

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATİZMAL KAPAK HASTALIKLI ÇOCUK HASTALARDA
TAM KAN ANALİZİNDEKİ PARAMETRELERİN SİSTEMİK
İNFLAMASYON GÖSTERGESİ OLARAK KULLANILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Lala NURMAMADOVA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ufuk ERENBERK

2021

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATİZMAL KAPAK HASTALIKLI ÇOCUK HASTALARDA
TAM KAN ANALİZİNDEKİ PARAMETRELERİN SİSTEMİK
İNFLAMASYON GÖSTERGESİ OLARAK KULLANILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Lala NURMAMMADOVA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ufuk ERENBERK

2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Lala NURMAMMADOVA

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan hem teorik hem de pratik uygulama açısından ilerlememi sağlayan, eğitimimde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sabırlı ve sakin davranan, hem tez çalışmamın aşamasında hem de eğitim sürecimdeki diğer zorluklarda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr.Ufuk ERENBERK'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince sabırla, samimiyetini benden esirgemeyen, her sorumu cevaplayan, bana yol gösteren, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan çok sevdiğim kıymetli, güler yüzlü ve saygıdeğer hocam Prof.Dr.Yılmaz YOZGAT'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımın 4 yıllık eğitim süresince sadece eğitim hayatıma büyük katkıları ile değil aile olduğumuzu da derinden hissettiren sayın hocalarım Prof.Dr.Fatma Betül ÇAKIR , Doç.Dr.Ayşegül DOĞAN DEMİR, Prof.Dr.Emel TORUN, Dr.Öğr.Üyesi Feyza USTABAŞ KAHRAMAN, Dr.Öğr.Üyesi Selçuk UZUNER, Dr.Öğr.Üyesi Bilge BAYRAKTAR ve teşekkürlerin az kalacağı isimlerini yazamadığım hocalarım, uzman abi ve ablalarım, asistan, hemşire arkadaşlarım ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Çocuk yoğun bakım teorik ve pratik tecrübelerini benimle paylaşan, bütün sorularıma eksiksiz yanıt veren, pratik olarak gelişmemde büyük emeği geçen çok sevdiğim abim Doç.Dr.Osman YEŞİLBAŞ'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımı anlamlı kılan, motivasyonumuzu ve bilgilerimizi paylaştığımız arkadaşlarım Nigar Bayramova, Türkey Babayeva, Gökçe Ergün, Nur Tekin, Havva Rahimova, Nazlı Ahmadova, Esra Tekin, Damat Bağlıshov, Üzeyir Jafarov, Araz Kazımov'a teşekkür ederim.

Beni iyi bir insan, iyi bir arkadaş, iyi bir doktor olmam için yetiştiren, tüm zorluklara rağmen her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen Annem Süreyya Nurmammadova, Babam Safarkhan Nurmammadov, Ağabeyim Emin Nurmammadov, Ablalarım Yegane Nurmammadova ve Bahar Nurmammadova'ya çok teşekkür ederim.

Dr.Lala NURMAMMADOVA.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	7
ÖZET.....	9
ABSTRACT.....	11
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1. Tanım.....	16
2.2. Tarihçe.....	16
2.3. Epidemiyoloji	17
2.4. Etyoloji	18
2.5. Patogenez.....	19
2.5.1. Mikroorganizmaya ait olan faktörler.....	20
2.5.2. Konakçıya ait faktörler.....	21
2.5.3. İmmun cevap	21
2.6. Patoloji.....	24
2.6.1. Kardiyak patoloji.....	25
2.6.2. Ekstra kardiyak patoloji	27
2.7. Klinik Bulgular	28
2.7.1. Major kriterler	30
2.7.2. Minör kriterler	36
2.7.3. Destekleyici bulgular.....	38
2.7.4. Tanı.....	39
2.7.5. Ayırıcı tanı.....	39
2.7.6. Prognoz.....	41
2.8. Tedavi	41
2.8.1. Grup a streptokok enfeksiyonunun tedavisi	41
2.8.2. Anti inflamatuvar tedavi.....	45

2.8.3. Kardiyak yetmezlik tedavisi.....	48
2.8.4. Cerrahi tedavi	48
2.8.5. Yatak istirahati	49
2.8.6. Egzersiz kısıtlaması.....	49
2.9. Romatizmal Kalp Hastalığı	49
2.10.Romatizmal Kalp Hastalığı ve Göğüs Ağrısı	51
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR.....	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 2015 yılında modifiye edilen ve güncellenen Jones kriterleri (83) (84)	29
Tablo 2 Akut Romatizmal Ateşte primer profilaksi.	43
Tablo 3 Akut Romatizmal Ateşte sekonder profilaksi (146).	44
Tablo 4 Akut Romatizmal Ateş Sekonder Profilaksi Süreleri(108).....	45
Tablo 5 Kardiyak nedenler.	53
Tablo 6 Ekstrakardiyak nedenler.....	54
Tablo 7 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.	56
Tablo 8 Vaka grubunda Aort ve/veya Mitral kapak tutulumu.	58
Tablo 9 Vaka grubunda Tam kan, CRP, ESR, ASO, Platelet Lenfosit Oranı (PLO)(PLR), Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) (NLR), Monosit Lenfosit Oranı (MLO)(MLR) değerlendirilmesi.....	61
Tablo 10 Vaka ve kontrol grubu arasında olan tam kan sayımı istatistiksel analizi.	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar (24).	18
Şekil 2 Akut Romatizmal Ateş patogenezi (9)	23
Şekil 3 Aschoff cisimcikleri (69, 70).	25
Şekil 4 Eritema marjınatum (120).....	35
Şekil 5 Subkutan nodüller (124)	36
Şekil 6 ARA tanılı hastada EKG 'de kalp bloğu (131).	37
Şekil 7 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı. 57	
Şekil 8 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılım.. 57	
Şekil 9 Vaka grubunda olan romatizmal karditli hastalarda Aort yetmezlik.	59
Şekil 10 Vaka grubunda olan romatizmal karditli hastalarda Mitral yetmezlik.	60
Şekil 11 Vaka grubunda olan romatizmal karditli hastalarda jet akım.	60
Şekil 12 Vaka ve kontrol grubu arasında Lökosit (WBC) kıyaslaması. . 64	
Şekil 13 Vaka ve kontrol grubu arasında Lenfosit mutlak sayısı (Lenfosit) kıyaslaması.	64
Şekil 14 Vaka ve kontrol grubu arasında Eozinofil mutlak sayısı (Eozinofil) kıyaslaması.	65
Şekil 15 Vaka ve kontrol grubu arasında Bazofil mutlak sayısı (Bazofil) kıyaslaması.	65
Şekil 16 Vaka ve kontrol grubu arasında Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW-CV).....	66

KISALTMALAR

- ARA- Akut Romatizmal Ateş
RKH- Romatizmal Kalp Hastalığı
AY- Aort Yetmezliği
AD- Aort Darlığı
MY- Mitral Yetmezlik
MD- Mitral Darlık
TY- Triküspit Yetmezlik
TD- Triküspit Darlık
AGBHS- A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar
HLA- Human Leukocyte Antigen
TNF α - Tümör Nekroz Faktör α
NK- Natural Killer
IFN γ - İnterferon γ
Elektrokardiyogram- EKG
KKY- Konjestif Kalp Yetersizliği
ESH- Eritrosit Sedimantasyon Hızı
SLE- Sistemik Lupus Eritematozüs
KAH- Koroner Arter Hastalığı
AF - Atriyum Fibrilasyonu
KVH- Kardiyovasküler Hastalıkta
JİA- Juvenil İdiyopatik Artrit
IL- İnterlökin
ASO- Antistreptolizin O
CRP- C Reaktif Protein
hs-CRP- high sensitive C-reactive protein
RDW- Red Blood Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
PDW- Platelet Distribution Width (Trombosit Dağılım Genişliği)
MPV- Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
FMF- Familial Mediteranean Fever (Ailevi Akteniz Ateşi)
PLO- Platelet Lenfosit Oranı

MLO- Monosit Lenfosit Oranı

NLO- Nötrofil Lenfosit Oranı

İVİG- İmmüoglobulin



ÖZET

Romatizmal Kapak Hastalıklı Çocuk Hastalarda Tam Kan Analizindeki Parametrelerin Sistemik İnflamasyon Göstergesi Olarak Kullanılması

Amaç: Akut Romatizmal Ateş (ARA) duyarlı bireylerde iyi tedavi edilmemiş A Grubu Beta Hemolitik Streptokok boğaz enfeksiyonu sonrası otoimmünite bağlı gelişen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardit ve buna bağlı gelişen romatizmal kalp hastalığıdır (RKH). Çalışmamızda çocuk kardiyoloji polikliniğinde izlenen RKH'lı çocuk hastalarımızın tam kan parametrelerini aynı yaş ve cinsiyetten oluşan sağlıklı kontrol grubu çocuk tam kan parametreleri ile karşılaştırarak kronik inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir belirtiçleri saptamak istedik. Ayrıca düzenli ARA profilaksisinin bu belirtiçler üzerine etkisini araştırmak istedik.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde RKH nedeni ile takip edilen 4-18 yaş aralığındaki 100 hasta çocuk ve hasta grubuyla aynı yaş ve cinsiyette 100 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hasta grubundaki tüm çocuklar düzenli olarak 21 günde bir deposilin profilaksisi almakta idi. Hasta ve sağlıklı çocukların tam kan analizi sonuçları Nucleus sisteminde incelenerek tüm veriler sisteme girildi. Tutulan kayıtlardaki yaş, cinsiyet bilgileri de kayıtlardan alınarak veri olarak girildi.

Literatürde kronik inflamatuvar hastalıklarda değiştiği bildirilen birçok tam kan parametresini çalışmamıza dahil ettik. Bu parametreleri CRP, Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), Trombosit Dağılım Genişliği (PDW), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve lökosit subtipleri olan nötrofil, lenfosit, monosit sayıları ve bunların birbirine oranları (nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı) idi. Hasta ve kontrol grubunda tüm bu parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırarak kronik inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir belirtiçleri saptadık. Elde edilen sonuçları literatür bilgileri ile karşılaştırarak düzenli ARA profilaksisinin bu belirtiçler üzerine etkisini araştırmak istedik. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullandık. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullandık. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanarak yaptık.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). RKH'lı grupta Lökosit sayısı, lenfosit sayısı, bazofil sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Ayrıca hasta grubunda Bazofil sayısı anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek idi. RKH'lı grupta eritrosit dağılım genişliği (RDW) sağlıklı çocuk grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Trombosit dağılım genişliği (PDW) ve ortalama trombosit hacimi (MPV) açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). RKH'lı grupta kontrol grubuna göre nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit oranlarında istatistiksel olarak bir fark saptanmazken Monosit Lenfosit Oranında anlamlı düşüklük saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Hasta grubumuzda akut ve kronik inflamatuvar hücrelerde genel olarak bir artış saptamadık. Aksine çalışmamızda düzenli sekonder deposilin profilaksisi alan RKH'lı çocuk hastalarda lökosit sayısı, lenfosit sayısı, bazofil sayısı ve monosit/lenfosit oranının düştüğünü ve RDW değerinin ise yükseldiğini saptadık.

RKH'lı çocuk hastalarda literatürde bildirilen çalışmalardan farklı olarak lökosit, lenfosit, bazofil sayısı ve monosit/lenfosit oranının düşük olmasını hastalarımızın deposilin profilaksisinin düzenli olarak yaptırmasına bağladık. Bu nedenle RKH'lı çocuk hastalarda düşük lökosit, lenfosit, bazofil sayısı ve monosit/lenfosit oranının deposilin profilaksisinin düzenli olarak yapıldığını gösteren belirteçler olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. Hasta grubunda saptadığımız RDW değerinin yüksekliğini ise kronik inflamasyon nedeniyle değil de hastalarımızdaki kalp kapak yüzey anatomilerindeki bozulmayla ilişkili olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: romatizmal kalp hastalığı, akut romatizmal ateş, tam kan analizi.

ABSTRACT

Role of Parameters in Whole Blood Analysis as an Indicator of Systemic Inflammation in Pediatric Patients with Rheumatic Valve Disease

Purpose: Acute Rheumatic Fever (ARF) is a multisystem inflammatory disease that develops due to autoimmunity after being treated poorly of Group A Beta Hemolytic Streptococcal throat infection in susceptible individuals. The most important cause of mortality and morbidity of the disease is carditis and rheumatic heart disease (RHD). This study aimed to identify markers that can play a role as indicators of chronic inflammation in whole blood analysis in pediatric patients with ARF. This prospective study's patient was composed of pediatric patients with ARF who were followed up at the pediatric cardiology unit of Bezmialem Vakif University Hospital. The control group was made up of healthy children with the same age and sex as the patient group. Another aim of this study was to investigate the effect of regular ARF prophylaxis on these markers.

Methods: In our study, a total of 100 children with ARF between the ages of 4 and 18 years were followed up at the pediatric cardiology outpatient clinic of Bezmialem Vakif University Hospital composed the patient group. The control group was made up of 100 healthy children of the same sex and age group as the patient group. All children in the patient group regularly receive depositin prophylaxis every 21 days. The results of whole blood analysis of sick and healthy children were examined in the Nucleus system, and all data were entered into the system. Age and gender information in the records entered as data. Our study included many whole blood parameters that are reported to alterations in chronic inflammatory diseases in the literature. These parameters were CRP, Erythrocyte Distribution Width (RDW), Platelet Distribution Width (PDW), Mean Platelet Volume (MPV) and leukocyte subtypes, neutrophil, lymphocyte, monocyte counts and their ratios to each other (neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte) rate). The markers that can be used as an indicator of chronic inflammation were determined By statistically comparing all these parameters in the patient and control groups. Our study aimed to investigate the effect of regular ARF prophylaxis on these markers by comparing the results with the literature. The distribution of variables was measured

with the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney U Test was used in the analysis of quantitative independent data. Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data. Spearman correlation analysis was used in the correlation analysis.

Results: There was no significant difference in gender distribution ($p > 0.05$) between the group of children with rheumatic heart disease (RHD) and healthy children. Leukocyte count, lymphocyte count, and basophil count were significantly lower in the patient group than in the control group ($p < 0.05$). In addition, basophil count was significantly higher ($p < 0.05$) in the patient group. Erythrocyte Distribution Width (EDW) value was significantly ($p < 0.05$) higher in the patient group than in the control group. No statistically significant difference was found between the groups ($p > 0.05$) when the patient and control groups were compared in terms of platelet distribution width (PDW) and mean platelet volume (MPV). While there was no statistically significant difference in neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios in the RHD group compared to the control group, a significant decrease was found in the Monocyte Lymphocyte Ratio ($p < 0.05$).

Conclusion: There was not any statically significant increase in acute and chronic inflammatory cells in our patient group. On the contrary, in our study, we found that leukocyte count, lymphocyte count, basophil count, and monocyte/lymphocyte ratio decreased and RDW value increased in pediatric patients with RHD who received regular secondary deposilin prophylaxis. The low leukocyte, lymphocyte, basophil count and monocyte/lymphocyte ratio were attributed to our patients' regular use of deposilin prophylaxis, unlike the studies reported in the literature about pediatric patients with RHD.

Therefore, we think that low leukocyte, lymphocyte, basophil count and monocyte/lymphocyte ratio can be used as markers due to the fact that deposilin prophylaxis was performed regularly in pediatric patients with RHD. The notable elevation of RDW value in the patient group was not caused by chronic inflammation instead it was related to the deterioration of the heart valve surface anatomy in our patients.

Key words: rheumatic heart disease, acute rheumatic fever, whole blood analysis



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) A Grubu Beta Hemolitik Streptokok (AGBHS) farenjitinden yaklaşık üç hafta sonra gelişen, süpüratif olmayan, enflamatuvar bir bağ doku hastalığıdır. Bu hastalık, eklem, kalp ve beyin gibi, bağ dokunun kollajen liflerinde harabiyet ve kapak fibrozisi yaparak kalp hastalığına yol açabilen yaygın sistemik tutulum olan temelinde immünolojik reaksiyonların rol aldığı inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Akut romatizmal ateş enfeksiyondan belli bir süre (yaklaşık 3 hafta) sonra artrit, kardit, subkütan nodüller, eritema marginatum ve sydenham koresi ile ortaya çıkabilir. Streptokokkal farenjit geçiren her bireyde ARA gelişmemektedir. ARA gelişme olasılığı %0,5-3'tür. Hastalığın en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardit olup akut dönemde, pankardit tablosuyla kalp yetmezliğine ve ölüme neden olabilmektedir. Daha sıklıkla karşılaşılan durum ise, ataktan sonraki yıllarda kalp kapak hasarının sekeli olan kalp kapaklarında darlık, yetmezlik gibi kalıcı fonksiyon bozukluklarının varlığıdır (2, 3). Akut romatizmal ateş (ARA) ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) ülkemiz ve diğer gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca en önemli edinsel kalp hastalığı nedenlerinden birisi olarak değerlendirilmektedir (4, 5).

ARA'lı hastalarda kardit sıklığı %50-60 oranında belirtilmekte olup sıklıkla mitral ve aort kapakları tutulmaktadır. Otoimmunitenin 'antigenic mimicry' nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. İnsan kalp kapak dokusu ile grup B streptokok antijenleri arasında benzerlik saptanmıştır. Otoimmunité gelişiminde diğer risk faktörleri ise major histokompatibilite antijenleri, doku spesifik antijenler ve oluşan antikor çeşitliliği olarak bildirilmektedir. ARA gelişimine neden olan tam mekanizma hala çözülememiştir. ARA'nın klinik şiddeti sadece oluşan anormal immün yanıtı bağlı olmayıp, konağın genetik yatkınlığına, mikroorganizmanın virulansına, çevresel şartlara da bağlıdır (6,7,8).

Klinik uygulamada en iyi bilinen inflamasyon belirteçleri C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısıdır. Bazı otoimmun ve inflamatuvar

hastalıklarda ise lökosit sayı ve subgruplarında (nötrofil sayısı, lenfosit sayısı), trombosit sayısı ve fonksiyonlarında değişiklikler bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda ise sistemik inflamasyonun belirteci olarak nötrofil/lenfosit (NLO) , platelet/lenfosit (PLO) ve monosit/lenfosit (MLO) oranına bakılması önerilmektedir.

Oksidatif stres ve kronik inflamasyon durumlarında eritrosit ve platelet yaşam ömürleri kısalmakta ve kemik iliğinden periferik immatur ve farklı şekillerde eritrosit ve plateletler gönderilmektedir. Bu nedenle eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi tam kan parametreleri kronik inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır. Son yıllardaki yayınlarda bu parametrelerin kronik inflamasyonu gösteren belirteçler olarak kullanılabileceği de bildirilmektedir.

Bizde çalışmamızda çocuk kardiyoloji polikliniğinde izlenen kronik romatizmal kalp kapak hastalıklı çocuk hastalarımızın tam kan parametrelerini aynı yaş ve cinsiyetten oluşan sağlıklı kontrol grubu çocuk tam kan parametreleri ile karşılaştırarak kronik inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilecek belirteçleri saptamak istedik. Bu amaçla literatürde kronik inflamatuvar hastalıklarda değiştiği bildirilen birçok tam kan parametresini çalışmamıza dahil ettik. Bu parametreleri CRP, Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), Trombosit Dağılım Genişliği (PDW), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve lökosit subtipleri olan nötrofil, lenfosit, monosit sayıları ve bunların birbirine oranları (nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı) olarak belirledik. Ayrıca elde edilen sonuçları literatür bilgileri ile karşılaştırarak düzenli ARA profilaksisinin bu belirteçler üzerine etkisini araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut romatizmal ateş, sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda görülen, streptokok enfeksiyonuna anormal immun yanıt sonucu oluşan, eklemler, kalp, santral sinir sistemi, cilt ve ciltaltı dokuyu etkileyen inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (9). Akut hastalık dönemi hatırısayılır sayıda morbidite ve mortaliteye sebep olur ancak klinik olarak toplumun sağlığına etki eden asıl problem geç dönemde kalp kapakçıklarının hasara uğraması ile gelişen romatizmal kalp hastalığı (RKH) 'dır (3). Akut romatizmal ateş kalbi, beyni, cilt altı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar: kardit, artrit, kore kliniği ile karşımıza çıkabilir ancak kalıcı sekel sadece kalp tutulumuna bağlıdır. Romatizmal kapak hastalığı denildiğinde ise mitral yetersizlik (MY), aort yetersizliği (AY), mitral darlık (MD) gibi kronik kapak hastalıkları kastedilir (10). Akut romatizmal ateş, gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmaktadır ancak az gelişmiş ve gelişmekte olan Türkiye gibi ülkelerde edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır (11).

2.2. Tarihçe

Akut Romatizmal Ateş milattan önce 5. Yüzyıldan şimdiye kadar tam olmasa da klinik olarak tanınan bir sendromdur. Hipokrat "Hastalıklar Hakkında Dört Kitap" adlı yapıtında: "Artrit varlığında halsizlik meydana gelir, şiddetli bir ağrı vücudun tüm eklemlerini tutabilir ve bu ağrılar bazen çok şiddetli bazen de hafif olabilir ancak bir eklemden diğerine sıçrayabilir" diyerek bu hastalığın kliniğini söylemiştir (12). Akut romatizmal ateş "Rheumatism", "rheuma", "Morbus Rheumaticus Specificus" "Poliarthritus Subacuta Rheumatism", "Poliarthritus Acuta", "Poliarthritus Rheumatica Acuta", "Bouillaud's Disease", "Rheumatismus Infectiosus", "Rheumatismus Cerus", gibi birçok isimler denenmiştir (1). Guillaume de Baillou (1538-1616) ilk defa artritini tanımlamış, gut ile ayırımını yapmıştır. Thomas Sydenham (1624-1689) koreyi tanımlamış; fakat ARA'nın diğer klinik bulguları ile ilişkilendirememiştir. Raymond Vieussens (1641-1715) mitral stenoz ve aort yetersizliğinin patolojik bulgularını

tanımlamıştır. William Charles Wells 1812’de artrit ve kardit arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş, subkütan nodülleri ilk kez tanımlamıştır. Jean Baptiste Bouillard 1836’da ve Walter B. Cheadle 1889’da yaptıkları çalışmalarla artrit ve kardit arasındaki ilişkiyi kurup bunu romatizmal ateş sendromu olarak yayınlamışlardır. 1904 yılında Ludwig Aschoff miyokarddaki spesifik patolojik bulguları tanımlamış ve bu romatizmal nodüllere kendi adını vermiştir (13).

2.3. Epidemiyoloji

Akut Romatizmal Ateş çocukluk çağı kazanılmış kalp hastalıklarının en sık nedenidir (1). ARA 5-15 yaşlarında en sık görüldüğü yaş grubunu oluşturmaktadır. Ancak en fazla 8-9 yaşlarında görülmekte olup aynı zamanda ARA, dört yaş altında nadir iken iki yaş altında oldukça nadir bir hastalıktır (3, 14). Dünyada tüm yaş gruplarından, RKH olan 15.6–19.6 milyon kişinin olduğu tahmin edilmektedir. Tüm RKH vakalarının %79’u az gelişmiş ülkelerde bulunmaktadır. 5-14 yaş arası 2.4 milyon çocuğun RKH olduğu tahmin edilmektedir (15). ARA ve RKH ekonomik olarak dezavantajlı ve yoksulluk düzeyi yüksek olan ülkelerde daha fazla olmakla 33 milyondan fazla insanı etkilediği tahmin edilmektedir (16). ARA yaşamın ilk elli yılı boyunca kardiyovasküler ölümün önde gelen nedenlerinden biridir (15).

