

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Rahmi ÖRS
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**AKUT ROMATİZMAL KARDİTLİ ÇOCUKLARDA
PLAZMA NT-PRO BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNİN
HASTALIĞIN TANI VE TAKİBİNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer ÇİMEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent Oran

KONYA 2009

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	3
2. GİRİŞ VE AMAÇ	4
3. GENEL BİLGİLER	6
3.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ	6
3.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	6
3.1.2. ETYOLOJİ	7
3.1.3. PATOGENEZ	9
3.1.4. PATOLOJİ	13
3.1.5. KLİNİK BULGULAR	14
3.1.5.1. MAJÖR KRİTERLER	16
3.1.5.2. MİNÖR KRİTERLER	19
3.1.6. TANI VE AYIRICI TANI	22
3.1.7. TEDAVİ	24
3.1.8. KOMPLİKASYONLAR ve PROGNOZ	27
3.1.9. KORUNMA	28
3.2. NATRİÜRETİK PEPTİDLER	30
3.2.1. MOLEKÜL YAPILARI	31
3.2.2. NATRİÜRETİK PEPTİTLERİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ	32
3.2.3. BNP ve NT-proBNP	33
3.2.4. BNP ve NT-proBNP'NİN KLİNİKTE KULLANIMI	37
3.2.6. BNP'NİN TEDAVİDE KULLANIMI (NESİRİTİD)	39
4. MATERYAL VE METOD	41
5. BULGULAR	44
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇ	62
8. ÖZET	63
9. SUMMARY	64
10-TEŞEKKÜR	65
11. KAYNAKLAR	66

1. KISALTMALAR

AGBHS	:	A grubu beta hemolitik streptokok
ANP	:	Atriyal Natriüretik Peptid
ARA	:	Akut Romatizmal Ateş
ARK	:	Akut Romatizmal Kardit
ASA	:	Asetil salisilik asit
ASO	:	Antistreptolizin O
AY	:	Aort yetmezliği
BNP	:	Brain Natriüretik Peptid
CRP	:	C reaktif protein
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EKO	:	Ekokardiyografi
KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
KTO	:	Kalp Torasik Oran
MY	:	Mitral Yetmezliği
NT Pro-BNP	:	N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptid
RKH	:	Romatizmal kalp hastalığı
Sed	:	Sedimentasyon
ÜSYE	:	Üst solunum yolları enfeksiyonu

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Romatizmal Ateş (ARA) ve bunun klinik olarak en önemli sekeli olan romatizmal kalp hastalığı (RKH) gelişmiş ülkelerde sıklığı azalmakla birlikte gelişmemiş veya ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada tüm yaş gruplarında edinilmiş kalp hastalığının hala en sık sebebidir ve tüm kalp ve damar hastalıklarının yarısını oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde, kalple ilgili yakınmalarla hastaneye başvuruların yaklaşık yarısından sorumludur. (1-3) Bilindiği gibi bu hastalık, A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı gelişen üst solunum yolu enfeksiyonunun nonsüpüratif sekeli olarak kabul edilmektedir. Yeterli ve uygun sıklıkta yapılacak düzenli profilaksi ile önlenebilir özellikte olan bu hastalık ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekle birlikte, son yıllarda beslenme, yoksulluk, kalabalık ortam, hijyen ve tıbbi bakım gibi sosyoekonomik etkenlerin iyileştirilmesi ve benzatin penisilin G profilaksisinin düzenli olarak uygulanmasıyla hem bu hastalık, hem de buna bağlı gelişen kapak hastalıkları sıklığında azalma gözlenmiştir.

Hastaların kalp tutulumunun gösterilmesinde ve takibinde ekokardiyografik incelemenin önemi tartışılmaz olmakla birlikte, kolay ulaşılamayan, pahalı ve tecrübeye dayalı bir tetkik olması kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

Natriüretik peptid ailesi 1980'li yıllarda keşfedilmiş olup, natriüretik ve vazodilatör peptidler olarak bilinmektedir. Kalbin volüm ve basınç yüklenmesi gibi hemodinamik değişikliklerine bağlı olarak özellikle ventrikül miyositlerinden salınan natriüretik peptid ailesinden olan NT-proBNP ölçümü; kolay uygulanabilir, ucuz, daha kısa sürede netice alınan ve yoruma dayalı olmayan bir biyokimyasal belirleyicidir.

Bu alışmada NT-proBNP'nin ARA'lı hastalardan kalp tutulumu olanlarının belirlenmesinde ve akut romatizmal kardit tanısı alıp tedavi edilen hastaların tedavilerinin takibindeki öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Akut romatizmal ateş duyarlı kişilerde, A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonundan yaklaşık 1-5 hafta sonra ortaya çıkan; kalp, eklemler, beyin, kan damarları, deri ve deri altı bağ dokusunu tutan sistemik bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde görülen ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde, edinsel kalp hastalığının en sık sebebi olan bu hastalık güncelliğini korumakta ve insan sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir (1).

3.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akut Romatizmal Ateş, çocuklarda görülen doğuştan olmayan kalp hastalıklarının en sık nedenidir. En sık 5–15 yaşları arasında görülmekle birlikte daha ileri yaşlarda veya 5 yaş altında da nadirde olsa görülebilir. Sydenham koresi dışında genelde her iki cinste eşit sıklıkta görülür. Sydenham koresi ise ağırlıklı olarak ergenlik sonrası kızlarda daha sık görülür (2).

Streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu ile paralellik gösterir, ilkbahar ve kış aylarında daha sık olarak görülür (3). Dünyanın gelişmekte olan bazı bölgelerinde akut romatizmal ateşin yıllık insidansı 282/100.000 gibi yüksek sıklıktadır. Dünyada tüm yaşlarda, edinilmiş kalp hastalığının en sık sebebi hala romatizmal kalp hastalığıdır. Tüm kalp ve damar hastalıklarının yarısını oluşturur ve gelişmekte olan ülkelerde kalple ilgili yakınmaları sebebiyle hastaneye başvuranların yaklaşık yarısından sorumludur. Aynı ülke içinde farklı etnik gruplar arasında akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı insidansı arasındaki farklılık bu durumun sosyo ekonomik durum ile ilişkili olduğunu göstermektedir. ABD de 1940'lı yıllarda akut romatizmal ateşin yıllık insidansı

50/100.000 iken 1980'li yıllara gelindiğinde bu insidans 0.5/100.000 lere gerilemiştir. Hastalığın insidansındaki bu düşüş diğer gelişmiş ülkelerde de görülmüştür (4).

Ülkemizde kesin rakamlar verilmemekle birlikte, yaygın olarak görülen bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Beyazova ve ark.(5) 1970-73 yılları arasında ülkemizdeki ARA insidansını 56.5/100.000, 1988 yılında ise 36.7/100.000 olarak bulmuşlardır. Olguntürk ve ark.(6) 1999 yılında yaptığı, 4086 okul çocuğunu içeren bir çalışmada, romatizmal kalp hastalığı kümülatif prevalansının 3-7/1000 olduğunu ve son yıllarda romatizmal kalp hastalığı görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir.

3.1.2 ETYOLOJİ

Hastalığın etyolojisinde rol oynayan üç önemli faktör vardır.

1-A grubu beta hemolitik streptokoklar

2-Konakçı (5-15 yaş arasında genetik yatkınlığı olan çocuklar)

3-Çevre (Sosyal çevre, ekonomik durum, tıbbi yardıma ulaşabilme, yakın ve yoğun yaşam şartları) (7).

Streptokoklar genel olarak zincir veya çift halde düzenlenmiş yuvarlak, Gram (+), hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerob mikroorganizmalardır ve katalaz negatif olmaları ile stafilokoklardan ayrılırlar (8). Streptokoklar kanlı agarda yaptıkları hemoliz tiplerine göre; alfa, beta, gama hemolitik streptokoklar olarak sınıflandırılır.

A) Alfa-Hemolitik Streptokoklar: Kanlı agardaki eritrositlerin tam olarak eritememesi sonrası koloni çevresinde yeşil bir alan oluşur.

B) Beta-Hemolitik Streptokoklar: Kanlı agardaki eritrositlerin tam eritilmesine bağlı olarak kolonilerin etrafında saydam bir alan oluşur. Beta-hemoliz, streptolizin O ve streptolizin S adı verilen enzimlerin (hemolizinler) üretilmesine bağlıdır.

C) Gama-Hemolitik Streptokoklar: Hemolitik olmayan streptokoklardır.

Beta-Hemolitik Streptokokların iki önemli antijeni bulunmaktadır:

1) C karbonhidrat beta hemolitik streptokokların grubunu belirler. Hücre duvarına yerleşmiş olup özgülüğü bir amino şeker tarafından belirlenir. A dan T ye kadar harfler verilen 20 den fazla serolojik grup tanımlanmıştır. Grup A suşları basitrasın duyarlılığı ile diğer suşlardan ayrılır.

2) M protein en önemli virülans faktörüdür ve A grubu beta-hemolitik streptokokların sınıfını belirler. Hücrenin dış yüzeyinden dışarı doğru taşarak anti-fagositer özellik sağlar. M proteine karşı antikor tipe özgül bağışıklığı sağlar. Bazı M protein tiplerini üreten suşlar romatojenik iken, yani esas olarak romatizmal ateşe neden olurken, diğer M proteini üreten bazı suşlarda nefritojeniktir, yani esas olarak akut glomerülonefrite neden olurlar. Ayrıca M proteini ile insan dokuları arasındaki çapraz tepkimeler komplikasyonlara neden olur. Bu proteinin bazı epitoplari kalp miyozini, sarkolemma membran proteini, sinovyum ve eklem kıkırdağı ile aynı antijenik yapıdadır (8,9).

AGBHS'lar en önemli insan patojenleri arasında yer alırlar, lipoteikoik asit ve M proteini kaplı pili yoluyla farenks epiteline yapışlırlar. Birçok suş antifagositer olan bir hiyalüronik asit kapsülüne sahiptir. AGBHS'lar sekiz önemli toksin ve enzim üretirler:

A) İnflamasyonla ilişkili enzimler:

1- Streptokinaz (fibrinolizin): Plazminojeni plazmin haline dönüştürerek pıhtının erimesini sağlar.

2- DNaz (streptodornaz): Eksuda ve nekrotik dokulardaki DNA'yı depolimerize eder.

3- Hiyalüronidaz: Bağ dokusunun ara maddesi olan hiyalüronik asiti yıkar. Hiyalüronidaz streptokokların deri enfeksiyonlarında (sellülit) hızla yayılmasını kolaylaştırdığından yayılma faktörü olarak bilinir.

B) Toksinler ve Hemolizinler:

4- Eritrojenik (pirojenik) toksin : Kızılın döküntüsüne neden olur. Toksin lizojenik bir bakteriyofaj bulunduğu salgılanır ve süper antijen olarak etki eder.

5-Streptolizin O: Oksijene duyarlı ve antijeniktir. A grubu streptokok enfeksiyonundan sonra buna karşı antikor (ASO) gelişir ve romatizmal ateşin tanısında titrasyon düzeyinin normalden yüksek olması önemlidir.

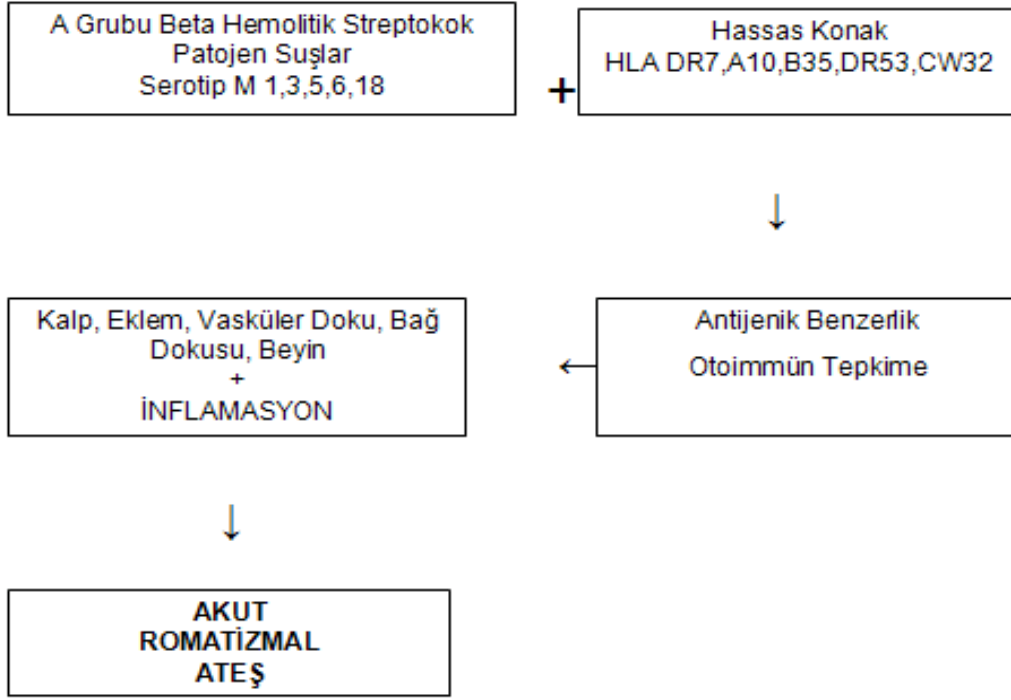
6-Streptolizin S: Antijenik değildir ve kanlı agarda yüzeydeki hemolizden sorumludur.

7- Pirojenik ekzo toksin A: Stafilokoksik toksik şok sendromu toksinine benzeyen bir toksindir ve yardımcı T hücreleri ve makrofajlardan büyük miktarda sitokin salınımına neden olan süperantijendir.

8- Ekzotoksin B: Dokuları hızla tahrip eden ve nekrotizan fasya enfeksiyonuna neden olan bir proteazdır (8-9).

3.1.3. PATOGENEZ

Akut romatizmal ateşle ilgili fazlaca çalışma yapılmış olmasına rağmen patogenez halen iyi tanımlanamamıştır. Bu hastalığı ve romatizmal kalp hastalığı ile ilişkisini anlamadaki en önemli sorunlardan birisi hayvan modellerinin geliştirilememesidir. Şekil 1'de görüldüğü gibi duyarlı konak, streptokok virulansı ve doku hasarı patogeneizde önemli rol oynar (4,10).



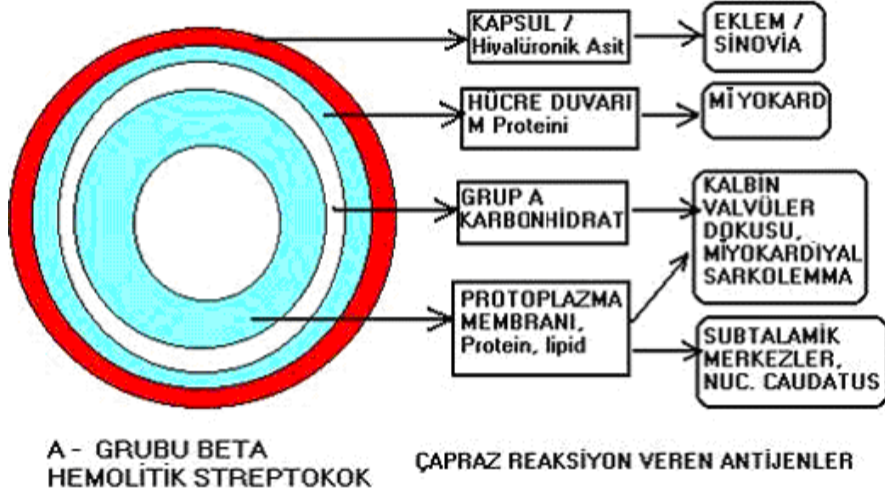
Şekil-1: Akut romatizmal ateşin patogenezi

1- Duyarlı konak: Epidemiyolojik çalışmalar tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren kişilerin sadece %2-3'ünde ARA geliştiğini göstermiştir. Bununla beraber daha önce ARA epizodu geçiren hastalarda streptokoksik faranjiti takiben yeni bir atak gelişme riski genel popülasyona göre çok yüksektir (%50-70). Bu durum bazı ailelerde genetik faktörlere dayalı ailesel bir yatkınlık olduğunu düşündürür (11).

