bozukluklarının sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji kliniğine 2018-2021 tarihleri arasında başvuran ve orta-yüksek riskli toplumlar için oluşturulmuş güncel Jones kriterlerine göre tanı konulan ARA hastaları alındı. Hastaların yüzey elektrokardiyografi (EKG) ve 24 saatlik EKG kaydı (Holter) ile ritm ve iletim bozuklukları tespit edildi. Ritm ve iletim bozukluklarının klinik bulgularla ilişkisi araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza yaş ortalaması 11,5±2,9 ve 21'i erkek olan 32 ARA hastası alındı. Bu hastaların biri rekürrens sırasında görülürken diğerleri ilk atak ARA idi. Akut faz reaktan yüksekliği tüm hastalarda saptanırken, ateş sıklığı %34 ve uzun PR sıklığı %28 idi. Yüzey EKG'de iki hastada akselere junctional ritm (AJR) saptanırken, başka aritmi saptanmadı. Holter kayıtlarında ise en düşük kalp hızında altı hastada, en yüksek kalp hızında ise bir hastada PR aralığı uzundu ve bir hastada ikinci derece atriyoventriküler (AV) blok izlendi. Ayrıca beş hastada AJR ve bir hastada akselere nodal atımlar (6/32, %18,75), iki hastada seyrek ventriküler erken vuru, iki hastada seyrek, üç hastada sık supraventriküler erken vuru, bir hastada nonsustained ve bir hastada sustained supraventriküler taşikardi saptandı. Majör bulgular, kardit varlığı, ateş varlığı, PR uzaması ve klinik kardit varlığı ile AJR arasında ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

SONUÇ: ARA'da EKG ve/veya Holter'de saptanan AJR sıklığı diğer minör bulguların sıklığına yakındır. Bu nedenle AJR varlığının ARA tanısında minör bulgu olarak kullanılabileceği düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELER: Akut romatizmal ateş, güncellenen Jones kriterleri, aritmi, akselere junctional ritm, atriyoventriküler blok

ABSTRACT

Investigation of asymptomatic rhythm and conduction system disorders pediatric patients diagnosed with acute rheumatic fever according to current guideline

OBJECTİVES: Acute rheumatic fever (ARA) is a non-suppurative, inflammatory disease that can develop after pharyngitis caused by Streptococcus Pyogenes. Various arrhythmias, the pathogenesis of which are unknown but thought to be immunological, are observed in ARF. In our study, we aimed to evaluate the frequency of asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in patients with ARF diagnosed according to the updated Jones criteria.

METHODS: ARF patients who applied to Atatürk University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Cardiology between 2018-2021 and were diagnosed according to the updated Jones criteria created for medium-high risk populations were included in our study. Rhythm and conduction abnormalities were determined by examining the surface electrocardiography (ECG) and 24-hour ECG recording (Holter) of the patients.The relationship between rhythm and conduction abnormalities and clinical findings was investigated.

RESULTS: Thirty-two patients with ARF with a mean age of 11.5±2.9 years were included in our study. Twenty-one of the patients were male. One of these patients was seen during recurrence, while the others were during the first attack ARF. While acute phase reactant elevation was detected in all patients, the frequency of fever was 34% and the frequency of long PR was 28%. On the surface ECG, accelerated junctional rhythm (AJR) was detected in two patients, but no other arrhythmia was detected. In Holter recordings, six patients had a long PR interval at the lowest heart rate and one patient had a long PR interval at the highest heart rate, and second degree atrioventricular (AV) block was observed in one patient. In addition, five patients had AJR and one patient had accelerated nodal beats (6/32, 18.75%), two patients had rare ventricular premature beats, two patients had rare, three patients had frequent supraventricular premature beats, one patient had nonsustained and one patient sustained supraventricular tachycardia. No relationship was found between major

findings, presence of carditis, presence of fever, prolongation of PR, presence of clinical carditis and AJR ($p>0.05$).

CONCLUSION: The frequency of AJR detected in ECG and/or Holter in ARA is similar to the frequency of other minor findings. Therefore, it was thought that the presence of AJR could be used as a minor finding in the diagnosis of ARF.

KEYWORDS: Acute rheumatic fever, updated Jones criteria, arrhythmia, accelerated junctional rhythm, atrioventricular block

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA), Grup A beta hemolitik streptokok (GABHS) olan *Streptococcus Pyogenes'*in neden olduğu farenjit sonrası gelişebilen bir komplikasyon olup, patogenezinde otimmünitenin olduğu düşünülen, non-süpüratif, inflamatuar kalp, eklem, beyin, bağ dokuyu tutan bir hastalıktır (1-5). Romatizmal kalp hastalığı (RKH), tek veya tekrarlayan ARA ataklarının sebep olduğu uzun dönem kalp hasarını ifade eder (3). Gelişmiş ülkelerde prevalansı azalmasına rağmen gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde halen sık görülmektedir (6). Yaş, cinsiyet ve çevresel faktörler en önemli risk faktörleridir (7). Dünyada 15 milyondan fazla RKH olan hasta bulunmaktadır. Her yıl 282 bin yeni olgu görülmekte ve yılda 233 bin vaka kaybedilmektedir (8). Türkiye genelinde ARA sıklığı son yıllarda azalmasına rağmen okul çağı çocuklarda insidans 8,84/100000 oranında (9) ve prevalans 15/1000 (10) olarak bildirilmiştir. Türkiye'de RKH yaygınlığı coğrafik bölgelere değişkenlik göstermektedir (9).

1944 yılında ARA tanısı için Jones kriterleri oluşturulmuş ve 1965, 1984 ve 1992 ve son olarak 2015 yılında güncellenmiştir (11). Son kriterlere göre düşük riskli ve orta ve yüksek riskli popülasyonlar için farklı tanı kriterleri oluşturulmuştur ve ARA ve RKH açısından Türkiye orta ve yüksek riskli grupta yer almıştır (11). Son güncellemede tüm toplumlar için sessiz kardit majör bulgu olarak kabul edilmiş, poliartralji ve monoartrit orta ve yüksek risk grupları için eklem bulgusu olarak majör bulgular arasına alınmıştır.

Akut Romatizmal Ateş'de görülen ritim bozukluklarının patogenezi kesin belli olmayıp immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır ve miyokarda oluşan inflamasyonun kardiyak iletim ve otomatisite bozukluğuna sebep olarak aritmilere yol açtığı düşünülmüştür (12). Aritmiler, çoğunlukla ARA'nın akut döneminde görülmektedir. Hastalarda birinci, ikinci ve üçüncü derece (tam kalp bloğu) atriyoventriküler (AV) blok, junctional taşikardi, ventriküler taşikardi, sağ-sol dal blokları, bradiaritmiler, taşiaritmiler ve prematüre atrial ve ventriküler kontraksiyonlar bildirilmiştir (13-21). Bu aritmiler yüzey elektrokardiyografi (EKG) veya 24 saatlik elektrokardiyografi (Holter) kayıtları ile tespit edilmektedir. Konu ile ilgili ilk geniş çaplı inceleme kliniğimizde yapılmış ve yüzey EKG'de yakalanamayan asemptomatik ritm ve iletim bozukluklarının sıklığı Holter analizi ile incelenmiştir (22).

Son güncelleme ile birlikte tanı kriterleri değiştirildiği için konunun yeniden incelenmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmamızda kliniğimize başvuran ve güncellenen Jones kriterlerine göre tanı konulan ARA hastalarındaki ritm ve ileti bozukluklarını 24 saatlik EKG kaydı ile tespit edip değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut romatizmal ateş, GABHS olan *Streptococcus Pyogene*s'in neden olduğu farenjitin komplikasyonu olup, otoimmuniteden kaynaklanan, süpüratif olmayan, inflamatuar bir hastalıktır (1-4). Başlıca tutulum bölgeleri kalp, eklem, cilt ve beyindir (1, 2, 5). RKH ise tek veya tekrarlayan ARA ataklarının sebep olduğu uzun dönem kalp hasarını ifade eder (3). Gelişmiş ülkelerde prevalansı azalmasına rağmen gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde halen sık görülmektedir (6).

2.2. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş, tedavi edilmeyen veya eksik tedavi edilen GABHS farenjiti sonrası hastaların yaklaşık %0,3-3'ünde ortaya çıkar. Klinik bulgular ortalama 2-4 haftalık latent periyod sonrasında görülür. ARA, farenjit dışındaki streptokok enfeksiyonlarının sonrasında görülmez (1, 4, 23). Yaş, cinsiyet ve çevresel faktörler en önemli risk faktörleridir (7). ARA, multisistemik bir hastalıktır ve streptekok enfeksiyonlarının yaygın olduğu 5-15 yaş arası çocuk ve adolesanlarda daha sık görülmektedir (24-26). Çocuklardaki edinsel kalp hastalıklarının başlıca nedenidir (27). Akut romatizmal ateş, enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü ilkbahar ve kış aylarında daha sıktır ve kız ile erkek cinsiyetlerde eşit görülür. RKH ise kadınlarda daha yaygındır (25, 26, 28). Ayrıca kadınlarda hamilelikte belirgin hale gelir (7). Irk ve etnik farklılık tespit edilmemiştir. Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü, kalabalık ev ortamları, yetersiz beslenme, yerleşim yerlerinden uzak ve kırsal bölgelerde yaşamak önemli diğer risk faktörleridir (8, 29). HLA antijenleri (HLA DR-27, HLA DR- W53) ve spesifik bir B hücre alloantijeni (D8/17) varlığı yatkınlık oluşturur (28, 30, 31). Gelişmiş ülkelerde insidansı önlemler ile azalmıştır, ancak ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için halen önemli bir hastalıktır (32-37).

Dünyada 15 milyondan fazla RKH olan hasta bulunmaktadır. Her yıl 282 bin yeni olgu görülmekte ve yılda 233 bin vaka kaybedilmektedir (8). Ülkemizde ARA sıklığını araştıran çalışmalar sınırlıdır. Ankara ve çevresinde 1970-1973 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre ARA insidansı 56/100000 bildirilmiştir (38). Başka bir çalışmada ise 1980-1989 yılları arasında 37/100000, 1990-1999 yılları arasında 60/100000 ve 2000-2009 yılları arasında 21/100000 olarak hesaplanmıştır (24). 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ARA insidansı 8.84/100000 oranında

bulunmuştur (9). RKH yaygınlığı özellikle coğrafik alanlara göre değişkenlik göstermektedir. Afrika'da Sahra Çölü'nün güneyinde 5,7/1000; Yeni Zelanda Avusturalya ve Pasifiklerde, 3,5/1000; Orta-Güney Asya'da 2.2-5.7/1000 görülürken, gelişmiş ülkelerde binde 0.5 den az görülmektedir (39). Türkiye'de ise RKH'nın yaygınlığını 5,6/1000 bulunmuştur (40). Okul çağındaki çocuklarda ARA sıklığı <2/100 000, tüm yaşlarda RKH yaygınlığı ≤1/1000 olan topluluklar düşük riskli olarak bu değerlerin üstü orta ve yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (11). Son güncelleme kriterlerine göre Türkiye, ARA ve RKH'ların orta ve yüksek sıklıkta görüldüğü topluluklar arasındadır (11).

2.3. Etiyolojik ajan

Etyolojiden sorumlu ajan GABHS olan *Streptococcus Pyogenes'dir*. Streptekoklar gram pozitif, hareketsiz, katalaz negatif, fakültatif anaerob koklardır. Kanlı agarda tam hemolize neden olanlar "β hemolitik", yarım hemolize neden olanlar "α hemolitik" olarak sınıflandırılırlar. Streptokoklar protein, karbohidrat ve mukopeptid olmak üzere üç tabakalı hücre duvarı ve hücre zarı ile sarılıdır. Peptid tabakada M ve T proteinleri ve *M* associated protein yer alır. M ve T proteinlerine göre alt gruplara ayrılır (41, 42). M proteinine göre 1, 3, 5, 6, 18 ve 24 nolu tiplerin ARA'ya neden olduğu gösterilmiştir. GABHS'ların birçok virülans faktörü mevcuttur ve tablo 1'de gösterilmiştir (5, 37).

Tablo 1: GABHS Virülans Faktörleri

Hücre İle İlişkili Faktörler	
M Proteini	Antifagositik
Hyalüronik Asit Kapsül	Antifagositik
C5a Peptidaz	Antifagositik
Lipoteikoik Asit	Adherans
Hücre Dışı Faktörler	
Sreptolizin O ve S	Sistemik Toksisite
Streptokokkal Pirojenik Ekzotoksinler (A, B, C, F, G, H, J, SMEZ VE SMEZ2)	Sistemik Toksisite
Hiyalüronidaz	Doku Yayılımı
Streptokinaz	Doku Yayılımı
Sistein Proteaz	Doku Yayılımı
DNAaz A-D	Doku Yayılımı,
Stereptokokkal Kompleman İnhibitörü	Kompleman Aracılı Lizis İnhibisyonu
DNAaz: Deoksiribonükleaz	

Streptokokların başlıca virülans faktörü M proteinidir, süperantijendir, immüniteden sorumludur ve antifagositik etkisi mevcuttur. M associated protein de antijenik özellik gösterir ancak tipe spesifik değildir. Antifagositer etkili R proteini de bazı türlerde bulunur. Karbohidrat tabaka gruba spesifiktir. Mukopeptid (peptidoglikan) tabaka en içtedir ve rijiditeyi sağlar. Hücre duvarı altında protein, lipid ve karbohidratlardan oluşan hücre zarı ile ve lipoteikoik asitten oluşan ve epitel hücrelerine yapışmayı sağlayan fimbriaları bulunur (5, 37). Streptokokların bu antijenik özellikleri birçok memeli dokusu ile immunolojik çapraz reaksiyon gösterir (Tablo 2) (37, 42).

Streptococcus pyogenes'in ayrıca en az 20 ekstraselüler toksin veya enzimi mevcuttur. Bu enzimlerden en önemlileri streptolizin O ve S'tir ve beta hemolize sebep olur. Streptolizin O, ısıya ve oksijene duyarlı olup yüksek antijenik özellik gösterir ve özellikle kalp hücrelerine toksik etki eder. Oksijene duyarsız ve antijenik olmayan Streptolizin S memeli hücrelerine toksik etki gösterir, hücre zarlarını ve fagositleri parçalar. Pirojenik ekzotoksinler ise süperantijen olup T lenfositlerini uyararak stokin salgılatır ve ateş, kızıl benzeri döküntü, nekroz, hipotansiyon ve organ yetmezliği neden olur. Strepkokinaz ise plazminojeni plazmine çevirir ve enfeksiyona uğrayan dokularda lizis yapar ve bakterilerin çoğalmasını hızlandırır (5, 41).

