

# Akut Romatizmal Ateş

## Acute Rheumatic Fever

Ali Osman KÖKSAL<sup>1</sup>, Asiye GÜLTEKİN SOYLU<sup>2</sup>, Osman ÖZDEMİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Rize, Türkiye

<sup>3</sup>Çocuk Kardiyoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Akut romatizmal ateş grup A streptokok farenjitinin çoklu organ sistemini etkileyen enflamatuvar bir bağ dokusu hastalığıdır. En sık 5-15 yaş arasında görülmekle birlikte; 5 yaş altındaki olgular, toplam hasta sayısının %3-5'ini oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile akut romatizmal ateş insidansı azalmasına rağmen dünyada 19/100.000 çocuğu etkilediği ve gelişmekte olan ülkelerde edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedeni olduğu bilinmektedir. Akut romatizmal ateş tanısı klinik bulgulardan oluşan güncellenmiş Jones kriterleri kullanılarak konulmaktadır. Ekokardiyografi bulguları tanı kriterleri içerisinde yer almasa da son yıllardaki önemleri giderek artmaktadır. Çünkü akut romatizmal ateş sonrası kalıcı kapak lezyonları prognozu belirleyen en önemli faktördür.

**Anahtar Sözcükler:** Akut romatizmal ateş, Çocuk, Grup A streptokok, Romatizmal kalp hastalığı

### ABSTRACT

Acute rheumatic fever is an inflammatory connective tissue disease of group A streptococcal pharyngitis that affects multiple organ systems. Although it is common between the ages of 5 and 15, the patients under five years of age comprise 3-5% of the total number. The incidence of acute rheumatic fever had been declining even before the use of antibiotics became widespread; however, the disease has been estimated to affect 19 per 100,000 children worldwide and it remains the most important cause of acquired heart disease in developing countries. Acute rheumatic fever is diagnosed with the clinical findings using the modified Jones criteria. The role of echocardiography has increased in recent years but the diagnostic criteria do not include echocardiography findings. Permanent valve lesions are the most important factors determining the prognosis of acute rheumatic fever.

**Key Words:** Acute rheumatic fever, Child, Group A streptococcus, Rheumatic heart disease

### GİRİŞ

Akut romatizmal ateş (ARA) grup A streptokok (GAS) farenjitinden yaklaşık üç hafta sonra gelişen, süpüratif olmayan, enflamatuvar bir bağ doku hastalığıdır. Bu hastalık, eklem, kalp ve beyin gibi yaygın sistemik tutulum, bağ dokunun kollajen liflerinde harabiyet ve kapak fibrozisi yaparak kalp hastalığına yol açabilir (1).

Sanayileşmiş ve gelişmiş ülkelerde, son 20 yılda yaşam koşullarının giderek iyileşmesi, hastalığın erken dönemde tanınması, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerine kolay ulaşılması, penisilin tedavisi ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması ve hastaların düzenli takip edilmesi ile ARA insidansı

ve bu hastalığa olan ilgi azalmıştır. Buna rağmen ARA ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) ülkemiz dâhil gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmekte ve güncelliğini korumaktadır. Dünya genelinde edinilmiş kalp hastalıklarının en sık nedeni olan RKH önemli oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (2-6). Tüm dünyada her yıl 10-20 milyon yeni olgunun ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (7,8).

Geçmişten günümüze "Rheumatism", "Rheuma", "Bouillaud's Disease", "Poliarthritis Subacuta Rheumatism", "Poliarthritis Acuta", "Poliarthritis Rheumatica Acuta", "Rheumatismus Infectiosus", "Rheumatismus Cerus" ve "Morbus Rheumaticus Specificus" gibi birçok isimle anılmıştır (1).

## EPİDEMİYOLOJİ

Nüfus verilerine göre dünyada 5-15 yaş arası çocuklarda yılda yaklaşık 336.000 ARA görülmekte, tüm yaş gruplarında ise bu rakamın 471.000'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (9). Dünyadaki romatizmal kalp hastası sayısı 15.600.000 olup her yıl 300.000 yeni vaka görülmekte ve 233.000 kişi ARA veya RKH nedeniyle kaybedilmektedir (6). Ayrıca, gelişmiş ülkelerde okul çağı çocuklarında semptomatik GAS farenjiti görülme oranı yıllık %15 iken az gelişmiş ülkelerde bu oranın 5-10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (9).

Dünyadaki ortalama ARA insidansının 19/100.000 olduğu kabul edilmektedir (10). Bu oran Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 0.5-3.1/100.000 olarak bildirilmiştir (9-11). Gelişmekte olan ülkelerde ise doğru veriler elde edilemediği için ARA insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde bu hastalığın prevalansı hâlâ yüksektir ve RKH'dan ölüm sıklığı gelişmiş ülkelerdekilerden en az 10 kat daha fazladır. Afrika ülkeleri, Brezilya ve Orta Güney Asya gibi gelişmekte olan bölgeler ARA'nın en sık görüldüğü yerlerdir. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış topluluklarında (Avustralya'da Aborjinler, Yeni Zelanda'da Maoriler ve Pasifik adalarındaki yerliler) ARA sık görülmektedir (8,12).

Ülkemizde hastalıkla ilgili net bir istatistiksel veri olmasa da Ortadoğu ve Akdeniz ülkeleri ile benzer sıklıkta görüldüğü düşünülmektedir (25-100/100.000) (8,13-15). Ülkemizde ARA insidansını belirlemeye yönelik çalışmalar yerel ya da bölgesel niteliktedir. Saraçlar ve ark. (16) 1972 ile 1976 yılları arasında Ankara'da yaptıkları çalışmada ARA insidansının 20/100.000 olduğu bildirilmiştir. Beyazova ve ark. (17) 1970 ile 1973 yılları arasında aynı bölgede yaptıkları çalışmada ise insidans 56.5/100.000 olarak bulunmuş ve 15 yıl sonra aynı ekip tarafından aynı bölgede bu oranın 36.7/100.000'e düştüğü gösterilmiştir.

Salgın dönemlerinde ARA sıklığının bölgesel olarak arttığı da bilinmektedir. 1980'de ABD'nin Utah bölgesindeki salgında 3 ile 17 yaş arası çocuklardaki ARA insidansı 12/100.000'e kadar çıkmıştır (18). Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de 1980'li yılların ortalarından itibaren ARA sıklığında artış olmuştur. Karademir ve ark. (19) tarafından Ankara'da yapılan bir çalışmada, ARA sıklığının 107,7/100.000 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları 1980-1984 (28.3/100.000) ve 1985-1989 (46/100.000) yıllarında bulunan oranlarla karşılaştırıldığında özellikle 1980'li yılların ortalarından itibaren ARA'da belirgin artış olduğu vurgulanmıştır. Gelişmiş ülkelerde 2000'li yıllarla beraber ARA insidansı azalmıştır. Kanada, ABD ve Batı Avrupa'daki insidans 0,1-2/100.000 olarak değişmektedir (20). Türkiye'de en son yapılan çalışmada İç Anadolu Bölgesinde 10-14 yaş arası ARA insidansı 7.4/100.000 olarak bulunmuştur (21).

Hastalık en sık 5-15 yaş arası çocuklarda görülmekte olup 8-9 yaşlarında ise pik yapar. Bu yaş aralığı streptokokal tonsillofarenjitin en sık görüldüğü okul çağı çocukluk dönemidir.

Hastalık geç adölesan ve erişkinlerde daha az görülmektedir. Aynı şekilde 5 yaş altı çocuklarda ARA nadir iken, 2 yaş altında ise yok denecek kadar azdır (22,23). Beş yaş altındaki olgular toplam sayının %3-5'ini oluşturmaktadır (24,25). Akut romatizmal ateşin erkek ve kızlarda görülme sıklığı arasında belirgin farklılık olmadığını bildiren çalışmaların yanı sıra kızlarda daha sık görüldüğünü, fakat son yıllarda erkeklerde de artma eğiliminde olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (26,27).

Hastalığın bazı antijenlerin varlığına göre bazı kişilerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, HLA DR-27, HLA DR-W53 ve spesifik bir B hücre alloantijeni olan D8/17 varlığında, ARA'ya yatkınlık olduğunu düşündürmüştür (1,3,28,29). Aynı aile bireyleri arasında ve dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde ARA'nın daha sık olması genetik yatkınlığın varlığını desteklemektedir (5,6,28). Son yıllarda immünglobulin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin konsantrasyonu, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1), Toll-like reseptör ve immünglobülin genlerinin polimorfizmi gibi faktörlerle birliktelikten söz edilmektedir (30-32).

Streptokok enfeksiyonlarının yoğun olarak görüldüğü kış ve ilkbahar ayları ARA'nın da en sık görüldüğü aylardır (28). Etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı arttığında (toplu yaşanan kurumlar, yatılı okul ve kırsal alanlar gibi) hastalık görülme sıklığı da artmaktadır (5,6). Herhangi bir toplumun %3'ü ARA'ya duyarlıdır ve yoksulluk en önemli risk faktörüdür (6,14,33). İnsidansta; cinsiyet, ırk ve etnik köken açısından fark saptanmamıştır (33).

