



BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ROMATİZMAL KALP HASTALIKLARINDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. NİGAR ALİYEVA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU

ARALIK 2020

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ROMATİZMAL KALP HASTALIKLARINDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. NİGAR ALİYEVA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU

ARALIK 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallara bağlı kalarak elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesinde belirttiğimi, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nigar Aliyeva

2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve birikimleriyle eğitimime katkı sağlayan, güler yüzlü, sıcak tutumları ve sağladıkları çalışma ortamıyla verimli bir asistanlık geçirmemi sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Vahdettin GÖRMEZ'e, Doç. Dr. Abdurrahman Cahid ÖRENGÜL'e, Uzm. Dr. Songül DERİN'e,

Bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabırla aktaran, tez sürecindeki ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sonsuz sabrı ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU'na,

Tezimin Çocuk Kardiyoloji alanındaki yardımları ve desteği için Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nın değerli hocası Prof. Dr. Yılmaz YOZGAT'a, doktor adayı Can Yılmaz YOZGAT'a ve Çocuk Kardiyoloji sekreteri Tuğba EGE'ye

Asistanlığım süresince eğitimimi zenginleştiren Doç. Dr. Nusret SOYLU'ya, Doç. Dr. Murat COŞKUN'a, ve Çapa Hastanesi asistan ve personel ekibine,

Rotasyon eğitimimde desteklerini esirgemeyen, Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a, Prof. Dr. Akın İŞCAN'a, Prof. Dr. Dilara Füsün İÇAĞASIOĞLU'na, Doç. Dr. Erdem DEVECİ'ye ve tüm rotasyon ekibine,

Tezimin biyoistatistik analizleri konusunda yardımını esirgemeyen arkadaşım Uzm. Dr. Nijad BAKHŞALİYEV'e,

Dört senelik eğitim dönemimi birlikte keyifle geçirdiğim Uzm. Dr. Yavuz MERAL'e, Uzm. Dr. Tuba BİLBAY KAYNAR'a, Uzm. Dr. Erdem ERTAŞ'a, Uzm. Dr. Selenge BALJINNYAM'a, Dr. Telli ZADEHGAN AFSHORD'a, Dr. Pınar COŞKUN'a, Uzm. Psk. Aslı TANKURT YALÇINKAYA'ya, Uzm. Psk. Sümeyye AKKOYUN'a, Uzm. Psk. Meri TOPARLAK KASAR'a,

Tezimin yazım aşamasında emeği geçen Numan Sadık BARUT'a,
Bu dört senede çalışma hayatımda, sosyal hayatımda her türlü desteği esirgemeyen, eksik olan yürütücü işlevlerimi tamamlayan, hep motive eden sevgili Tuğçe Nur Yelkenci'ye

Arkadaştan öte can dostum Uzm. Dr. Aynur NABİ ve ailesine,

Ve en büyük teşekkür, bana her konuda destek olan, sabırlı ve güç veren yaklaşımı, sunduğu önerileri, bu yorucu dönemdeki hoşgörüsü, çalışmamın her aşamasındaki yeri doldurulamaz katkısı için değerli eşim Elnur ALİYEV'e,

Hayatımı daha anlamlı kılan, bu dört senede sabırları, anlayışları ile bana güç veren, hayatıma girdiği andan itibaren varlığıyla içimi ısıtan ve bana bu dünyadaki en güzel duyguyu yaşatan canım oğlum Samed ALİYEV'e ve canım kızım Umay ALİYEVA'ya,

Her zaman yanımda olan annem, babam, eltilerim, kayınvalidem, abim ve eşi başta olmak üzere kocaman aileme,

Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Güncel tanımlamalar	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.5. İmmunopatogenez.....	6
2.1.6. Klinik ve Tanı	11
2.1.6.1. Major Bulgular	12
2.1.6.2. Minor Bulgular.....	14
2.1.6.3. Destekleyici Bulgular.....	14
2.1.7. Tedavi.....	14
2.1.7.1. Antimikrobiyal tedavi	15
2.1.7.2. Antienflamatuvar tedavi.....	15
2.1.7.3. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi	15
2.1.7.4. Cerrahi tedavi	16
2.1.8. Profilaksi	16
2.1.9. Prognoz	18
2.2. Sydenham Koresi	19
2.2.1. Tanım	19
2.2.2. Tarihçe	19
2.2.3. Epidemiyoloji.....	19
2.2.4. İmmunopatogenez.....	19
2.2.5. Klinik bulgular	21
2.2.6. Tanı	22
2.2.7. Komplikasyonlar	22
2.2.8. Profilaksi	22
2.2.9. Prognoz	23
2.2.10. Sydenham Koresi ve Yürütücü İşlevler	24
2.3. Streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar	24
2.3.1. Tanım	24
2.3.1.1. Epidemiyoloji.....	24

2.3.1.2.	Etiyoloji ve İmmunopatogenez	24
2.3.1.3.	Klinik Özellikler.....	27
2.3.1.4.	PANDAS ve Tedavi yaklaşımları	29
2.3.1.5.	PANDAS ve Hastalık Prognozu	30
2.4.	Yürütücü İşlevler.....	31
2.4.1.	Yürütücü İşlevler Tanımı	31
2.4.2.	Yürütücü İşlevler ve Gelişim Süreci	31
2.4.3.	Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	32
2.4.4.	Yürütücü İşlevlerden Sorumlu Merkezler.....	33
2.5.	KRONİK HASTALIKLARDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER	33
2.5.1.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğu.....	34
2.5.2.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunda suçlanan teoriler	34
2.5.3.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunun Patofizyolojisi	37
2.5.4.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlevleri Anlamanın Önemi	38
2.5.5.	Romatizmal Hastalıklar ve diğer Ruhsal Hastalıklar	39
2.6.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
2.6.1.	Çalışmanın yapıldığı yer	40
2.6.2.	Çalışmanın Süresi	40
2.6.3.	Çalışmanın Etik Kurul Onayı.....	40
2.6.4.	Çalışmanın Deseni	40
2.7.	Çalışma örnekleme	41
2.7.1.	Hasta Grubunun Oluşturulması.....	41
2.7.2.	Kontrol Grubunun Oluşturulması	42
2.8.	Değerlendirme araçları.....	43
2.8.1.	Sosyodemografik veri formu.....	43
2.8.2.	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Dsm-5- (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)	43
2.8.3.	Sayı Menzili Testi	44
2.8.4.	Sözel Akıcılık Testi.....	45
2.8.5.	İz Sürme Testi	45
2.8.6.	Stroop Testi	45
2.8.7.	Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	46
2.9.	Verilerin İstatistiksel Analizi	47
3.	BULGULAR.....	48
3.1.	SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN İNCELENMESİ	48
3.1.1.	Katılımcıların Cinsiyet Dağılımına İlişkin Veriler	48
3.1.2.	Katılımcıların Yaş Ortalamasına İlişkin Veriler	48
3.1.3.	Katılımcıların Doğumsal Özelliklerine İlişkin Veriler	48
3.2.	Katılımcıların Gelişimsel Özelliklerine İlişkin Veriler.....	50
3.3.	Katılımcıların Ailesel Özelliklerine İlişkin Veriler.....	51
3.3.1.	Anne ve babaların eğitim düzeyleri	51
3.3.2.	Ailedeki toplam çocuk sayısı	52
3.3.3.	Aile yapısı	52
3.3.4.	Ailenin gelir düzeyi.....	52
3.3.5.	Ailede ruhsal hastalık öyküsü	53
3.3.6.	Ailede tıbbi hastalık öyküsü.....	53

3.4.	RKH'lı Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	54
3.4.1.	Hastaların yaş, tanı yaşı ve izlem süresi.....	54
3.4.2.	Hastaların kalp kapak tutulumu, kalp dilatasyon	54
3.5.	KULLANILAN ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	55
3.5.1.	Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri (BRIEF) Ebeveyn Formu.....	55
3.6.	PSİKIYATRİK TANILARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	55
3.6.1.	Psikiyatrik Tanı Alt Gruplarının Değerlendirilmesi	58
3.6.1.1.	Duygudurum bozuklukları (DDB).....	58
3.6.1.2.	Anksiyete bozuklukları (AB).....	58
3.6.1.3.	Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB).....	58
3.7.	TEST PUANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	59
3.7.1.	Sayı Menzili Testi	59
3.7.2.	İz Sürme Testi A ve B.....	59
3.7.3.	Stroop Testi	59
3.7.4.	Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	60
3.7.5.	Sözel Akıcılık Testi.....	60
4.	TARTIŞMA	62
5.	SONUÇ	68
6.	KISITLILIKLAR	69
7.	ÖNERİLER	70
	KAYNAKLAR	71
	EKLER	89
	EK A: Etik Kurul Onayı	89
	EK B: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Kontrol Ebeveyn).....	92
	EK C: Sosyodemografik Bilgi Formu	95
	ÖZGEÇMİŞ	97

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 2.1:** Jones kriterleri (2015)
- Tablo 2.2:** AHA tedavi kılavuzu
- Tablo 2.3:** Sekonder profilaksi tedavi seçenekleri
- Tablo 2.4:** ARA Sekonder Profilaksi Süreleri
- Tablo 2.5:** PANDAS (streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar) ve PANS (çocukluğun akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendromu) için önerilen tanı kriterleri.
- Tablo 3.1:** Katılımcıların Yaş ve Cinsiyetlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 3.2:** Gebelik ve Doğum öyküsü için tanımlayıcı istatistikler
- Tablo 3.3:** Katılımcıların Gelişimsel açıdan Karşılaştırılması
- Tablo 3.4:** Anne ve Baba Yaş ve Eğitim Düzeylerinin Karşılaştırılması
- Tablo 3.5:** Katılımcıların Ailesel Özelliklerinin Karşılaştırılması
- Tablo 3.6:** Katılımcıların ailelerinde tıbbi ve ruhsal hastalık öyküsü karşılaştırılması
- Tablo 3.7:** RKH'lı katılımcıların yaş, tanı yaşı, hastalık izlem süresine ilişkin veriler
- Tablo 3.8:** RKH grubu katılımcıların kardiyolojik değerlendirilme sonuçları
- Tablo 3.9:** Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri (BRIEF) Ebeveyn Formu
- Tablo 3.10:** Katılımcıların DSM-5 psikiyatrik tanı sıklığının karşılaştırılması
- Tablo 3.11:** Katılımcıların DSM-5-Şimdiki psikiyatrik tanı türlerinin karşılaştırılması
- Tablo 3.12:** Katılımcıların DSM-5-Yaşam boyu psikiyatrik tanı türlerinin karşılaştırılması
- Tablo 3.13:** Katılımcıların Sayı Menzili Dizi, İz Sürme Testi puanlarının karşılaştırılması
- Tablo 3.14:** Katılımcıların Stroop Testinin puanlarının karşılaştırılması
- Tablo 3.15:** Katılımcıların WCST puanlarının karşılaştırılması
- Tablo 3.16:** Katılımcıların Sözel Akıcılık Testi Planları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1: ARA ve RKH patogenezi

Şekil 1.2: Streptokokların hücre yapıları ve konak dokuları arasındaki moleküler benzerlik



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
BRIEF	: Behaviour Rating Inventory of Executive Function
JIA	: Juvenil İdiopatik Artrit
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AHA	: Amerikan Kalp Akademisi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
AGBHS	: A grubu beta hemolitik streptokok
RK	: Romatizmal kardit
EKO	: Ekokardiyografi
DNA	: Deoksiribonükleaz
ASO	: Antistreptolizin O
HLA	: -A, -B, -C, -DR, -DQ ve -DP
TCR	: T hücre reseptörleri
MBL2	: Mannoza bağlayıcı protein C 2
FCN2	: Ficolin 2
FCGR2A	: Fc reseptör 2A
TLR2	: Toll-like reseptör 2
TNF	: Tümör nekrozis faktör
IL1RN	: Interlökin-1 reseptör antagonisti
TGFβ1	: Transforme edici büyüme faktörü β1
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit protein 4
IL1	: Interlökin 1
TNFα	: Tümör nekroz faktörα
IFNγ	: Interferon γ
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
CD4	: T helper hücresi
MY	: Mitral yetmezlikle
LA	: Sol atriyumun
EKG	: Elektrokardiyogram
ESH	: Eritrositlerin sedimentasyon
CRP	: C-reaktif protein
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı – Dördüncü Baskı
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
PFK	: Prefrontal korteks
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
SDÖT	: Sayı Dizisi Öğrenme Testi
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
OFK	: Orbitofrontal korteks
VMPFK	: Ventromediyal frontal korteks
MDB	: Majör depresif bozukluk
AAB	: Ayrılık anksiyetesi bozukluğu

YAB	: Yaygın anksiyete bozukluğu
DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DB	: Davranım bozukluğu
KOKGB	: Karşıt olma/karşı gelme bozukluğu
AN	: Anoreksiya nevroza
BN	: Bulimiya nevroza
WAIS –R	: Wechsler
YDB	: Yıkıcı davranım bozukluğu
AB	: Anksiyete bozukluğu
DDB	: Duygudurum bozukluğu



ROMATİZMAL KALP HASTALIKLARINDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş : Akut romatizmal ateş (ARA), çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonundan sonra (AGBHS) (genellikle farenjitten sonra) ortaya çıkan multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın major klinik bulgularının gelişiminden antijenik benzerlik sonucu değişik sistemleri tutan hücresel ve humoral otoimmünite sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın major klinik bulguları artrit, kardit, Sydenham Koresi (SK), eritema marginatum ve subkutan nodüllerdir. ARA'nın en önemli komplikasyonu kardit sonrası gelişen romatizmal kalp hastalığıdır (RKH). Çocuk kardiyoloji polikliniklerinde izlenmekte olan hastaların büyük kısmı RKH çocuklarıdır. Santral sinir sisteminin tutulumu sonucu gelişen SK akut romatizmal ateşin major klinik bulgularından biridir. Sydenham koreli çocuk hastaların çoğunda RKH'lığı bildirilmektedir. Son yıllarda SK çocuk hastalarda yürütücü işlev bozuklukları ile ilgili çalışmalar literatürde çok sayıda bildirilmektedir. RKH'lı çocuklarda yürütücü işlevlerle ilgili literatürde çalışma yoktur. Bu çalışmada RKH olan çocuk ve adolesan hastalarda yürütücü işlevleri değerlendirdik .

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız, 12-18 yaş arası RKH hastalarını ve sağlıklı kontrolleri içeren kesitsel randomize çalışma şeklinde tasarlanmıştır. Hastalar ve kontrollerin tamamı ile yüz yüze görüşülmüş, çalışmada kullanılan soru formu ve ölçekler de yüz yüze görüşme yoluyla görüşmecisi tarafından değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında; Sosyodemografik veri formu, Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu doldurulmuştur. Çalışmamızda önce hasta ve kontrol grubu olgularının yaş, cinsiyet, eğitim durumu, ebeveynlerin eğitim durumu, ailenin gelir düzeyi açısından arasında farklılık araştırıldı. Böylelikle yürütücü işlevler üzerine etkisi bilinen bu faktörlerin karıştırıcı etkisi dışlandı. Çalışmaya alınan ailelerden aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra psikometrik ölçümler ve psikiyatrik görüşme uygulanmıştır. Psikiyatrik tanılarda değerlendirme için tüm katılımcılara “Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Dsm-5” uygulanmıştır. Yürütücü İşlevleri değerlendirmek için ise sırasıyla Sayı Dizisi Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürme Testi, Stroop Testi ,

Wisconsin Kart Eşleme Testi yapılmıştır. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza alınan, RKH tanılı 30 olgunun %76.7'si (n= 23) kız, %23.3'si (n= 7) erkek bireyden oluşmaktadır. Olgu grubunun yaş ortalaması $14,73 \pm 1.84$ yıl idi. Tanı yaş ortalaması 11.97 ± 1.72 yıl idi. Olgu ve kontrol grupları aile yapıları, ailelerinin aylık gelir, kardeşindeki tıbbi hastalık varlığı ve ailede ruhsal hastalık varlığı bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$). RKH'lı katılımcıların ailesinde daha fazla çocuk olduğu görüldü ($p = 0,004$). Çalışmamızda hasta ve kontrol hastalarına Sayı Dizisi Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürme Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fakat Stroop Teste "hata düzeltme sayısı" puan ortalaması, hasta grubunda 3.10 ± 2.17 iken kontrol grubunda 2.03 ± 1.50 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0.05$), ($z:- 1,96$)

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları bize, geçirilmiş ARA'ya bağlı RKH olan çocuk hastalarda hastalığın geç gelişen bir major bulgusu olan SK'si gelişmeden de yürütücü işlemlerde bozukluklar gelişebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda sadece yürütücü işlev testlerinden Stroop Testinde bozukluk saptanmıştır. Diğer yürütücü işlev bozukluğu testlerinde bozukluk saptanmaması hastalarımızın düzenli penisilin profilaksi almalarına, kısa izlem sürelerine bağladık. Stroop Testi bozuklukları dorsolateral ve/veya singulat prefrontal korteks bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle RKH hastalarda SK gelişmeden önce ilk olarak dorsolateral ve/veya singulat prefrontal korteks fonksiyon bozukluğu gelişebileceğini düşündürmüştür.

EVALUATION OF EXECUTIVE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH RHEUMATIC HEART DISEASES

SUMMARY

Background: Acute rheumatic fever (ARF) is a multisystemic inflammatory disease that occurs mostly after group A beta-hemolytic streptococcal infection (usually after pharyngitis) in children and young adults. Cellular and humoral autoimmunity, which involves various systems resulting from antigenic mimicking, is responsible for developing significant clinical signs of the disease. The disease's major clinical manifestations are arthritis, carditis, Sydenham chorea, erythema marginatum, and subcutaneous nodules. The most notable complication of ARF is rheumatic heart disease (RHD) that develops after carditis. Most pediatric patients who are being followed up in pediatric cardiology outpatient clinics are RHD children with RHD. Sydenham's chorea (SC), which develops as a result of central nervous system involvement, is one of the major clinical manifestations of ARF. RHD is reported in most of SC cases in children. In recent years, there have been numerous studies reported on executive dysfunction in children with Sydenham's chorea in the literature. To the best of our knowledge, there are no studies in the literature regarding executive functions in children with rheumatic heart disease. The aim and hypothesis of this study are to study the executive functions of children with RHD. We evaluated executive functions in healthy children with the same sociodemographic characteristics as children with RHD to prove this hypothesis. In this study, we hypothesize that children with RHD have executive dysfunctions.

Materials and Method: Our study was designed as a cross-sectional randomized study, including children with RHD aged between 12-18 and healthy controls. All of the participants, both in the patient and control groups, were interviewed face to face, and the interviewer also evaluated the questionnaire and scales used in the study through face-to-face interviews. Within the study's scope, the Sociodemographic data form, Executive Functions Behavioral Evaluation Inventory of Parents Form (BRIEF) were filled. Firstly, the difference between the patient and control group participants in terms of age, gender, education level, education level of the parents, and family income level was investigated in our study. Thus, the confounding effect of these factors, which affect executive functions, was

excluded. Psychometric measurements and psychiatric interviews were applied after obtaining the informed consent form from the families who participated in the study. The Interview Schedule for School-Age Children for Affective Disorders and Schizophrenia-DSM-5 was applied to all participants for psychiatric diagnostic evaluation. The data obtained were evaluated using appropriate statistical methods.

Results: 76.7% (n = 23) of 30 cases with RHD included in our study were female and 23.3% (n = 7) were male individuals. The mean age of the case group was 14.73 ± 1.84 years. The mean age at diagnosis was 11.97 ± 1.72 years. When the case and control groups were compared in terms of family structure, monthly income of their families, presence of medical illness in their sibling, and mental illness in the family, no statistically significant difference was found between the two groups ($p > 0.05$). It was observed that there were more children in the families of the participants with RHD ($p = 0.004$), and the education level of the fathers of the patients with RHD was lower ($p = 0.04$). In our study, no statistically significant difference was found between the patient and control patients when the Digit Span Test, Verbal Fluency Test, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test had been done. However, the mean score of “error correction” in the Stroop test was 3.10 ± 2.17 in the patient group and 2.03 ± 1.50 in the control group. A statistically significant difference was found between the groups ($p = 0.05$), ($z: -1.96$).

Conclusion: Our study results have shown us that impairments may develop in executive processes without the development of SC in pediatric patients with RHD due to ARF who have a late-onset significant finding of the disease. In our study, only the Stroop test, one of the executive function tests, had a disorder. We attributed the regular penicillin prophylaxis to our patients; short follow-up periods that no impairment was found in other executive dysfunction tests. Stroop test disorders are associated with dorsolateral and/or cingulate prefrontal loop disorders. Therefore, it was suggested that dorsolateral and/or cingulate prefrontal loop dysfunction might first develop in RHD patients before developing SC.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

ARA genetik yatkın bireylerde A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) sebep olduğu tonsillofarenjit sonrasında gelişebilen non-süpüratif, inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (1). Sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda görülmekte ve tekrarlama eğilimindedir (13).

ARA eklemleri, beyni, ciltaltı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutsa da toplum sağlığını etkileyen asıl sorun geç dönemde kalp kapakçıklarında sekel bırakmasıdır (14).

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), ARA'nın kronik kardiyak hasarı, sekeli olarak tanımlanır ve edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedeni sayılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastalığın görülmesi azalsa da ARA ve RKH gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. (1,49,62). Dünya çapında RKH her yıl en az 200 000–250 000 erken ölüme neden olur ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda ve genç yetişkinlerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin esas nedenlerinden biridir (15).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde ARA ve RKH'nın görülme sıklığının azalması nedeni ile batı kaynaklı yayınlarda bu konuya olan ilgi azalmaktadır. ARA ve RKH epidemiyolojisini önemli ölçüde değişen faktörlere insanların hayat koşullarının giderek iyileşmesi, tıbbi bakıma daha kolay erişim sağlamaları, erken tanı konulması, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerinin sık kullanılması, penisilin tedavisi ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması ve hastaların belirli aralıklarla takip edilmesi örnek verilebilir (34)

Yukarıda da belirtildiği gibi genel olarak yoksulluk ve kötü sosyo-ekonomik şartlar hastalığın en önemli risk etmenlerinden biridir. Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında hastalığa neden olan mikroorganizma ile bulaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir (40). Streptokoksik enfeksiyonların arttığı ilkbahar ve kış aylarında, ARA'nın insidansının da arttığı görülmektedir (57). Ülkemizde ARA'nın gerçek insidansını belirlemek için çok merkezli ve ayrıntılı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır, çünkü Türk çocuk nüfusunda hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (61).

Santral sinir sisteminin tutulumu sonucu gelişen Sydenham Koresi (SK) akut romatizmal ateşin major klinik bulgularından biridir. AGBHS ile geçirilen boğaz enfeksiyonundan ortalama 1-6 ay sonra ortaya çıkan otoimmün, nöropsikiyatrik bir hareket bozukluğudur. Çocukluk çağının en sık görülen kazanılmış kore nedeni olup, tüm çocukluk çağı korelerin %96'sını kapsamaktadır. Sydenham koreli çocuk hastaların çoğunda RKH'lığı bildirilmektedir. Son yıllar da SK çocuk hastalarda yütücü işlev bozuklukları ile ilgili çalışmalar literatürde çok sayıda bildirilmektedir (54).

Yİ dikkati bir yönden başka yöne doğru çevirebilme, tepki ketleme, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, dürtü kontrolü, üretkenlik, soyutlama, planlama, organizasyon,

çalışma belleği, sözel akıcılık, önceden kazanılan bilgi ve becerileri koşulların uygun olduğu ortamlarda kullanma, davranışları ve duyguları amacı doğrultusunda düzenleme, uzak belleği aktive etme, strateji oluşturma ve değiştirebilmeyi içermektedir (105-108).

Diğer kronik romatizmal hastalıklarda olduğu gibi RKH'da da sağlam bilişsel işlevlerin, günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilmesi ve hastalık yönetimi becerilerinin sürdürülmesi için kritik bir öneme sahip olduğu bilinmektedir (116). Ağır RKH'larda fiziksel kısıtlılıkların, sık aralıklarla düzenli profilaksi zorunluluğu, bazı vakalarda diğer kardiyolojik ilaçları kullanmak ve düzenli takip zorunluluğu ve ağır RKH'larda cerrahi tedavi gerekliliği, kronik bir hastalığa sahip olmanın getirdiği diğer emosyonel ve psikososyal faktörlerin, olası etkileri sonucunda yürütücü fonksiyonların, ruh sağlığının olumsuz etkilenebileceğinden yola çıkılarak hipotezler kurulmuştur:

Bu bilgilerden yola çıkarak, çalışmamızda; yürütücü işlevleri değerlendirmek için Sayı Dizisi testi, Stroop Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürme Testi, bilgisayar tabanlı Wisconsin kart eşleme testi kullanılarak RKH tanılı çocuk ve ergenlerle, yaş ve cinsiyet açısından benzer, RKH tanısı olmayan sağlıklı çocuk ve ergenleri nörobilişsel test performansı açısından kıyaslamak, böylece RKH hasta popülasyonunda olası bilişsel performans ve yürütücü işlev farklarını ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki diğer bir amacımız ise RKH'nın geniş bir klinik yelpazede görünüm gösteren bir hastalık olması nedeniyle, çocuk ve ergenlerde ruhsal tanı sıklığı, dağılımı, sosyodemografik özelliklerin olası nörobilişsel değişimlere katkısını ortaya koymaktır. incelenmesi amaçlanmıştır.

Ağır RKH'larda fiziksel kısıtlılıkların, sık aralıklarla düzenli profilaksi zorunluluğu, bazı vakalarda diğer kardiyolojik ilaçları kullanmak ve düzenli takip zorunluluğu ve ağır RKH'larda cerrahi tedavi gerekliliği, kronik bir hastalığa sahip olmanın getirdiği diğer emosyonel ve psikososyal faktörlerin, olası etkileri sonucunda yürütücü fonksiyonların, ruh sağlığının olumsuz etkilenebileceğinden yola çıkılarak şu hipotezler kurulmuştur:

Çalışmamız bilgilerimize göre, RKH tanısı olan çocuk ve ergenlerin yürütücü işlev becerilerinin ayrıntılı değerlendiren ve sağlıklı kontrollerle kıyaslama yapan ilk çalışmadır. Araştırmamızın, bu yönleriyle alanyazına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamız sonucunda, kronik inflamatuvar bir hastalık olan RKH'da olası bilişsel ve psikososyal etkilenmeye dikkat çekerek, hasta çocukların çok yönlü destek almalarını kolaylaştırmak hedeflenmiştir. Bu çocuklarda bilişsel sorunlar, psikopatoloji etkilenmelerin erken saptanması ile etkili ruhsal destek ve tedavi sistemlerine erken ulaşım ve başa çıkma becerilerinin, akademik ve psikososyal işlevselliklerinin iyileştirilmesi mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalıkları

2.1.1. Tarihçe

Akut Romatizmal Ateş (ARA) tarihçesi çok eskiye dayanmaktadır. Milattan önce 5. yüzyıldan günümüzedeki çeşitli kaynaklarda çeşitli isimlerle yer almıştır; “Rheumatism”, “Bouillaud’s Disease”, “Rheuma”, “Poliarthritis Subacuta Rheumatism”, “Poliarthritis Rheumatica Acuta”, “Poliarthritis Acuta”, “Rheumatismus Cerus”, “Rheumatismus Infectiosus” ve “Morbus Rheumaticus Specificus”. Halen kullanılmakta olan ARA terimi 1888’de ilk kez Haygart tarafından tanımlanmıştır.

Hipokrat’ın “Hastalıklar hakkında dört kitap” adlı eserinde artrit, halsizlik ve tüm eklemlerin etkilendiği, hafif veya şiddetli ağrıların bir eklemden diğerine geçebildiği bir hastalık şeklinde tariflenmiştir (1).

Artriti ilk kez tanımlayan Guillaume de Baillou, hastalığı romatizmal ateş, “romatizmal” eklem ağrıları ve ateş ile seyreden hastalıklar grubuna dahil etmiştir.

William Charles Wells 1812’de kardit ve artrit arasındaki ilişkiyi öne süren ilk isim olsa da, 1884’te Laseque’in “ARA eklemleri yalar, kalbi ısıtır” cümlesi en çok akılda kalan ifadelerdendir. (2)

Takiben 1930’lu yıllarda hastalığın kalabalık ortamlarda yayılıp salgınlar yaptığı ve bu salgınların mevsimsel özellik göstermesi üzerine etiyolojide enfeksiyonların rol oynadığı düşünülmüş ve etken olarak streptokoklar öne sürülmüştür (9). 2. Dünya Savaşı döneminde epidemik bölgelerde görev yapan sağlıklı askerlere ilk defa profilaktik olarak penisilin uygulanmış ve bu askerlerin hastalıktan korunduğu gözlemlenmiştir. Sonrasında penisilin tedavisi streptokok farenjiti olan hastalara uygulanmaya başlanması ile ARA sıklığının gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmüştür (3).

1944’te Thomas Duckett Jones tarafından ARA bulguları major ve minör bulgular şeklinde ayırt edilmiş ve Jones Kriterleri olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler Amerikan Kalp Akademisi (AHA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sonralar birkaç kez güncellenmiştir ve 2015’te revize edilen hali halen kullanılmaktadır. Son değişikliklere göre mevcut kriterler düşük riskli ve orta-yüksek riskli topluluklara göre yeniden tanımlanmıştır (4,5).

2.1.2. Güncel tanımlamalar

ARA genetik yatkın bireylerde A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) sebep olduğu tonsillofarenjit sonrasında gelişebilen non-süpüratif, inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (1). Sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda görülmekte ve tekrarlama eğilimindedir (13).

ARA eklemleri, beyni, ciltaltı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutsa da toplum sağlığını etkileyen asıl sorun geç dönemde kalp kapakçıklarında sekel bırakmasıdır (14).

Romatizmal kardit (RK) ARA'nın neden olduğu kalp dokularının, özellikle mitral ve / veya aort kapaklarının aktif iltihabıdır. RK akut inflamatuvar atak çözüldükten sonra kronik hasara yol açabilir.

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), ARA'nın kronik kardiyak hasarı, sekeli olarak tanımlanır ve edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedeni sayılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek azalmasına rağmen, halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Romatizmal kalp hastalığı her yıl en az 200.000–250.000'e kadar erken ölüme neden olur ve düşük ve orta gelirli ülkelerde, o cümleden, Türkiye'de çocuklarda ve genç erişkinlerde kardiyovasküler ölümün başlıca nedeni olarak bilinmektedir (15).

2.1.3. Epidemiyoloji

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde ARA ve RKH'nın görülme sıklığının azalması nedeni ile batı kaynaklı yayınlarda bu konuya olan ilgi azalmaktadır. ARA ve RKH epidemiyolojisini önemli ölçüde değişen faktörlere insanların hayat koşullarının giderek iyileşmesi, tıbbi bakıma daha kolay erişim sağlamaları, erken tanı konulması, ekokardiyografi (EKO) gibi gelişmiş tanı yöntemlerinin sık kullanılması, penisilin tedavisi ve profilaksisinin yeterli düzeyde yapılması ve hastaların belirli aralıklarla takip edilmesi örnek verilebilir .

Gelişmiş ülkelerde hastalığın görülmesi azalsa da ARA ve RKH gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. (1,49,62)

Dünya çapında RKH her yıl en az 200 000–250 000 erken ölüme neden olur, ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda ve genç yetişkinlerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin esas nedenlerinden biridir.

Yukarıda da belirtildiği gibi genel olarak yoksulluk ve kötü sosyo-ekonomik şartlar hastalığın en önemli risk etmenlerinden biridir. Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında hastalığa neden olan mikroorganizma ile bulaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir (40).