Birçok otoimmün hastalıkla ilişkili olan insan doku antijenleri (HLA) ile hastalık arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Fakat bu hastalarda bazı HLA antijenlerinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmaların birinde, Ölmez ve ark. (12) 1993 yılında HLA Sınıf II antijenleriyle ARA'lı hastalar arasında belirgin bir ilişki bulunmadığını ancak karditli olgularda HLA-A10 ve HLA-DRw11 insidansının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada da HLA-DRB1*04 ile kardit arasında önemli bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (13). Hastaların

lökositleri üzerinde üç ayrı B hücre alloantijeni gösterilmiş, hastalarda ilk olarak 883+ ve 883- olmak üzere iki tipte B hücre alloantijeni saptanmıştır. Bu iki alloantijen kalp tutulumu olan ve olmayan hastaların %92' sinde pozitif bulunmuştur. Daha sonra da D8/17 olarak tanımlanan üçüncü bir hücre alloantijeni bulunmuş ve önceden tanı almış hastaların yaklaşık %99'unda pozitif bulunmuştur (14).

2- Etken: İnsanlarda infeksiyon oluşturabilen beta hemolitik streptokoklardan sadece 'Lancefield A' grubuna girenler ARA'ya yol açabilirler. İnfeksiyonun yeri de spesifiktir. ARA, hastaların tamamına yakınında farenjitten sonra görülür, cilt enfeksiyonlarından sonra görülmez (10). Streptokokların hücre duvarı peptidoglikan yapıdadır ve üç tabakadan oluşur. En dış tabakası antijenik özellikte proteinler (M,T,R) içerir. Bu proteinlerden en önemlisi, tipe özgül bir yüzey antijeni olan M proteindir ve virulansı belirler. A grubu streptokoklar arasında 80 den fazla farklı M proteini bildirilmiştir. Her streptokok suşu tek bir M proteini içerdiğinden, streptokok enfeksiyonunu takiben tipe özgü bağışıklık gelişir. M proteinlerinin çoğu romatojeniktir. Ancak ARA geçiren hastalarda belirlenmiş olan en sık M tip 1,3,5,6,18,24 gibi serotipleri izole edilmiştir, en yaygını ise M5 serotipidir. M proteini aynı zamanda hastalığın oluşumunda rol oynayan önemli bir antijendir ve komplemanla etkileşime girebilme özelliği gösterir. Hücre duvarının ikinci bileşeni, gruba özgü karbonhidrattır. Hücre duvarını oluşturan üçüncü tabaka, mukoprotein yapısındadır ve bağ dokusunda oluşan nodüler lezyonlardan sorumludur (15,16).



Şekil 2: A grubu streptokokların hücre duvarının şematik görünümü ve çapraz reaksiyon veren yapılar

3- Doku/organ hasarı: Hastalığın gelişme mekanizması ile ilgili çeşitli teoriler vardır ama bunlardan sadece ikisinin üzerinde ağırlıklı olarak durulmaktadır.

1-Sitotoksisite teorisi: Sitotoksisite teorisine göre bazı AGBHS toksinlerinin hastalığın patogeneziinde rolü olabilir. AGBHS memeli kalp hücrelerine sitotoksik olan çeşitli enzimler üretir. Örneğin streptolizin O doku kültürlerinde memeli hücrelerine direkt sitotoksik etki gösterir ve sitotoksisite teorisinin çoğu bu bu enzim üzerine odaklanmıştır (4). Ancak streptolizin O, hayvanlar için kardiyotoksik olmasına karşın in vivo olarak insan miyokardına ve kalp kapaklarına aynı etkiyi göstermemiştir (17). Ayrıca AGBHS farenciti ile ARA gelişimi arasındaki latent dönemde bu teori ile açıklanamaz.(4)

2- İmmünolojik teori: Hastalığın immünopatojenik süreçlerle meydana gelen diğer hastalıklara benzemesi ve grup A streptokok enfeksiyonu ile ARA arasındaki latent dönemin olması, immün aracılı bir patogenezi düşündürmektedir. AGBHS yapısının ve pek çok ürünün antijenik olması, insan doku antijenleri ile çapraz tepkime

vermesi ve lezyonlarda streptokokların bulunmaması da bu hipotezi desteklemektedir. Bu antijenik benzerlik sonucu gelişen hatalı immün cevap sebebi ile, vücut kendi antijenini 'yabancı' olarak tanır. Yapılan çalışmalar A grubu streptokokların bazı kısımlarının pek çok insan dokusu ile tepkime verdiğini göstermiştir (Şekil 2). Bunlardan kapsülde yer alan hiyalüronik asit ile eklem kıkırdağı, hücre duvarındaki M,T ve R proteini ile miyokard miyozini, protoplast membran ile subtalampus ve kaudat nükleustaki nöronlar ve grup özgül hücre duvarı polisakkarit antijeni ile valvüler glikoproteinler birbirleriyle immünolojik çarpaz tepkime verirler. Ayrıca bazı M proteinleri (M1, M5, M6 ve M19) insan tropomiyozin ve miyozini ile bazı epitoplara paylaşırlar. Ayrıca pirojenik ekzotoksinler gibi AGBHS süperantijenlerinin hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir (4,18).

3.1.4 PATOLOJİ

Akut romatizmal ateşte enflamatuvar reaksiyon kollajen veya bağ dokusunda olmaktadır. Hastalık vücudu yaygın olarak etkilese de, klinik belirtiler çoğunlukla kalp, beyin ve eklemler de görülür. Hastalığın akut döneminde bölge dokusunda ödem, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterize olan kalp, eklem ve derinin bağ dokularında eksüdatif inflamatuvar reaksiyon olur (19). Erken dönem lezyonları geçici bulgulardır, anti-inflamatuvar tedaviye iyi yanıt verir ve tümüyle kaybolur. Geç dönem lezyonları ise proliferatiftir ve ortasında damarsız fibrinoid bölge, çevresinde rozet şeklinde polimorf nükleuslu ve bazofilik sitoplazmalı hücre infiltrasyonu olan patognomonik "Aschoff" cismi oluşur. Geç dönem lezyonları uzun süre devam edebilir, anti-inflamatuvar tedaviye yanıt vermez ve özellikle kalpte sekel bırakır (10,19).

Hastalığın kalp tutulumunda kalbin her hangi bir tabakasının tutulumu olabilmekle beraber, inflamasyon daha çok endokard ve miyokardla sınırlıdır.

Hastalık sürecinde endokardit ve miyokardit olmaksızın sadece perikart tutulumu nadirdir. Hastalarda perikardit görülmesi genellikle pankarditi yansıtır, yani inflamatuvar süreç kalbin tüm tabakalarını tutmuştur. Kalpte miyokard tutulumu ile Aschoff cisimcikleri, endokard tutulumu ile kapak lezyonları, perikard tutulumu ile serofibrinöz perikardit oluşur. En sık mitral kapak etkilenirken, ikinci sıklıkta aort kapağı etkilenir. Triküspid kapak tutulumu nadirdir, pulmoner kapak tutulumu ise pek görülmez. Endokarditte inflamasyonun başlangıcında kapakta yetmezlik vardır. Olay kronikleştikçe kalsifiye olmuş ve daralmış kapak görünümü ortaya çıkar. Bu dönemde hastalarda stenoz ve yetmezliğin değişik kombinasyonları birlikte bulunur. Perikarditte olduğu gibi artritte de temel patoloji serozittir. Eklem tutulumuyla sinoviyal zarların ödemi, periartiküler infiltrasyon, kapsülde fokal nekroz, eklemden sıvı birikimi görülür.

Deri bulguları genellikle küçük damarların tutulduğu vaskülit sonucudur ve vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Eritema marginatum sıklıkla gövdede ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülmektedir. Subkutan deri nodülleri hastalarda nadiren görülür, genelde kemik çıkıntıları üzerinde veya tendonların ekstansör yüzlerinde belirir. Subkutan deri nodülleri bulunan hastalarda özellikle mitral darlık başta olmak üzere kronik valvüler hastalık bulunduğu görülmüştür. Korenin patolojik süreci de vaskulitle ilişkili olabilir. Bazal gangliyonlar ve serebellum patolojik değişikliklerin ortak bölgeleridir (10,19).

3.1.5. KLİNİK BULGULAR

Akut romatizmal ateşin klinik bulguları hastaya göre değişkenlik gösterir. Hastalığın başlangıcı ateş ve poliartrit ile olabileceği gibi, belirti vermeden seyredip yıllar sonra yetişkin dönemde mitral darlık bulgularıyla da kendini gösterebilir. Streptokok enfeksiyonu ile klinik bulguların ortaya çıkmasına kadar belirti vermeyen

(latent) bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu süre 7-35 gün olup ortalama 18 gündür. Sydenham Koreli hastalarda ise bu dönem 3-6 ay arasında değişmektedir (4).

Hastalığın klinik bulguları oldukça değişkendir ve bazen tanı koyduracak tek bir yakınma, bulgu veya tetkik bulunmayabilir. T.Duckett Jones 1944'de ARA tanısında kullanılacak kriterleri kendi adıyla tanımlamış, bu kriterler en son 1992'de güncelleştirilip modifiye edilmişlerdir (20). Tablo. 1'de hastalığın tanısında kullanılan modifiye Jones kriterleri gösterilmiştir. İki majör kriterin birlikte olması veya bir majör kriterle geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu tesbitinin yanında iki minör kriterin bulunması tanı için yeterlidir. 2002-2003 DSÖ kriterleri romatizmal kalp hastalığı olanlarda tekrarlayan atakların tanısı için gerekli şartları hafifletmiş ve major kriter olmaksızın 2 minör kriter ile birlikte geçirilmiş streptokok enfeksiyon kanıtının bulunmasını tanı için yeterli kabul etmiştir (21).

Tablo-1: MODİFİYE JONES KRİTERLERİ

(Akut romatizmal ateşin ilk atağı için güncellenmiş Jones Kriterleri, 1992)

●Majör kriterler	●Minör kriterler	●Geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu delilleri
°Kardit °Poliartrit °Sydenham Koresi °Eritema Marginatum °Subkutan Nodüller	°Klinik - Ateş - Artralji °Laboratuar - Uzamış PR aralığı - Artmış akut faz reaktanları - Sedimentasyon hızı - CRP	°Artmış ASO ve diğer streptokok antikor düzeyleri °Boğaz kültüründe AGBHS varlığı veya hızlı streptokok antijen testlerinde pozitiflik

3.1.5.1 MAJÖR KRİTERLER

Kardit

Kardit ve sonucunda gelişen romatizmal kalp hastalığı ARA'nın en ciddi bulgularıdır, morbidite ve mortalitenin neredeyse tamamından sorumludur. İlk atakta %50-60 oranında kardit gelişir ve pankardit özelliği gösterir. İlk atakta karditi olan hastalarda tekrarlayan ataklarda da kardit yüksek oranda görülür (4-11).

Hastada daha önce işitilmeyen üfürümün duyulması, kalp yetersizliği bulguları olsun veya olmasın kardiomegalinin saptanması ve\veya frotman alınması karditi düşündürmelidir. Hastalığın seyrinde %70-90 oranında en sık mitral kapak tutulur ve ilk gelişen bulgu da mitral yetmezliğidir. Çoğu olguda ya izole mitral kapak hastalığı yada aort ile mitral kapak hastalığı kombinasyonu görülür. İzole aort yetmezliği nadiren ortaya çıkar. Triküspid ve pulmoner kapakların tutulumu pek görülmez. ARA'nın akut ve iyileşme evrelerinde kapak yetersizliği görülürken kapak darlığı genelde akut hastalıktan yıllar, hatta dekadlar sonra ortaya çıkar. Ancak gelişmekte olan ülkelerde akut romatizmal ateş daha erken yaşlarda görüldüğünden mitral darlık ve aort darlığı daha kısa sürelerde ortaya çıkabilir ve küçük çocuklarda görülebilir. Akut kardit süresi 6 haftadan 6 aya kadar değişir (4,11).

Akut romatizmal karditte miyokard veya perikard tutulumu olsun ya da olmasın taşikardi ve kalp üfürümü vardır. Mitral yetmezlik için en iyi dinleme bulgusu apekte işitilen ve koltuk altına yayılan 1-3\6 pansistolik üfürümdür. Belirgin mitral yetmezliği varsa, göreceli mitral darlığa bağlı düşük frekanslı mid-diyastolik Corey-Coombs üfürümü de duyulabilir. Orta ağır romatizmal karditte kardiomegali, konjestif kalp yetersizliği ile hepatomegali, periferik ve pulmoner ödem oluşabilir. Miyokardit genelde valvülitis ile birlikte olup, ilk atakta olguların sadece %5-10 da görülür. Romatizmal

karditli hastaların sadece %5-10 da perikardit gelişir ve efüzyon az olduğunda frotman duyulması patognomonik bir bulgudur (4,11).

Artrit ve kore tablosu ile başvuran, klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastalarında önemli bir bölümünde ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum sessiz kardit olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir (22). Bu hastalar uygun tedavi almadıklarında ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilir. Bu hastaların saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak gerekliliği kabul edilmiştir (23). Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konuda sağlıklı çocuklardaki fizyolojik yetmezliklerden ayırt edilmesidir. Bunun için sessiz kardit açısından bazı ekokardiyografi kriterleri belirlenmiştir. Bunlar:

- 1- Renkli Dopplerde yetmezlik jetinin kapak seviyesini 1 cm'den fazla geçmesi,
- 2- Doppler incelemede yetmezlik akımının mitral kapak için holosistolik, aort kapağı için holodiyastolik olması ve akım hızının 2.5 m/sn'den yüksek olması,
- 3- Arka ve yana doğru olan jet akımının en az iki planda görülmesi (24,25).

Poliartrit

Hastaların %75 inde görülür, büyük çocuklarda daha sıktır. Daha çok diz, dirsek, el ve ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar. Etkilenen eklemler şiddetli ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı gibi aktif inflamasyon belirtilerini gösterir. Artrit asimetrik ve sıklıkla gezici tarzdadır. Tutulan eklemler 1 haftadan daha kısa sürede, sekel bırakmadan iyileşir ve eklemden deforme gelişmez. Romatizmal artrit salisilata çok iyi cevap verir ve genellikle 48 saat içinde yanıt alınır. Salisilat yanıtı gözlenmiyorsa alternatif tanıları düşünülmelidir. Tedavi edilmeyen olgularda bile artrit 4 haftadan uzun sürmez. Akut poliartirit hemen daima streptokokal antikorların

kan titresinin artması ile birlikte dir. Yalnızca artriti olan hastalarda minor kriterler bazen tanının koyulmasında yeterli olmayabilir. Bu hastalarda sessiz karditin ekokardiyografik olarak araştırılması, henüz kabul edilen tanı kriterleri arasına girmemekle birlikte, klinikte sık başvuru olan bir yöntemdir (4,11,26).

Sydenham Koresi

Sydenham koresi akut romatizmal ateşi olan hastaların %10-15'inde oluşur ve genelde izole, silik bir nörolojik davranış bozukluğu olarak karşımıza çıkar. Duygusal labilite, koordinasyon bozukluğu ve stresle artıp uykuda kaybolan yüz ekşitme hareketi (grimacing) tanı koymada yararlıdır. Kore tek taraflı yada iki taraflı olabilir. Hasta kas tonusunu sürdürmez, süt sağma belirtisi görülebilir, dilde kas kasılmaları (solucanvari) dikkati çeker. İnce motor hareketlerde bozulma, düğme ilikleyememe, el yazısının bozulması, uygun olmayan duygulanım, gülme ve ağlama atakları görülebilir. Kendini sınırlayan bir durumdur, klinik bulgular 2-3 ay arasında düzelir, ancak 2 yıla kadar uzayan olgular bildirilmiştir. Grup A streptokok enfeksiyonundan sonra kore başlayana dek geçen süre artrit veya kardit için olandan daha uzundur ve bazen aylar olabilir(1-6 ay) bu nedenle ASO düzeyi yüksek bulunmayabilir, sedimentasyon hızında artış ve CRP yüksekliği olmayabilir. Bu sebeplerden dolayı kore tek başına tanı koydurucu bir major bulgudur. Kore sekel bırakmaz ancak sessiz kardit olgularının fazla olması nedeniyle hastalar ileri dönemde romatizmal kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilirler (4,23,26).

Eritema Marginatum

Eritema marginatum nadir görülen (tüm ARA hastalarının %3'ünde görülür) ancak görüldüğünde tanı koydurucu bir döküntüdür. Daha çok gövde ve

ekstremitelerin proksimal kısımlarında rastlanan kaşıntılı olmayan, etrafı koyu pembe renkte, ortası soluk, harita görünümünü andıran maküler karekterde döküntülerdir. Üzerine basmakla solmaz, sıcak uygulandığında döküntüler belirginleşir. Yüzde görülmez ve kısa sürede kaybolur (4,11).