## ETİYOLOJİ

Grup A streptokokların romatolojik suşlarının oluşturduğu üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ARA geliştiği bilinmektedir (1,28). Grup C ve G streptokoklar da farenjite neden olurlar, ancak sadece GAS'ın sebep olduğu boğaz enfeksiyonlarını takiben gelişen immün cevap ARA'ya yol açmaktadır. Akut romatizmal ateşin gelişmesinden GAS'ın M 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24 serotipleri sorumlu tutulmuştur ve bunlardan M5'in en yaygın olduğu bilinmektedir (34).

Aynı zamanda *Streptococcus pyogenes* olarak da adlandırılan GAS, çocukluk çağındaki bakteriyel enfeksiyonların %90'ından sorumlu tutulmaktadır (2). Streptokokların antifagositik özelliğinden sorumlu olup lipoteikoik asit içeren M proteini, en önemli virülans faktörü olup hücre zarında bulunmaktadır. M proteini GAS'ın tiplerini belirlemede rol oynamaktadır. Grup A streptokokların M antijenlerine göre 80'den fazla serotipi belirlenmiştir (35,36). M antijenliğinin fazlalığından dolayı, günümüze kadar streptokoklara yönelik etkili bir aşı geliştirilememiştir (29).

Serum opasite faktörü negatif olan sınıf I streptokoklar boğaz enfeksiyonu yaparak ARA'ya neden olurken, serum opasite faktörü pozitif sınıf II streptokoklar fibronektine bağlanarak cilt enfeksiyonu ve akut glomerulonefrite yol açmaktadır. Bakteri tiplendirmeleri genomdaki emm sekansının çalışılması ile

yapılabilir (37). Beta hemolitik streptokoklardan sadece GAS'lar ARA'ya yol açmaktadır. Etkili tedavi edilse bile GAS farenciti olgularının yaklaşık %10'unda GAS boğazda kalmaktadır. Beta hemolitik streptokok ile oluşan deri enfeksiyonundan sonra ARA gelişmediği bilinmektedir (38). Her ne kadar sınıf I streptokokların ARA'dan sorumlu olduğu bilinse de; son yıllarda yapılan çalışmalarda ARA'nın sık görüldüğü Aborjinlerde streptokoklarla gelişen piyodermilerin yaygın olduğu (%70), ARA'lı hastaların boğaz kültürlerinde de benzer mikroorganizmaların üretildiği göz önüne alınarak piyodermilerin de patogeneizde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (6,39). Bu bölgede ARA profilaksisi için piyodermi enfeksiyonlarına karşı da koruma programlarının uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Ancak bu konu ile ilgili henüz kesinleşmiş bir bilgi yoktur (40-42).

Vücuttaki bazı dokular (glomerül bazal membranı ve sarkolemmal antijen) ile çapraz reaksiyon gösterdiği bilinen streptokokların sitoplazmik membranı lipoprotein yapısındadır. Artrit gelişiminde hücre duvarının yapısındaki peptidoglikanın rol oynadığı düşünülmektedir (34). Akut romatizmal ateşli hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, bazal gangliondaki nöronlara, fibroblastlara, timus ve lenfositlere karşı otoantikolar saptanmıştır (43).

Streptokoklar enflamasyon, immünolojik mekanizma ve ekzotoksin üretimi şeklinde tarif edilen üç mekanizma ile hastalık yapabilirler (36). Streptokinaz (fibrinolizin), DNAaz (streptodornaz) ve hyaluronidaz, enflamasyona sebep olan enzimlerdir. Hyaluronidaz, bağ dokusunun temel yapısında yer alan hyaluronik asidi parçalayarak, Streptococcus pyogenes'in neden olduğu sellülit gibi deri enfeksiyonlarının hızla yayılmasına yol açar (36). Streptokokların ürettiği ekzotoksin ve hemoliziner ise; eritrojenik toksin, streptolizin O, streptolizin S, pirojenik ekzotoksin A ve ekzotoksin B'dir. Eritrojenik toksin, Staphylococcus aureus'un toksik şok sendrom toksinine benzerdir, süperantijen gibi hareket eder ve kızılın döküntüsünden sorumlu toksindir. Streptolizin O, oksidasyon ile inaktive olan (oksijen labil) bir hemolizindir ve kanlı agar besiyerindeki beta hemolizden sorumludur. Antijenik özelliği vardır ve streptolizin O'ya karşı gelişen antikor titresi (ASO) ARA tanısında önemlidir. Nekrotizan fasiitis yapan Streptococcus pyogenes suşları tarafından salgılanan ekzotoksin B, hızlı hücre yıkımına sebep olan bir proteazdır (36).

## PATOGENEZ

Bugüne kadar hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılmamakla birlikte en çok kabul gören teori çapraz reaktivite teorisi. Bu teoriye göre; ARA gelişimi, bazı streptokok antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik göstermesine bağlı olarak aktive olan humoral ve hücrel immün sistemin meydana getirdiği immünolojik reaksiyonlar sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt şeklinde açıklanmaktadır (38,40,44). Hastaların serumlarında nitrit, sitokin ve adrenomedulin düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (45,46).

Etkin organizmanın virülans özelliği, enfeksiyonun yeri ve konakçının genetik yatkınlığı patogeneizde oldukça etkili faktörlerdir. Grup A streptokokun moleküler biyolojisi ve bu mikroorganizma ile konakçı arasındaki otoimmün yanıtla olan bağlantısı iyi bilinse de tam olarak anlaşılabilir (38).

Grup A streptokok, beta hemolitik streptokokların 20 serogrubundan biridir. Üç yapısal bölüm içeren hücre duvarı sitoplazmik membranın dışında yer alır. Birinci bölüm peptidoglikan, ikinci bölüm polisakkarit ya da grup spesifik karbonhidrat ve üçüncü bölüm M, R ve T proteinleridir. En önemli olanı GAS'in tipe özgün antijeni olan M proteinidir. İmmünokimyasal yapıda yüze yakın M proteini tanımlanmıştır. Bu protein fagositozu engeller ve antikorları nötralize eder. Akut romatizmal ateşin yoğun olarak görüldüğü toplumlarda sık karşılaşılan tipler; M1, M3, M5, M6, M18, M19 ve M24'dür (2,41,42,47). İn vitro ortamda T hücre proliferasyonunu, tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL) 1b ve IL6 gibi çeşitli sitokinlerin yapımını ve salgılanmasını sağlarlar (38).

Klinik çalışmalar bu hastalığın ailesel yatkınlık gösterdiğini, ARA'ya duyarlı genetik faktörlerin var olduğunu ve bu yatkınlığın tek resesif gen aracılığıyla oluştuğunu düşündürmektedir (48). Son yıllarda, ARA'daki genetik temel duyarlanma ile ilgili deliller toplanmaya başlanmış ve bu konuda bir fikir birliği oluşmuştur. Özgün B hücre alloantijen varlığı insan lenfositlerinin incelenmesi sonucu gösterilebilmiştir. Akut romatizmal ateşli hastaların %99'unda, kontrol grubunun ise sadece %14'ünde özgün monoklonal antikorlar tanımlanmıştır (48). Bu özgün monoklonal antikorlar ve özgün lenfosit yüzey antijenleri duyarlı konakçıyı gösteren bir belirteç olarak kabul görmekte olup özellikle kalp tutulumu olanlarda %75-90 oranında saptanmıştır. Ayrıca ARA'dan şüphe edilen durumlarda ayırıcı tanıdaki önemi son dönem çalışmalarda vurgulanmaktadır (38,49,50). Monoklonal antikorların (D8/17 ve PG1/MNII gibi) etnik gruplara göre farklı ARA ve RKH'nin tanımlanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (49). D8/17 B hücre alloantijen yüzdesi ABD'de çok yüksek iken, Hindistan'daki ARA'lılarda bu oran yüksek düzeyde bulunmamıştır (49).

Yaklaşık üç hafta kadar süren latent periyodun varlığı, ARA'da doku zedelenmesinin immün aracılı olabileceğini destekleyen en önemli göstergedir. İlk kez Kaplan ve ark. (38) tarafından miyokard dokusu ile GAS komponentleri arasında ortak bir antijenik determinant tanımlanmıştır. Streptokok enfeksiyonu esnasında oluşan antikorlar konakçı doku ile çapraz reaksiyona girer. Birkaç çalışmada da M-proteini ile miyokardiyal sarkolemma ve kardiyak miyozin proteini arasında olan immünolojik reaksiyon tanımlanmıştır (38).

Patogeneizde hem humoral hem de hücrel immün reaksiyonlar rol alır. Akut atak sırasında humoral faz daha baskın olup ilk haftada kendini gösterir ve birkaç ay içinde normale döner. Akut atakta kalbin tüm katları tutulur. Akut atağın hemen başında erken dönemde ve kronik faza geçişte daha belirgin olan hücrel faz Aschoff nodülünün yapımında görev alır (13). Ayrıca IL1a,

IL1b, IL6, IL8ve TNF gibi çok sayıda enflamatuvar sitokin ARA patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (51). CD4/CD8 oranında artış olduğu da belirlenmiştir (29,38).

Virüslerin de patogenezinde rol oynadığını ileri sürenler vardır. Li ve ark. (52) opere edilen hastaların miyokard dokularında PCR ile Herpes simplex virüsü izole etmişlerdir. Ancak bunun patogenezdaki önemi tam olarak bilinmemektedir.