ARA daha çok 5-15 yaşları arasında görülmektedir. Streptokoka bağlı boğaz enfeksiyonuna en sık okul çağında rastlanılır ve bu açıdan ARA'nın görüldüğü yaş aralığı ile paralellik gösterir. Streptokoksik enfeksiyonların arttığı ilkbahar ve kış aylarında, ARA'nın insidansının da arttığı görülmektedir (57).

Cinsiyet ayırımı açısından farklı araştırmalarda farklı sonuçlar görölmektedir. Büyük çoğunluğunda ARA'da Sydenam koresi dışında (kız çocuklarında daha sık) belirgin fark görölmemesi, RKH'nin ise daha çok kızlarda görölmeye tanınmaktadır. ARA ve RKH her ırk ve etnik grupta görölebilmektedir (58).

Ölkemizde hastalıkla ilgili net bir istatistiksel bilgi bulunmasa da Ortadoğu ve Akdeniz ölkeleri ile benzer sıklıkta göröldüğü düşünölmektedir (25-100/100.000) (55). Ölkemizdeki insidansı belirlemeye yönelik çalışmalar yerel ya da bölgesel niteliktedir. Saraçlar ve ark. 1972 ile 1976 yılları arasında Ankara'da yaptıkları çalışmada ARA insidansının 100000'de 20 olduğunu bildirmekte olsa da, Beyazova ve ark. aynı bölgede yaptıkları çalışmada 1970 - 1973 yıllarda insidansı 100000/56.5, 15 yıl sonra ise 100000/36.7'ye düştüğünü gösterilmektedir (59,60). Türkiyede en son yapılan çalışmada İç Anadolu bölgesinde ARA insidansı 100000'de 7.4 olarak bulunmaktadır. Ölkemizde ARA'nın gerçek insidansını belirlemek için çok merkezli ve ayrıntılı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır, çünkü Türk çocuk nüfusunda hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (61).

2.1.4. Etiyoloji

ARA etiyojisinde Grup A streptokokların romatojenik suşlarının oluşturduğu üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü yer almaktadır (6).

Streptokoklar çift ve zincirler halinde büyüme meyilli gram pozitif koklardır. Streptokokların sınıflandırılması çeşitli özelliklerine göre yapılır. Kanlı jelöz besiyerinde hemoliz reaksiyonu yapmasına göre alfa, beta ve gama hemolitik streptokoklar olarak sınıflandırılmaktadır (7). Streptokoklardan gruplara özel ve polisakkarit yapısında C maddesinin gösterdiği antijenik özelliğine bakılarak hemolitik streptokoklar da A, B, C, ..., V serolojik guruplara ayrılmaktadır (8). Beta hemolitik streptokoklardan sadece grup A streptokoklar ARA'ya neden olmaktadır. Çocukluk dönemindeki bakteriyel enfeksiyonların yaklaşık %90'ından AGBHS olarak bilinen Streptococcus pyogenes sorumlu tutulmaktadır (9).

Grup A streptokoklar hücre duvarlarındaki M proteinine göre belirlenen 150'den fazla tipi tespit edilmiştir M proteinin serotiplerinin bazıları (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) ARA gelişmesine neden olan romatojenik suşlar olmaktadır ve bunlardan en sık M5 izole edilmektedir (10).

Genelde streptokokların hastalık yapmasında üç mekanizma ayırt edilmektedir: inflamasyon oluşturarak, ekzotoksin üreterek, immünolojik mekanizmayla.

ARA ve RKH'da inflamasyona streptokokların ürettiği birtakım enzimler neden olmaktadır; streptokinaz (fibrinolizin), DNAse (streptodornaz) ve hyaluronidaz. Streptokinaz plazminojeni plazmine çevirirerek fibrinolitik özellik göstermektedir. Antijenik özelliğe sahip olmakta olsa da, oluşan anti-streptokinaz günümüzde tanısal amaçlı kullanılmamaktadır. DNAase eksuda veya nekrotik dokudaki DNA'yı depolimerize eder, anti-DNAase tanı amaçlı kullanılabilir. Hyaluronidaz, bağ dokunun önemli yapı taşı olan hyaluronik asidi parçalayarak enfeksiyonun hızla yayılmasına neden olmaktadır (11).

Streptokokların ürettiği ekzotoksinler; eritrojenik toksin, pirojenik ekzotoksin A ve ekzotoksin B'dir. Pirojenik ekzotoksin A, sitokin salınımını indüklemektedir.

AGBHS iki tip hemolizin üretmektedir; streptolizin O ve streptolizin S. Sadece streptolizin O antijenik özellikte olup kan hücrelerini lizise uğratmaktadır. Toksine karşı konakta antistreptolizin O antikoru (ASO) gelişmektedir. ASO testi, AGBHS antikor testleri arasında en iyi standardize edilmiş, en sık kullanılan test olmaktadır. ASO'nun konakta koruyucu rolü bulunmamaktadır. Streptolizin S ise lökositler ve subselüler organellerin zarar görmesine neden olurken antijenik özelliği bulunmamaktadır (12).

AGBHS'nin immünolojik yoldan hastalığa yol açması çapraz reaksiyon ile açıklanmaktadır. M proteini ile memelilerdeki tropomiyozin arasında ve streptokokların lipoprotein yapısındaki sitoplazmik membran ile vücuttaki glomerüler bazal membran ve sarkolemması arasında moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (3). Benzer mekanizma ile mikroorganizmanın hücre duvarı yapısında yer alan peptidoglikanın da artrit gelişiminde rol oynadığı gösterilmektedir. Ayrıca ARA tanılı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslara, kalp kapağındaki fibroblastlara, bazal ganglionda yer alan nöronlara, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar saptandığına dair birçok çalışmalar bulunmaktadır (10).

2.1.5. İmmunopatogenez

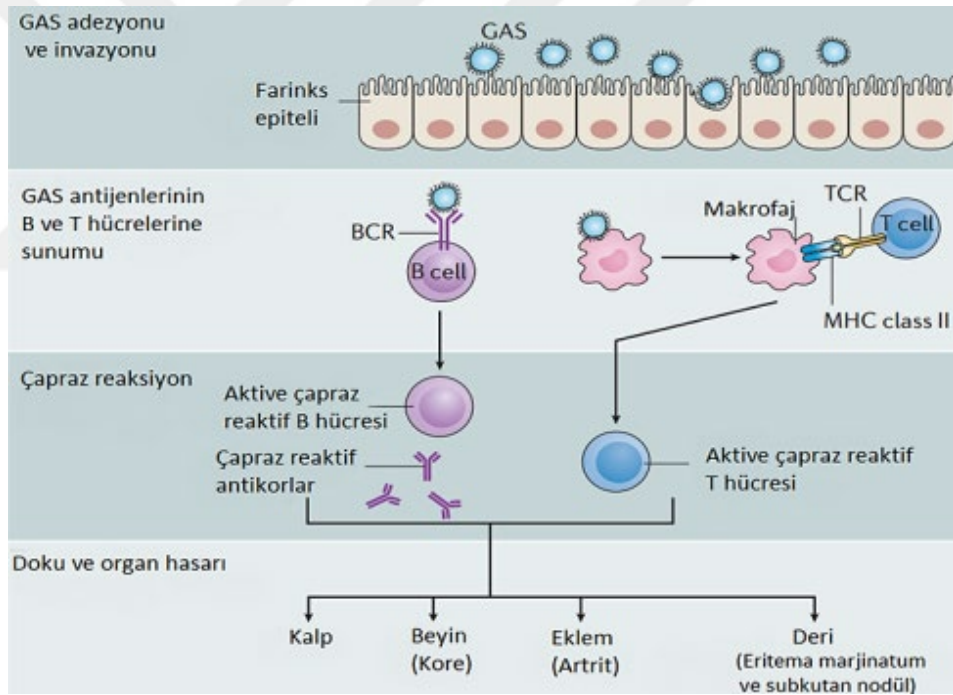
AGBHS'nin neden olduğu boğaz enfeksiyonundan sonra hangi mekanizma ile ARA ve RKH geliştiği tam olarak tanımlanmasa da bazı araştırmalar sonucunda birkaç teori ileri sürülmektedir. Bunlar arasında en çok kabul gören sitotoksik ve immünolojik teorilerdir (4).

Sitotoksik teoriye göre AGBHS doğrudan kardiyak hücrelerine sitotoksik etki eden birtakım enzimler üretmektedir. Böyle sitotoksik enzimlerden biri olan streptolizin O'nun hayvanlarda miyokard ve kalp kapakları üzerinde kardiyotoksik

etkisinin olduğu gösterilse de insanlarda böyle bir etkinin olduğu kanıtlanmamıştır. Bu teorinin eksik kısmı AGBHS'nin sebep olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu ve ARA başlangıcı arasındaki latent periyodu açıklayamamaktadır (14).

Diğer, yani immunolojik teoriye göre ARA ve RKH patogenezi Şekil 1'de gösterilmektedir: AGBHS'ın farenkste kolonize olunmasıyla konak tarafından immun yanıt tetiklendiği düşünülmektedir. Yani ilk başta streptokokal antijenler tarafından B lenfositler duyarlılaşması, daha sonra antistreptokokal antikorların oluşması gerçekleşmekte olduğu düşünülmektedir. Streptokoklara karşı antikorların oluşmasıyla beraber aynı zamanda kardiyak hücrelere karşı da çapraz reaksiyonla sarkolemmal antikorlar oluşmaktadır. Sonuçta immün kompleksler, kardiyak ve valvüler inflamatuvar yanıt gelişmektedir (15-19).

Şekil 1.1: ARA ve RKH patogenezi

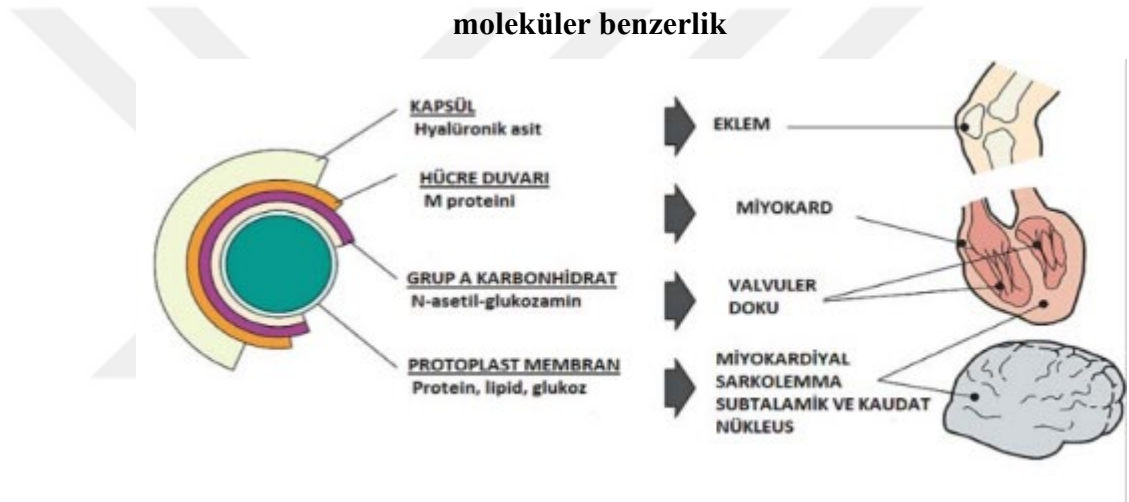


AGBHS tonsillofarenjiti geçirip uygun tedavi almayan vakaların yaklaşık %3-6'sında ARA gelişmektedir. Bu nedenle ARA patogenezi sadece romatojenik streptokok suşları ile açıklanamamaktadır (20). ARA ve RKH patogenezi bir sıra faktörlerden; streptokokların virülans faktörleri, genetik yatkınlık, anormal immün cevap ve doku hasarından oluşmaktadır.

Patogenezi önemli rol oynayan faktörlerden biri streptokokların virülans faktörleri olup bunların başında M proteini gelmektedir. AGBHS üzerindeki M proteini, mikroorganizmanın farinks epitel hücrelerine tutunmasını sağlar, fagositozu

engeller ve antikorları nötralize eder (21). M proteini üzerindeki antijenik α -sarmal parçaları ile miyozin, tropomiyozin, aktin ve laminin gibi kardiyak proteinler yapısal olarak benzerlik göstermektedir (11). Streptokokların hücre membranı ile subtalamik ve kaudat nükleustaki nöronlar arasında çapraz reaksiyon saptanmaktadır. Streptokokun kapsülünde bulunan N-asetilglukozamin, insan kalp kapağında da tespit edilmektedir. Ayrıca AGBHS kapsülünde bulunan hyaluronik asit, memeli eklem dokusunda bulunan hyaluronik asit ile benzerlik göstermektedir (22). Streptokokların hücre yapıları ve konak dokuları arasındaki moleküler benzerlik Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 1.2: Streptokokların hücre yapıları ve konak dokuları arasındaki moleküler benzerlik



Yukarda da belirtildiği gibi ARA ve RKH patogenezi sadece romatojenik streptokok suşları ile açıklamak yetersiz olmaktadır. Soygeçmişte bazı ailelerde ARA ve RKH tanılı bireylerin olması, ARA ve RKH ile bazı insan lökosit antijeni (Human Leukocyte Antigen-HLA) tipleri arasında ilişki bulunması ve özgül bir B hücre alloantijeni olan D8/17 varlığında ARA’ya yatkınlık tespit edilmesi, genetik faktörlerin hastalığın patogeneziinde rolünü destekler niteliktedir (20). Akut romatizmal ateş ile genetik yatkınlık arasında ilişkiyi göstermek adına, 2011 yılında 435 ikiz çiftle yapılan bir meta-analizde, monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre artmış risk tespit edilmiştir (23).

İnsan lökosit antijeni molekülleri, altıncı kromozomun kısa kolunda bulunan HLA genleri (-A, -B, -C, -DR, -DQ ve -DP) tarafından kodlanır. İlk çalışmalar, çoğunlukla DR ve DQ genleri tarafından kodlanan HLA sınıf II allellerinin ARA ve RKH’na duyarlılık oluşturduğunu gösterilmekte olup, birçok çalışmada HLA sınıf II

allelleri ile ARA ve RKH arasında ilişki tanımlanmaktadır. İlişkisi en çok tanımlanan HLA sınıf II alleli, HLA-DR7'dir (24,25). HLA-DR7'nin bazı HLA-DQB veya -DQA allelleri ile birlikteliği Mısır ve Letonya'daki romatizmal kalp hastalarında çoklu kapak lezyonlarının gelişmesi ile HLA sınıf I allellerinden HLA B5'in ise patogenezdeki immünkompleks oluşumu ile ilişkili olabileceği tespit edilmektedir. Ülkemizde 1990'lı yıllardan beri yapılan araştırmalarda HLA-DR4 ile kardit, HLA DR3, DR7 ve DRB16 ile RKH, HLA A10 ve B35 ile ARA gelişmesi arasında ilişki tespit edilmektedir (26,27). Hallıoğlu ve ark. HLA DQA1*03 allelinin, ARA'lı çocuklarda koruyucu bir faktör olabileceğini, DRB1*04 ve DQA1*03 allellerinin kombinasyonunun DQA1*03'den daha güçlü bir koruyucu faktör olabileceğini belirtmektedirler (28). Kudat ve ark. ise HLA sınıf II allelleri DRB1*13, DRB5 ve DRB3'ün romatizmal kapak hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermektedirler (29).

İnsan lökosit antijeni sınıf II moleküllerinin otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturan moleküler mekanizması net değildir. Bu moleküllerin rolü; T hücre reseptörlerine (TCR) antijen sunmak ve hücre dışı patojenleri tanıyan CD4⁺ T hücrelerin toplanmasını ve kazanılmış immün yanıtın aktivasyonunu sağlamaktır. Bu nedenle, ilişkili aleller muhtemelen moleküler benzerlik aracılı otoimmün reaksiyonları tetikleyen bazı streptokokal peptidlerin T hücrelerine sunulmasını kolaylaştıran molekülleri kodlar (24).

İmmün aracılı proteinleri kodlayan bazı gen polimorfizmlerinin de ARA ve RKH duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Bu proteinler ve genleri; mannoz bağlayıcı protein C 2 (MBL2), ficolin 2 (FCN2), düşük afiniteli immünoglobulin- γ Fc reseptör 2A (FCGR2A), toll-like reseptör 2 (TLR2), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 reseptör antagonisti (IL1RN), transforme edici büyüme faktörü β 1 (TGF β 1) ve sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA4) olarak tanımlanmıştır (19).

ARA veya kronik RKH olan hastaların periferik kanından elde edilen T hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. AGBHS enfeksiyonu sonucunda interlökin 1 (IL1), IL6, tümör nekroz faktör (TNF α) ve interferon γ (IFN γ) gibi sitokinlerin rol aldığı inflamatuvar reaksiyon tetiklendiği düşünülmektedir (30).

Yukarda bahsettiğimiz faktörler gibi konağın AGBHS enfeksiyonuna karşı immün cevabı da patogenezde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik olarak duyarlı bireylerde AGBHS farenciti ile ortaya çıkan antijenlerle oluşan immün cevap sonucunda çapraz reaksiyon veren antikor ve sitokinler üretilmektedir.

Çapraz reaksiyonda kardiyak miyosin, vimentin, laminin ve diğer proteinlere karşı bazı otoantijenlerin rolü tanımlanmaktadır. Kardiyak miyozin major otoantijendir. ARA'nın ilk 3 haftası interstisyel ödem, hücrel infiltrasyon (T hücre, B hücre, makrofaj), kollajen parçacıkları ve dağınık fibrinoid birikimi ile karakterize eksüdatif faz, ikinci faz aylar ya da yıllar sürebilen proliferatif veya granülamatöz faz görülmektedir (31).

RKH oluşmasında Aschoff nodülleri önemlidir. Akut romatizmal karditte patognomonik olan Aschoff nodülleri granülamatöz bir lezyondur ve makrofaj, plazma hücreleri, polimorfonükleer lökosit ve lenfositlerden oluşur. Aschoff nodülleri esas olarak endokard, subendokardiyal doku veya miyokardiyal interstisyumun perivasküler bölgesinde lokalizedir (32-34). Bu fagositik hücreler çeşitli inflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikalleri (SOR) üreterek patogeneze rol oynamaktadır (35,36). Kronik RKH oluşumu sürecinde antijen ile uyarılmış üç tip T helper hücresi (CD4) önemli rol oynamaktadır. Th1 hücrel immün cevapta rol alır ve IL2, TNF α , IFN γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Th2 hücrel ve alerjik immün cevapta rol oynar ve IL4, 5 ve 13'ün salınımına yol açar. Th17 ise yeni tanımlanan IL17 aracılığı ile pro-inflamatuvar cevapta rol alır. Ayrıca romatizmal kardit patogenezinde TNF α ve mannoz-binding lektin genindeki polimorfizmler de suçlanmaktadır (30). Endokardın enflamasyonu klinik açıdan önemli valvülit yapar, mitral kapağın atriyal yüzünde, aort kapağın ventrikül yüzünde 1-2 mm'lik verrüköz vejetasyonlar olabilir.

Mitral kapakçıklar başlangıçta ödemli ve vaskülarizedir, ancak daha sonra granülasyon dokusuyla fibrozis ve kapakçıkların füzyonu gelişir. Akut romatizmal valvulitis çocukluk çağında sıklıkla mitral yetmezlikle (MY) sonuçlanır. Yetmezlik mitral kapak lifletlerinin kapanmasını engelleyen fibrozise ve kontraktüre bağlandığı düşünülmektedir (31). Bu değişiklikler kronik RKH'da görülen mitral stenoza ve yetmezliğe neden olabilir. Akut fazda mitral kapakçıklarda uzama, ön kapakçıkta prolapsus ve anüler genişleme gibi bozukluklar olur. Bu bozukluklar mitral yetmezliğin posterolateral olmasına neden olur ve daha sonra sol atriyumun (LA) posterior duvarında fibrotik kalınlaşma ile karakterize "MacCallum Patch" meydana gelmektedir (31).

Miyokard ve kapaklarda IFN γ , TNF α ve IL10 tespit edilirken, skar dokusu gelişen kapakta ise IL4 tespit edilmiştir. Kronik RKH'da inflamatuvar yanıtın kronik fazda da devam ettiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (37,38). Davutoğlu ve

ark. da kronik RKH olanlarda çeşitli sitokinleri yüksek bulmuşlardır. Ayrıca mitral kapak stenoz derecesi ile IL6 ve TNF α düzeyleri arasında ilişki gösterilmektedir (39).

2.1.6. Klinik ve Tanı

ARA tanısı tek bir klinik bulgu veya laboratuvar testlerle konulamaz. ARA hastaları en sık ateş, eklem bulguları ve kardiyak tutulum ile başvursa da bu tür semptomlar birçok diğer tıbbi durumlarda da görüldüğü için ARA'ya spesifik değildir (40). Hastaların bir kısmı ise nadir de olsa kore ve cilt bulguları ile gelebilir (4). Jones kriterleri, klinik ve laboratuvar bulguları minor ve major bulgulara ayırarak tanı koymamızı sağlamaktadır. Jones kriterleri aralıklı olarak revize edilmektedir (41). 2015'te revize edilen Jones kriterleri tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Jones Kriterleri (2015)

A. Tüm hastalarda geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı olmalı (kore dışında) Tanı: ilk atak ARA İki majör veya bir majör, iki minor bulgu Tanı: tekrarlayan atak ARA İki majör veya bir major, iki minör veya üç minör	
B. Majör bulgular Düşük riskli topluluklara Kardit (Klinik ve/veya subklinikb) Artrit (Sadece poliartrit) Kore Eritema marginatum Deri altı nodülleri	Orta ve yüksek riskli topluluklar Kardit (Klinik ve/veya subklinikb) Artrit (Monoartrit veya poliartrit veya poliartralji) Kore Eritema marginatum Deri altı nodülleri
C. Minör bulgular Düşük riskli topluluklara Poliartralji Ateş ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) EÇH $\geq 60\text{mm/sa}$ ve/veya CRP $\geq 3\text{mg/dL}^{\text{d}}$ EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)	Yüksek riskli topluluklar Monoartralji Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) EÇH $\geq 30\text{ mm/sa}$ ve/veya CRP $\geq 3\text{ mg/dL}^{\text{d}}$ EKG'de uzamış PR (yaşa göre) (kardit major bulgu değilse)

Türkiye revize edilen 2015 Jones kriterlerine istinaden ARA ve RKH açısından en son yapılan bölgesel tarama sonuçlarına göre orta ve yüksek riskli topluluklar grubunda bulunmaktadır. Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubu topluluklarında EKO ile saptanan subklinik kardit major bulgu, 38.5 derece ve üstü ateş minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Orta yüksek risk grubu topluluklarında ise subklinik kardite ek olarak gezici artrit, aseptik monoartrit ve poliartralji major bulgu, monoartralji ise minör bulgu olarak kullanılmaktadır. Bir önceki Jones ölçütlerinde olduğu gibi, yeni Jones ölçütlerinde de eklem bulguları major bulgu olarak kullanıldığında minor bulgu olarak kullanılmamaktadır. Benzer şekilde kardit geçirenlerde elektrokardiyogramda

(EKG) PR uzaması minör bulgu olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca ARA kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak başka bir hastalık düşünülmeyen hastalarda olası ARA olarak değerlendirilip 12 ay benzatin penisilin profilaksisi başlanması, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilip profilaksinin devamı veya kesimi konusunda karar verilmesi önerilmektedir. Jones kriterlerine bakılmaksızın aşağıda bahsedilen üç durumda ARA tanısı konulabilmektedir: -Korenin tek başına ARA'nın major bulgusu olduğunda, - ARA başladıktan aylar sonra ilk kez kardit ile başvurularında, -Orta ve yüksek riskli topluluklarda ARA'nın yinelediği durumlarda tek başına ARA tanısı konulabilmektedir (42).

2.1.6.1. Major Bulgular

Artrit: ARA'da görülen en sık bulgu olsa da en az spesifik olanıdır. Genellikle 5 yaşın üstündeki çocuklarda daha sık görülmekte olup, daha çok büyük eklemleri tutmaktadır. En sık diz eklemi, nadiren ise kalça ve omuz eklemleri hasar görmektedir. Artrit gezici, asimetrik ve non-süpüratif özellikte olup her eklemden 2 haftadan kısa sürede geçer. Tedavi edilmeseyse bile ARA'da görülen gezici artrit genellikle birkaç gün veya haftada (en fazla 4 hafta) kendiliğinden sekel bırakmadan düzelmektedir. ARA'da artrit bulguları uygun doz salisilatlarla çok iyi cevap vermektedir. Uygun doz tedaviye rağmen 48 saate kadar düzelmeyen hastalarda diğer tanıları göz önünde bulundurulmalıdır. Son Jones kriterlerine göre düşük risk grubunda sadece gezici poliartrit major bulgu iken, orta ve yüksek risk topluluklarda gezici poliartrit, aseptik monoartrit veya poliartralji major bulgu olarak kabul edilmiştir (3). Aseptik monoartrit veya poliartralji major bulgu olarak kullanılan hastalarda ayırıcı tanıları ekarte etmek çok önemlidir. Zira artrit bulguları ile gelen çoğu hastada ateş ve eritrositlerin sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği de eşlik etmektedir. Bu hastalarda mutlaka geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu bulgusu aranmalıdır. Ancak özellikle yüksek riskli topluluklarda sık streptokok enfeksiyonu nedeniyle ASO yüksek olabileceği, pozitif boğaz kültüründe taşıyıcılık olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda ASO titresine bakılması gerektiği önerilmektedir. ASO genellikle enfeksiyondan 2-4 haftada en yüksek seviyeye ulaşır bazen 1 yıla kadar yüksek titrede seyrebilmektedir. ARA tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda ASO yüksekliğinin tanıda bir önemi yoktur. Ancak düşük saptanması ARA tanısını dışlamak açısından önemlidir. ARA düşünülen hastalarda (Kore hariç) ASO seviyesi düşük saptanmışsa 1-2 hafta sonra tekrarlanmalı ve yüksek veya yükseliyor olması tanı açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir (43).

Kardit: Artritten sonra en sık görülen ve hastalığın prognozunu belirleyen en önemli major bulgudur. Artritten farklı olarak küçük yaşlarda daha sık görülür. Akut dönemde kalp yetmezliği ve kronik dönemde kapak hasarı nedeniyle ARA'nın en ciddi major bulgusudur. En sık endokardit tutar. En sık mitral kapak tutulumu olur ve akut dönemde kapak yetmezliği saptanır. Klinikte üfürüm ve kalp yetmezliği bulguları ile başvurabilir veya EKO sırasında tesadüfen saptanabilir (44). ARA öyküsü ile gelen ve ilk bakılan ekokardiyografide normal saptanan hastalara 1-2 hafta sonrasında kontrol EKO bakılması gerekir (60). Çünkü kardit bulgusu genellikle ARA başladıktan 1-2 hafta sonrasında gelişir. Kardit bulgusu klinikte hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta incelenir. Hafif derece karditte; kalp yetersizliği bulguları olmaksızın, hafif mitral ve/veya aort kapak yetersizliği saptanması gerekir. Orta derece karditte; EKO'da kalp boşluklarında genişleme veya orta derecede kapak lezyonu saptanması gerekir. Ağır derece karditte ise; daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirilmiş olma veya klinik olarak ağır kapak yetersizliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği) veya çekilen EKO'da ağır kapak lezyonu bulguları saptanması gerekir (45). ARA'lı hastalarda uykuda ve ateşten bağımsız dinlemekle saptanan sinüs taşikardisi miyokarditin varlığını gösteren erken ve önemli bir bulgudur. Akut romatizmal karditte endokardit ilerleyici ve kalıcı kapak lezyonu ile karakterize kronik romatizmal kalp hastalığına yol açar (46).

Eritema marginatum: Hastaların %5'inde görülür. Eritema marginatum genellikle gövdede, kolların ve bacakların iç yüzünde görülen, yüzde görülmemeyen; ağrısız ve kaşıntısız, ortadan itibaren solan, kenarları dantel veya düzensiz haritavari, eritem şeklindedir. Eritem artrit bulgusu gibi gezici tarzda, yaklaşık 2-2.5 cm boyutundadır ve karditli hastalarda daha sık görülmektedir (9). Isı ve basınç uygulanan bölgelerde yeni lezyonlar ortaya çıkabilir. ARA'nın majör bulgusu olmasına rağmen akut glomerülonefrit ve ilaca bağlı döküntü gibi durumlarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz (47).

Deri altı nodülleri: Hastaların %5'inden azında görülür, RKH'lı hastalar dışında daha da nadirdir (48). Genellikle dirsek, diz, bilek, oksiput, vertebraların spinoz çıkıntıları gibi tendonların ekstensör yüzeylerinde ve kemik çıkıntılarında yakın bölgelerde saptanırlar. Yaklaşık 0.5-2 cm çapında, sert, ağrısız ve hareketli nodüllerdir. Akut romatizmal ateşin majör bulgusu olmasına rağmen bazı romatizmal hastalıklarda da saptanabildiğinden diğer bir majör bulgu olmadan tek başına tanı koydurmaz (47).

2.1.6.2. Minor Bulgular

Minor bulgular ARA hastalarında sık görülmesine rağmen nonspesifikler ve tek başlarına çok anlamlı değillerdir. Bu bulgular ancak Jones kriterlerinden bir majör kriter varlığında tanı amaçlı kullanılabilir. (51).

Ateş: Karakteristik özelliği yoktur. Düşük riskli topluluklarda ateşin 38.5°C ve üzerinde, orta ve yüksek riskli topluluklarda 38°C ve üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir (48,49).

Artralji: Eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmaksızın sadece ağrı hissedilmesidir. Artritli hastalarda minör kriter olarak kabul edilmez (59). Bunun yanı sıra artrit bulgusu olmadan ve poliartralji şeklinde görülmesi orta yüksek risk gruplarında major kriter olarak kabul edilmektedir (48,49).

PR süresinin uzaması: Birinci derece AV blok nedeniyle görülmektedir. Kardit olan vakalarda minör kriter olarak kabul edilmez. Nonspesifik bir bulgudur ve bazı enfeksiyon hastalıklarında da PR süresi uzayabilir (48).

Akut enfeksiyonu gösteren laboratuvar bulguları: ESH ve C-reaktif protein (CRP) kullanılır. Düşük riskli topluluklarda ESH 60 mm/saat üzerinde olması, orta ve yüksek riskli topluluklarda 30 mm/saat üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir. CRP'nin 3 mg/dL üzerinde ya da çalışıldığı laboratuvarın üst sınırının üzerinde olması minör bulgu olarak kabul edilir.

2.1.6.3. Destekleyici Bulgular

Bu bulgularla amaç geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlamaktır. Boğaz kültüründe streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması altın standart olsa da hastalığın uzun latent dönemi nedeniyle mikroorganizmanın boğaz kültüründe üretilmesi her zaman mümkün değildir. ASO antistreptokokkal antikorlar arasında ilk bulunan en sık kullanılan ve standardize edilen test olmakla beraber, ARA'lı vakalarda ASO %80–85 oranında yüksek bulunur. Bunun dışında anti-DNAz B, antistreptokinaz ve antihiyaluronidaz testleri de geçirilmiş streptokokkal enfeksiyonu göstermekte kanıt olarak kullanılabilir. Hastalarda üç antikordan en az birinin yüksek bulunma oranı ise %95-100'dür. Bu testler ARA için tanısal değildir, ancak ARA tanısı için gerekli klinik kriterlere ek olarak en az bir tanesi gerekmektedir (50).

2.1.7. Tedavi

ARA'ya spesifik tedavi olmamakla beraber tedavide başlıca amaç streptokok enfeksiyonunu ortadan kaldırmak, semptomları düzeltmek ve kalpteki hasarı önlemek

veya azaltmaktır. Tedavi antimikrobiyal, antienflamatuvar, destekleyici ve cerrahi tedavi olmak üzere dört bölümden oluşur.