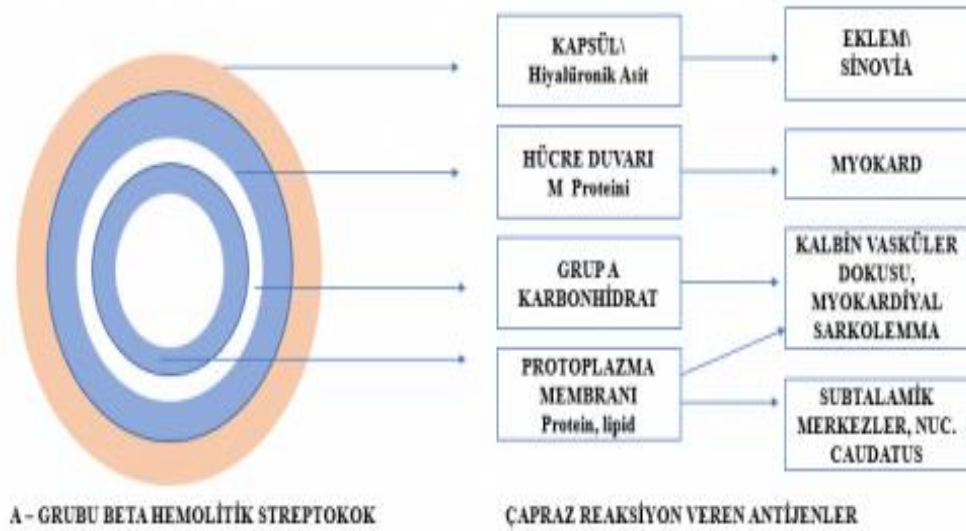
Son çalışmalarda ARA ile bazı etnik gruplar arasındaki ilişki olduğu belirtilmiştir. ABD’de siyahi ve İspanyollarda, Amerikalı beyazlara oranla ARA insidansı daha yüksek olduğu saptanmış olup bununla birlikte, hastalıktaırka ait genetik faktörlerin yanı sıra, kişisel faktörlerin de önemi saptanmıştır. Bununla birlikte ARA insidansında cinsiyet, ırk ve etnik grup açısından fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (17).

Afrika ülkeleri, Brezilya ve Orta Güney Asya gibi gelişmekte olan bölgeler ARA’nın en sık görüldüğü yerlerdir. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış topluluklarında da ARA daha sık görülmektedir (18). Amerika gibi gelişmiş ülkelerde ARA görülme sıklığı 100.000’de 1’in altında olup, dünya genelinde ortalama 100.000’de 19’dur (19, 20). Bir çalışmada ARA’nın erkeklerde kızlara oranla 2.1 kat daha sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (21).

Bazı çalışmalarda ise ARA'nın her iki cinste eşit oranda görüldüğü, bir çok çalışmada ise korenin kızlarda daha sık görülmesi dışında cinsiyet farkı saptanmamıştır (3, 22). Gelişmiş ülkelerde son elli yıl içinde ARA'nın mortalitesinde önemli derecede azalma sağlanmış olup ancak gelişmekte olan ülkelerde ise mortalite hala yüksek seyretmektedir. Gelişmiş ülkelerde; antibiyotik tedavisinin düzenli ve tam yapılması, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, nüfus yoğunluğunun az olması ve sağlık hizmetlerinin iyi olması ARA prevalansını anlamlı derecede azaltmaktadır (23).

2.4. Etyoloji

Etyolojiden sorumlu ajan A grubu β -hemolitik streptokoklardır (AGBHS). Streptokoklar doğada yaygın olarak bulunan gram (+), katalaz negatif, genellikle zincir oluşturmuş, bazen çiftler halinde gözlenen kok morfolojisinde, çoğu fakültatif anaerob, hareketsiz bakterilerdir. Streptokokların çoğu, birçok vücut bölgesinde normal flora üyesidir (24) (Şekil 1)



Şekil 1 A Grubu Beta Hemolitik Streptokoklar (24).

Streptokoklar hücre duvarındaki antijenik determinantlara göre gruplandırılır ve tiplendirilir. Çeşitli streptokokkal antijenik yapılar; başlıca peptidoglikan, polisakkarid (grup spesifik karbonhidrat) ve M, R, T proteinlerdir. Karbonhidrat

içerikli yapılar gruplandırmada, M proteinleri ise tiplendirmede önemlidir. M proteini dizisi M tipini belirleyen hiperdeğişken bir N-terminalinden ve dört tekrar eden amino asit bölgesinden oluşan dimerik, sarmal bir yapıdır. M proteini antijenik yapısından dolayı bakterinin virulansından da sorumludur. N-terminal bölgesine karşı antikorlar, tipe özgü bağışıklık sağlar (25, 26). Anti-fagozitik özelliğe de sahip M proteini ARA oluşmasında başlıca antijendir. M proteinin antijenik özelliğine göre 80'den fazla tipi vardır. Bu grubun suşlarından bazıları ARA oluşturma potansiyeline (romatojenik), bazılarının akut poststreptokokkal glomerülonefrit geliştirme özelliklerine (nefritojenik) sahiptir. Atakların başlaması, mikroorganizmanın enfektivitesine ya da farenjitin ciddiyetine değil, A grubu streptokokun serotipine bağlıdır (27).

Bakterinin yapısında streptolizin, hyalüronidaz, deoksiribonükleaz, streptokinaz, lökosidin, proteinaz gibi çeşitli enzimler de mevcuttur. Bu enzimlerden streptolizin ve deoksiribonükleaz klinik laboratuvar olarak daha fazla önem kazanmıştır. Mikrobiyolojik olarak bakteri ekildiğinde kanlı agar besiyerinde beta hemoliz oluşmasına neden olan streptolizinin "O" ve "S" olmak üzere iki farklı lizin tipi mevcuttur. Streptolizin O sitolitik olup, eritrosit, ökaryotik hücreler ve lökositlerin lizisine yol açmaktadır. Bu antijen enfeksiyon sonrası hastalarda Anti streptolizin-O isimli antikor oluşturur. Streptolizin S polimorfonükleer lökositler ve subselüler organellerin zarar görmesine neden olur ancak antijenik özellik taşımaz. Bu nedenle Streptolizin S'e karşı antikor oluşmaz (28-30).

Deoksiribonükleaz (DNAz streptodornaz) ise DNA depolimerizasyonundan sorumludur. A, B, C ve D olmak üzere 4 antijenik tipi vardır. B tipine karşı enfeksiyon sonrası Anti DNAz B antikor oluşmaktadır. Hem Anti streptolizin O hem de Anti DNAz B ARA'nın laboratuvar tanı ve takibinde yardımcı tetkik olarak kullanılmaktadır (28-30).

2.5. Patogenez

Akut romatizmal ateş Grup A beta hemolitik streptokokların neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ortaya çıkmaktadır. Bu etken ile oluşan deri enfeksiyonundan sonra ise ARA gelişmediği bilinmektedir (31). Streptokokal

farenjit, ARA ile açıkça ilişkili olan tek streptokok enfeksiyonudur, streptokokal piyoderma ise tropikal bölgelerde bu durumu tetiklediği görüldüğü bazı kaynaklarda bildirilmiştir ancak ARA'ya yol açtığı kanıtlanamamıştır. Ayrıca diğer bakteri ve virüslerin neden olduğu farenjit ARA ile sonuçlanmamaktadır. Birkaç teori, ARA'nın neden sadece streptokokal farenjit ile ilişkili olduğunu açıklamaya çalıştı, ancak kesin açıklama belirsizliğini hala koruyor. Geniş lenfoid doku deposuyla birlikte faringeal enfeksiyon bölgesi, hedef organlarla (beyin, kalp, eklem, deri) çapraz reaksiyon olan bu antijenlere anormal konak yanıtının başlatılmasında önemli olabilir (32). AGBHS ile enfeksiyonun neden olduğu farenjit genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Tedavi edilmeyen hastalarda semptomlar tipik olarak iki ila beş gün sürer. Antimikrobiyal tedavi, semptomların süresini ve şiddetini bir ila iki gün kadar azaltır (hastalıktan sonraki 48 saat içinde başladığında) ve enfeksiyonun yayılmasını önler (33-35). Akut romatizmal ateşin gelişiminden sorumlu patogenetik mekanizma hala tam olarak bilinmemekte olup genetik yatkınlık mevcut olabilir. Bu çerçevede moleküler taklitin doku hasarının başlamasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. ARA patogenezinde mikroorganizmaya ait olan faktörler, konakçıya ait faktörler ve immün cevap ile ilgili teoriler öne sürülmüştür. Bunların içinde en çok kabul göreni anormal immün cevaptır (36, 37).

2.5.1. Mikroorganizmaya ait olan faktörler

AGBHS'ların yüzey M proteininin ARA patogenezinde önemli yeri olduğu kesin olarak bilinmektedir ancak ankapsüle hyaluronik asidin de ARA'nın patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (38). M proteini bakteri organizmasını polimorfonükleer lökositler tarafından fagositoza karşı korur (39). Mikroorganizmanın M proteini, farinks epitel hücrelerine tutunmayı sağlar. Aynı zamanda fagositozu engeller ve antikorları nötralize etme yeteneğine de sahiptirler. M proteininin belirli bölgeleri, konakçının dokusunu hedef alarak immün sistem aktivasyonuna da neden olur (40).

2.5.2. Konakçıya ait faktörler

Akut Romatizmal Ateş'te AGBHS sonrası gelişen anormal immün yanıt genetik olarak düzenlenmektedir. ARA'nın bir konakçının genetik yatkınlığından kaynaklanabileceği kavramı, 100 yıldan fazla bir süredir araştırmacıların ilgisini çekmiştir (41-43). ARA oldukça kalıtsal bir hastalık gibi görünmektedir ve ARA'ya yatkınlık büyük olasılıkla poligeniktir (44). Bu kısmen Otozomal Dominant kısmen de Otozomal Resesif olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler ARA yatkınlığını anlamlı derecede etkilemektedir. Günümüzde ARA ile HLA antijenleri arasında ilişki mevcudiyeti ve bunun daha çok HLA-DR lokusunda yer aldığı bilinmektedir. ARA'da görülen immün yanıtın önemli komponentlerinden olan HLA molekülleridir. HLA molekülleri antijen sunan hücre yüzeyinden sentezlenir ve belirli streptokok antijenlerine karşı humoral ve hücresele bağışıklık yanıtında rol alırlar. Bu moleküller, T hücrelerinin uygunsuz aktivasyonuna ve streptokok antijenleri ile benzerlik gösteren dokulara karşı çapraz reaksiyona neden olmaktadır (45, 46). Birçok B lenfosit antijenlerinin de ARA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Monoklonal antikor olan D8/17 antikorunu ARA bireylerin B hücrelerinde yüksek düzeyde saptanmış olup konakta streptokokal M proteini olduğunda D8/17 antijeninin B hücre yüzeyinde streptokokların tutunduğu yüzey gibi davrandığı düşünülmektedir. Aynı zamanda D8/17 antikorunun B hücrelerin yüzeyindeki non-HLA proteinlere bağlanarak kardiyak, iskelet ve düz kaslar ile çapraz reaksiyona girdiğine dair görüşler de vardır (47). Ancak B hücre antijenlerinin ARA belirteci olarak kullanılabilmesi için yeterli verilerin olmaması nedeniyle de yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (3). Afrika, Pasifik ve Kuzey Avustralya'da 20'den fazla ülkede birden fazla popülasyonda romatizmal kalp hastalığının geniş ölçekli, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları devam etmekte veya tamamlanmıştır (48, 49).

2.5.3. İmmün cevap

ARA oluşmasında otoimmünite yani çapraz reaksiyon teorisi güncelliğini korumakta olup bazı streptokok antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik göstermesi sonucu hücresele ve humoral immün sistemin uyarılmasıyla klinik bulguların ortaya çıktığı bu immünolojik çapraz reaksiyonda ise birincil olarak humoral immün

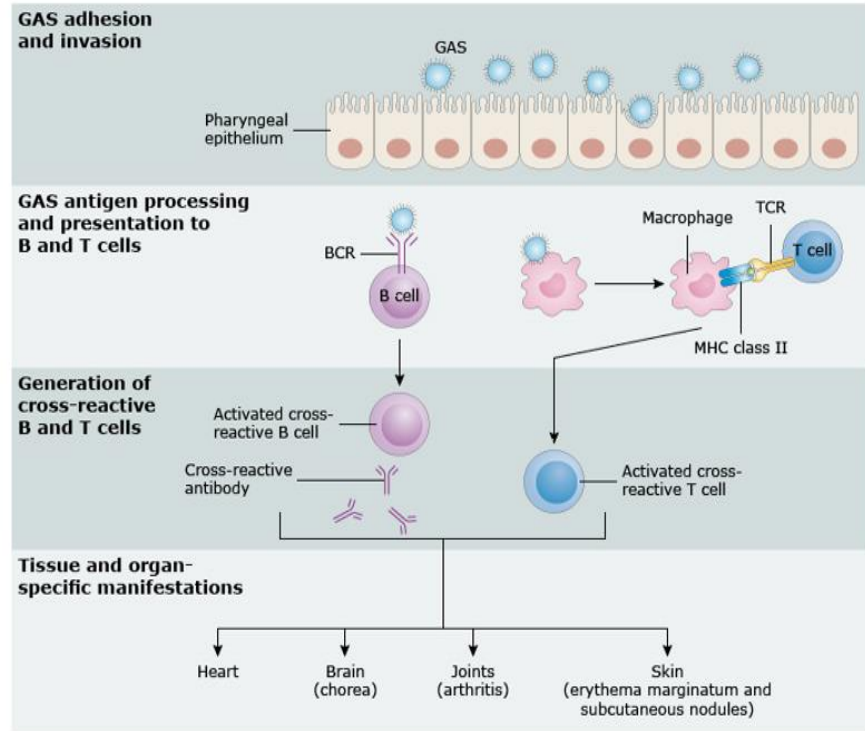
komponentin rol oynadığı düşünülmektedir (50) (51). Hücresel ve humoral immun sistem olan B ve T hücreleri, immünoglobulin G (IgG) ve immünoglobulin M (IgM) antikoru üretimi ve CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu yoluyla yanıt verir. Enfeksiyona duyarlı kişilerde kazanılmış bağışıklık sisteminin hem humoral hem de hücresel bileşenlerini içeren moleküler taklit tarafından aracılık edildiği düşünülen çapraz reaksiyon gösteren bağışıklık sistemi tepkisi vardır. Bu çapraz reaksiyon, bağışıklık komplekslerinin oluşumuna bağlı geçici artrit, antikorun bazal ganglionlara bağlanmasına bağlı kore ve antikor bağlanması ve T hücrelerinin infiltrasyonuna bağlı kardit dahil olmak üzere romatizmal ateşin klinik özellikleriyle sonuçlanır. Buna Moleküler taklit denmektedir. Moleküler taklit, bazı enfeksiyöz veya diğer ekzojen ajanlar ile insan proteinleri arasındaki yapısal benzerliği ifade eder, öyle ki ekzojen ajana tepki olarak aktive olan antikorlar ve T hücreleri insan proteini ile reaksiyona girer. ARA'da, AGBHS antijenlerine karşı oluşan antikorlar, konak antijenleri ile çapraz reaksiyona girer. Ek olarak, insan kalp-intralezyonel T hücre klonları, meromyozin, miyozin ve kapaktan türetilen proteinlerle reaksiyona girerek, kalp dokusuna immünolojik bir yanıt ve inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Bu da dokuya zarar verir (52-58). Sonuç olarak humoral immunité ARA olan hastalarda AGBHS antijenlerine karşı antikor geliştirdiği ayrıca AGBHS'ların sahip olduğu antijenler immünolojik olarak insan dokuları ile de benzerlik göstermesi neticesinde kalp, eklem, deri ve beyinde immun sistem aracılığı ile hasara yol açtıkları kanaatine varılmıştır, örneğin streptokoksik M proteininin bazı suşları ve kardiyak miyozin proteinlerine karşı çapraz tepki sonucu oluşan antikorlar, endotel yüzeyine bağlanarak, inflamasyonun başlamasına sellüler infiltrasyona, kapakçık skarına ve romatizmal kapak hastalığı gelişmesine neden olur. Bu immun aracılı doku zedelenmesi yaklaşık üç hafta kadar süren latent periyodun ardından bağışıklığın oluşturulması için gereken süre ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (55) (**Şekil 2**)

Hücresel immunité de patojenezde sitokin oluşumunda aktif rol oynamaktadır. Bir araştırmada CD8 hücrelerinde nispi azalma, CD4 ve B hücrelerinde mutlak artışa bağlı humoral immun cevabın arttığı gösterilmiştir. Ancak T lenfositlerindeki bu değişikliklerin hastalığın başlangıç döneminde olduğu, daha sonra bu bulguların kaybolduğu da bildirilmiştir (59).

Akut romatizmal ateş veya kronik RKH olan hastaların periferik kanından elde edilen T hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin önemli oranda arttığı gösterilmiştir.

Grup A streptokok farenjiti interlökin 1(IL1), IL6, İL8, tümör nekroz faktör α (TNF α), neopterin, NK sitotoksitesi, mononükleer hücre sitotoksitesi ve interferon γ (IFN γ) gibi sitokinlerin rol aldığı inflamatuvar reaksiyonu tetiklediği saptanmış olup özellikle IL-6 ve IL-8 plazma konsantrasyonlarının ARA'lı olgularda arttığı tespit edilmiştir (60). Ayrıca hücrel immünitenin normal supresyon mekanizmasının ARA'lı hastalarda azalmış olduğu bildirilmiş ve bunun da konakçı dokularını etkileyen kontrolsüz aktivasyonuna sonuç olarak kontrolsüz konakçı doku hasarına neden olabileceği ileri sürülmüştür (61). Bazı kişilerin yansıra bazı ailelerin ve bazı insan topluluklarının ARA'ya daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (62).

Generation of a cross-reactive immune response in acute rheumatic fever



Following GAS adhesion to and invasion of the pharyngeal epithelium, GAS antigens activate both B and T cells. Molecular mimicry between GAS group A carbohydrate or serotype-specific M protein and the host heart, brain, or joint tissues can lead to an autoimmune response, which causes the major manifestations of ARF.

GAS: group A *Streptococcus*; BCR: B cell receptor; TCR: T cell receptor; MHC: major histocompatibility complex; ARF: acute rheumatic fever.

Şekil 2 Akut Romatizmal Ateş patogenezi (9)

Kan hücreleri de inflamasyon, immun cevap, onkogenез ve hemostazda mühim rol oynamaktadır. Nötrofil ve lenfositler immun cevapta rolü büyük olmakta olup,

trombositler ise bazı farklı sitokin ve kemokinlerin salgılanmasında mühim rol oynamaktadırlar (63). Kan hücrelerinin immun sistemde rolü çok yönlüdür ve birincil tetikleyici sinyaller ve hastalık durumlarının gelişimi ve ilerlemesinde her hücre tipinin spesifik rollerini ayırt etmek genellikle zordur. Birçok çalışmada özellikle trombosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısının immun sistemde ve enflamasyonda rolü araştırılmaktadır (64). Bu kan hücreleri immun sistemde rolü olduğu gibi inflamasyonda da aktif rol almakta ve bunların oranları arasında ilişki (nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı gibi) inflamasyon markeri olarak kullanılmaktadır. Bu markerlar SLE, Kanser, Atopik dermatit, Kawasaki gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır (65-67).

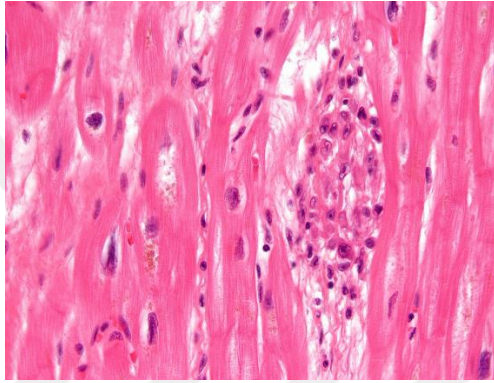
2.6. Patoloji

ARA'da esas anatomopatolojik değişiklik kollajen dokularında olan fibrinoid dejenerasyonudur. Hastalıkta ortaya çıkan iltihabi reaksiyonlar produktif ya da eksüdatif tipte lezyonlara yol açabilir. Produktif tipteki lezyonlar; Aschoff nodülü, endokard lezyonu, subkutan nodüller ve periartrit şeklinde ortaya çıkarken, eksüdatif tipte olanlar; perikardit ve artrit tarzında görülebilirler. Aktif romatizmal kardit tanısında endomiyokardiyal biyopsinin yeri de araştırılmış, ancak Aschoff nodülleri veya histiyositik agregatlar gibi romatik miyokardite özgü bulgular hastaların sadece %23-27'sinde bulunmuştur (68).

ARA'da özellikle bağ dokusunda ve kan damarları çevresinde olan iki temel lezyon vardır. Bu lezyonlar da erken dönem lezyonları ve geç dönem lezyonları olarak sınıflandırılmıştır.

Hastalığın erken döneminde; eksüdatif, dejeneratif ve inflamatuvar lezyonlar gözlenebilmektedir. T ve B lenfositler, makrofaj ve mast hücre infiltrasyonu sonucu bağ dokusunda eksüdasyon, ödem gibi inflamasyon bulgusu oluşur ve sonuç olarak doku hasarı meydana gelir. Bu lezyonlar ARA'nın geçici bulgularını oluşturur, anti-inflamatuvar tedaviye iyi yanıt verebilir ve tedavi ile sekelsiz bir şekilde kaybolabilmektedir. Bu erken dönem 2 ile 3 hafta kadar sürmektedir. Hastalık tedavi olmadığı sürece geç dönem bulguları meydana gelir. Hastalığın geç döneminde; granülamatöz-proliferatif lezyonlar gözlenmektedir. Bu lezyona "Aschoff"

cisimcikleri ismi verilmiştir (**Şekil 3**). Aschoff cisimcikleri mikroskopik olarak bakıldığında ortada fibrin dejenerasyon, çevresinde lenfosit, plazma hücreleri ve Anitschkow hücreleri denilen bazofilik sitoplazmalı, veziküler nukleuslu ve büyük histiyositlerden oluşmuş olan hücre tespit edilmiştir. Bu nodüllerin çoğu 1 mm'den küçüktür ve kalp, eklem, beyin ve deride yerleşim gösterebilir. Hastalığın ilk haftalarında Aschoff nodülleri görülmez geç dönem bulgusu olarak bilinirler. Bu dönem aylar hatta yıllar sürebilir (69, 70).



Şekil 3 Aschoff cisimcikleri (69, 70).

Patolojik tutulumuna göre lezyonlar, kardiyak ve ekstra kardiyak olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.6.1.Kardiyak patoloji

ARA akut kardit döneminde kalbin her üç tabakasını tutabilmekte olup ancak en sık tutulan dokular endokard ve miyokardtır. Daha az sıklıkta perikardiyal tutulum da mevcuttur ve ağır miyokarditlerde daha sık görülmektedir. Her üç tabaka birlikte de tutulabildiği durumda pankardit tablosu meydana gelir (71).