## PATOLOJİ

Akut romatizmal ateşteki inflamatuvar reaksiyonlar bağ dokusu veya kollajen dokuya karşıdır. Hastalık vücuttaki birçok dokuyu etkileyebilmesine rağmen hastalığın klinik belirtileri öncelikli olarak kalp, eklem ve beyin dokusunda ortaya çıkmaktadır (53). Hastalığın seyri sırasında, bağ dokusunda ve özellikle küçük kan damarlarının çevresinde iki temel lezyon oluşur. Erken dönemde eksüdatif, dejeneratif ve inflamatuvar lezyon gelişir. T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ile bağ dokusunda parçalanma ve ödem söz konusudur. Akut romatizmal ateşin geçici bulgularına yol açan erken dönem lezyonları antiinflamatuvar tedaviye oldukça iyi cevap verir ve iyileşme döneminde tamamen kaybolur. Bu erken eksüdatif-dejeneratif faz 2–3 hafta kadar sürer (29,28,54). Son çalışmalarda CD4+ lenfositlerinin inflamatuvar cevaba bağlı olarak oluşan infiltrasyonlarda baskın hücre fenotipi olduğu bulunmuştur (3).

Aschoff nodülleri geç dönemde oluşan karakteristik lezyonlardır. Antiinflamatuvar tedaviye cevap vermeyen bu proliferatif lezyonlar aylar, hatta yıllarca sürebilir. Aschoff nodülleri ortada fibrinoid dejenerasyon, etrafında lenfosit, plazma hücreleri ve antischkow hücreleri adı verilen büyük lenfositlerden oluşur (54). Uzun yıllar tam olarak anlaşılmayan Aschoff nodüllerinin, 1992 yılında makrofaj ve histiyositlerden kaynaklanan granüloamatöz yapıda olduğu gösterilmiştir (55).

Kardiyak tutulumda kalbin herhangi bir tabakası etkilenebilir. Akut kardit sırasında inflamatuvar lezyon en çok endokard ve miyokard ile sınırlı olsa da ağır miyokarditlerde perikard da etkilenebilir. Kalbin perikard, miyokard ve endokarddan oluşan üç tabakasının da etkilendiği duruma pankardit denir. Sistemik lupus eritematozus veya juvenil romatoid artrit gibi diğer kollajen doku hastalıklarında serozit varlığında perikardit sıklıkla görülürken, farklı olarak ARA'da endokardit ve miyokardit olmadan perikardit gelişmesi çok nadirdir. Hastada perikardit olması genellikle pankarditin varlığı anlamına gelmektedir (3).

Miyokarddaki lezyonun miktarına bağlı olarak kardiyak fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ciddi bir komplikasyonu olan miyokarditin göstergesi konjestif kalp yetersizliğidir. Kapak lezyonları endokardın tutulumuyla meydana gelir. En sık mitral ve aort kapağı, nadiren de triküspit ve pulmoner kapak etkilenir. Aktif fazda kapakçıklar ödemli ve makrofaj fibroblastlar ile

infiltratordur. Bu inflamatuvar olay, fibrozis ile iyileşirken kapakçıkları, korda tendineaları ve anulusu daraltır. En büyük hasar kapakların kapanma temas bölgelerinde oluşur. Kapaklarda oluşan hasar inflamasyonun şiddetiyle doğru orantılıdır (42).

Akut romatizmal karditteki histolojik bulgular hastalığa özgün değildir. Histolojik değişim derecesi ile klinik bulguların ciddiyeti arasında bir korelasyon yoktur. Erken dönemde kardiyak dilatasyon gelişmişse, histolojik değişim minimal olmasına rağmen akut kardite bağlı belirgin kardiyak fonksiyon bozukluğu veya ölüme yol açabilir (3). Şiddetli karditlerde pnömoni ve plörezi de gelişebilmektedir (3).

Eklem tutulumu patolojik açıdan; sinoviyada hiperemi, ödem, eklem içi sıvıda artış ile karakterize eksüdatif lezyonlardan ibarettir. Hastalık düzeline kalıcı hasar oluşmadan tamamen iyileşir. Aschoff nodüllerine benzeyen subkutan nodüller; ortasında fibrinoid nekroz alanı, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve histiyositlerden oluşan yapılarıdır. Hızlı ve sekel bırakmadan iyileşirler (28).

Sinir sistemi tutulumunda olan korteks, serebellum ve bazal ganglionlarda arterit, hücresel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon ve peteşiyal kanamalar da tamamen iyileşir (28).

## KLİNİK BULGULAR

Akut romatizmal ateş tanısını kesinleştiren klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Akut romatizmal ateşin klinik bulguları GAS'a bağlı olarak geçirilen tonsillit ya da farenjiti takiben 1-5 hafta süren bir latent dönem sonrası ortaya çıkar. Bu latent dönem korede üç ay kadar sürebilir (2-5,56,).

İlk kez 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından tanımlanmış kriterler ARA tanısında kullanılmaktadır (58,59). Bu kriterler en son 1992'de Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından gözden geçirilmiş ve böylece güncellenmiş Jones kriterleri ortaya çıkmıştır. Bu hastalığın gelişmekte olan ülkelerdeki sıklığı nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından güncellenmiş Jones kriterleri 2003 yılında yeniden yorumlanmıştır (56). Bu kriterlerin güncellenmesindeki amaç; ilk atak ARA tanısında klinisyenlere yardımcı olmak ve yanlış tanı olasılığını en aza indirmektir. Bu kriterler kronik RKH'nın kesin tanısını koyma veya hastalığın ağır seyrini önlemeyi amaçlamamaktadır (60).

Tanıdaki önemlerine göre klinik ve laboratuvar bulguları majör ve minör kriterler olarak sınıflandırılmıştır. Majör kriterler; kardit, poliartrit, Sydenham koresi, deri altı nodüller ve eritema marjinalumdur. Minör kriterler ise; ateş, artralji, elektrokardiyografide PR aralığının uzaması ve akut faz reaktanlarında (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)) yükselmedir. Destekleyici bulgular olarak pozitif boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi pozitifliği ya da ASO'da yükselme kullanılmaktadır (56).

## MAJÖR BULGULAR

### 1- Kardit

Hastaların %50–75'inde görülen ve hastalığın prognozunu belirleyen en önemli majör bulgudur (28). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki GAS salgını sonrasında tanı konulan ARA'lı hastalarda EKO kullanımının artmasıyla kardit insidansının %91'e kadar çıktığı bildirilmiştir (18). Hastalığın akut döneminde mortalitenin en önemli sebebi olan kardit, akut fazdan sonra fibrozis ve kalıcı kapak hasarı ile cerrahi müdahale gerektiren dirençli kalp yetersizliğine yol açabilir. Böylece cerrahi işlem komplikasyonları veya bakteriyel endokardit ile de ARA'daki mortalite riski devam eder.

Kardit belirtileri genellikle artrit bulgularını takip eden 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. Diğer ARA bulguları gibi kardit bulguları da oldukça değişkendir. Bu nedenle hastalığın klinik bulgularından bağımsız olarak elektrokardiyografi ve EKO, ARA'lı hastalarda başlangıç tetkikleri içerisinde yer almalıdır. Bu tetkiklerde kardiyak tutulum gösterilemese bile hastalar ilk 2-3 hafta kardit gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Endokard, miyokard ve perikard değişik derecelerde tutulabilir ve içeriden dışarıya doğru bir tutulum söz konusudur. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmaz (61). Hemen her zaman ARA'daki kalp tutulumuna kalp kapakçığı iltihabının varlığını gösteren üfürüm eşlik eder (62). ARA'ya sekonder olduğu düşünülen karditte üfürümün olmayışı tanı değerini azaltır. Klinikte kardit varlığı; üfürüm duyulması, kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği, perikardiyal efüzyon veya frotman duyulması ile anlaşılır (28).

Mitral ve aortik kapak yaprakçıkları ve mitral kord enflamasyonu olan endokardit, romatizmal karditin en tipik bulgusudur. Triküspit ve pulmoner kapaklar ise nadiren etkilenirler, bu kapak tutulumları ile ağır ve kronik RKH'lı hastalarda karşılaşılabılır (2,3). En sık tutulan yapı mitral kapaktır. En iyi sol yana yatar pozisyonda duyulabilen, apekten sol koltuk altına doğru yayılan, sistolün tamamının dolduran (pansistolik) tipik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olmasına bağlı olarak rölatif daralan mitral kapak ağzı nedeniyle mid-geç diyastolik "Carey Coombs üfürümü" ile saptanabilir (2). Uzun dönemde fibrozis nedeniyle gelişen en sık kapak darlığı mitral darlığıdır (2,63).

İkinci sıklıkta tutulan kapak aort kapağıdır ve aort kapak yetersizliği romatizmal karditli hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Sıklıkla mitral kapak tutulumuyla beraberdir. İkinci kalp sesiyle başlayan, aort odağından sternumun sol yanına yayılan erken diyastolik dekresendo tarzında yetersizlik üfürümü duyulur. Aort kapak yetersizliği akımının etkisiyle mitral kapak ön yaprakçık açılımının kısıtlanmasına bağlı olarak geç diyastolik üfürüm (Austin Flint üfürümü) de duyulabilir. Bu üfürümde, organik mitral darlığından farklı olarak mitral açılma sesi yoktur.