2.1.7.1. Antimikrobiyal tedavi

AGBHS enfeksiyonuna karşı uygulanan antibiyotik tedavisi olup primer ve sekonder profilaksi amacıyla uygulanır (11).

2.1.7.2. Antienflamatuvar tedavi

En sık kullanılan antienflamatuvar ilaçlar salisilatlar ve kortikosteroidler olup temel amaç semptomatik tedavidir. Artrit bulguları salisilat tedavisi başlandıktan sonra 12–24 saat içinde dramatik olarak düzelir. Salisilat 80–100 mg/kg/gün (en fazla 4 gr/gün) dört doza bölünmüş olarak başlanır. Doz 2–3 hafta sonra düşürülerek tedavinin 3–6 haftada kesilmesi önerilir. Ancak yüksek doz salisilat tedavisi sonrası ciddi komplikasyonlar gelişirse ilacın 1-2 gün kesilip daha sonra düşük dozda yeniden başlanır (42).

Kardit saptanan tüm hastalarda klinik tecrübelerle dayanılarak daha çok steroid başlanması tercih edilmektedir (53). Akut dönemde bu ilaçların kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltır, ancak kapak hastalığı gibi komplikasyonların gelişmesini önlediği gösterilememiştir (54). Steroid dozu azaltılırken tedavinin son haftasında, steroid kesilmesine bağlı ortaya çıkabilecek klinik reboundu önlemek için tedaviye yukarıda verilen dozlarda salisilat eklenir (48). Tedavinin süresi hakkında ortak görüş bulunmamaktadır. 4-6 haftada sonlandırılanlar olduğu gibi, akut enflamasyonun düzeldiğini gösteren parametreler (ESH ve/veya CRP) normale dönünceye kadar devam edenler de vardır (49).

Kalp yetersizliği olan orta ağır karditli olgularda su ve tuz kısıtlaması, diğoksin, diüretikler ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de tedaviye eklenebilir. İntravenöz gamaglobülin ve pentoksifilin faydalı bulunmamıştır (52).

Antienflamatuvar salisilat ve steroid tedavilerinin ARA prognozunu değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır (55). Bu tedavilerin kalp hastalığı insidansını değiştirmede öne sürülse de özellikle steroid tedavisinin hastalığın seyrinde daha hızlı düzelmeye sağlayarak cerrahi tedavi gereken olgu sayısını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (54).

2.1.7.3. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi

ARA tanısı konulan her hastada yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat

yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit riski açısından yakından takip edilmelidir (54,56). Kardit bulgusu olan her hastada, en az dört hafta yatak istirahati gerekir. Eğer kalp yetersizliği bulguları varsa bu bulgular düzelene kadar istirahat zorunludur, sonraki dört haftada da aşırı aktivite kısıtlanmalıdır (49,55).

2.1.7.4. Cerrahi tedavi

Akut atak esnasında önerilmemektedir. Kardite bağlı ağır kalp yetersizliği olan tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, valvuloplasti veya kapak replasmanı yapılmaktadır (55).

2.1.8. Profilaksi

Temel (primordial) profilaksinin amacı hastalıkların oluşmasında rol oynayan risk faktörlerinin ortaya çıkmasının engellenmesidir. Bunun için sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi ve kalabalık yaşam, hijyen, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi ve AGBHS için aşı geliştirilmesi gibi tedbirler alınmaktadır (63).

Günümüzde streptokok enfeksiyonlarına karşı insanlarda kullanılabilinecek bir aşı henüz bulunmamaktadır. Streptokokların 80'den fazla serotipi olduğu ve her bir suşun farklı immünolojik yanıtı neden olabileceği varsaysak, bu kadar çok antijenik epitopun bir aşıda bulunması riskli olabilir. AGBHS için multivalan, yan etkisi olmayan, tercihen oral veya mukozal aşı geliştirilmesi için araştırmalar halen devam etmektedir (64).

Primer profilakside amaç etkin tedavi ile gelişebilecek ARA atağını önlemektir. Bunun için akut hastalık başladıktan sonraki dokuz gün içinde tedaviye başlanması gerekmektedir (65). Boğaz kültürü sonucu için 24-48 saat antibiyotik başlamadan beklemek ARA riskini arttırmaz. Tedaviye başladıktan 24 saat sonra bulaşıcılık kaybolur. ARA görülme sıklığının oldukça az olduğu bazı ülkelerde geçirilmiş ARA öyküsü, immünsüpresyon, streptokok epidemisi gibi yüksek riskli durumlar dışında AGBHS tonsillofarenjiti için tedavi yapılmamaktadır (68-71). Avustralya ve Yeni Zelanda ise riskli gruptaki yerli halk için penisilin tedavisi uygulamaktadır (72). Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, İspanya, Polonya, Kanada ve Finlandiya gibi diğer gelişmiş ülkelerde kılavuzlar ise hızlı antijen testi veya boğaz kültürü alınarak boğaz enfeksiyonunun tedavisini önermektedir (73-79). Ülkemizde AHA tedavi kılavuzu uygulanmaktadır. (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: AHA tedavi kılavuzu

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	≤ 27 kg 600.000 Ü	İM, Tek doz
veya	> 27 kg 1.200.000 Ü	
Penisillin V	Çocuk 250 mg, 2-3 kez/gün	PO, 10 gün
veya	Erişkin 500 mg, 2-3 kez/gün	
Amoksisilin	50 mg/kg/gün (max. 1 gr)	PO, 10 gün
<u>Penisilin alerjisi varsa</u>		
Azitromisin	12 mg/kg/gün, tek doz (max. 500 mg)	PO, 5 gün
Klaritromisin	15 mg/kg/gün, 2 dozda (max. 500 mg)	PO, 10 gün
Klindamisin	20 mg/kg/gün, 3 dozda (max. 600 mg)	PO, 10 gün

Sekonder profilaksinin amacı; streptokokların tekrar kolonize olup ARA'nın tekrarlamasını önlemektir. Bazen asemptomatik AGBHS bile ARA tekrarlanmasını tetikleyebilir. Bazı durumlarda ise semptomatik enfeksiyonun tedavi edilmesine rağmen ARA tekrarlayabilmektedir.

Sekonder profilakside devamlı antibiyotik kullanımı zorunlu olup, ARA tanısı konulup ilk antibiyotik tedavisi ile kür sağlandıktan hemen sonra başlanmalıdır (80). AHA tarafından dört haftada bir i.m. enjeksiyon önerilirken endemilerin görüldüğü ve ARA riskinin yüksek olduğu ülkemiz gibi bölgelerde üç haftada bir penisilin kullanımı gerekmektedir (81). Penisilin alerjisi olan az sayıdaki hastada makrolid grubu ilaçlar (eritromisin, klaritromisin ya da azitromisin) kullanılabilir. Tablo 2.3'de sekonder profilaksi tedavi seçenekleri gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Sekonder profilaksi tedavi seçenekleri

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G	≤ 27 kg 600.000 Ü, >27 kg 1.200.000 Ü	İM, 3-4 haftada bir*
Pen V	250 mg x 2 kez / gün	PO
Sulfadiazin	≤ 27 kg 0,5 gr / gün >27 kg 1 gr / gün	PO
<u>Pen. vev a sulfadiazin alerjisi varsa</u>		
Makrolid	Yaş ve kiloya göre değişken	PO
*AHA dört haftada bir öneriyor, endemik bölgelerde üç haftada bir		

Sekonder profilaksi süresi ilk atak sırasında kardit görülmesine göre değişmektedir. Bu hastalarda ataklar tekrarlırsa kardit geçirme riski ve her atakta daha ağır RKH gelişmek riski daha yüksek olmaktadır. Kardiyak tutulumda ARA tekrarlama riskinin %40-60 olduğu, ataktan sonra ilk birkaç yılda en yüksek olup, son atak sonrası süre beş yıldan fazla ise bu oran giderek azalmaktadır (82). Kapak replasmanı yapılan RKH'lı hastalarda, tekrarlayan ataklarla gelişebilecek olası kapak hasarlarını engelleyebilmek için sekonder profilaksiye devam edilmelidir (14).

Tablo 2.4: ARA Sekonder Profilaksi Süreleri

SINIFLAMA	SÜRE
Kardit olmayan romatizmal ateş	Beş yıl ya da 21 yaşına kadar, hangisi daha uzunsa
Kardit olan ama kalıcı RKH yapmayan romatizmal ateş (kapak hastalığı yok)	10 yıl ya da 21 yaşına kadar, hangisi daha uzunsa
Kardit ve kalıcı RKH yapan romatizmal ateş (kalıcı kapak hastalığı)	10 yıl ya da 40 yaşına kadar, hangisi daha uzunsa, bazen ömür boyu profilaksi

Sekonder profilaksi bir kaç sene sürdüğü için hastalar uyum sağlamayabilir. Hastaların uyumunu artırmak için hastalara mevcut hastalık, tekrarlama riskleri, ağırlaşmaları, tedavi hedefleri ile ilgili eğitim verilmeli, düzenli kontrolleri yapılmalıdır. RKH gelişen hastalar enfektif endokardit olma riski açısından öncelikli olarak ağız hijyeni sağlanmalıdır. Prostetik kapak varlığında veya enfektif endokardit geçirme öyküsü olan hastalarda ise müdahalelerden önce antibiyotik kullanılması önerilmektedir (81).

2.1.9. Prognoz

Prognozu belirleyen en önemli etken kardiyak hasardır. Tanı konulduğunda kardit bulgusu yoksa hastaların prognozu çok iyidir ve genelde sekel bırakmaz (42). Hafif derecede kapak hasarı olan hastalarda tedavi sonucunda hasarın gerileme ihtimali yüksektir (42,84). EKO'da posterior kapakçıkta prolapsus görülmesi kötü prognoz bulgularından biridir (88). Tedaviye uymayan hastalarda ilerleyen zamanlarda ağır RKH tablosu gelişebilir. Kapak replasmanı yapılan hastalarda tromboembolik olaylar, endokardit gibi komplikasyonlar gelişebileceği için ikincil

koruma tedavi almaları oldukça önemlidir (89). Sonuç olarak ARA'nın komplikasyonlarından korunmak için profilaksinin çok önemli olduğu ve aksatmamaları hasta ve yakınlarına vurgulanmalıdır.

2.2. Sydenham Koresi

2.2.1. Tanım

AGBHS ile geçirilen boğaz enfeksiyonundan ortalama 1-6 ay sonra ortaya çıkan otoimmün, nöropsikiyatrik bir hareket bozukluğudur. Çocukluk çağının en sık görülen kazanılmış kore nedeni olup, tüm çocukluk çağı korelerin %96'sını kapsamaktadır.

2.2.2. Tarihçe

Hastalık ilk kes 1686 yılında Thomas Sydenham tarafından tanımlansa da (2, 4), ARA'le ilişkisini 1881 yılında Borlow ve Worner bildirmişlerdi. 1956 yılında Taranta ve Stollerman streptokok enfeksiyonu sonra gelişmesini göstermişlerdir (6). 1992'ci yıldan beri ARA'nın majör tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir (7).

2.2.3. Epidemiyoloji

ARA tanısı alan hastaların %20-%30'unda Sydenham Koresi (SK) görülmektedir (17), %40'a kadar görülebildiğini belirten kaynaklar da mevcuttur (1). Dünya genelinde SK, çocuklarda halen korenin en sık edinsel nedenidir.

2.2.4. İmmunopatogenez

İmmunopatogenezin temelinde moleküler benzerlik mekanizması düşünülmektedir. Buna göre, grup A streptokok enfeksiyonlarına yanıt olarak antistreptokok antikorlarla birlikte moleküler benzerlik dolayısıyla belirli bazal ganglion epitoplari ile çapraz reaksiyon göstererek konağın kendi dokusuna karşı antikor oluşması hastalık sürecini tetiklemeşi düşünülmektedir.

Husby ve ark. (1976) tarafından indirekt immünflorasan yöntemi ile SK'da bazal gangliyonlara karşı oluşan antikorların gösterilmesi bu teoriyi doğrulamaktadır(18).

Kaudat ve subtalamik çekirdeklerde bulunan nöronal stoplazmik antijenler, streptokokkal M protein epitopu ile çapraz reaksiyon sonucunda nöronal stoplazmik antijenlere karşı oluşan antikorların, korenin klinik bulgularından sorumlu tutulan nöron hasarına neden olduğu düşünülmektedir (19). Swedo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SK olan 21 çocuğun 20'sinde serum antinöronal antikorlar yüksek

bulunmuş, kore iyileşince titreler düşmüş ve tekrarlayan vakalarda titrelerin tekrar yükseldiği görülmüştür (20). Ancak oluşan bu antinöronal antikolar Parkinson hastalığı, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), Huntington koresi ve diğer bazı hastalıklarda da yüksek olabildiğinden nöron hasarı sonucu da oluşmuş olabilmektedir (21).

Nöronlarda bulunan tübülün adlı hücre içi protein otoantikoların hedefidir. Tübüline özgü antikolar SK geçirip iyileşen veya SK'nın eşlik etmediği ARA hastalarında bulunmamaktadır (22).

Öte yandan, klinik semptomların IVIG, kortikosteroid ve plazmaferez ile düzelmesi de otoimmün patogenezi desteklemektedir (23).

Yapılan bir çalışmada SK'lı hastalarda, bazal gangliyonlardaki D2 dopamin reseptörlerine karşı gelişen anti bazal ganglion antikoları (ABGA) yüksek bulunmuştur. Özellikle kaudat nükleustaki dopaminerjik nöronlara karşı IgM ve IgG antikoları saptanmıştır (24). Bunun sonucunda gama-aminobütirik asit (GABA) ve asetilkolin düzeyleri azalırken, dopaminerjik aktivitenin arttığı gösterilmiştir (25). Dopaminerjik sistem, intrastriatal kolinerjik sistem ve inhibitör GABA sistemi arasında oluşan dengesizlik koreik hareketlerden sorumlu tutulmaktadır (1,26). Dopamini azaltan veya bloke eden ilaçlar ile klinik bulguların gerilemesi, patogeneizde transmitterlerin rolünü doğrulamaktadır.

ARA geçiren hastaların sadece bir kısmında SK gelişmesi, SK tanısı alan hastaların ailelerinde ARA ve SK geçirme öyküsünün olması genetik faktörün rolünü akla getirmektedir (27).

On yaşından sonra kızlarda görülme sıklığının erkeklerin 2 katına çıkması, hipertiroidili hastalarda daha sık görülmesi, gebelikte ve oral kontraseptif kullananlarda tekrar edebilmesi hormonlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (18).

Yapılan nöropatolojik incelemelerde serebral korteks, bazal ganglionlar ve serebellumda etkilenen arter ve nöronlar etrafında hücre infiltrasyonları ve dejeneratif değişiklikler saptanmaktadır. Bazı postmortem çalışmalarda SK hastaların otopsilerinde yaygın nöron kaybı ve küçük damarlarda yaygın vaskülit bulguları görülmekte olup; ARA'nın vasküitle ilişkisini kanıtlar niteliktedir. Tutulumun en fazla olduğu bölgeler serebral korteks, kaudat ve subtalamik nükleuslar olduğu düşünülmektedir (21).

Ağlama nöbetleri ve emosyonel labilite karakteristiktir ve koreik hareketlerin başlamasından önce görülebilir (27).

2.2.5. Klinik bulgular

SK klinik belirtileri koreiform hareketler, hipotoni ve duygusal labilitedir. Korenin semptomları genellikle tedricen ortaya çıkar, fakat emosyonel bozulma sonrası aniden de olabilir

SK'nın koreiform hareketler, psikolabilite ve hipotonisite gibi üç esas klinik özelliği mevcuttur.

Kliniğe yerinde duramama, cisimleri elinden düşürme, kapıyı hızlı çarpma, yazıda bozulma, beceriksizlik, düğme ilikleyememe, ayakkabı bağlayamama, sarma saramama gibi bulgularla yansır. Ek olarak hasta kas tonusunu sürdürmez, elindekileri düşürme, kollarda, omuzlarda ve yüzde görülen spontan, istemsiz, ani, amaçsız spazmodik hareketler Dilde istemsiz kas kasılmalarının bulunması ve konuşma bozukluğu görülebilir. Koreik hareketler daha çok hasta uyanırken ve stres altındayken gözlenir; genellikle uykuda kaybolur (31).Başlangıçta kore tek taraflı olabilir, fakat çoğu hastada sonunda jeneralize olur. Derin tendon refleksleri normaldir. Duyu etkilenmemiştir. Sfinkter kusuru yoktur.

Bu tabloya karakter değişiklikleri eşlik eder; Uygun olmayan duygulanım bozuklukları, ağlama ve gülme atakları,çocuklar huysuz, huzursuz, agresif, kavgacı olabilir, emosyonel labilite, irritabilite görülebilir. Davranış problemleri yaygındır. okul başarısında azalma da eklenmektedir (19,28). Tüm olgularda zekâ korunmuştur (84).

Çocuklarda tabloya sıklıkla, obsesif-kompulsif bozukluk, dehb eşlik edebilir(85). Semptom başlangıcı ile hastalık sürecinin zamanlaması arasındaki ilişki açık olmasa da, SK ile OKB, DEHB ve duygusal bozukluklar arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (30). Klasik OKB bulgularından hastalık bulaşma endişesi, yakınlarına zarar gelecek korkusu, kontrol, temizlik takıntıları görülebilir, bunlar koreik hareketlerden 1-2 hafta önce ortaya çıkar ve kore belirginleşmeden kaybolur (20,29). Nadir durumlarda, psikolojik belirtiler şiddetlidir ve geçici psikoza neden olabilir.

Genellikle latent periyoddan dolayı akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit sayısı (WBC) ve C-reaktif protein (CRP) normal düzeydedir (76,86). Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın mikroskopik incelemesi normaldir. Fakat hafif bir lenfosit artışı ile EEG'de nonspesifik değişiklikler saptanabilir. Beyin tomografisi bulguları genellikle normaldir ve Manyetik Rezonans ile (MRG) daha fazla bulgu edinilebilir (75).

Ayırıcı tanıda başlıca; sistemik lupus eritematozusa bağlı kore, ilaçla indüklenmiş kore, hipertiroidi, Wilson hastalığı, antifosfolipid antikor sendromu (80,87) ve PANDAS (streptokok enfeksiyonlarına bağlı pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk) düşünülmelidir (88). Tedavi genellikle orta-ağır olgular için gereklidir (79). Kore tanısı almış tüm çocuklara aktif streptokok enfeksiyonuna karşı 10 gün süreyle yüksek doz penisilin ve 21 yaşına kadar profilaktik penisilin tedavisi verilir (80). Sydenham koreli hastaların uzun dönem izleminde %27 oranında RKH geliştiği saptanmıştır. Kore ile birlikte sessiz kardit olgularının fazla olması buna yol açar. Bu nedenle sydenham koresi tanısı alan hastaların kardiyak açıdan takip edilmesi gerekir (89).

2.2.6. Tanı

Sydenham koresi genellikle kendi kendini sınırlar ve ortalama süresi 2-4 ay ile 6-7 ay arasında değişir (31,51). Sydenham koresi tipik olarak kademeli olarak düzeler, çoğu hasta tam remisyona ulaşır (31,52). Hafif ila orta kore, birkaç yıl boyunca hastaların %50'sine kadar devam edebilir (52). Tedavi sadece ciddi vakalarda düşünülür. Karbamazepin ve Valproik Asit (VPA) benzer etkinliğe sahip gibi görünmektedir (25,53). Bundan dolayı daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu için KBZ'nin kullanılması tavsiye edilir (54). Bu haloperidol kullanımı için eski önerilerin yerine geçer (54). Yakın tarihli bir vaka raporu, SK için levetirasetamın başarılı kullanımını göstermektedir (55). Ancak, bu bilgiyi desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (55).

2.2.7. Komplikasyonlar

Bozulmuş koordinasyon, tikler, tremor, düzensiz hareketler gibi minör nörolojik bulgular kalabilir; aceleci istemli hareketler kore kaybolursa da uzun süre devam edebilir. Bazı çocuklarda duygudurum oynaklığı yıllar boyunca devam eder (19). Sydenham koresinin nöropsikiyatrik sekelleri erişkin yaşlarda da görülebilir. Tam olarak gösterilememekle birlikte, SK atağı sırasında karşı karşıya kalınan merkezi sinir sistemi hasarına sekonder erişkinlerde OKB, Tourette sendromu ve şizofreni ortaya çıkabilir (50)

2.2.8. Profilaksi

AGBHS faringeal enfeksiyonu agresif bir şekilde tedavi ederek ve romatizmal kalp hastalığı olasılığını azaltarak SK'nin önlenmesi etkilidir. Sydenham koresi tanısı konduktan sonra, sekonder antibiyotik profilaksisinin gelecekteki streptokok

enfeksiyonlarında nörolojik ve kardiyak problem riskini azalttığı gösterilmiştir. İkincil koruma romatizmal kapak hastalığı olanlarda hayat boyu, karditi düzelen ARA'lı hastalarda 21 yaşına veya son ataktan 10 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) ve kardit geçirmeyen diğer olgularda 21 yaşına veya son ataktan 5 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) yapılmalıdır (61).

2.2.9. Prognoz

Sydenham koresi çoğunlukla selimdir ve tamamen iyileşir. Kendini sınırlayan bir durumdur. Klinik bulgular iki-üç ay arasında düzelir. . Ancak iki yıl kadar uzayan olgular da bildirilmiştir (71). Sydenham koresi genellikle diğer ARA belirtilerini ve bulgularını takip eder, ancak tek başına da ortaya çıkabilir (1). Diğer ARA semptomları olmadan izole SK, tekrarlayan kore atakları şeklinde görülür (

Başka kaynaklarda SK'da hastaların %15-30'unda tekrarlar görülebildiği (42), rekürrenslerin genellikle bir ila üç yıl içinde ortaya çıktığı, ancak gecikmiş vakalarda 10 yıl sonra da tekrarlayabildiğine dair bilgiler mevcuttur (46). Kore rekürrensi, ilk epizottan en az 2 ay sonra yeni bulguların tekrar ortaya çıkması ve 24 saatten uzun sürmesi olarak tanımlanır (46,47). SK bugün geçmişte olduğundan çok daha az yaygındır, semptomların şiddeti daha azdır ve rekürrensler daha az sıklıkta görülür. Bu kısmen AGBHS enfeksiyonlarının agresif tedavisi, genel hijyen uygulamalarının gelişmiş olması ve hastalığı tetikleyen antijenik taklitçiliğe neden olan AGBHS suşundaki azalmaya bağlı olabilir (1). Daha yakın tarihli çalışmalar ile hastaların yaklaşık yarısında 2 yıla kadar süren koreler olduğu gösterilmiştir. Profilaksiden bağımsız olarak hastaların %50'sinde hareket bozuklukları tekrarlar. Rekürrenslerin çoğu AGBHS enfeksiyonu veya antibazal ganglion antikoru (ABGA) ile ilişkili değildir (1). Kore rekürrensi, hastaları duyarlılaştıran temel bir anormalliğe veya ilk kore atağını takiben bazal gangliyonlarda oluşan kalıcı subklinik hasara bağlı olarak oluşabilir (46). Bazal gangliyonlardaki lezyonların kalıcılığı, hastalığın daha uzun süreli seyri ile ilişkili görünmektedir (40,48). Yapılan çalışmalarla kadın cinsiyetinin yanı sıra kardit varlığının daha uzun bir kore süresi için risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır (40). Başka bir çalışmada düzensiz antibiyotik profilaksisi kullanımı, 6 ayda remisyona ulaşmamış olmak ve semptomların 1 yıldan daha uzun süre sebat etmesi kore rekürrensi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (42). Nüksler en sık sürekli antibiyotik tedavisi almayan hastalarda görülür (31). Diğer ARA semptomları olmadan izole ataklar tekrarlayan kore ataklarında sık görülür (1). Akut atakta kardit bulgusu olan hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında kardit geçirme

olasılığı daha yüksektir (27). İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında nadir olarak kardiak tutulum görülür (49).

2.2.10. Sydenham Koresi ve Yürütücü İşlevler

Dikkat işlevselliği, 10 Sydenham'ın kore hastasında değerlendirildi. Sonuçlar, bu hastaların uzamsal dikkati, sürekli dikkati ve dikkat setindeki değişimleri değerlendiren görevlerde normal dikkat işlevselliğini göstermektedir. Bununla birlikte, yanıt inhibisyonunu ve bölünmüş dikkati değerlendiren görevlerde performansta düşüşler meydana geldi ve bu performans modeli, kore başlangıcından birkaç ay sonra test edilen hastalar için bile geçerli gibi görünüyor.

2.3. Streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar

Son yıllarda enfeksiyon, otoimmünite ve davranışsal değişiklikler ilişkisi ve tüm bunların nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkması üzerine olan etkisi giderek ilgi kazanmaya başlamıştır.

2.3.1. Tanım

Son yıllarda AGBHS enfeksiyonu sonrası oluşan, ergenlik öncesi başlayan OKB ve tiklerden meydana gelen otoimmün nöropsikiyatrik belirtiler PANDAS olarak tanımlanmıştır. İlk olarak 1998 yılında Swedonun bu hastalığı farklı bir sendrom olarak tanımlamasından sonra daha fazla araştırılmaya başlanmıştır (85)

2.3.1.1. Epidemiyoloji

Alanyazında PANDAS'ın epidemiyolojisini araştıran çalışmalar yetersiz sayıda olduğundan bununla ilgili kesin bilgiler bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda hastalığın çocuklukta başlayan OKB ve tik bozukluğuna %10 civarında etkisi olduğu tartışılmaktadır.

Swedo'nun tanımladığı ilk orjinal seride ortalama yaş, tik bozukluğu olan hastalarda 6.3 yıl ve obsesif kompulsif bozuklukta ise 7.4 yıl olarak belirtilmektedir.

PANDAS ailesinde ARA öyküsü olan çocuklarda, özellikle kızlara oranla erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir.

2.3.1.2. Etiyoloji ve İmmunopatogenez

PANDAS patogenezinde daha çok kabul edilen, ARA patogenezi ile de benzerlik gösteren teori duyarlı bir konağın AGBHS enfeksiyonu sonrası moleküler benzerlik dolayısıyla belirli bazal ganglion epitoplari ile çapraz reaksiyon göstererek anormal immun cevabın oluşması ve bunun sonucunda santral sinir sistemi hasarı

belirtilerinin görülmesidir. İleri sürülen bu model, Sydenham kore ve PANDAS'ın kliniğindeki benzer özelliklerden ileri gelerek teklif edilmiştir (85,86).

Alanyazında bu hipotezi destekleyen bir takım çalışmalar incelenmektedir. PANDAS'lı olguların serumunda nöron hücre yüzeyinde bulunan tubulin ve lizogangliozidlere, D1, D2 dopamin reseptörlerine karşı antikorların yüksek düzeyde olduğu saptanmaktadır. Ayrıca PANDAS'lı hastalardan alınan serum örneklerinin kültür ortamında IgG bağımlı bir reaksiyon ile nöron hücrelerini stimüle ettiği gösterilmektedir (87).

Hayvan çalışmaları da bu hipotezi destekleyen sonuçlar ortaya koymaktadır. AGBHS ile immunize edilmiş farelerin serumunun derin serebellar nükleus, globus pallidus ve thalamus gibi belirli beyin bölgelerine immunreaktivite gösterdiği saptanmaktadır (88). Daha sonra immunize edilmiş farelerin antistreptokok antikorları içeren serumlarının kan beyin bariyerine zarar verilmiş olan sağlıklı farelere aktarılmış ve immunize olmayan sağlıklı farelerde obsesyon, kompulsiyon ve tiklerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (89).

4-13 yaş, 75000 çocuklar yapılan bir epidemiyolojik çalışma PANDAS'ın grup A streptokok enfeksiyonu sonrası tetiklenen bir fenomen olduğunu destekleyen veriler ortaya koymuştur (90). Bu çalışmada OKB ve tik bozukluğunun son üç ay içerisinde streptokok enfeksiyon geçirilmesi ile ilişkili olduğunu destekleyen veriler elde edilmiştir. Ayrıca riskin son bir yıl içerisinde birden çok sayıda enfeksiyon geçiren çocuklarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, geriye dönük toplum tabanlı bir çalışmada OKB ya da tik bozukluğu tanımlı çocuklarda semptomların başlangıcından önceki ayda streptokok enfeksiyonu geçirme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (91). İleriye dönük bir izlem çalışmasında ise epizodik seyir ve daha hızlı dalgalanmalar gösteren OKB, tik ve hiperaktivite semptomları olan çocuklarda streptokok antikorlarının düzeyinin belirtileri görece değişmeden seyreden gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür (92). Yeni tanımlanmış olan bir durum olması nedeniyle günümüzde PANS'ın etiyojisine özgül yeterli çalışma bulunmamaktadır (93).

PANDAS'ın ayrı bir klinik durum olarak varlığını destekleyen çalışmalar bulunsa da, veriler tutarlılık göstermemektedir ve PANDAS tanısının geçerliliği ile ilgili farklı bakış açıları bulunmaktadır. Örneğin, benzer etiopatogeneze sahip ARA ve Sydenham koresi gibi hastalıklarda kalp, eklemler ve deri gibi sistemler

etkilenirken, PANDAS 'ta böyle bir etkilenmenin olmaması streptokok enfeksiyonları ile PANDAS ilişkisinin sorgulanmasına neden olmaktadır (94). Ayrıca bazı çalışmalarda PANDAS ile immünolojik değişkenler arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilmektedir (95,96). Öte yandan, bazı araştırmacılar streptokok enfeksiyonlarının duyarlı bireylerde PANDAS çerçevesinde tanımlanan belirtilerin ortaya çıkmasını tetiklediğini kabul etmekte, ancak bunun ayrı bir tanı olarak tanımlanmasının uygun olmadığını öne sürmektedirler. Buna göre, benzer belirtiler ARA ile ilişkili olan Sydenham koresi olgularında da görülebilmekte ve PANDAS olarak tanımlanan olgular Sydenham koresinin bir alt grubunu oluşturmaktadır. Günümüzde, PANDAS' ın çocukluk çağı başlangıçlı OKB tik bozukluğunun bir alt grubu mu, yoksa Sydenham Koresinin bir varyantı mı olduğu konusunda da bir fikir birliği bulunmamaktadır (97).

2.3.1.3. Klinik Özellikler

PANDAS ve PANS tanı kriterleri tablo 2.5’de verilmektedir.

Tablo 2.5: PANDAS (streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar) ve PANS (çocukluğun akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendromu) için önerilen tanı kriterleri.

PANDAS için önerilen tanı kriterleri

- 1- OKB ve/veya bir tik bozukluğu varlığı: Hasta DSM-IV’e göre OKB ya da bir tik bozukluğunun tanı kriterlerini karşılamaktadır.
- 2- Çocukluk döneminde başlama: Semptomlar ilk olarak 3 yaş ile ergenlik öncesi döneminde başlamıştır.
- 3- Semptom şiddetinin epizodik bir seyir göstermesi: Semptomlar ani olarak başlamıştır ya da semptom şiddetindeki artış dramatiktir. Genellikle semptomlar birdenbire alevlendiği için hangi gün ya da hangi hafta başladığı bellidir. Epizodlar arasında semptomlar genellikle belirgin olarak azalır ve bazen tamamen geçer.
- 4- Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili: Semptomların tetiklenmesi streptokok enfeksiyonları ile zamansal bir ilişki göstermekte olup, streptokok enfeksiyonu varlığı pozitif boğaz kültürü ve/veya artmış antistreptokok antikör düzeyi ile belirlenmelidir.
- 5- Nörolojik belirtilerin varlığı: Semptomların arttığı dönemlerde nörolojik müayenenin normal olmaması. Motor hiperaktivite ya da koreiform hareketleri de içerebilen hareketlerin varlığı.