2.6.1.1. Endokardit

Kalp kapakçıkları endokarddan köken aldığı için endokardiyal tutulum olduğu zaman inflamasyonun başlangıç döneminde valvüler yetmezlik görülebilmektedir. En sık olarak mitral kapak ve aort kapağı etkilenmekte olup pulmoner ve triküspit kapaklar daha az olmakla etkilenebilmektedir. Mitral kapak yüksek basınçla kapandığı için en fazla etkilenen kapak olmakla birlikte bunu takiben aort kapağı izler (72). İnflamasyon ne kadar şiddetliyse, hasar o kadar fazla olur ve kapak yetmezliği gelişebilir. Oluşan inflamasyonun etkisi ile kapakların birleşme yerinde "verrucae" denilen vejetasyon alanları vardır, bunlar 1-2 mm'lik trombüslerdir. Bu bölgede olan inflamasyon olayı fibrozis ile iyileşir (73). Subendokardiyal fibröz dokunun kalınlaştığı MacCallum yaması olarak isimlendirilen bu lezyon, sol atriyumun içerisinde arka mitral yaprakçığın üzerinde romatizmal endokardite has olan bir bölgedir (74).

2.6.1.2. Miyokardit

Miyokard dokusu mikroskopik olarak incelendiğinde gevşek, ödemli, soluk olarak görülmekte olup bu bölgelerde çeşitli infiltrasyonlar da mevcuttur. Diğer bakteriyel ve viral miyokarditlerin aksine miyosit nekrozu görülmemektedir(75). Miyokardiyal lezyonlar; fokal interstisyel miyokardit, diffüz interstisyel miyokardit, kas liflerinin direkt zedelenmesi ve kalbin ileti sistemini tutan lezyonlar şeklinde olabilmektedir (76). Hastada kardiyak disfonksiyon oluşması miyokard lezyonuna bağlı gelişmektedir. Miyokardit bulgusu olarak ateş olmadan taşikardinin olması, Telegrafi veya Ekokardiyografide kardiyomegali görülmesidir. Sonuç olarak hastada Konjestif kalp yetmezliği gelişir. Konjestif kalp yetmezliği ARA'nın ciddi bir komplikasyonu olup miyokarditin göstergesi olarak değerlendirilir (77).

2.6.1.3. Perikardit

Perikartta visseral ve pariyetal yaprakların her ikisi birlikte tutulumu olabilir. Endokardit veya miyokardit olmadan sadece perikardit gelişmesi çok nadirdir (78). Burada fibröz veya seröfibrinöz eksüdasyon meydana gelebilmekte olup Aschoff

nodülü de görülebilir. Perikard dokusu mikroskobik olarak değerlendirildiğinde lenfosit ve monosit infiltrasyonu yoğun olarak görülür. Perikardit genellikle sekelsiz ve yapışıklık oluşturmadan tam iyileşme ile sonuçlanır (77).

2.6.2. Ekstra kardiyak patoloji

Ekstra kardiyak tutulum olarak eklem tutulumu, merkezi sinir sistemi tutulumu ve derialtı nodüller tutulum olarak oluşabilir.

2.6.2.1. Eklem tutulumu

Sinovyal yüzeyde tutulum olup serozit oluşmakta ancak kartilaj dokusunda tutulum olmamakta, bu nedenle de herhangi bir kıkırdak dokusunda harabiyet oluşmamaktadır. Sinovyal yüzeylerde inflamasyon bulgusu olarak sinovyal hiperemi, ödem, eklem içi eksüdatif sıvı artışı ve sinovyal yüzeylerde fibrinoid dejenerasyon ile sonuçlanmaktadır. Kıkırdak tutulumu olmadığı için sinovya olan inflamasyon bulguları geri dönüşümlüdür (55).

2.6.2.2. Merkezi sinir sistemi tutulumu

Bazal ganglionlar, korteks ve serebellumda tutulum olmakta, patolojik bulgu olarak ise lenfositler zengin perivasküler infiltrasyon oluşmaktadır. Burada hücrel dejenerasyon ve nadiren de peteşiyal kanamalar da oluşabilmekte ancak bu lezyonlar uygun tedavi verildiğinde tamamen iyileşmektedirler (79).

2.6.2.3. Derialtı nodüller tutulum

Kemik çıkıntısı ve tendonların dış yüzeyinde oluşan kolaylıkla tanınan nodüllerdir. Patolojik olarak incelendiğinde merkezde fibrinoid nekroz alanı etrafında ise lenfositler, fibroblastlar ve histiyositler olmakta, bu nodüller Aschoff nodülüne benzemektedir ve bu nodüller harabiyet bırakmadan iyileşmektedir (80).

2.7. Klinik Bulgular

AGBHS'a bağlı olarak geçirilmiş olan tonsillit veya farenjit sonrası (veya tropik bölgelerden gelen hastalarda streptokokal piyoderma) latent dönemi takiben hastalık ortaya çıkar ve bu süreç 1-5 hafta (genellikle iki ila üç hafta) arasında değişiklik gösterebilir. Bu latent dönem merkezi sinir sistemi tutulumunda 3 hatta 6 aya kadar uzayabilir. Hastalığın kesin olarak tanısını koyduran klinik belirti veya sadece hastalığa özgü laboratuvar test olmaması sonucunda hastalığın tanısını klinik ve laboratuvar olarak birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir (32, 79, 81, 82). Etken hastada multisistemik tutulum göstermekte olup öncelikli olarak kalp (%50-80) , beyin (%10-30) , eklem (%60-80) , cilt ve ciltaltı dokuları (< %10) etkilenmektedir. Bunun seyri sonrası hastada gezici poliartrit, kardit ya da kore, eritema multiforme bulguları ortaya çıkabilir (3, 83).

ARA 1944 yılında ilk defa Dr. T. Duckett Jones tarafından "Jones Kriterleri" olarak adlandırılan kritere göre tanı almaya başlamış olup zamanla modifiye olmuştur (20). Bu hastalık 1992 yılında Modifiye Jones Kriteri olarak adlandırılmış olup majör ve minör kriter olacak şekilde ikiye ayrılmıştır.2002 ve 2003 yılında Dünya Sağlık rgt (WHO) tarafından revize edilmiştir (84). En güncel ve daha kapsamlı modifikasyon 2015'de yapılmıştır (**Tablo 1**) (85).

MAJOR KRİTERLER	
Düşük riskli toplumlar	Orta-Yüksek Riskli Toplumlar
Kardit (klinik ve/veya subklinik)	Kardit (klinik ve/veya subklinik)
Artrit (sadece poliartrit)	Artrit (monoartrit/poliartrit veya poliartralji)
Kore	Kore
Eritema marjınatum	Eritema marjınatum
Subkutan nodül	Subkutan nodül
MİNÖR KRİTERLER	
Düşük riskli toplumlar	Orta-Yüksek Riskli Toplumlar
Poliartralji	Monoartralji
Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
ESH ≥ 60 mm/saat ve/veya CRP $\geq 3,0$ mg/dl	ESH ≥ 30 mm/saat ve/veya CRP $\geq 3,0$ mg/dl
PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)	PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)
GEÇİRİLMİŞ AGBHS ENFEKSİYONU OLAN TÜM TOPLUMLAR İÇİN	
İlk atak ARA tanısı: 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter	
Tekrarlayan ARA atağı tanısı: 2 majör veya 1 majör + 2 minör veya 3 minör kriter (geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu kanıtı ile)	

Tablo 1 2015 yılında modifiye edilen ve güncellenen Jones kriterleri (83) (84)

2.7.1.Major kriterler

2.7.1.1. Artrit

Artrit genellikle ARA'nın en erken semptomatik belirtisidir ve genellikle AGBHS enfeksiyonundan sonraki 21 gün içinde ortaya çıkar, önce asemptomatik kardit de gelişebilmektedir. Gençlerde (yaklaşık %80) genç erişkinlere (yaklaşık %65) göre daha yaygın ve daha şiddetlidir (86). Akut romatizmal ateşin en sık görülen bulgusu olarak bilinmektedir ve genellikle diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemler tutmaktadır. En çok görülen majör bulgu olmasına rağmen en az spesifiteye sahiptir. Bu nedenle bu bulgu ARA tanısını koymakta karışıklık yaratabileceğinden ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır (87). Büyük çocuklarda daha sık görülmekte olup 5 yaş altı çocuklarda nadir olarak görülmektedir (88). Birden fazla eklem tutulumu olmakta ve eklem tutulumu simetrik olmayıp gezici özelliğe sahip olmaktadır. Bu nedenle, "göç eden" terimleri, ARA'nın poliartritini tanımlamak için kullanılır. Bazen ise monoartrit tarzında da kendini gösterebilir (83).

Artrit akut başlangıçlı olup ve tutulmuş olan eklemden inflamasyon bulgusu olarak şişlik, kızarıklık, ısı artışı, fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır. İnflamasyon şiddetli olduğu için tutulan eklemden ağrı çok fazla olup eklem pasif hareketlerini yapmakta bile hasta zorluk yaşamaktadır (89). Bu inflamasyon bulguları tedavisiz bile dört haftadan daha uzun sürmemekte ve kalıcı harabiyet oluşturmamaktadır. Etkilenen bir eklem radyografik olarak değerlendirildiğinde hafif bir efüzyon görülebilmekte ancak genellikle belirgin olmamaktadır. Bu nedenle, etkilenen eklemlerin radyografik değerlendirmesi rutin olarak yapılmaz. Bir eklemden belirgin efüzyon varsa veya septik artrit şüpheleniliyorsa, kültür de dahil olmak üzere eklem aspirasyonu ve sinovyal sıvı değerlendirmesi endikedir. Sinovyal sıvının analizi, ARA'lı hastalarda genellikle steril inflamatuvar sıvıyı gösterir (90). Asetil Salisilik Asit gibi anti-enflamatuvar tedavinin başlanmasından 24-48 saat içinde artrit bulgusu belirgin olarak düzelmektedir. Ancak bu tedaviye rağmen 48 saatte şikayetlerde gerileme olmazsa konulan ARA tanısı açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir (91).

2.7.1.2. Kardit

Akut kardit süresi 6 haftadan 6 aya kadar değişken sürelerde kendini gösterebilmektedir (92). Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi kardiyak üfürüm olmasından ciddi kalp yetersizliğine kadar geniş yelpazede değişken derecelerde karşımıza çıkabilir. Artritten sonra ikinci sıklıkta görülmekte olup küçük yaşlarda daha sık görülmektedir. Hafif derecedeki olan kardit genellikle tamamen düzelebilmekte ancak orta-ağır derecede olan karditte romatizmal kapak hastalığı gelişme riski çok fazla olmaktadır. Kardit mortalite ve morbidite açısından ARA'nın en önemli bulgusu olup erken dönemde mortaliteden, geç dönemde ise morbiditeden sorumlu olduğu bilinmektedir (60, 90, 93, 94).

Romatizmal kardit kalbin miyokard, endokard ve perikard tabakalarını ayrı ayrı tutabilmekte ancak tüm tabakaları da birlikte tutabilmesi yaygın görülebilmektedir. Buna pankardit denir (83). ARA kalbin tuttuğu tabakalara göre farklı şekilde klinik bulgu ve fizik muayene ile kendini göstermektedir ki, bunlardan yeni oluşan organik üfürümlerin saptanması endokarditin, kardiyomegali, konjestif kalp yetersizliği miyokarditin, göğüs ağrısı, frotman, perikardial sıvı veya Elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri perikarditin olduğunu göstermektedir (20, 95, 96).

Endokard tabakası tutulmadan perikard ya da miyokard tutulumu neredeyse görülmeyecek kadar azdır. Kalp kapakçıkları endokarddan köken aldığı için endokardit genelde kalıcı ve ilerleyici olan romatizmal kalp kapak hastalığına neden olur. Kapak hasarı klinik bulgudan önemli derecede sorumludur. Kapaklardan mitral kapak en sık tutulandır sonrasında onu aort kapağı takip etmektedir. Aort yetmezliği genellikle mitral yetersizlik ile birlikte olmaktadır. Mitral kapak tutulumu apekte duyulan ve sol aksillaya yayılan pansistolik üfürüm ile kendini gösterebilir. En yüksek sesle apekte duyulan kısa orta diyastolik üfürüm olan Carey Coombs üfürüm, sol ventrikül dolumu sırasında mitral kapakta artan kan akışının bir sonucu olarak orta-şiddetli mitral yetersizliğinin bir göstergesidir. Aort yetersizliği, kalbin tabanında duyulan, zorlu ekspirasyonda öne doğru oturan hastada daha yüksek sesle duyulan erken diyastolik üfürüm ile karakterizedir. ARA çocukluk çağında ve gençlik döneminde kazanılmış mitral yetmezliğe en sık neden olan hastalıktır. Mitral kapak tutulumu kızlarda, aort kapağı tutulumu ise erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır.

Mitral kapak hasarı akut romatizmal karditli vakaların neredeyse %95'inde ortaya çıkmaktadır. Triküspit ve pulmoner kapakların zarar görmesi nadir olduğu için kapak yetmezliği de genelde görülmemektedir (17, 72, 97).

Konjestif kalp yetmezliği miyokarditle ilişkili olduğu patolojik olarak da kanıtlanmıştır (77). ARA olgularında klinik olarak kardit bulguları olmaya da bilir burada patolojik olarak tutulan kapaklarda kapak regürjitasyonu ekokardiyografi ile saptanabilir. Buna "subklinik kardit ya da sessiz kardit" denir (22, 98).

Son yıllarda tam kan analizinde olan parametrelerin incelenmesinden ARA karditi hastalarında birçok önemli değerler saptanmıştır. Bunlardan ARA tanısı konulduktan sonra ARA karditi ile takip edilen çocukların tam kan analiz parametreleri (hemoglobin, kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), mean corpuscular volum (MCV), lökosit, monosit, nötrofil, leykosit, trombosit sayıları) incelenmiş olup nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, eritrosit trombosit oranı karditin şiddeti ile korelasyon göstermiştir (99). Bazı çalışmalarda da kırmızı kan hücresi dağılım genişliği araştırılmış olup kronik inflamatuvarla ilişkili olduğu için kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı (KAH), akut miyokart enfarktüsü ve atriyum fibrilasyonu (AF) gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta (KVH) artış gösterdiği ve bu hastalarda prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca bunun enflamatuvar belirteçler ile korelasyon gösterdiği ve bu parametrenin kronik enflamasyonla ilişkili olarak hastalıkların ilerlemesine neden olduğu kanıtlanmıştır. Romatizmal mitral kapak hastalığında bu değer anlamlı derecede artmış olup çalışmada gösterilmiştir (100).

Kapakçıklara tekrarlayan ARA atakları daha fazla zarar vermekte olup erken lezyonlar kapak yetersizlikleri şeklinde kendini gösterirken uzun dönemde ise fibrozisin oluşmasıyla kapak darlıkları, en sık olarak da mitral darlık oluşmaktadır. ARA geçiren hastalarda kalp kapaklarında devamlı bir kronik inflamasyonun devam ettiği kabul edilir. Bu devamlı inflamasyon nedeniyle başlangıçta sadece endokarddaki inflamasyon koaptasyon kusuruna yol açarak mitral kapak yetersizliği ya da aort yetersizliği oluştururken devam eden kronik inflamasyon yıllar içinde kapak dokusunda fibroze yol açarak ağır kalp kapak hastalığı yapar ve bu darlığın gelişmesi için de 6-10 yıl gibi bir süre geçmesi gerekmektedir (101, 102). Hastalarda esasen mitral darlık gelişmektedir. Romatizmal mitral kapak darlığının sıklığı ve

önemi gelişmiş ülkelerde giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır (102).

2.7.1.3. Sydenham koresi

ARA hastalarında kardit ve artrite göre daha seyrek görülmektedir. Bu ARA'nın patognomonik olan en önemli belirtilerinden olup 5-15 yaşları arasında zirve yapan çocukluk çağının ve erken adölesan çocukların hastalığı olarak bilinmektedir. Kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte. Hastalık kızlarda okula gitmeyi reddetme, utanç ve mahkubiyet şeklinde kendini gösterebilir (103). Sydenham koresinin ailesel bir yatkınlığı olduğu düşünülmektedir (104).

AGBHS ilk enfeksiyonundan sonraki latent dönem 1-8 ay sürmekte olup, tipik olarak 21 gün içinde gelişen kardit ve artrite göre daha uzun sürmektedir (105). Latent dönemde olan hastalarda diğer klinik ve laboratuvar bulgularının saptanmaması olası bir durumdur, bu yüzden ASO düzeyi ve akut faz reaktanları normal bulunabilmekte ve hastalık tek başına tanı koyduran bir majör bulgu olabilmektedir (106). Kore ile kardit birlikte görülmesi fazla olup genelde kardit hafif seyretmektedir ancak bu hastalarda nadir de olsa kapak tutulumu kronikleşmeye meyilli olup RKH olma ihtimali artmış bulunmaktadır (83). Bu yüzden sydenham koreli hastaların kapak hastalıkları açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir (107).

Bu hastalarda duygusal dengesizlik (labilite), kolayca ağlayıp uygunsuz davranışlar gösterebilmekte, bu nedenle kore tanısı alana kadar yanlışlıkla davranış bozukluğu tanısı alıp psikiyatri doktoru tarafından takip edilmekte ve uygulanan tedaviye yanıtızlık göstermektedirler. Duygusal labilite ve bunun sonucunda da konsantrasyon bozukluğu yaşadıkları için çocuk ve adölesanlarda okul başarısında azalma, genç ve erişkinlerde ise iş hayatında sakarlık ve iş gücü kaybına neden olabilmektedir. Hastalarda obsesif kompulsif bozukluklar da görülebilmektedir (108). Psikiyatrik semptomlar tipik olarak romatizmal ateşin ilk iki ayında ortaya çıkmakta olup motor semptomlarla birlikte artma ve azalma görülebilmektedir. Nadiren, bu semptomlar şiddetli olabilir ve geçici psikoz veya deliryum ile sonuçlanabilir (109). Hastalıkta tanı koymak için birçok klinik yöntemler mevcuttur. Bunlardan hastanın el

kaslarının doktorun parmağını sıkarken düzensiz kasılıp gevşemesi (buna Süt sağma hareketi (Milkmaid Sign) denir), kollarını ekstansiyona getirmesi istendiğinde pronasyon yapması, dilini çıkarma sonucunda solucanvari hareketler yapması ve düğme ilikleme, yazı yazma gibi ince motor hareketleri yapmakta zorlanma görülebilmektedir (108). Bu bulgular uykuda kaybolmakta ancak istemli hareket ve stres anında yapıldığında daha çok şiddetlenmektedir (110). Hastaların yüz ve ekstremitelerde ani ve düzensiz hareketler olduğu için yüz ifadelerinde değişim: yüz buruşturma, patlayıcı tarzda konuşma mevcuttur (1). Korede tüm kaslar etkilenebilmekte olup ellerin, ayakların ve yüzün kasları daha fazla etkilenmektedir ve burada olan istemsiz hareketler daha fazla göze çarpmaktadır (111). Bu hareketlerin Huntington koresi, Sistemik Lupus Eritematozus, Viral veya Otoimmün Ensefalitler, Wilson hastalığı, ilaç yan etkileri (karbamazepin, Gabapentin, Lamotrijin, Fenitoin, Valproik asit, Antikolinergikler, Kalsiyum kanal blokörleri, amfetamin , kokain gibi santral sinir sistemi stimulanları ve s) gibi hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir (83).

Sydenham koresi, ağır vakalarda birkaç ay, nadiren de iki yıla kadar devam edebilir ancak orta ve hafif vakalarda kendini sınırlayan bir hastalıktır. Genellikle 2–3 haftada klinik bulgular kendiliğinden geçer (1, 112). Bu hastalık neredeyse kalıcı nörolojik harabiyet bırakmaz ancak dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklar kore geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha sık görülmektedir (113). Vakaların %15-30'unda korenin nüksü görülmektedir (114, 115). Çoğu nüks iki ila üç yıl içinde ortaya çıkar ancak 10 yıl kadar uzun bir sürede ortaya çıkması da beklenebilir (116). Nüksün tekrarlayan A grubu streptokok enfeksiyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir. Devamlı antibiyotik profilaksisi almayan hastalar yüksek risk altındadır ve bazı kaynaklarda nüks sadece bu hastalarda görülmüştür (117, 118).

2.7.1.4. Eritema marjinitum

Hastaların %5'inden azında görülmekte olup ARA için karakteristik bulgu olmaktadır. Karditli hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Döküntü: ortası soluk kenarı girintili çıkıntılı haritamsı şekilde olup eritemli, ağrısız, kaşıntısız, basmakla solmayan lezyonlardır. Lezyonlara bası uygulandığında

ve ortam veya vücut ısısı arttığında artmaya ve yayılmaya meyillidir, bunun aksine soğuk uygulandığında solmaya meyillidirler (9, 22, 119) (**Şekil 4**)



Şekil 4 Eritema marginatum (120)

Genellikle kolların iç yüzünde, bacaklarda, gövdede görülmekte olup yüzde görülmez. Artrit gibi gezici karaktere sahiptir. Birkaç günde kendiliğinden her hangi bir iz bırakmadan kaybolma özelliğine sahiptirler (121).

2.7.1.5. Subkutan nodüller

Hastaların %5'inden daha az kısmında görülmektedir. Bu nodüller ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde, vertebraların spinöz çıkıntıları üzerinde, oksipital bölgede ve tendonlara yakın kısımlarında yerleşmiş olup simetrik dağılım göstermektedir. Dirsekler hem ARA hem de romatoid artritte en sık tutulur. Ancak, ARA nodülleri en sık olekranonda görülürken, romatoid nodüller genellikle 3 ila 4 cm distalde bulunur. Üstteki cilt iltihaplı değildir ve genellikle nodüller üzerinde hareket ettirilebilir. Histolojik olarak incelendiğinde Aschoff nodüllerine benzemektedirler. Yaklaşık 0,5 – 2 cm çapında, sert, ağrısız, kaşıntısız ve hareketli lezyonlar olarak bilinirler (**Şekil 5**) (122) (108, 123). Çok kısa olmamakla beraber birkaç gün içinde kendiliğinden kaybolma özelliğine sahiptirler ancak bazen haftalarca devam edebilirler. Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) ve Sistemik Lupus Eritematosuz (SLE) gibi hastalıklarında da subkutan nodüller görüldüğü için ARA'da majör kriter olmasına rağmen tek başına tanı koydurmaz (10).



Şekil 5 Subkutan nodüller (124)

2.7.2. Minör kriterler

Ateş, Artralji (Artrit varsa sayılmaz), EKG’de PR aralığının uzaması (kardit varsa sayılmaz), Akut faz reaktanlarında yükselme (ESH, C-reaktif protein) bulguları görülmektedir (83).