Subkutan Nodüller

Hastalarda görülme oranı %5'in altındadır. 0.5-2 cm büyüklüğünde, eklemlerin ekstansör yüzlerinde, skapula veya mastoid üzerinde, ağrısız nodüllerdir. Jüvenil idyopatik artrit ve sistemik lupus eritematozusta da olabilir, tanı koydurucu değildir. Birkaç gün ile birkaç hafta arasında kaybolur (11,26).

3.1.5.2. MİNÖR KRİTERLER

Minör kriterlerin hemen hemen hiçbiri spesifik değildir; fakat ARA veya romatizmal kalp hastalığına sahip hastaların teşhis edilmesinde ve hastalığın başlangıç döneminin belirlenmesinde önemli yerleri vardır.

Ateş: Hastaların yaklaşık %53'ünde mevcut olup başlangıç döneminde 38-40 derece arasında seyreder ve kısa sürede subfebril veya afebril düzeye döner. Dikkat çekici bir özelliği yoktur ve bir enfeksiyon ateşi değildir (18).

Artralji: Daha çok büyük eklemleri tutan, gezici özelliindedir. Eklemde ağrı dışında şişlik, kızarıklık ve ısı artışı gibi artrit bulguları yoktur. Poliartrit ve myalji ile karıştırılmamalıdır. Poliartrit varlığında artralji minör kriter olarak kabul edilmez (4,18).

EKG'de PR süresinin uzaması: Kardit olmayan hastalarda da görülebilir. Karditin major bulgu olmadığı durumlarda minör kriter olarak kabul edilir. ARA'lı hastaların %20'si uzamış PR mesafesine sahiptir. PR mesafesi yaş ve kalp hızı ile yakından ilişkili olduğundan, hasta yaşına ve kalp atım hızına göre değerlendirilmelidir. Sıklıkla

5-15 yaşları arasında görülen ARA için 0,16 saniye ve üzerindeki değerler anormal kabul edilmelidir. Tedavi sonrası PR süresinin normale gelmesiyle doğuştan A-V bloklardan ayrılır (4,18,27).

Artmış Akut-Faz Reaktanları:

1.Eritrosit Sedimentasyon Hızı: Kalp yetmezliği olan karditli olgular dışında tüm olgularda yüksektir. Hiç tedavi edilmeyen hastalarda 6-12 haftada normale dönerken, yeterli tedavi (antibiyotik ve anti-inflamatuvar alanlarda) görenlerde 2-4 haftada normale döner. Akut dönemde genellikle 60 mm/saatin üzerindedir. Hastalığın tedavisi ve seyrini göstermesi bakımından önemli bir kriter olan sedimentasyon hızının haftalık kontrol edilmesi gereklidir. Tedaviyle birlikte sedimentasyon hızı düşerken ateş ve diğer eksüdatif bulgularda düzelme görülür. Fakat kalp bulgularıyla eritrosit sedimentasyon hızının düzelmesi arasında ilişki yoktur (19,27).

2.CRP: İnflamasyonun hassas ilk belirtisidir. Tanı için değerli ancak spesifik değildir. Genellikle hastalığın başlangıcında artmış bulunur. CRP'nin streptokoksik membran antijenleri veya karbonhidrat antijenleri gibi ARA'da bulunan monosit, lenfosit ve nötrofil infiltrasyonunu uyardığı düşünülmektedir (28). ARA'lı hastalarda % 90 oranında pozitif bulunur ve tedaviye en hızlı cevap veren parametrelerden biridir. Kalp yetmezliği, anemiden etkilenmemesi ve sedimentasyona göre normal seviyelere daha erken gelmesi önemlidir (19,27).

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması: Alınan boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokların üretilmesi veya antistreptokokkal antikor pozitifliği, Jones kriterlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun kanıtı olarak kabul edilir. DSÖ ise laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünde kanıt olarak kabul etmektedir (29). Antistreptokokkal antikorlar içinde en yaygın olarak

kullanılanı ASO'dur. Hastaların %85' inde pozitif olarak bulunur. ASO'nun negatif bulunması halinde klinik bulgular ARA düşündürüyorsa diğer antikorlara (anti DNase B, antihyalüronidaz) bakılmalıdır. Hastalık seyrinde üç farklı antikordan birinin pozitif bulunması olasılığı %95-100'dür (4). ASO titresi streptokokal boğaz enfeksiyonundan 1 hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda zirve değerine ulaşır ve 6 ay-1 yıl kadar yüksek kalabilir. ASO titrasyonunu normalin üst sınırı 250 Toon ünitesidir. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir. Sadece ASO titresinin pozitif bulunması klinik bulguların yokluğunda romatizma lehine değerlendirilmemelidir (4,19,26).

Diğer Tetkikler

Radyolojik Bulgular: Tele ve akciğer grafleri kalbin boyutunu ölçmede yararlıdır. Normal bir göğüs filmi kardit varlığını ekarte ettirmez. Perikardit ve kardiyomegalinin saptanmasında seri filmler yararlı olacaktır. Belirgin kardiyomegali ve çadır görünümü dinleme bulgusu olmadan da perikardiyal efüzyonu düşündürür. Efüzyon şüphesi EKO ile desteklenmelidir. Artmış pulmoner damarlanma ve pulmoner ödem kalp yetmezliğine işaret eder (10).

Elektrokardiyografi (EKG) Bulguları: ARA tanısı ve izleminde seri EKG çekimleri faydalıdır. Normal sonuçlar aktif kardit varlığını ekarte ettirmez. ARA' da sık görülen EKG bulguları; yaşa ve hıza göre uzamış PR aralığı, AV dissosiasyonla beraber 'junctional taşikardi'dir. Diffüz nonspesifik ST değişiklikleri, QRS-T açısının genişlemesi ve ters dönmüş T dalgasının varlığı miyokardite bağlıdır (10). Perikarditlerde düşük voltaja rastlanır. Genellikle normal zannedilen voltajın daha sonra artması perikarditin retrospektif delilidir. Özellikle voltaj artarken kalp küçülmesi radyolojik olarak da

gösterilebilirse hastanın saptanmamış, belirti vermeyen, sinsi seyreden (latent) bir perikardit geçirdiği rahatlıkla söylenebilir (18).

Ekokardiyografi (EKO) Bulguları: EKO birçok kardiyolojik hastalığın doğasını ve derecesini saptamada olduğu gibi ARA'da da kalp etkilenmesinin varlığını göstermede oldukça önemlidir. Burada kardit bir pankardittir. Miyokard 'kontraktilite' ölçümü ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü ile miyokarditin ağırlığı saptanabilir. Kalp kapaklarındaki yetmezlik-darlık varlığının gösterilmesinde, ventrikül boyutlarının ölçümünde, perikardiyal aralıktaki sıvının saptanmasında ve takibinde ekokardiyografinin yeri tartışılmazdır (10).

3.1.6. TANI VE AYIRICI TANI

Hastalığın tanısında belirleyici bir test olmadığından, 1944'de T. Duckett Jones tarafından düzenlenmiş kriterler temel alınır, bu kriterler en son 1992 yılında revize edilmiştir. Kriterler hastalığın majör ve minör bulgularını, ikincil olarak da daha önce değindiğimiz laboratuvar testlerini içermektedirler. İki majör kriterin varlığı veya bir majör kriterle iki minör kriterin bulunması yanında geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunun gösterilmesi tanı için yeterlidir (20).

Jones kriterlerinin asıl amacı tanının yanlış konulmasından kaçınmaksa da bu amaca hala ulaşılamamıştır. Hastalık tanısının gözden kaçırılmasında özellikle tek majör bulgu olarak poliartriti olan olgular önemli yer tutarlar. Hastaların büyük kısmı kollajen vasküler hastalıklar kategorisi altında yanlış tanı alırlar. Hastalığın ayırıcı tanısı bir çok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalığı içerir (Tablo 2). Artritle gelen bir çocukta ayırıcı tanıda kollajen vasküler hastalıklar öncelikle düşünülmelidir. Özellikle Juvenil romatoid artrit (JRA), ARA'dan ayırt edilmelidir. JRA'sı olan çocuklar genelde daha küçüktür ve eklem ağrıları diğer bulgularına oranla göreceli olarak

daha azdır. JRA'nın sistemik formunda ateş septik karakterdedir, remittant veya intermittant olabilir ve uzun sürelidir. Lenfadenopati ve splenomegali daha çok JRA'yı düşündürür. JRA da salisillatlara yanıt ARA kadar iyi değildir. Ayrıca sabah katılığı, periferik küçük eklem tutumu veya gezici artrit olmaksızın büyük eklem tutulumu olmasında JRA'yı düşündürür. Sistemik lupus eritematozus antinükleer antikorların bulunması ile ARA'dan ayrılır. Poststreptokokal reaktif artrit (PSRA) de ARA ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Eklem tutulumları simetrik ve küçük eklemler de tutulur, salisillatlara yanıtıdır ve artrit süresi 6-8 haftadan daha uzundur. Bu hastaların bazıları Jones kriterlerine uygun bulunarak ARA olarak değerlendirilirler. Diğer artrit sebepleri olan gonokok artrit, maligniteler, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), serum hastalığı, Lyme hastalığı, orak hücreli anemi, gastrointestinal sistem enfeksiyonları (örneğin; Shigella, Salmonella ve Yersinia) ve poststreptokoksik reaktif artrit de içeren postenfeksiyöz reaktif artritler ve büyüme ağrılarında ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4,18).

Şüpheli ARA'nın tek bulgusu kardit ise viral miyokardit, viral perikardit, Kawasaki hastalığı ve endokardit de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İnfektif endokardit hastaları hem eklem hem de kalp bulgularını gösterebilirler. Bu hastalar ARA'dan pozitif kan kültürleri ve ilişkili bulguların (hematüri, splenomegali, splinter hemoraji) varlığı ile ayırt edilir.

Şüpheli ARA'nın tek bulgusu kore ise; Huntington koresi, Wilson hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve çeşitli ensefalitler düşünülmelidir. Bu hastalıklar öykü, laboratuvar çalışmaları klinik verilerle ayırt edilebilir (4).

Tablo-2 Akut Romatizmal Ateşin Ayırıcı Tanısı (4)

Artrit	Kardit	Kore
Romatoid artrit	Viral miyokardit	Huntington koresi
Reaktif artrit (<i>Shigella, Yersinia</i>)	Viral perikardit	Wilson hastalığı
Serum hastalığı	Enfektif endokardit	SLE
Orak hücreli anemi	Kawasaki hastalığı	Serebral palsy
Malignansiler	Konjenital kalp hastalığı	Tikler
SLE	Mitral valv prolapsus	Hiperaktivite
Lyme hastalığı	Masum üfürümler	
Gonokok enfeksiyonu		

3.1.7. TEDAVİ

Akut romatizmal ateşin tedavisi üç basamakta özetlenebilir:

1- İstirahat

2- Antibiyotik tedavisi (streptokoksik farenjit tedavisi ve sekonder profilaksi)

3- Antienflamatuvar tedavi

Hastalığın tedavisinde eskiden olduğu kadar sıkı olmamakla birlikte yatak istirahati ve aktivite kısıtlaması önerilir. Artrit olgularında bu süre akut ateşli dönemi kapsar ve yaklaşık 1 haftadır. Karditli hastalarda ise bulgular klinik bulgular kayboluncaya kadar, yaklaşık 2-3 hafta istirahat önerilir. Yatak istirahatini takiben yorucu olmayan hafif egzersizlere izin verilir. Poliartritli hastaların semptomların başlamasından 4-6 hafta sonra, karditli hastaların ise yaklaşık 2-3 ay sonra okula gitmesine izin verilir (11).

ARA tanısı konduktan sonra boğaz kültürü sonuçları ne olursa olsun üst solunum yolundaki A grubu streptokokları eradike etmek için hastalar tedavi edilmelidir.

Tedavide daha çok uzun etkili benzatin penisilin G nin tek doz intramusküler enjeksiyonu önerilmekle birlikte, 10 gün boyunca oral penisilin, penisilin alerjisi olanlarda eritromisin tedavisi verilebilir. (Tablo 3). Bu ilk tedaviden sonra hastalar uzun dönemli antibiyotik profilaksisine alınmalıdır (4,11).

Tablo 3: Streptokok farenjitinin tedavisi (30)

Antibiyotik	Doz	Yolu	Süre
Benzatin Penisilin-G	≤27 kg 600.000 Ü >27 kg 1.200.000 Ü	İM	Bir kez
Penisilin V	Çocuklar: 250 mg x 2-3 kez/gün	Oral	10 gün
	Erişkinler: 500 mg x 2-3 kez/gün	Oral	10 gün
Penisilin Alerjisi Olanlara			
Eritromisin Estolat	20-40 mg/kg/gün, 2-4'e bölünmüş dozda (maksimum 1 g/gün)	Oral	10 gün
Eritromisin Etilsüksinat	40mg/kg/gün, 2-4' e bölünmüş dozda (maksimum 1 g/gün)	Oral	10 gün
Azitromisin	12 mg/kg/gün	Oral	5 gün

Antienflamatuvar tedavi:

Artrit tedavisinde salisilat kullanılır. Salisilat tedavisine 90-100 mg/kg/gün (maksimum 3,5 gr/gün) dört yada altı doza bölünerek başlanır. Etkili bir tedavi için serum salisilat düzeyi 20-25 mg/dl olmalıdır. Salisilat tedavisiyle ateş ve artrit 48-72 saat içinde belirgin olarak geriler. Bu tedaviyle düzelmeyen hastalarda başka bir sebep düşünülmelidir. Salisilat dozu 2-3 hafta sonra 60-75 mg/kg/gün'e inilir. Klinik ve laboratuvar bulguları tamamen iyileşmiş ise 2-3 hafta içinde ilaç azaltılarak kesilir ve tedavi 4-6 haftaya tamamlanmış olur. Akut faz reaktanlarının takibi de tedavinin süresinde yol göstericidir. Salisilat tedavisi alan tüm hastalar toksisite açısından dikkatle izlenmelidir ve tedaviye mide koruyucu ilaçlar eklenmelidir. Salisilatların serum transaminaz düzeylerini yükseltmesi, gastrik irritasyon, kulak çınlaması,

kanamaya eğilim, metabolik asidoz, solunum alkalozu, hiperventilasyon, idiyosenkrazi ve hipoglisemi gibi yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır (4,11).

Kardit tedavisinde bazı kaynaklar kalp yetmezliği ve kardiyomegali olmayan olgularda salisilat tedavisi önermekle beraber, Türk Pediatrik Kardiyoloji Derneği, Romatizmal Ateş Çalışma Grubu üyeleri kardit tanısı kesin olan tüm hastalara steroid tedavisi önermektedir. Genelde prednizolon 2 mg/kg/gün iki doza bölünerek 2-4 hafta süre ile ağızdan verilir (maksimum doz 60 mg/günü geçmemelidir) ve mide koruyucu tedavide eklenmelidir. Hafif karditli olgularda steroid dozu klinik iyileşme görülürse genellikle 2 haftadan sonra, ağır karditlilerde ise 4 haftalık bir tedaviden sonra her 2-3 günde bir 5 mg/gün azaltılarak kesilir. Rebound fenomenini önlemek için steroid dozunda azaltmaya geçildiğinde tedaviye 60-75 mg/kg/gün olacak şekilde salisilat eklenir ve 2-3 hafta kullanılır. Kalp yetmezliği varsa bu tedaviye sıvı ve tuz kısıtlaması, digital, diüretik, ACE inhibitörleri ve oksijen eklenebilir. Miyokarditi olan hastalarda digoksine duyarlılık arttığından, yavaş digitalizasyon yapılmalıdır (4,7,11).

Tablo 4: Akut romatizmal ateşte antienflamatuvar tedavi (11)

Klinik durum	İlaç	Doz	Süre
Artrit	Aspirin	90-100 mg/kg/gün(maks.3,5-4 gr/gün)	2-3 hafta
		60-70 mg/kg/gün	2-4 hafta*
Kardit	Prednizolon	2 mg/kg/gün (maks.60mg/gün)	2-4 hafta**
	Aspirin	Steroid azaltılmaya başlanınca 60-75 mg/kg/gün başlanır ve 2-3 hafta içinde azaltılarak kesilir.	

(*) Azaltılarak kesilir (**) Ağır karditte steroid dozuna 4 hafta devam edilebilir.