PANS için önerilen tanı kriterleri

- 1- Ani ve dramatik bir başlangıç gösteren OKB ya da şiddetli düzeyde besin alımında sınırlama varlığı
 - 2- Aşağıda belirtilen 7 alanın en az 2’sinde ani ve şiddetli başlangıç gösteren ek nöropsikiyatrik semptomların varlığı:
 - a. Anksiyete
 - b. Emosyonel labilite ve/veya depresyon
 - c. İritabilite, agresyon ve/veya şiddetli karşı gelme davranışları
 - d. Davranışsal (gelişimsel) regresyon
 - e. Okul performansında gerileme
 - f. Duyusal ya da motor anormallikler
 - g. Uyku bozuklukları, enurezis ve miksiyon sıklığında değişimi de içerebilen somatik bulgu ve semptomlar
 - 3- Semptomlar Sydenham koresi, SLE, Tourette bozukluğu gibi bilinen nörolojik ya da tıbbi durumlar ile daha iyi açıklanamamaktadır.
-

Tanı koymak için yukarıda belirtilen semptomlar baz alınsa da diğer taraftan, bozuklukların ana kriterleri içerisinde yer almasa da değerlendirirken dikkate alınması gereken bir takım psikiyatrik bozukluklar görülmektedir. Bunlara aşırı hareketlilik, irritabilite, agresyon, belirgin dürtüsellik, karşı gelme semptomları, depresyon, özellikle ayrılık anksiyetesi olmak üzere şiddetli anksiyete, uyku sorunları, davranışsal regresyon, öğrenme güçlükleri ve dikkat eksikliği gibi sık görülen bir takım psikiyatrik semptomları örnek olarak gösterilebilir. PANDAS/PANS'lı olgularda sık görüldüğü belirtilen semptomlardan biri de duygusal labilitedir. Bazı vakalarda konuşma etkilenebilmekte, bebeksi konuşma, seçici mutism ya da kekemelik tanımlanmaktadır (98,99).

Günlük klinik pratikte tik belirtilerinin PANDAS/PANS tanısı ile ilişkisinin gösterilmesi ve tanı konulması zor olabilir. PANDAS/PANS'lı olgularda görülen psikiyatrik semptomların akut başlanması, nispeten şiddetli olması ve epizodik seyri ayırt edici özellikler olarak düşünülebilir (100). Çalışmalarda da PANDAS/PANS sıklıkla diğer psikiyatrik semptomlar ile birliktelik gösterdiği için, tik bozukluğuna eşlik eden belirtilerin akut ve şiddetli olması durumunda tik bozukluğunun PANDAS/PANS ile bağlantılı olabileceğinin göz önüne alınması gerektiği öne sürülmektedir (98). Ayrıca kompulsif miksiyon, akademik başarısında düşüş ya da el yazısında bozulma ve ince motor becerilerde gerilemenin olması ayırt edici tanıda dikkate alınması gereken belirtilerden olmaktadır(101).

PANDAS/PANS tanısı düşünülen tüm olgularda psikiyatrik muayenenin yanı sıra detaylı tıbbi değerlendirme yapılması uygun bulunmaktadır. Fizik muayenede farenjit, otitis media, sinuzit gibi hastalıkların ve streptokok enfeksiyonları ile bağlantılı olabilecek deri lezyonlarının sorgulanması gerekmektedir. Sık el yıkamaya bağlı olarak ellerde, dudak yalamaya bağlı olarak ağız çevresinde kızarıklık olması kompulsif davranışların varlığını ortaya koyabilmek için dikkatle gözlenmelidir. El yazısında bozulma gibi ince motor becerilerde kayıplar, duygusal anormallikler ve koreiform hareketler değerlendirilmelidir. Alternatif tıbbi açıklamalar her zaman akılda tutulmalı, tıbbi değerlendirme buna göre düzenlenmeli, diğer klinik durumları dışladıktan sonra PANDAS/PANS tanısının konulabileceği unutulmamalıdır (98,99).

Çocuğun genel tıbbi ve psikiyatrik öyküsünün alınması, semptomların seyri konusunda klinisyene yardımcı olabilmektedir. Çocuk, kardeş ve ebeveynlerinin

geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün sorgulanması A grubu streptokoklar gibi PANDAS/PANS etkeni olabilecek mikroorganizmaların belirlenmesini sağlayabilir. Çalışmalarda PANDASlı çocukların akrabalarında OKB, tik bozukluğu, ARA, RKH ve otoimmün hastalıkların görülme oranının yüksek olduğu bildirildiğinden, aile bireylerinde bu tanıların varlığının sorgulanması PANDAS / PANS'a genetik yatkınlığın ortaya konulması açısından kıymetli bilgi olabilir (102,103). Bir çalışmada PANDAS probandında olan bireylerin birinci derece akrabalarında OKB ve tik bozukluğu sıklığının yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmektedir (102).

PANDAS/PANS şüphesi duyulan olgularda laboratuvar değerlendirilmesinde tam kan sayımı, ESH ve CRP düzeyleri istenmesi uygun görülmektedir. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonların ortaya konulabilmesi için yukarıda da bahsettiğimiz gibi ASO ve anti-DNA az B antikorlarının düzeyleri belirlenmekte, hızlı antijen testi ya da boğaz kültürü yapılmaktadır. Mikoplazma pnömonia, varisella zoster, influenza, Epstein Barr virüs, klamidyia trakomatis, toksoplazma gandi ve borrelia burgdorferi gibi enfeksiyonlar sonrası tetiklenen nöropsikiyatrik bozuklukların bildirilmiş olduğu akılda tutulmalı ve seçili olgularda bu enfeksiyon ajanlarını belirlemek yönünde laboratuvar incelemeler yapılması unutulmamalıdır. Koreiform hareketler gibi nörolojik semptomların varlığı halinde antifosfolipid antikorların değerlendirilmesi faydalı olmakta olup, belirli olgularda, lupusun dışlanması için serum seruloplazmin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (99).

2.3.1.4. PANDAS ve Tedavi yaklaşımları

PANDAS / PANS'na özgü tedavi bulunmamaktadır. Genel olarak tedavi antibiyotik tedavisi, nöropsikiyatrik tedavi ve immunomodülatör tedaviden oluşmaktadır. PANDAS hastalarını düzenli takip eden merkezler, hem streptokok enfeksiyonunun, hem de OKB ve tik bozukluğunun tedavi edilmesi gerektiğini bildirmektedir.

Boğaz kültürü ve/veya hızlı test sonucu pozitif akut streptokokkal enfeksiyonlarda nöropsikiyatrik semptomlara bakılmaksızın antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir. Ani nöropsikiyatrik semptomları ve yakın dönemde AGBHS enfeksiyonu geçirdiği bilinen 12 çocuğun değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada vakaların hepsine antistreptokokkal tedavi verilmiş ve vakaların tamamında semptomların hızla düzeldiği görülmektedir. PANDAS'ın da ARA'e benzer şekilde streptokok enfeksiyonları sonucunda gelişen otoimmün süreçler ile bağlantılı olduğu

düşünüldüğü için antibiyotik tedavisi ve profilaksisinin mevcut semptomların iyileşmesi ve rekürrensleri önlemesi açısından yararlı olacağı düşünülse de bazı çalışmalar tam ters sonuçlar elde etmektedir. Günümüzde PANDAS/ PANS tanısı düşünülen olgularda tedavi ya da profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımı aktif enfeksiyon geçiren ya da ARA tanılı olgular ile sınırlı olmaktadır.

PANDAS / PANS ile bağlantılı olarak görülen OKB/tik bozukluğu olan hastalar, PANDAS / PANS olup olmadığının aydınlatılması için beklememeli, enfeksiyon bulgusu bakılmaksızın nöropsikiyatrik semptomlar açısından mutlaka ele alınıp tedavi edilmelidir (87).

Tik bozukluklarının tedavisi, tik bozukluğu hastalıklarının tedavisindeki genel ilkelere uygun yapılmalıdır. İlk basamakta tik bozukluğuna yönelik olarak alışkanlığı tersine çevirme tedavisi gibi davranışçı teknikler önerilmektedir (87). Bir çalışmada PANDAS'lı bireylerde başta risperidon olmak üzere atipik antipsikotiklerin faydalı olduğu bildirilmektedir (103). Bundan başka, Tourette bozukluğunda etkinliği gösterilen haloperidol PANDAS / PANS'lı vakalarda faydalı olabileceği düşünülmektedir (87). Ayrıca hastanın işlevselliğini tik bozukluğuna göre daha olumsuz etkileyen OKB gibi psikiyatrik ek tanılar dikkate alınmalı ve tedavi edilmelidir. OKB semptomları genellikle farmakoterapi ve bilişsel davranışçı terapiye iyi yanıt vermektedir.

PANDAS'ın patogeneğinde otoimmün reaksiyonların rol oynadığı varsayıldığından bu süreçlerin engellenmesinin PANDAS ile tetiklenen psikiyatrik semptomların azalmasında etkin olabileceği düşünülmüş ve PANDAS'lı hastalarda immunomodulator tedaviler uygulanmıştır (104). Plazmaferez ve intravenöz immunglobulin (İVİG) PANDAS ile ilişkili tik bozukluğu hastalarında kullanılmış ve plazmaferez için daha belirgin olmak üzere bu tedavilerin semptomlar da azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, günümüzde bu tedavilerin PANDAS /PANS'lı bireylerde kullanımı ile ilgili veriler yeterli olmadığından ve potansiyel yan etkileri açısından bu tedaviler iyi düzenlenmiş araştırma protokolleri dışında kullanılmaması önerilmektedir.

2.3.1.5. PANDAS ve Hastalık Prognozu

PANDAS'lı çocukların uzun dönem prognozu tam olarak aydınlatan çalışmalar yetersiz sayıda olmaktadır. Yapılan bir çalışmada PANDAS tanısı almış 60 çocuğun ekokardiyografik incelemelerinde çocukların hiçbirinde belirgin mitral veya

aortik kapak regurjitasyonu görülmemektedir, yani kardiyak açıdan herhangi sekel kalması saptanmamıştır. Psikiyatrik açıdan ise tanı almamış PANDAS ve tedavi edilmemiş PANDAS hayatı boyu OKB /tik hastalığına dönüşme açısından yüksek risk taşıdığı düşünülmektedir.

2.4. Yürütücü İşlevler.

2.4.1. Yürütücü İşlevler Tanımı

Literatür incelendiğinde Yürütücü İşlevler (Yİ) ile ilgili farklı tanımlara rastlanmaktadır. Yİ üst düzey bilişsel işlevleri tanımlamak için kullanılan bir şemsiye terimdir. En sık kullanılan ve daha kapsamlı olan Yİ tanımı ise aşağıdaki şekilde ifade edilebilir. Yİ dikkati bir yönden başka yöne doğru çevirebilme, tepki ketleme, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, dürtü kontrolü, üretkenlik, soyutlama, planlama, organizasyon, çalışma belleği, sözel akıcılık, önceden kazanılan bilgi ve becerileri koşulların uygun olduğu ortamlarda kullanma, davranışları ve duyguları amacı doğrultusunda düzenleme, uzak belleği aktive etme, strateji oluşturma ve değiştirebilmeyi içermektedir (105-108).

Pennington ve Ozonoff Yİ'yi 6 boyuta : 1- kurulumu koruma ve değiştirebilme, 2- planlama, 3- bağlamsal (contextual) bellek, 4- ketleme (inhibition) yani bozucu etkiye (interference) karşı koyabilme, 5- olayları bütünleştirebilme, 6- akıcılık ve çalışma belleği (working memory) ayırmaktadır (109).

Yİ, Barkley tarafından ise; inhibisyon: bireyin kendi eylemlerini denetlemesi, kurulumu değiştirme (set shifting): gerektiğinde problemi çözebilmek için başka bir alana yönlenebilme becerisi, akıcılık (fluency): bir probleme çeşitli çözümler bulabilme becerisi, planlama: bir sorunu çözebilmek için gerekli adımları planlama, işleyen bellek (working memory): bir işi yaparken gereken bilgileri kullanabilmek olmak üzere 5 alt boyutta tanımlamaktadır (110).

2.4.2. Yürütücü İşlevler ve Gelişim Süreci

Alanyazın incelendiğinde yapılmış deneysel çalışmalarda Yİ'in çocukların yaşamlarının çok erken dönemlerinde (7,5-12 aylık bebeklik dönemi) gelişmeye başladığı (111), ancak bu işlevlerin tam olgunlaşmasının uzun yıllar sürdüğü düşünülmektedir. Çalışmalarda Yİ'lerin yaş arttıkça, Prefrontal korteks (PFK) bölgesindeki olgunlaşma süreci ile doğru orantılı olarak gelişmekte olduğu gösterilmektedir (112). Bazı araştırmacılar Yİ'lerin erken ergenliğe kadar ortaya çıkmadığı fikrini savunsalar da, bazı veriler okul öncesi dönemde bile çocuklarda

bilişin değerlendirilebileceğinin mümkün olduğunu belirtmektedir (113). Yapılmış gelişimsel nöropsikolojik çalışmalara bakıldığında ilk başlarda, frontal lobların bebeklik ve erken çocukluk döneminde fonksiyonel olarak işlevsiz olduğu görüşünü destekleseler de, güncel çalışmalar erken çocukluk ve bebeklik döneminde dahi frontal lob aktivitelerinin olabileceğin ileri sürülmektedir (114-116).

Gelişimsel model Yİ'leri birbiriyle ilişkili dört farklı alana ayırmaktadır; dikkat kontrolü, bilişsel esneklik, hedef belirleme ve bilgi işleme. Bu dört alandan en erken geliştiği düşünülen dikkat kontrolüdür. Dikkat kontrolü, bebeklik döneminde oluşup erken çocukluk döneminde hızla gelişmekte olduğu tanımlanmaktadır. Ancak, diğer üç alan- bilişsel esneklik, hedef belirleme ve bilgi işleme ise 7-9 yaşlarında gelişmeye başlayıp ve 12 yaşlarında olgunluğa ulaşmaktadır (117). Yalçın ve ark. yaptığı bir çalışmada yürütücü işlev testlerinden Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) performansının, çocuklarda 11 yaşından başlayarak yetişkin profiline benzemeye başladığını gözlemlemiştir. Aynı çalışmada 11 yaşından itibaren çocukların, perseveratif yanıt ve yineleyici hata sayısının azaldığı, alışlagelen davranış örüntüsünü bastırabildikleri, Yİ'lerin etkinliğinin arttığı belirtilmektedir (118).

2.4.3. Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi

Yürütücü işlevler; nöropsikolojik ölçümlerle değerlendirilmektedir. Nöropsikolojik ölçümler dediğimizde üç kaynaktan; fonksiyonel olarak bozukluk gösteren beyin alanlarının tıbbi araçlar ile görüntülenmesi; standardizasyonları yapılmış çeşitli performans testleri ve davranışsal gözlemlere dayanan ölçeklerden elde edilen bilgiler kast edilmektedir.

Günümüzde, gerek geleneksel kağıt-kalem testleri, gerekse de bilgisayar tabanlı nöropsikolojik test bataryaları kullanılmaktadır. Uluslararası literatürde, 400'e yakın nöropsikolojik test bulunmakta olup, ülkemizde de daha yaygın kullanılan bazı geleneksel nöropsikolojik testler aşağıda gösterilmektedir.

- Dikkat testleri- Sürekli Performans Testi, Sayı Dizisi Testi, İz Sürme Testi-A, Stroop Testi, Go/No-Go Taskı,
- Sözel öğrenme ve Bellek testleri-Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi,

- Yürütücü işlevler testleri-İz Sürme Testi-B, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop testi, Raven Standart Progresif Matrisleri, Sayı Dizisi Testi
- Tepki ketleme testleri-Stop Sinyal Taskı, Go/No-Go Taskı, Stroop interferans testleri

2.4.4. Yürütücü İşlevlerden Sorumlu Merkezler

Bireylerin, bilişsel, emosyonel ve sosyal davranışlarının düzenlenmesinde görev alan yürütücü işlevler, Prefrontal korteksin farklı bölümleri tarafından yerine getirilmektedir. PFK fonksiyonları dikkatin sürdürülmesi, planlama, organizasyon, çalışma belleği, muhakeme, dürtü kontrolü, kendi davranışını düzenleme ve yönetme, problem çözme yeteneği, deneyim ve hatalardan öğrenme, duyguları tanıma, limbik sistem kontrolü, empati gibi becerileri içermektedir (119). Prefrontal korteks üç bölüme ayrılır. Bunlar; dorsolateral, anterior singulat (ventromedial) ve orbitofrontaldır. Prefrontal korteks frontostriyatal, frontopariyetal, frontoserebellar yollar vasıtasıyla bütün kaynaklardan gelen bilgileri alıp bütünleştirir ve talamusla, bazal gangliyonlarla ve birden fazla devreyle ilişki kurmaktadır (120,121). Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK); motor planlama, bilişsel set değiştirme, dikkati yönlendirme ve çalışma belleğiyle davranışı monitorize edebilme işlevlerini yürüten merkezdir. Yürütücü işlevlerin özelliği olan çalışma belleği bilginin algı, biliş ve duygu yönleriyle zihinde tutulabilmesini sağlayarak davranışı yönlendirmektedir (122,123). Orbitofrontal korteks (OFK); karar verme, ödül-ceza, dürtü ve limbik sistem kontrolü ve empati becerilerini, sosyal, duygusal bilgilerin değerlendirmesini, bir durumu baskılamayı ya da etkin kılmayı, sosyal katılım davranışı sergilemeyi, karar verme becerilerini yürüten merkezdir (122). Ventromediyal frontal korteks (VMPFK); karışık sosyal davranışlarda duygu yönü olan yaşantılarla karar verme aşamasında ilişki kurulmasını sağlamaktadır. Zihin kuramı (bireyin inançlarını ve isteklerini anlayabilme yetisi), kendini yönetebilme becerisi gibi işlevleri de gerçekleştirmektedir (119)

2.5. KRONİK HASTALIKLARDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Alanyazın incelendiğinde birçok çalışmada hem kronik hastalıkların hem de inflamasyonun yürütücü işlevler üzerine olumsuz etkisi gösterilmektedir (124). Bu konu üzerinde en çok çalışma yürütülen bozukluklara Tip I diabetes mellitus (Tip I DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) hastalıklarını örnek göstermek mümkündür (125-127).

2.5.1. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğu

Kronik romatizmal hastalıkların yürütücü işlevler üzerine olan etkisi konusunda yapılan çalışmalar incelendiğinde bu konuda çelişkili sonuçlara rastlanılmaktadır. Kronik enflamatuar romatizmal hastalıklarından biri olan Romatoid Artrit (RA) tanılı hastalarla yürütülen bazı çalışmalarda bu bireylerde bilişsel bozukluk sıklığında ve Alzheimer demans oranlarında artış olduğu saptanmasına rağmen (128,129–133), bazı çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamaktadır (134).

Bilişsel işlevler ve sosyal uyum açısından başka bir romatizmal hastalık olan Sistemik tip Juvenil İdiyopatik Artrit (sJİA) tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hastalıktan etkilenen bireylerin normal bilgi işleme hızına sahip olduğu, hafıza ve dikkat alanlarının sağlıklı bireylerle benzer ve normal sınırlar içerisinde olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bu hastalığın bilişsel bozukluk veya artmış sosyal ve duygusal sorunlarla ilişkili olmadığı, hastalık aktivitesi ve süresinin bilişsel performansı etkilemediği ortaya konulmaktadır (135).

JİA hasta popülasyonunda hastalık aktivitesiyle nörobilişsel performans ilişkisine bakılan bir diğer çalışmada iki grup (aktif ve inaktif evrede olan hastalar grubu) arasında nörobilişsel performans testlerinde anlamlı farklılık gözlenmemekte olup, nörobilişsel performansın hastalık aktivitesinden etkilenmediği düşünülmektedir (136). Aynı ekip bir yıl sonra JİA tanılı çocuklarla sağlıklı kontrolleri gündüz uykululuk hali ve nörodavranışsal test performansı yönünden karşılaştırmış, çalışmanın sonucunda iki grup arasında nörokognitif test performansı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmediğini belirtmektedirler (137).

Kronik hastalıklar ve nörokognitif etkileri üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde literatürde RKH'lı çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevleri inceleyen çalışmaya rast gelinmemekte olup bilişsel işlevler üzerine etkisi ve hakkındaki bilgilerimiz yeterli olmamaktadır.

2.5.2. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunda suçlanan teoriler

Literatür incelendiğinde RA'lı hastalarda bilişsel eksiklik varlığına ilişkin sağlam kanıtlar gösterilmesine rağmen, bu durumun altında yatan mekanizma tam olarak gösterilmemektedir(131). MSS proteinlerine karşı gelişen periferik otoantikör seviyelerinde artış (139) ve artmış immün reaksiyon tepkileri de (140-143) suçlanan mekanizmalar arasında düşünülmektedir.

Romatizmal hastalık sürecinde de görülen kronik ağrı (144-147), yorgunluk (138), uyku bozukluğu (148), eşlik eden ruhsal patoloji (149-152), nöral dokuyu

etkileyen kronik sistemik inflamasyon (140,153-156), otoimmün hastalıklarda sık kullanılan steroid (458) gibi ilaçların yan etkileri de bilişsel performansı etkilediği düşünülmektedir.

Yukarda belirtilen bu sonuçlar, hastalık sürecinin bilişsel işlev üzerindeki etkilerine birçok nedenin olabileceğini ve bu popülasyondaki yürütücü işlev bozukluğunun multi-faktöriyel sebeplerden kaynaklanabileceğini göstermektedir (157).

JİA'lı çocuk ve ergenlerde prenatal ve erken çocukluk döneminde kronik inflamasyona maruz kalmanın DEHB riskini arttırması (158) bilgisinden yola çıkılarak; bireylerdeki olası bilişsel etkilenmenin sadece hastalıkla ilişkili klinik süreçler veya tedavinin etkilerine ikincil olmadığı, genetik yatkınlığın da bu hasta popülasyonunda bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (159). Alan yazın incelendiğinde; prenatal dönemde anne karnında kronik inflamasyona maruz kalmanın (158), erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların ve çocukluk çağının kronik inflamatuvar hastalıklarının DEHB riskini arttırdığı görülmektedir (251). Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sisteminin aktivasyonu nörogenez, nöronal göç, sinaps oluşumu ve plastisite üzerindeki etkileriyle (252,253), santral sinir sistemini etkilemekte; DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların oluşmasına katkıda bulunabilmektedir (254).

CRP, interlökin-6 gibi artmış enflamatuvar belirteçler, genel popülasyon dahil olmak üzere diğer romatizmal hastalık durumlarında da meydana gelen bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır (160-163).

İlgili yazında eşlik eden depresyon ve anksiyetenin bilhassa yaşlı hastalarda bilişsel işlevleri etkileyebileceği ortaya konmuştur (164). Depresyonun konsantrasyon (165) ve yürütücü işlev (166) ile ilgili sorunlara yol açabildiği, bilişsel bozukluğun depresyonun bir özelliği olabildiği (167) ifade edilmektedir. Depresyon sadece kronik hastalığı olan bireylerde değil yaygın olarak bütün popülasyonlarda bilişsel gerileme için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (168).

“Kanser, epilepsi, multipl skleroz” gibi birçok kronik hastalıkta (169–174) algılanan bilişsel şikâyetler ile depresif semptomlar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. 2019 yılında yapılan MS, RA, İBH gibi kronik inflamatuvar hastalık tanısı olan bireylerin katıldığı geniş örneklemlili bir çalışmada, tüm katılımcıların, sağlıklı topluma göre işlem hızı, sözel öğrenme ve gecikmiş hatırlama belleği alanlarında daha yüksek işlev kaybı gösterdiği, daha yüksek anksiyete belirtilerinin daha düşük işlem

hızı, daha düşük sözel öğrenme ve daha düşük çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (175). RA hasta popülasyonunda yapılan bazı çalışmalarda (176) psikolojik faktörlerin bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceği ortaya konulsa da, bazı çalışmalarda (177) psikolojik faktörler ile bilişsel etkilenim arasındaki ilişki doğrulanmamaktadır.

Romatolojik hastalığın kendisinin yanı sıra tedavide kullanılan immün düzenleyici ilaçlar da santral sinir sistemini (SSS) etkilemekte, böylelikle bireylerde bilişsel, davranışsal ve duygusal sorunlar ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (178).

Tedavi sürecinin ve kullanılan ilaçların RA hastalarının bilişsel kusurlarında rol oynayıp oynamadığı birçok çalışmada araştırılmış ancak net bir fikir birliğine varılamamıştır (178).

Ancak yine bu ilaçların kullanımı sayesinde hastalık aktivitesi baskılanmakta, inflamasyon kontrol altında tutulmakta ve hastalık yönetimi iyi bir şekilde yürütülebilmektedir (178). İnflamasyonun RA'da bilişsel bozulmanın esas sebeplerinden biri olması ve kullanılan bu ajanlar sayesinde hastalık kontrolünün sağlanması nedeniyle bazı yazarlar bu ilaçların bilişsel bozukluğa neden olmayacağını, hatta hastalardaki bilişsel bozukluğun önlenmesi açısından yararlı olabileceğini söylemektedir (179,180). Yine bazı çalışmalarda tedavide kullanılan ajanlar ile bilişsel profil arasında hiçbir bir ilişki bulunamamıştır (181).

Glukokortikoid (GCs): RA hastalarının bilişsel kusurlarında bir risk faktörü de GCs tedavisi olabilmektedir. Öğrenme ve hafıza ile ilgili beyin yapıları olan hipokampus, amigdala ve frontal lobların kortikosteroid reseptörleri olduğu bilinmektedir (182). Ayrıca endojen Cushing sendromu olan bireylerde bilişsel bozukluk tespit edilmesi (183), erken yaşamda GCs'ye aşırı maruz kalmanın bilişsel ve duygusal işlevlerde ömür boyu değişikliklere neden olması (184), diğer yandan tip 2 diyabetli bireylerde yüksek kortizol düzeyleri sonucunda beyinde hipokampal ve ön frontal hacimlerinin azalması (185), kortikosteroidlerin bilişsel bozulma ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlardır (186). RA'lı hasta popülasyonunda herhangi bir oral GCs kullanımı olan deneklerin, kullanmayanlara kıyasla bilişsel bozukluk riskinin yaklaşık üç kat arttığı (24), tek bir doz veya kısa süreli GCs kullanımının bile, hafıza problemleriyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (187). Literatürde bu sonuçların tam aksine Said ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada; RA

hastalarında kontrollerden daha fazla bilişsel bozukluk tespit edilmiş, ancak bu sorun kortikosteroid dozları ile korele bulunamamıştır (188).

Kardiyovasküler hastalık ile ilişkili risk faktörlerinin, çelişkili sonuçlar olmakla beraber bilişsel azalmaya katkıda bulunabileceği bazı çalışmalarda belirtilmektedir (189–191).

Literatürde hem hareketsizlik-obezite gibi potansiyel olarak değiştirilebilir yaşam tarzı ilişkili faktörlerin, hem de düşük eğitim-düşük gelir düzeylerinin genel popülasyonda bilişsel düşüklük için risk faktörleri arasında yer aldığı bildirilmiştir (192-197).

2.5.3. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunun Patofizyolojisi

Kronik inflamasyon; Alan yazın incelendiğinde; aşırı ve kronik inflamasyonun hücrel ve beyin fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri ve sonuçta yürütücü işlev bozukluğuna neden olabileceği gösterilmektedir (198-200). Simen ve ark. (2011) yaşa bağlı inflamatuvar değişikliklerin yaşlanma ile birlikte yürütücü işlev bozukluğuna neden olabileceğini öne sürmektedir. O'Shea ve ark. (2013) ise yenidoğan döneminde inflamasyonla ilişkili proteinlerin yüksek seviyelerinin 2 yaşında bireylerdeki bozulmuş bilişsel fonksiyonları yordayabileceğini düşünmektedir (199-201). Demansı olmayan yaşlı bireylerde CRP ve fibrinojenin yüksek seviyelerinin epizodik bellek daha kötü olması ile ilişkilendirilmektedir(202). Bilişsel bozukluğu olan RA hastalarında artmış TNF- α , IL-2, IL-4 IL-6 ve BDNF seviyelerinin olduğu, bu sitokinlerin bilişsel işlevlerle negatif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (203). Hayvan çalışmalarında sistemik inflamasyonun yaşlı sıçanlarda dikkat ve bilişsel esnekliği bozduğu (204), hipokampusün deneysel sepsis sırasında en savunmasız beyin bölgesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu beyin bölgelerinde proinflamatuvar sitokin reseptörlerinin olduğu, periferik inflamasyonun derin glial aktivasyona, nitrik oksit oluşumuna ve apoptoz için kritik olan Bax ve Bcl-2 protein regülasyonunda değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir (205).

Kan beyin bariyeri disfonksiyonu; Alan yazın incelendiğinde; RA'nın bir hayvan modelini oluşturarak farelerde; serebrovasküler geçirgenliğin arttığı ve kan beyin bariyerinin kronik inflamasyon sonucu bozulduğu gösterilmektedir(206). Kan beyin bariyerindeki bu bozulmaya özellikle RA hastalarının sinoviyal sıvısı ve plazmasında yükselen S100 ailesinin bir üyesi olan S100A4'ün aracılık ettiği bulunmuştur (207). Yine S100 ailesinin bir üyesi olan ve genellikle kan beyin bariyeri disfonksiyonu ve bilişsel bozukluğun markırı olarak kabul edilen S100B'nin, antijen

odaklı bir anti-S100B otoantikor üretimini tetiklediği, bu otoantikoron da kan beyin bariyerindeki bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir (208,209). Ayrıca S100β'nin beyin dokularıyla sınırlı kalan moleküllerin salınmasına yol açabildiği (210), nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus (NPSLE), Alzheimer hastalığı (AD) ve demans gibi hastalıklarda bilişsel performans ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (211–213).

Otoimmünite; RKH ve RA hasta popülasyonunda bilişsel disfonksiyonun altında yatan mekanizmalar yeterince anlaşılmamış olsa da; SLE ve Sjogren sendromu (SS) olan hastalarda yapılan önceki çalışmalarda, miyelin temel proteini (MBP), oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi CNS proteinlerine karşı oluşan otoantikorların yüksek seviyelerinin kötü bilişsel fonksiyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (214,215). Bilişsel hasar ile karakterize birçok hastalıkta anti-MBP ve anti-MOG seviyeleri belirgin şekilde arttığı bazı çalışmalarda doğrulanmaktadır (216,217). Sonuç olarak yapılan birçok çalışmada bilişsel bozulma ile bağışıklık reaksiyonunun korele olduğu belirtilmektedir (203).

2.5.4. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlevleri Anlamanın Önemi

Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlevleri Anlamanın Önemi Sağlam yürütücü işlevler birçok kronik hasta grubunda hastalığa adaptasyonu sağlayan en temel faktördür (218,219). Çalışmalarda kronik hasta popülasyonunda yürütücü işlevsellikteki düşüşlerin bireylerdeki acı çekmeyi şiddetlendirebileceği ve daha kötü fiziksel, sosyal ve duygusal sağlığa yol açabileceği kanıtlanmıştır (220-222). Bilişsel işlev bozukluğu diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi RA'da da fonksiyonel sakatlık için kritik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (220,223,224). Günlük yaşam faaliyetlerini gerçekleştirmek kronik hastalıkları tanımlı bireyler için çok önemlidir (225). Birçok çalışmada RA hastalarında dikkat ve zihinsel esneklikte işlev bozukluğu tespit edilmiş ve bu parametrelerin özellikle günlük aktiviteleri gerçekleştirmede ve tedaviye uyumu sürdürmekte gerekli bileşenler olduğunun altı çizilmiştir (220,226,255). Hafif bilişsel bozukluğun bile RA'lı bireylerde artmış fonksiyonel zorluğa, kötü ilaç uyumuna ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olabileceği düşünülmektedir (220,221). Kronik hastalıkları olan bireylerin zorluklarından biri olan eşlik eden ruhsal sıkıntıların tedavisinde etkili psikolojik müdahalelerin yapılabilmesi için, çoğu zaman hastaların düşünce ve davranışlarında değişiklik yaratmak gerekmektedir. Bu da yine sağlam bilişsel kapasite ile mümkündür (227,228).