Tablo 2: : Streptokokkus Pyogenes'in Antijenik Özellikleri ve Çapraz Reaksiyon Gösterdikleri Memeli Dokuları

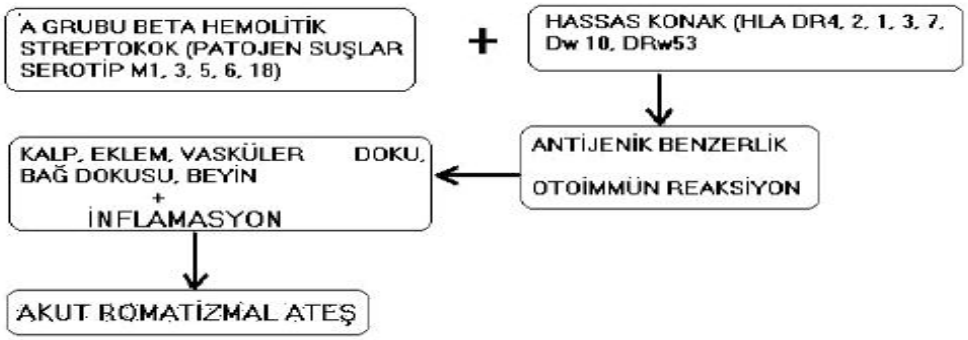
Streptokokkus Pyogenes Dokusu	**Dokudaki Komponent**	**Memeli Dokusu**
Kapsül	Hiyaluronik Asit	Eklem Kıkırdağı
Hücre Duvarı	M Proteini *M-Associated* Protein	Miyokard
Grup Karbonhidrat Antijenler	N-asetil glukozamin Rannoz	Kalp Kapakçıkları
Protoplast Membranı	Protein, lipit, glukoz	Kalp kası sarkolemması, subtalamik ve kaudat nükleuslar

2.4. Patogenez

Hastalığın patogenezi net değildir. Hastalığı açıklayacak mekanizmalar mikroorganizmanın ve konağın yapısı ve immun yanıt reaksiyonları ile ilişkilidir. Mikroorganizmanın enfekte dokularda izole edilememiştir, ancak çoğu hastada farenjit geçirme öyküsü olması, GABHS enfeksiyonlarının sık görüldüğü ülkelerde daha yaygın görülmesi, yüksek anti-streptokoksik antikorların varlığı, GABHS eradikasyonu ile sıklığının azaltılması, ARA ile GABHS arasındaki ilişkiyi dolaylı olarak göstermektedir. En yaygın teori olan anormal immun yanıt teorisine göre bazı streptokok antijenleri memeli doku antijenleri ile çapraz reaksiyon gösterir. Bu antijenik benzerlik nedeni ile artmış immun yanıt oluşur ve kendi antijeninine karşı antikor gelişerek doku hasarına neden olur. Daha önce tablo 2'de gösterilen immunolojik çapraz reaksiyonlar hastalığın kliniğini gösteren organ ve doku hasarını açıklamaktadır (43-48). Ayrıca CD8 hücrelerinde kısmi azalma, CD4 ve B hücrelerinde artışa bağlı humoral immun cevabın arttığı da gösterilmiştir (49). Bu sebeple, ARA'da doku hasarının hücresel ve/veya hümoral immun cevap ile oluştuğu görüşü öne çıkmıştır (1, 37). Bazı aile ve insan populasyonlarının ARA'nın daha sık görülmesi de genetik yatkınlığı göstermektedir (50).

Akut Romatizmal Ateş'in oluşması için, hastalığa genetik yatkınlığı olan bir konakçıda *S. pyogenes*'in neden olduğu bir faringeal enfeksiyonun görülmesi gerekir (30). Bu enfeksiyon ile doğuştan gelen immün sisteminin aktive olarak S. pyogenes antijenlerinin T ve B hücrelerine sunulmasına yol açar. Daha sonra $CD4^+$ T hücreleri aktive edilir ve B hücreleri tarafından spesifik IgG ve IgM antikorunun üretimi gerçekleşir (45). Doku hasarına ise moleküler benzerlik yoluyla başlatılan immün bir mekanizma aracılık eder (51). Enfeksiyöz ajan ve insan proteinleri arasındaki yapısal benzerlik, insan proteinlerine karşı oluşan antikorların ve/veya T hücrelerinin çapraz aktivasyonuna yol açar (45). Bu çapraz reaksiyonlar, antikor bağlanması ve T hücrelerinin infiltrasyonu nedeniyle kardit, immün komplekslerinin oluşumu sonucu artrit, antikorların bazal ganglionlara bağlanması sonucu kore ve gecikmiş bir aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı cilt belirtileri meydana gelir (7). Sonuç olarak hastalığa genetik yatkınlığı olan bireylerde, GABHS'lerin romatojenik tipi ile geçirilmiş farenjit sonrası hücresel ve humoral immun mekanizmaların etkisi ile eklem, kalp, beyin gibi çeşitli doku ve organlarda enflamasyon gelişir ve ARA

bulguları ortaya çıkar (şekil 1). Ancak, ARA patogenezi bu görüşlere rağmen tam olarak açık değildir (5, 37, 49).



Şekil 1: ARA Patogenezi.

2.5. Patoloji

Akut romatizmal ateş'de eklem, deri ve kalpte inflamatuvar infiltrasyonlar görülür. ARA patogenezinde bağ dokuda özellikle kan damarları çevresinde oluşan iki temel lezyon görülmektedir. Erken dönem; T ve B lenfositler, makrofajlar ve mast hücrelerinin oluşturduğu infiltrasyon, ödem, bağ dokusunda lizisin olduğu eksudatif, dejeneratif ve inflamatuar dönemdir. Bu dönemdeki lezyonlar geçici ARA bulguları ile sonuçlanır, anti-inflamatuar tedaviye cevabı iyi olup iyileşme döneminde düzelir. Bu dönem, 2-3 hafta sürer. Ortada fibrinoid dejenerasyon, etrafında lenfosit, plazma hücreleri ve Anitschkow hücreleri denilen bazofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu büyük histiosit içeren kronik mononükleer inflamatuvar infiltrasyondan oluşan Aschoff nodülleri ise geç dönemin karakteristik lezyonudur. Sonuçta inflamasyon odaklarında özellikle kardiak dokuda fibrozis gelişir, valvüler deformitelerden sorumludur. Aschoff nodülleri kalp dokusunun her yerinde görülebilir. Kalp miyokardında özellikle küçük damarların duvarına invaze olur. Ayrıca miyokardda diffüz interstisyel inflamatuvar infiltrasyon da görülebilir. Anti-inflamatuar tedaviye iyi cevap vermeyen bu proliferatif lezyonlar aylar yıllar sürebilir (52).

2.5.1. Kardiyak Patoloji

Kalbin her üç tabakasında da inflamatuvar değişikliklerin olduğu pankardit mevcuttur.

Perikardit: Perikardın iki yaprağının da tutulduğu fibrinöz ya da serofibrinöz eksuda görülür, kalıcı hasar olmadan düzelir.

Miyokardit: Diffüz veya fokal interstisyel olarak kas liflerinin hasarı ile ileti sistemini tutan lezyonlardır. Kardiyak disfonksiyona neden olur (53).

Endokardit: Valvüler lezyonlar endokard tutulumu sonucu oluşur. Aktif dönemde makrofaj-fibroblastların infiltrasyonu ve kapakçık ödemi mevcuttur. Endokardiyal yüzeyler, kapakçıkların serbest kenarından hasarlanmaya başlar. Kapakçıkların kapanma hattında vejetasyon -*verrucae*- adı verilen 1-2 mm'lik küçük trombüsler oluşur, fibrozis ile iyileşir. Kapakçıkları, korda tendineaları ve anülüsü daraltır. Kapakların kapanırken temas bölgeleri en büyük hasarın olduğu yerlerdir. En sık mitral ve aort kapak, seyrek olarak diğer kapaklar tutulur. Yüksek basınçla kapanan mitral kapak en fazla etkilenen kapaktır. İnflamasyonun ciddiyetine göre hasar oranı artar ve kapak yetmezliği gelişir.

2.5.2. Ekstrakardiyak Patoloji

Eklem tutulumu: Sinovyal hiperemi, ödem ve sinovyal sıvıda artışın olduğu eksudatif lezyonlar görülür. Kalıcı hasar bırakmadan tamamen iyileşir.

Subkutan nodüller: Ortada fibrinoid nekroz alanı, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve histiositlerden oluşan yapılardır. Hızlı ve sekelsiz iyileşirler.

Plörezi ve pnömoni: Ciddi kalp tutulumunda görülebilir.

Santral sinir sistemi tutulumu: Lezyonların tamamen iyileştiği, korteks, serebellum ve bazal ganglionlarda, arterlerde inflamasyon, hücresel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon ve peteşiyal kanamalar izlenebilir.

2.6. Klinik Bulgular ve Tanı

Akut romatizmal ateş'in klinik tablosu 1500'lü yıllardan beri bilinmektedir. 1944 yılında ARA tanısı için Jones kriterleri oluşturulmuş ve 1965, 1984 ve 1992 yıllarında bu kriterler güncellenmiştir (4). Güncellemeler tanı kriterlerinin spesifitesini artırmış, ancak sensitivitesini azaltmıştır. ARA'nın endemik veya epidemik olduğu bölgelerde tanı kriterleri hassas değildir. Bu sebeple tanı konulması ve sekonder profilaksi verilmesi azalmış ve RKH sıklığı artmıştır. 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ARA tanısı için ilk atakta 1992 Jones kriterlerini önermiş ve tekrarlayan ataklarda tanı kriterlerini hafifletmiştir (54). Ayrıca ekokardiyografinin (EKO) kullanıma girmesi sonucu subklinik (sessiz) kardit tanımı ortaya çıkmıştır (55-58). 1992 Jones kriterleri subklinik karditi tanı kriteri olarak önermemiştir (4). Ayrıca 2002 de yapılan çalışma grubu toplantısında 1992 kriterlerinin revize edilmesi için yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmiştir (54). Bu sebeplerden yüksek ARA insidansının görüldüğü ülkelerde tanı kriterlerinin

sensitivitesini yükseltmek için değişikliklere gidilmiştir (59, 60). ARA, Avustralya ve Yeni Zelanda yerlilerde yaygın, diğer toplum üyelerinde ise seyrek olduğundan orta-yüksek ve düşük riskli popülasyonlar olmak üzere iki farklı grup oluşturulmuştur. 2015 yılında Jones kriterleri de güncellenerek benzer şekilde düşük ve orta/yüksek riskli popülasyonlar için farklı tanı kriterleri oluşturulmuştur (11). Okul çağındaki çocuklarda ARA insidansı <2/100 000 olan ve tüm yaşlardaki RKH prevalansı ≤1/1000 olan popülasyonlar düşük riskli, diğerleri yüksek riskli popülasyonlar şeklinde belirlenmiştir. Verilerin güvenirliğinin yetersiz olduğu popülasyonlarda da orta ve yüksek risk tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (tablo 3) (11). Sonuçta, 2015 Jones kriterlerinde ARA açısından orta/yüksek riskli ve düşük riskli popülasyonlar için farklı tanı kriterleri oluşturulmuş ve sessiz karditin majör kriterler arasına alınmasına karar verilmiştir. Ayrıca poliartralji ve monoartiküler artrit de majör kriter olarak kabul edilmiştir (11).

Tablo 3: ARA Tanısında kullanılan Modifiye Jones Kriterleri (2015 güncellemesi) (11)

<table>
<tr><td colspan="2">A. Tüm hastalarda geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı (kore dışında)</td></tr>
<tr><td>Tanı: ilk atak ARA
Tanı: tekrarlayan atak ARA</td><td>İki majör veya bir majör+iki minor bulgu
İki majör veya bir majör+iki minör veya üç minör bulgu</td></tr>
<tr><td colspan="2">B. Majör bulgular</td></tr>
<tr><td>Düşük riskli topluluklar[a]
Kardit (Klinik ve/veya subklinik[b])
Artrit (Sadece poliartrit)
Kore
Eritema marginatum
Deri altı nodülleri</td><td>Orta ve yüksek riskli topluluklar
Kardit (Klinik ve/veya subklinik[b])
Artrit (Monoartrit veya poliartrit veya poliartralji[c])
Kore
Eritema marginatum
Deri altı nodülleri</td></tr>
<tr><td colspan="2">C. Minör bulgular</td></tr>
<tr><td>Düşük riskli topluluklar[a]
Poliartralji
Ateş (≥38,5°C)
ESH ≥60 mm/sa ve/veya CRP ≥3 mg/dL[d]
EKG’de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)</td><td>Orta-Yüksek riskli topluluklar
Monoartralji
Ateş (≥38°C)
ESH ≥30 mm/sa ve/veya CRP ≥3 mg/dL[d]
EKG’de uzamış PR (yaşa göre)
(kardit major bulgu değilse)</td></tr>
</table>

ARA: Akut Romatizmal Ateş; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
[a]Düşük riskli topluluklarda okul çağı çocuklarında ARA sıklığı yılda <2/100 000 veya tüm yaşlarda RKH ≤1/1000.
[b]Subklinik kardit patolojik ekokardiyografik valvulittir.
[c]Poliartralji yüksek risklilerde diğer nedenler dışlanırsa major bulgu kabul edilir. Eritema marginatum ve deri altı nodülleri eskisi gibi nadiren tek başına majör bulgu kabul edilir. Eklem bulguları aynı hastada ya majör ya da minör bulgu kabul edilir.
[d]CRP laboratuvarın üst sınırının üstünde olmalıdır, en yüksek çıkan ESH değeri kullanılır.

Akut romatizmal ateş'de nüks riski de yüksektir. Ayrıca rekürrens durumunda kalp yetmezliği ve ölüm riski artar. Bu sebeple tekrarlayan atakların tanısında sensitivitesi yüksek kriterler kullanılmalıdır. Son Jones kriterlerinde, geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtı varlığı durumunda iki majör kriter veya bir majör kriter ve iki minör veya üç minör kriter ile tekrarlayan atakların tanısı konulur. ARA insidansının yüksek olduğu yerlerde tekrarlayan atak tanısı konulurken, üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık olduğu ve antistreptolizin O (ASO) düzeyinin yüksek bulunabileceği dikkate alınmalıdır.

2.6.1. Majör kriterler

2.6.1.1. Artrit

Akut romatizmal ateş'te yaklaşık %75 oranında en sık izlenen ve en az spesifik belirti artrittir. Genellikle daha büyük çocuklarda görülürken, 5 yaşından küçük çocuklarda nadir görülür. Ateş ve artrit büyük çocuklarda genelde ilk belirtidir (1, 11, 33). 1992 Jones kriterlerinde majör kriter olarak gezici poliartrit kullanılmıştır (4). Hastalık sıklıkla unilateral ve büyük eklemlerde görülür. Diz, dirsek, el ve ayak bileğini sıklıkla tutulur. Omuz ve kalça eklemleri, el ayaklardaki küçük eklemler ve omurga daha az tutulurlar (5).Sıklıkla iki veya daha fazla eklemi tutar ve gezicidir. Nadiren effüzyon gelişir ancak eklemde deformiteye yol açmaz. Çocuklarda kısa süreli ve hafif seyreder. Genellikle şiddetli artrit olanlarda kardiak tutulum daha nadirdir. Salisilatlarla tedaviye iyi cevap alınır (11). Uygun doz tedaviye rağmen 48 saatten uzun süren artritte diğer tanılar düşünülmelidir (61). Her eklemdeki artrit iki haftadan kısa sürer. Tedavisiz bile en geç 4 hafta içinde kendiliğinden iyileşir (62).