Uykuda ve ateşten bağımsız dinlemekle saptanan sinüs taşikardisi miyokarditin varlığını gösteren erken ve önemli bir bulgudur (64). Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetersizliği, ritim ve ileti bozuklukları görülebilir (48,50). Romatizmal miyokardit, önemli ölçüde kalp yetersizliği tablosuyla karşımıza çıkar. Bu tablo ciddi mitral ya da aortik kapak yetersizliğine sekonder gelişen sol ventrikül yüklenmesinin sonucudur. Viral miyokarditte gözlenen hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu romatizmal karditte gözlenmez (48,50). Miyokardit ileti sistemini de tutabilir ve atriyoventriküler (AV) bloklar veya ventriküler disritmiler görülebilir. En sık 1. derece AV blok görülür ve bu bulgu klinik olarak kardit saptanmayan olgularda minör kriter olarak kabul edilir. 2. ve 3. derece AV bloklar da nadir olarak bildirilmiştir (65,66).

Perikardın tutulması ile göğüs ağrısı, derinden gelen kalp sesleri, sürtünme sesi veya frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görünümü tespit edilebilir. Romatizmal karditli hastalarda sistol veya diyastolde duyulabilen sürtünme sesi hemen her zaman pankardit olduğunu gösterir. Genel olarak perikard tutulumu sekel bırakmaz, konstriktif perikardit ve tamponada yol açmaz, ancak nadir de olsa tamponad gelişen olgular bildirilmiştir (67). Perikarditin tipik elektrokardiyografi bulgusu düşük voltaj olmakla birlikte ST değişiklikleri de görülebilir.

Kardit; sadece ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi spesifik olmayan bulguların gözlemlendiği, akut faz reaktanlarında ve ASO düzeylerinde artış izlenmeyen sinsi bir hastalık şeklinde seyredebilir. Hastaya tanı konulduğunda genellikle hastalığın ilerlediği ve ciddi kapak tutulumunun ortaya çıktığı bu tabloya "sinsi kardit" adı verilir ve bu bulgu tek başına ARA tanısı için yeterlidir (62,68).

Bazı hastalarda, klinik olarak romatizmal kardit düşündürülen bulgular olmasa da EKO yapıldığında kapak yetersizliklerinin tespit edildiği "sessiz kardit" tablosu saptanmıştır. "Sessiz kardit" sıklığı %12–21 olarak bildirilmiştir (69,70,71). Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca bu hastalar ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olduğundan sessiz karditin doğal seyrinin nasıl olduğu ve ilerde ne kadarının RKH olacağı da bilinmemektedir (69,70).

Romatizmal karditin klinik değerlendirmesi ve tanısında EKO'nun çok değerli bir yöntem olduğu kabul edilmiştir (62,69,70). Ekokardiyografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve konjenital kalp hastalıklarının da ayırt edilmesini sağlamaktadır (72). Yapılan Doppler çalışmalarında sağlıklı çocuklarda da mitral ve aort kapak yetersizliği tespit edilmiştir. Ek olarak, çocuklarda kazanılmış mitral yetersizliğin en önemli sebebi ARA olmasına rağmen; viral, mikoplazmal ve riketsiyal enfeksiyonlarla ilişkili veya Kawasaki hastalığına bağlı mitral yetersizlikli kardit gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, sadece EKO bulguları ile ARA tanısı koymak yeterli olmayıp hastanın fizik muayene ve diğer laboratuvar bulguları ile de tanının desteklenmesi gerekmektedir (62).

Akut romatizmal ateş seyri sırasında kalp tutulumu hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere derecelendirilmektedir (73).

Hafif karditte; kalp yetersizliği bulguları olmaksızın, hafif mitral ve/veya aort kapak yetersizliği vardır. Orta karditte; EKO'da kalp boşluklarında genişleme olması ya da orta derecede kapak lezyonu bulgusu vardır. Ağır karditte ise; daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirilmiş olma veya klinik olarak ağır kapak yetersizliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği) ya da EKO'da ağır kapak lezyonu bulguları vardır (73).

İlk ARA atağı sırasında kalp tutulumu olan hastaların, tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklarda kalp tutulumu çok nadirdir. Ataklar en sık ilk beş yıl içinde ortaya çıkmaktadır (2,63).

## 2- Poliartrit

Hastaların %75–80'inde görülen artrit, ARA'nın en sık görülen majör kriterlerinden olmasına rağmen; ARA'ya en az spesifik olan ve hatalı ARA tanılarından en önemli sebebi olan klinik durumdur. Genellikle diz, ayak bileği, el bileği, dirsek gibi büyük eklemler tutulur (28). Büyük çocuklarda daha sık görülürken beş yaş altında daha azdır (1). Tipik olarak birden fazla eklem tutulumu mevcuttur, tutulum simetrik değildir ve artrit gezici karakterdedir. Ancak %3,5–17 oranında tek eklem tutulumu ile ortaya çıkan ARA vakaları da bildirilmiştir (74). Eklem bulguları çok kısa süren ya da hafif olan hastalar artrit öyküsü vermeyebilir (75). Son yıllarda küçük eklem ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıra dışı olgular da bildirilmiştir (76,77).

Artrit tanısı için; ağrı, ısı artışı, kızarıklık, ödem ve fonksiyon kaybı gibi tipik enflamasyon bulguları gereklidir. Bu enflamasyon bulgularının bazıları olmayabilir, ancak etkilenen eklemlerin istirahatte pasif veya aktif hareketleri ile artan ağrı olması sıklıkla en baskın bulgudur. Ağrının şiddeti ile hastada psödoparalizi görüntüsü de ortaya çıkabilir. Son derece ağrılı olan ARA artrit diğer bulgularının şiddetiyle doğru orantılı değildir (28).

Salisilat ve benzeri antienflamatuvar ilaçlarla tedaviye yanıt çok iyidir, artrit bulguları 24–48 saatte geriler ve bir haftadan kısa sürede geçer. Uygun dozda salisilat tedavisine rağmen 48 saatten uzun süren artritlerde ARA tanısından uzaklaşmak gerekir. Akut romatizmal ateşteki artrit 2–3 haftada kendiliğinden düzelir, genelde 4 haftadan uzun sürmez. Kalıcı sekel bırakmadan tamamen iyileşir (1,7).

## 3- Sydenham koresi

St. Vitus dansı veya korea minör olarak da bilinen Sydenham koresi ARA'lı hastalarda %10–15 oranında görülür (28). Ergen kızlarda daha sıktır. Bazal ganglionların, özellikle de kaudat çekirdeğin enflamasyonu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Bu durumun ARA ile ilişkisinin ortaya konulmasındaki karışıklık ARA'nın diğer bulguları, özellikle de mitral yetersizlik ile Sydenham koresi birlikteliği sayesinde ortadan kalkmaktadır.

Diğer bulgulardaki yaklaşık üç haftalık latent periyodun aksine Sydenham koresinde, belirtiler üç ay veya daha uzun sürede ortaya çıkar. Klinik olarak duygusal dengesizlik, okulda başarısızlık, gövde ve özellikle üst ekstremitelerde genellikle tek

tarafli, istemsiz, hızlı, düzensiz, amaçsız ve sürekli koreatetoik hareketler ve kaslarda koordinasyon bozukluğu ile karakterizedir (1,34). İstem dışı hareketlerin stres altında artması ve uyku esnasında kaybolması tipiktir. Bütün kaslar etkilenir, fakat belirtiler yüz kasları ve ekstremitelerde daha belirgin olur, ayrıca dilde kasılmalar görülebilir. Hasta durmadan kımıldar ve yüzünü buruşturur. Bir torba kurtçuk gibi dil ağız içine ve dışına doğru hareket eder. Hasta kısa anlar dışında sabit kalmaz. Konuşma kekeleme ve patlayıcı tarzda olur. Hastanın başı üzerine kollarını ekstansiyona getirmesi ile bir veya her iki elinde “pronasyon belirtisi” gelişir. Hastanın avucunda sıktığı parmakları düzensiz kasılmalarla gevşetmek zorunda kalması ile “süt sağma hareketi belirtisi” gözlenebilir. Ellerini ileriye doğru uzattığında parmakları hiper ekstense olarak “kaşık belirtisi” olur. El yazısında beceriksizlik gösterir. Duygusal dengesizlik karakteristiktir, kolayca ağlayıp uygunsuz davranışlar sergilerler. Hastanın ailesi çocuğun ani gelişen sakarlığından, öğretmenleri de dikkat dağınıklığı ve kooperasyon bozukluğundan yakınır. Çocuğun okula devamını etkileyebilir, iş gücü kaybına neden olabilir. Kore tanısı konulana kadar bazı hastalar davranış bozukluğu yanlış tanısıyla takip edilebilirler.

Sydenham koresi, kendini sınırlayan bir tablodur, klinik bulgular genellikle 2–3 haftada kendiliğinden düzelir. Ancak ağır olgularda belirtiler birkaç ay, nadiren de iki yıla kadar uzayabilir. Düzelen bulguların tekrarlaması da ara sıra görülebilir (2,6,48,62).

Latent periyodun uzun olması, ASO yüksekliği, ESH artışı ve CRP pozitifliği gibi aktivasyon bulgularının saptanamamasına neden olabilir, böylece kore tek başına tanı koyduran bir majör bulgu olarak kabul edilir (62).