Kore tanısı konulan hastaya öncelikle benzatin penisilin-G uygulanarak sekonder profilaksiye başlanmış olur. Kore genelde hastalığın akut evresi düzeldikten sonra izole bir belirti olarak görüldüğünden ve hastada koreyle birlikte aktif artrit ve kardit

bulguları yoksa, akut faz reaktanları yüksek değilse antiinflamatuvar ilaçlar genellikle gerekmez. Korenin başlangıcında sedatifler faydalıdır; fenobarbital (16-32 mg, 6-8 saatte bir ağızdan) tercih edilen ilaçtır. Fenobarbital etkili olmazsa haloperidol (0.01-0.03 mg/kg/24 saat, iki doza bölünerek ağızdan) veya klorpromazin (0.5 mg/kg 4-6 saatte bir ağızdan) başlanmalıdır. Tedaviye koreik hareketler kayboluncaya kadar devam edilir. Kore genelde 1-3 ay içinde sekel bırakmadan iyileşir (4,11).

3.1.8. KOMPLİKASYONLAR ve PROGNOZ

ARA'ya bağlı artrit ve kore sekelsiz tamamen iyileşir, hastalığın uzun dönem komplikasyonu kalple sınırlıdır. Kalp kapağı tutulumu olan hastalarda geçici bakteriyemi atakları sırasında enfektif endokardit riski artmıştır. Profilaksi için kullanılan antibiyotikler enfektif endokardite karşı yetersiz kaldığından bu hastalara geçici bakteriyemi yapabilecek cerrahi ve dental girişimler öncesi kısa dönemli ek antibiyotikler verilmelidir (4).

Hastalarda prognoz ilk epizod sırasındaki klinik bulgulara, ilk epizodun ağırlığına ve tekrarlayan atakların varlığına bağlıdır. Yaşı küçük hastalarda kardit olasılığı arttığından ilk atağın geçirilme yaşı da prognoz açısından önemlidir. Hastalığın seyrini ve prognozunu etkileyen en önemli bulgu kardittir. Kardit dışında artrit ve koreyle seyreden hastalarda prognoz iyidir. Perikardit, kardit olgularının %5-10 görülür, uygun tedavi ile sekelsiz iyileşir. Kalp yetmezliğine neden olacak kadar miyokardit gelişmişse prognoz ciddidir. Kapak tutulumu olan endokarditli hastalarda prognoz kapak tutulumunun derecesine, akut dönemdeki tedaviye ve atakların önlenmesine bağlıdır. İlk atak sırasında karditi olan hastaların %70'i geride kalp hastalığı kalmaksızın iyileşir. Mitral yetmezlik en sık gelişen kapak lezyonudur ve düzenli profilaksi ile tekrarlayan

ataklar önleendiği takdirde 10 yıl sonra iyileşme olasılığı yetersizliğin derecesine bağlı olarak %30-90 arasındadır (4,11).

Saf kore ile gelen ve antibiyotik profilaksisine alınmayan hastaların yaklaşık %20'sinde 20 yıl içinde romatizmal kapak hastalığı gelişir. Bu nedenle koresi olan hastalar, diğer bulguları olmasa bile uzun dönemli antibiyotik profilaksisine ihtiyaç duyarlar (11).

3.1.9. KORUNMA

Asemptomatik ve semptomatik AGBHS enfeksiyonları tekrarlayan ataklarla sonuçlanabileceğinden; ARA öyküsü olan (buna yalnızca Sydenham Koresi şeklinde belirti verenlerde dahil) ve romatizmal kalp hastalığı olan hastalara, yenileyen atakları önlemek için profilaksi (sekonder profilaksi) uygulanmalıdır. İlk atakta karditi olan hastalarda tekrarlayan ataklarda da kardit riski yüksek olduğundan ve bu atakların ilave kalp hasarlarına yol açacağından, profilaksi gerekli ve şarttır. İlk atakta kalp tutulumu olmayan hastalarda, tekrarlayan ataklarda kardit olma riski düşüktür. Kalp tutulumu olmayan bu hastalarda son ataktan 5 yıl geçtikten sonra veya hastalar 20'li yaşlara geldiğinde antibiyotik profilaksisi kesilebilir (4,31). Profilaksi süreleri Tablo-5 de özetlenmiştir.

Tablo-5: ARA lı hastalarda profilaksi süresi (31)

Kategori	Süre
Kardit bulunmayan hastalar	Son ataktan sonraki 5 yıl ya da 21 yaşına kadar; hangisi daha uzunsa
Karditle birlikte, ancak rezidüel kalp hastalığı yok (kapak hastalığı yok)	Son ataktan 10 yıl ya da erişkin döneme kadar; hangisi daha uzunsa
Karditle birlikte, rezidüel kalp hastalığı var (devam eden romatizmal kapak hastalığı)	Son ataktan en az 10 yıl ve en az 40 yaşına kadar; bazen ömür boyu

Sekonder profilaksi için önerilen tedavi 3 haftada bir intramusküler 1.2 milyon ünite benzatin penisilin G enjeksiyonudur. Bazı dış kaynaklarda, yüksek riskli olmayan hastalarda ve özellikle hastalık insidansının yüksek olmadığı bölgelerde 4 haftada bir kullanılması önerilmekle birlikte, “Türk Pediatrik Kardiyoloji Derneği” ve onun bünyesinde faaliyet gösteren “Romatizma Çalışma Grubu”, ülkemiz şartlarında “3 haftada bir” kullanımı önermektedir.

Ağız yoluyla profilaksinin başarısında hasta uyumu önemli olduğundan intramusküler yolla uygulanan profilaksinin daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Fakat enjeksiyon yaptırmanın güçlüğü ve ağrısı da bazen hastaların intramusküler profilaksi uygulamasını terk etmesine neden olmaktadır. Günde iki kez penisilin V ve günde bir kez sulfadiazin de aynı oranda etkilidir. Hem penisilin hem de sulfadiazinlere alerjisi olan hastalarda günde iki kez eritromisin kullanılabilir (4,31).

Tablo-6: Akut romatizmal ateşli hastalarda kemoprofilaksi (31)

İlaç	Doz	Veriliş yolu
Benzatin penisilin-G	3 haftada* bir ≤27 kg 600.000 ünite ≥27 kg 1.2 milyon ünite	İntramusküler
Penisilin V	Günde iki kez, 250 mg	Ağızdan
Sülfadiazilveya sülfisoksazol	≤27 kg günde bir kez 0.5 gr ≥27 kg günde bir kez 1 gr	Ağızdan
Penisilin ve sülfanomidlere alerjisi olanlar için		
Eritromisin	Günde iki kez, 250 mg	Ağızdan

*: Bazı kaynaklarda, yüksek riskli olmayan hastalarda ve özellikle hastalık insidansının yüksek olmadığı bölgelerde 4 haftada bir kullanılması önerilmekle birlikte, “Türk Pediatrik Kardiyoloji Derneği” ve onun bünyesindeki “Romatizma Çalışma Grubu”, ülkemiz şartlarında “3 haftada bir” kullanımı önermektedir.

Streptokok aşıları ile immünizasyon sağlamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalar streptokokların M proteini üzerine yoğunlaşmıştır. M proteini üzerindeki antijenik bölgelerin değişiklik göstermesi ve M proteininin insan dokularıyla da çapraz reaksiyona giren epitoplarının bulunması gibi sorunlar etkili ve güvenilir bir streptokok aşısı üretimini sınırlamaktadır (32).

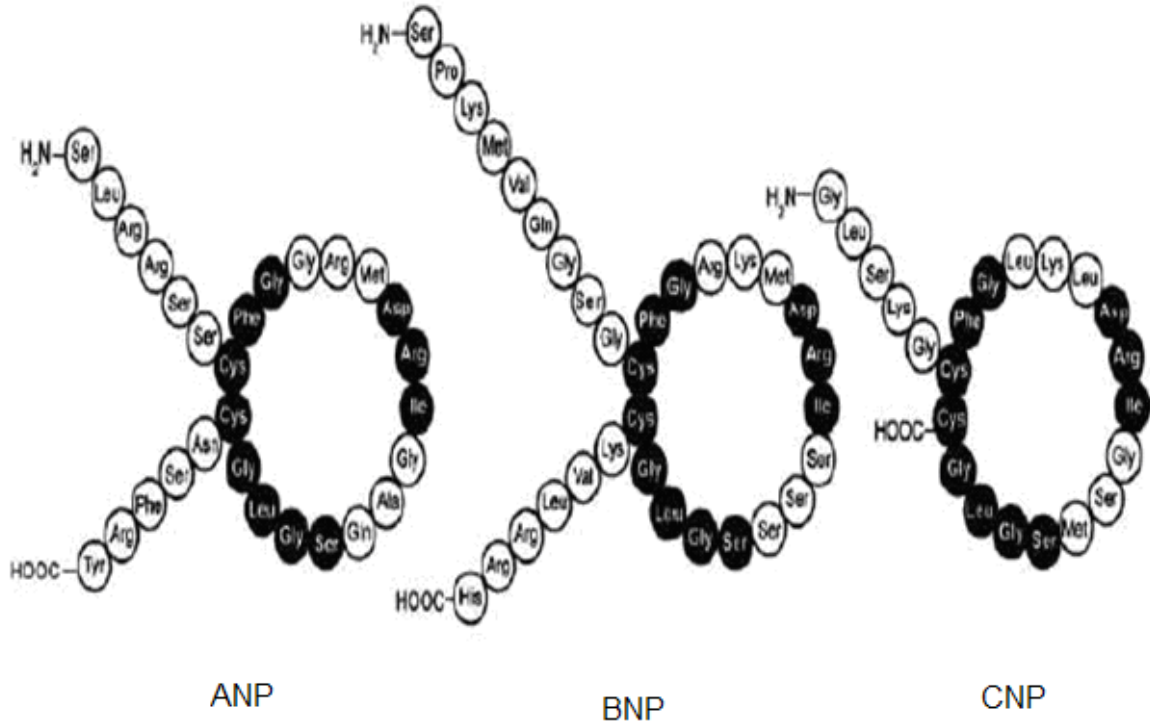
Sonuç olarak akut romatizmal ateş çeşitli kılıklarla karşımıza çıkabilen, öldüren yada sakat bırakabilen bir hastalıktır. Hastalık patogenezi ile ilgili hala birçok bilinmeyenler vardır ve tanı için özgün bir laboratuvar yöntemi yoktur, klinik bulguların değerlendirilmesi önem taşır ve elimizdeki en önemli silah hala sekonder korumadır.

3.2.NATRIÜRETİK PEPTİDLER

Natriüretik peptidler kan basıncının ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon sınıfıdır. Bu hormon ailesinin üyeleri; Atrial/ A tipi Natriüretik peptid, Brain/ B tipi Natriüretik peptid, C tipi Natriüretik peptid ve D tipi Natriüretik peptiddir (33).

3.2.1.MOLEKÜL YAPILARI

Natriüretik peptidlerin 17 aminoasidi ortaktır ve her biri iki sistein aminoasiti arasında oluşmuş disülfid bağı içeren ortak yüzük yapısına sahiptir (33).



Şekil-3 Natriüretik peptitlerin ortak moleküler yüzük yapıları

Atrial/A tipi natriüretik peptid (ANP): Primer olarak kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofi durumlarında ventrikül dokusundanda üretilir ve atriyum kardiyomiyositleri içindeki granüllerde depolanır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Hormon sekresyonunu takiben 126 aminoasit dizisine sahip proatriyal natriüretik peptid(pro-ANP) memrana bağlı serin proteaz tarafından 98 aminoasitten (amino-terminal) ve fizyolojik olarak aktif olan 28 aminoasitten oluşan (karboksiterminal) C-terminal ANP ye parçalanır (33,34).

Brain/B tipi natriüretik peptid (BNP) : B-tipi natriüretik peptid (brain natriüretik peptid), volüm ve basınç yüküne bağlı artan duvar gerilimine yanıt olarak özellikle ventriküllerden, az miktarda da atriyumlardan salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. ANP'ye göre granüllerde depolanması daha azdır (33). (Tablo 7).

C tipi natriüretik peptid (CNP) : CNP 22 aminoasit içerir ve damar duvarı endotelial hücrelerden salınır. Damar duvarı üzerinde lokal antiproliferatif ve vazodilatör etkiye sahiptir. Kalp yetmezliğindeki fizyopatolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (33).

D tipi natriüretik peptid (DNP): Dendroaspis natriüretik peptid son keşfedilen natriüretik peptid olup Dendroaspis angusticeps adlı yeşil mamba venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptidi ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Son yıllarda DNP benzeri bir peptid insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir ve memelilerdeki fizyolojik rolü bilinmemektedir (34).

Tablo-7: ANP ile BNP'nin klinik özellikleri (37)

Özellikleri	ANP	BNP
Kardiyak kaynak	Atriyum	Atriyum ve ventrikül
Atriyal granüllerde depolanma	+++	+
Bazal kardiyak sekresyon	++	+
Duvar gerilimine gen transkripsiyonu cevabı	Hızlı	Yavaş
Kalp yetmezliğinde artmış plazma düzeyi	+	+++

3.2.2.NATRIÜRETİK PEPTİTLERİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Natriüretik peptidler natriürezis, diürezis, renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi inhibisyonu ile ekstrasellüler sıvı hacmini azaltırlar. Damarlarda vazodilatasyon yaparak kan basıncını ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Miyokardiyal iskemi ve hasar

sonrası miyokardiyal proliferasyonu ve hipertrofik cevabı sınırlarlar. Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileride vardır (35).

Natriüretik peptitler fizyolojik etkilerini natriüretik peptid reseptörleri (NPR) üzerinden yaparlar. Üç tip NPR tanımlanmıştır ve bunlardan NPR-A ve NPR-B natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu ike NPR-C ise bu peptidlerin dolaşımdan temizlenmesinden sorumludur. Her üç tip reseptör böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve sanral sinir sisteminde bulunur.

NPR-A ve NPR-B transmembranöz yerleşirler ve guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini arttırırlar; cGMP'nin güçlü vazodilatör etkisi vardır. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP ise NPR-B'ye bağlanarak etki eder.

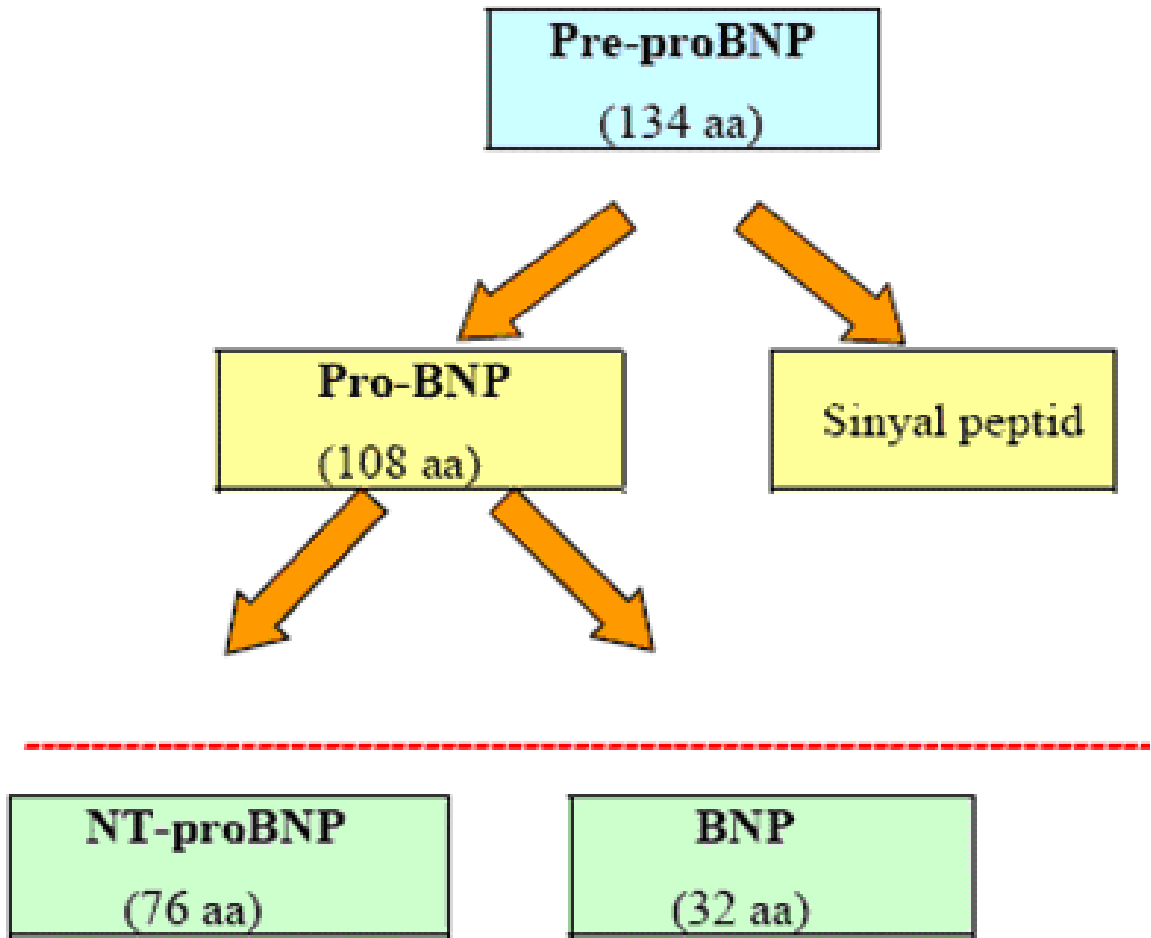
Natriüretik peptitler NRP-C'den başka nötral endopeptidaz denilen ve transmembranöz yerleşimli enzimler tarafından da yıkılır. Nötral endopeptidazlar akciğerde, karaciğerde, böbrekte yüksek düzeylerde bulunur ve natriüretik peptitlerdeki yüzük yapının disülfid bağıını kırarak etki ederler. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-TerminalproBNP(NT-proBNP) ise BNP den farklı olarak nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından 2 saatlik yarı ömre sahiptir (35,36).