2015 Jones kriterlerinde, düşük riskli popülasyonlarda yalnız gezici poliartrit majör tanı kriteri iken, ülkemizin de yer aldığı orta ve yüksek riskli popülasyonlarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit veya poliartralji majör kriterler olarak kabul edilmiştir (11). Ayrıca, ARA insidansının yüksek olduğu ülkelerde yaklaşık %17 aseptik monoartrit rapor edilmiştir (63). Poliartralji birçok romatizmal hastalıkta görülen nonspesifik bir bulgudur. Son Jones kriterlerinde ise düşük riskli popülasyonlarda minör kriter iken, orta ve yüksek riskli popülasyonlarda ise kriterlerin sensitiviteyi artırmak için majör kriter olarak belirtilmiştir. Özellikle aseptik monoartrit veya poliartralji olan hastalarda ayırıcı tanı önemlidir. Ayrıca eklem bulgularının majör kriter olarak kabul edildiği hastalarda artralji minör kriter kabul edilemez (11).

Akut romatizmal ateş dışındaki artrit olgularının çoğunda eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) artar ve ateş eşlik edebilir, bu yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Doğru tanı için geçirilmiş GABHS enfeksiyonu kanıtı kesinlikle araştırılmalıdır. Ancak GABHS enfeksiyonu geçiren tüm hastalarda ARA gelişmediği, taşıyıcılık sebebiyle boğaz kültüründeki üreme görülebileceği, ASO düzeyinin enfekdiyon sonrası 2-4 haftada pik yapabileceği 3-12 ay artmış düzeylerinin izlenebileceği akılda tutulmalıdır. GABHS enfeksiyonu endemik olan ARA'nin yaygın olduğu ülkelerde sıklıkla yüksek bir ASO titresi görülebilir. Tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda ASO düzeyinin artması tek başına anlamlı değildir. ASO düşük düzeyler bulunduğunda hastalığın dışlanması açısından önemlidir. ARA düşünülen bir hastada (kore hariç) ASO düşükse 1-2 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Artıyorsa veya halen yüksekse bu bulgu tanıyı destekler. Artrit seyri sırasında analjezik olarak kullanılan nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçların klinik ve laboratuvar bulgularını değiştirebilir ve tanıyı güçleştirebilir. ARA şüphesi olan hastalarda NSAİ ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Akut romatizmal ateş'de tedavisiz bile bulgular 4 haftada düzelirken, NSAİ ilaçların yetersiz doz ve süre ile kullanılması artritin şiddetinin değiştirir ve süresini artırabilir (11).

Poststreptokokal reaktif artrit, streptokok enfeksiyonu sonrası görülebilen 7-10 gün latent dönem sonrası, küçük eklemleri tutan, salisilata iyi cevap vermeyen ve 2-8 ay sürebilen bir artrittir. Klinik bazı hastalarda ARA'ya dönüşür. Bu nedenle

Amerikan Kalp Derneği bu hastaların kardit açısından takip edilmesini önerilmiştir. Kardiyak tutulumu olmayan hastalarda bir yıl süreyle sekonder profilaksi uygulanması, bir yıl sonunda kardiyak tutulum yoksa profilaksi kesilmesi, kardiyak tutulum olan hastalarda profilaksiye devam edilmesi önerilmiştir (64, 65). Avustralya Kalp Derneği ise düşük riskli grupta 1 yıl, orta ve yüksek riskli grupta ise 5 yıl süreyle sekonder profilaksi önermiştir. Kardiyak tutulumu olan hastalarda profilaksinin bu sürelerden sonra da devamı önerilmiştir (59).

2.6.1.2. Kardit

Kardit, %30-70 oranında ARA'da ikinci sıklıkta görülür ve küçük çocuklarda daha sık izlenir. Hastaların %80'inde bulgular ortaya çıktıktan sonraki 2 hafta içinde görülür. Akut kalp yetersizliğine ve kronik kapak hastalığına neden olduğundan en önemli majör bulgudur ve mortalite ve ciddi morbiditeden sorumludur. En sık endokardiyumu ve özellikle valvüler endokardiyumu tutarak valvülit yapar. Miyokard ve perikard, yaklaşık %10 oranında tutulur. Bu üç tabakanın hepsinin tutulmasına pankardit denir. Kardit genellikle asemptomatik seyreder. Artrit, kore gibi semptomların değerlendirilmesi sırasında tespit edilir. Aort ve mitral kapaklar ve mitral kordaları tutan endokardit, karditin en karakteristik komponentidir (66, 67). Endokardit kapak yetersizliklerine ve darlıklarına neden olur. Akut dönemde yetersizlik görülürken, kronik dönemde fibrozise bağlı olarak kapak darlıkları oluşur. En sık mitral kapak tutulur (%95) ve apekste yeni duyulan, koltuk altına yayılan, pansistolik üfürüm ile mitral kapak yaprakçıklarının ödemi sebebiyle mitral kapak ağzının daralmasıyla mid-diyastolik üfürüm (Carey Coombs üfürümü) ile kendini gösterir (68, 69). Aort yetmezliği ikinci sıklıkta görülür ve genellikle mitral yetmezlik birlikte görülür. İkinci kalp sesinden sonra, aort odağından sternumun sol yanına yayılan dekreşando tarzında diyastolik üfürüme sebep olur. Aortik yetmezlik akımının mitral kapak anterior leafletin (yaprakçık) açılması kısıtlanır ve geç diyastolik üfürüm olan Austin Flint üfürümü duyulabilir. Triküspit ve pulmoner kapaklar nadir tutulur. Mitral kapak ve aort kapak darlığı yıllar sonra genellikle erişkin yaşlarda görülür.

Kalp yetersizliği nadirdir ve miyokardit ile ilişkilidir. Miyokardit taşikardi, kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği ve ritm ve ileti bozuklukları ile kendini gösterebilir (1, 5, 11). Miyokarditi düşündüren asıl bulgu, ateşten bağımsız, istirahatte

izlenen sinüs taşikardisidir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun olmaması ve kreatin fosfokinaz, troponin gibi miyokard enzimlerinin artmaması gerçek bir miyokardit olmadığı düşündürse de, biopside inflamasyon olması ve QT dispersiyonunun arttışı miyokardite bağlı bulgular olarak düşünülmüştür (70, 71). Viral miyokarditlerde olan nekroz olmadığından işlev bozukluğu gözlenmez (70). İletim sistemi de ARA'da etkilenebilir. Atrial ve ventriküler aritmiler, atrioventriküler bloklar görülür. Birinci derece AV blok en sık görülür ve kardit izlenmeyen hastalarda minör kriter olarak tanımlanmıştır. İkinci ve üçüncü derece AV bloklar nadirdir (72).

Akut Romatizmal Ateş'de perikard tutulumu da izlenir. Perikardit angina, kalp seslerinin derinden duyulması, frotman, kalp boyutlarının artması ve efüzyon ile kendini gösterebilir. Perikardit genellikle sekelsiz iyileşir, konstriktif perikardite sebep olmaz, nadiren tamponad izlenmiştir (73).

Akut romatizmal ateş düşünülen bütün hastalarda tanı konulmasında ve dışlanmasında EKO ve takiplerde önerilmektedir (55-57). Klinik kardit belirtisi bulunmaması ve EKO'da kapak patolojisi izlenmesi subklinik kardit veya sessiz kardit olarak adlandırılır. Subklinik kardit ortalama %17 oranında görülür (57). Avustralya ile Yeni Zelanda Kalp Birliği'nin yayınlarında ve 2015 Jones kriterlerinde subklinik kardit tüm populastonlarda majör bulgu olarak kabul edilmiştir (11, 59, 60). Sağlıklı çocuklarda aort kapağı hariç diğer kapaklarda fizyolojik yetersizlik görülebilir. Çocukluk çağında aort yetersizliği ise genellikle patolojiktir. Burada sorun ARA'daki mitral yetmezliğini fizyolojik mitral yetmezlikten ayırt etmektir. Fizyolojik kapak yetersizliği ile subklinik karditteki hafif kapak yetersizliği ayırıcı tanısı için kriterler mevcuttur (55-57, 74). Ancak son Jones kriterleri, Dünya Kalp Federasyonu'nun 2012 yılında çıkardığı klavuzun kullanılmasını önerilmiştir (Tablo 4) (11, 74). Ancak kronik bulgular akut dönemde olmayabilir. Ayrıca ARA 5 yaş ve nadiren daha da küçük yaşlarda da gelişebildiği için, renkli Doppler ile kapak yetersizliğinin değerlendirilmesi küçük yaştaki ve düşük kilodaki hastalarda uygun olmayabilir (75).

Tablo 4: Romatizmal Valvülit İçin Önerilen Ekokardiyografik Kriterler (11, 74)

Ekokardiyografik kriterler (Doppler):	**Ekokardiyografik (morfolojik) kriterler:**
Patolojik mitral yetersizliği–4 kriter (tümü karşılanmalıdır): 1. En az 2 projeksiyonda görünür. 2. En az bir kesitte yetersizlik jet uzunluğu ≥ 2 cm 3. Yetersizlik tepe hızı > 3 m/s. 4. En az bir zarfta pansistolik jet. **Patolojik aort yetersizliği – 4 kriter (tümü karşılanmalıdır):** 1. En az 2 projeksiyonda görünür. 2. En az bir projeksiyonda jet uzunluğu ≥ 1 cm 3. Yetersizlik tepe hızı > 3 m/s. 4. En az bir zarfta pandiastolik jet.	**Akut mitral kapak tutulumunda:** 1. Mitral anulusun dilatasyonu. 2. Korda tendineaların uzaması. 3. Akut mitral yetersizliği ile korda tendinea rüptürü. 4. Ön (daha az sıklıkla arka) lifletin prolapsusu. 5. Lifletlerde nodüler lezyonlar. **Kronik mitral kapak tutulumunda (akut tutulumda görünmez):** 1. Lifletlerde kalınlaşma. 2. Kordalarda kalınlaşma ve füzyon 3. Liflet hareketlerinin kısıtlanması 4. Kalsifikasyon **Akut ve/veya kronik karditte aort kapak değişiklikleri:** 1. Lifletlerde düzensiz veya fokal kalınlaşma 2. Bozulmuş yaprakçık koaptasyonu 3. Liflet hareketlerinin kısıtlanması 4. Liflet prolapsusu.

2.6.1.3. Kore

Sydenham koresi veya St. Vitus dansı da denilen kore, ARA'lı hastaların %10-30'unda izlenir. Son Jones kriterlerinde kore ile ilgili değişiklik yoktur (11). Kız çocuklarında ve ergenlikte daha sıktır. Thomas Sydenham tarafından 1686'da tanımlanmıştır. Etiyoloji net olmayıp, patogenezde anormal bir immun yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde kollajen dokunun inflamasyonu, dejenerasyonu ve fibrozisi ile karakterizedir. Latent periyodu ortalama dört aydır (1-6 ay). Bu nedenle diğer bulgular olmaksızın görülebildiği için tek başına varlığı tanı koydurur. Kore görülen hastalarda değişik oranlarda kardiyak tutulum, subklinik kardit izlenmiştir (55-57). Bu sebeple korede EKO yapılması önerilir. Diğer bulgularla birlikteliği nadirdir. Latent periyod uzun olduğundan C-reaktif protein (CRP), ESH düzeyleri normal değerlerde görülürken, ASO ve antideoksiribonükleaz B (Anti-DNase B) düzeyleri artmış olabilir. Koreik hareketler ilk el ve parmakları tutar, sonrasında kol, bacak ve gövdeye yayılır, yüz ve dili de tutar. İstemsiz, hızlı, düzensiz,

amaçsız, önceden öngürülemeyen, vücudun bir yarısından diğer yarısına doğru yönelen, non-stereotipik kısa amplitüdlü hareketler görülür (76). Romatizmal kore sıklıkla yüzü etkiler ve yüz buruşturma, sırıtma ve kaş çatma ile karakterizedir. Ayrıca istemsizce dilde kasılmalar, kas güçsüzlüğü, ince motor hareketlerde bozulma (el yazısında bozulma, düğmeyi açamama vb.) ve duygusal bozukluklar (aşırı hareketlilik, ağlama ve gülme atakları vb.) ortaya çıkar. Stres ve dış uyaranlar koreyi artırırken, uyuma ile hareketler kaybolur. Psikolojik bozukluklar çoğu hastada görülebilir (77, 78). Genellikle bilateral ve bazen tek taraflıdırlar (hemikore). Tanı klinik bulgularla konulur. Elektroensefalografi ve görüntüleme yöntemleri yarar sağlamaz. Kendini sınırlar. Hafif vakalar tedavisiz 1-2 haftada düzelirken, ciddi hastalarda tedavi ile birlikte 3-4 ay sürebilir. Rekürrens 1/3 oranında izlenebilir (1, 5, 11).

2.6.1.4. Eritema Marginatum

Akut romatizmal ateş'de karakteristik olan ve nadir izlenen major bulgudur (<%3). Son Jones kriterlerinde eritema marginatum açısından değişlik olmamıştır (11). Akut romatizmal ateş dışında nadiren görülür. *Erythema annulare* olarak da adlandırılan lezyonlar genellikle kol ve bacakların iç kısmında ve gövdede görülen ve yüzde görülmeyen, harita benzeri, ağrısız, kaşıntısız, üzerine basınca solmayan, ortası soluk, düzensiz sınırlı, eritem şeklinde başlayıp çevre dokuya saatler içinde yayılan lezyonlardır. Maküler veya deriden kabarık olabilir. Gezicidir, sıcaklık arttıkça şiddetlenir ve soğukta kaybolabilir. Birkaç gün sürerek düzelir (1, 5, 11, 79).

2.6.1.5. Cilt Altı (Subkutan) Nodüller

Akut romatizmal ateş'de en az izlenen major bulgu olup son Jones kriterlerinde bu konuda da değişiklik olmamıştır. El bileklerinin, dizlerin, dirseklerin dış yüzünde, oksipit kemiği örten saçlı deride, torakal-lumbar vertebra spinöz çıkıntılarının üzerinde, skapula veya mastoidde görülen 0,5-2 cm büyüklüğünde, çevreye yapışmayan, mobil, sert, ağrısız ve noninflamatuar nodüllerdir. Nodüller bir arada bulunabilir, basmakla solmaz, renk değişmez. Erişkinlerde ve 3 yaş altı çocuklarda nadirdir. Kısa sürede kaybolabileceği gibi haftalarca da sürebilir. Nadiren tek başına bulunur, genellikle karditle birliktedir (1, 11, 80).

2.6.2. Minör Kriterler

2.6.2.1. Ateş

Ateş, ARA'nın başlama evresinde sıktır ve yarıdan fazla hastada görülür. Ateş sıklıkla 38-39.5 ˚C arasındadır ve tedavisiz 1-2 haftada düzelir. Ağır karditli vakalarda 39-40ºC'ye kadar yükselebilir. Halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık eşlik edebilir. Artrit ve karditte daha sıktır. Ateş yokluğu tanıyı dışlamaz, ateşin kaybolması düzelme anlamına gelmez. İzole Sydenham köresi ile birlikte beklenmez. 1992 Jones kriterlerinde 39°C ve üzeri ateş minör bulgu iken, 2015 kriterlerinde düşük riskli topluluklarda ateşin 38,5°C ve üzerinde, orta ve yüksek riskli topluluklarda 38°C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilmiştir (1, 5, 11).