2.5.5. Romatizmal Hastalıklar ve diğer Ruhsal Hastalıklar

Alan yazın incelendiğinde; yukarda da belirtildiği gibi, prenatal dönemde anne karnında kronik inflamasyona maruz kalmanın (229), erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların ve çocukluk çağının kronik inflamatuvar hastalıklarının DEHB riskini artırdığı görülmektedir (230). Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sisteminin aktivasyonu nörogenez, nöronal göç, sinaps oluşumu ve plastisite üzerindeki etkileriyle (231,232), santral sinir sistemini etkilemekte; DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (384). Ayrıca birçok çalışmada otoimmün hastalıkları olan bireylerde normal toplumdan yaklaşık iki kat fazla DEHB görülmesi, otoimmün hastalıklar ile DEHB arasında anlamlı ilişki olabileceğini göstermektedir (233–235). Çalışmalarda otoimmün hastalıklar ile DEHB birlikteliğinde etiyolojiden sorumlu ortak MHC genleri olabileceği (236,237), bunlardan özellikle HLA-DR4, HLA-DRB1 ve kompleman C4B genlerinin hem çeşitli otoimmün hastalıklar için hem de DEHB için ortak risk faktörü olabileceği gösterilmektedir (238)

Bağışıklık sistemi disfonksiyonu ve otoimmünitenin birçok psikiyatrik bozuklukla olan bağlantısı ve etiyolojideki rolü birçok çalışmada kanıtlanmaktadır (239). ARA sonrası ortaya çıkan Sydenham Koresi (SK), doku antijenlerine benzeyen Streptokok antijenlerinin otoimmün yanıtı tetiklemesini bir sonucu olduğu düşünülmüş olup, pek çok olguda SK sırasında tik bozukluğu, OKB, DEHB semptomları birlikte bulunabilmektedir. Böylelikle hastalık etiyolojisinde yer alan otoantikorların SSS'ne olan etkisinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (240).

Yakın zamanda RA'lı hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada; inflamasyon ve depresyon arasındaki ilişkinin proinflamatuvar sitokinlerin monoaminerjik nörotransmisyon, nörotrofik faktörler ve sinaptik plastisite ölçümleri üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceği gösterilmiştir (241). TNF-a, IL-1, ve IL-6 gibi sitokinlerin yüksek kan seviyeleri ile karakterize edilen bir proinflamatuvar yanıt, (242, monoamin nörotransmitter sistemlerini hastalık davranışını indüklemek için etkilemektedir (243,244). Yapılan çalışmalara göre, depresyon ve yorgunluğun sıklıkla artmış proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (245,246). Artmış proinflamatuvar sitokinler nedeniyle ortaya çıkan bu anormalliklerin anti-inflamatuvar ajanlarla ortadan kaldırılabilceği düşünülmektedir. Nitekim İnfliximab tedavisi sonrası 44 yüksek bazal inflamatuvar biyobelirteçleri olan

hastalarda uyku kalitesinin ve depresif belirtilerin iyileşmesi bunu destekler niteliktedir (247).

•Hastalık süresi ve psikiyatrik hastalıklar: Yapılan çalışmalarda hastalık süresinin anksiyete ve depresyon riskini nasıl etkileyebileceği hala belirsizdir. Hastalık süresi ile anksiyete veya depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar sunulmaktadır (248,249). Daha düşük anksiyete ve depresyon semptomları olan ergenlerin daha uzun hastalık süresine sahip olduklarını gösteren çalışmalarla beraber (250), hastalık süresi arttıkça daha yüksek ve daha kötü depresyon belirtileri olacağını ileri süren çalışmalar mevcuttur

2.6. GEREÇ ve YÖNTEM

2.6.1. Çalışmanın yapıldığı yer

Bu çalışma Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı-çocuk kardiyoloji polikliniği ve Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-çocuk psikiyatri polikliniğinde gerçekleştirilmiştir.

2.6.2. Çalışmanın Süresi

Bu çalışma Temmuz 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

2.6.3. Çalışmanın Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09.07.2020 tarihli ve 54022451-050.05.04 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. (EK-1).

2.6.4. Çalışmanın Deseni

Çalışmamız, 12-18 yaş arası RKH hastalarını ve sağlıklı kontrolleri içeren kesitsel randomize çalışma şeklinde tasarlanmıştır. Hastalar ve kontrollerin tamamı ile yüz yüze görüşülmüş, çalışmada kullanılan soru formu ve ölçekler de yüz yüze görüşme yoluyla görüşmeci tarafından değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında "Sosyodemografik veri formu, Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu (Behaviour Rating Inventory of Executive Function, (BRIEF)) doldurulmuştur. Psikiyatrik tanısal değerlendirme için tüm katılımcılara "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Dsm-5" uygulanmıştır. Yürütücü İşlevleri değerlendirmek için ise sırasıyla Sayı Dizisi

Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürme Testi, Stroop Testi , Wisconsin Kart Eşleme Testi kullanılmıştır. Çalışmaya alınan ve bilgilendirilmiş onamla çalışmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundaki olgulardan ve ailelerden aydınlatılmış onam (EK-2) alındıktan sonra psikometrik ölçümler ve psikiyatrik görüşme uygulanmıştır. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

2.7. Çalışma örnekleme

RKH tanılı çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevler, psikiyatrik bozukluk sıklığı, dağılımı araştırdığımız bu çalışmada; örneklemimiz RKH tanılı 30 olgu ve 30 sağlıklı kontrolden oluşmuştur.

2.7.1. Hasta Grubunun Oluşturulması

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji polikliniğine başvuran RKH tanısına sahip 12-18 yaş aralığında hastaların kontrol kardiyolojik muayenesi yapıldıktan sonra çalışma şartlarını ve formları doldurmayı kabul eden RKH tanılı 30 olgu ve ailesi çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklem seçilmesi aşamasında uygun olgular ve ailelere çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü sürede Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine 2015’ci yılda revize edilmiş Johns kriterlerine göre bir pediatrik kardiyolog tarafından RKH teşhisi konulmuş, düzenli aralıklarla takip edilen 45 RKH tanılı olgu (0-18) başvuruyordu. Ancak bu hastalardan 7 olgunun 12 yaşın altında olması, 8 olgunun çalışmaya katılmayı ilk başta kabul etse de daha sonra telefonla iletişime geçilse de pandemi nedeniyle katılmakta istememiş olması nedeniyle RKH tanılı 15 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilememiştir. 12-18 yaş aralığında ve RKH dışında başka kronik hastalığı olmayan, çalışma şartlarını ve formları doldurmayı kabul eden 30 RKH tanılı çocuk-ergen ve ailesi değerlendirildi. 30 olgu da dahil edilme kriterlerini karşıladığı için çalışmaya dahil edilmiştir.

- RKH Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri
- 12- 18 yaş grubunda olmak
- Romatizmal Kalp Hastalığı tanısını karşılıyor olmak
- Herhangi bir nörolojik hastalığının ve nörolojik muayene bulgusunun olmaması
- Klinik olarak zeka geriliğinin saptanmamış olması
- Aktif ve kronik RKH dışında bir hastalığının olmaması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
- Ebeveynler tarafından onam formunun okunarak imzalanması

- Okuma yazma biliyor olmak

2.7.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Kontrol grubuna, aynı periyotta non-spesifik belirtilerle Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve kronik hastalık tanısı ile takibi olmayan, yaş, cinsiyet ve eğitim yıllarına göre RKH katılımcılarıyla olabildiğince eşleşen, çalışma dahil ve dışlama kriterlerine uyan, çalışma şartlarını ve formları doldurmayı kabul eden sağlıklı kontrol alındı.

Ancak yapılan değerlendirme sonrası kontrol grubundaki katılımcılardan 1'inde otizm spektrum bozukluğu (OSB) belirtileri saptanmıştır. 2 birey de yürütücü işlevleri değerlendirmek için uyguladığımız testlere koopere olamamış ve test geçerliliği sağlanamamıştır. 4 hastada ise eşlik eden yürütücü işlevleri etkileyebileceği düşünülen kardiyak hastalığı olduğu için çalışmaya alınmamıştır. İlk başta çalışma şartlarını kabul eden ancak Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk psikiyatri polikliniğine yönlendirildikten sonra çocuk psikiyatri polikliniğine gitmeyen 4 hasta ile tekrar telefon ile iletişime geçilse de değerlendirilmeye katılmak istememiştir. Bu nedenlerle toplam 11 birey çalışma dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 30 katılımcı sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur.

- Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri
 - 12- 18 yaş grubunda olmak
 - Romatizmal Kalp Hastalığı ve ciddi tıbbi durumun olmaması karşılıyor olmak
 - Herhangi bir nörolojik hastalığının ve nörolojik muayene bulgusunun olmaması
 - Klinik olarak zeka geriliğinin saptanmamış olması
 - Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
 - Ebeveynler tarafından onam formunun okunarak imzalanması
 - Okuma yazma biliyor olmak,
-
- Her İki Grup İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
 - 12 yaşından küçük, 18 yaşından büyük yaş grubunda olmak
 - Herhangi bir nedenle çalışmaya gönüllü olunmaması
 - Her grup için herhangi bir nörolojik hastalığı, epilepsi, serebral tümör ya da serebrovasküler hastalığı olması, bilinç yitimine yol açmış kafa travması geçirmiş olmak, ciddi bir medikal hastalığı olması

- Her grup için son 6 ay içinde alkol, madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı saptanması
- Son 48 saatte nörobilişsel testleri etkileyecek ilaç (benzodiazepin, uyarıcı madde, alkol vs.) almış olmak.
- Görme ve işitme kusuru olması
- Klinik olarak zeka geriliğinin saptanması
- Ciddi kalp rahatsızlığının olması
- Kronik tıbbi durumun olması
- Okuma yazma bilmiyor olmak

2.8. Değerlendirme araçları

2.8.1. Sosyodemografik veri formu

Tarafımızca çalışmaya özel olarak geliştirilen bu form hem RKH grubu hem de kontrol grubu için ortak sorular içermektedir. Yürütücü işlevler, psikopatoloji üzerinde etkili olabileceği düşünülen, çocuk ve aile ile ilişkili sosyodemografik parametreleri sorgulamaya yönelik bir formdur. Veri formu ebeveynlerden ve katılımcıların kendisinden alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Çocuğa ait; cinsiyet, yaş, obstetrik öyküsü (gebelikte tıbbi / psikiyatrik hastalık olup olmadığı, kaç haftalık doğduğu, doğumda boy ve kilosu, doğum sonrası kuvözde kalıp kalmadığı), olgunun geçirdiği ruhsal hastalık ve tıbbi hastalık öyküleri, eğitim düzeyi, akademik başarı, hastalık öyküsü, ek hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır. Ebeveynlere ait; eğitim ve çalışma durumları, aylık gelir düzeyi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve tıbbi hastalık öyküsü, aile yapısı, anne-baba birlikteliği, toplam çocuk sayısı sorgulanmıştır. (EK-3).

2.8.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni

Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Dsm-5- (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

ÇDŞG-ŞY; Kaufman ve ark. (1997) tarafından geliştirilmiş, çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. ÇDŞGŞY'nin Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve ark. (2004) tarafından yapılmıştır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5; Kaufman ve ark. (2016) tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre yeniden uyarlanmıştır. Güncellenen yarı yapılandırılmış bu görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) ise

Ünal ve ark. (2016) tarafından yapılmıştır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T, üç bölümden oluşmakta ve görüşmeci tabanlı bir görüşmeye dayalı yapılmaktadır. ‘‘Yapılandırılmış Başlangıç Görüşmesi’’ olarak adlandırılan ilk bölümünde çocuğun demografik bilgileri alınmakta, şu andaki yakınması, sağlık durumu, geçmişe ilişkin psikiyatrik tedavisine ilişkin bilgiler, okul durumu, yakın çevreyle olan ilişkileri gibi bilgiler edinilir. ‘‘Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi’’ olarak adlandırılan ikinci bölümde, 200 kadar belirtiyi değerlendirmeye yönelik tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri bulunmaktadır. Tanısı konulan bireylerde belirtilerin şiddetini değerlendirme, varlığına ilişkin bilgi verir. Üçüncü bölüm ise, ‘‘Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği’’ olarak adlandırılmakta olup, çocuğun o andaki işlev düzeyinin belirlenmesi için düzenlenmiştir. ÇDŞG-ŞY-DSM-5 anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul vb.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile taranabilen birincil tanılar; majör depresif bozukluk (MDB), süregelen depresif bozukluk, mani, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, şizoafektif bozukluklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB), basit fobi, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), davranım bozukluğu (DB), karşıt olma/karşı gelme bozukluğu (KOKGB), enürezis, enkoprezis, anoreksiya nevroza (AN), bulimiya nevroza (BN), tıknırcasına yeme bozukluğu, geçici tik bozuklukları, Tourette bozukluğu, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve otizm spektrumu bozukluklarıdır. DSM-5 değişiklikleriyle beraber ÇDŞG-ŞYDSM-5-T ile taranabilen tanılar arasında yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, tıknırcasına yeme bozukluğu ve otizm spektrumu bozuklukları da eklenmiştir.

2.8.3. Sayı Menzili Testi

WAIS–R (Wechsler, 1987; Karakaş, 2004) bataryasının alt testi olan ve ileriye – geriye doğru sayı menzili olarak iki bölümden oluşan Sayı Menzili Testi en sık kullanılan dikkat testlerinden biridir. İleri sayı dizisi basit dikkati değerlendirirken; geriye sayı dizisi karmaşık dikkati ve çalışma belleğini değerlendirir (Lezak ve ark.

2012). Her iki bölümde de katılımcıya birer saniye ara ile rakamlar (her başarılı denemenin ardından sayısı bir artarak) okunur ve katılımcının bu rakamları aynı sıra ile tekrarlanması istenir. Katılımcının iki kez art arda başarısız olduğu sayı dizisinden önceki dizi, menzili oluşturur. Araştırmada ileri ve geri sayı menzili analiz edilmiştir.

2.8.4. Sözel Akıcılık Testi

Dikkati sürdürme becerisinin değerlendirildiği ve frontal lob duyarlılığı olan sözel akıcılık testlerinde kategorik ve leksikal akıcılık incelenir. Kategorik akıcılık testinde, 60 saniye boyunca katılımcıdan aklına gelen mümkün olduğunca fazla sayıda hayvan ismi söylemesi istenirken; leksikal akıcılık testinde, katılımcıdan her bir harf için 60 saniye olmak üzere K-A-S harfleri ile başlayan ve özel isim olmayan kelimeler söylemesi istenir. Üretilen toplam kelime sayısı ve performans esnasındaki perseverasyon sayısı kaydedilir. Çalışmada hem kategorik hem de leksikal akıcılık toplam kelime sayıları analiz edilmiştir.

2.8.5. İz Sürme Testi

Yürütücü işlevleri ve dikkat süreçlerini değerlendiren TMT (Reitan, 1958; Cangöz ve ark. 2007) Renkli İz Sürme Testi CCTT 1 VE CCTT 2 olmak üzere iki sayfadan oluşmaktadır. İlk sayfada örnek çalışma olarak katılımcıdan 1 den 8 'e kadar pembe ve sarı renkteki rakamları, rakam sıralamasına göre elini kaldırmaksızın çizerek birleştirmesi istenmektedir. Örnek çalışma tamamlandıktan sonra arka sayfadaki teste geçilir. 1 den 15'e kadar rakamları mümkün olan en kısa sürede ve hata yapmaksızın birleştirmesi istenmektedir. Yapılan hata sayısı, verilen ipucu sayısı, rakamlar arasında kaçırma yapıp yapmadığı ve testte harcadığı süre puanlanmaktadır.. İkinci sayfada ise örnek çalışma olarak katılımcıdan 1 den 8 'e kadar pembe ve sarı renkteki rakamları, rakam sıralamasına göre pembe ve sarı örüntüsü oluşturacak şekilde elini kaldırmaksızın çizerek birleştirmesi istenir. 1 den 15'e kadar rakamları mümkün olan en kısa sürede ve hata yapmaksızın birleştirmesi istenmektedir. Yapılan hata sayısı, hatanın renk (Color Sequence) ya da sayı (Number Sequence) boyutunda olup olmadığı, verilen ipucu (Prompt) sayısı, rakamlar arasında kaçırma (Near Misses) yapıp yapmadığı ve testte harcadığı süre puanlanmaktadır.

2.8.6. Stroop Testi

Stroop (1935) tarafından geliştirilen Stroop testinde cevap inhibisyonu, enterferansa karşı direnç gibi yürütücü işlevler değerlendirilir. Literatürde tek bir stroop testi yoktur. Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılan ve her bir satırda 10 madde bulunan 6 satırlı versiyon kullanılmıştır. Testin 3 bölümden oluşur: (1) yazılı kelimeleri okuma, (2) görülen renkleri isimlendirme ve (3) kelimelerin yazılımlarında kullanılan renk ile kelimelerin ifade ettiği rengin farklı olduğu renk-kelime enterferansı. Test uygulamasında, katılımcıdan her üç bölümü de mümkün olduğu kadar hızlı tamamlaması istenir ve katılımcıya eğer hata yaparsa düzeltebileceği bildirilir. Test esnasında bölümleri tamamlama süreleri kaydedilir. Araştırmada renk-kelime bölümü 28 süresinden okuma bölümü süresi çıkartılarak hesaplanan enterferans süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı analize alınmıştır.

2.8.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Soyutlama ve kavramsallaştırma becerilerini değerlendirmek amacıyla Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş ve Heaton tarafından standardizasyonu yapılmıştır. Frontal lob işlevlerinden soyutlama, kavramsallaştırma becerisi, kurulumu sürdürme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme, dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği gibi yürütücü işlevlerle ilişkilidir [218]. WKET, 64'er adet tepki kartının meydana getirdiği iki kart destesinden ve 4 adet uyarıcı karttan oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk (mavi, kırmızı, sarı ve yeşil) ve miktarlarda (bir, iki, üç ve dört) şekiller (artı, daire, yıldız ve üçgen) bulunmaktadır. WKET'de deneğin yapması gereken görev, tepki kartlarını uygun gördüğü uyarıcı kartları ile eşleştirmektir. Uygun eşleme kategorisi renk, şekil, miktar, renk, şekil, miktar olarak sıralanmakta, art arda 10 doğru eşlemeden sonra, bir sonraki kategoriye geçilmektedir. WKET'de 13 puan hesaplanmaktadır: Toplam yanlış sayısı (WKET 2) ve toplam doğru sayısı (WKET 3), sırasıyla, doğru eşlemenin yapılmamış olduğu ve doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplamından oluşmaktadır. Bu iki değer toplamı toplam tepki sayısını (WKET 1) oluşturmaktadır. Tamamlanan kategori sayısı (WKET 4), art arda 10 kez doğru tepkinin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir. Yineleyici tepki sayısı (WKET 5), ardışık 10 doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir yineleme ilkesine göre yinelenen tepkilerin toplamından oluşmaktadır. Yineleyici hata sayısı (WKET 6), yineleyici olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanlarıdır. Yineleyici olmayan hata sayısı (WKET 7), toplam hata sayısından yineleyici hata sayısı çıkarılarak elde edilmektedir. Toplam yineleyici hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılması, yineleyici hata yüzdesini (WKET 8) vermektedir. İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada

kullanılan tepki sayısını (WKET 9) oluşturmaktadır. Kavramsal düzey tepki sayısı (WKET 10), en az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamı; bunun toplam cevap sayısına bölünerek 100 ile çarpılması ise kavramsal düzey tepki yüzdesini (WKET 11) oluşturmaktadır. Deneğin art arda 5–9 tepki verdiği ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanını (WKET 12) vermektedir. En az üç kategoriyi tamamlayan katılımcılarda hesaplanan öğrenmeyi öğrenme puanı (WKET 13) için, her bir kategorideki hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Testin yetişkinler için Türkçe uyarlama çalışması Karakaş tarafından yapılmıştır. 2006 yılında Yalçın ve arkadaşlarının çalışmasında yaşın WKET performansı üzerine etkisi 6-14 yaş grubundaki çocuklarda incelenmiştir. Bizim çalışmamızda WKET'nin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır.

2.9. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmaya alınan olgulardan elde edilen veriler IBM SPSS V25 (Chicago, USA) aktarılarak analiz edilmiştir.

Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Normal dağılım gösteren bağımsız grup ortalaması karşılaştırmalarında iki grup için Student's t test, varyansların homojenliğini test etmek için Levene Testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile araştırıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon katsayısından (r) yararlanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında Pearson testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında Spearman testi kullanılmıştır.

Tüm hipotez kontrolleri $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamıza, Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda RKH tanısıyla takip edilen 12-18 yaş aralığında 30 RKH tanılı olgu ve aynı periyotta RKH tanısı olmayan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Çalışma kapsamında sosyodemografik veri formu, Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu doldurulmuş, psikiyatrik tanısız değerlendirme için çocuk ve aile ile yarı yapılandırılmış bir görüşme olan "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-DSM-5" yapılmıştır. Yürütücü işlevleri değerlendirmek için ise sırasıyla Sayı Menzili Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürme Testi, Stroop Testi uygulanmış, Wisconsin Kart Eşleme Testi bilgisayar tabanlı versiyonu kullanılmıştır. Bulgularımız sırasıyla verilmiştir.

3.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN İNCELENMESİ

3.1.1. Katılımcıların Cinsiyet Dağılımına İlişkin Veriler

Çalışmamızda; RKH grubundaki 30 olgunun %76.7'si (n= 23) kız, %23.3'ü (n= 7) erkek, kontrol grubundaki 30 olgunun ise %50'i (n= 15) kız, %50'si (n= 15) erkektir. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.03$), ($z = - 2,13$), (Tablo 3.1). RKH grubunda kız sayısının daha fazla olduğu görülmüştür.

Tablo 3.1: Katılımcıların Yaş ve Cinsiyetlerinin Karşılaştırılması

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Yaş, yıl	(Ort., SS)		14.93	1.84	14.73	1.84	t = 0.42,	p:0.68
Cinsiyet	kız	(n, %)	15	50	23	76.7	z:-2.13	p=0.03
	erkek	(n, %)	15	50	7	23.3		

3.1.2. Katılımcıların Yaş Ortalamasına İlişkin Veriler

Çalışmamızda; RKH grubunun yaş ortalaması 14.73 ± 1.84 ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 14.93 ± 1.84 olarak bulunmuştur. Her iki grubun yaş ortalamaları açısından benzer olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.68$), ($t = 0.42$), (Tablo 3.1).

3.1.3. Katılımcıların Doğumsal Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmaya dahil edilen RKH grubundaki katılımcıların annelerinin doğumdaki yaş ortalaması 25.63 ± 5.29 ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların annelerinin

doğumdaki yaş ortalaması 26.30 ± 3.89 olarak bulunmuştur. Her iki grubun

Tablo 3.2: Gebelik ve Doğum öyküsü için tanımlayıcı istatistikler

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Annelerin doğumdaki yaşı, yıl	(Ort., SS)		25.63	5.29	26.30	3.89	t: -0.56	p: 0.58
Gebelik süreci	normal (n, %)		22	73.3	22	73.3		p: 1.00
	sorunlu (n, %)		8	26.7	8	26.7		
Doğum haftası	prematür miadında (n, %)		4	13.3	2	6.7		p: 0.67
	(n, %)		26	86.7	28	93.3		
Doğum kilosu	2500 altı (n, %)		1	3.3	2	6.7		p: 1.00
	2500 üstü (n, %)		29	96.7	28	93.3		
Doğum şekli	normal (n, %)		15	50	14	46.7	z: -0.26	p: 0.80
	sezaryen (n, %)		15	50	16	53.3		
Küvöz ve /ve ya yoğun bakım öyküsü	var (n, %)		28	93.3	5	16.7	z: -1.20	p: 0.23
	yok (n, %)		2	6.7	25	83.3		

annelerinin doğumdaki yaş ortalamaları açısından benzer olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.58$), ($t = -0,56$), (Tablo 3.2).

Çalışmamızda; her iki gruptaki 30 olgunun annelerinin %73.3'ünün ($n = 22$) gebelik süreci normal , %26.7'si ($n = 8$) sorunlu geçmiştir. Gebelik süreci açısından iki grupta aynı sonuçlar olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 1$), (Tablo 3.2).

Çalışmamızda, RKH grubundaki 30 olgunun %6.7'si ($n = 2$) prematür, %93.3'ü ($n = 28$) zamanında, kontrol grubundaki 30 olgunun ise %13.3'ü ($n = 4$) prematür, %86.7'si ($n = 26$) zamanında dünyaya gelmiştir. Gruplar doğum zamanı açısından benzer olup; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.67$), (Tablo 3.2).

Çalışmamızda, RKH grubundaki 30 olgunun %46.7'si ($n = 14$) sezaryen, %53.3'ü ($n = 16$) zamanında, kontrol grubundaki 30 olgunun ise %50'si ($n = 15$) prematür, %50'si ($n = 15$) normal doğulmuştur. Gruplar doğum şekli açısından benzer olup; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.80$), ($z = -0.26$), (Tablo 3.2).

Çalışmamızda, RKH grubundaki 30 olgunun %6.7'si ($n = 2$) düşük doğum ağırlıklı, %93.3'ü ($n = 28$) normal doğum ağırlıklı, kontrol grubundaki 30 olgunun %3.3'ü ($n = 1$) düşük doğum ağırlıklı, %96.7'si ($n = 29$) normal doğum ağırlıklı

doğmuştur. Gruplar doğum kilosu açısından benzer olup; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 1$), (Tablo 3.2).

Çalışmamızda, RKH grubundaki 30 olgunun %83.3'sinde ($n= 25$) küvöz ve/ve ya yoğun bakım öyküsünün olmadığı, %16.7'sinde ($n= 5$) küvöz ve/ve ya yoğun bakım öyküsünün olduğu, kontrol grubundaki 30 olgunun ise %93.3'ünde ($n=28$) küvöz ve/ve ya yoğun bakım öyküsünün olmadığı, %6.7'sinde ($n= 2$) küvöz ve/ve ya yoğun bakım öyküsünün olmadığı bulunmuştur. Gruplar küvöz ve/ve ya yoğun bakım öyküsü açısından benzer olup; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.23$), ($z = - 1.20$), (Tablo 3.2).

3.2. Katılımcıların Gelişimsel Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmamızda; RKH grubunda anne sütüyle beslenme süresi ortalama 16.88 ± 11.65 ay ve sağlıklı kontrol grubunda anne sütüyle beslenme süresi ortalama 18.10 ± 10.25 ay olarak bulunmuştur. Her iki grubun anne sütüyle beslenme süresi açısından benzer olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.67$), ($t = 0.43$), (Tablo 3.3).

Çalışmamızda; RKH grubunda katılımcıların yürüme zamanı ortalama 11.93 ± 2.02 ay ve sağlıklı kontrol grubunda katılımcılar yürüme zamanı ortalama 11.67 ± 1.60 ay olarak bulunmuştur. Her iki grubun yürüme zamanı açısından benzer olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.57$), ($t = - 0.57$), (Tablo 3.3).

Çalışmamızda; RKH grubunda katılımcıların ilk kelime söyleme zamanı ortalama 10.63 ± 7.22 ay ve sağlıklı kontrol grubunda katılımcıların ilk kelime söyleme zamanı ortalama 9.73 ± 2.80 ay olarak bulunmuştur. Her iki grubun ilk kelime söyleme zamanı açısından benzer olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.53$), ($t = -0.64$), (Tablo 3.3).

Çalışmamızda; RKH grubunda katılımcıların ilk cümle kurma zamanı ortalama 17.37 ± 8.12 ay ve sağlıklı kontrol grubunda katılımcıların ilk cümle kurma zamanı ortalama 17.40 ± 6.97 ay olarak bulunmuştur. Her iki grubun ilk cümle kurma zamanı açısından benzer olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.99$), ($t = - 0.02$), (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Katılımcıların Gelişimsel açıdan Karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Anne sütü ile beslenme	(Ort., SS)	18.1	10.25	16.9	11.65	t: - 0.43	p: 0.669
Yürüme	(Ort., SS)	11.67	1.60	11.93	2.02	t: -0.57,	p: 0.57
İlk kelime	(Ort., SS)	9.73	2.08	10.63	7.22	t: -0.64,	p: 0.57
İlk cümle	(Ort., SS)	17.40	7.00	17.37	8.12	t: -0.02,	p: 0.99

3.3. Katılımcıların Ailesel Özelliklerine İlişkin Veriler

3.3.1. Anne ve babaların eğitim düzeyleri

Tablo 3.4: Anne ve Baba Yaş ve Eğitim Düzeylerinin Karşılaştırılması

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Anne yaşı, yıl		(Ort., SS)	40.40	4.99	40.83	4.00	t: - 0.37, p: 0.71	
Baba yaşı, yıl		(Ort., SS)	44.53	5.37	45.40	4.35	t: - 0.69, p: 0.50	
Anne eğitim durumu	Lise altı	(n, %)	16	53.3	22	73.3	t: 2.58, p: 0.11	
	Lise ve üstü	(n, %)	14	46.7	8	26.4		
Baba eğitim durumu	Lise altı	(n, %)	12	40.0	20	66.7	t: 4.29, p: 0.04	
	Lise ve üstü	(n, %)	18	60.0	10	33.3		

Çalışmamızda, RKH grubundaki katılımcıların %73.3'ünün (n= 22) annelerinin ilk ve orta okul mezunu olduğu, %26.4'sinin (n= 8) ise lise ve üniversite mezunu olduğu, kontrol grubundaki katılımcıların annelerinin %53.3'ünün (n= 16) ilk ve orta okul mezunu olduğu, %46.7'si (n= 14) ise lise ve üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Katılımcılar annelerinin eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p = 0,11), (t = 2.58), (Tablo 3.4).

Çalışmamızda, RKH grubundaki katılımcıların %66.7'sinin (n= 20) babalarının ilk ve orta okul mezunu olduğu, %33.3'ünün (n= 10) ise lise ve üniversite mezunu olduğu, kontrol grubundaki katılımcıların %40.0'ının (n= 12) babalarının ilk ve orta okul mezunu olduğu, %60'ının (n= 18) ise lise ve üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Katılımcılar babalarının eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. (p = 0,04), (t = 4.29), (Tablo 3.4).

3.3.2. Ailedeki toplam çocuk sayısı

Tablo 3.5: Katılımcıların Ailesel Özelliklerinin Karşılaştırılması

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Toplam çocuk	(Ort., SS)		2.27	0.74	2.80	1.16	t: - 2.13	p: 0.04
Doğum sırası	(Ort., SS)		1.53	0.78	2.03	1.25	t: - 1.87,	p: 0.07
Aile yapısı	çekirdek	(n, %)	25	83.3	29	3.3		p: 0.20
	geniş	(n, %)	5	16.7	1	96.7		
Aile gelir düzeyi	2500 altı	(n, %)	0	0.0	3	10.0		p: 0.24
	2500 ve üstü	(n, %)	30	100.0	27	90.0		
Anne-baba evlilik	boşanmış	(n, %)	5	16.7	1	3.3		p: 0.20
	birlikte	(n, %)	25	83.3	29	96.7		

RKH grubundaki çocukların ailelerinde çocuk sayısı ortalaması $2,80 \pm 1.16$ (min.: 1, max.: 6) ve kontrol grubunda ise $2,27 \pm 0,74$ (min.: 1, max.: 4) olarak

bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları arasında ailedeki çocuk sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu belirlenmiş; RKH'lı katılımcıların ailesinde daha fazla çocuk olduğu görülmüştür. (**p = 0,004**), (**t: -2,13**), (Tablo 3.5).