Kore bulguları gösteren hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında RKH geliştiği gözlenmiştir. Bunun nedeninin kore ile birlikte sessiz kardit olgularının fazla olmasıdır (6,34,72,78). Bu nedenle koreli hastaların kardiyak açıdan takip edilmesi önemlidir. Dikkat çekici bir diğer nokta da kore geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluğun daha sık gözlenmesidir (79,80).

## 4- Eritema marginatum

Hastaların %5'inde görülür, ancak ARA'nın karakteristik döküntüsüdür (6). Gövde ve ekstremitelerin proksimalinde ve iç yüzünde görülen, kaşıntısız, kenarları dantel ya da harita şeklinde girintili çıkıntılı, koyu pembe renkte, ortası soluk, basmakla solmayan maküler lezyonlardır (2,6). Döküntüler yaklaşık 2-2,5 cm boyutlarındadır ve hastanın yüzünde görülmez. Isı ve basınç uygulaması ile yeni lezyonlar ortaya çıkabilir. Eritem, artrit gibi gezicidir, hastalığın erken dönemlerinde kısa süreli olarak görülür ve karditli hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır (2,62).

## 5- Deri altı nodüller

Hastaların %5'inden azında görülür, RKH'lı hastalar dışında daha da nadirdir (28). Genellikle dirsek, diz, bilek, oksiput, vertebraların spinöz çıkıntıları gibi tendonların ekstensör yüzeylerinde ve kemik çıkıntılarına yakın bölgelerde yerleşirler.

Yaklaşık 0,5-2 cm çapında, sert, ağrısız, hareketli ve serbest nodüllerdir. Nodüllerin üzerindeki ciltte renk değişimi olmaz ve ilk değerlendirmede birkaç adet nodül görülebilir. Akut romatizmal ateş için patognomonik değildir, çünkü bazı romatolojik hastalıklarda da bulunabilir. Histolojik görünümüleri Ashoff nodülleri ile benzerlik gösterir (2,62).

Hem eritema marginatum hem de deri altı nodüller, majör bulgular olmakla birlikte; diğer majör kriterlerden birinin bulunmadığı durumlarda, tek başlarına bu kriterler ile ARA tanısı konulamaz (62).

## MİNÖR BULGULAR

Artralji ve ateş ARA'nın nonspesifik klinik bulgularıdır. Akut romatizmal ateşte sık görülmekle birlikte birçok başka hastalıkta da görülebilir (15). Bu bulgular ancak Jones kriterlerinden bir majör kriter varlığında tanı amaçlı kullanılabilir. Tek başlarına çok anlamlı değildir (81). Akut romatizmal ateş tanı kriterleri arasında yer almayan burun kanaması ve diğer belirtilere öncülük edebilen akut karın ağrısı da ARA ile ilişkili olabilir.

- 1- Ateş: Vücut ısısı 37,8–40 °C arasında değişir, karakteristik özelliği yoktur. Erken dönemde görülür, bir hafta sürer ve genellikle 1–2 haftada geçer (12,28).
- 2- Artralji: Eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmadan sadece ağrı hissedilmesidir. Artritli hastalarda minör kriter olarak kabul edilmez (12,28).
- 3- PR süresinin uzaması: Birinci derece AV blok nedeniyle görülmektedir. Yaşa ve kalp hızına bağlı olarak PR süresi değişmektedir, bu nedenle dikkatle değerlendirilmelidir. Kardit olan vakalarda minör kriter olarak kabul edilmez. Nonspesifik bir bulgudur ve bazı enfeksiyon hastalıklarında da görülebilir (28).
- 4- Akut faz reaktanlarında artış: Akut doku enflamasyonunu gösteren ve spesifik olmayan testlerdir. Bu testler ARA'dakine benzer şekilde bakteriyel enfeksiyonlar ve kollajen vasküler hastalıklarda da anormal çıkabilir ve sonuçları enflamasyon sürecinin ciddiyeti ile ilişkilidir. Sydenham koreli hastalarda bu testler sıklıkla normaldir.

Akut faz reaktanları olarak ARA'da sıklıkla periferik kandaki lökosit sayısı, ESH ve CRP kullanılır. Nadiren serum mukoprotein, serum heksozamin ve g-globulinler de bu amaçla değerlendirilebilir (12,28). Lökosit sayısı ARA'lı hastaların yarısında normal bulunabilir, bu nedenle lökositöz güncellenmiş Jones kriterlerinde minör belirteç olarak kullanılmamaktadır.

Eritrosit sedimentasyon hızı tedavisiz hastalarda 6–12 hafta yüksek kalabilir. Antiinflatuvar ilaçlarla düşer. Anemi, eritrositlerdeki rulo formasyonu, kalp yetersizliği ve kan proteinlerindeki değişiklikler ESH'yi artırır. Tedavinin erken kesilmesi halinde ARA halen aktifse ESH düzeyi tekrar yükselebilir, bu nedenle ARA'nın gidişatını izlemekte yararlı olabilir. Akut dönemde normale dönene kadar haftada bir ESH kontrol edilmelidir (63).

C-reaktif protein normalde kanda bulunmayan, inflamasyon durumlarında karaciğerde sentezlenen ve hızla yükselen bir proteindir. Pozitif olması hastalığın aktif olduğuna işaret eder ve kalp yetersizliği ile anemiden etkilenmez (2,6,63).

Akut faz reaktanlarındaki bu bozukluklara ek olarak hastaların çoğu hafif anemiktir. Bazı hastalarda da ARA'nın karaciğer enflamasyonuna ikincil veya salisilat toksisitesine bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olabilir. Kardiyak dokuya karşı oluşan antikolar; RKH'lılar, kalp ameliyatı geçirenler ve post-streptokoksik glomerülofrit geçiren hastaların ve sinir dokusuna karşı gelişen antikolar; Sydenham koresi geçiren hastaların serumlarında gösterilmiş olmasına rağmen, bu testler tanılacak olarak kullanılmamaktadır.

## DESTEKLEYİCİ BULGULAR

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlayan veriler, destekleyici bulguları oluşturur. Bunlardan en az bir tanesi ARA tanısı için gerekmektedir. Boğaz kültüründe GAS'ların üretilmesi ve antistreptokokkal antikor pozitifliği güncellenmiş Jones kriterlerine göre geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir (62).

Boğaz kültürü; streptokok enfeksiyonunu kanıtlamada altın standarttır. Ancak hastalığın uzun latent döneminden dolayı, mikroorganizmanın kaybolması nedeniyle olguların üçte ikisinde boğaz kültüründe üreme olmamaktadır.

Antistreptokokkal antikolar arasında ilk bulunan ASO; en sık kullanılan ve standardize edilen testtir. Benzer sonuçlar antistreptokinaz ve antiyaluronidaz testlerine üstün olduğu gösterilen anti-DNAz B testi ile de elde edilmiştir. Streptokok antijenlerinin aglütinasyon testi olan Streptozim testi de kullanılmıştır.

Akut romatizmal ateşli olgularda ASO %80–85 oranında yüksek bulunur. Bu hastalarda üç antikordan en az birinin yüksek bulunma yüzdesi ise %95–100'dür (28). Streptolizin O'ya karşı gelişen antikor titreleri, streptokok enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3–5 hafta sonra zirve yapar, 2 yıla kadar yüksek kalabilir. Bu nedenle ASO sağlıklı çocuklarda da yüksek saptanabilmektedir (82). Bu testler ARA için tanılacak değildir, ancak ARA tanısı için gerekli klinik kriterlere ek olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekmektedir.

## TANI

Akut romatizmal ateş tanısı için kesin bir laboratuvar testinin olmayışı hekimler açısından sorun olmaya devam etmektedir. T. Duckett Jones tarafından 1944 yılında önerilen ve birkaç kez gözden geçirilerek güncellenen minör ve majör kriterlere, 1992 ve 2003 yıllarında AHA ve WHO tarafından son şekil verilmiştir (6,62).

İlk ARA atağı sırasında Jones ve WHO kriterleri arasında fark yoktur. Ancak tekrarlayan ataklarda Jones kriterlerine göre bir majör kriter tanı için gerekli iken WHO kriterlerine göre bir minör kriter tanı için yeterlidir (Tablo 1).

Laboratuvar şartlarının yetersiz olduğu endemik bölgelerde WHO kriterlerine göre geçirilmiş kızıl öyküsü de geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun kanıtı olarak kabul edilmektedir (6,62). Romatizmal ateş sıklığının az olduğu ülkelerde yanlış pozitif ARA tanısı konmasını ve gereksiz profilaksiyi önlemek için AHA Jones kriterlerinde spesifiteyi artırmaya ve sensitiviteyi azaltmaya yönelik değişiklikler yapmıştır. Hastalığın sık olduğu bölgelerde ise WHO kriterleri sensitivenin artmasını sağlar (83,84).

Hekimlerin tüm klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirerek şüpheli ARA olgularını gözden kaçırmamaları önemlidir. Mevcut kriterler tam anlamıyla değerlendirilse bile ARA tanısı konulma oranı %78-87 olup, geri kalan hastaların tanı almayabileceği tespit edilmiştir (85). Ayırıcı tanı yapıldıktan sonra ARA dışında başka bir tanı konulamayan şüpheli hastaların ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (86) Kardit ve kore, tek başlarına tanı koydurucu bulgular olduğu için Jones kriterlerinin en çok kullanıldığı yakınma artrit (62).