2.7.2.1. Ateş

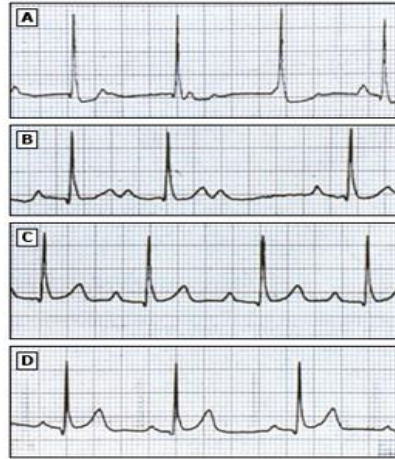
Akut romatizmal ateş hastalığının başlangıç döneminde görülmekte olup vücut ısısının 38°C veya üzerinde olması şeklinde oluşmaktadır. Vücut ısısı $38-40^{\circ}\text{C}$ arasında değişmektedir ancak bu bulgu spesifik özelliği sahip değil. Genelde ateş antipiretik tedavi vermeden yaklaşık bir hafta içinde kendiliğinden düşer, 1-2 hafta içinde de normale döner. Ancak nadir de olsa 2 haftadan fazla süren vakalar da görülmektedir (125, 126). Ateşin karakteristik çizelgesi olmamakla birlikte ağır kardiyak tutulumda (perikardit veya miyokardit) yüksekken ($39-40^{\circ}\text{C}$) hafif kardiyak tutulumda subfebril ateş olmaktadır, sidenham koresinde ise ateş olamayabilir. Sadece ateşin olması ARA tanısını koymadığı gibi ateşin ortadan kalkması da romatizmal aktivitenin azaldığı anlamına gelmez (91, 127).

2.7.2.2. Artralji

Enflamasyon (şişlik, fonksiyon bozukluğu, kızarıklık, sıcaklık) olmadan bir veya daha fazla eklemda ağrı olmasıdır. Eğer hastada artrit bulgusu varsa artralji ARA'nın minör bulgusu olarak kullanılmamaktadır. Artralji ağrısı bazen fazla olup eklem hareketlerini kısıtlayabilir ancak eklemda şişlik, kızarıklık, sıcaklık görülmez. Hastalığın artrit ile karıştırılmamasına dikkat edilmelidir (87, 128). Artralji dokunmaya dahi izin vermeyecek kadar çok şiddetli ağrıya neden olup ancak Asetil Salisilik Aside iyi yanıt vermektedir (129).

2.7.2.3. EKG'de PR aralığının uzaması

EKG'de PR aralığının uzaması sadece ARA'ya has olmayıp diğer enfeksiyon hastalıklarında da görülmekte olup nonspesifik bir bulgudur (130). ARA'da birinci derece AV blok oluşur, bu da PR uzamasına neden olmaktadır. Bu EKG bulgusu ARA'nın minör kriterlerinden biridir. ARA'da Elektrokardiyogramda, üçüncü derece blok dahil herhangi bir derecede atriyoventriküler blok oluşabilmektedir (Şekil 6) (1) (131).



(A) Day 1: Complete heart block.
(B) Day 3: Second degree heart block.
(C) Day 4: First degree heart block.
(D) Day 18: Normal sinus rhythm.

Şekil 6 ARA tanılı hastada EKG 'de kalp bloğu (131).

Artrit, artralji örneğinde de olduğu gibi kardit kalbin ileti sistemini tuttuğu için varlığında PR uzaması da yapabileceği için bu kriter kardit varlığında minör kriter olarak sayılmaz (20). PR aralığındaki uzama sık görülmesine karşın tek başına kardit demek için yeterli bir kriter değildir. PR aralığında uzama hastanın kardit olduğu, uzun dönemde kardiyak sekel gelişeceğini anlamına gelmemektedir (22, 132).

2.7.2.4. Akut faz reaktanlarında yükselme

Enflamasyon bulgusu olup bakteriyel enfeksiyon ve daha birçok hastalıkta da arttığı için ARA'da nonspesifik bir bulgudur. Akut faz reaktanları ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) ve CRP (C-Reaktif Protein) bu hastalıkta önem kazanmaktadır. İzole kore ve eritema marginatumlu hastalar akut faz yanıtlarının artmadığı görülmüştür ancak korede başka kritere gerek duyulmadığı için bir anlam taşımamaktadır. Sonuç olarak akut faz reaktanları, izole koreli bazı hastalar veya antiromatizmal ilaçlarla tedavi edilenler dışında, ARA hastalarında hemen hemen her zaman yükselir. Orta ve yüksek riskli topluluklarda 30 mm/saat, düşük riskli topluluklarda ise ESH 60 mm/saat üzerinde olması ARA'nın minör bulgusu olarak kabul edilmektedir. Hem düşük riskli hem de yüksek riskli topluluklarda fark etmeksizin CRP'nin 3 mg/dl üzerinde olması minör kriterdir (83, 87, 133, 134).

2.7.3. Destekleyici bulgular

Geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunun laboratuvar olarak kanıtlanması destekleyici bulguları oluşturmaktadır. ARA tanısının konulması için en az bir destekleyici bulgunun olması gerekmektedir. Bunlardan Boğaz kültüründe A grubu streptokokların üretilmesi ve antistreptolizin O antikorunu (ASO) pozitifliği olarak bilinmektedir. Kore ve kronik kardit dışında diğer ARA bulgularında boğaz kültüründe AGBHS üretilmesi önem arz etmektedir. ASO AGBHS streptolizin O antijenine karşı oluşan antikordur, dolayısıyla konağın etkenle karşılaştığını göstermektedir. Jones kriterlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu, Dünya Sağlık Örgütüne göre ise geçirilmiş kızıl öyküsünün de olması kabul edilmektedir (22, 126, 135).

2.7.4.Tanı

ARA'nın klinik veya laboratuvar bulguları bu hastalık için özgül olmadığından tanı majör ve minör kriterler baz alınarak hazırlanmış olup "Jones kriterleri" ile konulmaktadır (136). Tanı 2015'te güncellenen Jones kriterlerine göre konulmuş olup yeni revizyona göre düşük riskli ve orta-yüksek riskli topluluklara göre farklı tanı ölçütleri kullanılmaktadır (137).

2.7.4.1. Düşük riskli toplumlar

Majör kriterlere kardit (klinik ya da subklinik), poliartrit, kore, eritema marginatum, subkütan nodüller, minör kriterlere poliartralji, ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), ESH ≥ 60 mm/saat ve/veya CRP $\geq 3,0$ mg/dl, PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli) aittir.

2.7.4.2. Orta-Yüksek riskli toplumlar

Majör kriterlere kardit (klinik ya da subklinik), monoartrit/poliartrit veya poliartralji, kore, eritema marginatum, subkütan nodüller, minör kriterlere monoartralji, ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ESH ≥ 30 mm/saat ve/veya CRP $\geq 3,0$ mg/dl, PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli) aittir.

Destekleyici bulgulara geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu bulguları: Yüksek veya yükselen AGBHS antikor titresi (ASO), AGBHS için pozitif boğaz kültürü aittir.

İlk atak ARA tanısı koymak için 2 Majör veya 1 Majör + 2 Minör kriter gerekir.

Tekrarlayan ARA atağı tanısı için 2 Majör veya 1 Majör + 2 Minör veya 3 Minör kriter (Geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu kanıtı ile birlikte) gerekmektedir (83).

2.7.5.Ayırıcı tanı

ARA tanısını koyarken majör kriterlerden özellikle kardit, artrit, kore, subkutan nodüller, eritema marginatum gibi bulgular diğer hastalıkların bulgusu da olabileceğinden ayırıcı tanıya gitmek gerekmektedir (130).

2.7.5.1. Artrit yapabilen hastalıklar

Lyme hastalığı, Brusella, Hepatit B, Şigella, Stafilokok, Pnömonokok, Gonokok, Yersinia gibi enfeksiyonlar, Serum hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid artrit, Juvenil romatoid artrit gibi vasküler ve bağ doku hastalıkları, Orak hücreli anemi, akut lösemiler (111).

2.7.5.2. Kardit yapabilen hastalıklar

Konjenital kalp hastalıkları, mitral valv prolapsusu, masum üfürümler, enfektif endokardit, viral miyokardit, viral perikardit, Kawasaki hastalığı (111).

2.7.5.3. Kore yapabilen hastalıklar

Ataxia telenjiektazi, Wilson hastalığı, Huntington hastalığı, Serebral palsi, Bazı beyin tümörleri, Davranış bozukluklarından olan tik ve hiperaktivite bozukluğu, İlaç intoksikasyonları, bazı endokrinolojik bozukluklar (hipoparatiroidizm, hipertiroidizm) (111).

2.7.5.4. Subkutan nodül yapabilen hastalıklar

Juvenil idiyopatik artrit, Sistemik lupus eritematozus (111).

2.7.5.5. Eritema marjınatum yapabilen hastalıklar

Lyme hastalığı, ilaca bağlı döküntüler, akut glomerülonefrit gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidirler (111).

2.7.6. Prognoz

Kalp tutulumu ARA'da klinik gidişatı son derece etkilemekte olup kardit varlığı ya da yokluğu prognozu anlamlı derecede değişmektedir. İyi tedavi edilememiş, yeterli ve düzenli koruma alamamış hastalarda RKH gelişebilmekte olup, tekrarlayan ataklar devam ederse prognozu daha da kötü etkileyip ağır RKH gelişmesine neden olmaktadır (138). Bu hastaların bazılarında kapak değişimi gerekirken bazıları da ağır kalp yetersizliği veya ölüm ile neticelenmektedir. ARA'ya bağlı ölüm oranları tekrarlayan atakların sayısı ve şiddetine göre değişmektedir (20, 126, 139).

2.8. Tedavi

ARA anti-inflamatuvar tedavi, antibiyotik tedavisi ve kalp yetmezliği açısından tedavi edilmektedir (140, 141). ARA hastalığında spesifik bir tedavi yöntemi olmamasına karşın tedavide esas amaç olası streptokok enfeksiyonunu eradike etmek, semptomatik şikayetleri azaltmak veya ortadan kaldırmak ve başlamış olan ya da başlayacak olan kalp hasarını önlemektir (78).

2.8.1. Grup a streptokok enfeksiyonunun tedavisi

Antimikrobiyel tedavi primer ve sekonder profilaksi amacıyla kullanılmaktadır. Primer profilaksi streptokoklara bağlı enfeksiyonu tedavi etmeyi amaçlamakta olup sekonder profilaksi ise streptokokların yeniden kolonize olup enfeksiyon yapmasını ve böylelikle ARA'nın tekrar oluşmasını engellemektedir (120).

2.8.1.1. Primer profilaksi

Hastada önemli olan AGBHS tonsillit/farenjiti tespit edip ilk ARA atağını önlemek amaçlı erken tedaviye başlanmasıdır. Boğaz kültürü alındıktan sonra sonucu bekleyip ona göre antibiyotik tedavisi başlanabileceği gibi yüksek riskli bölgelerde hastadan boğaz kültürü aldıktan hemen sonra sonucunu beklemeden tedaviye

başlamak prognozu iyi anlamda etkilemekte olup sonrasında kültür sonucu negatif çıkarsa antibiyotik tedavisi kesilmesi planlanabilir. Hastada Boğaz ağrısı şikayeti başladıktan sonraki 9-10 gün içinde uygun tedavinin başlanması ARA oluşma ihtimalini belirgin düzeyde azalttığı görülmüştür. Uygun ve zamanında yapılan tedaviyle sadece enfeksiyon tedavi edilmez aynı zamanda enfeksiyonun bulaştırıcılığını da önlenmiş olur (78, 142-144).

Tedavide ilaç olarak Penisilin kullanılmaktadır. Penisilin tedavisi 1940 yılından itibaren tercih edilmiş olup etkin tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi hem ucuz ve neredeyse her ülkede ulaşılır olması hem de şimdiye kadar AGBHS'ların bu ilaca karşı direnç oluşturmaması hastalığın tedavisi açısından büyük avantaj oluşturmaktadır (111). Penisilin alerjisi olduğunda penisiline bir alternatif seçmeden önce, allerji öyküyle doğrulanmalı ve gerekirse bir allerji uzmanı tarafından test edilerek onaylanmalıdır. Hastada eğer penisilin alerjisi varsa Azitromisin, Eritromisin, Klaritromisin, Klindamisin gibi makrolid grubu antibiyotikler tedavide de kullanılabilir (Tablo 2) (145)(146).

Tablo 2 Akut Romatizmal Ateşte primer profilaksi.

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	> 27 kg 1.200.000 Ü ≤ 27 kg 600.000 Ü	Tek doz i.m
Penisilin V	<27 kg 2-3x250mg >27 kg 2-3x500 mg	On gün p.o
Amoksisilin	50 mg/kg/gün (max. 1 gr)	On gün p.o
Azitromisin	12 mg/kg/gün, tek doz (Max. 500 mg)	Beş gün p.o
Klindamisin	20 mg/kg/gün, 3 dozda (Max. 600 mg)	On gün p.o
Eritromisin	20-40 mg/kg/gün 2-4 defa/gün	On gün p.o
Klaritromisin	15 mg/kg/gün, 2 dozda (Max. 500 mg)	On gün p.o

2.8.1.2. Sekonder profilaksi

ARA tanısı almış hastalarda bu tedavi hastalığın tekrarlama riski yüksek olduğu için streptokoklara bağlı oluşacak olan boğaz enfeksiyonunu engellemek amaçlı kullanılmış olup, streptokokların yeniden kolonize olmasına mani olmakta ve ARA rekürrensini önlemektedir. Eğer hastalığın ilk atağında hastada kardit meydana gelmişse hastalığın yeniden tekrarlama durumu yeniden kardit olma ve bu sefer kardiyak hasarın daha da büyük olması beklenecektir. İlk atakta kardit oluşması sekonder profilaksi süresini anlamlı derecede etkilemekte olup çocuk hastaların erişkin yaşına ulaşana kadar hatta ömür boyu profilaksi almaları gerekebilmektedir. ARA tanısı konulduktan sonra ilk antibiyotik tedavisi ile kür sağlandıktan hemen sonra

sekonder profilaksiye başlanması gerekmektedir (45, 147, 148). Tedavi olarak benzatin penisilin kullanılmakta olup orta veya yüksek riskli bölgelerde üç haftada bir, düşük riskli bölgelerde dört haftada bir kas içine uygulanmaktadır. Bu tedavi tekrarlayan ARA ataklarını anlamlı derecede önlemektedir. Bir başka yöntem oral penisilin tedavisi verilmesidir ancak her gün oral alınması gerektiği ve tedavide de uyumsuzluk olacağı için uzun yıllar kullanımında sıkıntılara yol açacaktır. Çünkü hastaların uzun yıllar boyunca günlük antibiyotik kullanması neredeyse mümkünsüzdür (**Tablo 3**) (146)(147).

Tablo 3 Akut Romatizmal Ateşte sekonder profilaksi (146).

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	> 27 kg 1.200.000 Ü ≤ 27 kg 600.000 Ü	Düşük riskli toplumlarda 4 haftada bir, orta yüksek riskli toplumlarda 3 haftada bir i.m
Penisilin V	2x250 mg	Sürekli p.o
Azitromisin	<27 kg 1x 5 mg/kg ≥ 27 kg 1x 250 mg	Sürekli p.o
Eritromisin	2 x 250 mg	Sürekli p.o
Sülfonamid	≥30 kg 1 gr/gün < 30 kg 500 mg/gün	Sürekli p.o

Sekonder profilaksi ARA karditi olmayan hastalarda 5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa) uygulanmakta olup, kardit geçiren ancak kalıcı kalp kapak hasarı olmayan hastalarda 10 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa), kardit geçiren ve kalıcı kalp hasarı da oluşan hastalara son ataktan sonra en az 10 yıl ve en az 40 yaşına kadar bazen hayat boyu antibiyotik tedavisi uygulanması gerekmektedir (**Tablo 4**) (78, 108, 149, 150).

Tablo 4 Akut Romatizmal Ateş Sekonder Profilaksi Süreleri(108).

Kardiyak tutulumu göre sınıflama	Tedavi süresi
Kardit olmayan ARA hastası	5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa)
Kardit geçiren ancak kalıcı kalp kapak hasarı olmayan	10 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa)
Kardit geçiren ve kalıcı kalp hasarı da olan	Son ataktan sonra en az 10 yıl ve en az 40 yaşına kadar bazen hayat boyu

Hastada ARA karditine bağlı kardiyak kapak hasarı oluşmuş ve sekel bırakmışsa enfektif endokardit açısından antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Bu tedavinin etkinliğinin olması için uygun antibiyotik, uygun dozda ve uygun zamanda verilmelidir. Böylelikle bakteremiye neden olabilecek girişimsel işlemler (diş eti kanamalarına neden olan tüm diş girişimleri, tonsillektomi ve adenoidektomi gibi cerrahi ameliyatlar, solunum sistemi mukozası biyopsisi gibi cerrahi girişimleri, rijit bronkoskopi, gastrointestinal ve ürogenital sistem girişimleri (endoskopi veya ameliyatlar), enfekte olan bir dokuya yapılan drenaj işlemi (apse), kalp ameliyatları) yapıldığında kanda uygun konsantrasyonda antibiyotik seviyesi bulunduğundan endokardit olma ihtimali de anlamlı derecede azalmış olacaktır (140, 151, 152).

2.8.2. Anti inflamatuvar tedavi

En sık olarak asetilsalisilikasit ve kortikosteroidler ARA tedavisinde aktif olarak kullanılmış olup önemli bir yer tutmakta, hastalığın gidişatı ve klinik

bulgularına göre de farklı şekillerde kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar tedavi ARA tanısı konulduktan sonra verilmesi uygundur aksi takdirde bu tedavi verildiğinde hastalığın kliniğini maskeleyeceğinden tanı koymakta zorluklar yaşanabilir (87).

2.8.2.1. Artrit tedavisi

Atak olduğu zaman hastalarda kardit oluşmamışsa tedavi olarak sadece asetilsalisilik asit kullanılabilir (153). ARA karditi tedavisinden farklı olarak artrit tedavisinde asetilsalisilik asit daha düşük dozda kullanılabilir çünkü bu antiinflamatuvar tedaviye kardite göre daha hassastır. Tedaviye 50-75 mg/kg/gün (maksimum 4 gr/gün) 4 doza bölünerek başlanır, eğer bu doza az yanıt veya yanıt alınamazsa doz 100 mg/kg/gün'e kadar çıkarılabilir (10, 153). Tedaviye yanıt olarak 2-3 gün sonra hastada ateş, artrit, artralji bulguları anlamlı derecede azalır klinik olarak iyileşme hali görülür ancak bu süre zarfında tedaviye rağmen klinik iyilik hali olmazsa ARA tanısı yeniden gözden geçirilmelidir (154).

Tedavi 1-2 hafta tam doz olarak ayarlanır sonra yavaş yavaş azaltma şemasına geçilip totalde 6-8 haftaya kadar verilip kesilir. Asetilsalisilik asit tedavisi süresince mide asiditesini arttırdığı, gastrointestinal irritasyon bulgusu yaptığı için mide koruyucu tedavi de örneğin H2 reseptör blokerleri verilebilir (3, 10). Asetilsalisilik asit tedavisi alan hastalarda ayrıca yan etki olarak kulak çınlaması, hiperventilasyon, respiratuvar alkaloz, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanamalar, hipoglisemi, metabolik asidoz, hepatotoksisite de görülebilmektedir. Bu hastalar toksisite açısından yakın takip edilmeli ve gerekirse kan salisilat düzeyleri seri olarak izlenmeli, kanda düzeyi 10-30 mg/dl arasında tutulmalı ve sık sık hastanın kan tahlillerine bakılıp kontrol edilmelidirler (155-157). Salisilat kullanılmayan hastalarda ibuprofen veya naproksen gibi nonsteroid anti inflamatuvar tedaviler de kullanılabilir. Salisilatlar inflamasyona etki etmekte olup hastalığın doğal seyrine etki etmezler (158).

2.8.2.2. Kardit tedavisi

Hafif kardit vakalarında asetilsalisilik asit tedavisi verildiğinde iyi yanıtlar elde edilmiş olup ancak orta veya şiddetli kardit vakalarında sadece bu tedavinin kullanımı yeterli olmayıp kortikosteroid tedavisi de eklenmesi önerilmektedir (18, 159). Kardit vakalarında oluşabilecek sorunların anti inflamatuvar tedaviyle iyileşeceği hakkında yeterli kanıtlar yoktur ancak çoğu klinik hekimleri kortikosteroid tedavisini hastalığın gidişatını iyi anlamda etkilediğini düşünmekte olup, steroid tedavisi ile akut faz yanıtlarında daha hızlı düzelme ve cerrahiye giden hasta sayısının da anlamlı derecede azaldığını saptamışlar. Bu yüzden orta veya şiddetli karditlerde kortikosteroid tedavisi yaygın kullanılmaktadır. Tedavi olarak prednizolon kullanılmakta olup 2 mg/kg/gün (max 60 mg) şeklinde 4 doza bölünerek başlanılmaktadır. Tedavi 2-3 hafta aynı dozda kullanılıp sonraki günler %25 kadar azaltma şemasıyla azaltılarak aşamalı olarak kesilmektedir. Bu tedavi kesildikten sonra reboundu engellemek için asetilsalisilik asit 50-75 mg/kg/gün şeklinde başlanıp 4-6 hafta devam edip sonra kesilmesi planlanmaktadır. Toplam tedavi süresi 8-12 hafta arasında değişmektedir. Steroid tedavisi sonrası hastalarda tansiyon yüksekliği, ödem, mide ağrısı gibi şikayetler olacağı için tatsız-tuzsuz beslenme, mide koruyucu tedavi, gereklilik durumunda da antihipertansif tedavi önerilmektedir. Hemen hemen hastaların hepsinde steroid kullanımına bağlı Cushingoid görünüm oluşur, bu hastaların tedaviye uyumunu azalmasına neden olabileceğinden hasta ve ailesine bu durumun geçici olacağını ve tedavi sonrası görünümünün düzeleceğini anlatılması gerekmektedir (10, 160-163).

2.8.2.3. Kore tedavisi

Tanı konulan hastalarda enfeksiyonun eradikasyonu için ilk önce antibiyotik tedavisi verilmesi gerekmektedir. Bu kendini sınırlayan bir bulgu olduğu için anti inflamatuvar tedaviye gerek kalmamaktadır (10). Koreik hareketler stres durumu ve dış uyaranlarla artacağı için hastanın sakin ortamda tutulması önem arz etmektedir. Bunun geçici bir durum olduğu aile ve hastaya söylenmeli ve stresten uzak durulması gerektiği anlatılmalıdır. Bu hareketlerin şiddetli olduğu durumlarda hastada travmaya yol açabileceğinden travmalara karşı dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu bulgunun spesifik tedavisi olmayıp hafif bulguda yatak istirahati ve stresten uzak durmak yeterli

olacaktır ancak orta veya ağır bulguda antikonvulzanlar, sedatif ilaçlar tedavide kullanılması gerekebilmektedir. Ağır vakalarda fenotiazinler (özellikle klorpromazin), nöroleptikler (özellikle haloperidol), valproik asit, karbamazepin gibi ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Haloperidol ve Fenobarbital en fazla tercih edilen ilaçlardır. Ucuz olması nedeni ile haloperidol (0,5 mg/gün yanıtı göre 8 saatte bir max 2 mg/güne çıkarılabilir) tercih edilir ancak tardiv diskinezi ve ekstra piramidal yan etkiler açısından yakın takip edilmeli, bu yan etkiler oluştuğunda ise tedavi değişikliği (fenobarbital, klorpromazin valproik asit gibi) yapılması gerekmektedir. Diğer tedavilerden kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazmaferez, rezerpin, tetrabenazin, pimozid gibi ilaçlar da korede denenmiş olup klinik yanıtın daha hızlı alındığı saptanmıştır. Tedavi süresi genelde 2-3 hafta sürmekte olup hastanın klinik durumuna, ilaç tercihine ve dozuna göre değişmektedir (5, 164-172).