3.3.3. Aile yapısı

RKH grubundaki katılımcıların %96.7'sinin (n= 29) çekirdek ailede, %3.3'ünün (n= 1) geniş ailede yaşadığı, %3.3'ünün (n=1) ebeveynlerinin boşanmış olduğu, %96.7'sinin ise (n= 29) ebeveynlerinin birlikte yaşadığı, kontrol grubundaki katılımcıların %83.3'ünün (n= 25) çekirdek ailede, %16.7'sinin (n= 5) geniş ailede yaşadığı, %16.7'inin (n= 5) ebeveynlerinin boşanmış olduğu, %83.3'ünün ise (n= 25) ebeveynlerin birlikte yaşadığı belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grupları aile yapıları bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.($p > 0.05$). (Tablo).

3.3.4. Ailenin gelir düzeyi

Aylık gelir düzeyi asgari ücret esas alınarak 2500 ₺'den az, 2500₺'den fazla olarak gruplandırılmıştır. RKH grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %10'u (n= 3) 2500 ₺ altı, %90'ı (n= 27) 2500 ₺'den fazla olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; çocukların hepsinin (n= 30, %100) aile gelir düzeyleri 2500 ₺'den fazla olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p = 0,24$), (Tablo).

3.3.5. Ailede ruhsal hastalık öyküsü

Tablo 3.6: Katılımcıların ailelerinde tıbbi ve ruhsal hastalık öyküsü karşılaştırılması

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)		
Anne Tıbbi hastalık	var	(n, %)	12	40	14	46.7	$\chi^2 = 0.271$ $p:0.60$
	yok	(n, %)	18	60	16	53.3	
Anne Psik hastalık	var	(n, %)	11	36.7	3	10	$\chi^2 = 5.96$ $p:0.015$
	yok	(n, %)	19	63.9	27	90	
Baba tıbbi hastalık	var	(n, %)	6	20	9	30	$\chi^2 = 0.80$ $p:0.37$
	yok	(n, %)	24	80	21	70	
Baba psik hastalık	var	(n, %)	3	10	0	0	$p:0.24$
	yok	(n, %)	27	90	30	100	
Kardeş tıbbi hast	var	(n, %)	4	13.3	3	10	$\chi^2 = 0.37$ $p:0.83$
	yok	(n, %)	22	73.3	24	80	
Kardeş psik hastalık	var	(n, %)	4	13.3	6	20.0	$\chi^2 = 0.57$ $p:0.75$
	yok	(n, %)	22	73.3	21	70.0	

RKH grubundaki çocuk ve ergenlerin %10'unda (n= 3) annesinde ruhsal hastalık öyküsü varken, %90'nın (n= 27) annesinde ruhsal hastalık öyküsü saptanmamıştır. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin %36.7'sinin (n= 11) annesinde ruhsal hastalık öyküsü varken, %63.9'unun (n= 19) annesinde ruhsal hastalık öyküsü saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grupları annelerdeki ruhsal hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; RKH'lı katılımcıların annesinde daha az ruhsal hastalık öyküsü olduğu tespit edilmiştir. ($p = 0.015$), ($\chi^2 = 5.96$), (Tablo 3.6).

Olgu ve kontrol grupları babalarındaki ruhsal hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.024$), (Tablo 3.6).

Olgu ve kontrol grupları kardeşlerindeki ruhsal hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.75$), ($\chi^2 = 0.57$), (Tablo 3.6).

3.3.6. Ailede tıbbi hastalık öyküsü

Olgu ve kontrol grupları annesindeki tıbbi hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.60$), ($\chi^2 = 0.27$), (Tablo).

Olgu ve kontrol grupları babasındaki tıbbi hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.37$), ($\chi^2 = 0.80$), (Tablo).

Olgu ve kontrol grupları kardeşindeki tıbbi hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p = 0.83$), ($\chi^2 = 0.37$), (Tablo).

3.4. RKH'lı Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

3.4.1. Hastaların yaş, tanı yaşı ve izlem süresi

Tablo 3.7: RKH'lı katılımcıların yaş, tanı yaşı, hastalık izlem süresine ilişkin veriler

	min	max	Ort., SS
Yaş, yıl	12	18	14,73 ± 1.84
Tanı yaşı, yıl	9	15	11.97 ± 1.72
Hastalık izlem süresi, yıl	1	5	2.77 ± 1.26

Çalışmamıza alınan, RKH tanılı 30 olgunun %76.7'si (n= 23) kız, %23.3'si (n= 7) erkek bireyden oluşmaktadır. Kız: erkek oranı yaklaşık olarak 3:1 idi. Olgu grubunun yaş ortalaması 14,73 ± 1.84 yıl olarak kaydedilmiştir. Tanı yaş ortalaması 11.97 ± 1.72 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların izlem süresine bakıldığında en az 1 yıl, en fazla 5 yıl hastalık izlemi yapıldığı, ortalama hastalık izlem süresinin 2.77 ± 1.26 yıl olduğu bulunmuştur.

3.4.2. Hastaların kalp kapak tutulumu, kalp dilatasyon

Tablo 3.8: RKH grubu katılımcıların kardiyolojik değerlendirilme sonuçları

		RKH grubu (n=30)	
Kapak yetmezliği yok	(n, %)	4	13.3
İzole MY	(n, %)	17	56.7
İzole AY	(n, %)	3	10.0
MY+AY	(n, %)	6	20.0
Kalpte dilatasyon yok	(n, %)	25	83.3
Sağ kalp dilatasyonu	(n, %)	1	3.3
Sol kalp dilatasyonu	(n, %)	4	13.3
Hafif	(n, %)	18	60
Orta	(n, %)	11	36.7
Ağır	(n, %)	1	3.3
Aortal kapakta akım uzunluğu	(Ort., SS)	4.07	6.71
Mitral kapakta akım uzunluğu	(Ort., SS)	15.23	11.80

ASO değeri	(Ort., SS)	551.22	279.21
------------	------------	--------	--------

RKH'lı katılımcıların %56.7'si (n= 17) İzole MY, %10'u (n= 3) İzole AY, %20'si (n= 6) hem MY hem de AY tanısı ile izlenmekteydi. RKH'li katılımcıların %13.3'ünde (n= 4) kontrol muayene sırasında kalp kapak yetmezliği bulguları tespit edilmedi (Tablo 3.8).

RKH'lı katılımcıların %83.3'ünde (n= 25) kalpte dilatasyon izlenmese de, %13.3'nde (n= 4) sol kalpte dilatasyon görülmüştür. Olgu grubunda sadece 1 hastada (%3.3)sağ kalp dilatasyonu tespit edildi (Tablo 3.8).

Karditin ciddiyeti; klinik, ekokardiyografi bulguları dikkate alınarak belirlendi. Klinik ciddiyetine göre kardit sınıflandırıldığında hafif derecede kardit 18 (%60) olguda, orta derecede kardit 11 (%36.7) olguda, ağır kardit ise sadece 1 (%3.3) olguda görüldü (Tablo 3.8).

3.5. KULLANILAN ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.5.1. Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri (BRIEF)

Ebeveyn Formu

RKH'lı ve sağlıklı kontrol grubunda BRIEF puanları karşılaştırıldığında tüm alt test puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 3.9: Yürütücü İşlevleri Davranışsal Değerlendirme Envanteri (BRIEF)

Ebeveyn Formu

		Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Bastırma	(Ort., SS)	14.00	4.35	13.27	5.93	t: 0.55	p: 0.59
Set değiştirme	(Ort., SS)	15.30	3.20	15.13	2.89	t: 0.21	p: 0.83
Emosyonel kontrol	(Ort., SS)	19.57	5.06	19.47	5.16	t: 0.08	p: 0.94
Başlatma	(Ort., SS)	14.83	3.41	14.07	3.44	t: 0.87	p: 0.39
Çalışma belleği	(Ort., SS)	19.07	4.99	17.50	4.31	t: 1.30	p: 0.20
Planlama	(Ort., SS)	21.37	5.90	20.30	6.42	t: 0.67	p: 0.51
Düzenli olma	(Ort., SS)	48.87	10.44	47.87	11.86	t: 0.35	p: 0.73
İzleme	(Ort., SS)	129.20	27.38	123.17	28.00	t: 0.84	p: 0.40
Davranışsal düzenleme	(Ort., SS)	48.87	10.44	47.87	11.86	t: 0.35	p: 0.73
Metakognisyon	(Ort., SS)	80.27	19.00	75.30	18.80	t: 1.02	p: 0.31
Global Yönetici puan	(Ort., SS)	129.20	27.38	123.17	28.00	t: 0.84	p: 0.40

3.6. PSİKIYATRİK TANILARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda ÇDŞG-ŞY-DSM-5'e göre katılımcıların hem kendisi hem de ebeveynleri ile yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapılmış; buna göre şimdiki (güncel-mevcut- son iki haftalık dönemde tanı kriterlerinin karşılanması) ve yaşam

boyu (geçmiş ve şimdiki tanıların toplamı) dönemde katılımcıların psikiyatrik tanıları gözden geçirilmiştir.

Şimdiki psikiyatrik hastalık sıklığı; RKH grubundaki 30 çocuk ve ergen son iki haftalık dönemde ruhsal hastalık varlığı bakımından incelendiğinde %50'sinde (n=

15) en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken, %50'sinde (n= 15) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Kontrol grubundaki 30 çocuk ve ergenin ise %46.7'sinde (n= 14) son 2 haftalık dönemde en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken %53.3'ünde (n= 16) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. RKH ve sağlıklı kontrol grubu şimdiki psikiyatrik tanı sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık bulunmamıştır. ($p = 0,80$), ($t = 0.07$), (Tablo 3.10).

Tablo 3.10: Katılımcıların DSM-5 psikiyatrik tanı sıklığının karşılaştırılması

Yaşam boyu psikiyatrik hastalık sıklığı; RKH grubundaki 30 çocuk ve ergen yaşam boyu dönemde ruhsal hastalık varlığı bakımından incelendiğinde %60'ında (n= 18) en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken %40'ında (n= 12) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Kontrol grubundaki 30 çocuk ve ergenin ise %70'inde (n= 21) en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken %30'unda (n= 9) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. RKH ve sağlıklı kontrol grubu yaşam boyu psikiyatrik tanı

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Şimdiki hastalık	yok	(n, %)	16	53.3	15	50.0	t: 0.07	p: 0.80
	var	(n, %)	14	46.7	15	50.0		
Yaşamboyu hastalık	yok	(n, %)	9	30.0	12	40.0	t: 4.59	p: 0.03
	var	(n, %)	21	70.0	18	60.0		

sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık bulunmuş olup RKH grubunda yaşam boyu dönemde daha az psikiyatrik hastalık tanısı mevcuttur ($p = 0,03$), ($t = 4.59$), (Tablo 3.10).

Çalışmamızda tanılar yıkıcı davranım bozukluğu (YDB), anksiyete bozukluğu (AB), duygudurum bozukluğu (DDB), tik ve dışa atım bozukluğu şeklinde kategorize edilmiştir.

Tablo 3.11 Katılımcıların DSM-5-Şimdiki psikiyatrik tanı türlerinin karşılaştırılması

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
DDB	yok	(n, %)	30.0	100.0	30.0	100.0	NS	
	var	(n, %)	0	0.0	0	0.0		
AB	yok	(n, %)	21	70.0	21	70.0		p: 1.0
	var	(n, %)	9	30.0	9	30.0		
YDB	yok	(n, %)	23	76.7	20	66.7	t: 0.74	p: 0.40
	var	(n, %)	7	23.3	10	33.3		

Tik	yok var	(n, %) (n, %)	29 1	96.7 3.3	29 1	96.7 3.3	<i>p</i> : 1.0
Dışa atım bozukluğu	yok var	(n, %) (n, %)	30 0	100.0 0.0	30 0	100.0 0.0	<i>p</i> : 1.0

Şimdiki psikiyatrik hastalık tanı türü açısından çalışmaya katılan çocuk ve ergenler ayrı ayrı incelendiğinde; RKH grubunun son 2 haftalık dönemde sırasıyla; “%33.3’ünde (n= 10) YDB; %30’unda (n= 9) AB ; %3.3’ünde (n= 1) tik bozukluğu” tanılarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise son 2 haftalık dönemde sırasıyla “%30’unda (n= 9) AB; %23.3’ünde (n= 7) YDB; %3.3’ünde (n= 1) tik bozukluğu” tanıları tespit edilmiştir. Araştırma grubundaki çocuk ve ergenlerde şimdiki psikiyatrik hastalık tanı türü açısından ayrı ayrı incelendiğinde, istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 3.11).

Tablo 3.12: Katılımcıların DSM-5-Yaşam boyu psikiyatrik tanı türlerinin karşılaştırılması

yaşam			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)		
DDB	yok var	(n, %) (n, %)	27 3	90.0 10.0	27 3	90.0 10.0	<i>p</i> : 1.0
AB	yok var	(n, %) (n, %)	17 13	56.7 43.3	18 12	60.0 40.0	t: 0.42 <i>p</i> : 0.52
YDB	yok var	(n, %) (n, %)	23 7	76.7 23.3	20 10	66.7 33.3	t: 0.07 <i>p</i> : 0.80
Tik	yok var	(n, %) (n, %)	22 8	73.3 26.7	28 2	93.3 6.7	<i>p</i>: 0.05
Dışa atım bozukluğu	yok var	(n, %) (n, %)	30 0	100.0 0.0	28 2	93.3 6.7	<i>p</i> : 1.0

Yaşam boyu psikiyatrik hastalıklar; açısından katılımcılar incelendiğinde, yaşam boyu dönemde RKH grubunun sırasıyla “%40’ünde (n= 12) AB, %33.3’unda (n= 10) YDB; %10’unda (n= 3) DDB, %6.7’inde (n= 2) dışa atım bozukluğu, %6.7’inde ise (n= 2) tik bozukluğu” tanıları tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise “%13,6’sında (n= 11) AB, %8,6’sında (n= 7) YDB; %8,6’sında (n= 7) DDB, %3,7’sinde (n= 3) dışa atım bozukluğu, %2,5’inde (n= 2) ise tik bozukluğu” tanıları tespit edilmiştir. Araştırma grubundaki çocuk ve ergenlerde yaşam boyu dönemde DDB ($p = 1$), AB ($p = 0.52$) ve YDB ($p = 0,80$) tanıları açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık bulunmamış olsa da; RKH grubunda yaşam boyu dönemde daha fazla Tik tanısı mevcuttur. ($p = 0.05$) (Tablo 3.12).

3.6.1. Psikiyatrik Tanı Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

3.6.1.1. Duygudurum bozuklukları (DDB)

DDB tanıları; depresif bozukluklar, majör depresif bozukluk (MDB), distimi, depresif bozukluk BTA, depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu (DUB), psikotik bulgulu depresyon ile bipolar bozukluklar; bipolar II bozukluk ve siklotimi tanılarını kapsamıştır. Çalışmamızda şimdiki DDB tanıları tek tek ele alındığında; her hangi tanı saptanmazken; yaşam boyu DDB açısından incelendiğinde MDB tanısı RKH grubunun %10'unda saptanmıştır. DDB açısından ayrı ayrı alt gruplar incelendiğinde RKH ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

3.6.1.2. Anksiyete bozuklukları (AB)

AB; yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB), panik bozukluk, özgül fobi, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve post travmatik stres bozuklukları (PTSB) tanılarını kapsamıştır. Çalışmamızda, şimdiki AB tanıları tek tek ele alındığında; RKH grubunun son 2 haftalık dönemde %10'unda sosyal fobi, %23.3'ünde özgül fobi, %6.7'sinde YAB tanısı saptanmıştır. Yaşam boyu AB açısından incelendiğinde RKH grubundaki 30 çocuk ve ergenin %13.3'ünde panik bozukluk, %13.3%'inde sosyal fobi, %26.7'sinde özgül fobi, %6,7'sinde YAB tanısı saptanmıştır. AB açısından ayrı ayrı alt gruplar incelendiğinde RKH ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

3.6.1.3. Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB)

Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu (DB) tanılarını kapsamıştır. Çalışmamızda şimdiki YDB tanıları ayrı ayrı incelendiğinde RKH grubundaki çocuk ergenlerin %33.3'ünde DEHB tanısı tespit edilirken, yaşam boyu YDB tanısı açısından bakıldığında %33.3'ünde DEHB tanısı olduğu görülmüştür. Katılımcılar arasında şimdiki ve yaşam boyu YDB tanı sıklığı açısından ayrı ayrı alt gruplar karşılaştırıldığında RKH ve sağlıklı kontrol grubu arasında hiçbir alt grupta istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

3.7. TEST PUANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

3.7.1. Sayı Menzili Testi

Tablo 3.13: Katılımcıların Sayı Menzili Dizi, İz Sürme Testi puanlarının karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
İleri sayı dizisi	(Ort., SS)	6.00	0.95	6.07	1.46	t: - 0.21	p: 0.84
Geri sayı dizisi	(Ort., SS)	4.13	0.90	4.27	1.05	t: - 0.53	p: 0.60
İz sürme A	(Ort., SS)	19.43	6.23	20.39	8.51	t: - 0.50	p: 0.62
İz sürme B	(Ort., SS)	39.11	9.95	39.08	8.94	t: 0.02	p: 0.99

Sayı dizisi testi puan ortalamaları açısından Tablo 'da RKH grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

RKH grubunda “İleri Sayı Dizisi” için puan ortalaması 6.07 ± 1.46 , kontrol grubunda puan ortalaması 6.00 ± 0.95 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.84$), ($t:- 0.21$), (Tablo 3.13).

RKH grubunda “Geri Sayı Dizisi” için puan ortalaması 4.27 ± 1.05 , kontrol grubunda puan ortalaması 4.13 ± 0.90 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.60$), ($t:- 0.53$), (Tablo 3.13).

3.7.2. İz Sürme Testi A ve B

İz Sürme testi A ve B puan ortalamaları açısından Tablo 'da RKH grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

RKH grubunda “İz Sürme Testi A” için puan ortalaması 20.39 ± 8.51 , kontrol grubunda puan ortalaması 19.43 ± 6.23 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.62$), ($t:- 0.50$), (Tablo 3.13).

RKH grubunda “İz Sürme Testi B” için puan ortalaması 39.08 ± 8.94 , kontrol grubunda puan ortalaması 39.11 ± 9.95 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.99$), ($t:0.02$), (Tablo 3.13).

3.7.3. Stroop Testi

Tablo 3.14: Katılımcıların Stroop Testinin puanlarının karşılaştırılması

			Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
Stroop 1	süre	(Ort., SS)	37.31	6.15	37.17	5.78	z: - 0.03	p: 0.98
Stroop 2	süre	(Ort., SS)	30.00	4.92	30.12	7.62	z: - 0.65	p: 0.52
Stroop 3	süre	(Ort., SS)	69.22	16.07	72.43	17.92	z: - 0.99	p: 0.32
	hata sayısı	(Ort., SS)	0.93	1.17	1.13	1.85	z: - 0.25	p: 0.80
	düzeltilme sayısı	(Ort., SS)	2.03	1.50	3.10	2.17	z: - 1.96	p: 0.05
Stroop 3-Stroop 2, saniye		(Ort., SS)	39.21	12.65	42.30	13.70	z: - 1.02	p: 0.31

Stroop testi (ST) puan ortalamaları açısından Tablo 'de RKH grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Stroop 3'de "hata düzeltme sayısı" puan ortalaması, RKH tanılı olgularda 3.10 ± 2.17 , sağlıklı olgularda 2.03 ± 1.50 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0.05$), ($z:- 1,96$), (Tablo 3.14).

3.7.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Tablo 3.15: Katılımcıların WCST puanlarının karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
WCST 2							
Toplam doğru sayısı	(Ort., SS)	99.0	14.5	97.5	16.0	z: - 0.36	p: 0.72
WCST 3							
Toplam yanlış sayısı	(Ort., SS)	29.0	14.5	30.0	14.0	z: - 0.78	p: 0.43
WCST 4							
Perseveratif yanıt sayısı	(Ort., SS)	19.0	11.4	17.5	9.7	z: - 1.06	p: 0.29
WCST 5							
Perseveratif olmayan hata sayısı	(Ort., SS)	14.0	7.6	13.5	8.5	z: - 0.20	p: 0.84
WCST 6							
Perseveratif hata sayısı	(Ort., SS)	18.0	9.4	16.0	8.4	z: - 1.21	p: 0.23
WCST 7							
Tamamlanan kategori sayısı	(Ort., SS)	6.0	1.8	5.5	1.8	z: - 0.83	p: 0.41
WCST 8							
Perseveratif hata oranı (%)	(Ort., SS)	14.1	7.3	12.9	6.3	z: - 0.84	p: 0.40
WCST 9							
İlk kategoriye tamamlamada yanıt	(Ort., SS)	12.0	9.6	11.5	13.3	z: - 0.52	p: 0.61
WCST 10							
Kavramsal düzey yanıt oranı (%)	(Ort., SS)	71.0	15.2	69.9	14.3	z: - 0.34	p: 0.73
WCST 11							
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	(Ort., SS)	2.0	1.2	2.0	1.3	z: - 0.94	p: 0.35
WCST 12							
Öğrenmeyi öğrenme skoru	(Ort., SS)	1.5	5.8	-0.5	8.0	z: - 1.13	p: 0.26

RKH'lı ve sağlıklı kontrol grubunda WCST puanları karşılaştırıldığında tüm alt test puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

3.7.5. Sözel Akıcılık Testi

Tablo 3.16: Katılımcıların Sözel Akıcılık Testi Planları

		Kontrol grubu (n=30)		RKH grubu (n=30)			
K harfi	(Ort., SS)	12.83	4.04	13.93	4.63	t: - 0.98	p: 0.33
A harfi	(Ort., SS)	9.03	3.61	10.77	4.70	t: - 1.60	p: 0.12
S harfi	(Ort., SS)	9.87	3.81	10.23	4.16	t: - 0.36	p: 0.72
KAS puan	(Ort., SS)	31.73	9.87	35.00	11.90	t: - 1.16	p: 0.25
semantik	(Ort., SS)	17.40	3.41	18.77	4.17	t: - 1.39	p: 0.17

RKH'lı ve sağlıklı kontrol grubunda Sözel Akıcılık Testi puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.



4. TARTIŞMA

Bu çalışmada romatizmal kalp hastalığı (RKH) olan çocuk ve ergen hastalarda yürütücü işlevler değerlendirildi. Olgu ve kontrol grupları aile yapıları, ailelerinin aylık gelir, kardeşindeki tıbbi hastalık varlığı ve ailede ruhsal hastalık varlığı bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun homojen olması çalışmamızın sonucunda çıkabilecek yürütücü işlevler bozukluklarının bu faktörlerle açıklanamayacağı sonucuna varmamızı sağladı.

ARA, çoğunlukla çocuklarda ve ergenlerde AGBHS enfeksiyonundan sonra (genellikle farenjitten sonra) ortaya çıkan multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patogeneğinde antijenik benzerlik sonucu oluşan hücrel ve humoral otoimmünite bildirilmektedir. Sonuç olarak akut enfeksiyonda 3 hafta sonra antijenik benzerlik gösteren vücüdümüzdeki çeşitli dokularda inflamatuvar reaksiyon gelişmektedir. ARA olan hastalarda en sık olarak eklem sinoviyasında inflamatuvar reaksiyon olmakta ikinci sıklıkta ise kalp kapaklarında inflamasyon gelişmektedir. Büyük eklemlerde oluşan artrit kendi kendini sınırlayıp sekelsiz iyileşirken kalp kapaklarında gelişen endokardit ise uzun süren bir inflamasyona neden olmakta ve kalıcı kapak kapak hastalığı (romatizmal kapak hastalığı) oluşturmaktadır. Aynı zamanda tedavi edilmeyen ARA'da akut enfeksiyondan 3 ay sonra SSS belli bölümlerinde inflamatuvar reaksiyon gelişmekte ve bu da klinikte psikososyal ve motor ve yürütücü işlev bozuklarıyla kendini gösteren Sydenham koresi (SK) olarak adlandırılmaktadır.

SK akut romatizmal ateşin majör kriterlerinden biridir. Çocukluk çağında görülen akut kore'nin dünya çapında hala en yaygın nedeni olan Sydenham'ın koresidir. Sydenham koreli çocukların çoğunda subklinik kardiyak tutulum

bildirilmektedir. Özellikle ARA sekonder profilaksisi almayan Afrika ve Güney Amerika'daki birçok çocuk için Sydenham kore'si birkaç ay sonra düzelen iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan bir durum değildir (263). Yetişkin hastalarda saptanan SK'de uzun süreli yürütücü işlev bozukluğu saptanırken ve çocukluk çağında gelişen SK'li erişkin hastalarda hem yürütücü işlevlerde hem de bilişsel aktivitelerde eksiklikler bildirilmiştir (261,262,266).

SK hastalarında yürütücü işlev bozuklukları ile ilgili çalışmalar literatürde çok sayıdadır. ARA'lı hastalarda yapılan çok küçük popülasyonda kısmi yürütücü işlevleri değerlendiren çalışma birkaç adettir (264,267). Biz çalışmamızda romatizmal kalp hastalığı (RKH) olan ARA'lı çocuk ve adolosan hastalarda yürütücü işlevler değerlendirdik. Bu özelliği nedeniyle çalışmamız literatürde bir ilk özelliği taşımaktadır. RKH'lı hastalarda literatürde yapılan çalışma olmaması nedeniyle çalışmamızın sonuçlarını SK hasta gruplarında yapılan yürütücü işlev bozukluğu çalışmaları ile karşılaştırdık. Yürütücü işlevleri değerlendirmek için hasta ve kontrol grubuna Sözel Akıcılık Testi, Sayı Dizisi Testi, İz Sürme Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi uyguladık.

Sözel Akıcılık Testi dikkati sürdürme becerisinin değerlendirildiği ve frontal lob duyarlılığı ilgili olan testidir. Beato ve ark. Yaptıkları çalışmada SK olan hastaları atak halinde olan kore hastaları, remisyonda olan kore hastaları olarak gruplara ayırıp bu hastalarda yürütücü işlevleri değerlendirmek için nöropsikolojik testler yaparak sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdılar. Aktif atak halinde olan kore hastalarında hem semantik hem de sözel akıcılık testinde düşük performans saptadılar (264). Sözel akıcılık testi yapılan hastalarda yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları sırasında prefrontal bölgelerin ve hatta bazal ganglionların aktivasyonunu göstermiştir (265). Bu da bu testte bu merkezlerin

çalıştığını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada, akut dönemde olan 20 SK'li çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada hasta grubunda sözel akıcılık testinde anlamlı bir düşüş saptanmış olup fakat semantik akıcılık açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark saptanmamıştır (266). Cavalcanti ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada üç hasta grubunda Sözel Akıcılık Testini değerlendirmişler: çocuklukta SK olan ARA'lı yetişkinler (SK grubu), çocuklukta SK olmayan ARA'lı yetişkinler (ARA grubu) ve kontroller (KT grubu) (267). Hastalar ve kontroller arasında semantik veya sözel akıcılık testinde anlamlı bir fark gözlemlenemediler. Biz çalışmamızda bu testte hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Sonuç olarak bizim çalışmamızda Cavalcanti ve ark. ile benzer sonuçlar saptadık. Biz bu testi hasta ve kontrol grubunda normal saptamamızı kısa izlem süresine ve hastalarımızın düzenli olarak sekonder penisilin profilaksisi almasına bağladık.

Stroop (1935) tarafından geliştirilen Stroop testinde (ST) tepki inhibisyonu, enterferansa karşı direnç gibi yürütücü işlevler değerlendirilir (257). Stroop testi, katılımcının dikkat yönetimi, kelime ve renkleri okumanın hızı ve doğruluğu ve rakip uyarıların engellenmesi gibi süreçlere dahil olmasını gerektirir ve bu süreçlerin değerlendirilmesine izin verir (260). Katılımcılardan üç görevi yerine getirmeleri istenir; renk adlarını okumak, renkleri adlandırmak ve kelimelerin basıldığı renk adlarını adlandırmak. Literatürde SK'li hastalarda yapılan çalışmalarda Stroop test sonuçlarında düşük puanlar bildirilmiştir (261,262,264). Fonksiyonel nörogörüntüleme tekniklerini kullanan çalışmalar Stroop testinin üçüncü görevi sırasında dorsolateral ve singulat prefrontal bölgelerin aktivasyon göstermiştir (258,259). Beato ve ark. aktif ve remisyonda olan Sydenham koreli hastalarda kontrol grubuna göre Stroop testinde düşük puanlar saptamışlar. Otörler yorumlarında SK'li hastalarda dorsolateral ve / veya singulat prefrontal korteksde disfonksiyon

olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda stroop 3’de “hata düzeltme sayı” puan ortalaması, RKH tanımlı olgularda 3.10 ± 2.17 , sağlıklı olgularda 2.03 ± 1.50 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0.05$).

Klasik olarak, dorsolateral bölge yönetici bilişsel işlemlerle ilgilidir, orbitofrontal bölge ise empati ve sosyal olarak uygun davranışla ilgilidir ve anterior singulat motivasyon ve yanıt inhibisyonu ile ilgilidir (271). Bazı yazarlar ise frontostriatal bölgenin bozulmasının sadece motor ve davranış değişiklikleri ve aynı zamanda SK'deki bilişsel anormallikler ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (272-273).

Yürütücü işlevleri ve dikkat süreçlerini değerlendiren İz Sürme Testi yürütücü işlevler içinde önemli testtir. Casey ve ark. SK'li çocuklarda yaptıkları yürütücü işlev çalışmasında bölünmüş dikkat görevinde hasta ve kontrol grupları arasında önemli bir fark olduğunu ancak basit reaksiyon görevinde hiçbir fark olmadığını bildirmişlerdir, bunun da bilgiyi işleme hızında bir azalma anlamına geldiğini bildirmişlerdir (261). Cavalcanti ve ark. ise SK'li hasta grubundaki hastaları ARA ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İz Sürme Testi A'yı yürütmek için daha fazla zamana ihtiyaç duyduklarını gözlemlediler (267). Çalışmalarında ARA'lı hasta ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında ise İz Sürme Testi A ve B sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlar. Bizim çalışmamızda RKH grubunda “İz Sürme Testi B” için puan ortalaması 39.08 ± 8.94 , kontrol grubunda puan ortalaması 39.11 ± 9.95 olarak saptanmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi Soyutlama ve kavramsallaştırma becerilerini değerlendirmek amacıyla Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş ve Heaton tarafından standardizasyonu yapılmıştır (268). Frontal lob işlevlerinden soyutlama, kavramsallaştırma becerisi, kurulumu sürdürme, gerektiğinde bu

kurulumu değiştirebilme, dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği gibi yürütücü işlevlerle ilişkilidir.