2.6.2.2. Artralji

Artralji, enflamasyonu düşündüren şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olmadan bir veya daha fazla eklemde ağrı şeklinde tanımlanmaktadır. Artrit ile karıştırılmamalıdır ve artrit majör bulgu ise artralji minör kriter olarak kullanılmamalıdır. Bazen eklem hareketlerini kısıtlayabilir. Son Jones ölçütlerine göre düşük riskli topluluklarda poliartralji, orta ve yüksek riskli topluluklarda monoartralji minör bulgu olarak kullanılır (1, 5, 11).

2.6.2.3. PR Mesafesi

Akut romatizmal ateş'de PR uzaması da sıklıkla izlenir. PR uzaması nonspesifik bir bulgudur. Son Jones kriterlerinde de yaşa ve kalp hızına göre PR uzaması minör bulgu olarak önerilmiştir. Nadir hastalarda PR uzaması akut dönemden sonra da sürebilir. Kardit ve kardiyak bulgularla ilgili fikir vermez. Kardit majör bulgu ise PR uzaması minör bulgu olarak kullanılmaz (1, 5, 11).

2.6.2.4. Akut enflamasyonu gösteren laboratuvar bulguları

Labaratuvar bulguları minör kriterlerdir. En çok kullanılan akut faz reaktanları (AFR), ESH ve CRP olup yükselmeleri inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. Düşük riskli popülasyonlarda ESH 60 mm/saatin üzerinde ve orta/yüksek riskli popülasyonlarda 30 mm/saatin üzerinde ise minör kriter olarak kullanılır. CRP ise tüm popülasyonlarda, 3 mg/dL üzerinde veya laboratuvarın normal üst sınırının üzerinde ise minör kriter olarak kullanılır (11). İzole kore ve eritema marginatum izlenen vakalarda normal değerler görülebilir. Biden fazla AFR yüksekliği olanlarda tek minor kriter sayılır. ESH, poliartritli ve karditli hastalarda, başlangıç da her zaman artmış

olarak izlenir. ESH, tedavi almayan vakalarda 6-12 hafta yüksek kalıp sonra normale gelir. ESH akut dönemde prognoz tahmininde yol gösterir. ESH hasta takiplerinde en yararlı testtir ve ARA'da kalp yetersizliği haricinde yüksektir (11, 81). CRP daha duyarlı bir testtir ve kore haricinde yüksek olabilir ve hastalığın seyrinde katkı sağlar. ESH normale dönmeden önce CRP düşer. CRP, ESH gibi kalp yetersizliği ve anemiden etkilenmez hastalık aktivitesi ve doku inflamasyonu tayininde daha yararlı bir testtir (1, 5, 11).

2.6.3. Jones Kriterleri Dışındaki Klinik Ve Laboratuar Bulgular

Akut romatizmal ateş'in akut döneminde, karın ağrısı, epistaksis, anoreksi, halsizlik, pnömoni, hematüri izlenebilir. Karın ağrısı mikrovasküler mezenterik inflamasyona bağlıdır ve salisilat ile düzelir. Lökositoz, nötrofili, normokrom normositer anemi, aspartat ve alanin transaminaz yüksekliği albümin düşüklüğü, hiperglobulinemi ve hiperfibrinojenemi izlenebilir (37).

2.6.4. Önceki A Grubu Streptokok Enfeksiyonunu Destekleyen Bulgular

Kore ve kronik, *indolent* kardit hariç ARA tanısı için geçirilmiş GABHS enfeksiyonunun kanıtı olmalıdır. Bunun için altın standart yöntem boğaz kültürüdür. Boğaz kültürü kronik kolonizasyonda pozitif olabilir ve akut hastalık etkeni başka olabilir. Bu sebeple streptokokların ekstraselüler enzimlerine karşı oluşan nötralizan antikor testleri kullanılmaktadır. Bu antikor testlerin özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür. En sık ASO ve Anti-DNase B testleri kullanılır. Antikarbohidrat A, antistreptodornaz, antifosfopüridin nükleotidaz, antistreptokinaz, antihyalüronidaz ve antistreptokokal esteraz diğer testlerdir. Bu antikor testleri kore ve kronik, *indolent* karditli hastalarda normal olabilir, antibiyotik veya steroid ilaçların etkisi ile düşük görülebilir. Antikor testleri streptokok enfeksiyonu için özgül olmasına rağmen ARA'ya özgü değildir. Yüksek bir ASO titresi, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösterir ve ARA kliniği yokluğunda tanı için anlamlı değildir. ASO düzeyi yaş, yaşanılan coğrafi alana göre değişebilir. ARA akut döneminde hastaların %80'inde ASO yüksek izlenebilirken, sağlıklı kişilerde ise %20'sinde de yüksek olabilir. ASO enfeksiyon sonrası bir haftada yükselir, 3-6 haftada pik yaparak ve 6-8 haftada düşmeye başlar. 6-12 ay yüksek düzeyde kalabilir. Anti-DNase B ise1-2 haftada yükselmeye başlar, 6-8 haftada pik yapar ve 3 aya kadar yüksek kalabilir. ASO daha erken yükselirken, Anti-DNase B ise daha uzun süre yüksek kalır. Yüksek veya takipte

artan değerler tanıda önemlidir. ASO hastalığın erken döneminde düşükse 1-2 hafta sonra tekrarlanır (1, 11, 82-84).

2.7. AYIRICI TANI

2.7.1. Artrit Ayırıcı Tanısı (11, 85)

Poststreptokoksik reaktif artrit; GABHS enfeksiyonunu sonrası, Jones kriterlerine uymayan non-migratuar, salisilata yanıt vermeyen artrittir. Vaskulit ve glomerulonefrit görülür, uzun sureli antibiyotik profilaksisi gerekli değildir.

Juvenil Romatoid Artrit; Ateş yüksektir ve uzun süren salisilata yanıt vermeyen, döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi sistemik bulgular izlenen bir artrittir. Deformasyona neden olur. Romatoid faktör ve anti nükleeer antikor pozitifliği görülebilir.

Septik Artrit; Tek eklemi tutar ve toksik bulgular gösterir, sinovyal sıvıda mikroorganizma ve beyaz küre görülür.

Ailevi Akdeniz Ateşi (poliserozitis rekurrens); Artralji, ateş, karın ağrısı, epansmanlı perikardit, ESH artışı ve beyaz küre artışı görülür. 2-3 gün sürer ve trekürrenslerle seyreder.

Serum hastalığı; Ateş, artrit ve egzamatöz döküntü olur. Klinikte 8-10 gün önce serum yapılmış olması, eozinofili görülür.

Sistemik Lupus Eritematozis; Endokardit, miyokardit, perikardit, arterit, ekzantem ve artrit görülür, sıklıkla 15-40 yaslarında kızlarda sıktır ve antinükleer antikorar pozitiftir.

Henoch-Schonlein Vaskuliti; artralji , karın ağrısı ve ateş izlenir. Ekstremitelerde simetrik peteşi ve purpurik lezyanlar, renal yetmezlik, proteinüri bulunur, Kardiyak tutulum görülmez.

Akut lösemiler; ekstremite ağrıları, artrit ve artralji görülebilir. ESH artışı, anemi, hepatosplenomegali ve beyaz kürede değişmeler izlenir .

2.7.2. Kardit Ayırıcı Tanısı

Mitral yetmezlik ayırıcı tanısında konjenital mitral kapak anomalileri, mitral kapak prolapsusu, miksomatoz mitral kapak, Kawasaki hastalığı, miyokardit ve dilate kardiyomiyopatinin dışlanması ve biküspit aort, aort kapak prolapsusu ve diğer nedenlerle ilişkili aort kapak sorunlarının dışlanması önemlidir. Aort yetmezliğinin

ayırıcı tanısında biküspit aort kapak, aort kapak prolapsusu, subaortik membran gibi nedenler düşünülmelidir (11).

2.7.3. Kore Ayırıcı Tanısı

Tikler, atetoz, hiperkinezi ve ilaç reaksiyonlarında görülebilir (11).

2.7.4. Eritema Marginatum Ayırıcı Tanısı

Akut glomerülonefrit ve ilaç reaksiyonlarında da görülebilir (11).

2.7.5. Subkutan Nodül Ayırıcı Tanısı

Juvenil idiyopatik artrit ve sistemik lupus eritematozus de izlenebilir (11).

2.8. KOMPLİKASYONLAR

RKH, ARA'nın en önemli komplikasyonudur. Ciddi vakalarda kalp yetersizliği ve ölüm ile sonuçlanabilir. Aritmiler, perikardit, romatik pnömoni, pulmoner emboli, pulmoner enfarkt görülebilir. Ayrıca cerrahi kapak operayonu olan geçirenlerde antikoagülan kullanımı sonucu kanama, tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelikte karşılaşılan sorunlar olabilir (11).

2.9. PROGNOZ

Akut romatizmal ateşin kliniği değişkenlik gösterir ve tanı koymak zordur. Ancak DSÖ kriterleri, RKH izlennen hastalarda tekrarlayan ARA ataklarının tanısı için gerekli kriterleri hafifletmiştir. Yani ilk atak ile başvuranlarda Jones kriterleri kullanılırken, RKH olan rekürrensle gelenlerde üç minör bulgu ile birlikte geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulgusu tanı için yeterli sayılmıştır (11). Akut romatizmal ateşde prognozu belirleyen en önemli bulgu, sekele denen olan, akut kalp yetersizliğine sebep olabilen kardiyak tutulum olmasıdır. Küçük yaşlarda kardit sıklığı ve şiddeti artar. İlk atakta ve karditi bulunmayan hastalarda prognoz iyidir. Bu hastalarda yıllar sonra bile RKH görülmezken, karditli hastalarda yaklaşık yarısında RKH izlenmiştir (86). Çünkü ilk atakta kardit olanlarda rekürrenslerde de kardit geçirme ihtimali yüksektir. Akut romatizmal ateş tedavi edilmesi bile 3 ayda kendini sınırlarken, kardit varlığında aylarca devam edebilir. Kapak hastalığı zaman içinde gerileyip düzelebilir, ancak tedavinin yetersizliği ve proflaksi alınmaması halinde RKH'na ilerleyebilir.

Akut romatizmal ateş geçiren hastaların yaklaşık %35-72'sinde klinik kardit gelişir (26, 87, 88), %18' inde ise EKO ile subklinik kardiyak tutulum gösterilmiştir

(57). Bununla birlikte, özellikle profilaksi ile akut kardit iyileşebilir ve bu hastaların hepsi kronik RKH'a dönüşmez. Gerileme en sık ARA'yı takip eden ilk yılda görülür, ancak ilk kardiyak hasardan 10 yıl sonra düzelme izlenmiştir (87). İzole mitral yetersizliği ile sınırlı akut kardit en iyi gerileyen komlikasyon iken, aort kapak tutulumunda gerileme neredeyse görülmez (87). Kronik RKH gelişimine yatkınlık oluşturan faktörler, ARA'nın ilk atağının genç yaşta olması, ARA'nın erken döneminde daha şiddetli kardit ve ARA rekürrens sıklığı ve sayısının fazla olmasıdır (87, 88). İlk ARA sırasında klinik karditi olmayan çocuklarda da kronik RKH gelişebilir. Bunun nedeni, subklinik nüksler, profilaksiye uyumsuzluk veya klinik olarak görünen hastalığın gecikmiş gelişimi olabilir ve seri EKO gerekliliğini gösterir. Tedavi öncesi, EKO yapılmadan önce klinik karditi olmayan 10 yaşındaki hastaların %24'ü ve 20 yaşındaki hastaların %44'ünde kronik RKH' nın oskülatuvar bulguları izlenmiş ve yalnızca üçte birinde ARA nüksleri görülmüştür (87).

2.10. Tedavi ve Profilaksi

Temel tedavi prensipleri, aktivite azaltılması, primordial, primer ve sekonder proflaksi, üçüncül koruma, antiinflamatuar tedavi, semptomatik tedaviler, kalp yetersizliği ve kapak hastalığı tedavisi ve ciddi kapak hastalıklarında cerrahidir. Tedavi sonrası takip, son derece önemlidir

2.10.1. Primordial Proflaksi (Etkene Maruziyetin Azaltılması)

Sosyoekonomik durumların düzeltmesi, kalabalık ortamlarda alınacak önlemler, temizlik kurallarına uyulması ve sağlık hizmetlerinin düzenlenmesi GABHS'lere maruziyeti önlemede önemlidir (61).

2.10.2. Primer Proflaksi (Farenjit Tedavisi)

En çok istenen ve en iyi birincil korunma yöntemi, *S. pyogenes* kolonizasyonunu ve enfeksiyonunu önleyecek ve böylece ARA ve RKH gibi enfeksiyon sonrası sekelleri önleyecek olan *S. pyogenes* bakterisine karşı aşılamadır (89). Ancak bugüne kadar etkin bir aşı geliştirlememiştir.

GABHS enfeksiyonu tedavisi için penisilin, makrolid, sefalasporin grubu antibiyotik tedavisi önerilir (tablo 5) (90-94). Hastalık başlangıcından sonra 10 gün içinde tedaviye başlanmalıdır ve tedavi 10 gün süre ile etkin kan düzeyini devam ettirmelidir. Boğaz kültürü için 48 saat beklemek riski artırmaz ve tedaviye başladıktan

24 saat sonra bulaşıcılık kaybolur. Tedavi sonrası rutin boğaz kültürü alınması önerilmez, sadece semptomları süren ve rekürrens ARA geçirenlerde önerilir.

Tablo 5: GABHS Farenjit Tedavisi (64)

		Doz	**Süre**
Penisilin	Benzatin Penisilin	vücut ağırlığı > 27 kg hasta için 1200000 IU, vücut ağırlığı ≤ 27 hasta için 600.000 IU IM	Tek doz
	Fenoksimetilpenisilin (Penisilin V)	vücut ağırlığı > 27 kg çocuklar ve adölesan; günde 2 veya 3 kez 500 mg, vücut ağırlığı ≤ 27 kg çocuklar için günde 2 veya 3 kez 250 mg po	10 gün
	Amoksasilin	50 mg/kg, günde bir kere (maksimum 1 gr) po	10 gün
Penisilin Alerjisi olanlarda			
sefalosporinler	Dar spektrumlu sefalosporinler (sefaleksin, sefadroksil)	Değişken	10 gün
Makrolidler	Klaritromisin	15 mg/kg/gün, günde iki dozda (maksimum 250 mg günde iki defa) po	10 gün
	Azitromisin	12 mg/kg, günde bir kere (maksimum 500 mg) po	5 gün
Linkozamid	Klindamisin	20 mg/kg/gün, günde üç dozda (maksimum 1.8 gr/gün) po	10 gün

2.10.3. Sekonder Proflaksi

Akut romatizmal ateşin tekrarlaması için hastanın streptokokkal faranjit sırasında semptomatik olması gerekli olmadığı gibi, yeterli antibiyotik tedavisi alan hastalarda bile görülebilir. Bu nedenle sekonder proflaksi gerekir. Tablo 6 ve 7'de sekonder korumada kullanılan ilaçlar ve tedavi süreleri gösterilmiştir (64, 95-97).