Akut romatizmal ateş tanısı için iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin bulunmasına ek olarak geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtı varlığı gerekmektedir.

## AYIRICI TANI

Akut romatizmal ateş birden fazla organ ve dokuyu tutabilmesi nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda önemli olan hastalıklar Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Sıklıkla hatalı ARA tanısına yol açan hastalık grubu bağ doku hastalıklarıdır. Bunlardan da en sık olanı RA'dır. Bu hastalığı değerlendirmek için en önemli sebep artritli çocukta ARA tanısında olması gereken geçirilmiş streptokok enfeksiyon kanıtının gösterilememesidir. Periferik küçük eklem ve/veya gezece olmayan simetrik büyük eklem tutulumu, etkilenen eklemde solukluk, daha ağrısız klinik ve salisilat tedavisine yetersiz cevap RA'ya daha özgül klinik bulgulardır. Bu hastaların az bir kısmında ARA'lı olgulardakine benzer şekilde hızlı salisilat cevabı olmasına rağmen, diğerlerinde yüksek doz salisilat tedavisine cevap çok yavaş olur. Eğer artritli bir hastaya başlanan salisilat tedavisinden 24-48 saat sonra cevap alınamıyorsa hastanın tanısı ARA'dan ziyade RA olarak kabul edilmelidir.

Son yıllarda görülen ve ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan yeni bir klinik tablo tanımlanmıştır. Streptokok enfeksiyonundan sonra gelişen, daha kısa latent dönem, uzamış artrit süresi, RA'dakine benzer salisilata zayıf yanıt ve atipik eklem tutulumu ile seyreden tablo poststreptokoksik reaktif artrit olarak adlandırılmaktadır (77). Özellikle ARA'nın sık görüldüğü bölgelerde poststreptokoksik reaktif artrit tanısı konulursa

**Tablo I:** Akut romatizmal ateş tanı kriterleri.

### Majör Bulgular

Kardit  
Poliartrit Sydenham koresi  
Eritema marjinalatum  
Deri altı nodülleri

### Minör Bulgular

Ateş  
Artralji  
Akut faz reaktanlarında (ESH, CRP) artma  
Elektrokardiyografide PR süresinde uzama

### Streptokok enfeksiyonu kanıtı

Artmış/yükselen streptokokal antikor titresi  
Boğaz kültürü pozitifliği veya hızlı antijen testi pozitifliği

### Güncellenmiş Jones kriterleri (1992)

İlk atak: 2 majör ya da 1 majör ve 2 minör bulgu ile birlikte streptokok kanıtının varlığı  
Kore ve sinsi kardit varsa diğer kriterler veya streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz  
Tekrarlayan atak: 1 majör veya birkaç minör kriterle streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı

### WHO kriterleri (2002-2003)

İlk atak ARA, kore ve sinsi karditte güncellenmiş Jones kriterlerindeki gibidir  
Tekrarlayan ataklar: Hasta daha önce RKH tanısı almamışsa ilk atak gibi kabul edilir  
Tanı almış RKH varsa 2 minör kriter ile birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekir  
Geçirilmiş kızıl hastalığı öyküsü streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir

**ARA:** Akut romatizmal ateş, **CRP:** C-reaktif protein, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **RKH:** Romatizmal kalp hastalığı, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü.



**Tablo II:** Poliartrit ve ateş nedeni olan hastalıklar.

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

**Tablo III:** Kore ayırıcı tanısı.

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

ARA gibi uzun süreli profilaksi verilmesi önerilmektedir. Çünkü profilaksi verilmeyen poststreptokoksik reaktif artritli olguların yaklaşık %5'inde RKH benzeri kazanılmış kapak hastalıkları geliştiği bildirilmiştir (6).

Sistemik lupus eritematozus, miks bağ doku hastalıkları, postenfeksiyöz reaktif artrit, serum hastalığı ve gonokokal enfeksiyöz artritte birkaç eklem tutulumu görülebilir. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında antinükleer antikor testleri ve kan ve/veya eklem sıvısı kültürleri yardımcı olabilir. Orak hücreli anemi ve diğer hemogloblin bozuklukları ile lösemili hastalarda da artrit bulguları görülebilir. Kan ve kemik iliği incelemeleri de bu hastalıkların ayırılmasında önemlidir.

Kardit veya perikardit varlığında bakteriyel, viral veya mikoplazmal enfeksiyonlar gibi bağ doku hastalıkları da dikkate alınmalıdır. Enfektif endokarditte doğumsal kapak hastalığı veya mitral kapak prolapsusu üzerine eklenen bakteriyel enfeksiyon ekarte edilmelidir. Sistemik lupus eritematozusla ilişkili Libman-Sacks endokarditi çocuklarda nadirdir. Hipertiroidili hastalarda bazen görülebilen 1. derece atriyoventriküler blokla beraber yanlış

romatizmal mitral yetersizlik tanısı konulabilir. Lyme hastalığında ise farklı derecelerde atriyoventriküler bloklar görülebilir.

Kawasaki hastalığında ateş, kardit ve artrit olabilir. Bu hastaların %5'inden daha azında mitral veya diğer kapak yetersizlikleri EKO'da gösterilmiştir. Bu kapak bulguları hastalığın akut döneminden birkaç ay sonra kendiliğinden düzelir. Kawasaki hastalığı çoğunlukla beş yaş altında görülmesine rağmen 6-15 yaş arasında da geçirilebilir. Kawasaki hastalığına özgül diğer klinik bulguların varlığında artmış streptokok antikor titreleri de yoksa ARA bu hastalıktan ekarte edilmiş olur.

Sydenham koresi ile karışabilecek hastalıklar; dejeneratif nörolojik hastalıklar, doğumsal koreatetoz, beyin tümörleri, sürekli (habitual) spazmlar ve davranış bozukluklarıdır. Sydenham koresindeki belirtiler çoğunlukla kendiliğinden sonlanır. Ancak yine de diğer nörolojik hastalıkların dışlanabilmesi açısından bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinden faydalanılabilir.

Burada belirtilen hastalık ve durumlar sıklıkla artrit olan sadece bir majör kriter varlığında tanısız karışıklıklara yol açarlar. Antibiyotik profilaksisi altında bu hastaların dikkatli izlemi ile öncesinde streptokok farenjiti olmaksızın artritli tekrarlayan hastalarda dahi, bu karmaşa ortadan kaybolacaktır. İki majör kriter varlığında ise benzeri tanısız problem nadirdir.

## TEDAVİ

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

antimikrobiyal tedavi, antienflamatuvar tedavi, destekleyici tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere dört bölümden oluşur. Devamlı profilaksi ile streptokok enfeksiyonuna karşı korunma gerekliliği hakkında hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi, başlangıç tedavi planlanmasında oldukça önemlidir. Ayrıca kalp tutulumu olanlara enfektif endokardit profilaksisi de vurgulanmalıdır.

### Grup A Streptokok Enfeksiyonunun Tedavisi

Antibiyotik tedavisi birincil ve ikincil koruma amacıyla uygulanır. Birincil korumada amaç; streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunun tedavisi ve boğazda halen var olabilecek streptokokların temizlenmesidir. Bu nedenle boğaz kültürü alındıktan hemen sonra tedavi başlanmalıdır. Streptokok farenjitinin belirtileri başladıktan sonraki 9 gün içerisinde uygun tedavi verilmesi ile ARA gelişme riskinin belirgin olarak azaldığı bilinmektedir. Ancak GAS farenjiti olguların üçte ikisinden fazlasında subklinik ve bu nedenle bu hastalara etkili birincil koruma yapılamamaktadır. Boğaz kültürü negatif saptansa da bu tedavinin uygulanması gerektiğine inanılmaktadır.

Kardiyak tutulumu olan hastalarda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu bildirilmiştir. Bu risk ARA atağını takip eden ilk birkaç yılda en yüksek olup zamanla azalır. Tekrarlayan ARA'da klinik bulgular sıklıkla ilk atakta olan bulgulara benzerdir. Dolayısıyla karditli hastaların tekrarlayan atakları da kalp tutulumu ile seyrederek ve her atak ile daha ağır RKH gelişir. İkincil korumada amaç streptokokların yeniden kolonize olmasını ve böylece ARA'nın tekrarlamasını önlemektir. Her iki koruma için Tablo 4'teki tedavi şemalarından biri kullanılır (87,88).

İkincil koruma RKH'si olanlarda hayat boyu, karditi düzelen ARA'lı hastalarda son ataktan 10 yıl sonrasına kadar ve kardit geçirmeyen diğer olgularda 21 yaşına veya son ataktan 5 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) yapılmalıdır (89). Kapak replasmanı yapılan RKH'lı hastalarda, tekrarlayan ataklarla gelişebilecek diğer kapak hasarlarını engelleyebilmek için ikincil korumaya devam edilmelidir (87,88).