Wisconsin Kart Eşleme Testi, büyük ölçüde dorsolateral prefrontal korteks ile ilişkili yürütücü işlevi değerlendirmek için kullanılır (269,270). Literatürde bildirilen iki çalışmada SK'li ocuk hasta ve kontrol gruplarından oluşan çalışmalarında wisconsin kart eşleme testinin farklı değişkenlerinde her iki grupta da benzer sonuçlar saptadıklarını bildirmişlerdir (267,264). Bu çalışmalara zıt olarak ise başka bir çalışmada ise SK'li grubundaki hastalar wisconsin kart eşleme testi sonuçlarını kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırınca oldukça düşük puanlar saptamışlardır (267). Bizim alışmamızda ise RKH'lı ve sağlıklı kontrol grubunda WCST puanları karşılaştırıldığında tüm alt test puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

İleri sayı dizisi testi ve Geri sayı dizisi testi olarak iki bölümden oluşan sayı dizisi testi en sık kullanılan dikkat testlerinden biridir. İleri sayı dizisi basit dikkati değerlendirirken; geriye sayı dizisi karmaşık dikkati ve çalışma belleğini değerlendirir (256). Literatürde SK hastalarda İleri ve Geri sayı dizisi testi düşük performanslar bildirilmektedir (261-19). Cavalcanti ve ark. SK grubundaki hastaların dikkati değerlendiren testlerde ARA ve kontrol gruplarına kıyasla daha zayıf performans sergilediklerini göstererek, bazal gangliyon devrelerinde, özellikle dorsolateral devrede olası bir disfonksiyon olduğunu bildirmişlerdir. Bizim alışmamızda RKH grubunda ileri ve geri sayı dizisi testi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, romatizmal kalp hastalığı olan kontrol ve ocuk hastalarda yürütücü işlevleri değerlendirmek için nöropsikolojik testler uyguladık. Çalışmamızda hasta ve kontrol hastalarına Sayı Dizisi Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz

Sürme Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi uygulandı. Sadece Stroop Testinde anlamlı düşüş saptandı. Bu da bize RHK hastalarında yürütücü işlev bozukluğu geliştiğini düşündürmektedir. RKH hastalarda SK gelişmeden önce ilk olarak dorsolateral ve/veya singulat prefrontal korteks etkilenebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın sonuçları bize ARA'ını geç gelişen major bulgusu alan SK'si gelişmeden hastalığın erken dönemlerinde dahi romatizmal kalp hastalarında yürütücü işlemlerde bozukluklar gelişebileceğini göstermektedir. Yürütücü işlev testlerinden sadece stroop testinde bozukluk saptanıp diğer testlerde bozukluk olmaması hastalarımızın düzenli penisilin profilaksi almalarına, kısa izlem sürelerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

5. SONUÇ

Romatizmal kalp hastalığı (RKH), ARA'nın kronik kardiyak hasarı, sekeli olarak tanımlanır ve edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedeni sayılmakta olup, ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hastalığın kronik seyri, ağır RKH'larda fiziksel kısıtlılıkların, sık aralıklarla düzenli profilaksi zorunluluğu, bazı vakalarda diğer kardiyolojik ilaçları kullanmak ve düzenli takip zorunluluğu ve ağır RKH'larda cerrahi tedavi gerekliliğinden dolayı etkilenen bireyi kısır döngü içine sokmaktadır. Genç popülasyonu etkilediğinden toplum içinde hem iş hem zihin gücü kaybı anlamına gelmektedir. Bu nedenle bu hastalığın medikal tedavisinin yanı sıra ruh sağlığı yönüyle yaratacağı etkileri de tanımak ve uygun şekilde yönetebilmek önemlidir.

Bu çalışmada, RKH tanılı 12-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri incelenmiş, psikopatolojileri saptanmış ve bilişsel değerlendirilmeleri yapılmıştır. Bulgular yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş RKH tanısı olmayan sağlıklı çocuk ve ergen kontrol grubu ile karşılaştırılmış, ayrıca RKH grubunda psikopatoloji gelişimi ve nörobilişsel gelişim üzerinde etkili olabileceği düşünülen bazı klinik değişkenlerin olası etkileri incelenmiştir.

Yapılan psikiyatrik değerlendirmede ÇDŞG-ŞY-DSM-5 ve klinik değerlendirme sonucunda şimdiki tanı oranları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı, ancak yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığının RKH'lı çocuk ve ergenlerde istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu bulgulanmıştır.

Araştırmanın ana sorusu doğrultusunda RKH tanısı olan ve olmayan sağlıklı çocuklar arasında yürütücü işlevler açısından anlamlı düzeyde fark olup olmadığı araştırılmış, uygulanan Stroop testi sonucunda Stroop "hata düzeltme sayısı" alt puanlarında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. RKH'lı grubun sağlıklı gruba göre tüm alt test puanlarının anlamlı olarak düşük olması, RKH'nın bilişsel fonksiyonları etkileyebileceğini göstermektedir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda olguların zekâ düzeylerinin değerlendirilmesi için, zekâ testi uygulanmamış, sadece klinik görüşme yapılmıştır. Toplam zekâ puanı olmadığından zekanın yürütücü işlevler üzerine etkisi ile ilgili istatistiksel analiz yapılamamıştır. Zeka testinin tüm alt testlerinin uygulandığı bir çalışma, zekâ kapasitesi açısından daha objektif sonuçlar verebilir. Araştırmamız kesitsel bir çalışma olarak düzenlenmiştir.

Uzunlamasına izlem çalışmaları, psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel bozulmanın ilerleyici bir özellik gösterip göstermediği, bu faktörlerin zaman içindeki değişimini belirlemek için ihtiyaç vardır. RKH grubu düzenli takip edilen hastalardan oluşmaktadır ve genel popülasyona oranla daha uygun tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri almaktadır. Bu yüzden çalışmanın sonuçları toplumdaki RKH popülasyonunu tüm yönleriyle yansıtmayabilir.

Genel toplumdaki RKH'lı çocukların hastalıktan etkilenmesi bizim belirlediğimizden daha fazla olabilir. Hasta ve kontrol grubunun nispeten küçük sayıda olması Genel toplumdaki RKH'lı çocukların hastalıktan etkilenmesi bizim belirlediğimizden daha fazla olabilir. Çalışmaya aldığımız katılımcıların ailelerinin gelirlerinin sosyoekonomik açıdan ortalamanın üstünde olduğu için normal toplumu yansıtmaması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır.

7. ÖNERİLER

RKH'dan etkilenen bireylerde okul başarısı, duygusal davranışsal işlevler ve eşlik edebilecek psikiyatrik bozukluklar ayrıntılı olarak ele alınmalıdır. Erken tedavi edilen RKH hastalarında psikopatolojilerin erken tanınip aileye ve çocuğa erken psikolojik desteğin sunulması ve izlemde duygusal ve davranışsal temelli önerilerde bulunulması önerilmektedir. RKH gibi kronik hastalığa sahip olan çocuk ve ergenlerin psikiyatrik tanı alacak kadar ruhsal problemleri olmasa bile, psikiyatrik destek almaları gerekiyor olabilir. Bu nedenle bu tür kronik hastalarla çalışan pediatri ve aile hekimlerinin ruh sağlığı çalışanları ile iş birliği içinde bulunmaları önemlidir. Sonuç olarak, RKH tedavisinde hastalığı sadece biyolojik açıdan tedavi etmek yeterli olmayacaktır.

Hastalığın biyopsikososyal açıdan bir bütün olarak ele alınıp ruhsalbilişsel etkilerin göz önünde bulundurulması gereklidir. RKH' dan etkilenen hastalara psikiyatrik destek sağlamak, sağlam bilişsel fonksiyonlar ve yürütücü işlevler, hastalığın kontrolünün sağlanması, yaşam kalitesinin artması ve de yetiyitiminin azalması açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Köksal, A. O., Soylu, A. G., & Özdemir, O. (2016). Akut romatizmal ateş. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 10(4), 283-296.
2. Caulfield, E. (1955). Cheadle on rheumatic fever. *Pediatrics*, 15(5), 601-602.
3. Bodie, A. R. (2019). Potential Antimicrobials for Controlling *Listeria monocytogenes* in Frankfurters.
4. Gewitz, M. H., Baltimore, R. S., Tani, L. Y., Sable, C. A., Shulman, S. T., Carapetis, J., ... & Mayosi, B. M. (2015). 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*, 131(20), 1806-1818.
5. REIMANN, H. A. (1944). Infectious diseases: tenth annual review of significant publications. *Archives of Internal Medicine*, 74(4), 280-310.
6. Bono-Neri, F. (2017). Acute rheumatic fever: global persistence of a preventable disease. *Journal of Pediatric Health Care*, 31(3), 275-284.
7. Schleiss MR, Kaplan EL. 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. p. 1094-1096.
8. Yürek, Ç. (2016). *Akut romatizmal ateş nedeniyle polikliniğe başvuran hastalarda serum iskemi modifiye albümin ve n-terminal pro-brain natriüretik peptid düzeyinin tanıdaki yerinin belirlenmesi* (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi).
9. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:1691-724.
10. Owlia, M., & Mirzaei, M. (2013). Acute rheumatic fever: Over-estimation or mis-conception?. *International journal of cardiology*, 168(5), 5107-5108.
11. Cunningham, M. W. (2000). Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews*, 13(3), 470-511.
12. Schleiss MR, Kaplan EL. 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. p. 1094-1096.
13. Marijon, E., Mirabel, M., Celermajer, D. S., & Jouven, X. (2012). Rheumatic heart disease. *The Lancet*, 379(9819), 953-964.
14. Stanford T, Shulman Rheumatic fever in: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p 1132- 37.
15. Chandrashekhar, Y. S., Buja, L. M., Karthikeyan, G., & Narula, J. (2020). Acute Rheumatic Fever. In *Valvular Heart Disease* (pp. 17-28). Springer, London.
16. Espinoza, L. R. (2019). Acute Rheumatic Fever. In *Infections and the Rheumatic Diseases* (pp. 335-344). Springer, Cham.
17. BAYKAL, Y., SAĞLAM, K., & TURAN, M. (1998). Akut Eklem Romatizmasının Patogenezinde Yeni Görüşler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 18(4), 231-235.
18. Goldman, L. and D.A. Ausiello, *Romatizmal ateş, Cecil medicine*. 22 ed. 2008: Saunders Elsevier Philadelphia.

19. Carapetis, J. R., Beaton, A., Cunningham, M. W., Guilherme, L., Karthikeyan, G., Mayosi, B. M., ... & Zühlke, L. (2016). Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-24.
20. Yanagawa, B., Butany, J., & Verma, S. (2016). Update on rheumatic heart disease. *Current Opinion in Cardiology*, 31(2), 162-168.
21. Woldu, B., & Bloomfield, G. S. (2016). Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Current cardiology reports*, 18(10), 96.
22. Cunningham, M. W. (2014). Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *International reviews of immunology*, 33(4), 314-329.
23. Engel, M. E., Stander, R., Vogel, J., Adeyemo, A. A., & Mayosi, B. M. (2011). Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PloS one*, 6(9), e25326.
24. Bryant, P. A., Robins-Browne, R., Carapetis, J. R., & Curtis, N. (2009). Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation*, 119(5), 742-753.
25. Guédez, Y., Kotby, A., El-Demellawy, M., Galal, A., Thomson, G., Zaher, S., ... & Kotb, M. (1999). HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation*, 99(21), 2784-2790.
26. Khosroshahi, H. E., Kahramanyol, Ö., & Doğanci, L. (1992). HLA and rheumatic fever in Turkish children. *Pediatric cardiology*, 13(4), 204-207.
27. Ozkan, M., Çarın, M., Sönmez, G., Senocak, M., Ozdemir, M., & Yakut, C. (1993). HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease [see comment]. *Circulation*, 87(6), 1974-1978.
28. Hallioglu, O., Mesci, L., & Ozer, S. (2005). DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol*, 23(1), 117-20.
29. Kudat, H., Telci, G., Sozen, A. B., Oguz, F., Akkaya, V., Ozcan, M., & Guven, O. (2006). The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. *International journal of immunogenetics*, 33(1), 41-44.
30. Guilherme, L., & Kalil, J. (2010). Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *Journal of clinical immunology*, 30(1), 17-23.
31. Tani, L. Y. (2008). Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adults*, 1257-1280.
32. Guilherme, L., Cury, P., Demarchi, L. M., Coelho, V., Abel, L., Lopez, A. P., ... & Tanaka, A. C. (2004). Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *The American journal of pathology*, 165(5), 1583-1591.
33. Kemeny, E., Grieve, T., Marcus, R., Sareli, P., & Zabriskie, J. B. (1989). Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. *Clinical immunology and immunopathology*, 52(2), 225-237.
34. Narula, J., Chopra, P., Talwar, K. K., Reddy, K. S., Vasani, R. S., Tandon, R., ... & Southern, J. F. (1993). Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis?. *Circulation*, 88(5), 2198-2205.
35. Kumar, V., Ganguly, N. K., Sethi, A. K., Anand, I. S., Verma, J., & Wahi, P. L. (1990). Role of oxygen free radicals generated by blood monocytes and neutrophils in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 22(6), 645-651.

36. Oran, B., Atabek, E., Karaaslan, S., Reisli, Ý., Gültekin, F., & Erkul, Ý. (2001). Oxygen free radicals in children with acute rheumatic fever. *Cardiology in the Young*, 11(3), 285.
37. Gölbaşı, Z., Uçar, Ö., Keles, T., Sahin, A., Çağlı, K., Çamsarı, A., ... & Aydogdu, S. (2002). Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *European journal of heart failure*, 4(5), 593-595.
38. Yetkin, E., Erbay, A. R., Turhan, H., Balci, M., Çehreli, S., Yetkin, G., & Demirkan, D. (2001). Levels of circulating adhesion molecules in rheumatic mitral stenosis. *American Journal of Cardiology*, 88(10), 1209-1211.
39. Davutoglu, V., Celik, A., & Aksoy, M. (2005). Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *The Journal of heart valve disease*, 14(2), 251-256..
40. Carapetis, J. R., McDonald, M., & Wilson, N. J. (2005). Acute rheumatic fever. *The Lancet*, 366(9480), 155-168.
41. Beaton, A., & Carapetis, J. (2015). The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia*, 7(2), 7-11.
42. Sethi, S., Kaushik, K., Mohandas, K., Sengupta, C., Singh, S., & Sharma, M. (2003). Anti-streptolysin O titers in normal healthy children of 5-15 years. *Indian pediatrics*, 40(11), 1068-1071.
43. Mirowski, M., Rosenstein, B. J., & Markowitz, M. (1964). A comparison of atrio-ventricular conduction in normal children and in patients with rheumatic fever, glomerulonephritis, and acute febrile illnesses: A quantitative study with determination of the PR index. *Pediatrics*, 33(3), 334-340.
44. Behrman, R. E., & Vaughan III, V. C. (1983). *Nelson textbook of pediatrics* (No. Ed. 12). WB Saunders company.
45. Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever
www.nhf.org.nz/files
46. Ozdemir, O., Oguz, D., Atmaca, E., Sanli, C., Yildirim, A., & Olgunturk, R. (2011). Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. *Pediatric cardiology*, 32(1), 55-58.
47. Eroğlu, A. G. (2016). Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 51(1), 1.
48. Zaidi, A. K., & Goldman, D. A. (2007). Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. *WB Saunders Company*, 18, 1140-1145.
49. Akalın, F. (2007). Akut romatizmal ateş ve yenilikler Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 42(3), 85-93.
50. Eroğlu, A. G. (2016). Akut romatizmal ateş tanısında güncelleme: 2015 Jones ölçütleri. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi*, 51(1).
51. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Rheumatic fever and the rheumatic diseases of the heart. 1992;56:1721-30.
52. Thatai, D., & Turi, Z. G. (1999). Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs*, 57(4), 545-555.
53. Ayabakan, C. (2004). Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyol Derg*, 4, 359-60.
54. Cilliers, A., Adler, A. J., & Saloojee, H. (2015). Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

55. Ozer, S., Hallioglu, O., Ozkutlu, S. Ü. H. E. Y. L. A., Çeliker, A., Alehan, D., & Karagoz, T. (2005). Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Türk J Pediatr*, 47(2), 120-4.
56. Brandt, E. R., & Good, M. F. (1999). Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunologic research*, 19(1), 89-103.
57. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). Türk milli pediatri derneği temel pediatri. 2010; 759-763.
58. Carapetis, J., Brown, A., Maguire, G. P., Walsh, D., Noonan, S. J., Thompson, D., ... & Currie, B. (2012). The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease.
59. Saraçlar, M., Ertuğrul, A., & Özme, Ş. (1978). Akut romatizmal ateş insidansı ve romatizmal kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kard Dern Arş*, 7, 50-54.
60. Beyazova, U., Benli, D., & Beyazova, M. (1987). Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg*, 2, 76-80.
61. Narin, N., Mutlu, F., Argun, M., Ozyurt, A., Pamukcu, O., Baykan, A., ... & Uzun, K. (2015). Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998–2011. *Cardiology in the Young*, 25(4).
62. Köksal, A. O., Soylu, A. G., & Özdemir, O. (2016). Akut romatizmal ateş. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 10(4), 283-296.
63. Good, M. F., Batzloff, M., & Pandey, M. (2013). Strategies in the development of vaccines to prevent infections with group A streptococcus. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 9(11), 2393-2397.
64. Gandhi, G. D., Krishnamoorthy, N., Motal, U. M. A., & Yacoub, M. (2017). Towards developing a vaccine for rheumatic heart disease. *Global Cardiology Science & Practice*, 2017(1).
65. Karthikeyan, G., & Guilherme, L. (2018). Acute rheumatic fever. *The Lancet*, 392(10142), 161-174.
66. Goossens, H., Coenen, S., Costers, M., De Corte, S., De Sutter, A., Gordts, B., ... & Struelens, M. J. (2008). Achievements of the Belgian antibiotic policy coordination committee (BAPCOC). *Eurosurveillance*, 13(46), 19036.
67. De Meyere, M., Mervielde, Y., Verschraegen, G., & Bogaert, M. (1992). Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *European journal of clinical pharmacology*, 43(6), 581-585.
68. Urkin, J., Allenbogen, M., Friger, M., Vinker, S., Reuveni, H., & Elahayani, A. (2013). Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases. *Acta Paediatrica*, 102(11), 1075-1080.
69. Network, S. I. G. (1999). Management of sore throat and indications for tonsillectomy. *A National Clinical Guideline* 34.
70. Zwart, S., Rovers, M. M., de Melker, R. A., & Hoes, A. W. (2003). Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *Bmj*, 327(7427), 1324.
71. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). (2008). Respiratory tract infections-antibiotic prescribing: prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care.
72. Van Brusselen, D., Vlieghe, E., Schelstraete, P., De Meulder, F., Vandeputte, C., Garmyn, K., ... & Van de Voorde, P. (2014). Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat?. *European journal of pediatrics*, 173(10), 1275-1283.
73. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2012

- Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p.668-680.
74. Gerber, M. A. (1994). Treatment failures and carriers: perception or problems?. *The Pediatric infectious disease journal*, 13(6), 576-579.
75. De Sécurité, A. F., & de Santé, S. D. P. (2003). Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clinical Microbiology and Infection*, 9(12), 1162-1178.
76. Pérez, P., Bandera, H., González, A., Landaluce, F., JC, S. R., Cánovas, P., ... & MJ, C. O. (2011, September). Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* (Vol. 75, No. 5, pp. 342-e1).
77. Mazur, E., Bochyńska, E., Juda, M., & Koziol-Montewka, M. (2014). Empirical validation of Polish guidelines for the management of acute streptococcal pharyngitis in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 78(1), 102-106.
78. BACTERIANA, E. (2006). Faringoamigdalitis aguda. *Acta Pediátrica de México*, (27), S6-S13.
79. Mäkelä, M. L. (2005). Sore throat and tonsillitis. In *Evidence-based Medicin Guidelines* (pp. 1235-7). < Forlag uden navn >.
80. Nulu, S., Bukhman, G., & Kwan, G. F. (2017). Rheumatic heart disease: the unfinished global agenda. *Cardiology clinics*, 35(1), 165-180.
81. Gerber, M. A., Baltimore, R. S., Eaton, C. B., Gewitz, M., Rowley, A. H., Shulman, S. T., & Taubert, K. A. (2009). 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*, 119(11), 1541-1551.
82. Report of a WHO Study Group. (2001: Geneva, Switzerland). Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*.2004;923(1):1-122.
83. Sethi, S., Kaushik, K., Mohandas, K., Sengupta, C., Singh, S., & Sharma, M. (2003). Anti-streptolysin O titers in normal healthy children of 5-15 years. *Indian pediatrics*, 40(11), 1068-1071.
84. Tutar, E. (2008). Akut Romatizmal Ateş ve Poststreptokoksik Reaktif artrit. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular*, 4(3), 107-113.
85. Swedo, Susan E., vd. "Streptokok enfeksiyonları ile bağlantılı pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar: ilk 50 vakanın klinik açıklaması." *Amerikan Psikiyatri Dergisi* 155.2 (1998): 264-271.
86. Kirvan, C. A., Swedo, S. E., Heuser, J. S., & Cunningham, M. W. (2003). Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nature medicine*, 9(7), 914-920.
87. Esposito, S., Bianchini, S., Baggi, E., Fattizzo, M., & Rigante, D. (2014). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(12), 2105-2109.
88. Yaddanapudi, K., Hornig, M., Serge, R., De Miranda, J., Baghban, A., Villar, G., & Lipkin, W. I. (2010). Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune

- neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Molecular psychiatry*, 15(7), 712-726.
89. Mell, L. K., Davis, R. L., & Owens, D. (2005). Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*, 116(1), 56-60.
 90. Leslie, D. L., Kozma, L., Martin, A., Landeros, A., Katsovich, L., King, R. A., & Leckman, J. F. (2008). Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: a case-control study among privately insured children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(10), 1166-1172.
 91. Murphy, T. K., Sajid, M., Soto, O., Shapira, N., Edge, P., Yang, M., ... & Goodman, W. K. (2004). Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biological Psychiatry*, 55(1), 61-68.
 92. Cox, C. J., Zuccolo, A. J., Edwards, E. V., Mascaro-Blanco, A., Alvarez, K., Stoner, J., ... & Cunningham, M. W. (2015). Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(1), 76-85.
 93. Segarra, A. R., & Murphy, T. K. (2008). Cardiac involvement in children with PANDAS. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(5), 603.
 94. Morris, C. M., Pardo-Villamizar, C., Gause, C. D., & Singer, H. S. (2009). Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Journal of the neurological sciences*, 276(1-2), 45-48.
 95. Singer, H. S., Gause, C., Morris, C., & Lopez, P. (2008). Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics*, 121(6), 1198-1205.
 96. Kurlan, R., Johnson, D., & Kaplan, E. L. (2008). Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*, 121(6), 1188-1197.
 97. Murphy, T. K., Storch, E. A., Lewin, A. B., Edge, P. J., & Goodman, W. K. (2012). Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *The Journal of pediatrics*, 160(2), 314-319.
 98. Chang, K., Frankovich, J., Cooperstock, M., Cunningham, M. W., Latimer, M. E., Murphy, T. K., ... & Swedo, S. E. (2015). Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(1), 3-13.
 99. Leckman, J. F., King, R. A., Gilbert, D. L., Coffey, B. J., Singer, H. S., Dure IV, L. S., ... & Kawikova, I. (2011). Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(2), 108-118.
 100. Bernstein, G. A., Victor, A. M., Pipal, A. J., & Williams, K. A. (2010). Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-

- compulsive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(4), 333-340.
101. Swedo, S. E., Leonard, H. L., Mittleman, B. B., Allen, A. J., Rapoport, J. L., Dow, S. P., ... & Zabriskie, J. (1997). Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *American Journal of Psychiatry*, 154(1), 110-112.
102. Murphy, T. K., Storch, E. A., Turner, A., Reid, J. M., Tan, J., & Lewin, A. B. (2010). Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *Journal of neuroimmunology*, 229(1-2), 243-247.
103. Kleinsasser, B. J., Misra, L. K., Bhatara, V. S., & Sanchez, J. D. (1999). Risperidone in the treatment of choreiform movements and aggressiveness in a child with "PANDAS". *South Dakota journal of medicine*, 52(9), 345-347.
104. Perlmutter, S. J., Leitman, S. F., Garvey, M. A., Hamburger, S., Feldman, E., Leonard, H. L., & Swedo, S. E. (1999). Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *The Lancet*, 354(9185), 1153-1158.
105. Singh, M. K., Chang, K. D., Mazaika, P., Garrett, A., Adleman, N., Kelley, R., ... & Reiss, A. (2010). Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(1), 15-24.
106. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
107. Welsh, M. C., Pennington, B. F., & Groisser, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental neuropsychology*, 7(2), 131-149.
108. Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*, 53(2), 647-654.
109. Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*, 37(1), 51-87.
110. Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65.
111. Diamond, A., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: Evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental brain research*, 74(1), 24-40.
112. Brocki, K., Fan, J., & Fossella, J. (2008). Placing Neuroanatomical Models of Executive Function in a Developmental Context Imaging and Imaging-Genetic Strategies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 246.
113. Anderson, V. (1998). Assessing executive functions in children: Biological, psychological, and developmental considerations. *Neuropsychological rehabilitation*, 8(3), 319-349.
114. Bell, M. A., & Fox, N. A. (1992). The relations between frontal brain electrical activity and cognitive development during infancy. *Child development*, 63(5), 1142-1163.
115. Chugani, H. T., Phelps, M. E., & Mazziotta, J. C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of neurology*, 22(4), 487-497.

116. Casaer, P. (1993). Old and new facts about perinatal brain development. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*.
117. Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child neuropsychology*, 8(2), 71-82.
118. Yalçın, K., & Karakaş, S. (2007). Wisconsin kart eşleme testi performansında gelişimin niceliksel ve niteliksel etkileri. *Çocuk ve gençlik ruh sağlığı dergisi*, 14(1), 24-32.
119. Anderson, V., Jacobs, R., & Anderson, P. J. (Eds.). (2010). *Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective*. Psychology Press.
120. Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., & Klerman, G. L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *The American journal of psychiatry*.
121. Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 16(1), 17-42.
122. Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology*, 23(2), 201-216.
123. Köroğlu E. Psiko-Nöroloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri. 2004;
124. Lin, T. M., Chen, W. S., Sheu, J. J., Chen, Y. H., Chen, J. H., & Chang, C. C. (2018). Autoimmune rheumatic diseases increase dementia risk in middle-aged patients: A nationwide cohort study. *Plos one*, 13(1), e0186475.
125. Biessels, G. J., Deary, I. J., & Ryan, C. M. (2008). Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *The Lancet Neurology*, 7(2), 184-190.
126. Tupola, S., Salonen, I., Hannonen, R., Verho, S., Saar, P., & Riikonen, R. (2004). Comparison of regional cerebral perfusion, EEG and cognitive functions in type 1 diabetic children with and without severe hypoglycaemia. *European journal of pediatrics*, 163(6), 335.
127. Gerson, A. C., Butler, R., Moxey-Mims, M., Wentz, A., Shinnar, S., Lande, M. B., ... & Hooper, S. R. (2006). Neurocognitive outcomes in children with chronic kidney disease: Current findings and contemporary endeavors. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 12(3), 208-215.
128. Shin, S. Y., Katz, P., Wallhagen, M., & Julian, L. (2012). Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 64(8), 1144-1150.
129. Gorelick, P. B. (2010). Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1207(1), 155-162.
130. Wallin, K., Solomon, A., Kåreholt, I., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2012). Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(3), 669-676.
131. Meade, T., Manolios, N., Cumming, S. R., Conaghan, P. G., & Katz, P. (2018). Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research*, 70(1), 39-52.
132. Chou, R. C., Kane, M., Ghimire, S., Gautam, S., & Gui, J. (2016). Treatment for rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease: a nested case-control analysis. *CNS drugs*, 30(11), 1111-1120.
133. Wotton, C. J., & Goldacre, M. J. (2017). Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: retrospective record-linkage cohort study, UK. *J Epidemiol Community Health*, 71(6), 576-583.

134. Boyd, T. D., Bennett, S. P., Mori, T., Governatori, N., Runfeldt, M., Norden, M., ... & Arendash, G. W. (2010). GM-CSF upregulated in rheumatoid arthritis reverses cognitive impairment and amyloidosis in Alzheimer mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21(2), 507-518.
135. Feldmann, R., Weglage, J., Roth, J., Foell, D., & Frosch, M. (2005). Systemic juvenile rheumatoid arthritis: cognitive function and social adjustment. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 58(4), 605-609.
136. Ward, T. M., Archbold, K., Lentz, M., Ringold, S., Wallace, C. A., & Landis, C. A. (2010). Sleep disturbance, daytime sleepiness, and neurocognitive performance in children with juvenile idiopathic arthritis. *Sleep*, 33(2), 252-259.
137. Ward, T. M., Ringold, S., Metz, J., Archbold, K., Lentz, M., Wallace, C. A., & Landis, C. A. (2011). Sleep disturbances and neurobehavioral functioning in children with and without juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research*, 63(7), 1006-1012.
138. Akdoğan, S., Ayhan, F. F., Yıldırım, Ş., & Borman, P. (2013). Impact of fatigue on cognitive functioning among premenopausal women with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis: the controlled study. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 21(2), 135-146.
139. Baptista, T. S. A., Petersen, L. E., Molina, J. K., de Nardi, T., Wieck, A., do Prado, A., ... & Bauer, M. E. (2017). Autoantibodies against myelin sheath and S100 β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 36(9), 1959-1968.
140. Petersen, L. E., Baptista, T. S., Molina, J. K., Motta, J. G., do Prado, A., Piovesan, D. M., ... & Grassi-Oliveira, R. (2018). Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors. *Clinical Rheumatology*, 37(5), 1171-1181.
141. Stephan, A. H., Barres, B. A., & Stevens, B. (2012). The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annual review of neuroscience*, 35, 369-389.
142. Miyajima, M., Zhang, B., Sugiura, Y., Sonomura, K., Guerrini, M. M., Tsutsui, Y., ... & Hikida, T. (2017). Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. *Nature immunology*, 18(12), 1342.
143. Hong, S., Dissing-Olesen, L., & Stevens, B. (2016). New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. *Current opinion in neurobiology*, 36, 128-134.
144. Bilgici, A., Terzi, M., Güz, H., & Kuru, Ö. (2014). Comparison of the cognitive performance between healthy controls, rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients without depression. *J Clin Anal Med*, 5(3), 216-21.
145. Brown, S. C., Glass, J. M., & Park, D. C. (2002). The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain*, 96(3), 279-284.
146. Meade, T., & Manolios, N. (2013). Assessing cognitive function in rheumatoid arthritis: comment on the article by Shin et al. *Arthritis care & research*, 65(8), 1390-1390.
147. Abeare, C. A., Cohen, J. L., Axelrod, B. N., Leisen, J. C., Mosley-Williams, A., & Lumley, M. A. (2010). Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. *The Clinical journal of pain*, 26(8), 683.

148. Hart, R. P., Wade, J. B., & Martelli, M. F. (2003). Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Current pain and headache reports*, 7(2), 116-126.
149. Demey, I., Zimerman, M., Allegri, R. F., Serrano, C. M., & Taragano, F. E. (2007). Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 18(74), 252-257.
150. Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., ... & Rocca, W. A. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1193-1198.
151. Ganguli, M. (2009). Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation?. *Indian journal of psychiatry*, 51(Suppl1), S29.
152. Gualtieri, C. T., & Morgan, D. W. (2008). The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), 1122-1130.
153. Hamed, S. A., Selim, Z. I., Elattar, A. M., Elserogy, Y. M., Ahmed, E. A., & Mohamed, H. O. (2012). Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 31(1), 123-132.
154. Kurne, A., Karabudak, R., Karadag, Ö., Yalcin-Cakmakli, G., Karli-Oguz, K., Yavuz, K., ... & Topcuoglu, M. A. (2009). An unusual central nervous system involvement in rheumatoid arthritis: combination of pachymeningitis and cerebral vasculitis. *Rheumatology international*, 29(11), 1349-1353.
155. Kozora, E., Laudenslager, M., Lemieux, A., & West, S. G. (2001). Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(6), 745-754.
156. Petersen, L. E., Grassi-Oliveira, R., Siara, T., dos Santos, S. G. R., Ilha, M., de Nardi, T., ... & Bauer, M. E. (2015). Premature immunosenescence is associated with memory dysfunction in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*, 22(3), 130-137.
157. Meade, T., Manolios, N., Cumming, S. R., Conaghan, P. G., & Katz, P. (2018). Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research*, 70(1), 39-52.
158. Instanes, J. T., Halmøy, A., Engeland, A., Haavik, J., Furu, K., & Klungsoyr, K. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. *Biological psychiatry*, 81(5), 452-459.
159. Jones, H. J., Hubbard, L., Mitchell, R. E., Jones, S. A., Williams, N. M., Zammit, S., & Hall, J. (2019). Association of Genetic Risk for Rheumatoid Arthritis With Cognitive and Psychiatric Phenotypes Across Childhood and Adolescence. *JAMA network open*, 2(6), e196118-e196118.
160. Lee, J. H., Kim, G. T., Kim, Y. K., & Lee, S. G. (2018). Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clin Exp Rheumatol*, 36(5), 856-861.
161. Yaffe, K., Lindquist, K., Penninx, B. W., Simonsick, E. M., Pahor, M., Kritchevsky, S., ... & Harris, T. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 61(1), 76-80.