Tablo 6: ARA'da Sekonder Proflaksi (64)

	Doz	**Kanıt düzeyi**
Benzatin Penisilin	Vücut ağırlığı > 27 kg hastalar için 1200000 IU, vücut ağırlığı ≤ 27 hastalar için 600.000 IU IM 4 haftada bir, Yüksek riskli durumlarda 21 günde bir	IA
Penisilin V	Günde 2 kez 250 mg po	IB
Sülfadiazin	Vücut ağırlığı > 27 kg hastalar için 1gr günde bir kere, po vücut ağırlığı ≤ 27 hastalar için 0.5 gr günde bir kere, po	IB
Penisilin ve sülfadiazin alerjisi olanlarda makrolid	Değişken	IC

Tablo 7: Sekonder Romatizmal Ateş Profilaksi Süreleri (64)

Kategori	Son ataktan sonra süre	Kanıt düzeyi
Kardit olmaksızın ARA	5 yıl veya 21 yaşına kadar (Hangisi daha uzunsa)	IC
Kardit olan ancak rezidüel kalp hastalığı olmayan ARA (Kapak hastalığı yok*)	10 yıl veya 21 yaşına kadar (Hangisi daha uzunsa)	IC
Kardit olan ve rezidüel kalp hastalığı olan ARA (Persitan kapak hastalığı*)	10 yıl veya 40 yaşına kadar, bazen ömür boyu (Hangisi daha uzunsa)	IC
*Klinik veya ekokardiyografik delil		

2.10.4. Antiinflamatuar Tedavi

Artritte; Artralji ve artrit tek bulgu ise antiinflamatuar ilaçların beklenmeden başlanması önerilmez. Çünkü bu ilaçlarla tedaviye erken başlanması karakteristik gezici poliartrit gelişimi engelleyerek tanıyı zorlaştırabilir. Bulgular ortaya çıkana kadar ağrı ve ateşin önlenmesi için asetaminofen gibi ilaçlar kullanılabilir. Tipik gezici poliartrit ile başvuranlarda ise kontrendike durum yoksa salisilat ve diğer NSAİ ilaçlar kullanılabilir. Salisilat dozu çocukta 100 mg/kg/gün (oral, 3-5 gün, günlük 4 doz, sonrasında 75 mg/kg/gün ,oral, günlük 4 doz şeklinde, 4 hafta boyunca) verilir, adölesan ve erişkinde 4-8 gr/4 doz halinde oral 2 hafta, 2 haftada azaltarak kesilir. 48-72 saatte eklem bulguları düzelmezse tanı tekrar değerlendirilmeli, salisilat düzeyi 20-30 mg/dl veya 0.7-2.0 mmol/L düzeyinde olmalıdır. Artrit bulguları sebat etmez ve

salisilat intoksikasyon bulguları (kulak çınlaması, hiperventilasyon) gelişmezse salisilat düzeyi bakılmasına gerek yoktur. NSAİ ilaçlar ise; naproxen (10-20 mg/kg 2 dozda), karaciğer toksisitesi yoksa), ibuprofen (30-40 mg/kg/gün 4 dozda), ketoprofen (1,5 mg/kg/gün, 4 dozda) kullanılabilir. NSAİ ilaçların salisilattan daha etkin olduğuna dair kanıt yoktur. Aspirin ve NSAİ'ler eklem semptomlarını hızla kontrol eder, ancak tüm semptomlar düzelene kadar devam edilmelidir (5, 98). Bazı hastalarda daha uzun tedavi gerekse de, çoğu hastada 1-2 hafta tedavi gerekir. Artrit, anti-inflamatuar tedavi dozu azaltıldığında tekrarlayabilir. Bu fenomen "geri tepme" (*rebound*) olarak bilinir ve daha uzun bir tedavi sürecinin gerekli olduğu anlamına gelir (99).

Kardit; hafif karditte salisilat tedavisi kullanılır ve artrit tedavisi gibidir. Orta-ağır karditte prednizolon 1-2mg/kg/gün (maksimum doz 60 mg/gün, günlük 4 doz) şeklinde başlanır, 2-3 hafta verilir, sonrasında her hafta doz %20-25 azaltılarak kesilir. Artrit ve kardit birlikteliği durumunda ilave olarak NSAİ kullanılmasına gerek yoktur. Steroid kesilmeden bir hafta önce salisilat 75-80 mg/kg başlanır ve prednizolon kesildikten sonra ise salisilat 3-4 hafta daha devam edilir. Gastrointestinal sistem koruması unutulmamalıdır. Subklinik karditte de salisilat kullanılır. Erken antiinflamatuar tedavi kardit gelişmesini önlemez (100). Steroid tedavi ağır karditte verilir. Gelişebilecek romatizmal kapak hastalığının şiddet ve prognozunu bu tedaviler etkilemez (101). Şiddetli karditi olanlarda kalp yetersizliğinin tedavisi önemlidir. Romatizmal karditli hastalarda akut dönemde kapak cerrahisi nadiren gereklidir, ancak kapakçıkta akut rüptür olan hastalarda hayat kurtarıcı olabilir (102). Önemli kardiyomegali, kalp yetersizliği veya üçüncü derece kalp bloğu olanlar da dahil olmak üzere şiddetli karditi olan tüm hastalar, acil bir EKO ve bir kardiyolog tarafından değerlendirme gerektirir. Diüretikler, sıvı kısıtlaması ve yatak istirahati kalp yetersizliğinin tedavisinde temel dayanak noktalarıdır. Semptomatik aort yetersizliği ve/veya sol ventrikül disfonksiyonu olan bazı hastalar için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri önerilir (103). Pek çok uzman, yüksek kalitede kanıt olmamasına rağmen, kalp yetmezliği olan şiddetli akut karditte kortikosteroid kullanımını önermektedir. Steroid tedavisi kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi azaltır. Gastrointestinal kanama ve sıvı tutulması dahil kortikosteroidlerin yan etkileri kalp yetmezliğini kötüleştirebilir. Akut inflamasyon azalıncaya kadar kalp cerrahisinden

genellikle kaçınılır, böylece onarım teknik olarak daha kolay olur ve böylece daha iyi bir uzun vadeli sonuç elde edilebilir (104). Bunun istisnası, sıklıkla korda tendina rüptürüne bağlı olan ve acil hayat kurtaran cerrahi onarım gerektiren şiddetli mitral veya aort yetersizliğidir (102). Mümkün olduğunda, mekanik kapaklar için gerekli olan uzun süreli antikoagülasyon tedavisinden kaçınmak için, değiştirme yerine kapak tamiri her zaman tercih edilen ameliyattır (105).

Sydenham Kore ve Tedavisi; Tek başına kore olan hastalarda antiinflamatuar tedaviye gerek olmayıp, sekonder profilaksi yeterlidir (106). Ancak, koreiform hareketler normal günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkiliyorsa, kişiyi yaralanma riskine sokarsa veya hasta ve ailesi için sıkıntı yaratıyorsa, tedavi düşünülmelidir (61). Özgün bir tedavisi olmamakla beraber hafif olgularda medikal tedavi gerekli olmayıp, ağır olgularda valproik asit, halloperidol, karbamazepin, pimozid, tetrabenazin, levetirasetam kullanılabilir (107, 108). Daha ağır olgularda steroidler, plazmaferez, İV immünglobulin verilebilir (109-112).

2.10.5. Fizik Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş'de yatak istirahati zorunludur. Yalnızca artriti olanlarda, artrit ve labaratuvar bulguları düzelene kadar istirahat önerilir ve kardit açısından takip edilmelidir. Kardit bulgusu olanlarda mitral yetersizlikte sol ventrikül hacim ve basıncını azaltmak için en az 1 ay yatak istirahati önerilir. Kalp yetmezliği gelişirse bulgular düzelene kadar istirahat ve düzeldikten sonra 4 hafta aktivite kısıtlanması yapılmalıdır (61).

2.10.6. Endokardit Profilaksisi

Romatizmal kapak hastalığının önemli bir komplikasyonudur. Endokardit profilaksisi protez kalp kapağı bulunan protez materyal ile kapak tamiri olan ve endokardit geçiren hastalarda, endokardit riski yüksek olan oral mukoza perforasyonu, diş etinin veya dişin periapikal bölgesinin manüpüle edildiği dental işlemlerde önerilir. Penisilin dirençli vakalarda klindamisin, klaritromisin yada azitromisin önerilir (95) .

2.10.7. Üçüncül Profilaksi

Akut romatizmal ateş'den kaynaklanan kardiyak hasardan kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi önlemek için tıbbi ve cerrahi müdahalelerin sağlanması anlamına gelir (61). Bu müdahaleler arasında kalp yetmezliği, antikoagülasyon, aritmi,

endokardit ve gebelikle ilgili komplikasyonların önlenmesi ve cerrahi müdahaleler yer alır (113).

2.10.8. Eğitim

Hastalar ve bakıcıları, romatizmal ateş ve RKH hakkında yeterli bilgi ve eğitimin yanı sıra ikincil profilaksiye bağlı kalmanın önemine ihtiyaç duyar (91). Ek olarak, hastaları boğaz ağrısı için tedavi arama konusunda eğitmek ve diş bakımının rolünü vurgulamak önemlidir.

2.11. ARA'DA RİTM VE İLETİ BOZUKLUKLARI

Akut romatizmal ateş'de ritim bozukluklarının nedeni net olmayıp, ARA'dan sorumlu immunolojik mekanizmaların kalpte inflamasyona yol açarak kardiyak iletim ve otomatisite bozukluğuna sebep olarak aritmilere neden olduğu düşünülmüştür (15).

Aritmiler, ARA'nın akut döneminde sık görülmektedir. Hastalarda birinci, ikinci ve üçüncü derece AV blok (13, 16-18), AV dissosiasyonun bulunduğu veya bulunmadığı junctional taşikardi (19), ventriküler taşikardi (VT) (13, 15), sağ-sol dal blokları (14, 20), taşiaritmiler, bradiaritmiler ve prematüre atrial ve ventriküler kontraksiyonlar (14, 21) bildirilmiştir. Akut romatizmal ateş'de en sık birinci derece AV blok izlenir ve minör bulgu olarak kabul edilmiştir (11). AV iletimdeki gecikme ile ARA ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (22, 114-116) ve hastalarda görülme sıklığı çalışmalarda değişkenlik göstermiş olup yaklaşık %10-75 oranındadır (16, 19, 114, 117, 118). Ancak PR aralığında uzamanın kardit varlığı ile ilişkisi gösterilmemiştir (114). Ayrıca ARA'da daha ileri derece AV bloklar bildirilmiştir (13, 14, 17, 18, 119).

Literatürde ARA'lı çocuklarda ciddi karditlerde QT aralığı uzaması nedeniyle torsade de pointes (117), akut döneminde kardit yokken VT (15) ve karditin subakut dönemde VT (13) gelişen hastalar bildirilmiştir. Karditi olan olgularda VT, miyokarditin komplikasyonu olarak ortaya çıkıyor olabilir, ancak kardit olmayan bir hastada da VT gelişmesi fokal miyokardiyal inflamatuvar lezyonların varlığı ile açıklanabilir (37). Ayrıca ARA'lı hastalarda ortalama QTd değerlerinin sağlıklı insanlardan daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (71, 120). Akut romatizmal ateş'e akselere junctional ritm (AJR) önemli başka bir aritidir. Akut romatizmal ateş hastalarında ilk olarak AV disosiasyonun eşlik ettiği tipleri gösterilmiş ve kardite sekonder kabul edilmiştir (19, 121). Ünitemizde yapılmış olan

bir çalışmada AJR'nin ARA'de bildirilmiş olandan daha sık görüldüğü ve bunun saptanabileceği Holter monitörizasyonu ile gösterilmiştir (22). Bir başka çalışmamızda ise AJR'in ARA gibi eklemleri ve kalbi etkileyen başka inflamatuvar hastalıklarda görülmediği ve ARA'ya has bir bulgu olduğu sonucuna varılmış ve ayırıcı tanıda kullanılabileceği önerilmiştir (122).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, 09/02/2018-31/12/2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuran ve ARA tanısı alan çocuk hastalar alınarak yapıldı. Enflamasyon bulgularının olmadığı koreli vakalar, akut atak dönemini geçirerek başvurdukları için çalışma kapsamına alınmadı.

Tanı

İlk atak ARA tanısı ve ARA rekürrensi tanısı modifiye Jones kriterlerine sıkıca uyularak konuldu. Tanı için son güncellemede ARA'nın orta yüksek sıklıkta görüldüğü toplumlar için düzenlenmiş olan yeni kriterler kullanıldı (tablo 3). Hastalar taşıdıkları major bulgulara göre gruplandırıldı.

3.1. Ritm ve İletim Bozuklukları Yönünden Analiz

a. Yüzey EKG

Kliniğimize başvuru yapan her hastadan standart 12 lead EKG kaydı alındı. Bu kayıtlardan kalp hızı, PR aralığı ölçüldü. Ölçümler DII'deki üç ardışık QRS kompleksinden yapıldı ve bu üç değerin ortalaması hesaplamalarda kullanıldı. Ayrıca diğer anormal bulgular yüzey EKG'de değerlendirildi.

b. 24 Saatlik EKG Analizi

Akut romatizmal ateş tanısı konulan tüm hastalara 24-saatlik EKG kaydı için holter cihazı bağlandı. Holter kaydı DMS marka 300-4A model dijital Holter kaydedici cihazla (DMS Inc, New York, USA) yapıldı. Buradan alınan veriler bilgisayara aktarılarak DMS marka *Cardioscan* II, Version 12.5.0078a model Holter analiz programı (DMS Inc, USA) ile değerlendirildi.

Programın otomatik analiz sonucunda tespit ettiği anormal ritm özellikleri tek tek gözden geçirilerek yanlış tanımlamalar düzeltildi ve tüm kayıtlar birer dakikalık şeritler halinde incelenerek anormal atımlar saptandı, parazitler çıkarıldı. Bu kayıtlardan aşağıda verilmiş olan ölçümler yapıldı.

1. Kalp hızı değişkenleri: Ortalama kalp hızı, en düşük kalp hızı ve en yüksek kalp hızı sistemin otomatik rapor bölümünden alındı.

2. En yüksek kalp hızında (gündüz saatlerini alınmak üzere) ve en düşük kalp hızında (uyku saatlerini alınmak üzere) PR aralıkları ölçüldü. Ölçüm ardışık dört QRS kompleksinden yapıldı ve ortalama değer kullanıldı.
3. 2.5 saniye üzerinde olan pause sayısı kaydedildi.