2.8.3. Kardiyak yetmezlik tedavisi

Bu hastalar genellikle steroid tedavisi ve yatak istirahatine yanıt vermekte olup medikal tedaviye gerek duyulmamaktadır. Sekonder nedenler (enfeksiyon, anemi v.s) ekarte edildikten sonra buna rağmen konjestif kalp yetmezlik tablosu hala devam ediyorsa medikal tedaviye baş vurulması gerekmektedir (173). Tedavi olarak diüretikler, ACE inhibitörleri, inotrop ilaçlar kullanılmaktadır (10, 174). Diüretiklerden furasemid tercih edilmeli ve hastaya sıvı kısıtlaması yapılmalıdır (175). Hastanın kilo kontrolü sağlanmalı, aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı yakın takip edilmelidir. İnotrop ajan olarak digoksin, dobutamin, dopamin, milrinon tercih edilebilir (9). Hasta anemi açısından da takip edilmeli gereklilik durumunda demir ve eritrosit süspansiyonu replase edilmelidir (176).

2.8.4. Cerrahi tedavi

ARA'nın akut kardit atağı esnasında tercih edilmemektedir. Ancak hastada medikal tedaviye yanıt vermeyen mitral veya aort kapak yetmezliği oluşursa valvuloplasti veya kapak replasmanı yapılır (18, 177). Özellikle bu hastalarda mitral regürjitasyon, mitral stenoz, aort regürjitasyon ve aort stenoz görülebilir. Bu hastalarda kapak tamirine veya replasmana gidilir (178).

2.8.5.Yatak istirahati

ARA tedavisinde yatak istirahatinin katkısı tam olarak kanıtlanmamıştır ancak mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde hareketlilik negatif etki yaratmakta olup sol ventrikül basıncı ve hacmini arttırmakta ve yetmezlik tablosunu daha da ağırlaştırmaktadır. Bu yüzden karditli hastalarda fiziksel aktivitenin kısıtlanması önem arz etmektedir. Artritli hastalarda 2 hafta yatak 2 hafta da kısmi istirahat yeterli olacaktır. Karditli hastalarda 4 hafta yatak 4 hafta kısmi istirahat yeterli olmaktadır. Özetle artritli hastalarda şikayetler ve akut faz reaktanları normale dönene kadar kısıtlama yeterli olacaktır (179).

2.8.6.Egzersiz kısıtlaması

Artrit geçirenlerde egzersiz kısıtlamasına gerek yoktur. Hafif kardit geçirip hafif sekel kalanlarda yarışmalı spor yasaklanmış olup beden egzersizi ve hafif spor yapmaya izin verilmektedir. Ancak ağır kardit geçirip sekel kalanlarda yarışmalı spor dahil beden egzersizi ve hafif spor da yasaklanmaktadır (180).

2.9. Romatizmal Kalp Hastalığı

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), ARA'yı takiben kalıcı kalp kapağı hasarı olarak tanımlanır. RKH, son yüzyılda sanayileşmiş ülkelerde prevalansı keskin bir şekilde azalmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelere kardiyovasküler hastalığın hala esas nedeni olarak devam etmektedir (111). RKH, gelişmekte olan ülkelere yaşamakta olan çocuklarda ve genç erişkinlerde edinilmiş kalp hastalığının en önemli nedenidir. Endemik ülkelere kalp yetmezliği olan tüm hastaların yaklaşık %15'ni RKH oluşturmaktadır (181, 182). RKH, genel olarak sağlık hizmetlerine erişimi yetersiz olan ve AGBHS'a kontrolsüz bir şekilde maruz kalan ve yoksulluk içinde olan ülkelere yaşayan çocukları etkileyen bir hastalıktır (183).

ARA'nın kalp tutulumu sonucunda romatizmal kardit (perikardit, miyokardit ve/veya valvülit) oluşmakta, bir veya daha fazla ARA atağının ardından ise yıllar

içinde kronik kapak lezyonları gelişmektedir. Bu süreç romatizmal karditten RKH'na geçişi sağlamaktadır (184). Romatizmal karditin esas özelliği, klinik olarak mitral ve aort kapaklarını etkileyen valvülit olarak ortaya çıkan endokardiyal tutulumdur. Valvülitin klinik karşılığı, klinik olarak (üfürüm duyulması) veya sadece ekokardiyografide saptanabilen patolojik kapak yetersizliğidir (111).

ARA'lı hastaların yaklaşık %10'da ilk ARA atağından sonra mitral ve/veya aort yetmezliği ile şiddetli akut valvülit gelişir ve bunun sonucunda dispne ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar ortaya çıkar. Bunların belli bir kısmı tıbbi tedavi ve erken müdahaleye gerek duymaktadır. Sadece Ekokardiyografi ile saptanan romatizmal kardit, subklinik kardit olarak adlandırılmakta ve romatizmal kardit vakalarının %53'nü oluşturmaktadır (185, 186).

Mitral yetmezlik (MY) en sık görülen kapak yetmezlik bulgusudur ve Aort Yetmezliği (AY) veya nadiren Triküspit Yetmezliği (TY) de eşlik edebilir. MY mekanizmasının, anüler dilatasyon ile anülit, kordal uzama ile kordit ve tipik olarak anterior mitral yaprakçık prolapsusu ve patolojik MY ile sonuçlanan valvülit kombinasyonu ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Kordal rüptürü, bazı durumlarda acil mitral kapak onarımı gerektiren romatizmal karditin nadir bir komplikasyonu olarak bilinmektedir. Perikardit, ARA vakalarının yaklaşık %15'inde meydana gelir ve göğüs ağrısı ve perikardiyal sürtünme sesi (frotman) ile ortaya çıkabilir. Perikardit geçici olabilir ve genellikle sekelsiz iyileşir. Kardiyak tamponad bu vakalarda nadiren de olsa olabildiği bildirilmiştir (111, 187-189).

İlerleyici kapak hastalığı genelde bir veya daha fazla ARA atağını takip eden yıllarda gelişmekte olup, akut dönemden kronik hastalığa geçiş dönemini oluşturmaktadır. Brezilya'da bir çalışmada ARA tanısı ile izlenen 258 çocuk hasta 2 ila 15 yıl boyunca izlenmiş, %72'de kronik kapak hastalığı gelişmiş olup, %16'da ise ciddi aort ve/veya mitral kapak hastalığına ilerlediği saptanmıştır (190).

Kronik kapak hastalığı: Kronik RKH yalnızca ARA'nın bir devamı olarak ortaya çıkar. Bu hastalıkta kardiyak yetmezlik semptom ve bulguları (pulmoner ödem, dispne gibi) ve emboli gibi olaylar tanı anında kapak hastalığının derecesine göre değişmektedir. Güncel olan verilere göre hastalığın yaygın olduğu endemik bölgelerde kalp yetmezliği (%33), atriyal fibrilasyon (%22), pulmoner hipertansiyon (%29) ve daha az görülen kardiyembolik olaylar (%7) gibi komplikasyonlar görülmüştür (191). Semptomatik olan kronik RKH yüksek mortalite (iki yılda %16,9) ve morbiditeye sahiptir. Morbidite, yeni başlayan kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, embolik olaylar,

tekrarlayan kardit ve enfektif endokardit gibi komplikasyonların gelişimi ile ilgilidir (192). Hastalığın seyrine bakıldığında güncel literatürlerde klinik olarak saptanan RKH en sık 20 ila 50 yaş arasındaki kişilerde ve vakaların yaklaşık üçte ikisi kadınlarda görülür. Endemik bölgelerde, şiddetli kapak lezyonları ile başvuran çocuklarda hastalık daha hızlı ilerleyebilirken, gelişmiş ülkelerde hastalığın ilerlemesi daha yavaştır ve daha ileri yaşlarda (50 yaş üzeri) kendini gösterir (183).

2.10. Romatizmal Kalp Hastalığı ve Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı şikayeti çocuk kardiyoloji polikliniği ve çocuk acile başvuru nedenlerinden biri olup sadece % 1-6'inde kardiyovasküler nedenlere bağlı olmakta ve nadiren ciddi organik patolojilerden kaynaklanmaktadır. RKH'lı hastalarda da göğüs ağrısı görülebileceği gibi çocuk ve ergenlerde yaygın bir semptom olmakta ve erişkinlerden farklı olarak kardiyak kökenden kaynaklanması daha az görülmekte olup erkeklerde kızlardan daha fazladır. Göğüs ağrısı aileler tarafından kalp ağrısı olarak düşünülmekte olup bu da konuyu daha önemli hale getirmektedir. Ebeveynleri en çok ani ölüm olasılığı korkutur. Ancak çocukluk yaş grubunda ani ölüm, özellikle ani kardiyak ölüm nadirdir. Çocukluk yaş grubunda göğüs ağrısı iyi huyludur. Ancak tedavisi güçtür ve tekrarlayabilir. Kas-iskelet sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve sinir sistemine ait çeşitli hastalıklar göğüs ağrısına neden olabilir (193). Bunlardan göğüs duvarı lezyonları, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren lezyonlar, kafaiçi basıncı artması gibi nörolojik sistem patolojileri ve psikojenik faktörler çocuklarda kalp dışı göğüs ağrısı nedenleri olarak karşımıza çıkabilmektedir (194-196).

Çoğu vakada etiyoloji iyi huylu olmakla birlikte, bu semptom okul devamsızlıklarına, aktivite kısıtlamalarına neden olabilmekte, hasta ve ailelerinde ciddi kaygılara neden olabilmektedir. Bu nedenle göğüs ağrısını değerlendirirken ayrıntılı öykü ve ağrıya neden olabilecek organ ve sistemlerin tam muayenesi büyük önem taşır. Öyküde, ağrının niteliği, şiddeti ve yeri hakkında bilgi alınmalıdır. Ağrının egzersiz, beslenme ve herhangi bir travma ile ilgisi olup olmadığı araştırılmalıdır.

Göğüs ağrısının süresi atağın ciddiyetini saptamada yardımcı olur. Birkaç aydan daha uzun süren ağrılarda ciddi organik bir neden düşünülmez. Böylelikle detaylı bir öykü ve fizik muayene genellikle nedeni belirleyebilir ve tedavi ve takip açısından yol gösterici olabilir. Laboratuvar testler az sayıda hastada gerekli olabilir.

Ateş veya solunum şikayetleri olmayan sağlıklı bir çocukta ağrı, nefes alıp vermekle artıyorsa kas-iskelet sistemine bağlı olduğunu gösterir. Ağrıya eşlik eden şikayetler nedenin saptanmasında yardımcı olur. Örneğin; ateş, kilo kaybı, halsizlik, öksürük, nefes almada zorluk gibi şikayetler solunum sistemine ait nedenleri, çarpıntı, baş dönmesi veya bayılma gibi şikayetler kalbe ait nedenleri, kusma, yutma güçlüğü gibi şikayetler gastrointestinal sisteme ait nedenleri akla getirir. (193, 197). Bu şikayetle başvuran hastalarda öykü ve fizik muayene dışında kalpten kaynaklanan ağrı düşünülüyorsa hastaya telekardiyogram, elektrokardiyografi, ekokardiyografi yapılmalı, laboratuvar olarak Troponin I, CK-MB, serum CK gibi kardiyak enzimlerin düzeylerine de bakılmalıdır. Hastanın tetkik sonuçlarına göre egzersiz testi, holter monitorizasyonu, miyokard perfüzyon sintigrafisi, kateter-anjiyografi gibi bir üst basamak tetkikler de istenebilir (198).

Çocuklarda göğüs ağrısı Kardiyak (%1-6) ve Ekstrakardiyak (%94-99) olarak iki yere ayrılmaktadır. **Tablo 5** ve **Tablo 6** 'da gösterilmiştir (193, 199-201).

Tablo 5 Kardiyak nedenler.

Hipertrofik kardiyomiyopati
Aort stenozu
Aort koarktasyonu
Mitral valv prolapsusu
Koroner arter anormallikleri (örn. Kawasaki hastalığı, anormal koroner arterler)
Eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımından sonra görülen varyant anjina (örn. kokain, amfetaminler, esrar ve sentetik kannabinoidler)
Klasik anjina (hiperlipidemilerden veya diyabetes mellitustan kaynaklanan erken aterosklerotik hastalıklar)
Enfeksiyon sonucu oluşan kalp kası iltihabı (perikardit, miyokardit, endokardit)
Dilate kardiyomiyopati
Disritmiler (Supraventriküler taşikardi, Ventriküler taşikardi)
Aort anevrizması veya diseksiyonu

Tablo 6 Ekstrakardiyak nedenler.

Kas-iskelet sistemi i (%35) (kas gerginliği, kostokondrit, Slipping rib sendromu, fibromiyalji, pektus ekskavatum veya karinatum)
Psikiyatrik (%9-20) (Endiŕe, Hiperventilasyon sendromu olan veya olmayan panik bozukluğu, Depresyon, Hipokondriyazis, somatizasyon bozuklukları)
Solunum (% 15-21) (Pnömoni, Astım, Kas gerginliği veya Şiddetli ise kırık kaburga ile kronik öksürük, spontan pnömomediastinum)
Gastrointestinal (%4-7) (Gastroözofageal reflü hastalığı, İlaç kaynaklı özofajit, Özofagusda yabancı cisim, Özofagus spazmı ve akalazyaya, Gastrit, Ülser, İrritabl bağırsak hastalığı, Kolesistit, pankreatit)
Göğüs (Erkek ergenler: Jinekomasti, Kız ergenler: Hamilelik, telarŕ, mastitis veya fibrokistik hastalık)
İdiyopatik (%12-45)

Organik bir hastalık düşündürmeyen öykü ve normal fizik muayene bulgusu varsa ileri tetkik yapılmasına gerek yoktur. Bu idiyopatik olarak değerlendirilir ve çocuklarda en sık nedendir. Ağrının tekrarlayabileceği hakkında aileye bilgi verilmelidir. Tekrarlama özelliğinden dolayı hastaların izleme alınmaları gerekir. Bu izlemlerde ağrı sıklığının giderek azaldığı tespit edilir. Göğüs ağrısına bayılma, terleme, bulantı, çarpıntı gibi bulgular eşlik ediyorsa ve fizik muayenede patolojik üfürüm saptanıyorsa ileri tetkik yapılmalıdır. Tedavi, saptanan nedene göre planlanır (193).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Ocak 2015 - Ocak 2021 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde Romatizmal kapak hastalığı tanısı ile takip edilen 4-18 yaş aralığındaki 100 hastanın hemogram test sonuçları geriye dönük olarak incelendi ve aynı tarihlerde masum üfürüm nedeni ile Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde Ekokardiyografi yapılan ve sonucu normal bulunan 100 sağlıklı çocuğun hemogram parametre değerleri ile karşılaştırıldı.

Etik kurul onayı

Çalışmamıza, hastanemizin etik kurulu tarafından 26.07.2021 tarihinde 2021/270 karar numarası ile onay verilmiş ve hasta ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Verilerin Toplanması:

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji kliniğinde Romatizmal kapak hastalıklı ve ekokardiyografi ile bakılan, bulgusu normal olan sağlıklı çocuklarda hemogram sonuçları Nucleus sisteminde incelenerek tüm veriler sisteme girildi. Tutulan kayıtlardaki yaş, cinsiyet bilgileri de kayıtlardan alınarak veri olarak girildi.

İstatistiksel yöntem:

Verilerin analizinde SPSS 27.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Demografik Bulgular

Ocak 2015 - Ocak 2021 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde Romatizmal kapak hastalığı tanısı ile takip edilen 4-18 yaş aralığındaki 100 hastanın hemogram test sonuçları geriye dönük olarak incelendi ve aynı tarihlerde masum üfürüm nedeni ile Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde Ekokardiyografi yapılan ve sonucu normal bulunan 100 sağlıklı çocuğun hemogram parametre değerleri ile karşılaştırılarak çalışmaya alındı.

Çalışmamıza alınan 100 hastanın ve 100 kontrol grubunun %50'i kız, %50'i erkekti. Hastalarımızın en büyüğü 17.2 yaşında, en küçüğü 10.2 yaşındaydı. Ortalama yaş 14 yıldır. Standart Sapma (S.S) 3.5 yıldır. Kontrol grubunun en büyüğü 16,4, en küçüğü 11.4 yaşındaydı. Ortalama yaş 14 yıldır. Standart sapma 2,5 yıldır.

Tablo 7'de Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı görülmektedir.

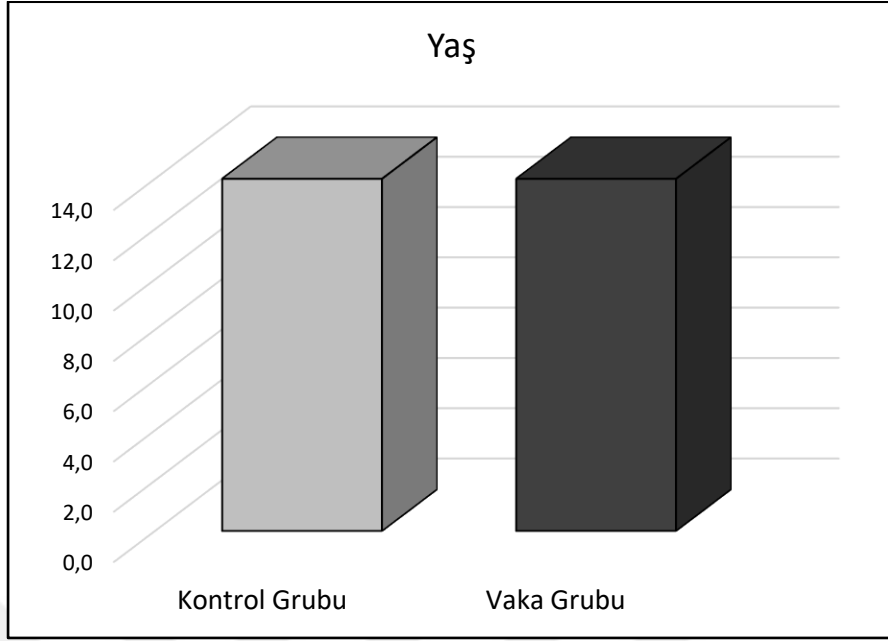
Tablo 7 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Yaş		13,9 ± 2,5	14,0	13,7 ± 3,5	14,0	0,956 ^m
Cinsiyet	Kız	50	50,0%	50	50,0%	0,974 ^{x²}
	Erkek	50	50,0%	50	50,0%	

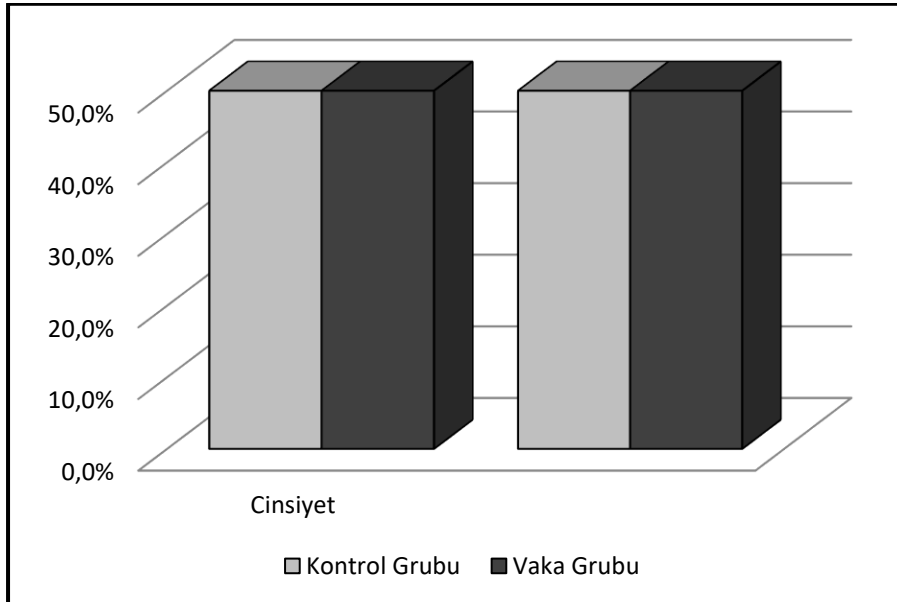
^m Mann-whitney u / ^{x²} Ki-kare test

Vaka ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



Şekil 7 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı.

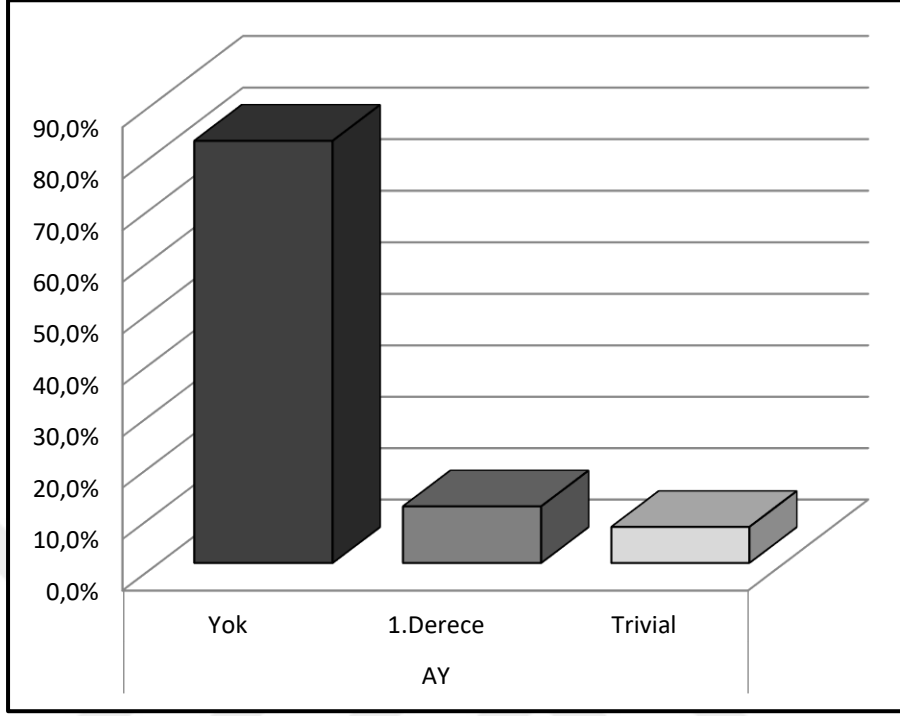


Şekil 8 Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılım.