3.2.3. BNP ve NT-proBNP

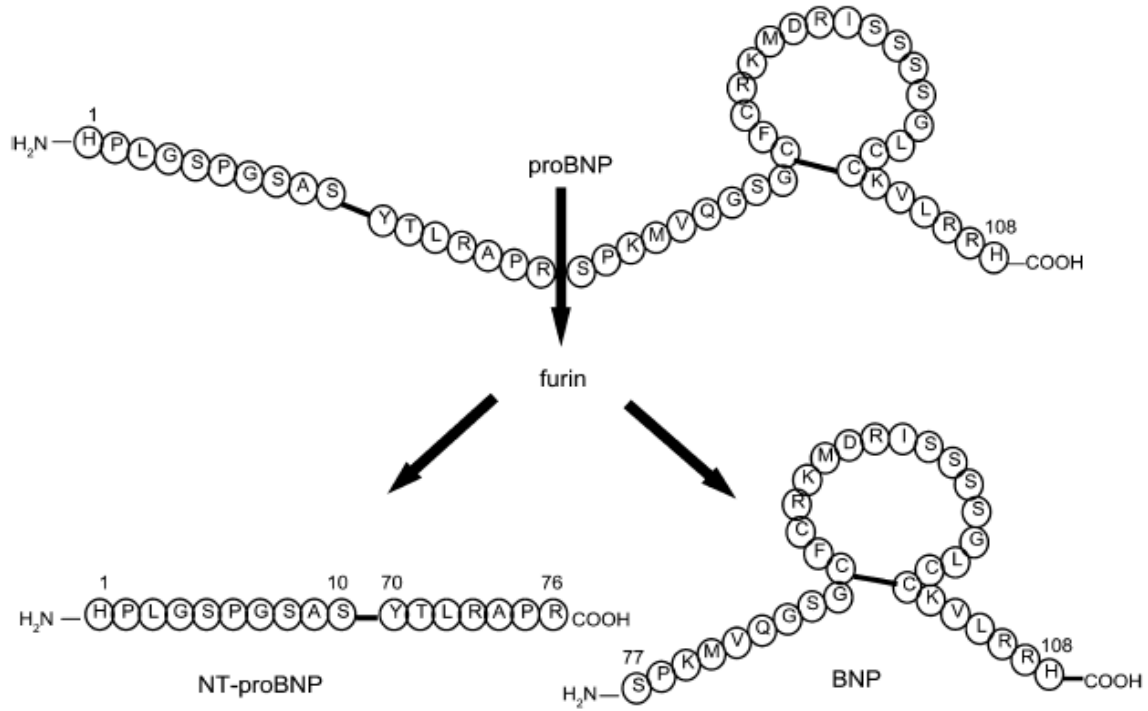
Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edildiğinden brain natriüretik peptid adını almıştır. BNP, natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir ve ilerleyen araştırmalarda artmış duvar gerilimi sonucu kardiyak miyositlerden salındığı ve ANP ile birlikte aynı reseptörler üzerinden etki ettiği gösterilmiştir (37).

BNP, volüm ve basınç yükü sonucu artan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun distal kısmında yer alır ve bir

prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP'yi kodlar. Myositler içinde 134 aminoasitten oluşan pre-proBNP'den 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır ve 108 aminoasitlik bir proBNP oluşur. Özellikle ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla ProBNP aktif hormon olan 32 aminoasitlik BNP ve inaktif metaboliti olan 76 aminoasitlik N-terminal ProBNP (NT-ProBNP)'ye parçalanır. ProBNP'nin parçalarına ayrılmasının salgılanma sırasında mı, yoksa salgılandıktan sonra serumda mı gerçekleştiği bilinmemektedir (33-35).



Şekil-4: BNP ve NT-proBNP nin sentezi



Şekil-5: BNP ve NT-proBNP'nin sentezi-aminoasit yapısı

BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. BNP salınımını uyaran en önemli faktör atriyum ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir. İlk 60 dakika içinde atrial BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. BNP'nin ANP ye göre granüllerde depolanması daha azdır ve dolaşım düzeyinin dalgalanmalar göstermediği, sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir. BNP ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri pareldir ancak NT-proBNP nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun, ölçümü daha kolaydır ve düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Ayrıca enzim inhibisyonu yapan ilaç kullanan hastalarda NT-proBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir. Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır. BNP ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda kalp yetersizliği

tanısında NT-proBNP'nin BNP'e göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (33,38,39).

Tablo 8: BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler (35,36)

<u>Özellik</u>	<u>BNP</u>	<u>NT-proBNP</u>
Moleküler ağırlık	3.5 kilodalton	8.5 kilodalton
Aminoasit	32 aminoasit	76 aminoasit
Aktivite	Biyoaktiv	Biyolojik olarak inaktiv
Ortalama normal plazma düzeyi	7.4 pg/ml	36.6 pg/ml
Normal plazma aralığı	5-50.3 pg/ml	7-163 pg/ml
Plazma yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Klirens	Nötral endopeptidaz	Renal
Akut hemodinamik dalgalanmalara sensitivitesi	< ANP	< BNP
Anlamli hemodinamik değişiklikleri yansıtma zamanı	Yaklaşık 2 saat	Yaklaşık 12 saat
Yaşla artış	+	++++
Kalp yetmezliği tanısı için onaylanan cutoff değeri (Erişkinler için)	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 yaş) 450 pg/ml (>75 yaş)

BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez; renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (40). Afferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve

venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ard ve ön yük azalır (41). Kardiyak miyositlerde gevşemeye neden olur ve miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (39).

3.2.4. BNP ve NT-proBNP'NİN KLİNİKTE KULLANIMI

BNP ve NT-proBNP klinik uygulamalarda özellikle erişkin hastalarda;

- Kalp yetmezliği tanısında, izleminde ve prognozunun belirlenmesinde
- Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonlarının tanısında
- Miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde ve prognozunu belirlenmesinde
- Sağ ventrikülle ilişkili hastalıklarda
- Pulmoner arter hipertansiyonu izleminde
- Acil servise dispne yakınması ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında
- Klasik tedavilere cevap vermeyen kalp yetersizliğinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (42) .

BNP ve NT-proBNP'nin pediatrik kardiyojide;

- Kalp yetmezliği tanısı ve takibinde (43)
- Dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların tanısında ve izleminde (44)
- Konjenital kalp hastalıklarının takibinde (45)
- Sol-sağ şanlı konjenital kalp hastalıklarında cerrahi zamanının tayininde (46)

- Obstrüktif kalp hastalıklarının tanı ve takibinde (47)
- Kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayırımında (48)
- Kardiyak hastalıkların kardiyak olmayan hastalıklardan ayırımında (49)
- Kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde (50)
- Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı ve izleminde (51)
- Kemotörapatik ilaçlara bağlı gelişen kardiyotoksisitenin takibinde (52,53)

kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri kalp hastalıkları dışında bazı durumlardanda etkilenebilir(39). Bu durumlar:

A) Artmış sıvı volümü:

- Böbrek yetmezliği
- Asitli hepatik siroz
- Primer aldesteronizm

B)Natriüretik peptidlerin azalmış renal klirensi:

- Böbrek yetmezliği

C)Natriüretik peptitlerin yapımını uyaran durumlar:

- Paraneoplastik sendromlar
- Hipertiroidi ile giden tiroid hastalıkları
- Hipoksi
- Dolaşımda artmış glukokortikoid fazlalığı,Cushing Sendromu
- Subaraknoid kanama

3.2.5. ÇOCUKLARDA BNP VE NT-proBNP'İNİN NORMAL PLAZMA DÜZEYLERİ

Literatürde BNP ve NT-proBNP'nin birçok kardiyolojik hastalığın tanısı, derecesi, prognozu, beklenen sağkalım oranları, hatta tedavi amaçlı kullanımlarıyla ilgili çok

sayıda çalışma olmasına karşın, bu iki belirleyicinin normal kan değerleri ile ilgili, çocukluk dönemi için yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yaşa, cinsiyete, kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal referans aralığının değişebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (54).

Loke ve ark.(55) BNP ve NT-proBNP düzeylerinin her yaş döneminde bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğunu, yaşla birlikte azalmış renal klirens bağı olarak NT-proBNP düzeyinde ılımlı yükselmelere neden olabileceğini saptamışlardır.

Koch ve ark.(56) sağlıklı çocuklarda ilk günlerdeki yüksek BNP düzeylerinin birinci haftadan itibaren giderek azaldığını, 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, yaşamın ikinci on yılında ise tanner evresi ile uyumlu olarak kızlarda BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

3.2.6. BNP'İN TEDAVİDE KULLANIMI (NESİRİTİD)

BNP'nin kalbin yükünü hafifletmeye yönelik fizyolojik özellikleri, diğer ilaçlara yanıt alınamayan kalp yetmeliğinde bu molekülün tedavi edici özelliğinden yararlanma fikrini doğurmuştur. Nesiritid rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir BNP'dir. Akut dekompanze kalp yetmezlikli hastalarda hacim yüklenmesi ve kalp dekompanzasyonunun semptom ve bulgularının iyileştirilmesinde kullanılmak üzere 2001 yılında ABD resmi kuruluşu Food-Drug Administration (FDA) tarafından onay almıştır (39).

Son 3 yılda nesiritidin klasik tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezlikli veya düşük kardiak output sendromlu bebek ve çocuklarda kullanılabileceği rapor edilmiştir. Dekompanze kalp yetmezliği olan 32 çocuk hastaya nesiritid infüzyonları sonrasında hastalardaki kalp yetmezliği bulgularında klinik ve labratuvar açıdan anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir (57). Sindirim sistemiyle yıkıldığından ağız

yoluyla kullanılmamaktadır. Nesiritid infüzyonu uygulandıktan sonra plazma BNP ve cGMP düzeylerinin hızla arttığı, natriürez ve diürez gerçekleştiği belirlenmiştir. Periferik vazodilatasyon ve sistolik kan basıncının düşmesi kalp debisini arttırmaktadır. Kalp yetmezliği olan yedi erişkin hastaya nesiritid verilerek değişen parametrelere bakılmış pulmoner kapiller 'wedge' basıncının, sağ atriyum basıncının ve sistemik vasküler rezistansın düştüğü; kalp debisi indeksinin arttığı ve idrarda sodyum, klor atılımının arttığı görülmüştür (58).

4. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Aralık 2006 - Eylül 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji kliniğine Akut Romatizmal Ateş tanısı ile yatırılıp tanı anında kalp kapağı tutulumu tespit edilen ve Akut Romatizmal Kardit tanısı alan, yaşları 6-17 arasında değişen toplam 24 hasta alındı. Kontrol grubu olarak kalbinde üfürüm duyulması nedeniyle çocuk kardiyolojisi polikliniğine yönlendirilen, ancak kardiyak patoloji saptanmayıp, kalp boşlukları ve sistolik fonksiyonları normal bulunan yaşları 6-17 arasında değişen 23 sağlıklı çocuk alındı.

Jones kriterlerine göre iki major veya bir majör iki minör bulgusu olup, ASO titresini 200 İÜ üzerinde olan ve akut faz reaktanları yüksek bulunan hastalar aktif ARA olarak kabul edildi. Bu hastalardan; ARA tanısı sırasında pediatrik kardiyolog tarafından yapılan renkli Doppler ekokardiyografik (EKO) incelemede karditi tespit edilip, hipertansiyon, renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu olmayanlar çalışmaya alındı.

Çocuk kardiyoloji servisine yatırılan hastaların anamnez bilgileri alınıp, sistem muayeneleri özellikle kardiyolojik değerlendirmesi ayrıntılı olarak yapıldı. Yatış anında kiloları, vücut ısısı, istirahatteki sistolik ve diyastolik kan basıncı ile nabız sayısı ölçüldü. Rutin laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı, ASO ve CRP düzeylerine bakıldı. Tele kardiyografi çekilerek kalp/toraks oranları (KTO) hesaplandı ve 0.50'nin üzerinde olması kardiyomegali olarak kabul edildi. Elektrokardiyografi (EKG) çekilip P-R aralığı ölçüldü. Sıklıkla 5-15 yaşları arasında görülen ARA için 0,16 saniye ve üzerindeki değerler uzamış P-R olarak kabul edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı: Westergren metoduna göre yapıldı. Steril bir enjektöre 0.4 ml sodyum sitrat çekilerek üzerine 1.6 ml ven kanı alındı ve temiz bir deney tüpüne boşaltılarak karıştırıldı. Pipetin (0) çizgisine kadar kan-sitrat

karışımından çekildi. Pipet aygıtındaki yerine yerleştirildi ve çökme hızının 1. saatteki değeri milimetre cinsinden okundu (59).

CRP: CRP Beckman Coulter DXC 800 cihazıyla spektrofotometrik yöntemle çalışılmış ve sonuç mg\L olarak verilmiştir.

Ekokardiyografik incelemeler: Çalışmaya dahil edilmiş tüm hastaların ekokardiyografik incelemeleri tek bir pediatrik kardiolog tarafından tedavinin başında ve sonunda, kontrol gurubununun ise bir kez olmak üzere Philips Sonos 5500 marka ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik görüntüler, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk pencerelerinden alındı ve ölçümler yapıldı. Ekokardiyografik olarak tüm hastalarda sol ventrikül diastol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu çapı, aort ve sol atriyum çapları ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu değerleri ekokardiyografi cihazı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Tüm hastalarda mitral, aort, triküspid ve pulmoner kapak yapıları, yetmezlik ve darlıkları açısından incelendi. Kapak yetmezlikleri renkli Doppler ve CW Doppler kullanılarak değerlendirildi.

Hastalara antienflamatuvar tedavi olarak 2mg/kg/gün(maksimum 60 mg/gün) dozunda steroid 2-4 hafta verildi ve steroid dozu azaltılmaya geçildiğinde tedaviye aspirin eklendi. Tüm hastaların tanı anında sistolik fonksiyonları normaldi ve tedavi süresinde de normal seyrettiğinden hiçbir hastamıza anti-konjestif tedavi (digoksin, diüretik, ACE inhibitörü) verilmedi.

Hastaların NT-proBNP ölçümü için kan örnekleri, tedavi öncesi (0.hafta) ve tedavi sonrası (ortalama 12. hafta) olmak üzere iki kez alındı. Kan örnekleri sabahları, istirahat halinde, hasta otururken, antekübital venden, lityum-heparinli tüplere alındı. Numuneler bekletilmeden 2500 devirde 5 dakika soğuk santrifuje edildi ve ayrılan plazma örneği 1ml'lik ependolf tüplerine konularak -20 derecede

dondurulup ölçüm yapılana kadar bekletilmek üzere saklandı. Analiz günü -20 deceden çıkarılan numumeler oda ısısına getirilerek sandwich immunoassay yöntemi ile DADE BEHRİNG RXL MAX cihazında çalışıldı ve sonuçlar pg\ml cinsinden verildi.

İSTATİSTİK

Çalışmadaki istatiksels analizlerin tamamı SPSS (statistical package for the social science) 10.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmada veriler normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi yapıldı. Grup içi karşılaştırmada Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. $P<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımı ile gösterildi.