Anormal ritm ve iletim özellikleri aşağıdaki kurallara uygun olarak yapıldı;

1. PR aralığında uzama: PR aralığı yaşa ve kalp hızına göre tanımlanmış olan normal değerler ile karşılaştırılarak değerlendirildi (123).
2. İkinci ve üçüncü derece AV blok tanımlanmış kriterlere göre belirlendi (123).
3. Supraventriküler veya ventriküler erken vurular tanımlanmış kriterler kullanılarak tespit edildi (123). Erken vuru sayısı saatte 60'dan fazla ise sık, saatte 60'dan az ise seyrek olarak tanımlandı (124).
4. Akselere *junctional* ritm (AJR); sinüs hızından daha yüksek hızda, dar kompleksli ve QRS komplekslerinin şekil olarak birbiri ile aynı olduğu ritm olarak tanımlandı. Bu ritmin AV disosiasyon ile birlikte mi yoksa birebir retrograt iletim ile mi birlikte olduğu belirlendi. Üç atımdan daha fazla süre ile atriyum ve ventriküllerin bağımsız olarak çalıştıkları ve ventrikül hızının atriyum hızına eşit olduğu veya onu geçtiği durumlarda AV disosiasyon varlığına karar verildi (19).
5. *Junctional escape* atım veya ritm: normal bir sinüs atımından sonra bir duraklamayı izleyerek junctional bir atım veya atımların çıkması olarak tanımlandı.
6. *Ektopik atriyal* ritm: normal sinüs ritmi sırasında P dalga polaritesinde belirgin değişiklik olması durumunda ektopik atriyal ritm tanımlaması yapıldı.

3.2. Çalışmadan Çıkarılma

Güncel Jones kriterlerini tam olarak taşımadığı tespit edilen hastalar ve ARA tanısı konulmasına rağmen teknik nedenler ile 24-saatlik EKG izlemi yapılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.3. İstatistik Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 20, Release 20.0.0 (*Statistical Package for the Social Science*) istatistik paket programına aktarıldı. Ritm ve iletim bozukluklarının klinik bulgularla ilişkisi araştırılırken;

1. EKG bulgularının sıklıkları karşılaştırılırken Pearson Chi-Square analizi kullanıldı.
2. Bulunan p değerinin <0.05 olması önemlilik olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.05.2019 tarihinde sayı no:349, toplantı sayısı:4 ve karar no:15 olmak üzere etik kurulu onayı alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışma süresi içinde toplam 32 hastaya ARA tanısı konuldu. Bunların yalnız biri rekürrens sırasında görülürken diğerleri ilk atak ARA idi. Hastaların demografik verileri tablo 8'de verildi. Bir hasta olası ARA tanısı ile tedavi edilirken diğer hastalar tanı kriterlerini tam olarak karşıladı.

Tablo 8: Hastaların Demografik Verileri

n	**32**
Cinsiyet (Erkek/kız)	21/11
Atak (ilk atak/rekürrens)	31/1
Yaş (ortalama±SD	11,5±2,9

Atak sırasında saptanan majör bulgu birliktelikleri tablo 9'da verildi.

Tablo 9: Atak Sırasında Saptanan Majör Bulgu Birliktelikleri (n=32)

Major bulgu	**n (%)**
Kardit+Poliartrit	10 (31,3)
Kardit+Poliartralji	9 (28,1)
Kardit+Monoartrit	8 (25)
Poliartralji	3 (9,4)
Monoartrit	1 (3,1)
Poliartrit	1 (3,1)

Hastaların beşinde (%15,6) kardit yoktu. İzole kardit vakası saptanmazken, diğer majör bulguların eşlik ettiği 27 (%84,4) çocukta kardit tespit edildi. Poliartralji 12 (%37,5) hastada, poliartrit 11 (%34,4) hastada ve monoartrit 9 (%28,1) hastada izole veya kardit ile birlikte saptandı.

Kardit tüm hastalarda hafif idi. Hastaların 10'unda (31,3) klinik kardit varken, 17 hastada (%53,1) sessiz kardit saptandı. Klinik ve sessiz kapak tutulumlarının birliktelikleri tablo 10'da verildi.

Tablo 10: Klinik ve Sessiz Kapak Tutulumlarının Birliktelikleri

	Klinik Mitral	Klinik Aort	Sessiz Mitral	Sessiz Aort
Klinik Mitral	**10**	1	-	1
Klinik Aort	1	**1**	0	-
Sessiz Mitral	-	0	**14**	4
Sessiz Aort	1	-	4	**9**

Mitral kapak tutulumu olan 24 hastanın 20'sinde (%83,4) kapak yetersizliği hafif, birinde hafif-orta (%4,1), ikisinde orta (%8,2) ve birinde ise orta-ağır (%4,2) derecede idi.

Aort kapak tutulumu olan 10 hastanın dokuzunda (%90) kapak yetersizliği hafif ve birinde (%10) orta derecede idi.

Yirmi yedi hastaya iki majör bulgu varlığı ile tanı konurken, dört hastaya bir majör ve iki minör bulgu varlığı ile tanı konuldu; poliartralji+ateş+AFR yüksekliği=3, poliaritrit+ateş+AFR yüksekliği=1. Bir hasta ise monoartrit ve akut faz reaktan yüksekliği yanında yüzey EKG ve Holter kaydında AJR varlığı nedeniyle ARA tanısı aldı. Tüm hastalarda var olan minör bulguların sıklığı Tablo 11'de verildi.

Tablo 11: Tüm Hastalarda Saptanan Minör Bulguların Sıklığı (n=32)

Minör bulgu	N	%
Ateş (>38^{o}C)	11	34,4
Uzun PR aralığı (yaşa ve kalp hızına göre)	9	28,1
Monoartralji	Hasta yok	
ESH (≥30 mm/saat)	27	84,4
CRP (≥3 mg/dL)	32	100
ESH ve/veya CRP yüksekliği	32	100
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif protein		

Yüzey EKG de iki hastada AJR saptanırken, başka aritmi saptanmadı. Holter kayıtlarında en düşük kalp hızında altı hastada (%6,75), en yüksek kalp hızında ise bir (%3) hastada PR aralığı uzun bulundu, 1 hastada Mobitz tip 1 blok izlendi. Holter kayıtlarında EKG'de AJR saptanan iki hasta ile birlikte toplam beş hastada AJR ve bir hastada akselere nodal atımlar saptandı (%18,75). Ayrıca iki hastada (%6,25) seyrek, uniform izole ventriküler erken vuru, iki hastada (6,25) seyrek, üç hastada (%9,37) sık supraventriküler erken vuru, bir hastada (%3,12) nonsustained ve bir başka hastada

(%3,12) sustained supraventriküler taşikardi atağı saptandı. Holter kayıtlarından hesaplanan ortalama, en düşük ve en yüksek kalp hızı ölçümleri tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Holter Kayıtlarında Elde Edilen Kalp Hızı Ölçümleri

	Ortalama	**Standart sapma**	**Minimum**	**Maksimum**
Ortalama kalp hızı (atım/dk)	89,9	16,3	71	130
En yüksek kalp hızı (atım/dk)	143,7	15,8	118	183
En düşük hızı (atım/dk)	51	11.5	42	88

Majör bulgu birlikteliklerinde AJR sıklığı tablo 13'de gösterilmiş olup AJR varlığı ile majör bulgular arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,119).

Tablo 13: Majör Bulgular ile AJR Arasındaki İlişki

		AJR		**TOPLAM**
		VAR	**YOK**	
Major Bulgular	Kardit+Monoartrit	1	7	8
	Kardit+Poliartralji	3	6	9
	Kardit+Poliartrit	0	10	10
	Monoartrit	1	0	1
	Poliartralji	1	2	3
	Poliartrit	0	1	1
TOPLAM		6	26	32

Karditi olan olmayan hastalar arasında AJR sıklığı tablo 14'de gösterilmiş olup kardit varlığı ile AJR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,185).

Tablo 14: Karditi Olan ve Olmayan Hastalarda AJR Sıklığı

	AJR (n)		**TOPLAM (n)**
	VAR	**YOK**	
Kardit var	4	23	27
Kardit yok	2	3	5
Toplam	6	26	32

Ateşi olan ve olmayan hastalarda AJR sıklığı tablo 15'de gösterilmiş olup ateş varlığı ile AJR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,228).

Tablo 15: Ateş ile AJR Arasındaki İlişki

	AJR (n)		TOPLAM (n)
	VAR	YOK	
Ateş var	3	8	11
Ateş yok	3	18	21
Toplam	6	26	32

EKG'de uzun PR var olan ve olmayan hastalarda AJR sıklığı tablo 16'da gösterilmiş olup, uzun PR varlığı ile AJR varlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=1,000).

Tablo 16: PR Uzaması ile AJR Arasındaki İlişki

		AJR (n)		TOPLAM (n)
		VAR	YOK	
PR Aralığı	Normal	4	19	23
	Uzun	2	7	9
TOPLAM		6	26	32

Klinik veya sessiz karditi olan ve karditi olmayan hastalarda AJR sıklığı tablo 17'de gösterilmiş olup kardit tipi ile AJR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,390).

Tablo 17: Klinik Kardit Varlığı ile AJR Arasındaki İlişki

		AJR (n)		TOPLAM (n)
		VAR	YOK	
Kardit	**Klinik**	3	7	10
	Sessiz	1	16	17
	Yok	2	3	5
TOPLAM		6	26	32

5.TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş tanısı için spesifik bir klinik bulgu veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Akut romatizmal ateş'in tanısı Jones kriterleri yardımı ile konulur (11). Geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunun gösterilmesi koşulu ile iki majör bulgunun olması veya bir majör ile birlikte iki minör bulgunun olması tanıyı koydurur (11). Akut romatizmal ateş halen ülkemizde sık görülmekte ve önemini devam ettirmektedir (9). Bu nedenle kliniğimizde ARA'lı hastaların tanısında 2015 yılında yayınlanan kılavuzdaki orta yüksek riskli toplumlar için belirlenmiş olan kriterler kullanılmaktadır.

Akut romatizmal ateş en sık 5-15 yaş grubunda görülmektedir. İki yaşından önce nadiren görülür ve 40 yaşından sonra ilk atağın görülmesi son derece nadirdir (24). Çalışmalarda ARA tanısı alan hastalarda yaş aralığı 8-14 arasında bildirilmektedir (9, 10). Çalışmamızda da ortalama yaş literatür ile uyumlu olup yaş aralığı 6-16 yaş idi.

Akut romatizmal ateş dünyanın her tarafında hem kız hem de erkeklerde görülmekte olup belirgin bir cinsiyet ayırımı yapmaz (9). Bununla birlikte korenin kızlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (125). Ünitemizden daha önce yapılmış olan çalışmalarda erkek/kız oranı yaklaşık 1:1,4 (22, 122) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda kız çocuk sayısı daha fazla idi (Erkek/kız oranı 1:1,9). Bu farklılık çalışma dönemi ile ilgili olabilir.

Rekürrens ARA'lı hastalarda önemli bir sorundur ve gelişecek romatizmal kapak hastalığı sıklık ve şiddeti üzerine çok etkilidir. Özellikle sekonder profilaksiye uyumun düşük olduğu hastalarda daha sıktır (64). Çalışmamızda rekürrens tanısı ile tedavi edilen hasta sayısının düşük olması (%3) hastalarımızın sekonder profilaksiye uyumlarının iyi olduğuna işaret etmektedir.

Literatürde majör bulgulardan vakaların %50-75'inde kardit, %75-80'inde poliartrit, %10-15'inde kore, eritema marginatum ve subkutan nodüller ise hastaların %5'inden azında görülmektedir (5, 39). Son güncelleme ile majör bulgularda yapılan değişiklikler bu sıklıkları etkilemiş olmalıdır (11). Ancak 2015 yılından sonra ARA konusunda yapılan vaka serisi yayınları azdır (126). Bulabildiğimiz tek çalışmada kliniğimizden yapılmış olan çalışma olup 2015 sonrası tanı alanlarda kardit sıklığı %84, 2015 öncesi tanı alanlarda %70 olarak bulunmuştur (126). Sessiz karditin major

bulgu kabul edilmesi farkın sebebidir. Mevcut çalışmamızda yer alan hastalarda ise kore, eritama marginatum ve subkutan nodül görülmezken, kardit 27 (%84) hastada, poliartralji 12 (%37), poliartrit 11 (%34), monoartrit 9 (%28) hastada tespit edildi. Majör bulguların görülme sıklığı da literatür ile uyumlu idi. Çalışmaya aktif enflamasyon bulguları olan hastaların alınmış olması koreli hasta bulunmamasının sebebi olarak düşünüldü.

Akut romatizmal ateşte prognozu belirleyen bulgu kardit olup çalışmamızda izole kardit tespit edilmedi ve diğer bulgularında birlikte olduğu 27 (%84) hastada kardit izlenmiştir. Kardit bulunan 10 (%31) hastada klinik kardit, 17 (%53) hastada ise sessiz kardit olarak tanı aldı. Mitral kapak 24 hastada tutulmuş olup bunların 20'sinde (%83) hafif mitral yetersizliği, birinde hafif- orta mitral yetersizliği, ikisinde orta mitral yetersizliği, birinde ağır mitral yetersizliği mevcuttu. Aort kapak 10 hastada tutulmuş olup, 9 hastada hafif aort yetersizliği ve bir hastada orta aort yetersizliği mevcuttu.

Aritmiler ARA'nın akut döneminde sık olup çalışmamızda bu aritmilerin sıklığı, majör ve minör bulgularla ilişkisi değerlendirilmiştir. Aritmiler daha çok ARA'nın akut döneminde görülmektedir. Hastalarda birinci, ikinci ve üçüncü derece (tam kalp bloğu) AV blok (13, 16-18), AV dissosiasyonun bulunduğu veya bulunmadığı junctional taşikardi (19, 22), VT (13, 15), sağ-sol dal blokları (14, 20), taşiaritmiler, bradiaritmiler ve prematüre atrial ve ventriküler kontraksiyonlar (14, 21) bildirilmiştir. Akut romatizmal ateş'de en sık birinci derece AV blok izlenir ve minör tanı kriteri olarak kabul edilmiştir (11). Atriyoventriküler iletimdeki gecikme ile ARA ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (22, 114-116) ve hastalarda görülme sıklığı çalışmalarda değişkenlik göstermiştir (16, 19, 114, 117, 118). Ayrıca ARA'da daha ileri derece AV bloklar da bildirilmiştir (13, 14, 17, 18, 119). Akut romatizmal ateşte aritmi sıklığı ile ilgili çalışmalar genellikle vaka sunumu şeklinde olup çalışma sayısı azdır (114). Bu çalışmalarda ritm ve iletim bozuklukları başvuruda çekilen EKG kayıtlarına göre tespit edilmiştir. Ancak kardiyak ritm sürekli ve değişken özellikler gösterir (114). Bu nedenle kardiyak ritm ve iletimin gün içerisindeki değişimlerini değerlendirebilmek için 24-saatlik EKG izlemi önemli katkı sağlamaktadır (127). Holter kullanılarak ARA hastalarında ritm ve iletim bozukluklarının sıklığının araştırıldığı çalışma sayısı azdır (22).

