

71784

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. İbrahim Erkul
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ PROFİLAKSİNDE ÜÇ
HAFTADA BİR YAPILAN BENZATİN PENİSİLİNİN
KORUYUCULUK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayhan TAŞTEKİN

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Bülent ORAN

KONYA - 1995

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL ve METOD.....	18
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	32
ÖZET.....	40
SUMMARY.....	41
KAYNAKLAR.....	42
TEŞEKKÜR.....	45

1. GİRİŞ

Çocukluk çağındaki akiz kalp hastalıklarının en sık sebeplerinden olan akut romatizmal ateş (ARA) gelişmiş ülkelerde az görülmekle birlikte, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir(1-8).

Beslenme, tıbbi bakım, hijyen ve kalabalık aile ortamı gibi sosyoekonomik faktörlerin düzeltilmesi ve penisilin G (BPG) profilaksisinin uygulanması sonucu, A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS)'lara bağlı oluşan üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE)'nin nonsüpüratif bir sekeli olarak kabul edilen ARA ve romatizmal kalp hastalığı (RKH)'nın insidensinde belirgin bir azalma gözlenmiştir (1-4,9-13).

Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kalp Cemiyeti Çalışma Grubu'nun, RKH insidensini ve mortalite prevalansını önemli ölçüde azaltan veya önleyen intramuskuler (İM) BPG'nin ayda bir, streptokok enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu yerlerde ise 3 haftada bir uygulanmasını önerdiği bilinmektedir(3,4,14). Buna karşın Hindistan, Brezilya gibi ARA'in sık görüldüğü bazı ülkelerde BPG'nin 2 hafta gibi daha sık uygulanması tercih edilmektedir(15).

Biz çalışmamızda, Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kalp Cemiyeti Çalışma Grubu'nun önerileri doğrultusunda 3 haftada bir 1,200,000 Ü BPG uygulanan ARA ve romatizmal kalp hastalarını izleyerek, penisilin düzeylerini ölçerek bu uygulamanın ARA profilaksinde etkin ve yeterli olup olmadığını tesbit etmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAMA

Sıklık, morbidite ve mortalitesi sosyoekonomik faktörlerle yakın ilişkili olması nedeniyle sosyal bir hastalık olarak nitelenen ARA, AGBHS'larla oluşan ÜSYE'ndan sonra, 1-4 haftalık sessiz bir dönemi takiben gelişir(1,3). ARA, eklemleri, kalbi, daha az sıklıkla deri, derialtı dokusu, merkezi sinir sistemi ve seröz zarlar gibi bir çok organ ve sistemi tutabilen, kalp sekellerine neden olabilen, tekrarlayıcı bir hastalıktır(8).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

ARA epidemiyolojisi, AGBHS'lara bağlı oluşan ÜSYE'nin epidemiyolojisi ile yakın ilişkilidir(1,4). İleri yaşlarda görülebilmekle birlikte streptokok enfeksiyonunun en yoğun olarak görüldüğü 5-15 yaş grubundaki çocuklar arasında en sık rastlanır. Streptokok enfeksiyonunun sık görüldüğü sonbahar, kış mevsimi ve ilkbaharın ilk aylarında ARA sıklığı da artar. Bilinmeyen nedenlerle streptokoksik deri enfeksiyonu sonrası ARA oluşmaz(4,8). Buna karşın tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilmiş streptokoksik boğaz enfeksiyonundan sonra % 3 oranında ARA görülür(1,2,4,8,16,17). Kız ve erkeklerde görülme sıklığı aynıdır ve belirgin bir ırksal farklılık bulunmaz(2,8). Bazı HLA doku grupları ile ARA arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir(3,10,18). Bazı ailelerde ARA'e duyarlılık artmıştır(1,2) ve bazı yayınlarda ARA'e yatkınlık sağlayan otozomal resesif bir genden söz edilmiştir. Fakat ikiz ve ikiz olmayan kardeşlerde yapılan çalışmalarda bu bilgi doğrulanamamış ve ailevi insidens daha çok aile içi AGBHS yayılımına imkan veren düşük hayat standartına bağlanmıştır(2). Gerçekten de ARA

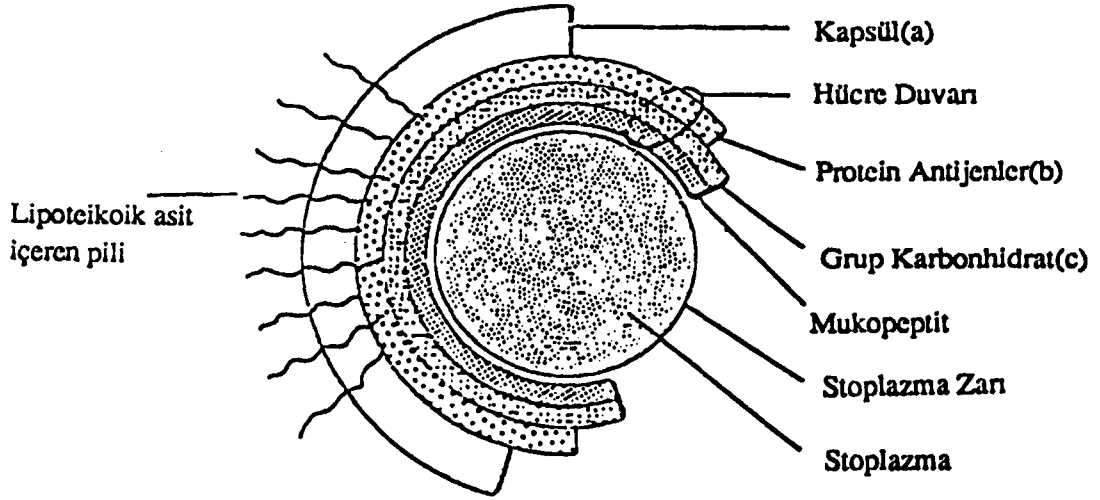
sosyoekonomik yönden geri kalmış topluluklarda sık, gelişmiş ve ileri toplumlarda oldukça nadirdir(2,4,8). Son zamanlarda ise ARA'e ve özellikle RKH'na genetik bir duyarlılık olduğunu destekleyen bulgular tesbit edilmiştir. ARA'li hastaların % 92'sinin serumunda, monoklonal antikorlar kullanılarak 2 B Lenfosit alloantijen tesbit edilmiştir(2). Romatizması olmayan kontrol vakalarında bu antijenin bulunma oranı % 30'dur(4).

2.3. ETYOLOJİ

ARA'e yol açan patogenetik mekanizmalar tam açıklanamamış olmakla birlikte geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunun olayı başlattığı kesindir(2,4). Etyolojide bazı viral ajanlar suçlanmışsa da bunlar kanıtlanamamıştır(4). AGBHS'ların bütün serotipleri ARA'e neden olabilirler, ancak bazı serotipler (M tipi 1, 3, 5, 6, 18, 24) ARA'li hastalardan daha sık izole edilmiştir, yani daha kuvvetli romatojeniktirler(1,4,10).

2.3.1. A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR

Streptococcus pyogenes olarak da bilinen ve doğada çok yaygın olarak bulunan bu mikroorganizmalar, sinüzit, otit, peritonsiller ve retrofarengeal abse, pnömoni, erizipel, kızıl, sellülit, lenfanjit, vajinit, miyozit gibi çok değişik klinik tablolara yol açmakla birlikte en sık farenjit ve impetigoya neden olurlar(2,10). ARA ve akut glomerulonefrit ile olan ilişkisi sebebiyle organizma üzerinde yoğun araştırmalar yapılmış ve hücre yapısı ve antijenik özellikleri çok iyi tanımlanmıştır (Şekil 1) (2).



Şekil 1. AGBHS grubu bakterilerin yapısı: (a)Hyaluronik asit içeren kapsül (b)Hücre duvarı M protein antijeni (c)Ramnoz-N-Asetil glukozamin'den oluşan grup spesifik karbonhidrat antijeni

AGBHS gram pozitif zincir oluşturan koklar olup en dışta antifagositik etkiye sahip, antijenik özelliği olmayan, hyaluronik asit yapısında bir kapsülü vardır. Kapsül altındaki protein tabakası antijeniktir ve başlıca M, T ve R proteinlerini içerir(1). 80'den fazla tipi olan M proteini major antijendir ve streptokokların virulansından ve tipe özgü antikor oluşumundan sorumludur(1,2,10). M proteini kalp tropomyozini ile çapraz reaksiyon verir. M tipinin çok sayıda olması ve proteine karşı allerjik reaksiyonlar nedeniyle etkin aşı üretimi yapılamamaktadır(2). T ve R proteinlerinin ise sadece epidemiyolojik önemi vardır(1). Protein tabakanın altında yer alan ve immunolojik olarak Lancefield tarafından A'dan U'ya kadar isimlendirilen grup spesifik karbonhidrat tabakanın kalp kapaklarının yapısal glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon verdiği ve hayvan deneylerinde kalp içine enjekte edildiğinde myokarda nekroz yaptığı gösterilmiştir(1,2). Hücre duvarının

en iç kısmında yer alan mukopeptit tabaka hücrenin şeklinden sorumludur. AGBHS'un sitoplazma zarı kalp kası fibrillerinin sarkolemması ile çapraz reaksiyon verir(2). Streptokok bileşenleri ile çapraz reaksiyon veren bazı insan dokuları Tablo 1'de özetlenmiştir(1).

Tablo 1. Streptokok bileşenleri ile çapraz reaksiyon veren bazı insan dokuları

Streptokok Bileşenleri	Dokular
Hyaluronik asit	Memeli hyaluronik asiti ve protein polisakkarit
Grup A karbonhidrat	Kalp kapağı glikoproteinleri
Hücre duvarı proteini	Kalp ve iskelet kası sarkolemması
Hücre zarı proteini	Kalp ve iskelet kası sarkolemması
Hücre zarı glikoproteini	Glomerül bazal membran glikoproteini
Hücre zarı antijeni	Histokompatibilite antijeni

AGBHS'lar enzim ve toksin karakterinde 20'den fazla ürün salgılar.