5. BULGULAR

Çalışmada yaşları 6-17 arasında değişen (ortanca yaşı 11 yıl) 10'u erkek (%42), 14'ü kız (%58) toplam 24 hasta ve kontrol gurubu olarak yaşları 6-17 arasında değişen (ortanca yaşı 12 yıl) 10'u erkek (%44), 13'ü kız (%56) 23 sağlıklı çocuk izlendi (tablo 9,10).

Tablo-9 : Hasta ve kontrol gurubunun yaş guruplarına göre dağılımı.

Yaş Grubu	Hasta grubu (n:24)		Kontrol grubu (n:23)	
	Sayı	%	Sayı	%
≤10 yaş	7	30	8	35
>10 yaş	17	70	15	65
Toplam	24	100	23	100

Çalışmaya alınan hastaların tanı anında 4'ünde izole kardit, 19'unda kardit + artrit, 1 hastamızda da kardit + artrit + kore mevcuttu (tablo 10).

Tablo 10: Hasta Grubunun klinik bulgulara ve cinsiyetlerine göre dağılımı

Klinik Bulgu	Sayı	%	Kız	Erkek	% Kız	% Erkek
İzole Kardit	4	17	1	3	7	30
Kardit+Artrit	19	79	12	7	86	70
Kardit+Artrit+Kore	1	4	1	0	7	0
Toplam	24	100	14	10	100	100

Hastalarımızda kapak tutulumu açısından 15'de(%63) izole mitral yetmezliği, 9'da(%37) mitral + aort yetmezliği mevcuttu. Mitral kapak tutulumu olan hastaların 8'de(%33) 1.dereceden, 10'unda(%42) 2.dereceden, 6'sında(%25) 3.dereceden yetmezlik varken, aort kapağı tutulumuda olan 9 hastanın tamamında 1.dereceden

aort yetmezliği saptandı. Tedavi sonrası (12.haftada) 8 hastanın izole mitral yetmezliği, 1 hastanın da mitral+aort yetmezliği devam ediyordu. Bu hastaların 4'ünde 2. dereceden, 4'ünde 1. dereceden mitral yetmezliği varken, 1 hastada da eser dereceden mitral+aort yetmezliği mevcuttu.

Tanı anında hastaların eritrosit sedimentasyon hızı değerleri 20 ile 119 mm/saat arasında değişiyordu. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası eritrosit sedimentasyon hızı değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p=0.001$). (Tablo 11,21)

Tablo-11: Hasta grubunun eritrosit sedimentasyon hızına göre dağılımı.

Sonuç	Sayı	%
20-49	4	18
50-99	11	45
>100	9	37
Toplam	24	100

CRP değerleri hastalarda tanı anında 3 ile 200 mg/L arasında değişiyordu. Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p=0.001$). (Tablo 12,21)

Tablo-12: Hasta grubunda CRP değerlerinin dağılımı.

Sonuç	Sayı	%
<5	2	8
5-49	10	42
50-99	7	29
>100	5	21
Toplam	24	100

Tanı anında 6 hastanın (%25) KTO'su 0.50'nin üstündeydi. Hastaların KTO değerlerinin ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.05$). (Tablo 13)

Hastalardan 13'ünün(%54) PR mesafesi 0.16 saniye üzerindeydi ve tüm hastaların PR mesafesi ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($P<0.05$). (Tablo 13).

Hastaların 15'inde(%63) tanı anında kalp tepe atımı 100\dakika üstündeydi. Tüm hastaların nabız sayısı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($P<0.05$). (Tablo 13)

Sistolik ve diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalama değerleri kontrollere göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdı ($P>0.05$). (Tablo 13)

Tablo-13: Akut Romatizmal Karditli hastaların tedavi öncesi KTO, PR mesafesi, nabız sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n: 24)	Kontrol grubu(n:23)	P değeri
KTO	0,45±0,04	0,41±0,04	$P<0.05^*$
PR mesafesi	0,15±0,03	0,13±0,02	$P<0.05^*$
Nabız sayısı	103,42±15,34	91,04±10,94	$P<0.05^*$
Sistolik kan basıncı	103,13±9,98	98,30±9,23	$P>0.05$
Diyastolik kan basıncı	64,58±7,21	61,09±6,02	$P>0.05$

(*)istatistiksel olarak anlamlı olanlar.

Hasta grubunun tedavi öncesi ekokardiyografik bulguları kontrol gurubunun verileri ile kıyaslandığında sol atriyum çapı ortalama değerleri kontrol gurubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($P<0.05$). (Tablo 14)

Tablo-14: Akut Romatizmal Karditli hastaların tedavi öncesi ekokardiyografik ölçümlerinin kontrol grubunun verileriyle karşılaştırılan değerleri.

	Hasta gurubu (n:24)	Kontrol grubu (n:23)	P değeri
Aort çapı (mm)	23,38±4,28	23,48±2,33	P>0.05
Sol atriyum çapı (mm)	27,50±3,22	25,22±2,81	P<0.05*
Septum kalınlığı (mm)	7,08±1,25	6,91±1,08	P>0.05
Arka duvar kalınlığı (mm)	7,29±1,33	7,09±1,24	P>0.05
Sistol sonu çapı (mm)	22,88±4,32	21,39±3,12	P>0.05
Diyastol sonu çapı (mm)	40,38±5,43	37,96±2,60	P>0.05
Ejeksiyom fraksiyonu (%)	74,58±6,60	74,78±4,52	P>0.05
Kısalma fraksiyonu (%)	43,38±5,72	43,74±3,80	P>0.05

(*)istatistiksel olarak anlamlı olanlar.

Hastaların tanı anında ölçülen sol atriyum çaplarının tedavi sonrası gerilediği gözlemlendi ve tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(P<0.05). (Tablo 15)

Tablo-15: Akut Romatizmal Karditli hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması.

Parametre	Tedavi öncesi (n:24)	Tedavi sonrası(n:24)	P değeri
Aort çapı (mm)	23,38±4,28	23,67±3,64	P>0.05
Sol atriyum çapı (mm)	27,50±3,22	26,25±3,71	P<0.05*
Septum kalınlığı (mm)	7,08±1,25	6,83±1,25	P>0.05
Arka duvar kalınlığı (mm)	7,29±1,33	6,73±1,31	P>0.05
Sistol sonu çapı (mm)	22,88±4,32	23,46±4,16	P>0.05
Diyastol sonu çapı (mm)	40,38±5,43	40,58±5,27	P>0.05
Ejeksiyom fraksiyonu (%)	74,58±6,60	74,29±5,46	P>0.05
Kısalma fraksiyonu (%)	43,38±5,72	42,83±4,98	P>0.05

(*)istatistiksel olarak anlamlı olanlar.

Akut Romatizmal Kardit tanısı alan 24 hastanın plazma NT-proBNP düzeylerine tedavi öncesi ve tedavi sonrasında (ortalama 12. haftada) olmak üzere 2 kez, 23 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunda ise bir kez bakıldı. Hasta ve kontrol grubunun plazma NT-proBNP değerleri yaş gruplarına ve cinsiyete göre

kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($P>0.05$). (Tablo 16-19).

Hasta grubunun tedavi öncesi plazma NT-proBNP değerlerinin ortalaması ile kontrol grubunun plazma NT-proBNP değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$). (Tablo 20)

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma NT-proBNP değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0.0001$). (Tablo 21)

Hasta grubunun tedavi sonrası plazma NT-proBNP değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($P>0.05$). (Tablo 22)

Tablo-16: Romatizmal karditli olguların yaş gruplarına göre plazma NT-proBNP değerleri

	≤ 10 yaş (n:7)	>10 yaş (n:17)	
NT-proBNP(pg/ml)	456,92 \pm 531,28	338,39 \pm 263,15	$P>0.05$

Tablo-17: Kontrol grubunun yaş gruplarına göre plazma NT-proBNP değerleri

	≤ 10 yaş (n:8)	>10 yaş (n:15)	
NT-proBNP(pg/ml)	42,00 \pm 22,09	41,42 \pm 36,20	$P>0.05$

Tablo-18: Romatizmal karditli olguların cinsiyetlerine göre plazma NT-proBNP değerleri.

	Erkek (n:10)	Kız (n:14)	
NT-proBNP(pg/ml)	441,32 \pm 434	324,14 \pm 290,35	$P>0.05$

Tablo-19: Kontrol grubunun cinsiyetlerine göre plazma NT-proBNP değerleri.

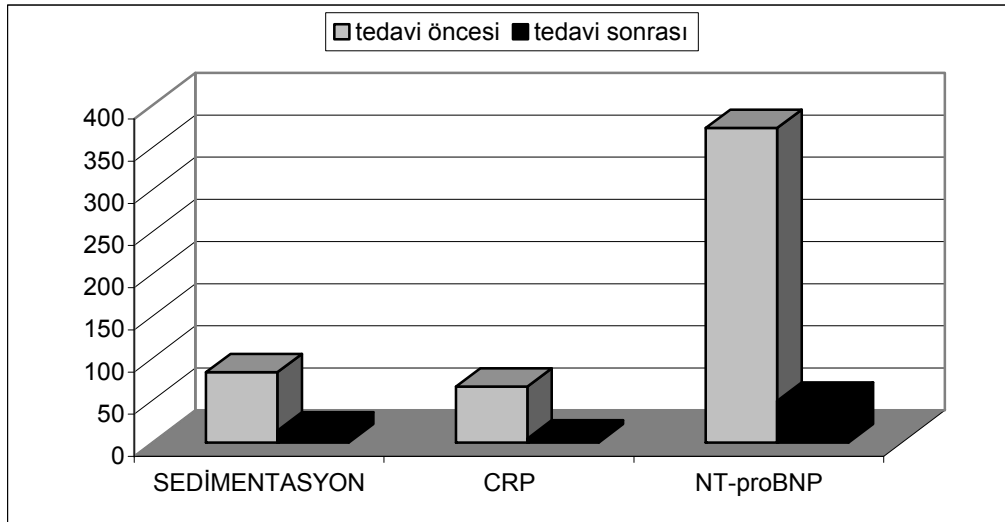
	Erkek (n:10)	Kız (n:13)	
NT-proBNP(pg/ml)	52,03±40,16	33,61±21,09	P>0.05

Tablo-20: Tedavi öncesi ile kontrol grubunun plazma NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta grubu(n:24)	Kontrol grubu(n:23)	
NT-proBNP(pg/ml)	372.96±353.32	41.62±31.46	p=0.001

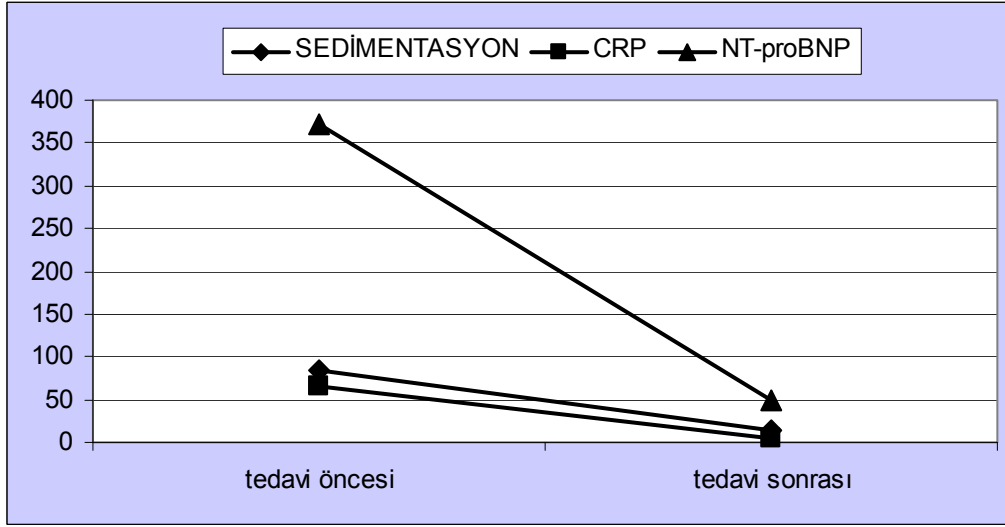
Tablo-21: Hasta grubunun plazma NT-proBNP, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı düzeylerinin tedavi öncesiyle sonrasının karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n: 24)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Sedimentasyon (mm/saat)	83.29±28.81	13.87±10.27	p=0.001
CRP (mg/dl)	66.16±61.58	4.42±3.17	p=0.001
NT-proBNP (pg/ml)	372.96±353.32	49.43±35.38	p=0.001



Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), CRP (mg/dl), NT-proBNP (pg/ml).

Şekil-6: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası plazma NT-proBNP, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri.

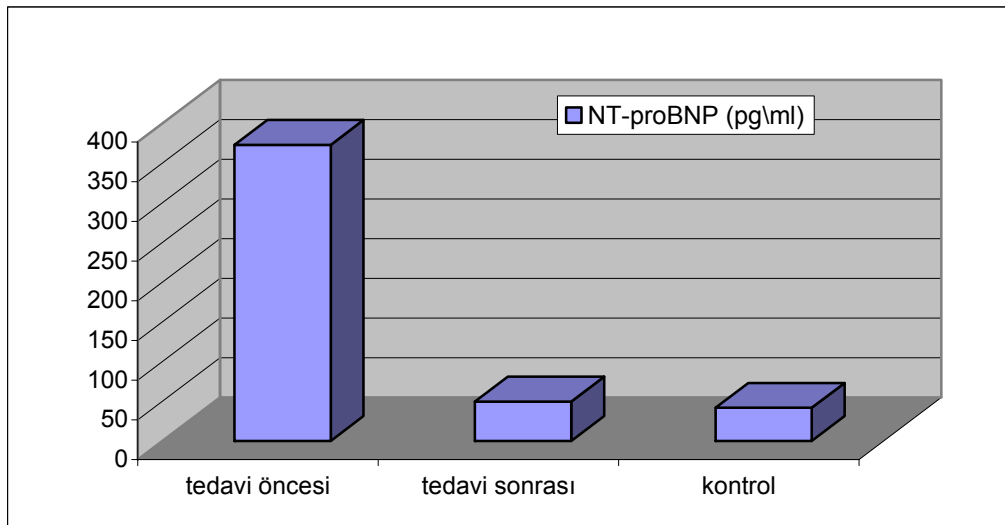


Eritrosit sedimentasyon hızı (mm\saat), CRP (mg\dl), NT-proBNP (pg\ml).

Şekil-7: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası plazma NT-proBNP, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri.

Tablo-22: Tedavi sonrası plazma NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n:24)	kontrol grubu (n:23)	
NT-proBNP(pg\ml)	49.43±35.38	41.62±31.46	P>0.05



Şekil-8: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası plazma NT-proBNP değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tele'de kardiyomegalisi olan hastaların plazma NT-proBNP değerlerinin ortalaması kardiyomegalisi olmayanlarla karşılaştırıldığında yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). (Tablo 23)

Tablo-23: Romatizmal karditli hastalarda kardiyomegalisi olanlarla olmayanların plazma NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması.

	KTO>0.50 (n:6)	KTO<0.50(n:18)	
NT-proBNP(pg/ml)	592,30±538,05	299,84±247,18	$P>0.05$

Romatizmal karditli hastalardan nabız sayısı 100\dakika üzerinde olanların plazma NT-proBNP değerlerinin ortalaması nabız sayısı normal olanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 24)

Tablo-24: Taşikardisi olan ve olmayan hastaların plazma NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması.

	Nabız>100\dakika (n:15)	Nabız<100\dakika (n:9)	
NT-proBNP(pg/ml)	381,69±375,21	358,42±334,89	$P>0.05$

Hastaların tanı anında sedimentasyon hızı ortancası 80 mm\saat olarak bulundu. Sedimentasyon hızı ortanca değerinin altında ve üstünde olan hastaların plazma NT-proBNP değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). (Tablo 25)

Tablo-25: Hasta grubunun tanı anındaki eritrosit sedimentasyon hızı değerlerine göre plazma NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması.

	Sedimentasyon≤80(n:13)	Sedimentasyon>80(n:9)	
NT-proBNP(pg/ml)	463.59±411.37	265.86±246.49	$P>0.05$

Hastaların tanı anında CRP değerlerinin ortancası 48 mg\L olarak bulundu. CRP'si ortanca değerinin altında ve üstünde olan hastaların plazma NT-proBNP değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). (Tablo 26)

Tablo-26: Hasta grubunun tanı anındaki CRP değerlerine göre plazma NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması.