162. Gimeno, D., Marmot, M. G., & Singh-Manoux, A. (2008). Inflammatory markers and cognitive function in middle-aged adults: the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(10), 1322-1334.
163. Shucard, J. L., Gaines, J. J., Ambrus Jr, J., & Shucard, D. W. (2007). C-reactive protein and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Cognitive and behavioral neurology*, *20*(1), 31-37.
164. Eraydin, I. E., Mueller, C., Corbett, A., Ballard, C., Brooker, H., Wesnes, K., ... & Huntley, J. (2019). Investigating the relationship between age of onset of depressive disorder and cognitive function. *International journal of geriatric psychiatry*, *34*(1), 38-46.
165. Cabello, M., Mellor-Marsá, B., Sabariego, C., Cieza, A., Bickenbach, J., & Ayuso-Mateos, J. L. (2012). Psychosocial features of depression: a systematic literature review. *Journal of affective disorders*, *141*(1), 22-33.
166. Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological bulletin*, *139*(1), 81.
167. Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, *52*(12), 2136-2148.
168. Chodosh, J., Kado, D. M., Seeman, T. E., & Karlamangla, A. S. (2007). Depressive symptoms as a predictor of cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *The American journal of geriatric psychiatry*, *15*(5), 406-415.
169. Cull, A., Hay, C., Love, S. B., Mackie, M., Smets, E., & Stewart, M. (1996). What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems?. *British journal of cancer*, *74*(10), 1674-1679.
170. Vermeulen, J., Aldenkamp, A. P., & Alpherts, W. C. J. (1993). Memory complaints in epilepsy: correlations with cognitive performance and neuroticism. *Epilepsy Research*, *15*(2), 157-170.
171. Maor, Y., Olmer, L., & Mozes, B. (2001). The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients-the role of depression. *Multiple Sclerosis Journal*, *7*(2), 131-135.
172. van Dam, F. S., Boogerd, W., Schagen, S. B., Muller, M. J., Droogleever Fortuyn, M. E., Wall, E. V., & Rodenhuis, S. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *90*(3), 210-218.
173. Julian, L., Merluzzi, N. M., & Mohr, D. C. (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*(1), 81-86.
174. Middleton, L. E., Manini, T. M., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Barnes, D. E., Tylavsky, F., ... & Yaffe, K. (2011). Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Archives of internal medicine*, *171*(14), 1251-1257.
175. Whitehouse, C. E., Fisk, J. D., Bernstein, C. N., Berrigan, L. I., Bolton, J. M., Graff, L. A., ... & Walker, J. R. (2019). Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*, *92*(5), e406-e417.
176. Yoon, B. Y., Lee, J. H., & Shin, S. Y. (2017). Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, *37*(10), 1635-1641.

177. Shin, S. Y., Katz, P., & Julian, L. (2013). Relationship between perceived cognitive dysfunction and objective neuropsychological performance in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, *65*(3), 481-486.
178. Meade, T., Manolios, N., Cumming, S. R., Conaghan, P. G., & Katz, P. (2018). Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research*, *70*(1), 39-52.
179. Raftery, G., He, J., Pearce, R., Birchall, D., Newton, J. L., Blamire, A. M., & Isaacs, J. D. (2012). Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Research & Therapy*, *14*(6), R263.
180. Khandaker, G. M., Oltean, B. P., Kaser, M., Dibben, C. R., Ramana, R., Jadon, D. R., ... & Jones, P. B. (2018). Protocol for the insight study: a randomised controlled trial of single-dose tocilizumab in patients with depression and low-grade inflammation. *BMJ open*, *8*(9), e025333.
181. Shadick, N. A., Katz, P., Iannaccone, C. I., Maica, G., Coblyn, J., Weinblatt, M. E., & Cui, J. (2019). The impact of exercise, lifestyle, and clinical factors on perceived cognitive function in patients with rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *ACR open rheumatology*, *1*(10), 620-626.
182. Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and cognition*, *65*(3), 209-237.
183. Reynolds, R. M., Strachan, M. W., Labad, J., Lee, A. J., Frier, B. M., Fowkes, F. G., ... & Price, J. F. (2010). Morning cortisol levels and cognitive abilities in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes care*, *33*(4), 714-720.
184. Meaney, M. J., Aitken, D. H., Van Berkel, C., Bhatnagar, S., & Sapolsky, R. M. (1988). Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science*, *239*(4841), 766-768.
185. Bruehl, H., Wolf, O. T., Sweat, V., Tirsi, A., Richardson, S., & Convit, A. (2009). Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain research*, *1280*, 186-194.
186. Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A., & Schatzberg, A. F. (2001). Corticosteroids and cognition. *Journal of psychiatric research*, *35*(3), 127-145.
187. Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., ... & Pickar, D. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *The American journal of psychiatry*.
188. Said, F. A., Betoni, T. B., Magalhaes, V., Nisihara, R., & Skare, T. L. (2019). Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, *41*(6), 565-567.
189. Meyer, J. S., Rauch, G. M., Rauch, R. A., Haque, A., & Crawford, K. (2000). Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*(1), 411-423.
190. Knopman, D., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., ... & Folsom, A. R. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, *56*(1), 42-48.
191. Singh-Manoux, A., Sabia, S., Lajnef, M., Ferrie, J. E., Nabi, H., Britton, A. R., ... & Shipley, M. J. (2008). History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study. *European heart journal*, *29*(17), 2100-2107.
192. Middleton, L. E., Manini, T. M., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Barnes, D. E., Tylavsky, F., ... & Yaffe, K. (2011). Activity energy expenditure and incident

- cognitive impairment in older adults. *Archives of internal medicine*, 171(14), 1251-1257.
193. Cournot, M. C. M. J., Marquie, J. C., Ansiau, D., Martinaud, C., Fonds, H., Ferrieres, J., & Ruidavets, J. B. (2006). Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*, 67(7), 1208-1214.
194. Lynch, J. W., Kaplan, G. A., & Shema, S. J. (1997). Cumulative impact of sustained economic hardship on physical, cognitive, psychological, and social functioning. *New England Journal of Medicine*, 337(26), 1889-1895.
195. Adler, N. E., & Ostrove, J. M. (1999). Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. *Annals of the New York academy of Sciences*, 896(1), 3-15.
196. Lee, S., Kawachi, I., Berkman, L. F., & Grodstein, F. (2003). Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *American journal of epidemiology*, 157(8), 712-720.
197. Cagney, K. A., & Lauderdale, D. S. (2002). Education, wealth, and cognitive function in later life. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(2), P163-P172.
198. Lim, L., Lippe, S., & Silverman, E. (2013). Effect of autoimmune diseases on cognitive function. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 112, pp. 1275-1283). Elsevier.
199. Simen, A. A., Bordner, K. A., Martin, M. P., Moy, L. A., & Barry, L. C. (2011). Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2(3), 175-195.
200. Lyman, M., Lloyd, D. G., Ji, X., Vizcaychipi, M. P., & Ma, D. (2014). Neuroinflammation: the role and consequences. *Neuroscience research*, 79, 1-12.
201. O'Shea, T. M., Shah, B., Allred, E. N., Fichorova, R. N., Kuban, K. C., Dammann, O., ... & ELGAN Study Investigators. (2013). Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain, behavior, and immunity*, 29, 104-112.
202. Tampubolon, G. (2016). Repeated systemic inflammation was associated with cognitive deficits in older Britons. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 3, 1-6.
203. Petersen, L. E., Baptista, T. S., Molina, J. K., Motta, J. G., do Prado, A., Piovesan, D. M., ... & Grassi-Oliveira, R. (2018). Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors. *Clinical Rheumatology*, 37(5), 1171-1181.
204. Culley, D. J., Snayd, M., Baxter, M. G., Xie, Z., Lee, I. H., Rudolph, J., ... & Crosby, G. (2014). Systemic inflammation impairs attention and cognitive flexibility but not associative learning in aged rats: possible implications for delirium. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 107.
205. Semmler, A., Okulla, T., Sastre, M., Dumitrescu-Ozimek, L., & Heneka, M. T. (2005). Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *Journal of chemical neuroanatomy*, 30(2-3), 144-157.
206. Nishioku, T., Yamauchi, A., Takata, F., Watanabe, T., Furusho, K., Shuto, H., ... & Kataoka, Y. (2010). Disruption of the blood-brain barrier in collagen-induced arthritic mice. *Neuroscience letters*, 482(3), 208-211.
207. Nishioku, T., Furusho, K., Tomita, A., Ohishi, H., Dohgu, S., Shuto, H., ... & Kataoka, Y. (2011). Potential role for S100A4 in the disruption of the blood-brain

- barrier in collagen-induced arthritic mice, an animal model of rheumatoid arthritis. *Neuroscience*, 189, 286-292.
208. Reiber, H. (1998). Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Multiple Sclerosis Journal*, 4(3), 99-107.
209. Marchi, N., Rasmussen, P., Kapural, M., Fazio, V., Kight, K., Mayberg, M. R., ... & Janigro, D. (2003). Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restorative neurology and neuroscience*, 21(3, 4), 109-121.
210. Bargerstock, E., Puvenna, V., Iffland, P., Falcone, T., Hossain, M., Vetter, S., ... & Carvalho-Tavares, J. (2014). Is peripheral immunity regulated by blood-brain barrier permeability changes?. *PLoS One*, 9(7), e101477.
211. Gruden, M. A., Davidova, T. B., Mališauskas, M., Sewell, R. D., Voskresenskaya, N. I., Wilhelm, K., ... & Morozova-Roche, L. A. (2007). Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A β (25–35) oligomers, S100b and neurotransmitters. *Journal of neuroimmunology*, 186(1-2), 181-192.
212. Barateiro, A., Afonso, V., Santos, G., Cerqueira, J. J., Brites, D., van Horssen, J., & Fernandes, A. (2016). S100B as a potential biomarker and therapeutic target in multiple sclerosis. *Molecular neurobiology*, 53(6), 3976-3991.
213. Yang, X. Y., Lin, J., Lu, X. Y., & Zhao, X. Y. (2008). Expression of S100B protein levels in serum and cerebrospinal fluid with different forms of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*, 27(3), 353-357.
214. Massardo, L., Bravo-Zehnder, M., Calderon, J., Flores, P., Padilla, O., Aguirre, J. M., ... & Gonzalez, A. (2015). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-ribosomal-P autoantibodies contribute to cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(6), 558-568.
215. Di Domenico, F., Pupo, G., Giraldo, E., Lloret, A., Badia, M. C., Eugenia Schinina, M., ... & Perluigi, M. (2016). Autoantibodies profile in matching CSF and serum from AD and aMCI patients: potential pathogenic role and link to oxidative damage. *Current Alzheimer Research*, 13(2), 112-122.
216. Maetzler, W., Berg, D., Synofzik, M., Brockmann, K., Godau, J., Melms, A., ... & Langkamp, M. (2011). Autoantibodies against amyloid and glial-derived antigens are increased in serum and cerebrospinal fluid of Lewy body-associated dementias. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(1), 171-179.
217. Papuč, E., Kurys-Denis, E., Krupski, W., Tatara, M., & Rejdak, K. (2015). Can antibodies against glial derived antigens be early biomarkers of hippocampal demyelination and memory loss in Alzheimer's disease?. *Journal of Alzheimer's disease*, 48(1), 115-121.
218. Struchen, M. A., Clark, A. N., Sander, A. M., Mills, M. R., Evans, G., & Kurtz, D. (2008). Relation of executive functioning and social communication measures to functional outcomes following traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 23(2), 185-198.
219. Hanks, R. A., Rapport, L. J., Millis, S. R., & Deshpande, S. A. (1999). Measures of executive functioning as predictors of functional ability and social integration in a rehabilitation sample. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 80(9), 1030-1037.
220. Bartolini, M., Candela, M., Brugni, M., Catena, L., Mari, F., Pomponio, G., ... & Danieli, G. (2002). Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis

- patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clinical and experimental rheumatology*, 20(4), 491-498.
221. Shin, S. Y., Katz, P., Wallhagen, M., & Julian, L. (2012). Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 64(8), 1144-1150.
222. Abeare, C. A., Cohen, J. L., Axelrod, B. N., Leisen, J. C., Mosley-Williams, A., & Lumley, M. A. (2010). Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. *The Clinical journal of pain*, 26(8), 683.
223. Shin, S. Y., Katz, P., & Julian, L. (2013). Relationship between perceived cognitive dysfunction and objective neuropsychological performance in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 65(3), 481-486.
224. Katchamart, W., Narongroeknawin, P., Phutthinart, N., Srinonprasert, V., Muangpaisan, W., & Chaiamnauy, S. (2019). Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 38(7), 1851-1856.
225. Abeare, C. A., Cohen, J. L., Axelrod, B. N., Leisen, J. C., Mosley-Williams, A., & Lumley, M. A. (2010). Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. *The Clinical journal of pain*, 26(8), 683.
226. Baptista, T. S. A., Petersen, L. E., Molina, J. K., de Nardi, T., Wieck, A., do Prado, A., ... & Bauer, M. E. (2017). Autoantibodies against myelin sheath and S100 β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 36(9), 1959-1968.
227. Kreitler, S., & Niv, D. (2007). Cognitive impairment in chronic pain. *Pain Clinical Updates*, 15(4), 1-4.
228. Dixon, K. E., Keefe, F. J., Scipio, C. D., Perri, L. M., & Abernethy, A. P. (2007). Psychological interventions for arthritis pain management in adults: a meta-analysis. *Health Psychology*, 26(3), 241.
229. Instanes, J. T., Halmøy, A., Engeland, A., Haavik, J., Furu, K., & Klungsoyr, K. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. *Biological psychiatry*, 81(5), 452-459.
230. Schmitt, J., Romanos, M., Schmitt, N. M., Meurer, M., & Kirch, W. (2009). Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *Jama*, 301(7), 724-726.
231. Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity*, 25(2), 181-213.
232. Castillo, L., & Carcillo, J. (2009). Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatric Critical Care Medicine*, 10(3), 387-392.
233. Schmitt, J., Romanos, M., Schmitt, N. M., Meurer, M., & Kirch, W. (2009). Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *Jama*, 301(7), 724-726.
234. Fasmer, O. B., Halmøy, A., Eagan, T. M., Oedegaard, K. J., & Haavik, J. (2011). Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with asthma. *BMC psychiatry*, 11(1), 128.

235. Chen, M. H., Su, T. P., Chen, Y. S., Hsu, J. W., Huang, K. L., Chang, W. H., ... & Bai, Y. M. (2017). Comorbidity of allergic and autoimmune diseases among patients with ADHD: a nationwide population-based study. *Journal of attention disorders, 21*(3), 219-227.
236. Cho, J. H., & Gregersen, P. K. (2011). Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New England Journal of Medicine, 365*(17), 1612-1623.
237. Parkes, M., Cortes, A., Van Heel, D. A., & Brown, M. A. (2013). Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nature Reviews Genetics, 14*(9), 661-673.
238. Nielsen, P. R., Benros, M. E., & Dalsgaard, S. (2017). Associations between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 56*(3), 234-240.
239. Brunner, H. I., Klein-Gitelman, M. S., Zelko, F., Thomas, E. C., Hummel, J., Nelson, S. M., ... & Ying, J. (2013). Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research, 65*(3), 372-381.
240. Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S., ... & Lougee, L. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry, 155*(2), 264-271.
241. Nerurkar, L., Siebert, S., McInnes, I. B., & Cavanagh, J. (2019). Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The Lancet Psychiatry, 6*(2), 164-173.
242. Felger, J. C., Li, L., Marvar, P. J., Woolwine, B. J., Harrison, D. G., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). Tyrosine metabolism during interferon-alpha administration: association with fatigue and CSF dopamine concentrations. *Brain, behavior, and immunity, 31*, 153-160.
243. Felger, J. C., & Miller, A. H. (2012). Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Frontiers in neuroendocrinology, 33*(3), 315-327.
244. Dantzer, R., Wollman, E. E., Vitkovic, L., & Yirmiya, R. (1999). Cytokines, stress, and depression. In *Cytokines, Stress, and Depression* (pp. 317-329). Springer, Boston, MA.
245. Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Gałecki, P., & Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC medicine, 10*(1), 66.
246. Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology, 37*(1), 137-162.
247. Hider, S. L., Tanveer, W., Brownfield, A., Matthey, D. L., & Packham, J. C. (2009). Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology, 48*(9), 1152-1154.
248. LeBovidge, J. S., Lavigne, J. V., Donenberg, G. R., & Miller, M. L. (2003). Psychological adjustment of children and adolescents with chronic arthritis: a meta-analytic review. *Journal of pediatric psychology, 28*(1), 29-39.

249. Fair, D. C., Rodriguez, M., Knight, A. M., & Rubinstein, T. B. (2019). Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: current insights and impact on quality of life, a systematic review. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, *11*, 237.
250. Vuorimaa, H., Tamm, K., Honkanen, V., Komulainen, E., Konttinen, Y. T., & Santavirta, N. (2011). Pain in juvenile idiopathic arthritis—a family matter. *Children's Health Care*, *40*(1), 34-52.
251. Schmitt, J., Romanos, M., Schmitt, N. M., Meurer, M., & Kirch, W. (2009). Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *Jama*, *301*(7), 724-726.
252. Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity*, *25*(2), 181-213.
253. Castillo, L., & Carcillo, J. (2009). Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatric Critical Care Medicine*, *10*(3), 387-392.
254. Bradstreet, J. J., Smith, S., Granpeesheh, D., El-Dahr, J. M., & Rossignol, D. (2007). Spironolactone might be a desirable immunologic and hormonal intervention in autism spectrum disorders. *Medical hypotheses*, *68*(5), 979-987.
255. Shin, S. Y., Katz, P., Wallhagen, M., & Julian, L. (2012). Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, *64*(8), 1144-1150.
256. Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. 5th edn Oxford University Press. Oxford, New York, ISBN, 10, 9780195395525.
257. Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (1978). Stroop color and word test.
258. Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the Stroop color word interference task. *Cerebral cortex*, *10*(6), 552-560.
259. Peterson, B. S., Kane, M. J., Alexander, G. M., Lacadie, C., Skudlarski, P., Leung, H. C., ... & Gore, J. C. (2002). An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Cognitive Brain Research*, *13*(3), 427-440.
260. Seidman, L. J., Biederman, J., Monuteaux, M. C., Weber, W., & Faraone, S. V. (2000). Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(2), 252.
261. Casey, B. J., Vauss, Y. C., & Swedo, S. E. (1994). Cognitive functioning in Sydenham's chorea: Part 1. Attentional processes. *Developmental Neuropsychology*, *10*(2), 75-88.
262. Casey, B. J., Vauss, Y. C., Chused, A., & Swedo, S. E. (1994). Cognitive functioning in Sydenham's chorea: Part 2. Executive functioning. *Developmental neuropsychology*, *10*(2), 89-96.
263. The, L. N. (2010). Neurological burden of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: the case for action. *The Lancet. Neurology*, *9*(5), 447.

264. The, L. N. (2010). Neurological burden of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: the case for action. *The Lancet. Neurology*, 9(5), 447.
265. Gourovitch, M. L., Kirkby, B. S., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Gold, J. M., Esposito, G., ... & Berman, K. F. (2000). A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*, 14(3), 353.
266. Cunningham, M. C. Q. S., Maia, D. P., Teixeira Jr, A. L., & Cardoso, F. (2006). Sydenham's chorea is associated with decreased verbal fluency. *Parkinsonism & related disorders*, 12(3), 165-167.
267. Cavalcanti, A., Hilario, M. O. E., dos Santos, F. H., Bolognani, S. A. P., Bueno, O. F. A., & Len, C. A. (2010). Subtle cognitive deficits in adults with a previous history of Sydenham's chorea during childhood. *Arthritis Care & Research*, 62(8), 1065-1071.
268. Heaton, R. K. (1981). Wisconsin card sorting test manual. *Psychological assessment resources*.
269. Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18(2), 284.
270. Brazzelli, M., Colombo, N., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1994). Spared and impaired cognitive abilities after bilateral frontal damage. *Cortex*, 30(1), 27-51.
271. Gatzke-Kopp, L. M., & Beauchaine, T. P. (2007). Central nervous system substrates of impulsivity: Implications for the development of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder.
272. Moreau, C., Devos, D., Delmaire, C., Gervais, C., Defebvre, L., & Destée, A. (2005). Progressive MRI abnormalities in late recurrence of Sydenham's chorea. *Journal of neurology*, 252(11), 1341-1344.
273. Barsottini, O. G. P., Ferraz, H. B., Seviliano, M. M., & Barbieri, A. (2002). Brain SPECT imaging in Sydenham's chorea. *Brazilian journal of medical and biological research*, 35(4), 431-436.

EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 24/07/2020-8721



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 54022451-050.05.04-
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Doç.Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU

09.07.2020 tarihinde yapılan Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Romatizmal Kalp Hastalıklarında Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi" başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.

Bilgilerinize.

e-İmzalıdır
Prof.Dr. İsmail MERAL
Başkan

24/07/2020 Sek.

Bilgihan BAŞTUĞ

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul
Telefon: 0 (212) 523 22 88 Faks: 0 (212) 533 23 26
e-Posta: info@bezmialem.edu.tr Elektronik Ağ: www.bezmialem.edu.tr

Bilgi için: Bilgihan BAŞTUĞ
Unvanı: Sekreter

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatizmal Kalp Hastalıklarında Yürütücü İşlemlerin Değerlendirilmesi
-----------------------	---

09.07.2020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Adnan Menderes Bulvarı Vatandaş Caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 3238
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	bhastug@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	-
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	-	Gerekli Değil <input type="checkbox"/> Var <input checked="" type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13/248	Tarih: 09.07.2020		

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL

Sayfa 1 / 2

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatizmal Kalp Hastalıklarında Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi
-----------------------	---

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. İsmail MERAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	H	E	H	
Prof. Dr. İsmail MERAL	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer SOYSAL	Göğüs Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuran YILDIRIM	Tıp Tarihi ve Etik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkinaz AŞTI	Hemşirelik Bölümü	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Senura ÖZÇELİK	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Teoman AYDIN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Falri AKBAŞ	Tabii Biyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Binnur AYDOĞAN TEMEL	Eczacılık	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aclan ÖZDER	Aile Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nazmiye DÖNMEZ	Restoratif Diş Tedavisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Pelin YILDIZ	Tabii Patoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Av. Mustafa Fırat ALKAYA	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eda BAYRAKTAR	Sivil Üye	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 2 / 2

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL

CALIŞMANIN ADI:

“Romatizmal Kalp Hastalıklarında Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi”

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, lütfen anketimizde bulunan “çalışmaya katılmayı onaylıyorum” şikkını seçiniz. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI

- Söz konusu çalışma, “Romatizmal Kalp Hastalıklarında Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi” adlı bir uzmanlık tezidir. Çalışmada Türkiyede sık görülen Romatizmal Kalp Hastalığı olan Çocuk ve Ergenlerde Yürütücü işlevlerinin değerlendirilmesi ve bilimsel araştırmalara yardımcı olmak amaçlanmaktadır
- Araştırmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 12-18 yaş arası 30 Romatizmal Kalp Hastalığı olan ve 30 sağlıklı çocuk ve ergenin katılması amaçlanmaktadır.

CALIŞMA İŞLEMLERİ

*Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde öncelikle çocuğunuzun psikiyatrik yeterliliğini ölçen **Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY)** klinik yarı yapılandırılmış testleri uygulanacaktır. Psikiyatrik bir tanı almayan çocuklar çalışmaya dahil edilecekler. Çalışmaya dahil olma şartını sağlaması halinde çocuğunuzdan araştırmaya yönelik klinik ve sosyodemografik bilgileriniz istenecektir. Anne,baban ve senin çeşitli formlar doldurmanız gerekecektir.. Bu süreçte elde edilen veriler uygun koşullarda kimliğiniz gizli kalmak üzere saklanacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak test ve klinik görüşmelerin getirebileceği herhangi bir riski bulunmamaktadır.*

CALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Akut Romatizmal Ateş (ARA) duyarlı kişilerde genellikle üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-5 hafta sonra ortaya çıkan kalp, eklemler, beyin, kan damarları, deri ve deri altı bağ dokusunu tutan sistemik bir hastalıktır. Bunun kalpteki hasarına Romatizmal Kalp Hastalığı denir. Türkiye’de ARA ve romatizmal kapak hastalığı sıklığı ne yazık ki azalmamaktadır. Çalışmamız, sık görülmesi ve özellikle çocuk ve ergenleri etkilediği için bu grupta yürütücü işlevlerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Yürütücü işlevler; planlama, organizasyon, soyutlama, dikkati bir yönden başka yöne çevirebilme, tepki ketleme, sözel akıcılık, duyguların düzenlenmesi, önceden kazanılan bilgi ve becerilerin uygun ortamda hedefleri gerçekleştirebilmek için kullanılabilme yetilerini içermektedir. Yıllar içinde yapılan çalışmalar sonucunda başta ruh sağlığı ve eğitim alanlarında olmak üzere yürütücü işlevlerin yaşamın her alanında kişinin işlevselliğinde belirleyici bir role sahip olduğu görülmüştür. Bu kadar sık görülen bir hastalık grubunda bu kadar önemli bir alanın değerlendirilmesi hem bazı bozukluklara erken müdahale ve bilimsel araştırmalara katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu okuyup çalışmaya onay verseniz bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılabilirsiniz. Aynı şekilde çalışmayı yürüten Dr. Nigar Aliyeva çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER:

ADI : Nigar Aliyeva

GÖREVİ : Doktor

TELEFON : 05392309464

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya ocuğumun katılmasına izin veriyorum. Ayrıca kendim de çalışmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hr irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Sağlıklı Gönüllü Ebeveyn Adı Soyadı</i>		<i>Tarih ve İmza</i>	
<i>Telefon</i>			

<i>Görüşme Tanığı Adı Soyadı¹</i>		<i>Tarih ve İmza</i>	
<i>Telefon</i>			

<i>Araştırmacı Adı Soyadı</i>	Dr. Nigar Aliyeva	<i>Tarih ve İmza</i>	
<i>Telefon</i>	05392309464		

EK C: Sosyodemografik Bilgi Formu

Doğum tarihi: _____

Cinsiyeti: kız erkek

Sınıf: _____

Ders başarısı: (son dönem not ortalaması (0-100)): _____

Çocuğunuzun için daha önce psikiyatriye başvurduunuz mu? hayır evet

Çocuğunuza daha önce psikiyatrik tanı konuldu mu? hayır evet (se belirtiniz) _____

Çocuğunuza daha önce psikiyatrik tedavi uygulandı mı? hayır evet (se belirtiniz) _____

Düzenli ilaç kullanıyor mu: hayır evet (kaç yıldır) _____

Hangi ilacı kullanıyor: _____

Tıbbi hastalığı: hayır evet (se belirtiniz) _____

Annenin

Babanın

Yaşı: _____

Yaşı: _____

Eğitim durumu: _____ Eğitim durumu: _____

Mesleği: _____ Mesleği: _____

Doğumdaki yaşı: _____

Anne-baba: birlikte ayrı (sa sebebi belirtiniz) _____

Ailenizin toplam geliri: _____ Toplam çocuk sayısı/ sırası: _____

Evde anne- baba- çocuk dışında birlikte yaşayan(lar): yok var(sa belirtiniz) _____

Annede:

Psikiyatrik hastalık: yok var (sa belirtiniz): _____

Tıbbi hastalık: yok var (sa belirtiniz): _____

Babada:

Psikiyatrik hastalık: yok var (sa belirtiniz): _____

Tıbbi hastalık: yok var (sa belirtiniz): _____

Kardeşlerinde:

Psikiyatrik hastalık: yok var (sa belirtiniz): _____

Tıbbi hastalık: yok var (sa belirtiniz): _____

Gelişimsel Özellikler:

Hamilelik Süreci normal sorunlu (sa belirtiniz): _____

Hamilelik Sürecinde alkol/sigara/ilâç hayır evet (se belirtiniz) _____

Kaç Haftalık Doğdu: _____

Doğum Şekli: normal sezaryen

Doğum kilosu: _____

Doğum sonrasında küvöz veya yoğun bakımda kaldı mı? hayır evet (se belirtiniz) _____

Anne Sütü Süresi: _____

Motor Gelişim: Oturma: _____ Yürüme: _____

Dil Gelişimi: İlk Kelime: _____ İlk Cümle: _____

Çocuğunuzun:

Uykusu düzenli mi? hiç bazen genelde her zaman

Beslenmesi düzenli mi? hiç bazen genelde her zaman

Düzenli olarak fiziksel aktivite/spor yapıyor mu? hayır evet (se haftada kaç gün) _____

Sigara/alkol/madde kullanıyor mu? hayır evet (se belirtiniz) _____

Çocuğunuza Akut Romatizmal Ateş/Romatizmal Kalp Hastalığı tanısı ne zaman konuldu: _____

Kaç senedir penisillin profilaksisi veya diğer ilaç tedavisi uygulanıyor:

Tanı aldıktan sonra hayatında herhangi bir değişiklik (ev işlerine yardım etmeme, ödevlerine yapmama, daha çok ilgi görme, hastaneye gitmekten kaçınma, ders başarısında düşüş vs) oldu mu?

hayır evet (se belirtiniz) _____

Kardiyolojik muayene sonuçları:

İzlemdeki en yüksek ASO değeri: _____

Kapak tutulumu: hayır MY AY

Kalpte dilatasyon: yok Sağ Sol

Kapakta Akım Uzunluğu: yok Mitral kapakta _____ Aort kapakta _____

Nörobilişsel Testler:

Sayı Dizisi testi:

Sözel Akıcılık Testi:

Iz sürme Testi:

Stroop Testi:

Wisconsin:

K-SADS:

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı	Nigar Aliyeva
Doğum Tarihi ve Yeri	31/01/1986, Azerbaycan, Bakü
Görev Yeri	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi
Yazışma Adresi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi-Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı
Telefon	5392309464
E-Posta	nigarahm@gmail.com

2. EĞİTİM

Yılı	Derecesi	Üniversite	Öğrenim Alanı
2009	Lisans	Azerbaycan Devlet Tıp Üniversitesi	Tıp Fakültesi

3. AKADEMİK DENEYİM

Görev Dönemi	Unvan	Bölüm	Üniversite
2016	Asistan Doktor	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi

4. SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR

Görmez, V., Örengül, A. C., Baljinnyam, S., & Aliyeva, N. (2017). Diagnostic and demographic characteristics of patients referred to a child and adolescent psychiatry clinic. <i>Journal of Mood Disorders</i> , 7(1), 41.
Orengul, A. C., Tarakcioglu, M. C., Gormez, V., Akkoyun, S., Zorlu, A., Aliyeva, N., ... & Bikmazer, A. (2019). Duration of Breastfeeding, Bottle-Feeding, and Parafunctional Oral Habits in Relation to Anxiety Disorders Among Children. <i>Breastfeeding Medicine</i> , 14(1), 57-62.