- 1. Hemolizinler:** Eritrosit lökosit ve trombositlerde lizis yaparlar(19). Bunlardan streptolizin O kuvvetli antijenik olup kalp kası hücrelerine toksik özelliği vardır(1). Buna karşı oluşan antikor titrasyonunun izlenmesi enfeksiyonun seyri hakkında bilgi verir (ASO testi)(2,19). Diğer bir hemolizin olan streptolizin S'in antijenik özelliği yoktur(2).
- 2. Streptokinaz (fibrinolizin):** Fibrini parçalar ve 2 tipi vardır(2,19).
- 3. Hyaluronidaz:** Hyaluronik asidi parçalayarak enfeksiyonun yayılmasını sağlar(2).
- 4. Eritrojenik toksin:** Kızılın karakteristik döküntüsünden sorumludur(10).
- 5. Diğer enzimler:** Deoksiribonükleaz, difosfopiridin nükleotidaz, nikotinamid adenin dinükleotidaz, streptokokkal esteraz(1,2,10,19).

2.4. İMMUNOLOJİ

AGBHS'ların salgıladığı antijenlere karşı oluşan antikorlar uygun testlerle tesbit edilebilir. ASO testi, streptolizin O'nun hemolitik aktivitesinin spesifik antikorlarla bloke edilmesi esasına dayanır. Enfeksiyondan 1 hafta sonra titre yükselir, üst düzeye 3-5 haftada ulaşır. 6 ay-1 yıl içinde normale döner. Antikor cevabının büyüklüğü antibiyotik ile baskılanır(1,2). ARA'te ASO yüksekliği oranı % 75-85'tir(1,4). ASO ile birlikte antihyaluronidaz ve antideoksiribonükleaz B'nin de pozitif olması çok büyük bir ihtimalle streptokok enfeksiyonunun geçirilmiş olduğunu gösterir. Streptokinaz ve nikotinamid adenin dinükleotidaza karşı oluşan antikorlar da tesbit edilebilir. C reaktif protein (CRP) testi, ARA aktivasyonunun duyarlı bir göstergesidir(1).

ARA'te serum C₃ seviyesi düşük, normal veya yüksek olabilir. Normal insanlara göre düz kas antikor pozitifliği oranı daha yüksektir. ARA'li hastaların serumunda kalp, iskelet kası ve düz kas, kalp kapağı fibroblastları, bazal ganglion nöronları, bağ dokusunun bazı elemanları, timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar tesbit edilmiştir. Bu otoantikorlar komplikasyonsuz streptokokkal enfeksiyonlara nazaran ARA'li hastaların serumunda daha yüksek titrede bulunur(1,2). ARA geçirmiş hastalarda, ARA geçirmemiş kontrol gruplarına nazaran AGBHS'a karşı gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri daha kuvvetlidir ve hemolitik streptokok suşlarında hemolitik olmayanlara göre daha belirgindir. ARA geçirmiş hastaların lökositlerinin, AGBHS'un zar antijenine migrasyonunun bozuk olduğu gösterilmiştir. Yüksek ASO titreli, ancak komplikasyon gelişmemiş AGBHS enfeksiyonlarında böyle bir bozukluk bulunmamıştır. Streptokok antijenlerine karşı

T rozet oluşumunun ARA geçirmiş hastalarda daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Akut dönemde görülen yardımcı ve baskılayıcı T hücre değişiklikleri hastalık iyileşince normale dönmektedir(2).

2.5. PATOGENEZ

ARA oluşumuna yol açan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Kalp ve kalp kapaklarının AGBHS ile direk enfeksiyonu, streptokok ürünlerinin toksik etkileri suçlanmışsa da günümüzde en çok kabul gören hipotez immunolojik hipotezdir(1,2,4). Buna göre, ARA'in oluşabilmesi için romatojenik bir AGBHS suşunun duyarlı bir konakta üst solunum yollarını enfekte etmesi gerekir. Yaş, mevsim ve sosyoekonomik seviye bu streptokok enfeksiyonunun sıklık ve yayılımından sorumludur. Genetik predispozisyon da bunlara eklendiğinde ARA'e uygun konak faktörleri sağlanmış olur. Bazı streptokok antijenleri ile konak dokusu arasındaki moleküler benzerlik sonucu çapraz reaksiyonlar görülür ve immun sistem hem streptokokları, hem de başta kalp olmak üzere konağın bazı dokularını tahrip eder(2).

2.6. PATOLOJİ

ARA süresince oluşan patolojik inflamatuvar değişiklikler, daha çok kalp, kan damarları, eklemler ve derialtı dokusunda görülür. Beyin, plevra, akciğerler ve böbrek de tutulabilir(1). İlk görülen değişiklikler eksudatiftir ve ödem, kanama, doku nekrozu ve yuvarlak hücre infiltrasyonundan ibarettir. Enflamatuvar olay kalbin tüm katlarını tutabilir(2). Kapakçıklar da ödemlidir, mitral kapak diğerlerine göre daha sık tutulur(8). Perikardın seröz yüzeyi fibrinöz eksuda ile kaplanmış(19). Eklemlerde sinoviyal membranın infiltrasyonu ile birlikte eklem içi ve çevresi

dokularda ödem ve şişme vardır. Karakteristik olarak artrit sekelsiz iyileşir(1,8). Bu erken eksudatif faz 2-3 haftada sonlanır ve proliferatif değişiklikler başlar(2). Bu dönem, nedbe oluşumu, özel granulom teşekkülü (Aschoff nodülü) ve trombozdan ibarettir(1). ARA için patognomonik olan Aschoff nodülü, damar ihtiva etmeyen fibrinoid madde etrafında kümelenmiş büyük multinükleer hücreler şeklindedir ve başlıca miyokarda yerleşir(2,4). Proliferatif fazda, eozinofilik kitleler oluşturan romatik vejetasyonlar kapakların kenarları boyunca meydana gelir. Bu fibrotik verrüköz lezyonlar, kapaklarda nedbe ve kalınlaşmaya neden olur. Deri altı nodülleri Aschoff nodülüne benzer. Beyinde bazal ganglionlar civarında yuvarlak hücre infiltrasyonu vardır(1,2,19).

2.7. KLİNİK BULGULAR VE TANI

ARA'te klinik bulgular oldukça farklılık gösterir. Öyle ki, bazen ayırıcı tanıda güçlük çekilebilir(1,19). Erken tanı son derece önemli olduğundan, çok dikkatli bir fizik muayene ile laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Bu amaçla Jones kriterleri kullanılmaktadır(4,19). İlk defa 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından ARA tanısı için bir rehber olarak tanımlanan kriterler daha sonra farklı zamanlarda değişiklikler yapılarak günümüze kadar gelmiştir. Bugün Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından 1992 yılında revizyondan geçirilerek kabul edilen kriterler kullanılmaktadır. Burada 5 major kriter ve geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunu destekleyen bulgular yer almıştır (Tablo 2)(19).

Tablo 2. Düzeltilmiş Jones kriterleri

Major Bulgular	Minör Bulgular
Kardit	<u>Klinik</u>
Gezici poliartrit	Ateş
Eritema marginatum	Artralji
Kore	Önceden ARA veya RKH geçirilme öyküsü
Deri altı nodülleri	<u>Laboratuvar</u>
	Akut faz reaktanlarının yükselmesi (sedimentasyon, CRP)
	Uzamış PR aralığı

Ek Olarak: Geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunu gösteren bulgular: Artmış ASO veya diğer streptokok antikorları, boğaz kültüründe AGBHS varlığı, geçirilmiş kızıl öyküsü

NOT: 2 major veya 1 major ve 2 minör kriter varlığı önceden geçirilmiş AGBHS enfeksiyonu delili ile destekleniyorsa, büyük ihtimalle ARA'in varlığını gösterir. Bunun dışında, aşağıdaki 3 özel durumda tanı için 2 major veya 1 major ve 2 minör şartı aranmaz.

1-Kore: Eğer başka nedenlere bağlı değilse.

2-Sinsi veya geç başlangıçlı kardit: Eğer başka bir şekilde açıklanamıyorsa.

3-ARA'in yinelenmesi: RKH olduğu bilinen hastalarda tek kriterin, ateşin, artraljinin veya yüksek akut faz reaktanlarının varlığı. (Bu şıkta geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunun delilleri gereklidir).

2.7.1. MAJOR BELİRTİLER

- **Poliartrit:** En sık görülen major bulgudur(1,8). Genellikle birden fazla eklem ve daha çok diz, dirsek, ayak ve elbileği gibi büyük eklemler tutulur. Eklemlerde ağrı, kızarıklık, şişlik, sıcaklık ve hareket kısıtlılığı vardır. Eklem tutulumu karakteristik olarak gezicidir. Eklemlerdeki enflamatuvar belirtiler genellikle bir kaç günde, en fazla 1 haftada kaybolur ve sekel bırakmaz. Eklem tutulumu ne kadar şiddetli ise kalp tutulumu o kadar az olur(1,2,4,8).

- **Kardit:** Akut kalp yetmezliği veya kronik kapak hastalığına yol açabildiğinden ARA'in en önemli bulgusudur. Görülme oranı % 40-80 arasında değişir(1,4,8). Pankardit şeklindedir. En sık izole mitral, daha sonra mitral ve aort

kapağının birlikte tutulumu görülür. Akut dönemde kapak yetmezliği, kronik dönemde kalsifikasyona bağlı darlık olur. Perikardit, perikardial efüzyon, atrioventriküler bloklar, kalp yetmezliği, taşikardi görülebilen diğer kardit bulgularıdır(4).