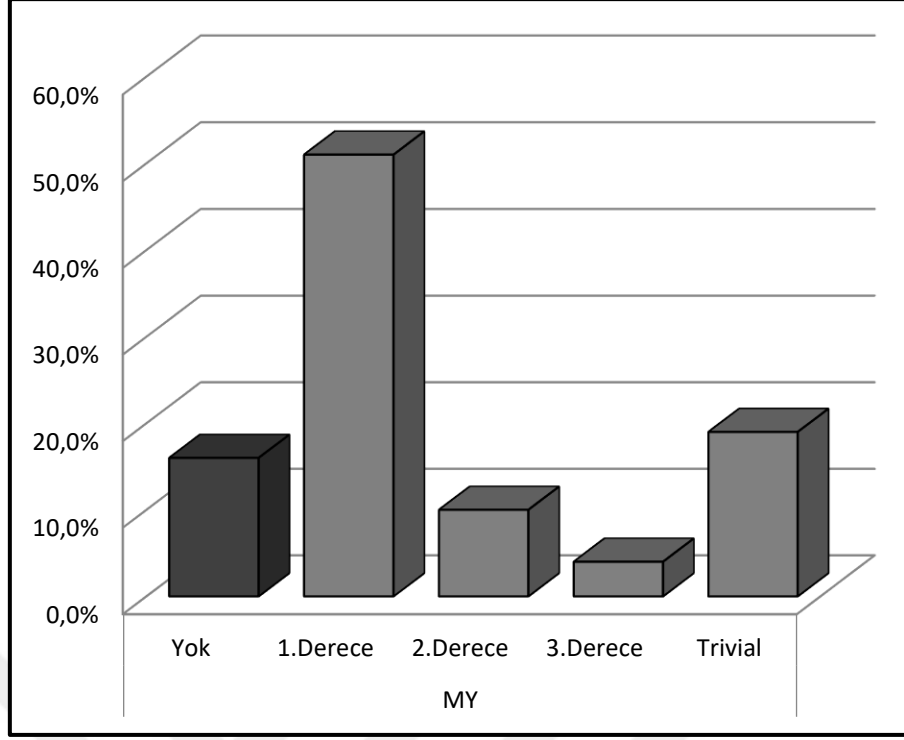
Çalışmamıza alınan 100 hastada en az bir kapak tutulumu mevcuttu (AY veya MY). Vaka grubunun %82’de Aort yetmezlik (AY) yok, %11’de 1.derece AY, %7’de Trivial AY mevcuttu. AY Akım uzunluğu en az 10 mm, en fazla 24 mm’di. Ortalama akım uzunluğu 13 mm’di. Standart sapma 4,1 mm’di. Hastaların %16’da Mitral Yetmezlik (MY) yok, %51’de 1.derece MY, %10’da 2.derece MY, %4’te 3.derece MY, %19’da Trivial MY mevcuttu. MY Akım uzunluğu en az 8 mm, en fazla 45 mm’di. Ortalama akım uzunluğu 17 mm’di. Standart sapma 7.8 mm’di. Hastaların %17’de jet akım yok, %69’da posterolateral jet akım, %14’te santral jet akım mevcuttu.

Tablo 8 Vaka grubunda Aort ve/veya Mitral kapak tutulumu.

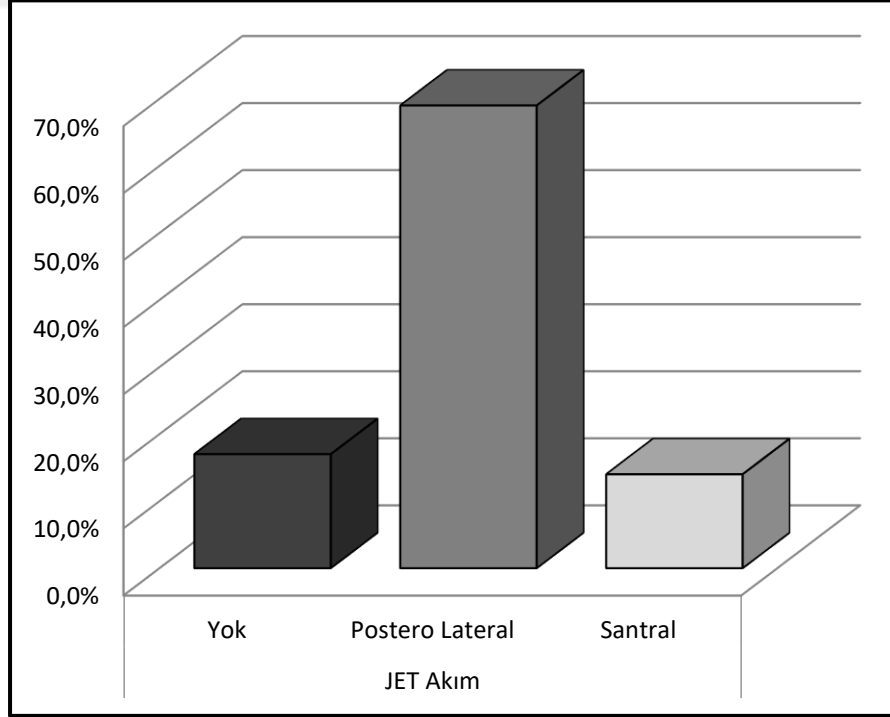
		Min-Max	Medyan	Ort±s.s/n-%
AY	Yok			82 82.0%
	1.Derece			11 11.0%
	Trivial			7 7.0%
AY Akım Uzunluğu		10.0 - 24.0	13.0	13.7 ± 4.1
MY	Yok			16 16.0%
	1.Derece			51 51.0%
	2.Derece			10 10.0%
	3.Derece			4 4.0%
	Trivial			19 19.0%
MY Akım Uzunluğu		8.0 - 45.0	17.0	18.8 ± 7.8
JET Akım	Yok			17 17.0%
	Postero Lateral			69 69.0%
	Santral			14 14.0%



Şekil 9 Vaka grubunda olan romatizmal karditli hastalarda Aort yetmezlik.



Şekil 10 Vaka grubunda olan romatizmal karditli hastalarda Mitral yetmezlik.



Şekil 11 Vaka grubunda olan romatizmal karditli hastalarda jet akım.

Hastaların tanı aldıklarındaki kan değerlerine bakılmıştır. Hastalara penisilin tedavisi ve profilaksisi uygulanmıştır.

Tablo 9 Vaka grubunda Tam kan, CRP, ESR, ASO, Platelet Lenfosit Oranı (PLO)(PLR), Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) (NLR), Monosit Lenfosit Oranı (MLO)(MLR) değerlendirilmesi.

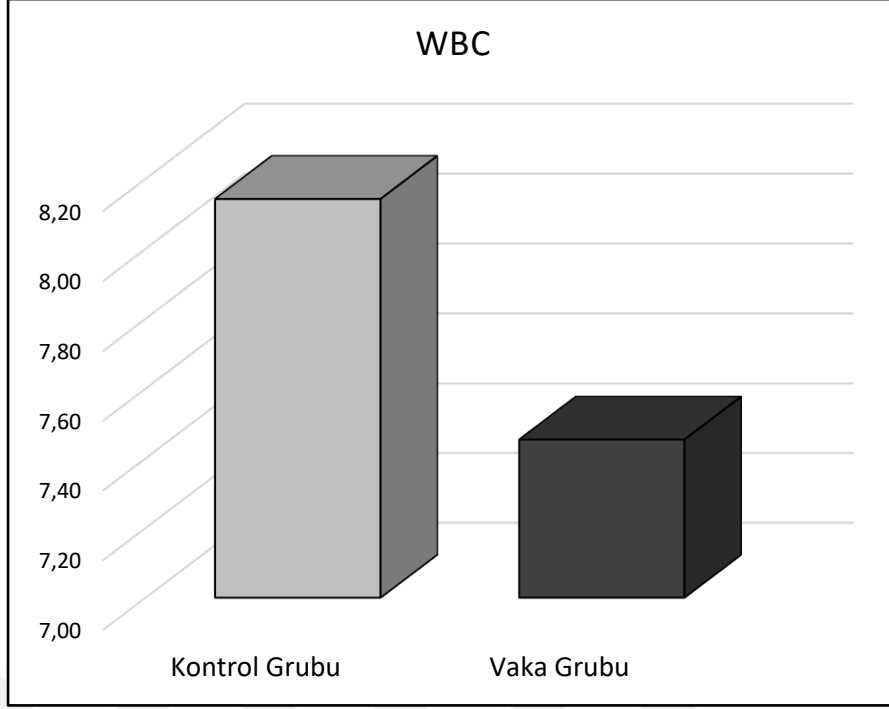
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s
HGM	8.4 - 16.4	12.7	12.7 ± 1.2
HCT	7.0 - 47.0	38.0	37.9 ± 3.8
PLT	127.0 - 686.0	273.5	287.4 ± 83.8
WBC	3.0 - 17.3	7.4	7.8 ± 2.3
Nötrofil	1.2 - 13.4	3.5	4.0 ± 1.9
Lenfosit	0.6 - 7.4	2.6	2.8 ± 1.0
Monosit	0.3 - 1.9	0.6	0.6 ± 0.2
Eozonofil	0.0 - 2.7	0.2	0.2 ± 0.3
Bazofil	0.0 - 0.4	0.1	0.1 ± 0.1
MCV	61.0 - 99.0	81.0	80.9 ± 5.2
MCHC	29.0 - 36.5	33.5	33.4 ± 1.3
MPV	4.1 - 11.0	7.2	7.4 ± 1.4
PDW	9.5 - 23.0	19.2	18.9 ± 1.8
PCT	0.1 - 1.2	0.2	0.2 ± 0.1
RDW-CV	8.8 - 19.8	12.0	12.4 ± 1.9
CRP	0.0 - 66.0	0.7	4.1 ± 10.5
ESR	2.0 - 88.0	9.5	14.8 ± 16.1
ASO	50.0 - 2877.0	198.0	258.8 ± 334.3
PLR	47.9 - 505.4	104.2	112.1 ± 49.1
NLR	0.30 - 13.75	1.32	1.65 ± 1.36
MLR	0.07 - 1.29	0.22	0.25 ± 0.15

Vaka ve Kontrol grubunda CRP değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve Kontrol grubunda ESR değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve Kontrol grubunda ASO değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve Kontrol grubunda Hemoglobun (HGM) (g/dl) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve Kontrol grubunda Hematokrit (HCT) (%) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve Kontrol grubunda Trombosit (PLT) ($10^3/uL$) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda Lökosit (WBC) ($10^3/uL$) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka ve Kontrol grubunda Nötrofil mutlak sayısı (Nötrofil) ($10^3/uL$) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda Lenfosit mutlak sayısı (Lenfosit) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka ve Kontrol grubunda Monosit mutlak sayısı (Monosit) ($10^3/uL$) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda Eozinofil mutlak sayısı (Eozinofil) ($10^3/uL$) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda Bazofil mutlak sayısı (Bazofil) ($10^3/uL$) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubunda Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) (fL) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda Ortalama Eritrosit Hemoglobun Konsantrasyonu (MCHC) (g/dl) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) (fL) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) (fL) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda Plateletkrit (PCT) (%) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW-CV) (%) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda Trombosit Lenfosit Oranı (PLR) anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda Monosit Lenfosit Oranı (MLR) kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

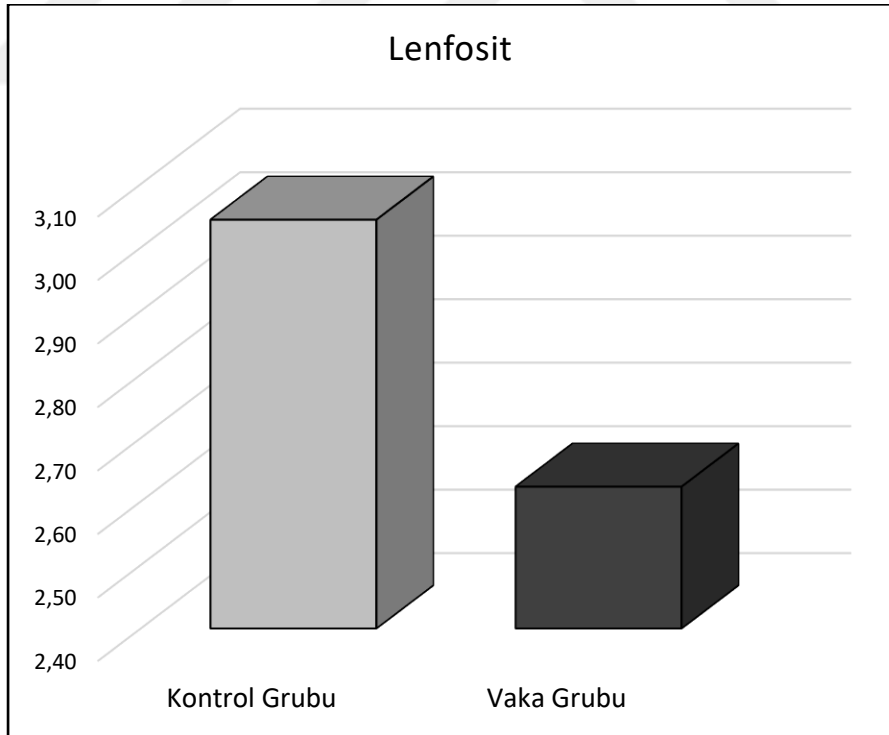
Tablo 10 Vaka ve kontrol grubu arasında olan tam kan sayımı istatistiksel analizi.

	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	P
HGM	12.8 ± 1.2	12.8	12.6 ± 1.3	12.6	0.162 ^m
HCT	37.9 ± 4.5	38.0	38.0 ± 3.1	38.0	0.961 ^m
PLT	297.7 ± 90.0	280.5	277.0 ± 76.2	258.0	0.125 ^m
WBC	8.14 ± 2.47	7.58	7.45 ± 2.13	7.06	0.047 ^m
Nötrofil	4.17 ± 2.00	3.60	3.82 ± 1.81	3.49	0.250 ^m
Lenfosit	3.04 ± 1.25	2.90	2.62 ± 0.75	2.58	0.023 ^m
Monosit	0.61 ± 0.22	0.59	0.62 ± 0.21	0.60	0.582 ^m
Eozonofil	0.19 ± 0.26	0.13	0.25 ± 0.34	0.17	0.043 ^m
Bazofil	0.10 ± 0.05	0.09	0.09 ± 0.05	0.08	0.006 ^m
MCV	80.7 ± 5.4	80.7	81.2 ± 5.0	81.5	0.362 ^m
MCHC	33.6 ± 1.3	33.7	33.2 ± 1.3	33.3	0.063 ^m
MPV	7.2 ± 1.4	7.1	7.5 ± 1.3	7.4	0.076 ^m
PDW	18.8 ± 2.1	19.0	19.1 ± 1.4	19.2	0.502 ^m
PCT	0.22 ± 0.12	0.21	0.23 ± 0.10	0.21	0.892 ^m
RDW-CV	11.86 ± 1.63	11.80	12.85 ± 1.94	12.25	0.000 ^m
PLR	112.2 ± 39.8	103.7	111.9 ± 57.1	104.9	0.456 ^m
NLR	1.58 ± 1.02	1.38	1.72 ± 1.64	1.24	0.418 ^m
MLR	0.26 ± 0.16	0.23	0.23 ± 0.13	0.20	0.038 ^m

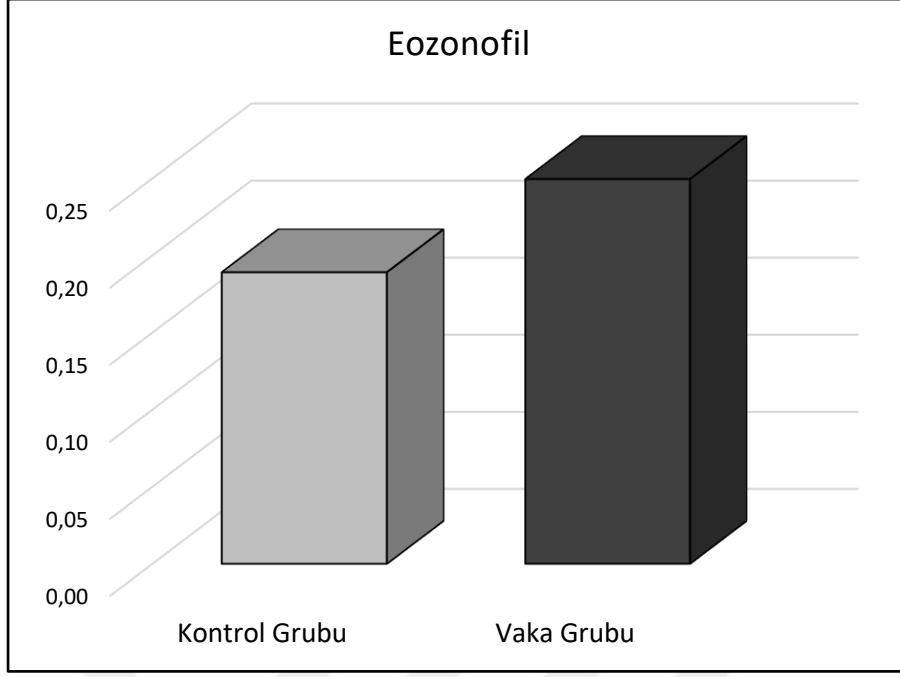
^mMann-whitney u / X² Ki-kare test



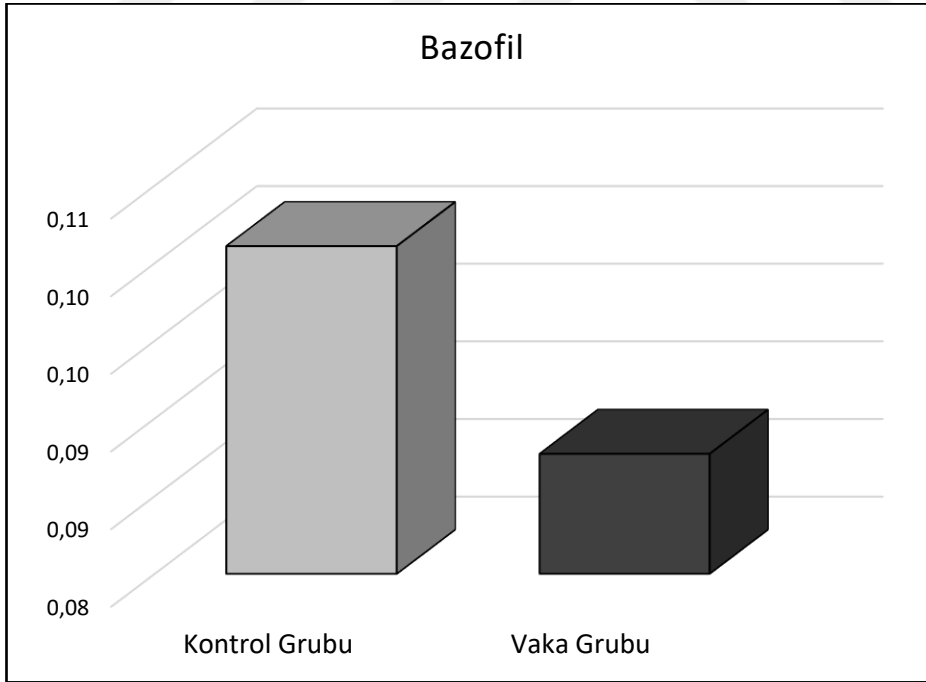
Şekil 12 Vaka ve kontrol grubu arasında Lökosit (WBC) kıyaslaması.



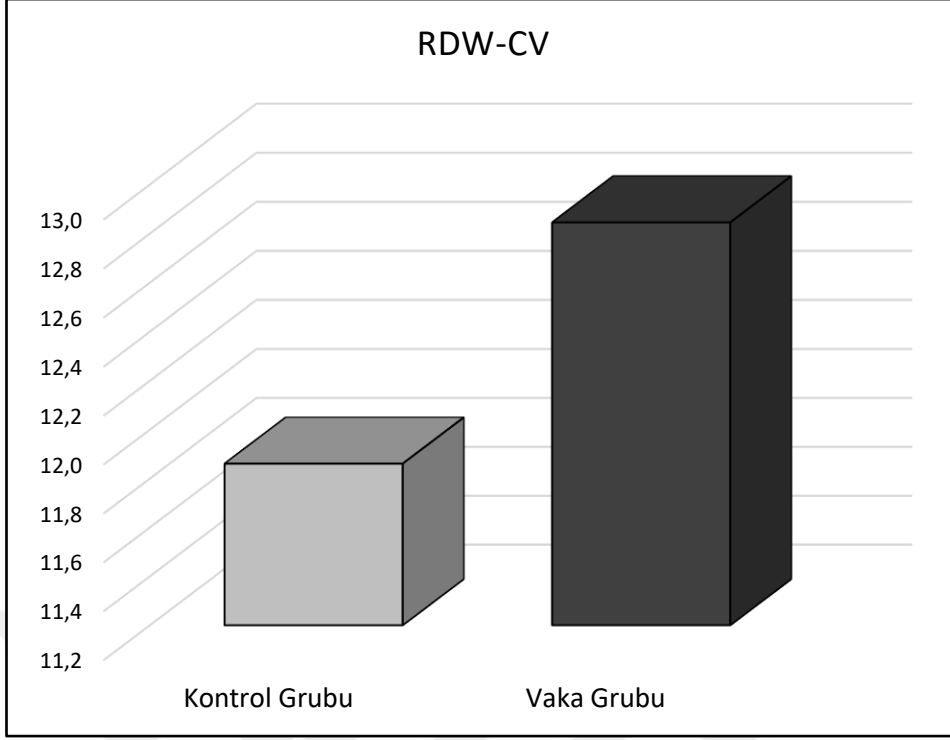
Şekil 13 Vaka ve kontrol grubu arasında Lenfosit mutlak sayısı (Lenfosit) kıyaslaması.



Şekil 14 Vaka ve kontrol grubu arasında Eozinofil mutlak sayısı (Eozinofil) kıyaslaması.



Şekil 15 Vaka ve kontrol grubu arasında Bazofil mutlak sayısı (Bazofil) kıyaslaması.



Şekil 16 Vaka ve kontrol grubu arasında Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW-CV).

5. TARTIŞMA

Akut Romatizmal Ateş ; duyarlı bireylerde iyi tedavi edilmemiş A Grubu Beta Hemolitik Streptokok enfeksiyonu sonrası 3 haftalık bir latent periyottan sonra gelişen otoimmünite sonucu oluşan multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır (202). Hastalığın en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardit ve buna bağlı gelişen romatizmal kapak hastalığıdır. ARA Karditte kalbin tüm tabakalarında (endokard, miyokard ve perikard) inflamasyon gelişebilir fakat en çok inflamatuvar reaksiyon kalbin endokard tabakasında oluşmaktadır. Endokard inflamasyonu çocuk yaş grubunda kalp kapak yetersizliği şeklinde bulgu verirken ilerleyen yaşla beraber inflamasyonun devam etmesi erişkin yaşlarda kalp kapaklarında stenoza neden olmaktadır (15, 38, 203).

ARA'lı hastalarda kardit sıklığı %50-60 oranında belirtilmekte olup sıklıkla mitral ve aort kapakları tutulmaktadır (15). Otoimmunitenin 'antigenic mimicry' nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (204). İnsan kalp kapak dokusu ile grup B streptokok antijenleri arasında benzerlik saptanmıştır. Otoimmünite gelişiminde diğer risk faktörleri ise major histokompatibilite antijenleri, doku spesifik antijenler ve oluşan antikör çeşitliliği olarak bildirilmektedir. ARA gelişimine neden olan tam mekanizma hala çözülememiştir. ARA' nın klinik şiddeti sadece oluşan anormal immün yanıtla bağlı olmayıp, konağın genetik yatkınlığına, mikroorganizmanın virulansına, çevresel şartlara da bağlıdır (15, 102, 205).