Atriyoventriküler Blok

Atriyoventriküler iletimde olan yavaşlamalar değişik derecelerde AV blok şeklinde kendini gösterir. Akut romatizmal ateş hastalarında PR aralığında uzama minör bir tanı kriteridir. Akut romatizmal ateşli hastalarda birinci derece AV blok erken dönemde yaklaşık %10-75 arasında izlendiği gösterilmiştir (16, 19, 114). Ayrıca birinci derece AV bloğun kardit varlığı ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (114). Akut romalizmal ateş hastalarında ileri derece AV bloklar ise vaka sunumu şeklinde bildirilmiştir (13, 128). Zalzstein ve arkadaşlarının (16) yaptığı ARA tanısı konulmuş olan 65 çocuğu içeren çalışmada hastaların %1,5'inde ikinci derece Mobitz tip 1 AV blok ve %4,6'sında tam AV blok bildirmiştir. Clarke ve arkadaşlarının (114) 508 ARA tanısı almış çocukta yaptığı çalışmada Mobitz tip 1 blok sıklığı %2,36 ve tam AV blok sıklığı %0.59 olarak bildirilmiştir. Karacan ve arkadaşlarının (22) 64 hastada yaptığı diğer bir çalışmada yüzey EKG kayıtlarında birinci derece AV blok sıklığı %21.9, Mobitz tip 1 blok sıklığı %1 izlenmiştir. Bu çalışmalarda da Mobitz tip 2 blok bildirilmemiştir. Agnew J. ve arkadaşlarının (129) 201 hastada yaptığı çalışmada ise 17 (%8,5) hastada AV iletim anormalliği, 5 (%2,5) hastada 2. veya 3. derece AV blok izlenmiştir. Çalışmamızda yüzey EKG'de literatürde bildirilen oranlara benzer sıklıkta (%28,1) birinci derece AV blok ve Holter kayıtlarında bir hastada Mobitz tip I blok saptanmıştır (tablo 10). Holter kayıtlarında yapılan PR ölçümleri yüzey EKG ölçümlerine sıklık açısından bir üstünlük sağlamamıştır. Ancak EKG'de PR aralığı normal izlenen üç hastada 24 saatlik EKG kayıtlarında en düşük kalp hızında PR aralığı uzun olarak saptandı. Bu bulgular PR aralığının gün içerisinde değişkenlik gösterdiğini ve yüzey EKG'de PR aralığı normal saptansa bile Holter kaydı ile PR uzamasının tespit edilenileceğine işaret etmektedir.

Akselere *Junctional* Ritm

Akut romatizmal ateş'te görülen başka bir aritmi de AJR'dir. Başlangıçta ARA hastalarında AV disosiasyonun eşlik ettiği formları gösterilmiş ve kardite sekonder kabul edilmiştir (19, 121). Kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada AJR'nin ARA'de bildirilmiş olandan daha sık görüldüğü Holter monitörizasyonu ile gösterilmiştir (22). Bir başka çalışmamızda ise AJR'in ARA gibi eklemleri ve kalbi

etkileyen başka inflamatuvar hastalıklarda görülmediği ve ARA'ya has bir bulgu olduğu sonucuna varılmış ve ayırıcı tanıda kullanılabileceği önerilmiştir (122). Bratinçsak A. ve arkadaşları (130) poliartralji ve akut faz reaktan yüksekliği ile başvuran üç adolesanda junctional taşikardi saptamış, ARA kriterlerini tam karşılamayan hastaları ARA olarak tedavi etmişlerdir. Yazarlar junctional taşikardinin ARA için tanısal bir kriter olarak kabul edilmesini önermişlerdir.

Cristal ve arkadaşlarının (19) yaptığı 70 ARA hastasında yaptığı çalışmada 14 (%20) EKG'de AV disosiasyon tepit edilmiş ve net olmasa da artmış AV nod aktivitesi sebebiyle olduğu düşünülmüştür. Ayrıca AV disosiasyonun kardit bulunmayanlarda daha sık olduğu ve bunların bazısında AV iletimin geciktiği tespit edilmiştir (19). Clarke ve arkadaşlarının (114) 508 ARA hastasında yaptığı başka bir çalışmada yüzey EKG'de 35 hastada AV disasasyonun eşlik ettiği,13'ünde eşik etmediği 48 hastada (%9.4) AJR izlenmiş ve kardit varlığı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Agnew J. ve arkadaşlarının (129) 201 hastada yaptığı çalışmada ise 12 (%6) hastada junctional ritm izlenmiştir. Karacan ve arkadaşlarının (22) 64 hastada yaptığı diğer bir çalışmada da yüzey EKG'de 3 hastada (%4.7), 24 saatlik EKG kayıtlarında 9 hastada (%14) *junctional* ritm atakları saptanmış ve AJR sıklığı %15.6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, gerçekte AJR sıklığının yüzey EKG'de saptanandan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada AJR varlığının kardit olmaması ile istatistiksel anlamda ilişkili olduğu ($p<0.05$) bildirmiştir. Çalışmamızda ise Holter kayıtlarında saptanan AJR sıklığı (5 hasta, %15,6) yüzey EKG'de saptanan sıklıktan (2 hasta, %6,2) belirgin olarak yüksek idi. Bu sonuçlar Karacan ve arkadaşlarının (22) bildirdiği sonuçlar ile uyumlu idi. Çalışmamızda ayrıca majör bulgu birliktelikleri, kardit varlığı, PR uzaması, ateş ve klinik kardit varlığı ile AJR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Monoartrit ve akut faz reaktan yüksekliği ile başvuran bir hastamız, yüzey EKG ve Holter kaydında AJR varlığı nedeniyle ARA tanısı aldı. Bu vakadaki yaklaşımımız Bratinçsak A. ve arkadaşlarının (130) önerisi ile örtüşmektedir. Ayrıca AJR sıklığı diğer minör bulguların sıklığına yakın olarak bulunmuştur (tablo 11). Bu sonuçlar yüzey EKG ve/veya 24 saatlik EKG kayıtlarında AJR varlığının tespit edilmesinin ARA için tanısal bir kriter olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Erken Vurular

Supraventriküler ve/veya ventrikül erken vurular sağlıklı çocuklarda da sıklıkla görülmekte olup kalbi etkileyen inflamatuvar olaylarda da sık izlenmektedir. ARA'lı çocuklarda erken vuru sıklığını ve klinik bulgular ile ilişkisini inceleyen çalışmalar azdır (22, 81,133).

Wood ve arkadaşlarınıın (81) Holter ile tespit ettiği ventriküler erken vuru sıklığı %26 ve supraventriküler erken vuru sıklığı %13 olarak izlenmiştir. Ballı Ş. ve arkadaşlarının (131) 73 hastada yaptığı retrospektif çalışmada EKG'de 3 (%4,2) hastada, Holterde ise 26 (%35,6) hastada erken vuru izlenmiş ve kardit ile erken vurular arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Karacan ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada EKG'de erken vuru sıklığı %1,7 iken Holter kayıtlarında %29,7 olarak izlenmiştir. Çalışmamızda ise iki (%6,2) hastada seyrek ventriküler erken vuru, iki (%6,2) hastada seyrek ve üç (%9,4) hastada sık supraventriküler erken vuru, bir (%3,1) hastada non-sustained ve bir (%3,1) hastada sustained supraventriküler taşikardi izlendi. Çalışmamızda erken vuru sıklığının diğer çalışmalara oranla az olması çalışmada yer alan hasta sayısının nispeten az olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak ARA'lı çocuklarda görülen ritm ve iletim bozukluklarının sıklığı yüzey EKG kayıtlarında tespit edilenden daha fazladır. 24 saatlik EKG kayıtları ile bu aritmilerin saptanması daha olasıdır. Akut romazitmal ateş atağı sırasında EKG ve/veya Holterde saptanan AJR sıklığının diğer minör bulguların sıklığına yakın bulunması AJR'nin, ARA tanısında minör bulgu olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

6.KISITLILIKLAR

Çalışmamızdaki temel kısıtlılık hasta sayısının düşük olmasıdır. COVİD-19 pandemi sürecinde ARA sıklığında belirgin düşme olması vaka sayısının kısıtlı kalmasına neden oldu (132).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya ARA tanısı alan toplam 32 (21 erkek ve 11 kız) hasta alınmış olup, yaşları 6-16 (11,5±2,9 yıl, ortanca 12 yıl) ve erkek-kız oranı 1:1,9 idi. Hastaların 31'i (%96,9) ilk atak sırasında değerlendirilirken, 1 hasta (%3,1) rekürrens sırasında değerlendirildi.
2. Hastalarda başvuru sırasında kardit+poliartrit %31,3, kardit+poliartralji %28,1, kardit+monoartrit %25, poliartralji %9,4, poliartit %3,1,monoartrit %3,1 oranlarında görüldü. Çalışma grubuna alınan hastalarda izole kardit, monoartralji ve kore tespit edilmedi.
3. Kardit tüm hastalarda hafif idi. Hastalarda klinik kardit %31,3, sessiz kardit %53,1 oranınd görüldü. Mitral kapak tutulumu olan 24 hastanın 20'sinde (%83,4) kapak yetersizliği hafif, birinde hafif-orta (%4,1), ikisinde orta (%8,4) ve birinde ise orta-ağır (%4,1) derecede idi. Aort kapak tutulumu olan 10 hastanın dokuzunda (%90) kapak yetersizliği hafif ve birinde (%10) orta derecede idi.
4. Yüzey EKG'de 9 hastada (%21.8) yaş ve kalp hızına göre PR aralığında uzama ve iki hastada AJR saptanırken, başka aritmi saptanmadı.
5. Holter kayıtlarında en düşük kalp hızında altı hastada %6.75, en yüksek kalp hızında ise bir hastada PR aralığı uzun bulundu, 1 hastada Mobitz tip 1 blok izlendi. Holter kayıtlarında EKG'de AJR saptanan iki hasta ile birlikte toplam beş hastada AJR ve bir hastada akselere nodal atımlar saptandı (%18.75). Ayrıca iki hastada (%6,25) seyrek, uniform izole ventriküler erken vuru, iki hastada (6,25) seyrek, üç hastada (%9,37) sık supraventriküler erken vuru, bir hastada (%3,12) nonsustained ve bir başka hastada (%3,12) sustained supraventriküler taşikardi atağı saptandı.
6. Majör bulgu birlikteliklerinde AJR varlığı açısından gruplar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,119).
7. Kardit varlığı ile AJR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.185).
8. Ateş varlığı ile AJR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.(p=0.228)
9. Uzun PR varlığı ile AJR varlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.(p=1,000)
10. Kardit tipi ile AJR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.390).

8. KAYNAKLAR

1. Ortiz E. Acute rheumatic fever. In: Anderson R, Baker E, Macartney F, Rigby M, Shinebourne E, Taynan M, editors. Paediatric Cardiology. New York: Churchill Livingstone2002. p. 1713-32.
2. Said GE, Sorour K. Acute rheumatic fever. In: Garson A, Bricker J, Mcnamara D, editors. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Philadelphia: Lea&Febiger1990. p. 1485-500.
3. Tani L. Rheumatic fever and rheumatic heart dis. In: Allen H, Driscoll D, Shaddy R, Feltes T, editors. Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins2008. p. 1256-80.
4. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA. 1992;268(15):2069-73.
5. Gerber M. Group A streptococcus. In: Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Stanton B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders Company2007. p. 1135-45.
6. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. N Engl J Med. 2007;357(5):439-41.
7. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:15084.
8. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5(11):685-94.
9. Gurses D, Kocak G, Tutar E, Ozbarlas N, Turkish ARFsg. Incidence and clinical characteristics of acute rheumatic fever in Turkey: Results of a nationwide multicentre study. J Paediatr Child Health. 2021.
10. Atalay S, Tutar E, Ucar T, Topcu S, Kose SK, Dogan MT. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in Turkish schoolchildren. Cardiol Young. 2019;29(10):1272-7.
11. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(20):1806-18.
12. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2000.
13. Olgun H, Ceviz N. Unusual rhythm problems in acute rheumatic fever: two patient reports. Clin Pediatr (Phila). 2004;43(2):197-9.
14. Lenox CC, Zuberbuhler JR, Park SC, Neches WH, Mathews RA, Zoltun R. Arrhythmias and Stokes-Adams attacks in acute rheumatic fever. Pediatrics. 1978;61(4):599-603.
15. Freed MS, Sacks P, Ellman MH. Ventricular tachycardia in acute rheumatic fever. Arch Intern Med. 1985;145(10):1904-5.
16. Zalzstein E, Maor R, Zucker N, Katz A. Advanced atrioventricular conduction block in acute rheumatic fever. Cardiol Young. 2003;13(6):506-8.
17. Stocker FP, Czoniczer G, Massell BF, Nadas AS. Transient complete A-V block in two siblings during acute rheumatic carditis in childhood. Pediatrics. 1970;45(5):850-6.
18. Malik JA, Hassan C, Khan GQ. Transient complete heart block complicating acute rheumatic fever. Indian Heart J. 2002;54(1):91-2.

19. Cristal N, Stern J, Gueron M. Atrioventricular dissociation in acute rheumatic fever. Br Heart J. 1971;33(1):12-5.
20. Yahalom M, Jerushalmi J, Roguin N. Adult acute rheumatic fever: a rare case presenting with left bundle branch block. Pacing Clin Electrophysiol. 1990;13(1):123-7.
21. Woo KS. Bradytachyarrhythmia as the first manifestation of acute rheumatic carditis in an adult. West J Med. 1992;156(4):413-5.
22. Karacan M, Isikay S, Olgun H, Ceviz N. Asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in children with acute rheumatic fever: 24-hour electrocardiography study. Cardiol Young. 2010;20(6):620-30.
23. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Engl J Med. 1991;325(11):783-93.
24. Orun UA, Ceylan O, Bilici M, Karademir S, Ocal B, Senocak F, 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(2):361-8.
25. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in indigenous Australian children. J Paediatr Child Health. 2010;46(9):527-33.
26. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, Edwards K, Condon JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. Circulation. 2013;128(5):492-501.
27. Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, Pamukcu O, Baykan A, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998-2011. Cardiol Young. 2015;25(4):745-51.
28. Anita K, Zaidi M, Donald A. Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, editors. WB Saunders Company. 18 ed. Philadelphia2007. p. 1140-5.
29. Quinn RW. Epidemiology of group A streptococcal infections--their changing frequency and severity. Yale J Biol Med. 1982;55(3-4):265-70.
30. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. Circulation. 2009;119(5):742-53.
31. Yazıcı S, Ceviz N. Akut romatizmal ateşli çocuklarda sınıf I ve II HLA antijenlerinin dağılımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2012:55: 9-18.
32. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2163-96.
33. Zuhlke LJ, Steer AC. Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. Glob Heart. 2013;8(3):189-95.
34. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clin Epidemiol. 2011;3:67-84.
35. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart. 2008;94(12):1534-40.
36. Özyürek A. Akut romatizmal ateş: T Klin Pediatri Özel 2003.
37. Stollerman G. Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 1721–62.
38. Karademir S, Demirceken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Tezic T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. Acta Paediatr. 1994;83(8):862-5.
39. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet. 2005;366(9480):155-68.