- **Kore:** Diğer bulgulara göre daha geç ortaya çıkar(4). Kızlarda daha sık görülür(2). Sıklığı % 10 kadardır. Okul çağı çocuklarında ilk ve en önemli belirti el yazısında bozulma ve emosyonel bozukluktur. İstemsiz ve koordinasyonu olmayan, amaçsız, sıçrayıcı hareketler olur. Prognoz genelde iyidir, bir kaç hafta veya ayda kaybolur(4).

- **Deri altı nodülleri:** Nadirdir. Ağır karditlerle birliktelik gösterir. Ağrısızdır. Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülür(2,4). Aschoff cisimlerinin birikiminden ibarettir. Patognomonik değildir. Sistemik lupus eritematosus ve romatoit artritte de görülebilir(2).

- **Eritema marginatum:** Günümüzde çok nadir görülür. İnsidens % 17'den % 4'e inmiştir(1). Ağrısız ve kaşıntısızdır. Gövde, kol ve uyluğun iç yüzünde, deriden hafif kabarık, basmakla solan pembe renkli maküller şeklindedir(2,4).

2.7.2. MİNÖR BELİRTİLER

Bir çok inflamatuvar hastalıkta görülebildiğinden tanısal değeri az olup RKH olan bireyde yinelemiş hastalığı tesbit etmeye yarar(2).

2.7.2.1. KLİNİK BULGULAR

- **Ateş:** Vakaların yarısından fazlasında görülür, 38.3-38.8°C civarındadır. Daha yüksek ateş varsa başka tanılara yönelmek gerekir. Tedavi verilmesinde ateş 1-2 haftada kaybolur(1,2,4).

- **Artralji:** Eklem ağrısı dışında inflamasyonun diğer bulguları yoktur. Artrit varsa minör kriter kabul edilmez(4).

- ARA seyrinde nadir de olsa pnömoni, plörezi, akut apandisiti taklit eden karın ağrısı ve burun kanaması görülebilir(1,2,4).

2.7.2.2. LABORATUVAR BULGULARI

- **Sedimentasyon hızı:** Genellikle yüksektir. Konjestif kalp yetmezliği varsa çok yüksek olmayabilir. Tedavi verilmezse 6-12 hafta yüksek kalır. Antienflamatuvar ilaçlar sedimentasyonu düşürür. Hastanın istirahat süresi ve fizik aktivitenin tedrici artırılması sedimentasyona göre ayarlanır(1,2).

- **CRP:** Akut inflamasyonu göstermede oldukça duyarlı bir testtir. Anemi ve kalp yetmezliğinden etkilenmez(1).

- **Lökositoz:** Lökosit sayısı orta derecede artar. Plazma hacmi artışına bağlı orta derecede anemi olabilir(2).

- **PR uzaması:** % 40 oranında görülür. Nonspesifiktir. Sadece PR uzaması ile kardit tanısı konamaz(1). Kardit olan vakalarda minör kriter olarak değerlendirilmez.

2.7.3.GEÇİRİLMİŞ AGBHS ENFEKSİYONUNU GÖSTEREN BULGULAR

- **Streptokok antikorları:** ASO, antideoksiribonükleaz B, antistreptodornaz, antidifosfopiridin nükleotidaz, antistreptokinaz, antihyaluronidaz, antistreptokokkal esteraz.

ARA tanısında streptokok antijenlerine karşı yüksek antikor titrasyonunun bulunması bir başlangıç olarak gereklidir. 3 antikor ölçümü yapıldığında en az birinin yüksek olması oranı % 95'tir(2). ASO testi negatif ise streptokok

enfeksiyonu uzak ihtimaldir. Titreleler korede, hastalığın erken fazında ve kronik karditte normal bulunabilir(1). Antikor cevabı steroid veya antibiyotik ile baskılanabilir(1,2).

- **Boğaz kültürü:** Pratik değeri azdır. 1-3 haftalık sessiz dönem nedeniyle ARA tanısı anında kültür genellikle negatiftir(2). Pozitiflik oranı % 25-40'tır. Boğazda az sayıda bakteri varsa yanlış negatif sonuçlar olabilir(4). Boğaz kültürünün pozitif olması her zaman streptokok enfeksiyonunu göstermez, taşıyıcılık söz konusu olabilir(2,4). Kültür pozitifliği antikor testleriyle desteklenmelidir(4).

2.8. TEDAVİ

3 grupta özetlenebilir:

- **ARA'in sebebi olan AGBHS enfeksiyonunun tedavisi:** Etken izole edilmese dahi tanı konar konmaz AGBHS'a yönelik tedavi başlatılmalıdır(4) (2.11.'de anlatılmıştır).

- **Antienflamatuar ilaç kullanımı:** Tanı kesinleşmeden bu ilaçlara başlanmamalıdır(1). Artrit ve hafif karditli vakalarda salisilatlar tek başına yeterli iken, ağır karditlerde veya konjestif kalp yetmezliği varlığında steroid kullanmak gerekir. Salisilatlar 20-25 mg/dl serum düzeyini sağlamak amacıyla 90-120 mg/kg/gün ve 4 doza bölünerek oral yolla verilir. 12-24 saat içinde eklem şikayetlerinde dramatik düzelme sağlanır. Salisilat toksisitesi yönünden, özellikle de nisbeten yüksek doz kullanılıyorsa hasta yakından takip edilmelidir. 2-3 hafta sonunda, klinik ve laboratuvar bulguları düzelmeye başlayınca salisilat dozu 60-70 mg/kg/gün düzeyine indirilir ve hastanın durumuna göre 3-4 hafta daha devam edilir. Daha sonra azaltılarak kesilir. Steroidler içinde daha az sodyum retansiyonu

ve potasyum kaybı yapan prednisolon tercih edilir, 2 mg/kg/gün ve 4 doza bölünerek verilir. 2-4 haftalık tedaviden sonra 2 haftada azaltılarak kesilir. Doz azaltılırken 75 mg/kg/gün dozunda salisilatlar tedaviye eklenir(1,2,4,8).

- **Destekleyici tedavi:** Akut dönemde yatak istirahati gereklidir. Artritli vakalarda klinik ve laboratuvar bulguları normale dönmeye başlayıncaya kadar mutlak olmayan yatak istirahati, karditli vakalarda ise sedimentasyon normale dönene ve konjestif kalp yetmezliği bulguları düzelene kadar mutlak yatak istirahati gerekir. Bundan sonra hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif ve orta derecede aktiviteye izin verilir. Konjestif kalp yetmezliği olan vakalarda tuzsuz diyet, diüretik, dijital kullanımı gerekebilir(1,2,4,8).

Romatizmal kore tedavisinde fenobarbital ve klorpromazin kullanılmıştır, diazepam ve özellikle haloperidol de başarıyla kullanılmaktadır(2,4).

Eritema marginatum ve deri altı nodüllerinin özel bir tedavisi yoktur(4).

2.9. GİDİŞ VE PROGNOZ

ARA'te hastalığın süresi 6 haftadan 6 aya kadar değişir. Hastalığın yinelemesi (rekürrens) tedavi kesildikten 2 ay veya daha sonra olur(8). Tedavi kesildikten sonraki 2 hafta içinde baskılanmış semptomların yeniden alevlenmesi "rebound" kabul edilir(1,8).

ARA'in gidişi ve prognozu, büyük ölçüde hastanın ilk ataktaki durumuna bağlıdır. Başlangıçta kardit gelişmeyenlerde daha sonra da kapak tutulumu beklenmez. Kardit geçirenlerin büyük bir kısmında ise kalp hastalığı sekeli bulunur. İlk atak sırasında hafif karditi olan vakaların % 20-30'unda, ağır karditli vakaların ise % 70'inde 10 yıl sonra kalıcı kalp hastalığının varlığı tesbit edilmiştir(8). Mitral ve aort yetmezliği üfürümü olan hastaların yaklaşık 2/3'ünde 5-10 yıl içinde

üfürümün kaybolduğu bildirilmiştir(1). Atakların sık tekrarladığı vakalarda kalıcı kalp hastalığı oranı tek atak geçiren karditli vakalardan daha yüksektir(8).

ARA geçirmiş bireylerde bütün çabalar hastalığın tekrarlamamasına yöneliktir. Akut ve kronik RKH'nda yinelemeler nihai prognoz, morbidite ve mortaliteyi belirler(1). ARA geçirmiş bir bireyde streptokokkal farenjit sonrası ikinci atak oranı zaman geçtikçe azalır(2). Bu oran ilk 5 yıl 1/5, ikinci 5 yıl 1/10, üçüncü 5 yıl 1/20 ve 15 yıldan sonra çok daha azdır(1). Yineleme riski küçük çocuklarda muhtemelen AGBHS enfeksiyonlarının çocukluk çağında daha sık görülmesi sebebiyle büyüklere göre daha fazladır. Kapak lezyonu olan hastalar da büyük risk altındadır(1,2). Her yineleme bir sonraki yineleme riskini artırır(1). Düzenli profilaksi ile yineleme ve morbidite sıklığı belirgin şekilde azalmıştır(1-4,9-13). Daha anlamlı bir bulgu düzenli profilaksi alan hastalarda mitral darlığın gelişmemesidir. Profilaksinin yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde kronik RKH insidensinin ve bunlardan olan mortalitenin fazla olması profilaksinin önemini göstermektedir(1,20). Akut ve kronik RKH'nın gelişmiş ülkelerde azalmasının sebebi sadece uygun profilaksi değil, aynı zamanda hijyenik şartların düzeltilmesi, kalabalık yaşamın azaltılması, hayat standartının yükselmesi ve tıbbi bakımın iyileştirilmesidir. Böylelikle AGBHS enfeksiyonu sıklığı ve yayılımının azalmasıyla ARA insidensi de azalmıştır(1).