Benzatin penisilin ile tek enjeksiyon profilaksisi en etkin korumayı sağlar. Çünkü ağızdan uygulamaların etkinliği düşük ve hasta uyumu da kötüdür. Benzatin penisilin enjeksiyonları sonrasında görülebilen alerjik (%3) ve anafilaktik (%0.2) reaksiyonlar nadirdir ve bu reaksiyonlar profilaksi süresi ile ilişkili değildir (89). Penisilin dirençli GAS bildirilmediği için birincil ve/veya ikincil koruma sonrası boğaz kültürü kontrolü gerekli değildir. Akut romatizmal ateş atağı süresince antibiyotik kullanılmasının kardiyak tutulumun ağırlığı veya seyrine etkisi yoktur. Ayrıca tonsillektominin ARA görülme sıklığını azalttığı gösterilememiştir.

Özellikle ARA'nın sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde GAS enfeksiyonundan korumada en etkili yöntem streptokok aşısı olabilir. Bu durum temel (primordial) koruma olarak da adlandırılmıştır. İnsanlarda uygulanabilecek bir streptokok aşısı henüz yoktur. Farelerde yapılan bir çalışmada, streptokok yüzey protein C5a peptidazın verilmesi ile GAS kolonizasyonunun önüne geçildiği gösterilmiştir (89). Streptokokların 80'den fazla serotipi olduğu ve her bir suşun farklı immünolojik yanıtı yol açtığı düşünülecek olursa, bu kadar çok antijenik epitopun bir aşıda toplanması riskli olabilir (90). Ancak multivalan, güvenilir ve mümkünse mukozal uygulanabilen streptokok aşısı için çalışmalar devam etmektedir.

### Endokardit Profilaksisi

Endokardit RKH'lı hastaların önemli bir komplikasyonudur. Diğer kapak hastalarına benzer şekilde RKH'lı olgulara da endokardit profilaksisi verilmelidir. Ancak bu hastalar kronik penisilin koruması aldıkları için amoksisilin dirençli organizmalar kolonize olur. Bu nedenle endikasyon olduğunda klindamisin, klaritromisin veya azitromisin endokardit profilaksisi için verilmelidir.

### Antienflamatuvar Tedavi

Tanı kesinleşinceye kadar antienflamatuvar tedavi kullanımı geciktirilebilir. Çünkü verilecek tedavi artrit bulgularını maske-

**Tablo IV:** Akut romatizmal ateşte streptokok enfeksiyonundan koruma tedavileri.

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

\*Romatizmal ateşin endemik olmadığı bölgelerde bu süre 28 güne kadar uzatılabilir.

\*\*Penisilin alerjisi olanlara verilir.

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

İM: Kas içine enjeksiyon, PO: Ağızdan.

leyebilir ve bu ilaçların erken başlanması tanıda karışıklığa yol açabilir. Çok ağrısı olan hastalarda parasetamol veya kodein kullanılabilir, bu ilaçlar hastalığın seyrini değiştirmez (28). En sık kullanılan antienflamatuvar ilaçlar salisilatlar ve kortikosteroidler olup temel amaç yakınmaların kontrol edilmesidir. Salisilat; poliartritte kullanılır. Salisilat kan seviyesi 20–30 mg/dl olacak şekilde verilmelidir (91). Artrit bulguları 12–24 saat içinde dramatik olarak düzeler. Salisilat 80–100 mg/kg/gün (en fazla 4 gr/gün) dört doza bölünmüş olarak başlanır. Doz 2–3 hafta sonra 60–70 mg/kg/gün dozuna inilir ve tedavi 3–6 haftada kesilir (28). Salisilatların kulak çınlaması, hepatotoksisite, bulantı, kusma, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalar, metabolik asidoz, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz ve hipoglisemi gibi yan etkileri ortaya çıkabilir. Bu belirtiler ortaya çıkarsa 1–2 gün kesildikten sonra daha düşük dozda yeniden başlanır (91).

Kalp yetersizliği bulguları olmayan hafif-orta kardit olgularında da antienflamatuvar tedavi için salisilat kullanılabilir. Ancak hafif karditin salisilat tedavisi ile kontrol altına alınmasının zor ve ilerleme riskinin fazla olduğu için kardit saptanan tüm hastalarda klinik tecrübelerle dayanılarak tercihen steroid kullanımı önerilmektedir (68). Akut dönemde bu ilaçların kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltır, ancak sonraki kapak hastalığının gelişmesini önlediği gösterilememiştir (92). Prednizon 2 mg/kg/gün dozunda başlanır (günlük doz en fazla 60 mg), yaklaşık 2 hafta kullanılır, sonrasında haftalık %20-25 oranında azaltılarak kesilir. Steroid dozu azaltılırken tedavinin son haftasında, steroid kesilmesine bağlı ortaya çıkabilecek klinik rebaundu önlemek için tedaviye yukarıda verilen dozlarda salisilat eklenir (28). Salisilatlar ve/veya steroidlerle yapılan antienflamatuvar tedavinin uygun süresi bilinmemektedir. Ancak bu tedaviyi 4-6 haftada sonlandıranlar olduğu gibi, akut enflamasyonun düzeldiğini gösterir şekilde ESH ve/veya CRP değerleri normale dönünceye kadar devam edenler de vardır. (49). Kalp yetersizliği olan orta-ağır karditli olgularda bu tedaviye su ve tuz kısıtlaması, digoksin, diüretikler ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de eklenebilir. Digoksin kullanımında dikkatli olunmalıdır, çünkü aktif miyokarditte toksisite geliştirebileceği için digoksin dozunun düşürülmesi gerekir. Ayrıca digoksin kalp bloklarına sebep olabilmektedir (91). Tedavide denenen intravenöz gamaglobulin ve pentoksifilin faydalı olmamıştır.

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar poliartriti hastaların tedavisinde salisilata etkin bir alternatif olabilir, ancak bu ilaçlar karditli hastalarda tercih edilmemelidir.

Antienflamatuvar salisilat ve steroid tedavilerinin ARA prognozunu değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt yoktur (8). Bu tedavilerin kalp hastalığı insidansını değiştirmediği öne sürülse de özellikle steroid tedavisinin hastalığın seyrinde daha hızlı düzelmeye sağlayarak cerrahi tedavi gereken olgu sayısını belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (92).

### Sydenham Kore Tedavisi

Kore bulgusuyla gelen hastada, öncelikle streptokok enfeksiyonu varsa eradikasyon için penisilin tedavisi verilmelidir. Sydenham

koreli hastaların çoğu farmakolojik tedavi verilmeksizin yönetilebilir. Korenin geçici bir durum olduğu çocuğun kendisine ve ailesine anlatılmalı ve çocuklar stresten uzak tutulmalıdır (91). Belirtileri ağır olan olgularda fenobarbital, haloperidol, valproik asit, steroidler, plazma değişimi ve intravenöz immün globulin kullanılabilir. Bunların içinde en etkili ilaç haloperidoldür. Ancak ekstrapiramidal yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Haloperidol tedavisine 0,5 mg/gün dozunda başlanır, klinik yanıtla göre doz ayarlanır. Ağır olgularda 5 mg/gün dozuna çıkılabilir (92). Tercih edilen diğer ilaç olan fenobarbital ise 15–30 mg, her 6–8 saatte bir uygulanır (91). Kore tedavisinde, 15–30 mg/kg/gün dozunda valproik asitin de etkili olduğu gösterilmiştir (93). Korenin ilaç tedavisi genellikle 2–3 hafta sürmektedir, ancak tedavi seçeneği, ilaç dozları ve sürelerinin hastaya göre farklılık gösterebileceği dikkate alınmalıdır.

### Fiziksel Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş tanısı konulan her hastada yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit açısından da yakından takip edilmelidir (90,92).

Mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül basıncı ve hacminin rol oynadığı düşünüldüğünden, kardit bulgusu olan her hastada, en az dört hafta yatak istirahati gerekir (8,12). Eğer kalp yetersizliği bulguları varsa bu bulgular düzelmeye kadar istirahat zorunludur, sonraki dört haftada da aşırı aktivite kısıtlanmalıdır.

### Cerrahi Tedavi

Akut atak esnasında tercih edilmese de, kardite bağlı ağır kalp yetersizliği tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, nadir de olsa yapılacak valvuloplasti veya kapak replasmanı hayat kurtarıcı olabilir (8).