40. Imamoglu A, Ozen S. Epidemiology of rheumatic heart disease. Arch Dis Child. 1988;63(12):1501-3.
41. Gerber M. Pharyngitis. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. China: Churcill Livingstone Elsevier; 2008. p. 206-19.
42. Stjernquist-Desatnik A, Orrling A. Pharyngotonsillitis. Periodontol 2000. 2009;49:140-50.
43. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. J Infect Dis. 2001;183(3):507-11.
44. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. J Clin Invest. 2000;106(2):217-24.
45. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev. 2000;13(3):470-511.
46. Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, Harley JB, Ayoub EM, Muneer RS, et al. Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A Streptococcus and human heart. J Immunol. 1988;141(8):2760-6.
47. Quinn A, Kosanke S, Fischetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. Infect Immun. 2001;69(6):4072-8.
48. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Douay C, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. J Immunol. 2006;176(9):5662-70.
49. Bhatia R, Narula J, Reddy KS, Koicha M, Malaviya AN, Pothineni RB, et al. Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clin Cardiol. 1989;12(1):34-8.
50. Sanyal S. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood historical perspective and a global overview. Indian Pediatr 1987;24:275-94.
51. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity. 2006;39(1):31-9.
52. Stehbens WE, Zuccollo JM. Anitschkow myocytes or cardiac histiocytes in human hearts. Pathology. 1999;31(2):98-101.
53. Xavier JL, Jr., Matos Soeiro A, Lopes AS, Spina GS, Serrano CV, Jr., Oliveira MT, Jr. Clinically manifested myocarditis in acute rheumatic fever. Arq Bras Cardiol. 2014;102(2):e17-20.
54. World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October–1 November 2001. at avaible 31.10.2014. 2001 [Available from: http://www.who.int/cardiovascular_ diseases/resources/en/cvd_trs923.pdf.
55. Wilson NJ, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever. Int J Cardiol. 1995;50(1):1-6.
56. Beg A, Sadiq M. Subclinical valvulitis in children with acute rheumatic Fever. Pediatr Cardiol. 2008;29(3):619-23.
57. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Int J Cardiol. 2007;119(1):54-8.
58. Ozkutlu S, Ayabakan C, Saraclar M. Can subclinical valvitis detected by echocardiography be accepted as evidence of carditis in the diagnosis of acute rheumatic fever? Cardiol Young. 2001;11(3):255-60.
59. The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease at avaible 30.10.2014 2012 [2:[Available from: www.rhdaustralia.org.au/sites/ default/files/guideline_0.pdf.

60. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N, New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing G. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. N Z Med J. 2008;121(1271):59-69.
61. ARF/RHD WG. The Australian guideline for prevention, diagnosis, and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Darwin: Menzies School of Health Research 2012;2nd edition.
62. Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ, Jeurissen ME. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. J Intern Med. 1999;245(3):261-7.
63. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child. 2001;85(3):223-7.
64. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2009;119(11):1541-51.
65. Barash J. Rheumatic Fever and post-group a streptococcal arthritis in children. Curr Infect Dis Rep. 2013;15(3):263-8.
66. Abernethy M, Bass N, Sharpe N, Grant C, Neutze J, Clarkson P, et al. Doppler echocardiography and the early diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. Aust N Z J Med. 1994;24(5):530-5.
67. 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(1):73-82.
68. Tissier R, Chetboul V, Moraillon R, Nicolle A, Carlos C, Enriquez B, et al. Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. Cardiovasc Toxicol. 2005;5(1):43-51.
69. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Clinical spectrum of chronic rheumatic heart disease in India. J Heart Valve Dis. 2003;12(5):577-81.
70. Spina GS, Sampaio RO, Branco CE, Miranda GB, Rosa VE, Tarasoutchi F. Incidental histological diagnosis of acute rheumatic myocarditis: case report and review of the literature. Front Pediatr. 2014;2:126.
71. Polat TB, Yalcin Y, Akdeniz C, Zeybek C, Erdem A, Celebi A. QT dispersion in acute rheumatic fever. Cardiol Young. 2006;16(2):141-6.
72. Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, Kumar N, Dhooria HS, Sehgal A, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. Indian Heart J. 2004;56(6):668-9.
73. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kir M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. Int J Cardiol. 2005;103(2):217-8.
74. Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol. 2012;9(5):297-309.
75. Eroglu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. Turk Pediatri Ars. 2016;51(1):1-7.
76. al-Eissa A. Sydenham's chorea: a new look at an old disease. Br J Clin Pract. 1993;47(1):14-6.
77. Wilcox JA, Nasrallah H. Sydenham's chorea and psychopathology. Neuropsychobiology. 1988;19(1):6-8.

78. Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DM, da Paz JA, Marques-Dias MJ, et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. Am J Psychiatry. 1998;155(8):1122-4.
79. Burke JB. Erythema marginatum. Arch Dis Child. 1955;30(152):359-65.
80. Bisno A. Noncardiac manifestations of rheumatic fever. In: Narulo J, Virmani R, Reddy K, editors. Rheumatic Fever. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1999. p. 245-56.
81. Wood HF, Mc CM. Laboratory aids in the diagnosis of rheumatic fever and in evaluation of disease activity. Am J Med. 1954;17(6):768-74.
82. Roy SB, Sturgis GP, Massell BF. Application of the antistreptolysin-O titer in the evaluation of joint pain and in the diagnosis of rheumatic fever. N Engl J Med. 1956;254(3):95-102.
83. Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS, Ayoub EM, Wannamaker LW. The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci. J Clin Invest. 1970;49(7):1405-14.
84. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med. 2011;364(7):648-55.
85. Bernstein D. Acquired heart disease In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1565-72.
86. Binotto M, Guilherme L, Tanaka A. Rheumatic Fever. Images Paediatr Cardiol. 2002;4(2):12-31.
87. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. Circulation. 1951;4(6):836-43.
88. Ash R. The first ten years of rheumatic infection in childhood. Am Heart J. 1948;36(1):89-97.
89. Sheel M, Moreland NJ, Fraser JD, Carapetis J. Development of Group A streptococcal vaccines: an unmet global health need. Expert Rev Vaccines. 2016;15(2):227-38.
90. Bass JW, Crast FW, Knowles CR, Onufer CN. Streptococcal pharyngitis in children. A comparison of four treatment schedules with intramuscular penicillin G benzathine. JAMA. 1976;235(11):1112-6.
91. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55(10):1279-82.
92. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. Arch Dis Child. 2008;93(6):474-8.
93. Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(9):761-7.
94. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2005;5(1):11.
95. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;116(15):1736-54.

96. Stollerman GH, Rusoff JH. Prophylaxis against group A streptococcal infections in rheumatic fever patients; use of new repository penicillin preparation. J Am Med Assoc. 1952;150(16):1571-5.
97. Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever--a systematic review. S Afr Med J. 2003;93(3):212-8.
98. Dorfman A, Gross JI, Lorincz AE. The treatment of acute rheumatic fever. Pediatrics. 1961;27:692-706.
99. Holt KS. The rebound phenomenon in acute rheumatic fever. Arch Dis Child. 1956;31(160):444-51.
100. Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2012(6):CD003176.
101. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. Lancet. 2018;392(10142):161-74.
102. al Kasab S, al Fagih MR, Shahid M, Habbab M, al Zaibag M. Valve surgery in acute rheumatic heart disease. One- to four-year follow-up. Chest. 1988;94(4):830-3.
103. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. Drugs. 1999;57(4):545-55.
104. Skoularigis J, Sinovich V, Joubert G, Sareli P. Evaluation of the long-term results of mitral valve repair in 254 young patients with rheumatic mitral regurgitation. Circulation. 1994;90(5 Pt 2):II167-74.
105. Remenyi B, Webb R, Gentles T, Russell P, Finucane K, Lee M, et al. Improved long-term survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2013;4(2):155-64.
106. Lessof MH, Bywaters EG. The duration of chorea. Br Med J. 1956;1(4982):1520-3.
107. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. Brain Dev. 2002;24(2):73-6.
108. Pena J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(2-B):374-7.
109. Tumas V, Caldas CT, Santos AC, Nobre A, Fernandes RM. Sydenham's chorea: clinical observations from a Brazilian movement disorder clinic. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13(5):276-83.
110. Barash J, Margalith D, Matitiau A. Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. Pediatr Neurol. 2005;32(3):205-7.
111. Cardoso F, Maia D, Cunningham MC, Valenca G. Treatment of Sydenham chorea with corticosteroids. Mov Disord. 2003;18(11):1374-7.
112. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. J Child Neurol. 2005;20(5):424-9.
113. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM, World Heart F. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. Nat Rev Cardiol. 2013;10(5):284-92.
114. Clarke M, Keith JD. Atrioventricular conduction in acute rheumatic fever. Br Heart J. 1972;34(5):472-9.
115. Cohn AE, Swift HF. Electrocardiographic Evidence of Myocardial Involvement in Rheumatic Fever. J Exp Med. 1924;39(1):1-35.
116. Blackman NS, Hamilton CI, Jr. Serial electrocardiographic changes in young adults with acute rheumatic fever; report of 62 cases. Ann Intern Med. 1948;29(3):416-31.

117. Liberman L, Hordof AJ, Alfayyadh M, Salafia CM, Pass RH. Torsade de pointes in a child with acute rheumatic fever. J Pediatr. 2001;138(2):280-2.
118. Rayamajhi A, Sharma D, Shakya U. Clinical, laboratory and echocardiographic profile of acute rheumatic fever in Nepali children. Ann Trop Paediatr. 2007;27(3):169-77.
119. Kula S, Olgunturk R, Ozdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. Cardiol Young. 2005;15(5):514-6.
120. Saraiva LR, Santos CL, de Aguiar IR. The prolongation of the QT interval in the acute rheumatic carditis: an enigma. Arq Bras Cardiol. 2006;87(6):e254-6.
121. Goodman RM, Pick A. A unusual type of intermittent A-V dissociation in acute rheumatic myocarditis. Am Heart J. 1961;61:259-63.
122. Ceviz N, Celik V, Olgun H, Karacan M. Accelerated junctional rhythm in children with acute rheumatic fever: is it specific to the disease? Cardiol Young. 2014;24(3):464-8.
123. Park M, Guntheroth W. How to Read Pediatric Electrocardiography. St. Louis: Mosby Year Book; 1992.
124. Carboni M, Garson A. Ventricular arrhythmias. In: Garson A, Bricker J, Fisher D, Neish S, editors. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 2121-68.
125. Dean SL, Singer HS. Treatment of Sydenham's Chorea: A Review of the Current Evidence. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2017;7:456.
126. Guler M, Laloglu F, Olgun H, Ceviz N. Clinical characteristics of pediatric patients with first-attack acute rheumatic fever following the updated guideline. Turk Pediatri Ars. 2019;54(4):220-4.
127. Ayabakan C, Ozer S, Celiker A, Ozme S. Analysis of 2017 Holter records in pediatric patients. Turk J Pediatr. 2000;42(4):286-93.
128. Umapathy S, Saxena A. Acute rheumatic fever presenting as complete heart block: report of an adolescent case and review of literature. BMJ Case Rep. 2018;2018.
129. Agnew J, Wilson N, Skinner J, Nicholson R. Beyond first-degree heart block in the diagnosis of acute rheumatic fever. Cardiol Young. 2019;29(6):744-8.
130. Bratincsak A, Liu J, Yalamanchili R, Purohit PJ, Xoinis KP, Yamauchi MSW. Junctional Tachycardia as a Diagnostic Criterion in Acute Rheumatic Fever. Pediatrics. 2021;147(6).
131. Balli S, Oflaz MB, Kibar AE, Ece I. Rhythm and conduction analysis of patients with acute rheumatic fever. Pediatr Cardiol. 2013;34(2):383-9.
132. Laloğlu F, Ceviz N. Changes in the Frequency and Clinical Features of Acute Rheumatic Fever in the COVID-19 Era: A Retrospective Analysis from Single Center. Rev Assoc Med Bras (1992). 22 Haziran 2022'de dergide yayınlanmak üzere kabul edildi.

EK-1. GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Sayın Veli,

Çocuğunuza akut romatizmal ateş hastalığı tanısı konulmuştur. Bu hastalık kalp, eklemler, beyin ve cildi etkiler. En önemli tutulum kalbin tutulmasıdır. Kalp tutulumuna bağlı olarak hastalığın seyri sırasında hafiften ağıra kalp kapak yetersizlikleri oluşur. Yine kalbin etkilenmesine bağlı olarak kalbin atış ritmi ve iletim sistemi ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Yapmayı planladığımız bu çalışmada akut romatizmal ateş tanısı alan çocuklarda kalp ritminde oluşan ancak belirgin belirti vermeyen kalp ritm bozukluklarının sıklığının saptanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla hastanıza Holter cihazı takılacak ve 24 saat boyunca kalp ritmi kaydedilecektir. Kayıtların analizlerinden elde edilen sonuçlar eğer önemli bir sorun olduğunu gösterirse hastanızın tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A) Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkikin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

B) Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. Sevil ÇİĞDEM AYDEMİR

İmzası:

EK-2. HASTA TAKİP FORMU

Olgu No:	İlk Şikayetinin Çıktığı Tarih:
Adı-Soyadı:	Çalışmaya alınma tarihi:
Cinsiyeti-Yaşı:	Tedavi Aldımı: Evet () Hayır ()
Hikaye:	
() İlk Atak () Rekürrens	
Son 2-4 hafta içinde ÜSYE hikayesi () yok () var Tedavi….Boğaz Kültüründe Üreme…….	
Major Bulgular	
() Poliartrit, Hangi Eklemlerde …….	
() Kardit () Hafif () Orta () Ağır	
() Kore () Hemikore () Tüm Vücutta	
() Eritema Marginatum	
() Subkutan Nodül	
Minör Bulgular	
() Ateş, Derece……() Hikayede…….() Serviste	
() EKG'de Kalp Hızı …….PR Mesafesi ……	
() Artralji, Hangi Eklemlerde ……..	
() Sedimentasyon……() CRP……	
Destekleyici Bulgular	
() ASO……() Boğaz Kültürü……	
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 …
Diğer Bulgular
TELE'de KTO %.....
EKO
Perikardiyal Effüzyon () Yok () Var
Kapak Derece
……. ……. () Patolojik () Fizyolojik () Sessiz () Manifest
……. ……. () Patolojik () Fizyolojik () Sessiz () Manifest
Yüzey EKG:
Holter:

EK-3. HOLTER FORMU

Sıra No	
Adı soyadı	
Tarih	
Ateş oldu mu	
Ağırlık	
İzlem süresi	
Ölçümde kullanılan kanal	
Ortalama kalp hızı	
En düşük kalp hızı	Sinüste Sinüs dışı
En düşük hızda PR	
En düşük hızda QTc	
En yüksek kalp hızı	
En yüksek hızda PR	
En yüksek hızda QTc	
>1.5 RR sayısı	
>2.5 saniye sayısı	
En uzun RR	
VES sayısı	
SEV sayısı	
Diğer anormal bulgular	

EK-4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTALARIN LİSTESİ

No	İsim	Dosya No
1	F. Z. S.	342852
2	S. K.	713957
3	E. G.	1482673
4	H. K.	1485664
5	E. B.	1473692
6	B. Y.	1415229
7	S. T.	658550
8	C. S.	1495570
9	M. E. B.	1526355
10	M. Ş.	609548
11	A. H.	974221
12	N. K.	624852
13	F. A.	1565707
14	N.Y.	1578215
15	E. C. K.	287086
16	F. C. E.	1594582
17	Y. K.	1591920
18	H. B.	1515295
19	M. K.	1391131
20	M. Y. Ç.	1003362
21	Y. B. T.	956895
22	T. U.	775040
23	E. Y.	1579186
24	Y. K. D.	1691444
25	M. B.	1597100
26	B. Ç.	1588887
27	N. C.	1494341
28	A. G.	1554869
29	E. A.	1553262
30	K. Y.	1510861
31	C. Ö.	1508840
32	Y. C. K.	1492406