Klinik uygulamada en iyi bilinen inflamasyon belirteçleri C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısıdır. Bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda ise lökosit sayısı ve subgruplarında (nötrofil sayısı, lenfosit sayısı), trombosit sayısı ve fonksiyonlarında değişiklikler bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda ise sistemik inflamasyonun belirteci olarak nötrofil/lenfosit (NLO), platelet/lenfosit (PLO) ve monosit/lenfosit (MLO) oranına bakılması önerilmektedir (206-208).

Oksidatif stres ve kronik inflamasyon durumlarında eritrosit ve platelet yaşam ömürleri kısalmakta ve kemik iliğinden perifere immatur ve farklı şekillerde eritrosit ve plateletler gönderilmektedir. Bu nedenle eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi tam kan parametreleri kronik inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır. Son yıllardaki yayınlarda bu parametrelerin kronik inflamasyonu gösteren belirteçler olarak kullanılabileceği de bildirilmektedir (209-213).

Biz de çalışmamızda çocuk kardiyoloji polikliniğinde izlenen kronik romatizmal kalp kapak hastalıklı çocuk hastalarımızın tam kan parametrelerini aynı yaş ve cinsiyetten oluşan sağlıklı kontrol grubu çocuk tam kan parametreleri ile karşılaştırarak kronik inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir belirtiçleri saptamak istedik. Bu amaçla literatürde kronik inflamatuvar hastalıklarda değiştiği bildirilen birçok tam kan parametresini çalışmamıza dahil ettik. Bu parametreleri CRP, Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), Trombosit Dağılım Genişliği (PDW), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve lökosit subtipleri olan nötrofil, lenfosit, monosit sayıları ve bunların birbirine oranları (nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı) olarak belirledik.

Romatizmal kalp kapak hastalığı; tekrarlayan kardit atakları ile oluşan inflamasyon ve iyileşme süreçlerinin sonucu gelişmektedir. Bu inflamatuvar süreç kapak ve kapak aparatlarında progresif fibrozis, kalınlaşma ve kalsiyum birikimine neden olmaktadır (214). Akut ARA'da CRP artışı ya da yüksekliği akut inflamatuvar aktiviteyi göstermektedir. Kronik RKH'larında da CRP artışı ile ilgili yayınlar bildirilmektedir (214-217). Narula ve ark. (217) kronik romatizmal kalp kapak hastalıklarında devam eden inflamasyonun göstergesi olarak high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) yüksekliğini çalışmışlar hs-CRP' nin kronik romatizmal kapak hastalıklarında yüksek olarak kaldığını bildirmişler ve kronik inflamasyon belirteci olarak hs-CRP yüksekliğinin kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Narula ve ark. çalışma sonuçlarına benzer şekilde kronik romatizmal kalp kapak hastalarının hs-CRP değerlerini sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu hastalarıyla karşılaştıran çalışmalarda hs-CRP değerleri RKH grubunda yüksek bulunmuştur (215, 216). Başka bir çalışmada ise CRP değerinin kronik inflamasyonda artmadığı bildirilmiştir (218). Literatürde ağırlıklı olarak hs-CRP değerlerinin kronik romatizmal kalp kapak hastalarında devam eden inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilirliği kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda literatürdeki genel görüşün tersine RKH'lı çalışma grubunun CRP değerleri sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grup CRP değerleri ile karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptamadık ($p>0.05$). Bu durumu ise çalışmalarda klasik CRP değerinin değil de daha çok hs-CRP değerlerinin kullanılmasına bağladık.

Son yıllarda bildirilen çalışmalarda sistemik inflamatuvar hastalıklarda periferik kan parametrelerinin nötrofil, lenfosit, monosit sayıları ve bunların birbirine

oranları (nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve monosit/lenfosit) sistemik inflamasyonun biyobelirteçleri olarak kullanılabilceği bildirilmektedir (219-223). Akut inflamasyonda nötrofil ve platelet sayısı artarken oluşan stres nedeniyle artan steroid seviyesi ise lenfopeniye yol açmaktadır (222, 223) Turak ve ark. (224) yüksek nötrofil/lenfosit oranın infektif endokarditli hastalarda mortalite riskini belirlemede kullanılabilceğini bildirmişlerdir. Yüksek nötrofil/lenfosit oranın önemini göstermek için yapılan birkaç çalışmada koroner kalp hastalıklı erişkin hastalarda yüksek nötrofil/lenfosit oranının kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmektedir (225-227). Romatizmal kalp hastalarının takibinde devam eden kronik inflamasyon göstermede periferik tam kan parametrelerinin kullanılabilirliğini araştırmak için yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Celik ve ark. (65) yüksek nötrofil/lenfosit oranını ve ortalama trombosit hacmi akut romatizmal ateşli hastalarda kapak tutulumunun şiddetiyle ilişkili bulmuşlardır. Baysal ve ark. (228) nötrofil/lenfosit oranını romatizmal mitral stenozlu hastalarda kapak stenozunun şiddetiyle ilişkili bulmuşlardır. Giray ve ark. (229) nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve monosit/lenfosit oranlarının akut ARA tanısını koymada, prognozunu göstermede ve karditin şiddetini göstermede kullanılabilceğini bildirmişlerdir. Litaratürdeki bu genel görüşten farklı olarak Buyukoflaz ve ark. (230) yaptığı çalışmada akut ARA'lı çocuk hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil/lenfosit , platelet/ lenfosit oranlarını karşılaştırmışlar ve istatistiksel bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda romatizmal kalp hastalıklı çocuk hastalarda monosit sayısı, nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark saptanmazken hasta grubunda nötrofil, bazofil, lenfosit sayısında ve monosit/lenfosit oranında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Nötrofil, bazofil, lenfosit sayısında hasta grubunda düşük bulmamızı tüm hastalarımızın düzenli olarak deposilin profilaksisi tedavisi almasına bağladık. Literatürde nötrofil, bazofil, lenfosit sayısı akut faz reaktanaları olarak kabul edilip akut inflamasyonda yükseldiği bildirilmektedir (219-223). Biz hastalarımızda akut inflamasyon gelişmediğini düşünmekteyiz bu durumu ise düzenli 21 Günlük deposilin profilaksisi sayesinde tekrar yeni A grubu beta streptok bogaz enfeksiyonu olmadığı için rekürrens ARA gelişmemesine bağladık.

Literatürden farklı olarak ise biz hastalarımızda monosit/lenfosit oranını düşük bulduk. Bu oranın düşüklüğünü ise deposilin tedavisine bağlı olarak hastalarımızda

tekrarlayan akut inflamasyonlar olmaması nedeniyle kan steroid seviyesinin yükselmemesine bağladık. Tekrarlayan akut inflamasyonlar oluşmadığı için hastalarımızda strese bağlı kan steroid seviyesi yükselmemiş ve periferik kandaki lenfosit sayısında aşırı düşüklük oluşmamıştır. Bu nedenle monosit/lenfosit oranının lenfosit sayısının hafif düşüklük olmasına rağmen yükselmemiş rölatif monosit düşüklüğüne bağlı olarak düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızın en önemli sonucu düzenli sekonder deposilin profilaksisi alan kronik romatizmal kapak hastalıklı çocuk hastalarda lökosit, lenfosit ve bazofil sayılarında düşüklüğün yanında monosit/lenfosit oranının düşüklüğünü saptamamız olduğunu düşünüyoruz. Bu oranın düşüklüğünü Romatizmal kalp kapak hastalıklı çocuk hastalarda deposilin profilaksisinin düzenli olarak yapıldığını gösterdiğini ve iyi prognoz göstergesi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Artmış Eritrosit Dağılım Genişliği periferik dolaşımda farklı büyüklükte eritrositlerin dolaşımda olduğunu göstermektedir. Artmış Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Genişliği ise farklı çapta ve şekilde dolaşımda trombositlerin bulunduğunu göstermektedir. Artmış MPV, PDW platelet aktivasyonunun arttığını göstergesidir (231-233). Kronik inflamasyonda ortaya çıkan sitokinler trombositleri aktive etmekte ve kemik iliğinden perifere dev trombositlerin salınmasına neden olmaktadır (232). Trombositlerin aktive olması inflamasyon sürecinde önemli bir basamaktır. Aktive olmuş trombositler ise vazoaktif mediyatörler sekrete ederler, bunlar kemokinler ve sitokinlerdir (231). Bu nedenle ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği kemik iliği aktivasyonunun bir göstergesi olup inflamasyonun şiddetiyle ilişkilendirilmektedir (224, 234).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tam kan parametreleri içinde yer alan RDW, PDW ve MPV'nin kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun sürdüğünü gösteren belirteçler olduğu bildirilmektedir. Bu durumu ise oksidatif stres ve kronik inflamasyonun eritrosit ve platelet yaşam ömürlerini kısaltıp periferik kanda farklı şekil ve büyüklükte eritrosit ve trombosit saptanmasına bağlanmaktadır (209-213). Özdemir ve ark (235) ARA'lı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliğini karşılaştırmışlar ama istatistiksel olarak önemli farklılık saptamamışlardır. ARA'lı hastalarda yapılan başka çalışmalarda ARA'lı hasta grubunun Ortalama Trombosit Hacmi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunun MPV 'si hasta grubunda düşük olarak

saptanmıştır (236). Karpuz ve ark. (237) yaptığı çalışmada ise kronik romatizmal kalp hastalıklı çocuk hastaların Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Genişliği değerlerini sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu değerleriyle karşılaştırınca anlamlı olarak yüksek bulmuştur.

Akboğa ve ark. (238) mitral stenozu olan romatizmal kalp hastalıklı hastalarda RDW artışı ile mitral kapak stenozunun şiddeti arasında önemli derecede paralel bir ilişki bulmuşlardır. Farklı zamanda yapılan iki çalışmada biri FMF'li hasta grubunda biri de ARA'lı hasta grubunda hastaların RDW değerleri kontrol gruplarının RDW değerlerine göre düşük bulunmuştur (231, 232). Bizim çalışmamız da kronik romatizmal kalp hastalıklı çocuk hastaların eritrosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği değerleri sağlıklı çocuklardan oluşturulan kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak hasta ve kontrol grupları arasında PDW ve MPV değerleri açısından istatistiksel olarak hiçbir önemli farklılık saptanmadık. Fakat RDW değerinde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Hasta grubunda PDW ve MPV değerlerinde değişiklik saptamamamızı hastalarımızın düzenli deposilin tedavisi almasına bağladık. Düzenli deposilin tedavisi alan kronik romatizmal kalp kapak hasatlığı olan çocuk hastalarda mevcut kronik inflamasyonun şiddetinin düşük ve inflamasyonun sadece kapak dokusuna spesifik olduğunu ve aşırı sitokin salınmadığını düşünüyoruz. Bu nedenlerde düzenli deposilin tedavisi alan hastalarda devamlı trombosit aktivasyonunun olmadığını düşünüyoruz. Hasta grubunda RDW değerinde istatistiksel olarak anlamlı saptadığımız artışı ise kapak dokusuna çarpan eritrositlerin hemolizi sonrası artan kemik iliğindeki artmış eritropoeze bağladık.

Biz çalışmamızda çocuk kardiyoloji polikliniğinde izlenen kronik romatizmal kalp kapak hastalıklı çocuk hastalarımızın tam kan parametrelerini (CRP, RDW, PDW, MPV, nötrofil, lenfosit, monosit sayıları ve nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı) aynı yaş ve cinsiyetten oluşan sağlıklı kontrol grubu çocuk tam kan parametreleri ile karşılaştırdık. Sonuç olarak da hastaların izleminde kronik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılacak belirteçleri saptamak istedik.

Hasta grubumuzda akut ve kronik inflamatuvar hücrelerde genel olarak bir artış saptamadık hatta nötrofil, lenfosit, bazofil sayılarında azalma saptadık. Benzer şekilde nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranında hasta ve kontrol grubunda

istatistiksel olarak farklılık saptamadık. Bu durumu tüm hastalarımızın düzenli olarak deposilin profilaksisi tedavisi almasına bağladık. 21 Günlük deposilin profilaksisi sayesinde A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun tekrarlamamasına bağladık. Kronik romatizmal kapak hastalıklı hastalarda lokalize olarak kapak dokusu üzerinde kronik inflamatuvar süreç devam ediyor olsa bile akut alevlenmeler oluşmaması nedeniyle sistemik inflamatuvar yanıt oluşmadığı için kan parametrelerinde artma lehine değişiklik saptamadığımızı düşünmekteyiz. Hasta grubunda nötrofil, lenfosit, bazofil sayılarında azalma saptamamızı ise deposilin profilaksi alan hastaların hiç veya az ateşli hastalık geçirmesine bağladık.

PDW ve MPV değerleri açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir önemli farklılık saptanmadı. Biz bu durumu düzenli deposilin tedavi alan kronik romatizmal kalp kapak hastalığı bulunan çocuk hastalarda devam eden mevcut kronik inflamasyonun lokalize olup sadece kapak dokusuna spesifik olmasına ve yaygın trombosit aktivasyonuna yol açmamasına bağladık. Hasta grubunda RDW değerinde istatistiksel olarak anlamlı saptadığımız artışı ise kapak dokusuna çarpan eritrositlerin hemolizi sonrası artan kemik iliğindeki artmış eritropoeze bağladık.

Çalışmamızın en önemli sonucu düzenli sekonder deposilin profilaksisi alan kronik romatizmal kapak hastalıklı çocuk hastalarda monosit/lenfosit oranının düştüğünü ve RDW değerinin ise yükseldiğini saptamamız olduğunu düşünüyoruz. Diğer inflamatuvar belirteçler normalken RDW değerinin yüksekliğini kapak dokusunun yüzey anatomisinin bozulmasına bağlı hafif hemolize bağladık. Romatizmal kalp hastalıklı çocuk hastalarda lökosit, lenfosit, bazofil sayısı ve monosit/lenfosit oranının düştüğünün deposilin profilaksisinin düzenli olarak yapıldığını gösterdiğini ve RDW değerinin ise kalp kapak yüzey anatomisindeki bozuklukla ilişkili olarak artabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde Ocak 2015 - Ocak 2021 tarihleri arasında Romatizmal kapak hastalığı tanısı ile takip edilen 4-18 yaş aralığındaki 100 hastanın hemogram test sonuçları geriye dönük olarak incelendi ve aynı tarihlerde masum üfürüm nedeni ile Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde Ekokardiyografi yapılan ve sonucu normal bulunan 100 sağlıklı çocuğun hemogram parametre değerleri ile karşılaştırılarak çalışmaya alındı. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şöyledir:

1. Hasta ve kontrol grubunda CRP değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
2. Hasta ve kontrol grubunda Trombosit değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
3. Hasta grubunda Lökosit değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.
4. Hasta grubunda Lenfosit mutlak sayısı değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.
5. Hasta ve kontrol grubunda Nötrofil mutlak sayısı değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
6. Hasta ve kontrol grubunda Monosit mutlak sayısı değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
7. Hasta grubunda Eozinofil mutlak sayısı değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.
8. Hasta grubunda Bazofil mutlak sayısı değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.
9. Hasta ve kontrol grubunda Ortalama Eritrosit Hacmi değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
10. Hasta ve kontrol grubunda Ortalama Trombosit Hacmi değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
11. Hasta ve kontrol grubunda Trombosit Dağılım Genişliği değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.

12. Hasta grubunda Eritrosit Dağılım Genişliği değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

13. Hasta ve kontrol grubunda Platelet/Lenfosit oranı anlamlı farklılık göstermemiştir.

14. Hasta ve kontrol grubunda Nötrofil/Lenfosit oranı anlamlı farklılık göstermemiştir.

15. Hasta grubunda Monosit/Lenfosit oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.



7. KAYNAKLAR

1. Önder NN, Doktor S. Akut Romatizmal Ateş (ARA)– Eklemler, kalbi ısıtır (Lasegue-1884).
2. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS. Kelley's textbook of rheumatology: WB Saunders Co ; 2001.
3. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. The Lancet. 2005;366(9480):155-68.
4. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Acute Rheumatic Fever and Post Streptococcal Arthritis. Pediatric Rheumatology in Clinical Practice. 2007:137-41.
5. Eisenberg M. Rheumatic heart disease in the developing world: prevalence, prevention, and control. European heart journal. 1993;14(1):122-8.
6. Behrman K. Jenson. Nelson textbook of pediatrics. By J Barbara, Stoll, RM Kleigman, 17th ed, USA, Saunders. 2004:590-1.
7. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Valvular Heart Disease. Robbins Basic Pathology (6th edition), Saunders, ed Çevikbaş U Temmuz 2000; 321-5.
8. Özcan R. Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı. Kalp Hastalıkları İstanbul 1983: 601-19
9. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nature reviews Disease primers. 2016;2(1):1-24.
10. Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler Derleme. Türk Pediatri Arşivi. 2007; 42(3):85-93.
11. 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. Cardiology in the Young. 2015; 25(4):745-51.
12. Acierno LJ. The history of cardiology: CRC Press; 1994.
13. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences; 2014. 2300-10. p.
14. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Clinical spectrum of chronic rheumatic heart disease in India. The Journal of heart valve disease. 2003; 12(5):577-81.
15. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. The Lancet infectious diseases. 2005;5(11):685-94.
16. Aboyans V, Collaborators CoD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet (British edition). 2015;385(9963):117-71.
17. Stollerman GH. Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 4th ed Philadelphia: WB Saunders. 1992:1721-41.
18. Ozer S, Hallioglu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagoz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr. 2005;47(2):120-4.
19. 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(3):503-8.
20. Öztürk RC. Akut romatizmal ateş olgularının klinik özellikleri ve romatizmal kalp hastalığının uzun süreli izlem sonuçlarının değerlendirilmesi. 2011.

21. Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *IMAJ-Israel Medical Association Journal*. 2010; 12(2):78.
22. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *International journal of cardiology*. 2006; 112(1):91-8.
23. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations*. 2016.
24. Tunger AÇ, C. Korkmaz, M. Streptokoklar ve Enterokoklar. *Mikrobiyoloji. Asya Tıp Yayıncılık 2 Baskı İzmir: 2002: 51-68*
25. Lancefield RC. Persistence of type-specific antibodies in man following infection with group A streptococci. *The Journal of experimental medicine*. 1959; 110(2):271-92.
26. Smeesters PR, McMillan DJ, Sriprakash KS. The streptococcal M protein: a highly versatile molecule. *Trends in microbiology*. 2010; 18(6):275-82.
27. Carapetis J, Currie B, Good M. Towards understanding the pathogenesis of rheumatic fever. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1996; 25(3):127-31.
28. Cengiz AT. *Streptococcus, S.pneumoniae. İçinde Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Güneş Kitabevi; Ankara. 1999: 349-69*
29. Mandell G, Bennett J, Dolin R. editör. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone, an imprint of elsevier 2005: 2361-457.
30. Schleiss M, Kaplan E. A Grubu Streptokok Enfeksiyonları. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors *Rudolph Pediatri 22. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013: 1094-6*.
31. Moss and Adams. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. (eds, Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ). Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins; 2001: 1226-41.
32. Parks T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Current opinion in infectious diseases*. 2012; 25(2):145-53.
33. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *The Journal of pediatrics*. 1985; 106(6):870-5.
34. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *The Pediatric infectious disease journal*. 1987; 6(7):635-43.
35. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *Jama*. 1985; 253(9):1271-4.
36. Baykal Y. Akut Eklem Romatizmasının Patogenezinde Yeni Görüşler. *T Klin J Med Sci*.
37. Goldman L, Ausiello D. Romatizmal ateş. . Serhat Ünal Ed *Cecil textbook of medicine, 22 th*.
38. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clinical immunology and immunopathology*. 1991; 61(2):131-42.

39. Peterson PK, Schmeling D, Cleary PP, Wilkinson BJ, Kim Y, Quie PG. Inhibition of alternative complement pathway opsonization by group A streptococcal M protein. *Journal of Infectious Diseases*. 1979; 139(5):575-85.
40. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Current Cardiology Reports*. 2016; 18(10):1-11.
41. Cheadle WB. The various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life: Smith, Elder; 1889.
42. Taranta A. Rheumatic Fever. American Lung Association; 1966.
43. Glynn L, Holborow E. Relation between blood groups, secretor status and susceptibility to rheumatic fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1961; 4(2):203-7.
44. 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.
45. 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.
46. Shulman S. Rheumatic fever. In: Behrman RE and Kliegman RM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed. WB, Saunders Company, publishers 2016: 1332-37.
47. Kemeny E, Husby G, Williams Jr R, Zabriskie J. Tissue distribution of antigen (s) defined by monoclonal antibody D8/17 reacting with B lymphocytes of patients with rheumatic heart disease. *Clinical immunology and immunopathology*. 1994; 72(1):35-43.
48. Azevedo PM, Merriman TR, Topless RK, Wilson NJ, Crengle S, Lennon DR. Association study involving polymorphisms in IL-6, IL-1RA, and CTLA4 genes and rheumatic heart disease in New Zealand population of Māori and Pacific ancestry. *Cytokine*. 2016; 85:201-6.
49. Herath VC, Carapetis J. Rheumatic Fever: What is New? *Current Pediatrics Reports*. 2015; 3(3):211-8.
50. Gulizia JM, Cunningham M, McManus B. Immunoreactivity of anti-streptococcal monoclonal antibodies to human heart valves. Evidence for multiple cross-reactive epitopes. *The American journal of pathology*. 1991; 138(2):285.
51. Kaplan E. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2005.
52. Quinn A, Kosanke S, Fischetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. *Infection and immunity*. 2001; 69(6):4072-8.
53. Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(9):2076-87.
54. Dale JB, Beachey EH. Multiple, heart-cross-reactive epitopes of streptococcal M proteins. *The Journal of experimental medicine*. 1985; 161(1):113-22.
55. Cunningham M, McCormack J, Fenderson P, Ho M, Beachey E, Dale J. Human and murine antibodies cross-reactive with streptococcal M protein and myosin recognize the sequence GLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein. *The Journal of Immunology*. 1989; 143(8):2677-83.

56. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *The Journal of clinical investigation*. 2000; 106(2):217-24.
57. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nature medicine*. 2003; 9(7):914-20.
58. 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. *The Journal of Immunology*. 2006; 176(9): 5 662-70.
59. Bhatia R, Narula J, Reddy K, Koicha M, Malaviya A, Pothineni R, et al. Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical cardiology*. 1989; 12(1):34-8.
60. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *Journal of clinical immunology*. 2010; 30(1):17-23.
61. Goldman L, D A. Romatizmal ateş. Serhat Ünal Ed Cecil textbook of medicine, 22 th edition. 2006; 1788-94.
62. Sanyal S. Acute rheumatic fever and its sequelae during childhood: historical perspective and a global overview. *Indian pediatrics*. 1987; 24(4):275-94.
63. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*. 2019; 39(4):345-57.
64. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KM, Kitas GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatology international*. 2011; 31(2):153-64.
65. Çelik SF, Çelik E. The neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be associated with severity of valvular involvement in patients with acute rheumatic carditis. *Cardiovascular journal of Africa*. 2018; 29(5):296-300.
66. Demir F, Karadeniz C, Özdemir R, Yozgat Y, Çeleğin K, Karaaslan U, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *Balkan medical journal*. 2015; 32(4):371.
67. Yin X, Xiao Y, Li F, Qi S, Yin Z, Gao J. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016; 95(3).
68. Narula J, Chopra P, Talwar K, Reddy K, Vasani R, Tandon R, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation*. 1993; 88(5):2198-205.
69. Kumar V, Cotran, RSRobbins S. Valvular Heart Disease. *Robbins Basic Pathology* (6th edition), Saunders, ed. Çevikbaş U. Temmuz 2000: 321-5.
70. Oğuz A. Akut romatizmal ateşte patoloji. Baysal MK, editör. *Çocukluk Çağında Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020:17-9.
71. Birdi N, Hosking M, Clulow MK, Duffy CM, Allen U, Petty RE. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic and treatment practices of pediatric subspecialists in Canada. *The Journal of rheumatology*. 2001; 28(7):1681-8.

72. Stoll B, Kliegman R. Rheumatic fever: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 2004:874-9
73. Semizel E. Akut Romatizmal Ateş – Derleme. Güncel Pediatri Dergisi 2005; 3: 2-7.
74. Goldman L. Romatizmal ateş. Serhat Ünal Ed Cecil textbook of medicine, 22 th edition. Ausiello D 2006:1788-94.
75. Oğuz A. Akut romatizmal ateşte patoloji. Baysal MK, editör Çocukluk Çağında Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları 1 Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020: 17-9.
76. Cotran M, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic of disease. WB Saunders Company, Philadelphia, h; 1999.
77. Xavier Jr JL, Soeiro AdM, Lopes AS, Spina GS, Serrano Jr CV, Oliveira Jr MT. Clinically Manifested Myocarditis in Acute Rheumatic Fever Jose. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2014; 102.
78. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut romatizmal ateş. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2016; 10(4):283-96.
79. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. Autoimmunity reviews. 2014; 13(4-5):503-7.
80. Goldman L, Ausiello D. Romatizmal ateş. Serhat Ünal Ed Cecil textbook of medicine, 22 th edition. 2006:1788-94.
81. Noonan S, Zurynski YA, Currie BJ, McDonald M, Wheaton G, Nissen M, et al. A national prospective surveillance study of acute rheumatic fever in Australian children. The Pediatric infectious disease journal. 2013; 32(1):e26-e32.
82. Whitehall J, Kuzulugil D, Sheldrick K, Wood A. Burden of paediatric pyoderma and scabies in North West Queensland. Journal of paediatrics and child health. 2013; 49(2):141-3.
83. 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.
84. Anonymous. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2004;923:1-122.
85. Saltık İ. Akut romatizmal ateşin tarihçesi. Baysal MK, editör Çocukluk Çağında Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları 1 Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri. 2020. 1-5.
86. Wallace M, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC. The return of acute rheumatic fever in young adults. Jama. 1989; 262(18):2557-61.
87. Zaidi AK, Goldman DA. Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company. 2007; 18:1140-5.
88. Saltık İL. Akut romatizmal ateş. The Journal of Current Pediatrics Güncel Pediatri. 2007;5(1).
89. Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. Current opinion in rheumatology. 2002; 14(5):562-5.
90. Tani L. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors Moss and Adam's Heart Disease in Infants,

Children and Adolescents, 7th edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins,. 2008: 1256-80.

91. Anderson RH, Baker EJ, Redington A, Rigby ML, Penny D, Wernovsky G. Paediatric cardiology: Elsevier Health Sciences; 2009.
92. Erdem G, Demirbaş S. Akut Romatizmal Ateş, Aile Hekiminin Çocuk Hastalıkları El Kitabı, Ed. Korkmazer N, Babacan O, Özenç S, Yeşilkaya E. Özenç S. Ankara. 2013: s.32-6.
93. Bland EF, Jones D. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation*. 1951; 4(6):836-43.
94. Eroğlu AG. Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones ölçütleri. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2016; 51(1).
95. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *Journal of the American Medical Association*. 1944; 126(8):481-4.
96. Kuttner AG, Mayer FE. Carditis during second attacks of rheumatic fever: its incidence in patients without clinical evidence of cardiac involvement in their initial rheumatic episode. *New England Journal of Medicine*. 1963; 268(23):1259-61.
97. Ayoub E. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams' Heart Disease in infants, children and adolescents. Allen HD, Shaddy RE, Feltes TF, Driscoll DJ (eds). 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins,. 2008: 1256-80.
98. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *International journal of cardiology*. 2007; 119(1):54-8.
99. Kar YD, Gullu UU. The Role of Whole-blood Parameters in Predicting the Severity of Acute Rheumatic Carditis in Children. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni*. 2021;59(2).
100. Akbağa MK, Canpolat U, Yayla Ç, Açıköz K, Çay S, Topaloğlu S, et al. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliğinin romatizmal mitral kapak darlığının varlığı ve ciddiyetiyle ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2015; 43(3):227-33.
101. *Pediatric Cardiology*, Park M. Acute Rheumatic fever, 4th Edition, 2002: Chapter 20,304-10.
102. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013; 41(1):1-10.
103. Elevli M, Celebi A, Tombul T, Gökalp AS. Cardiac involvement in Sydenham's chorea: clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatrica*. 1999; 88(10):1074-7.
104. Zomorodi A, Wald ER. Sydenham's chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics*. 2006;117(4):e675-e9.
105. Eshel G, Lahat E, Azizi E, Gross B, Aladjem M. Chorea as a manifestation of rheumatic fever 30-year survey (1960–1990). *European journal of pediatrics*. 1993; 152(8):645-6.
106. Çev. Gücüyener K BVFG. Hareket bozuklukları Klinik Çocuk Nörolojisi.5. Baskı Adana Nobel Kitabevi: Bölüm:14.281-3.
107. Çakmak AE. İstanbul'da 2007-2009 döneminde çocuk hastaların boğaz kültürlerinde izole edilen a grubu beta hemolitik streptokoklar.
108. Nelson WE, Vaughan VC, Mackay R, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics 1979.
109. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *The American journal of psychiatry*. 1989.

110. Gürses D, Baysal M. Akut romatizmal ateşte major Jones kriterleri. Editör Çocukluk Çağında Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları 1 Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020: 20-5.
111. Organization WH. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO expert Consultation, Geneva, 29 October- 1 November 2001: World Health Organization; 2004.
112. Veasy LG. Rheumatic fever- T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiology in the Young*. 1995; 5(4):293-301.
113. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology*. 2005; 64(10):1799-801.
114. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Archives of disease in childhood*. 1999; 80(4):353-8.
115. Hitchens R. Recurrent attacks of acute rheumatism in school-children. *Annals of the rheumatic diseases*. 1958; 17(3):293.
116. Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham chorea implications for pathogenesis. *Archives of Neurology*. 2004; 61(8):1261-4.
117. Gurkas E, Karalok ZS, Taskin BD, Aydogmus U, Guven A, Degerliyurt A, et al. Predictors of recurrence in Sydenham's chorea: clinical observation from a single center. *Brain and Development*. 2016; 38(9):827-34.
118. Al-Eissa A. Sydenham's chorea: a new look at an old disease. *The British journal of clinical practice*. 1993; 47(1):14-6.
119. Feinstein AR, Spagnuolo M. The clinical patterns of acute rheumatic fever: a reappraisal. *Medicine*. 1962; 41(4):279-306.
120. Binotto MA, Guilherme L, Tanaka A. Rheumatic fever. *Images in paediatric cardiology*. 2002; 4(2):12.
121. Eroğlu AG. Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2016; 51(1):1.
122. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, Bisno AL, Denny FW, Durack DT, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. *Jama*. 1992; 268(15):2069-73.
123. Baldwin JS, Kerr JM, Kuttner AG, Doyle EF. Observations on rheumatic nodules over a 30-year period. *The Journal of pediatrics*. 1960; 56(4):465-70.
124. Poonia A, Giridhara P, Sheoran D. Subcutaneous Nodules in Acute Rheumatic Fever. *The Journal of pediatrics*. 2019; 213:242-. e1.
125. Stollerman GH. Rheumatic fever and streptococcal infection: Grune & Stratton; 1975.
126. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Archives of Disease in childhood*. 2001; 85(3):223-7.
127. Pekpak EY, Atalay STD. Akut romatizmal ateş tanısı alan çocuklarda sessiz kardit sıklığının ekokardiyografi ile saptanması, izlemi ve klinik karditli olgularla karşılaştırılması: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
128. Bono-Neri F. Acute rheumatic fever: global persistence of a preventable disease. *Journal of Pediatric Health Care*. 2017; 31(3):275-84.
129. Russell EA, Tran L, Baker RA, Bennetts JS, Brown A, Reid CM, et al. A review of outcome following valve surgery for rheumatic heart disease in Australia. *BMC cardiovascular disorders*. 2015;15(1):1-12.

130. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson textbook of pediatrics. 17th. Edition, Saunders Company Philadelphia. 2004:173-7.
131. Bishop W, Currie B, Carapetis J, Kilburn C. A subtle presentation of acute rheumatic fever in remote northern Australia. Australian and New Zealand journal of medicine. 1996; 26(2):241-2.
132. Çağatay D. Akut romatizmal ateş tanısı alan hastaların klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar yönünden değerlendirilmesi.
133. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, Bisno AL, Denny FW, Durack D, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992: special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. Circulation. 1993; 87(1).
134. Harris T. The erythrocyte sedimentation rate in rheumatic fever: its significance in adolescent and overweight children. The American Journal of the Medical Sciences. 1945; 210(2):173-80.
135. 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. New England Journal of Medicine. 1956; 254(3):95-102.
136. Veasy LG. Time to take soundings in acute rheumatic fever. The Lancet. 2001; 357(9273):1994-5.
137. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015; 132(15):1435-86.
138. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Uçar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis. Cardiology in the Young. 2003; 13(6):500-5.
139. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. Drugs. 1999; 57(4):545-55.
140. 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.
141. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. Bmj. 2015; 351.
142. Akut Romatizmal Ateş Tedavisi ve Profilaksi Türk Kardiyoloji Derneği Kapak Hastalıkları Tedavi Klavuzu 2001.
143. Sanyal SK, Thapar MK, Ahmed SH, Hooja V, Tewari P. The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in North India: a prospective study of the clinical profile. Circulation. 1974; 49(1):7-12.
144. Ortiz E. Acute rheumatic fever. In Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M (eds). Pediatric Cardiology. New York: Churchill Livingstone, 2002: 1713-32.

145. Szczygielska I, Hernik E, Kołodziejczyk B, Gazda A, Maślińska M, Gietka P. Rheumatic fever–new diagnostic criteria. *Reumatologia*. 2018; 56(1):37.
146. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S, Association AH. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics*. 1995; 96(4):758-64.
147. Stanford T. Shulman Rheumatic fever in: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, editors *Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed Philadelphia: Elsevier*; 2016: 1132- 37.
148. Nulu S, Bukhman G, Kwan GF. Rheumatic heart disease: the unfinished global agenda. *Cardiology clinics*. 2017; 35(1):165-80.
149. Lue H, Wu M, Wang J, Wu F, Wu Y. Longterm outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. *J Pediatr* 1994; 125:812-16. .
150. Binotto M, Guilherme L, Tanaka. Rheumatic fever. *Images Pediatr Cardiol, AC*. 2002; 11:2-26.
151. Azevedo P, Pereira R. Acute rheumatic fever *Rheumatology*, Edition: 6th, Chapter: 111:1-9.
152. Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999; 103(1):47-51.
153. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(5).
154. Todd J. Rheumatic Fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics*, (eds: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB), W. B. Saunders Company, 16. ed, Philadelphia 2000: 806-10.
155. Britain Congenital Heart Disease AHA. The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease: ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation*. 1965; 32(3):457-76.
156. Samlan SR, Jordan MT, Chan SB, Wahl MS, Rubin RL. Tinnitus as a measure of salicylate toxicity in the overdose setting. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2008; 9(3):146.
157. Guidance document: management priorities in salicylate toxicity. *Journal of Medical Toxicology*. 2015; 11:149-52.
158. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *The Journal of pediatrics*. 2003; 143(3):399-401.
159. Ayabakan C, Akalin F. Changing face of acute rheumatic fever. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2004; 4(4):359-60.
160. Atalay S, Ramoğlu M. Akut romatizmal ateşte medikal tedavi. Baysal MK, editör. *Çocukluk Çağında Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020: 38-41.
161. Alqanatish J, Alfadhel A, Albelali A, Alqahtani D. Acute rheumatic fever diagnosis and management: Review of the global implications of the new revised diagnostic criteria with a focus on Saudi Arabia. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2019; 31(4):273-81.
162. Visvanathan K, Manjarez RC, Zabriskie JB. Rheumatic fever. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 1999; 1(3):253-8.
163. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *The Indian journal of medical research*. 2013; 137(4):643.

164. Yazgan M, Arman A, Eraksoy M, editors. Sydenham's Chorea: Behavioral and Sensory Aspects. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 44th Annual Meeting; 1997.
165. Marques-Dias MJ, Mercadante MT, Tucker D, Lombroso P. Sydenham's chorea. *Psychiatric Clinics of North America*. 1997; 20(4):809-20.
166. Dcmiriirenl K, Oran B. Sydenham koresi. *Genel Tip Derg*. 2002; 12(2):81-7.
167. Daoud AS, Zaki M, Shakir R, Al-Saleh Q. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham's chorea. *Neurology*. 1990; 40(7):1140.
168. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatric neurology*. 2006; 34(4):264-9.
169. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *Journal of child neurology*. 2005; 20(5):424-9.
170. 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 and Development*. 2002; 24(2):73-6.
171. Ramanan PV, Premkumar S, Ramnath B. Youngest patient with Sydenham's chorea: a case report. *Journal of the Indian Medical Association*. 2009; 107(4):246, 53- 53.
172. Walker K, Brink A, Lawrenson J, Mathiassen W, Wilmshurst JM. Treatment of Sydenham chorea with intravenous immunoglobulin. *Journal of child neurology*. 2012; 27(2):147-55.
173. Galal M, Medhat M, Khalid A, Howaida G. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: *The Science and practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1998: 1691-24.
174. Saxena A, Kumar RK, Gera R, Radhakrishnan S, Mishra S, Ahmed Z. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian pediatrics*. 2008;45(7):565-73.
175. Cilliers A. *Treating acute rheumatic fever*. British Medical Journal Publishing Group; 2003.
176. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K, de Leon A, Faxon D, Freed M. et al ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the 94 Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1–148.
177. Gurney J, Stanley J, Baker M, Wilson N, Sarfati D. Estimating the risk of acute rheumatic fever in New Zealand by age, ethnicity and deprivation. *Epidemiology & Infection*. 2016; 144(14):3058-67.
178. Hillman ND, Tani LY, Veasy LG, Lambert LL, Di Russo GB, Doty DB, et al. Current status of surgery for rheumatic carditis in children. *The Annals of thoracic surgery*. 2004; 78(4):1403-8.

179. Hallioglu O, Mesci L, Ozer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(1):117-20.
180. Vassallo L. Insidious rheumatic carditis and athletic activities. *Postgraduate medical journal*. 1969; 45(529):738.
181. Bocchi EA, Guimaraes G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart*. 2009; 95(3):181-9.
182. Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, Ogah OS, Mondo C, Ojji D, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries: results of the sub-Saharan Africa survey of heart failure. *Archives of internal medicine*. 2012; 172(18):1386-94.
183. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME, Hugo-Hamman CT, Karthikeyan G, Katzenellenbogen JM, et al. Group A streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2017; 19(2):15.
184. Zühlke L, Card MDFC, Peters F. Clinical manifestations and diagnosis of rheumatic heart disease.
185. Lanna CCD, Tonelli E, Barros MVL, Goulart EMA, Mota CCC. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiology in the Young*. 2003; 13(5):431-8.
186. Remenyi B, ElGuindy A, Smith Jr SC, Yacoub M, Holmes Jr DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2016; 387(10025):1335-46.
187. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Meyer TE, Magalhaes MP, Grieve T, et al. Functional anatomy of severe mitral regurgitation in active rheumatic carditis. *The American journal of cardiology*. 1989; 63(9):577-84.
188. Araujo FDR, Brandão KN, Araújo FA, Severiano GMV, Meira ZMA. Cardiac tamponade as a rare form of presentation of rheumatic carditis. *Am Heart Hosp J*. 2010; 8(1):55-7.
189. Ferrieri P. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation*. 2002; 106(19):2521-3.
190. Meira Z, Goulart E, Colosimo E, Mota C. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart*. 2005; 91(8):1019-22.
191. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *European heart journal*. 2015; 36(18):1115-22.
192. Zühlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low-and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation*. 2016;134(19):1456-66.
193. Bostan ÖM. Çocuklarda ve adölesanlarda göğüs ağrısı. *Güncel Pediatri*. 2006; 4(2):26-30.
194. Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *The Journal of pediatrics*. 2013; 163(3):896-901. e3.
195. Danduran MJ, Earing MG, Sheridan DC, Ewalt LA, Frommelt PC. Chest pain: characteristics of children/adolescents. *Pediatric cardiology*. 2008; 29(4):775-81.

196. Kervancıoğlu M, Devecioğlu C, Okur N. Çocuk kardiyolojisi polikliniğine göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran hastaların değerlendirilmesi. *Dicle tıp dergisi*. 2005; 32(4):196-200.
197. Selbst SM. Chest pain in children. *Pediatrics*. 1985; 75(6):1068-70.
198. Chun JH, Kim TH, Han MY, Kim NY, Yoon KL. Analysis of clinical characteristics and causes of chest pain in children and adolescents. *Korean journal of pediatrics*. 2015; 58(11):440.
199. Fyfe DA, Moodie DS. Chest pain in pediatric patients presenting to a cardiac clinic. *Clinical pediatrics*. 1984; 23(6):321-4.
200. Selbst SM, Ruddy R, Clark B. Chest pain in children: follow-up of patients previously reported. *Clinical pediatrics*. 1990; 29(7):374-7.
201. Juli-anne KE, Parsons M, Renneburg AK. Chest pain in children: diagnosis through history and physical examination. *Journal of Pediatric Health Care*. 2000; 14(1):3-8.
202. Martins TB, Veasy LG, Hill HR. Antibody responses to group A streptococcal infections in acute rheumatic fever. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006; 25(9):832-7.
203. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff P, Assis R, et al. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*. 1995; 92(3):415-20.
204. Dudding BA, Ayoub EM. Persistence of streptococcal group A antibody in patients with rheumatic valvular disease. *Journal of Experimental Medicine*. 1968; 128(5):1081-98.
205. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *The American journal of pathology*. 2004; 165(5):1583-91.
206. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001; 102(1):5-14.
207. Taşoğlu İ, Sert D, Colak N, Uzun A, Songur M, Ecevit A. Neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio predict the limb survival in critical limb ischemia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014; 20(6):645-50.
208. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013; 25(4):435-41.
209. FörhécZ Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *American heart journal*. 2009; 158(4):659-66.
210. Güngör B, Özcan KS, Karadeniz FÖ, Uluganyan M, Ekmekçi A, Alper AT, et al. Red cell distribution width is increased in patients with ascending aortic dilatation Çıkan aort genişlemesi olan hastalarda. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2014; 42(3):227-35.
211. Emans ME, Gaillard CA, Pfister R, Tanck MW, Boekholdt SM, Wareham NJ, et al. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or iron metabolism; the EPIC-Norfolk study. *International journal of cardiology*. 2013; 168(4):3550-5.

212. Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, Kurt M, Ekinci M, Kaya A, et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2012; 23(1):51-6.
213. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(3): 258-65.
214. Dalen JE, JS A. editors *Valvular Heart Disease* 2nd ed Boston: Little, Brown and Co. 1987(600 pp.).
215. Gölbası Z, Uçar Ö, Keles T, Sahin A, Çaglı K, Çamsarı A, et al. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *European journal of heart failure*. 2002; 4(5):593-5.
216. Chiu-Braga Y, Hayashi S, Schafranski M, Messias-Reason I. Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): high levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *International journal of cardiology*. 2006; 109(2):275-6.
217. Narula J, Chopra P, Reddy KS ea. Endomyocardial biopsies in acute rheumatic fever Proceedings of the Third World Congress on Pediatric Cardiology, Bangkok, Thailand, November 1989: Abstract no F226.
218. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clinica chimica acta*. 2011; 412(23-24):2094-9.
219. Cho HJ, Bak SY, Kim SY, Yoo R, Baek HS, Yang S, et al. High neutrophil: lymphocyte ratio is associated with refractory Kawasaki disease. *Pediatrics International*. 2017; 59(6):669-74.
220. Ji H, Li Y, Fan Z, Zuo B, Jian X, Li L, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment. *BMC cardiovascular disorders*. 2017; 17(1):1-8.
221. Li S, Cao W, Han J, Tang B, Sun X. The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma. *Oncotarget*. 2017; 8(40):68984.
222. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations: I. Effect on natural killer cell activity. *Scandinavian journal of immunology*. 1981; 13(6):573-9.
223. Rs H, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348(2):138-50.
224. Turak O, Özcan F, İşleyen A, Başar FN, Gül M, Yılmaz S, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29(12):1672-8.
225. Shen X-h, Qi C, LI H-w. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chinese medical journal*. 2010;123(23):3438-43.
226. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica chimica acta*. 2008; 395(1-2):27-31.
227. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y, Kaya Z, Atılğan ZA, Çil H, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014; 20(1):50-4.

228. Baysal E, Burak C, Cay S, Aksu T, Altıntaş B, Yaylak B, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio is associated with severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Journal of blood medicine*. 2015; 6:151.
229. Giray D, Hallioglu O. Are there any novel markers in acute rheumatic fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio: Novel Indexes in Acute Rheumatic Fever? *Cardiology in the Young*. 2020; 30(5):717-21.
230. Buyukoflaz H, D A. The neutrophil-lymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio acute rheumatic fever in children with cardiac involvement *J Clin Anal Med*. 2018; doi: 10.4328/JCAM.5960.
231. Bath P, Butterworth R. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996; 7(2):157-61.
232. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *British journal of haematology*. 2002; 117(2):399-404.
233. Arıca S, Özer C, Arıca V, Karakuş A, Celik T, Güneşçakar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2012; 32(11):3559-63.
234. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clinics in chest medicine*. 2001; 22(3):451-8.
235. Ozdemir R, Karadeniz C, Doksoz O, Celegen M, Yozgat Y, Guven B, et al. Are mean platelet volume and platelet distribution width useful parameters in children with acute rheumatic carditis? *Pediatric cardiology*. 2014; 35(1):53-6.
236. Sert A, Aypar E, Odabas D. Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets*. 2013; 24(5):378-82.
237. Karpuz D, Giray D, Ozyurt A, Bozlu G, Unal S, Hallioglu O. Can whole-blood parameters be used in follow-up of children with rheumatic valvular heart disease? *Cardiology in the Young*. 2017; 27(4):764-9.
238. Akboğa MK, Abacı A, Canpolat U, Yayla C, Şahinarslan A, Açıkgöz K, et al. Association of red blood cell distribution width with presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir*. 2015; 43(3):227-33.