## PROGNOZ

Kalıcı kapak lezyonları prognozu belirleyen en önemli faktördür. Hafif dereceli olan kapak lezyonlarının ilerleyen zamanlarda gerileme ihtimali yüksektir (94-96). Başlangıçta sadece artrit ya da kore mevcut olup kalp tutulumu olmayan hastalarda prognoz çok iyidir. Bu hastalarda herhangi bir kalıcı sekel beklenmez (94). Kötü prognoz bulgularından bir tanesi EKO'da posterior kapakçıkta prolapsus tespit edilmesidir (95). Ataklar sırasında iyi tedavi edilmemiş ya da önerilen ikincil koruma tedavisini düzenli yaptırmayan hastalarda ilerleyen zamanlarda ağır RKH tablosu gelişebilir. Bunlarda sonuç olarak cerrahi tedavi ihtiyacı, ağır kalp yetersizliği ve hatta mortalite gözlenebilmektedir. Kapak replasmanı yapılan hastalarda tromboembolik olaylar, endokardit gibi çok ciddi sağlık sorunları ortaya çıkabileceği için ikincil koruma tedavi almaları oldukça önemlidir (97). Sonuç olarak ARA'nın komplikasyonlarından korunmak için ikincil tedavinin çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Saltık İL. Akut romatizmal ateş. *The Journal of Current Pediatrics* 2007;5 Özel sayı 1:156-9.
2. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:1691-724.
3. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Allen HD, Gutgesel HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:1226-41.
4. Bernstein D. Acquired heart disease In: Behr- man RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1565-72.
5. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ* 2006;333:1153-6.
6. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-66.
7. Dajani AS. Rheumatic fever in braunwald heart disease. In: Braunwald E (ed). *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997:1769-75.
8. Özer S, Halkaoğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Türk J Pediatr* 2005;47:120-4.
9. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94.
10. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: A systematic review of population-based studies. *Heart* 2008;94:1534-40.
11. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, Sundel RP, Newburger JW. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007;120:503-8.
12. Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler. *Türk Ped Arş* 2007;42:85-93.
13. Mayosi BM. A proposal for eradication of rheumatic fever in our lifetime. *SAMJ* 2006;96:229-30.
14. Mbewu AD. Rheumatic heart disease is a neglected disease of poverty requiring a multisectoral approach for control and eradication. *SAMJ* 2006;96:231-2.
15. Yuko-Jowi C, Bakari M. Echocardiographic patterns of juvenile rheumatic heart disease at the Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 2005;82:514-9.
16. Saraçlar M, Ertuğrul A, Özme ve Ajun A. Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıklarının prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1978;7:50-5.
17. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1987;2:76-8.
18. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9-16.
19. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1980-1989. *Acta Pediatr* 1994;83:862-5.
20. Madden S, Kelly L. Update on acute rheumatic fever; it stil exists in remote communities. *Can Fam Physician* 2009;55:475-8.
21. Narin N, Mutlu F, Argun M, Ozyurt A, Pamukcu O, Baykan A, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia 1998-2011. *Cardiol Young* 2015;25:745-51.
22. Canter B, Olguntürk R, Tunaoğlu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics* 2004;114:329-30.
23. Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. *J Clin Rheumatol* 2005;11:146-9.
24. Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112:1065-8.
25. Paulo LT, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Hilário MO. Is rheumatic fever a more severe disease in pre-school children? *Acta Reumatol Port* 2009;34:66-70.
26. Westlake RM, Graham TP, Edwards KM. An outbreak of acute rheumatic fever in Tennessee. *Pediatr Infect Dis J* 1990;2:97-100.
27. Yılmaz E, Doğan Y, Yaşar F, Aygün D, Gürgöze K. Akut romatizmal ateşli hastaların değerlendirilmesi. *Klinik Bilimler & Doktor* 1999;5: 511-6.
28. Anita KM, Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in the Nelson textbook of pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). 18 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:1140-5.
29. Bryant PA, Robins- Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: Susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation* 2009;119:742-53.
30. Aksu G, Bayram N, Ulger Z, Ozturk C, Ozyurek RA, Bakiler RA, et al. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF-β1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun* 2005;25:141-9.
31. Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin FcγRIIA and FcγRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clinical Biochemistry* 2004;37: 925-9.
32. Berdeli A, Çelik HA, Özyürek R, Doğrusöz B, Aydın HH. TRL-2 gene Arg 753Gln polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children. *J Mol Med* 2005;83:535-42.
33. Braunwald E. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Rheumatic fever and the rheumatic diseases of the heart.* 1992;56:1721-30.
34. Owlia M, Mirza M. Acute rheumatic fever: Over Estimation or misconception? *Int J Cardiol* 2013;174:53-8.
35. Tunger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Streptokoklar ve enterokoklar. *Mikrobiyoloji. 2. baskı.* İzmir:Asya Tıp Yayıncılık, 2002:51-68.
36. Levinson W, Jawetz E. *Gram positive cocci in Medical Microbiology and Immunology. A Lange medical book.* Simon& Schuster co. 5th ed. Stanford Connecticut, 1998:78-86.
37. Martin JM, Barbadora KA. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. *J Pediatr* 2006;149:58-63.
38. Quinn A, Kosanke S, Fichetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. *Infect Immun* 2001;69:4072-8.
39. Mc Donald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: A chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004;4:240-5.
40. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease; Evasive after half a century of clinical, epidemiological and laboratory investigation. *Heart* 2005;91:3-4.

41. Wedu BG, McGuire JW. Origin of the Aschoff body. *Ann Rheu Dis* 1963;22:127-31.
42. Hutchins GM, Paige KT. Possible origin of cardial Aschoff bodies of rheumatic fever from nerves. *John Hopkins Med J* 1973;132:315-19.
43. Daie JB, Beachey FH. Multiple heart cross-reactive epitopes of streptococcal M proteins. *J Exp Med* 1985;161:113.
44. Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun* 2005;24:101-9.
45. Guilherme L, Cyry P, Demarchi LM. Rheumatic heart disease: Proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2004;165:1583-91.
46. Balat A, Kılınc M, Cekmen MB, Güler E, Yürekli M, Sahinöz S, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Bioc Hem* 2005;38:526-30.
47. Chopra P, Wanniang J, Sampath Kumar A. Immunohistochemical and histochemical profile of Aschoff bodies in rheumatic carditis in excised left atrial appendages: An immunoperoxide study in fresh and paraffin embedded tissue. *Int J Cardiol* 1992;3482:199-207.
48. Veasy LG. Rheumatic fever. T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young* 1995;5:293-391.
49. Akalın F, Ünver T, Başaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal* 2001;14:84-8.
50. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasan RS, Tandon R, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis. *Circulation* 1993;88:2198-205.
51. Polat TB, Yalçın Y, Akdeniz C, Zeybek C, Erdem A, Celebi A. QT dispersion in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2006;16:141-6.
52. Li Y, Pan Z, Ji Y, Zhang H, Archard LC. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease. *Heart* 2005;91:87-8.
53. Aschoff L. Zur myocardistisfrage. *Dtsch Ges* 1904;8:46-53.
54. Schoen FJ. The heart. In: Cotran RS, Kumar V, Collins Teds (eds). *Robbins Pathological Basis of Disease*. 6 th century. Philadelphia: WB. Saunders Co, 1999:570-3.
55. 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.
56. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev* 2014;13:503-7.
57. Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation* 2002;106:2521-3.
58. No authors listed. Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1965;32:664-8.
59. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:481-4.
60. Burke Rebecca J, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:503-7.
61. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999;100:1576-81.
62. 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;268:2069-73.
63. Onat T. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kardit. *Romatizmal kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı*. İstanbul: Eksen Basın Yayın, 1999:558-95.
64. Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yıldırım A, Olguntürk R. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. *Pediatr Cardiol* 2011;32:55-8.
65. Mohindro 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;56:668-9.
66. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-6.
67. Unal N, Kosecik M, Saylam S, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005;103:217-8.
68. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004;4:359-60.
69. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever; A Systematic review. *Int J Cardiol* 2007;119:54-8.
70. Özkutlu S, Haliloğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003;13:495-9.
71. Özdemir O, Işık S, Abacı A, Hızlı S, Akelma AZ, Kışlal FM ve ark. Akut romatizmal ateşte sessiz düşman: Subklinik kardit. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:41-6.
72. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:583-86.
73. www.nhf.org.nz/files/ Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever.
74. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:743-6.
75. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever- arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000;320:362-5.
76. Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8.
77. Tutar E. Akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik reaktif artrit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4:107-13.
78. El Said GM, Sanour KA. Acute rheumatic fever. In: Garson A, Bricker JT, Mcnamara DG (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Lea and Febiger. London:Philadelphia, 1990:1485-500.
79. Mercadante MT, Busatta GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario-Campos MC, Dovalle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J psychiatry* 2000;157:2036-8.
80. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behaviour, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology* 2005;64:1799-801.
81. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Rheumatic fever and the rheumatic diseases of the heart. 1992;56:1721-30.
82. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr* 2003;40:1068-7.
83. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007;74:117-21.

84. Ralph A, Jcups S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high-incidence population: A prospective study and proposed guide- lines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 113-8.
85. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in the developing world: Prevalence, prevention, and control. *Eur Heart J* 1993;14:122-8.
86. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Acute rheumatic fever and consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmun Rev* 2009;9:117-23.
87. Binotto MA, Guilherme L, Tanaka AC. Rheumatic fever. *Images Pediatr Cardiol* 2002;11:12-25.
88. Erođlu AG. Akut romatizmal ateş. *Klinik Gelişim* 2006;19 Özel Sayı: 75-80.
89. Park H, Cleary PP. Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils. *Infect Immun* 2005;73:7878-86.
90. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunol Res* 1999;19:89-103.
91. Thatai D, Turi ZG. Current Guidelines for the Treatment of patients with Rheumatic Fever. *Drugs* 1999;57:545-55.
92. Ciliers AM, Manyemba J, Saloojee HH. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD 00 3176.
93. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea; Clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev* 2002;24:73-6.
94. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Uçar C. Criteria for jud- ging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2003;13:500-5.
95. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and Doppler Echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:32-8.
96. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvular disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91:1019-22.
97. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: The role of register based programmes. *Heart* 2005;91:1131-3.

Copyright of Journal of Pediatric Disease / Cocuk Hastaliklari Dergisi is the property of Turkish Journal of Pediatric Disease and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.