	CRP≤48(n:12)	CRP>48(n:12)	
NT-proBNP(pg/ml)	397.22±340.27	348.70±379.41	P>0.05

Tanı anında mitral+aort kapak tutulumu olan romatizmal karditli hastaların plazma NT-proBNP değerlerinin ortalaması izole mitral kapak tutulumu olan hastalardan daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (P<0.05). (Tablo 27)

Tablo-27: Hastaların tanı anında tutulan kapak sayısına göre plazma NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması.

	Mitral yetmezliği(n:15)	Mitral + aort yetmezliği (n:9)	
NT-proBNP(pg/ml)	468,35±415,27	213,98±107,84	P<0.05

Romatizmal kardit tedavisi sonrası rezidüel kapak tutulumu olan hastaların NT-proBNP değerlerinin ortalaması sekelsiz iyileşen hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0.05). (Tablo 28)

Tablo-28: Tedavi sonrası kapak sekeline göre plazma NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması.

	Sekel kalanlar (n:9)	Sekel kalmayanlar (n:15)	
NT-proBNP(pg/ml)	50,43±44,15	48,83±30,68	P>0.05

6. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş ve buna bağılı gelişen kapak hastalıkları gelişmiş ülkelerde nadir görülmesine rağmen az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde kazanılmış kalp hastalıklarının en önemli sebebidir (10). Bugün dünya üzerinde 15.600.000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500.000 kadar yeni olgu görülmekte, 300.000 yeni romatizmal kapak hastası ortaya çıkmakta ve yılda 233.000 kişi bu nedenle kaybedilmektedir (60).

Natriüretik peptit ailesinden olan BNP kalpte hacim ve basınç yüküne bağılı artan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. Ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla salgılanan ProBNP, aktif hormon olan BNP ve in-aktif metaboliti olan NT-proBNP'ye parçalanır (33, 35).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin özellikle kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur. Erişkin hastalarda NT-proBNP ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte çocukluk çağına ait çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Hastalık en sık 5-15 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Karaaslan ve ark.(61) akut romatizmal karditi olan 137 hastanın yaş ortalamasını 12.9 ± 2.8 , Özer ve ark.(62) ise 68 akut romatizmal karditli hastanın yaş ortalamasını 11.9 ± 2.7 bulmuşlardır. Çalışmamızda da olguların yaş ortalaması literatürdeki çalışmalara benzer bulundu.

C-reaktif protein akut inflamasyonu göstermede oldukça duyarlı bir testtir. Anemi ve kalp yetmezliğinden etkilenmez, bu tür hastalarda % 90 oranında pozitif bulunur, tedaviye en hızlı cevap veren parametrelerden biridir ve eritrosit sedimentasyon hızına göre normal seviyelere daha erken gelmesi önemlidir (19, 27).

Çalışmamızda da bir olgu dışında tüm hastaların CRP düzeyi 3.1 mg/L üstündeydi ve kardit tedavisi ile CRP düzeylerinin gerilediği gözlemlendi. Eritrosit sedimentasyon hızının kalp yetmezliği olan karditli olgular dışında, tüm diğer olgularda yüksek olması beklenir. Hastalığın tedavisi ve seyrini göstermesi bakımından önemli bir kriter olan eritrosit sedimentasyon hızının haftalık kontrol edilmesi önerilmektedir (19, 27). Çalışmamızdaki olguların eritrosit sedimentasyon hızları ve C-reaktif protein düzeylerinin tanı anında yüksek olması ve tedavi ile gerileyip normale dönmesi literatür bilgileri ile uyumludur.

EKG'de PR süresinin uzaması (1. dereceden A-V blok), ARA'lı hastaların %20'sinde görülür. Karditin major bulgu olmadığı durumlarda minör kriter olarak kabul edilir (4,18, 27). Karaaslan ve ark.(61) akut romatizmal karditli 137 olguluk serilerinde hastaların %40'ında, Caldas ve ark.(63) 27 akut romatizmal karditli hastanın %34'de PR mesafesini uzun bulmuşlardır. Çalışmamızdaki hastaların %54'de uzun PR mesafesi vardı ve bu sonuç sadece akut romatizmal karditli hastaların dahil edildiği literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

ARA'lı hastalarda telekardiyografide belirgin kardiyomegali ve çadır görünümü, oskültasyon bulgusu olmadan da perikardiyal efüzyonu akla getirir (10). Karaaslan ve ark.(61) hastaların %20'sinde telede kardiyomegali saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların %25'inde kardiyomegali vardı. Bu hastaların hiçbirinde kalp yetmezliği bulguları yoktu ve ekokardiyografide de perikardiyal efüzyon saptanmadı.

İlk kardit atağı sırasında en sık mitral kapak tutulur ve ilk gelişen bulgu da mitral yetmezliğidir (%70-90). Çoğu olguda ya izole mitral kapak hastalığı ya da aort ve mitral kapak hastalığı birlikte bildirilmiştir (4,11). Hastalarımızın kapak tutulumları incelendiğinde %63'ünde izole mitral yetmezliği, %37'sinde mitral + aort yetmezliği mevcuttu. Hastalarımızın hiçbirinde pulmoner ve triküspid kapak tutulumu

belirlenmedi. Özer ve ark.(62) 68 akut romatizmal karditli hastanın %64'ünde izole mitral yetmezliği, %32'sinde mitral + aort yetmezliği, Karaaslan ve ark.(61) 137 karditli hastanın %57.5'de MY, %35.9'da MY+AY saptamışlardır. Çalışkan ve ark.(64) 5468 olguluk serilerinde karditli hastaların %71.98'inde, Atabek(65) de 23 olguluk çalışmasında hastaların %88 de mitral yetmezlik saptamışlardır. Çalışmamızdaki hastaların tutulan kapaklar ve yüzdeleri literatürle uyumlu bulunmuştur.

İlk atak sırasında karditi olan hastaların %70'i geride kapak sekeli kalmaksızın iyileşir. Kalıcı kapak sekeli olan hastalarda düzenli profilaksi ile nüksler önlendiğinde 10 yıl sonra iyileşme olasılığı, yetersizliğin derecesine bağlı olarak %30-90 arasındadır (4,11). Çalışmamızdaki hastaların 4-6 haftalık kardit tedavisi sonrası %66.6'sında kapak tutulumunun düzeldiği %33.4'ünde ise kalıcı kapak tutulumunun olduğu gözlemlendi ve sonuçlarımız literatür bilgileriyle uyumluydu.

Ekokardiyografik bulgular açısından değerlendirildiğinde hastaların sol atriyum çapının kontrol grubuna göre arttığı gözlemlendi. Sutton ve ark.(66) sol ventrikül fonksiyonları normal semptomatik romatizmal mitral yetmezliği olan ve mitral valv prolapsusuna bağlı asemptomatik mitral yetmezliği olan hastaların ekokardiyografi bulgularını karşılaştırmışlar, semptomatik mitral yetmezliği olanların sol atriyum çapının arttığını göstermişlerdir. Mayer ve ark.(67) hafif-ağır arasında değişen dereceden mitral yetmezliği olan 112 kalp yetmezlikli hastayla, mitral yetmezliği olmayan 89 kalp yetmezlikli hastanın ekokardiyografik bulgularını karşılaştırmışlar ve mitral yetmezliği olan grupta sol atriyum çaplarının artmış olduğunu göstermişlerdir. Mishra ve ark.(68) akut romatizmal karditli 45 hastanın ekokardiyografik bulgularını karditi olmayanlarla karşılaştırmış ve karditli hastaların sol atriyum hacminin arttığını göstermişlerdir. Mitral yetmezliği olan hastaların, artmış sol atriyum volüm yüküne ve artmış atriyal gerilime bağlı olarak, sol atriyum çaplarının genişleyeceği bilinen bir

durumdur. Çalışmamızda, kardit tedavisi sonrası hastaların %66.6'sının kapak tutulumunun düzeliş, sol atriyum çapının gerilediğinin gözlenmesi de bu genel bilgi ile uyumludur.

Nir ve ark.(69) plazma NT-pro BNP düzeylerinin yaşamın ilk günlerinde yüksek olduğunu, 4 ay ile 15 yaş arasında ise anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Mir ve ark.(43) yaşları 11 gün ile 17 yaş arasında değişen 109 sağlıklı çocuğun NT-pro BNP düzeylerini ölçmüşler ve plazma NT-pro BNP düzeylerinde yaşla ve cinsiyetle ilişkili anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da hastaların ve kontrol grubunun yaş gruplarına ve cinsiyete göre plazma NT-pro BNP düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Plazma NT-pro BNP düzeylerinin yaş grupları ve cinsiyet ile farklılık göstermemesi literatür bilgileri ile uyumlu bulundu.

Plazma BNP ve NT-pro BNP düzeyleri, çeşitli nedenlere bağlı gelişen mitral kapak yetmezliğinde incelenmiştir (66, 67, 70). Mayer ve ark.(67) kalp yetmezliği olan 171 hastada MY ve BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş, orta ve ağır MY'si olanların sol atriyum boyutlarını ve BNP düzeylerini MY'si olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Detaint ve ark.(70) organik MY'si olan 124 hastanın BNP düzeylerini karşılaştırmışlar, BNP düzeyleri yüksek olan hastaların sol atriyum hacminin de daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kula ve ark.(71) romatizmal kardite bağlı MY'si olan hastalarda ANP düzeylerini yüksek bulmuşlar, nedenini de mitral yetmezliğe bağlı artmış sol atriyum volümü sonucu gelişen atriyal gerilime bağlamışlardır. ANP primer olarak atriyum myositleri tarafından salgılanırken, BNP'nin özellikle ventriküllerde yapılmakla birlikte, atriumlardan da sentezlendiği gösterilmiştir (33). İmmünohistokimyasal çalışmalarda, cerrahi girişimler ve otopsi sırasında alınan kalp doku örneklerinde atriyum ve ventrikül miyositlerindeki sekretuar granüllerde BNP ve ANP'nin birlikte bulunduğu gösterilmiştir (72). Atriyum

ve ventrikül duvar gerilimi BNP yapımını uyaran en önemli etkidir (33). Murakami ve ark.(73) sol ventrikül hipertrofisi olup sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda atriyum kaynaklı BNP'nin sol atriyum genişliği ile korele olarak arttığını göstermişlerdir. Sutton ve ark.(66)'da EF'si normal olan mitral yetmezlikli, semptomatik ve asemptomatik hastalarda ANP, BNP ve NT-proBNP düzeylerini karşılaştırmışlar ve bu hastalarda her üçünde mitral yetmezliğinin şiddeti ve sol atriyum boyutlarının artışı ile orantılı olarak arttığını göstermişler, sol ventrikül sistolik fonsiyonlarının normal olsa bile mitral yetmezliğin derecesine paralel olarak NT-pro BNP düzeylerinin artacağını vurgulamışlar ve bunu atriyal miyositlerin sol atriyumdaki uzun süreli volüm ve basınç artışına bağlı olarak ANP gibi BNP'de sentez etmesine bağlamışlardır. Bizim çalışmamızdaki tüm hastaların akut romatizmal kardite bağlı değişik derecelerden mitral yetmezliği mevcuttu ve hastaların tanı anında ölçülen plazma NT-proBNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tedavi sonrası hastaların plazma NT-pro BNP düzeyleri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı belirgin düşüş izlendi. Hastaların tedavi sonrası plazma NT-proBNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark izlenmedi. Hastaların tedavi sonrası plazma NT-proBNP düzeylerinin tedavi öncesine göre azalıp, kontrol grubunun düzeylerine dönmesinin; romatizmal aktivitenin gerilemesine, mitral yetmezliklerindeki düzelmeye ve sol atriyum çapındaki azalmaya bağlı olduğu düşünüldü ve mevcut literatür çalışmalarında bu görüşümüzü desteklemektedir. Bu bulgular bize plazma NT-pro BNP düzeylerinin akut romatizmal karditli hastalarda kalp hemodinamisini yansıtabileceğini ve tedavinin takibinde de kalbin hemodinamisi açısından yol gösterici olacağını düşündürmektedir.

Sirithunyanont ve ark.(74) yaptıkları bir çalışmada kardiyomegali ile plazma NT-proBNP düzeyleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda kardiyomegalisi olan 6 hastanın tanı anında plazma NT-pro BNP düzeyleri ile kardiyomegalisi olmayan diğer hastaların değerleri karşılaştırıldığında, Sirithunyanont ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda tek kapak tutulumu olan hastaların plazma NT-pro BNP düzeyleri, çift kapak tutulumu olan hastalardan yüksek bulundu. Tek kapak tutulumu olan hastaların altısında ağır, dokuzunda orta dereceden, bir hastada ise hafif mitral yetmezliği varken, çift kapak tutulumlu hastaların yedisinde hafif AY+ hafif MY, birinde ise hafif AY+ orta dereceden MY vardı. Çift kapak tutulumlu hastalara kıyasla tek kapak tutulumlu hastalardaki yüksek plazma NT-pro BNP düzeyleri tek kapak tutulumlu hastaların kapak yetmezlik derecelerinin daha ağır olmasına bağlı olabilir. Mayer ve ark.(67) ile Sutton ve ark.(66) MY'li hastalarda plazma BNP düzeylerini MY'nin derecesi ile korele olarak yüksek bulmuşlardır.

Bu konuyla ilişkili diğer bir çalışmada da, Kawamura ve ark.(51) bu konunun başka bir açıdan değerlendirmesini yapmışlar ve 32 Kawasaki hastasının akut ve iyileşme dönemlerindeki BNP düzeylerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunu da viral enfeksiyonlarda görülen taşikardi ve dehidratasyonunun olası BNP salınımına etkilerini de düşünerek viral enfeksiyonu olan hastalardan oluşturmuşlardır. Sonuç olarak hastaların akut dönemdeki BNP düzeylerinin kontrol gruplarına göre ve iyileşme dönemindeki hastalara göre arttığını göstermişlerdir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon parametrelerinin normal olmasına rağmen, BNP düzeylerindeki bu artışın sebebinin de; Kawasaki hastalığının akut fazındaki miyokard inflamasyonuna veya lokal iskemik alanlara bağlı olarak ventrikül miyositlerinin artmış stresine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Akut romatizmal kardit varlığında yüksek plazma NT-pro BNP düzeylerini açıklayacak bir görüş de sitokinlerin etkileridir. Literatürde hastalığın aktif döneminde ve inflamatuvar yanıt boyunca sitokinlerin rollerinin araştırıldığı çalışmalar da vardır (75-77). Sallakçı ve ark.(75) romatizmal ateşli 71 hastanın TNF-alfa düzeylerinin kontrollere göre arttığını göstermişlerdir. Miller ve ark.(76) aynı grup hastaların kan mononükleer hücre kültürlerinde kontrollere göre TNF-alfa ve IL.2 yapımındaki artışı göstermişlerdir. Yeğin ve ark.(77) ise, ARA'lı hastaların TNF-alfa, IL.6, IL.8 düzeylerini tedavi öncesi, tedavi süresinde ve tedavi sonunda değerlendirdikleri çalışmalarında; TNF-alfa, IL.6, IL.8 düzeylerini tedavinin başında yüksek bulmuşlar ve tedavi ile azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada TNF-alfa ve IL.6 düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP arasında pozitif korelasyon olduğunu da göstermişlerdir. Weisensee ve ark.(78) TNF-alfa'nın kültür ortamındaki kalp miyositlerinin kontraktilesini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Literatürde TNF-alfa ve IL.1 beta gibi sitokinlerin kalp miyositlerinden BNP salınımını arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (79, 80, 81). He ve ark.(79) rat çalışmalarında "IL.1 beta"nın BNP promoter gen aktivitesini ilgili genin transkripsiyonu düzeyinde etkileyerek BNP salınımını uyardığını göstermişlerdir. Akut romatizmal karditli hastaların yükselmiş akut faz reaktanlarının işaret ettiği bir inflamasyon sürecinin olması, o bölgeden alınan kalp doku örneklerinde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu gibi inflamatuvar süreci gösteren kanıtların olması (19) hastalığın seyrindeki inflamatuvar sitokinlerin varlığının kanıtlarıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerlerinin plazma NT-pro BNP düzeyleri ile uyumlu olarak, tanı anında yüksek olması, tedavi ile birlikte gerilemesi ve mevcut yukarıdaki literatür bilgileri, sitokinlerin etkilerine ait görüşümüzü desteklemektedir. Gelecekte akut romatizmal karditli hastalarda, plazma NT-pro BNP düzeyleri ile sitokin düzeylerinin birlikte değerlendirildiği, kardit olan ve

olmayan hasta grubunu birlikte içeren çalışmaların bu konuyu daha iyi aydınlatılabileceği anlaşılmaktadır.