2.10. PROFİLAKSİ

Kore vakaları da dahil olmak üzere ARA geçiren her çocuğa penisilin profilaksisi programı uygulanır(8). 1,200,000 Ü İM BPG, Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kalp Cemiyeti Çalışma Grubu'na göre gelişmiş ülkelerde ayda bir, AGBHS enfeksiyonu ve ARA'in sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde 3 haftada bir uygulanmalıdır(3,4,14). Bazı ülkelerde 2 haftalık enjeksiyonlar tercih

edilmektedir(15). Penisilin allerjisi olan hastalarda eritromisin her gün 2x250 mg oral yolla verilir(1,2,4,8).

Profilaksi süresi artrit geçirenler için 5 yıl ya da 21 yaşına kadardır. Kapak lezyonu sekeli olanlarda profilaksi hayat boyu uygulanmalıdır(1,4,8).

2.11. STREPTOKOK TEDAVİSİNDE PENİSİLİNLER

ARA'in önlenmesinde, üst solunum yollarında yerleşmiş olan AGBHS'ların eradikasyonu esastır(3,5,16,21-24). İlk seçilecek ilaç oral veya parenteral penisilindir(10,16,17,22,24-26). Penisilinler güçlü bakterisid etkileri yanısıra toksisiteleri nisbeten düşük olan ve sık kullanılan doğal veya yarı sentetik antibiyotiklerdir. Penisilinlerde temel yapı 6-aminopenisilanik asit (6-APA)'tir. 6-APA bir tiazolidin halkası ile buna bağlı dörtlü bir beta-laktam halkasından oluşur. Tiazolidin halkasına bir karboksil (--- COOH) ve beta-laktam halkasına bir amin (NH_2) grubu bağlanmıştır. Penisilinlerin çoğunda karboksil grubu serbesttir, dolayısıyla penisilinler asidik bileşiklerdir. Çeşitli penisilinler, beta-laktam halkasının amino grubuna amid oluşturacak şekilde asidik yan zincirlerin takılması sonucu oluşmuşlardır. Penisilin G'de radikal, benzilasetik asittir. Radikalin türüne göre penisilinlerin farmakolojik özellikleri önemli farklar gösterir. Antibakteriyel etki için 6-APA halkasının bozulmamış olması gerekir. Eğer 6-APA'nın beta-laktam halkası beta-laktamaz adı verilen enzimler tarafından açılırsa bu maddeden penisiloik asit meydana gelir; böylece penisilinler, kendilerine uyan penisiloik asit türevlerine dönüşürler. Bu maddeler antibakteriyel tesir göstermezler, fakat vücutta haptan rolü oynarlar ve serum proteinleriyle birleşerek antijen özelliği kazanırlar. Penisilinlerde 6-APA'nın serbest karboksil grubu genellikle sodyum ve potasyum ile tuz oluşturmuştur. Prokain-penisilin G'de bu grup prokain ile tuz oluşturmuştur.

BPG'de ise, iki molekül penisilin G karboksil gruplarıyla bir molekül benzatin (dibenziletillen-diamin)'e amid oluşturmak suretiyle bağlanmıştır. Bu biçim bağlanma kuvvetlidir ve kopmaya dayanıklıdır. Bundan dolayı etkisi uzun sürelidir.

BPG suda çok az çözüldüğünden suda süt görünümünde süspansiyon oluşturur. Sadece İM enjeksiyon şeklinde uygulanır, intravenöz verilmez. Etkisinin uzun sürmesinin nedeni, kas içindeki enjeksiyon yerinde süspansiyonu oluşturan partiküllerden bileşiğin yavaş salıverilmesi (yavaş dissolüsyonu) ve bu nedenle yavaş emilimidir. Emildikten sonra ester halindeki bileşik, hidroliz edilir ve penisilin G serbest (aktif) hale gelir.

Penisilinler, duyarlı bakterilerin müreinden oluşan hücre duvarının sentezini transpeptidasyon basamağında inhibe ederler ve hücre çeperinde bulunan ve müreini parçalama potansiyeli olan mürein hidrolaz ve benzeri otolitik enzim(otolizin)'leri baskı altında tutan inhibitör faktörleri inaktive ederek otolizle hücre duvarının erimesine neden olurlar. Çoğalması ve gelişmesi durmuş bakterilerde hücre duvarı sentezi olmadığından bu döneme girmiş bakteriler penisilinlerden pek etkilenmezler(27). Taşıyıcılarda bakterilerin çoğalması yavaş olduğu için penisilin etkili olamamaktadır(28).

Penisilinlere karşı çeşitli mekanizmalarla direnç kazanılabilir. Bunların içinde en önemlisi, bakterilerin beta-laktamaz salgılamalarıdır. Periplazmik aralıkta yerleşmiş olan ve buradan hücre dışına salgılanan beta-laktamaz enzimleri tarafından penisilinlerin beta-laktam halkaları açılmak suretiyle inaktive olurlar(27).

AGBHS'larda penisiline karşı direnç, şimdiye kadar bildirilmemiştir. (5,10,17,22,26,29,30). Penisilinlerin AGBHS'lar için minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC) değerleri

diğer antibiyotiklere göre çok daha düşük, yani onlara göre etki gücü daha yüksektir. Etki spektrumu dar olduğu için normal florayı bozmaz ve yan etkileri diğer ilaçlara göre daha azdır. Bu nedenle penisilinler AGBHS enfeksiyonu tedavisinde seçkin bir ilaçtır(10,16,17,22,25-27,31). Tedavide oral veya parenteral penisilin kullanılabilir. Oral penisilin verilecekse penisilin V 3x250 mg verilmelidir. Parenteral tedavide tek doz 1,200,000 Ü BPG veya 10 gün süreyle 800,000 Ü/gün prokain penisilin İM olarak uygulanır. Kısa etkili penisilinler, BPG'den daha üstün değildir. BPG, ağırlığı 30 kg'dan düşük hastalar için 600,000 Ü, 30 kg'dan fazla olanlar için 1,200,000 Ü olarak verilmelidir. Penisilin allerjisi varsa eritromisin 30-40 mg/kg/gün 4 doza bölünerek oral yoldan verilir(4,8,10,16,17,22,26).

Son zamanlarda bir çok araştırmacı, AGBHS'ların boğazdan eradikasyonunda, oral veya parenteral penisilin tedavisinin değişen oranlarda başarısızlıkla sonuçlandığını bildirmişlerdir(4,23,24,29-35). Tedavinin başarısız olmasının nedenleri hakkında bazı teoriler ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, verilen antibiyotiğin düzenli kullanılmaması(11,36), boğaz florasında bulunan ve beta-laktamaz salgılayan bakterilerin penisilin inaktivasyonuna neden olmaları(4,6,10,22,35,37,38), penisilin serum seviyesinin düşmesi(5,9,15,32), penisilin tonsil içi dokuya difüzyonuna mani olan kronik tonsillit(5), penisilin toleransı(4,10,33,36,39), taşıyıcılık(4,10,22-24) ve MIC değeri yüksek AGBHS varlığı(6) sayılabilir.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 23'ü 1994-1995 ve 51'i 1990-1994 yılları arasında ilk tanıları konup halen izlenmekte olan toplam 74 ARA'li hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya modifiye Jones kriterlerine göre ARA teşhisi konan ve 3 haftada bir İM BPG (Penadur LA 1,200,000 Ü) uygulanan hastalar alındı. Çalışmaya alınan tüm vakaların ARA, RKH ve kore dışında başka bir hastalığı yoktu.

Her hasta için yaş, ağırlık, boy, izlem süresi, korunma düzeni ve geçirilen atak sayısı kaydedildi. Her hastadan BPG yapıldıktan sonraki 7., 14. ve 21. günlerde serum penisilin düzeyi ölçümü için kan örnekleri alındı. Aynı örneklerden sedimentasyon, ASO, CRP çalışıldı. Aynı günlerde boğaz kültürü alındı. Boğaz kültürü pozitifliği ile birlikte fizik muayene bulgusu ve ASO yükselmesi de varsa gerçek AGBHS enfeksiyonu olarak kabul edildi. Her gelişte fizik muayene yapıldı ve ÜSYE varlığı araştırıldı, boğaz ağrısı yönünden hastalar sorgulandı. Daha sonra hastalar 3 ayda bir kontrole çağrıldı. ARA ve ÜSYE hakkında ayrıntılı bilgi verilerek atak veya ÜSYE varlığı halinde hemen başvurmaları önerildi. Bu şekilde rutin kontroller dışında başvuran hastalar için aynı işlemler tekrarlandı. Korunma düzeni ile ilgili olarak BPG'yi daima 21. günde yaptıran hastalar "düzenli", enjeksiyonu 1 yılda 3 kezden daha fazla kaçıran hastalar "düzensiz" kabul edildi.

Alınan parametrelerin çalışılma yöntemleri şu şekildeydi:

- **Sedimentasyon:** Westergren metodu ile tayin edilmiştir. Steril bir enjektöre 0.4 ml sodyum-sitrat çekilip üzerine 1.6 ml ven kanı alınarak temiz bir deney tüpüne

boşaltılıp karıştırıldı. Pipetin (0) çizgisine kadar kan-sitrat karışımından çekildi. Pipet, aygıttaki yerine yerleştirilip çökme hızının 1. saatteki değeri okundu(40).

- **ASO:** 0.1 ml seruma 0.3 ml streptolizin 0 çözültisi katılıp karıştırıldı. 15 dakika oda ısısında bekletildi. Bu süre sonunda karışımından bir damla bir cam üzerine aktarıldı. Bu damlanın üzerine iyice çalkalanmış Latex-ASO ayırıcından bir damla ilave edildi. Cam çubukla iyice karıştırıldı. 4-6 dakika bekletildi. Serum 200 İÜ den fazla ASO titresine sahip olduğunda aşikar aglutinasyon görüldü. Aglutinasyon gösterenlerde daha yüksek titrasyonlarda aglutinasyon olup olmadığı araştırıldı. 200 İÜ/ml üzeri patolojik kabul edildi(40).

- **CRP:** Cam plak, cam kalemi ile 2x3 cm boyutlarında bölmelere ayrıldı. Bölmelerden birine bir damla hasta serumu, diğerine bir damla CRP (-) kontrol serumu, öbür bölmeye de bir damla CRP (+) kontrol serumu damlatıldı. Daha sonra her bölmeye birer damla CRP antijeni (RapiTex-CRP) damlatılıp cam çubukla karıştırıldı. 5 dakika sonra CRP (+) ise hasta serumunda aşikar aglutinasyon görülür. Normalde CRP, (-) olmalıdır(40).

- **Boğaz Kültürü:** Steril eküvyon, sol ve sağ tonsil ve farenkse iyice sürüldükten hemen sonra koyun kanlı agara ve EMB (eozin-metilen-blue) besiyerine ekildi. 37 °C de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi. 0.04 Ü basitrasın içeren kağıt disklere duyarlı olanlar A grubu streptokok olarak kabul edildi(41).

- “High Performance Liquid Chromatography” (HPLC) ile serum penisilin düzeyi tayini:

a- Kimyasal malzemeler: Metanol (HPLC grade, Merck), asetonitril (Merck), metilen klorid (Merck), KH_2PO_4 (Merck), Na_2HPO_4 (Merck), NaOH (Merck), H_3PO_4 (Merck)

b- Standart penisilin çözeltisi: 20 mg penisilin-G potasyum (1518 İÜ/mg) tartılarak 50 ml çözücüde çözdürüldü ve uygun çalışma solusyonları hazırlandı.

c- Çözücü: Fosfat tampon, metanol (70+30, v/v)

Fosfat tamponun hazırlanışı: 1.35 gr KH_2PO_4 ve 1.33 gr Na_2HPO_4 distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Solusyonun pH'sı H_3PO_4 veya 1 N NaOH ile $7,0\pm 0,1$ 'e ayarlandı.

d- Kromatografi ve şartları:

Likid kromatografi: LC-6 A Shimadzu,

Mobil faz: Fosfat tampon - metanol (60+40, v/v), Kolon akış hızı: 1 ml/dk,

Absorbans: 0.001, Dalga boyu: 220 nm UV, Yazıcı kağıt hızı: 5 mm/dk,

Kolon: C8 (5 mikron, 150x4.6 mm) T.Baker Inc. Phillipsburg, NJ 0.8865 USA.

e- Serum ekstraksiyonu: Serum örneğinin 0.5 ml'si üzerine eşit miktarda asetonitril eklenerek karıştırıldı. 3000xg'de 5 dakika oda ısısında santrifüj edildi. Süpernatant alınarak 4 ml metilen klorid ile 3000xg'de 5 dakika santrifüj edildi. Organik fazın 20 mikrolitresi HPLC analizinde kullanıldı.

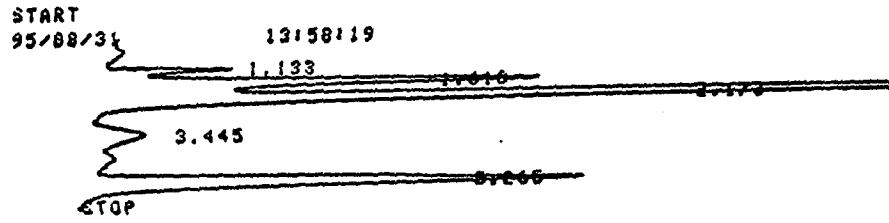
HPLC analizinde Welch ve ark.(42), Briguglio ve Lau-Cam(43), Macintosh(44) ve Moats(45)'in kullandıkları yöntem esas alındı.

Bu yöntemle ölçülebilen en düşük değer 0.01 mcg/ml olarak belirlendi. Ortalama değerler hesaplanırken penisilin konsantrasyonu 0.01 mcg/ml'nin altındaki değerler ortalamaya sıfır olarak dahil edilmiştir.

Standart madde ve nümune enjeksiyonundan sonra elde edilen kromatogram örnekleri Şekil 2a ve 2b'de gösterilmiştir.

İstatiksel önemlilik incelemeleri “varyans analizi”, “student t testi” ve “ki-kare testi” ile PC bilgisayarda yapıldı. Bunun için SPSS ve SX paket programlarından yararlanıldı.

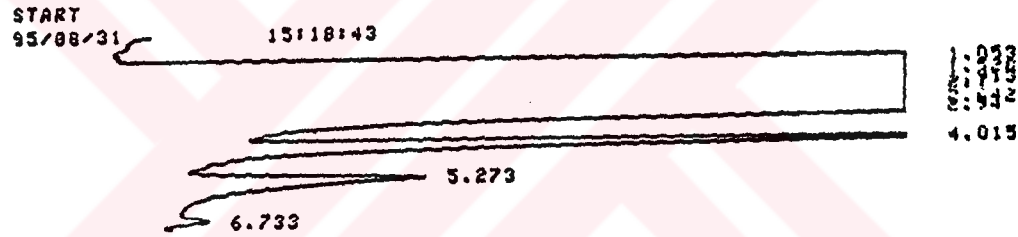




CHROMATOPAC C-R6A FILE 0
 SAMPLE NO 0 METHOD 44
 REPORT NO 79 SAMPLE WT 100

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1.133	3313				
2	1.613	18753	V			
3	2.173	51213	V			
4	3.445	3543				
5	5.265	25059		1	72.5117	
TOTAL					101882	72.5117

Şekil 2a. 20 mcl (80 ng) enjeksiyon ile alınan standart penisilin G piki



CHROMATOPAC C-R6A FILE 0
 SAMPLE NO 0 METHOD 44
 REPORT NO 88 SAMPLE WT 100

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1.053	1144480				
2	1.528	1749943	V			
3	1.913	201631	V			
4	2.1	1187848	SV			
5	2.642	9092	T			
6	2.94	25113	TV			
7	4.015	31094	T			
8	5.273	14917	T	1	43.1638	
9	6.733	1134				
TOTAL					4365250	43.1638

Şekil 2b. 20 mcl nümune ekstraktı enjeksiyonu ile serumda bulunan penisilin G piki (43.1638 ng)

4. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1990-1995 yılları arasında ARA ve buna bağlı RKH veya kore tanısı konulan 43'ü (% 58.1) erkek, 31'i (% 41.9) kız, toplam 74 vaka çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan 74 hastanın yaşları 6 ile 18 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 12 ± 3 yaş bulundu. Vaka grubumuzda vücut ağırlığı en düşük 17 ve en yüksek 76, ortalama 41 ± 12 kg olarak saptandı. Hastaların boyları 109 ile 181 cm arasında değişmekte olup boy ortalaması 146 ± 15 cm idi (Tablo 3).

Tablo 3. Vaka grubumuzun yaş, ağırlık ve boy, ortalama, alt ve üst değerleri

	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)
Ortalama	12 ± 3	41 ± 12	146 ± 15
Alt	6	17	109
Üst	18	76	181

Vakalarımızda saptanan klinik bulgulara göre vakaların dağılımı Tablo 4'te görülmektedir. Buna göre vakalarımızda en sık bulgu olarak 53 (% 71.6) vakada artrite rastlanmıştır. Bunu 42 (% 56.7) vaka ile kardit izlemiştir. Kore ise 13 (% 17.5) vaka ile üçüncü sıklıkta izlenmiştir.

Tablo 4. Vakaların klinik bulgulara göre dağılımı

Klinik Bulgu	Sayı	Yüzde
Artrit+Kardit	28	37.8
Artrit	23	31.1
Kardit	10	13.5
Kore	8	10.8
Kore+Kardit	3	4.1
Artrit+Kore+Kardit	1	1.35
Artrit+Kore	1	1.35
Toplam	74	100

Hastaların izlem süresi vakaların 23'ünde (% 31.1) 6 ay-1 yıl, 37'sinde (% 50) 1-2 yıl, 6'sında (% 8.1) 2-3 yıl, 3'ünde (% 4) 3-4 yıl, 5'inde (% 6.8) 4-5 yıl idi.

7 hastada 1'er ve 2 hastada 2'şer atak olmak üzere 9 hastada toplam 11 ARA atağı görüldü. Bu atakların 5 tanesi (% 46) tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde, 4 tanesi (% 36) 2-3 yıl ve 2 tanesi (% 18) 4-5 yıl arasında görülmüştür. Tablo 5'te romatizmal atakların süre ile olan ilişkisi görülmektedir.

Tablo 5. Romatizmal atakların süre ile ilişkisi

İlk tanı ile atak arasındaki süre	Atak sayısı	Yüzde
0-1 Yıl	5	46
2-3 Yıl	4	36
4-5 Yıl	2	18
Toplam	11	100

Çalışmaya alınan hastaların 62'sinde (% 83.8) BPG'nin düzenli yapılmış olduğu , 8 (% 10.8) vakada düzensiz yapıldığı ve 4 (% 5.4) vakada ise hiç BPG yaptırmamış olduğu saptandı. Toplam 11 atağın 3'ü hiç BPG yaptırmamış 2 hastada, diğerleri ise BPG'yi düzensiz yaptıran hastalarda görülmüştür. Tablo 6'da romatizmal atakların BPG uygulanması ile olan ilişkisi görülmektedir. Buna göre romatizmal atak BPG profilaksisini yaptırmayan veya düzensiz yaptıran hastalarda ki-kare testi ile anlamlı olarak daha sık görülmüştür($p<0.001$).