Akut romatizmal karditte, inflamasyon kalbin tüm tabakaları tutulmakla birlikte daha çok endokard ve miyokardla sınırlıdır (10,19). Aktif kardit döneminde bu dokularda ödem, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile birlikte olan eksüdatif bir inflamatuvar reaksiyon olduğu bilinmektedir (19). Daha çok erişkinlerdeki romatizmal kapak hastalarında ve hastalığın inaktif döneminde yapılmış çok sayıda çalışma olmakla birlikte, “aktif karditte” NT-proBNP düzeyleri ile ilgili, ne erişkin yaş grubunda ve ne de çocuklarda yapılmış bir çalışma halen literatürde mevcut değildir. Bizim yaptığımız bu çalışmanın sonuçlarını literatür bilgileriyle birleştirdiğimizde daha önce hiç tartışılmamış ilginç bir gerçek ortaya çıkmaktadır. Bu gerçek şudur; aktif karditli hastalarda, hastalığın akut döneminde atriyum ve ventriküllere ait miyositlerin inflamasyonu sonrası, artmış inflamatuvar strese bir yanıt olarak, yüksek oranda NT-proBNP salgılanmaktadır. Çalışmamızda bunu destekleyen son derece önemli bulgu, hasta grubumuzun tedavi sonrası kapak yetmezliği sekeli olanlarla, kapak yetmezlikleri tamamen düzelen hastalar arasında NT-proBNP açısından anlamlı bir farkın olmamasıdır. O halde aktif karditli hastalarda bulduğumuz yüksek plazma NT-proBNP düzeylerinin tek sebebinin, bu güne kadar zannedildiği gibi, kapak yetmezliklerine bağlı olarak gelişen, kalp boşluklarındaki basınç veya volüm değişiklikleri olmayıp, beraberinde miyositlerde artmış inflamatuvar stres yanıtının da önemli ölçüde rolü olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak sebebi ne olursa olsun, akut romatizmal karditli hastaların yüksek plazma NT-proBNP düzeylerinin, hastalığın akut döneminde yüksek olması ve tedaviyle birlikte gerileyip normale dönmesi; basit, ucuz, hızlı, kolay ulaşılabilir bu testin hastalığın tanısında ve takibinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. İngilizce

literatürde akut romatizmal karditli hastalarda plazma NT-proBNP düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmaması çalışmamızı bu açıdan değerli kılmaktadır. Ancak bu konuda, kardit olan ve olmayan hasta gruplarıyla birlikte yapılacak daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ

Çalışmamızda akut romatizmal karditli olgularda, natriüretik peptit ailesinden olan NT-proBNP'nin tanı anındaki yükselmiş plazma düzeylerinin, hastalığın tedavisiyle diğer klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte normal seviyelere gerilediği görüldü.

Hastaların tedavi öncesi plazma NT-pro BNP düzeylerindeki yükseklik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıyken, tedavi sonrası plazma düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Hastaların tanı anındaki yüksek akut-faz reaktan düzeylerinin de steroid tedavisi ile birlikte plazma NT-proBNP düzeylerine paralel olarak gerilediği ve tedavi sonrası normale döndüğü gözlemlendi. Ayrıca olguların tanı anındaki mevcut kapak yetmezlik derecelerinin ve sol atriyum genişliklerinin, tedavi sonrası gerilediği gözlemlendi.

Bu bulgulara dayanılarak akut romatizmal karditli hastaların tanı anındaki yüksek plazma NT-proBNP düzeylerinin; sadece gelişen kapak yetmezliği sonucu kalp boşluklarında oluşan genişleme ve basınç artışına bağlı olmayıp, aynı zamanda kalpteki inflamasyon sebebiyle veya ortaya çıkan sitokinlerin varlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak bu çalışma bize, plazma NT-proBNP düzeylerinin, akut romatizmal karditli hastaların tanısında kullanılabileceği gibi, ayrıca kalpteki inflamasyon ve/veya hemodinamik bozukluğun ciddiyetini yansıtması nedeniyle de, hastaların tedavilerinin takibinde yol gösterici bir laboratuvar bulgusu olabileceğini, bu sebeple gerektiğinde diğer laboratuvar bulgularına ilave olarak "destekleyici" bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılabileceğini gösterdi.

8. ÖZET

Bu çalışmada akut romatizmal karditli çocuklarda plazma NT-pro BNP düzeylerinin hastalığın tanısında ve tedavinin takibindeki yeri araştırıldı.

Çalışmaya Aralık 2006 - Eylül 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji kliniğinde Akut Romatizmal Kardit tanısı alan 6-17 yaşları arasında 24 hasta ve 23 sağlıklı çocuk alındı.

Hastaların tedavi öncesi plazma NT-proBNP düzeyleri, tedavi sonrası ve kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunurken, tedavi sonrası ile kontrol grubu düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların tanı anındaki mevcut kapak yetmezliği ve artmış sol atriyum hacimlerinin tedaviyle düzelmesine paralel olarak plazma NT-proBNP düzeylerinde gerilediği gözlemlendi. Ayrıca hastalardaki yüksek akut-faz reaktan düzeylerinin steroid tedavisi ile plazma NT-pro BNP düzeylerine paralel olarak gerilediği ve tedavi sonrası normale döndüğü gözlemlendi.

Bu çalışmada plazma NT-proBNP düzeylerinin akut romatizmal karditli hastalara doğru tanı konulabilmesinde, ayrıca kalpteki inflamasyonun ve/veya hemodinamideki bozukluğun ciddiyetini yansıtması nedeniyle de, hastaların tedavisinin takibinde kullanılabileceği sonucuna varıldı.

9. SUMMARY

In this study, the role of serum NT-proBNP levels were assessed on follow up the treatment and diagnosis in the children with acute rheumatoid fever.

6-17 aged 24 patient with acute rheumatoid fever and 23 healthy children who were diagnosed between December 2006-September 2007 in Selcuk University Meram Medical Faculty, Department of Pediatric Cardiology were included in the study.

Plasma NT-proBNP levels obtained before the treatment were significantly higher compared with the control group and the levels that were obtained after treatment. However there was no significant difference between levels obtained from the control group and the patient group after treatment. Plasma NT-proBNP levels decreased associated with the recovery of valve insufficiencies and increased left atrium volume on diagnosis by the treatment. Also, the increased levels of acute faze reactants were gradually decreased and finally became normal with steroid treatment associated with the plasma NT-proBNP levels.

In this study it is recommended that plasma NT-proBNP levels can be used in the exact diagnosis of the patients with acute rheumatoid fever and to follow up because of the characteristics that show the cardiac inflammation and/or hemodynamic decomposition.

10-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Bülent Oran başta olmak üzere Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu dönem içinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma tezimin yazım ve grafik düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Ekrem Ünal, Sayın Dr.M.Fatih Altıntepe ve Sayın Dr. Hayrullah Alp'e, istatistik konusunda yardımcı olan Sayın Dr. Mehmet Uyar'a ve her konuda desteğini gördüğüm çok sevgili aileme sonsuz teşekkürler...

11. KAYNAKLAR

- 1-Stollerman GH. Rheumatic fever. Lancet 1997;349: 935-42.
- 2-Bisno A. The concept of rheumatogenic and nonrheumatogenic group A streptococci. In Streptococcal disease and the immune response. New York: Academic Press, 1980:789.
- 3.Stollerman GH. Global changes in group A streptococcal diseases and strategies for their prevention. Adv Intern Med 1982;282:23-31.
- 4-Gerber MA. Rheumatic Fever. In The Nelson Textbook of Pediatrics Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Saunders Company, 18th edition. Philadelphia 2007: 1135-45,
- 5-Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. Çocuk Sağ ve Hast Dergisi 1987; 2: 78-80.
- 6-Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoğlu FS, Akalın N.Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara,Turkey, Turk J Pediatr 1999;41:201-60.
- 7-Olguntürk R. Akut Romatizmal Ateş.Klinik Pediatri, 2002;1(1):20-25.
- 8– Medical Microbiology Immunology, ed. Levinson W. Jawetz E. (Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Tuncay Özgüven Güneş Kitabevi) 2001 6. baskı 103-110
- 9-Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia.Churchill Livingstone, 2000:2101-2117.
- 10-Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams: Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins 2001: 1226-41.
- 11-Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T. Kalp damar sistemi ve hastalıkları. Pediatri. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp, 2002: 919-1009.
- 12-Ölmez U, Turgay M, Özenirler S, Tutkale H, Düzgün N, Duman M, Tokgöz G. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. Scand J Rheumatol 1993;22:49-5.
- 13-Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doğancı L. HLA and Rheumatic fever in Turkish children. Pediatr Cardiol 1992 13(4):204-207.

- 14-Fillit HM, Blake M, McDonald C, McCarty M. Immunogeneticity of liposome bonund hyaluronate in mice. J Exp Med 1988;168:9712.
- 15-İmamoglu A. Ankara'da ilkokul cocuklannda romatizmal kalp hastaligi sikligi. AUTF Mecmuasi 1975; 28(Suppl):3.
- 16-Menkes JH. Autoimmune and postenfeciuous diseases. In: Text-bookof Child Neurology. Menkes JH, eds. 4th ed. Pennsylvania, Lea AND Febiger, 1990.
- 17-Stevens DL. Invasive group A streptococcal infection: the past.present and future. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:561-6.
- 18-Onat T. Akut Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kardit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı. Eksen Basın Yayın, İstanbul. 1996: 588-95.
- 19-Özyürek A R. Türk klinikleri pediatri özel sayısı 2003;1:64-75.
- 20- Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. JAMA 1992, 268:2069-2073.
- 21- Rheumatic fever and rheumatic heart disease:report of a WHO Expert Consultation Geneva, 29 October-1 November 2001. Geneva World Heart Organisation, 2004.
- 22-Tubridy-Clark M, Carapetis JR, Subclincial carditis in rheumatic fever : A systematic review. Int J Cardiol 2007; 119:54-58.
- 23-Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. Cardiol Young 2005; 15:583-588.
- 24.Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21 st century Clin Infect Dis 2001;33:806-814.
- 25.Karaaslan S, Demiroren S, Oran B, Baysal T, Baspinar O, Ucar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis. Cardiol Young. 2003;13:500-5.
- 26-Akalın F. Türk Pediatri Arşivi 2007;42:85-93.
- 27-Fyler DC. Rheumatic fever. In: Fyler DC, editors .Nadas Pediatric Cardiology Second Edition.Philadelphia: 1992:387-400.
- 28-Husby G, Arora R. İmmunofluorescence studies of florid rheumatic aschoff lesions. Arthritis and Rheumatism 1996;29:2.
- 29-Carapetis JR,Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. Lancet 2005;366:155-66.

30-Türk Kardiyoloji Derneği Kapak Hastalıkları Tedavi Kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:277-802.

31-American Academy of Pediatrics. Grup A Streptokok enfeksiyonları Pickering LK,Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2006: 639-651.

32-Steer AC, Danchin MH, Carapetis JR. Group A streptococcal infections in children. Journal of paediatrics and child health 2007;43:203-13.

33-Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. Endocrin Reviews 2003;24(3):341-356.

34-Kimmenade V. And Januzzi The importance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in clinical cardiology Biomarker Insights 2006;2 143-155.

35-Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. Clin Sci 2005;108:23-36.

36-Daniels LB, Maisel SA Natriuretic Peptides JACC 2007;50:2357-68.

37-Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP The European Journal of heart failure 6(2004) 257-260.

38.Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A. Biological variation of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. Clin Chem 2003 ;49:1554-1555.

39-Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. Prog Cardiovasc Diseases 2002;44:293-321.

40-Levin ER, Gardner DG. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321-8.

41-Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 1134-9.

42-Sagnella GA Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease Clinical Science 1998;95:519-529.

43-Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. Pediatrics 2002;110:e76.

- 44-Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:87-90.
- 45-Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57(4): 191-7.
- 46-Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003; 45(3): 249-54.
- 47-Cowley CG, Bradley JD. B-Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004;25:336-340.
- 48-Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-Type Natriuretic Peptide in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Pediatric Patients with Respiratory Distress. *Pediatr Cardiol* 2004;25:341-346.
- 49-Hammerer-Lercher A, Geiger R, Mair J. Utility of N-terminal pro-Btype natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem*. 2006; 52:1415-9.
- 50-Lan Y, Chang R. B-type natriuretic peptide in children after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:358-363.
- 51-Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2000; 42: 241-8.
- 52-Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A. et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *International Journal of Cardiology* 2006;108: 212-5.
- 53-Soker M, Kervancioğlu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J*. 2005 Aug;26(8):1197-202.
- 54-Khosits A, Manop J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in follow-up patients with tetralogy of Fallot after total correction. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(5):333-338.
- 55-Loke I, Squire IB, Davies JE. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 599-606.

56-Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.

57-Jefferies JL, Denfield SW, Price JF ,et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol* 2006;27:402-7.

58-Yoshimura M, Yasue H, Morita E. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.

59-Vural S, Çetin ET, Tuzlacı U ve ark. Klinik teşhiste laboratuvar. İstanbul: Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayii,1986;11:106.

60-Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-56.

61-Karaaslan S, Oran B, Reisli İ, Erkul İ. Acute rheumatic fever in Konya,Turkey. *Pediatrics International* 2000;42:71-5.

62-Özer S, Hallıoğlu O, Özkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005;47:120-4.

63-Caldas A.M, Terreri M.T.R.A, Moises V.A What is the true frequency of carditis in acute rheumatic fever? A prospective clinical and doppler blind study of 56 children with up to 60 mounts of follow-up evaluation *Pediatr Cardiol* DOI 10.1007/s00246-008-9242-z.

64-Çalışkan Ü, Çalışkan H, Özme Ş, Ertuğrul A. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı görülme sıklığı. *Selçuk Üniv. Tıp Fak. Dergisi*.1984.Sayı 2,53-60.

65-Atabek ME. Akut romatizmal ateş etyopatogenezinde serbest radikallerin rolü (Uzmanlık Tezi). Konya. Selçuk Üniv. Tıp Fak.1998.

66-Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL,et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2280-7.

67-Mayer SA, De Lemos JA, Murphy SA, Brooks S, Roberts BJ, Grayburn PA. Comparison of B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure with versus without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 93(8): 1002-6.

68-Mishra TK, Mohanty NK, Mishra SK, Ratk PK. Myocardial dysfunction in rheumatic carditis- does it really exist? *Japi* 2007;55:276-80.

69-Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004; 93(5): 603-7.

70-Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC, Sarano-Enriquez M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation : determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005;111:2391-7.

71-Kula S, Tunaoglu FS, Olgunturk R, Gokcora N. Atrial natriuretic peptide levels in rheumatic mitral regurgitation and response to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Can J Cardiol* 2003; 19(4): 405-8.

72-Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T, Hosoda S. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertension* 1991;4:909-12.

73-Murakami Y, Shimada T, Inoue S, et al. New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol* 2002; 18(12): 1294-1300.

74-Sirithunyanont C, Leowattana W, Sukumalchantra Y, et al. Role of the plasma brain natriuretic peptide in differentiating patients with congestive heart failure from other diseases. *J Med Assoc Thai* 2003;86:87-95.

75-Sallakci N, Akcurin G, Köksoy S, Kardelen F, Uguz A, Coşkun M. TNF-alpha G-308A polymorphism is associated with rheumatic fever and correlates with increased TNF-alpha production. *Journal of Autoimmunity* 2005;25:150-4.

76-Miller LC, Gray ED, Mansour M, et al. Cytokines and immunoglobulin in rheumatic heart disease: production by blood and tonsillar mononuclear cells. *J Rheumatol* 1989; 16: 1436-42.

77- Yeğın O, Coşkun M, Ertuğ H. Cytokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 25-9.

78-Weisensee D, Bereiterhahn J, Schoeppe W, Lowfriedrich I. Effects of cytokines on the contractility of cultured myocytes. *Internat J Immunopharmacol* 1993;15:581-7

79-He Q, LaPointe MC. Interleukin-1 beta regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes . *Hypertension* 1999;33:283-9.

80-Yoshimura M, Yasue H. Natriuretic peptide family in patients with heart failure. *Jpn CircJ* 1997; 61(Supp 1): 72.

81-Passino C, Poletti R, Fontana M, Vergaro G, Prontera C, Gabutti A. Clinical relevance of non-cardiac determinants of natriuretic peptide levels. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(11):1515-23.