Tablo 6. Romatizmal atakların BPG profilaksisi ile ilişkisi

BPG'nin yapılışı	Vaka		Romatizmal atak gösteren vaka	
	sayısı	yüzdesi	sayısı	yüzdesi
Düzenli	62	83.8	0	0
Düzensiz*	8	10.8	7	87.5
Hiç yaptırmamış**	4	5.4	2	50
Toplam	74	100	9	

* $\chi^2=30.59$, $p<0.001$

** $\chi^2=21.29$, $p<0.001$

3 haftada bir 1,200,000 Ü İM BPG uygulanan hastaların boğazlarından 7., 14. ve 21. günlerde olmak üzere 222 adet kültür alınmıştır. Bunların 11 tanesi kontamine olduğu için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Değerlendirmeye alınan 211 boğaz kültürünün 16'sında (% 7.5) üreme olmuştur. Tablo 7'de görüldüğü gibi kültürlerin 6'sında (% 37.5) AGBHS, 7'sinde (% 43.75) S. aureus ve 1'er kültürde (% 6.25) Non A-Non B beta hemolitik streptokok, P. aeroginosa ve E. coli saptanmıştır. AGBHS üreyen vakaların hiçbirinde ASO titrasyonunda artış görülmemiştir.

Tablo 7. Boğaz kültüründe üreyen mikroorganizmaların haftalara göre dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	Yüzde	Haftalar		
			1.	2.	3.
S. aureus	7	43.75	3	1	3
AGBHS	6	37.5	2	2	2
Non A-Non B	1	6.25	1	-	-
P. aeroginosa	1	6.25	-	-	1
E. coli	1	6.25	-	-	1
Toplam	16	100	6	3	7

Serum penisilin düzeyi 7. günde, ortalama 0.72 ± 0.56 mcg/ml bulunurken en alt değer 0.11 mcg/ml, en üst değer 3.62 mcg/ml saptanmıştır. 14. gün penisilin ortalaması belirgin azalırken (0.36 ± 0.15 mcg/ml) en alt değer <0.01 mcg/ml ve en üst değer 0.78 mcg/ml bulunmuştur. 21. gün penisilin ortalama değeri daha da azalmış olup (0.14 ± 0.12 mcg/ml) en alt değer <0.01 mcg/ml ve en üst değer 0.58 mcg/ml olarak tesbit edilmiştir (Tablo 8). Haftalara göre penisilin konsantrasyonundaki azalma varyans analizi sonucu anlamlı bulunmuştur ($F=42.149$, $p<0.001$).

Tablo 8. Serum penisilin düzeyinin haftalara göre ortalamaları, alt ve üst sınırları

Günler	Üstdeğer(mcg/ml)	Alt değer(mcg/ml)	Ortalama ± SD(mcg/ml)
7	3.62	0.11	0.72±0.56
*14	0.78	<0.01	0.36±0.15
*21	0.58	<0.01	0.14±0.12

*p<0.001

Tablo 9’da, penisilin düzeyi incelendiğinde 14. gündeki 1 vaka hariç olmak üzere tüm vakalarda penisilin konsantrasyonunun 7. ve 14. günlerde 0.03 mcg/ml’nin üzerinde olduğu, buna karşın 21. günde penisilin konsantrasyonunun 10 vakada (% 16.1) 0.01 mcg/ml’nin ve 12 vakada (% 19.3) 0.03 mcg/ml’nin altında olduğu tesbit edilmiştir.

Tablo 9. Penisilin düzeyi 0.01 ve 0.03 mcg/ml altında bulunan vakaların günlere göre dağılımı

Günler	0.01 mcg/ml’nin altında		0.03 mcg/ml’nin altında	
	vaka sayısı	yüzde	vaka sayısı	yüzde
7	0	0	0	0
14	1	2	1	2
21	10	16.1	12	19.3

Serum BPG düzeyinin vücut ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde (Tablo 10)

21. günde penisilin düzeyi 0.01 mcg/ml’nin altında olan vaka oranı, 30 kg’ın altındaki çocuklarda % 33.3 iken 30 kg’ın üstünde bu oran % 10.6’dır ve aradaki fark ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.05).

Tablo 10. Vücut ağırlığının serum penisilin düzeyine etkisi

Ağırlık	Vaka sayısı	0.01 mcg/ml’nin altında olan vaka sayısı	yüzde
<30 kg	15	5	33.3
>30 kg	47	5	10.6

$\chi^2=4.33$, p<0.05

Çalışmaya alınan tüm vakaların tek tek klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo

11,12'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Vakaların Klinik Bulguları

Vaka No	Cins	Yaş	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Klinik Bulgu	İzlem Süresi (ay)	Korunma Düzeni	Atak Sayısı
1	E	12	35	144	A+KA	60	Hiç BPG Yapılmamış	1
2	E	12	37	145	A+KA	12	Düzenli	0
3	K	12	32	140	A	60	Düzenli	0
4	K	13	39	152	KO+KA	12	Düzenli	0
5	K	14			KO	12	Düzenli	0
6	K	9	24	118	KA	12	Düzenli	0
7	K	9	28	126	KA	12	Düzenli	0
8	K	15	56	160	A	12	Düzenli	0
9	K	10	31	142	A+KA	24	Düzenli	0
10	E	9			A	36	Düzenli	0
11	K	13	45	152	A+KA	15	Düzenli	0
12	K	12	42	141	A+KA	16	Düzenli	0
13	K	9	23	120	A	14	Düzenli	0
14	E	6	22	123	KA	21	Düzenli	0
15	E	12	41	157	A+KA	24	Düzenli	0
16	E				A	14	Düzenli	0
17	E	12	39	144	KA	36	Düzensiz	2
18	E	10	51	145	A+KA	15	Düzenli	0
19	E	13	50		A+KA	24	Düzenli	0
20	K	11	39	158	KO	10	Düzenli	0
21	E	12			A	21	Düzenli	0
22	E	16	57	160	A	16	Düzenli	0
23	E	15	55	172	A+KA	11	Düzenli	0
24	E	14	33	143	A+KA	24	Düzensiz	1
25	E	15	43	164	KA	36	Düzensiz	1
26	K	11			KO	17	Düzenli	0
27	E	13	40	141	A	60	Düzenli	0
28	K	14	47	155	A+KA	24	Düzenli	0
29	E	11	29	140	A	24	Düzenli	0
30	E	10	29	136	A	10	Düzenli	0
31	K	7	31	125	KA	18	Düzenli	0
32	K	12	49	160	KO	10	Düzenli	0
33	K	12	51	159	KO+KA	14	Düzenli	0
34	E	12	49	145	A	48	Düzenli	0
35	E	12	55	150	A	13	Düzenli	0
36	E	11	36	148	A	9	Düzenli	0
37	E	16	54	165	A+KA	9	Düzenli	0
38	K	16	46	151	A+KA	14	Düzenli	0
39	E	15	50	160	KA	9	Düzenli	0
40	E	10	25	128	A+KA	9	Düzenli	0
41	E	12	36	135	A	9	Düzenli	0
42	K	11	43	148	A	60	Düzensiz	0
43	K	6	24	122	A	9	Düzenli	0
44	E	16	65	181	A+KO	15	Düzenli	0
45	K	18	59	170	A+KA	48	Düzenli	0
46	K	11	34	145	A	10	Düzenli	0
47	E	11	32	143	KO	9	Düzenli	0
48	K	14	51	154	A+KA	16	Düzenli	0

Tablo 11. (Devam)

Vaka No	Cins	Yaş	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Klinik Bulgu	İzlem Süresi (ay)	Korunma Düzeni	Atak Sayısı
49	E	14	40	153	A+KA	36	Düzenli	0
50	K	12	29	135	KA	10	Düzenli	0
51	E	6	17	109	A	17	Düzenli	0
52	E	16	52	167	KA	60	Hiç BPG yapılmamış	2
53	K	14	38	149	A+KA	24	Düzensiz	1
54	E	10	40	143	A	24	Düzenli	0
55	E	11	39	135	A+KA	24	Düzensiz	1
56	E	14	56	161	KO	8	Düzenli	0
57	E	17	76	172	A+KA	36	Düzenli	0
58	E	16	59	170	A+KA	22	Düzenli	0
59	E	15	51	167	KO	24	Düzenli	0
60	E	7	25	122	A+KA	7	Düzenli	0
61	K	9	27	122	KA	22	Düzenli	0
62	E	11	36	143	A	48	Düzenli	0
63	E	11	47	155	A+KA	24	Düzenli	0
64	E	13	41	154	A+KA	24	Düzensiz	1
65	E	9	24	126	A	24	Hiç BPG Yapılmamış	0
66	K	14	50	154	A+KA	30	Düzensiz	1
67	E	17	59		A	18	Hiç BPG Yapılmamış	0
68	K	9	23	125	KO+KA	6	Düzenli	0
69	K	11	45	143	A+KA	18	Düzenli	0
70	K	12	42	151	KO	24	Düzenli	0
71	E	9	34	135	A	24	Düzenli	0
72	K	10	31	137	KO+KA+A	24	Düzenli	0
73	E	14	63	164	A+KA	18	Düzenli	0
74	K	12	54	145	A+KA	6	Düzenli	0

E: Erkek, K: Kız

A: Artrit, KA: Kardit, KO: Kore

Tablo 12. Vakaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Vaka No	ÜSYE 7. Gün	ÜSYE 14. Gün	ÜSYE 21. Gün	ASO 7. Gün	ASO 14. Gün	ASO 21. Gün	CRP 7. Gün	CRP 14. Gün	CRP 21. Gün	Sedim. 7. Gün	Sedim. 14. Gün	Sedim. 21. Gün	Kültür 7. Gün	Kültür 14. Gün	Kültür 21. Gün	Penisilin 7. Gün (mcg/ml)	Penisilin 14. Gün (mcg/ml)	Penisilin 21. Gün (mcg/ml)
1	Yok	Yok	Yok	200	0		48	12		4	3		NonA-NonB	-		0.62	0.37	
2	Yok	Yok	Yok	800	1600	800	6	0	6	7	5	2	-	-	-	0.30	0.27	0.12
3	Yok			0			0			8			S.aureus			0.64		
4	Yok	Yok	Yok	800	800	800	0	0	0	11	6	5	-	-	-	0.19		
5	Yok			400			0			7			-	-	-	0.84		
6	Yok	Yok	Yok	200	0	0	48	0	0	9	12	8	-	-	-	0.38	0.30	0.29
7	Yok	Yok	Yok	400	200	200	24	24	0	8		10	-	-	S.aureus	0.23	0.05	0.04
8	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	5	4	11	AGBHS	-	-	0.40		0.17
9	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	7	10	5	-	-	-	0.73	0.54	0.05
10	Yok	Yok	Yok	200	200	200	0	0	0	13	5	7	AGBHS	-	-		0.43	<0.01
11	Yok	Yok	Yok	400	400	400	0	0	0	7	7	8	-	-	-	0.67	0.32	0.18
12	Yok	Yok	Yok	400	400	400	0	0	0	12	6	8	S.aureus	-	-	0.27	0.27	0.09
13	Yok	Yok	Yok	800	800	800	0	0	0	35	25		-	-	-	0.31	0.22	<0.01
14	Yok	Ateş+ Hiperemi	Yok	200	0	0	24	24	0	6	7	8	-	-	-	0.41	0.27	<0.01
15	Yok	Yok	Yok	200	200	200	0	0	0	8	5	4	-	-	-	0.28	0.06	
16			Yok			400			0			10						0.20
17	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	37	7	5	-	-	S.aureus	0.40	0.19	0.05
18	Yok	Yok	Yok	400	400	400	0	0	0	12	5	3	-	-	-	1.08		0.37
19	Yok	Kriptik Tonsillit	Yok	200	200	200	0	48	0	13	19	9	-	AGBHS	AGBHS		0.37	0.22
20	Yok	Yok	Yok	400	400	400	0	0	6	9	5	9	-	-	-	0.38		0.23
21		Yok	Yok	400	200	200		0	0		3	13					0.30	0.10
22	Yok	Yok	Yok	200	200	200	6	0	0	7	7	4	-	-	E.coli	0.96		0.12
23	Yok	Yok	Yok	400	400	400	0	0	0	10	4	5	-	-	-	0.37	0.34	0.28
24	Yok	Yok	Yok	200	800	800	0	0	0	25	40	29	-	-	-	0.22		<0.01
25	Yok	Yok	Yok	400	200	200	0	12	0	4	15	2	-	-	-	0.39		0.23
26	Yok	Yok	Yok	400	800	400	0	0	0	14	20	22	-	-	-	0.23		0.09
27	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	6	5	5	-	-	-	0.64	0.31	
28	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	6	13	4	-	-	-	0.56		0.11

Tablo 12. (Devam)

Vaka No	ÜSYE 7. Gün	ÜSYE 14. Gün	ÜSYE 21. Gün	ASO 7. Gün	ASO 14. Gün	ASO 21. Gün	CRP 7. Gün	CRP 14. Gün	CRP 21. Gün	Sedim. 7. Gün	Sedim. 14. Gün	Sedim. 21. Gün	Kültür 7. Gün	Kültür 14. Gün	Kültür 21. Gün	Penisilin 7. Gün (mcg/ml)	Penisilin 14. Gün (mcg/ml)	Penisilin 21. Gün (mcg/ml)
29	Yok	Yok	Yok	400	400	800	0	0	0	5	6	7	-	-	-	0.38	0.35	0.21
30	Yok	Yok	Yok	800	800	400	0	0	0	14	8	5	-	-	-	0.87	0.35	0.05
31	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	9	13	7	-	-	-	1.65	0.34	0.02
32	Yok	Yok	Yok	0	200	400	0	0	0	5	3	3	-	-	S.aureus	0.37	0.37	0.26
33	Yok	Yok	Yok	400	400	800	0	0	0	20	12	16	-	-	-	0.52		0.04
34	Yok	Yok	Yok	200	200	800	0	6	0	15	26	20	-	-	-	0.59	0.29	0.18
35	Yok	Yok	Yok	200	0	0	0	0	0	6	8	10	-	-	-	0.41	0.38	0.22
36(1)	Yok	Yok	Yok	1600	1600	800	0	0	0	23	23	23	-	-	-	0.60	0.11	0.11
36(2)		Kriptik Tonsillit			400			0			7			AGBHS			<0.01	
37	Yok	Yok	Yok	800	800	800	12	12	48	42	57	85	-	-	-	0.42		
38	Yok	Yok	Yok	800	0	0	6	6	0	42	16	10	S.aureus	-	-	0.66	0.65	0.01
39	Yok	Yok	Yok	1600	800	800	24	0	12	72	6	9	-	-	-	0.11		<0.01
40	Yok	Yok	Yok	1600	1600	1600	48	12	0	65	63	29	-	-	P.aerog.	0.86	0.30	<0.01
41	Yok	Yok	Yok	0	400	400	0	0	12	30	34	15	-	-	-	0.37	0.39	0.39
42	Yok	Yok	Yok	0		200	0		0	6	8	4	-	-	-	0.12		0.10
43	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	24	0	8	30	15	-	-	-	0.99		<0.01
44	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	12	5	9	5	-	-	-	0.87	0.36	0.24
45	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	7	7	8	-	-	-	2.32	0.53	0.03
46	Yok	Yok	Yok	800	400	800	0	0	0	29	40	22	-	-	-	0.72	0.37	0.03
47	Yok	Yok	Yok	400	200	400	0	0	0	9	15	14	-	-	-	0.35		0.17
48	Yok	Yok	Yok		800	800		0	0	16	21	29	-	-	-	0.60	0.40	0.12
49	Yok	Yok	Yok	0	0	0	12	0	12	15	19	16	-	-	-	1.16	0.31	0.08
50	Yok	Yok	Yok	400	800	200	0	0	0	16	25	25	-	-	-	0.94	0.43	0.19
51	Yok	Ateş+ Hiperemi	Yok	200	200	0	0	6	24	15	22	71	-	-	-	0.81	0.78	0.14
52	Yok	Yok	Yok	400	400	400	0	6	0	22	12	10	-	-	-	1.63	0.39	<0.01
53	Yok	Yok	Yok	400	200	0	0	0	0	91	4	7	-	S.aureus	-	0.35	0.18	
54	Yok	Yok	Yok	0	0	200	0	0	0	14	7	18	-	-	-	0.37	0.20	0.12
55	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	12	0	4	3	7	-	-	-	0.35		0.41
56	Yok	Yok	Yok	200		800	0		0	8		5	-	-	-	1.00		<0.01

Tablo 12. (Devam)

Vaka No	ÜSYE 7. Gün	ÜSYE 14. Gün	ÜSYE 21. Gün	ASO 7. Gün	ASO 14. Gün	ASO 21. Gün	CRP 7. Gün	CRP 14. Gün	CRP 21. Gün	Sedim. 7. Gün	Sedim. 14. Gün	Sedim. 21. Gün	Kültür 7. Gün	Kültür 14. Gün	Kültür 21. Gün	Penisilin 7. Gün (mcg/ml)	Penisilin 14. Gün (mcg/ml)	Penisilin 21. Gün (mcg/ml)
57	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	3	4	5	-	-	-	0.89	0.23	0.21
58	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	6	15	10	5	-	-	AGBHS	1.64	0.23	
59	Yok	Yok	Yok	0	200	0	0	0	0	5	7	7	-	-	-	0.62		
60	Yok	Ateş+ Hiperemi	Yok	0	0	0	0	48	0	13	17	13	-	-	-	0.14		0.07
61	Yok	Yok	Yok	200	400	200	16	0	0	10	7	7	-	-	-	1.92	0.40	0.21
62	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	12	17	12	-	-	-	0.68	0.59	0.28
63	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	8	8	8	-	-	-	1.09	0.72	0.25
64	Yok	Yok	Yok	200	0	0	0	0	0	6	7	4	-	-	-	0.45		0.20
65	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	5	9	17	-	-	-		0.53	0.24
66	Yok	Yok	Yok	0	0	0	12	0	0	20	18		-	-	-	0.86		
67	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	5			-	-	-	0.58		
68	Yok	Yok	Yok	0	400	200	24	0	0	7	10	8	-	-	-	0.61		0.58
69	Yok	Yok	Yok	0	0	0	6	0	0	8	11	10	-	-	-	0.64	0.50	0.11
70	Yok	Yok	Yok	400	400	400	0	0	0	28	11	18	-	-	-	0.80	0.45	0.12
71	Yok	Yok	Yok	0	0	200	0	12	0			20	-	-	-	1.05	0.29	
72	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	5	6	4	-	-	-	0.59	0.42	0.23
73	Yok	Yok	Yok	0	0	0	0	0	0	7	10	10	-	-	-	0.63	0.48	0.28
74	Yok	Yok	Yok	1600	800	800	48	48	48	59	55	43	-	-	-	3.62	0.31	<0.01

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kalıcı ve ağır kalp hasarı nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ARA, gelişmekte olan ülkelerde hala önde gelen bir sağlık sorunudur(5,6,17,46). ARA insidensi, A. B. D.'de 100,000'de 0.5-1.88 olarak bildirilirken(10), ülkemizde yapılan bölgesel nitelikli çalışmalarda 100,000'de 20-88'den % 9.1'e varan yüksek oranlardan söz edilmektedir. Ülkemizdeki RKH insidensi ise 100,000'de 70'den 658'e kadar değişen oranlarda bildirilmektedir(47). Aynı şekilde Hindistan, Pakistan, Mısır ve İran'ın da içinde bulunduğu gelişmemiş veya gelişmekte olan bir çok ülkede RKH insidensi 100,000'de 70 ile 2200 arasında değişmekte olup oldukça yüksektir(48).

ARA'in akut fazında çocukların % 75'inde eklem bulguları, % 40-50'sinde kardit, % 10-15'inde kore, % 5-10'unda deri altı nodülleri ve % 5'inde eritema marginatumun meydana geldiği bilinmektedir(47). Hosier ve ark.(49) Columbus (Ohio) Çocuk Hastanesinde teşhis ettikleri 40 yeni romatizmal ateş vakasının % 65'inde poliartrit, % 50'sinde kardit, % 18'inde kore, % 13'ünde eritema marginatum görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en sık % 73 oranı ile artrit rastlanmış olup bunu sırası ile % 56.7 ile kardit ve % 16.3 oranı ile kore izlemiştir (Tablo 4).

Romatizma geçirmiş bireylerde 2. atak oranının zaman geçtikçe azaldığı bilinmektedir(1,2). Örneğin Majeed ve ark.'nın çalışmasında(11) 6 yıl süreyle takip ettikleri 53 vakada görülen 79 atağın 33'ü (% 42) tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde, 25'i (% 32) 2. yılda, 13'ü (% 16) 3. yılda, 7'si (% 9) 4. yılda ve 1'i (% 1) 5. yılda görülmüştür. Bizim çalışmamızda da toplam 11 atağın 5 tanesi (% 46) tanıdan

sonraki ilk 1 yıl içinde, 4 tanesi (% 36) 2-3 yıl ve 2 tanesi de (% 18) 4-5 yıl arasında görülmüştür (Tablo 5). Bu örneklerden de görüldüğü gibi ARA'in en dikkat çekici özelliği tekrarlayabilir nitelikte olmasıdır(5,21). Başlangıç atağı ve daha sonraki ataklar karakteristik olarak AGBHS ile oluşan bir ÜSYE'nu takiben oluşur. Bu nedenle hastalığın önlenmesinde esas olan bireylerin AGBHS enfeksiyonundan korunması için AGBHS eradikasyonudur. Bu amaçla uzun etkili bir depo penisilin olan BPG, ARA profilaksisinde 30 yıldır başarıyla kullanılmaktadır(11,12). Ancak son yıllarda özellikle ARA insidensinin çok yüksek olduğu bazı bölgelerde sürekli ve düzenli aylık uygulamaya rağmen beklenmedik ARA ataklarının ard arda bildirilmiş olması nedeniyle aylık profilaksi programının yeniden gözden geçirilmesi gereği ortaya çıkmıştır(5,9,21,50,51). Bu konudaki belirsizliklere çözüm getirmek amacıyla aylık profilaksi ve 3 haftalık profilaksi programlarını karşılaştıran kontrollü klinik ve penisilinin serum seviyesinin izlendiği farmakokinetik araştırmalar yapılmıştır(6,9,14,15,32,46,51).

Lue ve ark.'nın(9) enjeksiyon sıklığı ile AGBHS'a bağlı ÜSYE ve ARA atak insidensi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yaptıkları prospektif bir çalışmada 5 yıl süre ile takip ettikleri 179 hastanın 3 haftada bir düzenli profilaksi alan 89'unun hiç birinde ARA atağı görülmezken aylık BPG uygulanan 63'ünün 5 tanesinde (% 7,9) düzenli enjeksiyon yapılmasına rağmen ARA atağı saptanmıştır. İki grup arasında, boğaz kültürü ve ASO yüksekliği ile belirlenen AGBHS'a bağlı gerçek ÜSYE açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmazken atakların aylık profilaksi olan grupla sınırlı kaldığı görülmüştür.

Benzer amaçlı bir başka klinik çalışmada Padvapati ve ark.(6) ilk 5 yıllık süre içinde aylık, ikinci 5 yıllık süre içinde 3 haftada bir BPG uyguladıkları iki farklı hasta grubunu retrospektif olarak karşılaştırmışlar ve 3 haftalık grupta hem AGBHS'a bağlı ÜSYE, hem de ARA ataklarının anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir.

Amerikan Kalp Cemiyeti de BPG'nin ayda bir yapılmasını, ancak ARA'nın sık görüldüğü ülkelerde ise 3 haftada bir yapılabileceğini bildirmektedir(3,4,14). Ülkemizde de genellikle bu öneriye uyularak BPG, 3 haftada bir yapılmaktadır. Ancak son zamanlarda ARA'nın sık görüldüğü bazı ülkelerde BPG'nin 15 günde bir uygulandığı bildirilmektedir(15). Çalışmamızın amacı 3 haftada bir BPG uyguladığımız ARA'li hastaları inceleyerek profilaksinin daha sık yapılmasının gerekli olup olmadığını saptamaktır.

AGBHS'larda şimdiye kadar penisiline karşı direnç bildirilmemiş iken ÜSYE'nun penisilin ile tedavisinden sonra devam eden boğaz kültürü pozitifliklerine ışık tutmak amacıyla yapılan çalışmalarda özellikle penisilin toleransı, beta-laktamaz aktivitesi, taşıyıcılık ve penisilin konsantrasyonları üzerinde durulmuştur. Tolerans, bakteri süşunun üremesi inhibe olmasına rağmen bakterisid etkisinin görülebilmesi için daha yüksek konsantrasyondaki antibiyotiğe ve daha uzun süreye ihtiyaç olmasıdır(36). Grahn ve ark.(33) penisilin tedavisine cevap vermeyen hastalardan izole ettikleri AGBHS süşlerinde penisilin toleransının % 61 oranında olduğunu bildirirken Kim ve ark.(39) bu oranın % 25 olduğunu bildirmiştir. Ancak Feldman ve ark.(31) penisilin tedavisine cevap vermeyen AGBHS'larda tolerans saptamadıklarını belirtirken, Smith ve ark.(35) penisilin

toleransının tedaviye cevap veren ve vermeyen AGBHS'larda aynı oranda olduğunu bildirmekte ve penisilin ile streptokokların eradike edilemeyiş nedenlerinin karmaşık olduğunu ve bu durumun sadece toleransla izah edilemeyeceğini belirtmektedirler.

Smith ve ark.(35) oral penisilin tedavisine cevap vermeyen hastaların bir bölümüne dikloksasin (beta-laktamaza dirençli penisilin) diğer gruba oral penisilin V verdikten sonra dikloksasinin daha etkili olduğunu saptamışlardır. Kaplan ve ark.(38) penisilin V ile 10 günlük tedaviyle iyileşmeyen vakaların bir grubuna ikinci bir kür penisilin V tedavisi, diğer gruba amoksisilin+klavulonat tedavisi uygulandıktan sonra streptokok eradikasyon oranının penisilin V alan grupta % 30, diğer grupta % 87 olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu çalışmaların vardıkları ortak nokta, boğaz florası ve ağız boşluğunda bulunan Bakteroides, Fusobakterium, Stafilokok, Hemofilus ve Neisseria gibi bazı mikroorganizmaların salgıladığı beta-laktamaz enziminin, penisilini inaktive ederek penisilin tedavisinde başarısızlığa neden olduğudur.

Gastanaduy ve ark.(23) ise yaptıkları bir çalışmada % 25 oranında saptadıkları tedavi başarısızlığını toplumdaki taşıyıcılık oranının yüksek olmasına bağlamışlardır. AGBHS enfeksiyonlarında ilk seçenek olan penisilin etkisi hücre duvarına olduğundan ancak aktif olarak çoğalan mikroorganizmalar üzerine etkili olmaktadır. Taşıyıcılarda bakterilerin çoğalması yavaş olduğundan penisilin etkili olamamaktadır(28). Gerber ve ark.(52) yaş ortalaması 10 yaş olan akut farenjitli 187 hastanın % 52'sini taşıyıcı olarak tanımlamışlar ve akut enfeksiyon geçirenlere nazaran tedaviye yanıt oranlarının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, ortalama 21 ± 14 ay (en kısa 6 ay-en uzun 5 yıl) izlediğimiz 74 hastanın 9'unda (% 12.1) hastalığın nüks ettiği görülmüştür. Ancak bu nükslerin hepsi penisilin profilaksisi yaptırmayan veya düzensiz yaptıran vakalar arasında görülmüştür. Diğer bir deyişle 3 haftada bir BPG'yi muntazam bir şekilde yaptıran vakalarda böyle bir nükse rastlanılmamıştır (Tablo 6). Vakalarımız arasında nükse rastlanmamasına karşın 3 haftalık profilaksiye rağmen 5 vakadan alınan 6 kültürde (% 37.5) AGBHS üretilmiştir (Tablo 7). AGBHS üretilen hiç bir kültürde beta-laktamaz salgılayan bir mikroorganizma saptanamamıştır. AGBHS üreyen vakaların sadece 2'sinde ÜSYE'na ait klinik bulgular bulunmuş, ancak ASO yüksekliğinde artış olmaması nedeniyle bu vakalardaki enfeksiyon gerçek streptokok enfeksiyonu olarak yorumlanmamış, bu vakalar streptokok taşıyıcısı olarak kabul edilmiştir (Tablo 11,12).

AGBHS'lardan korunmada tolerans, beta-laktamaz aktivitesi, taşıyıcılık gibi faktörlerin yanında serum penisilin konsantrasyonunun MIC değerinin üzerinde tutulması önem arz etmektedir. Ancak AGBHS'un MIC değeri hakkında tam bir mutabakat yoktur. MIC değeri, çalışmada kullanılan inokulum içindeki organizma sayısına, kültürün üreme fazına ve kullanılan metoda göre 0.001875 ile 0.031 mcg/ml arasında değişmektedir(6,30,31,33,36,39,53-58).

Aynı şekilde değişik çalışmalardan elde edilen en yüksek serum seviyesi, günlere göre ortalama değerler ve serum penisilin düzeyinin azalma hızı çalışmadan çalışmaya farklılık göstermiştir. Örneğin, Padmavati ve ark.(6) penisilin düzeyinin 28 gün boyunca 0.03 mcg/ml'nin üstünde seyrettiğini bildirmektedir. Buna karşın Saran ve ark.(51) MIC değeri olarak 0.03 mcg/ml'yi kabul etmişler ve ortalama

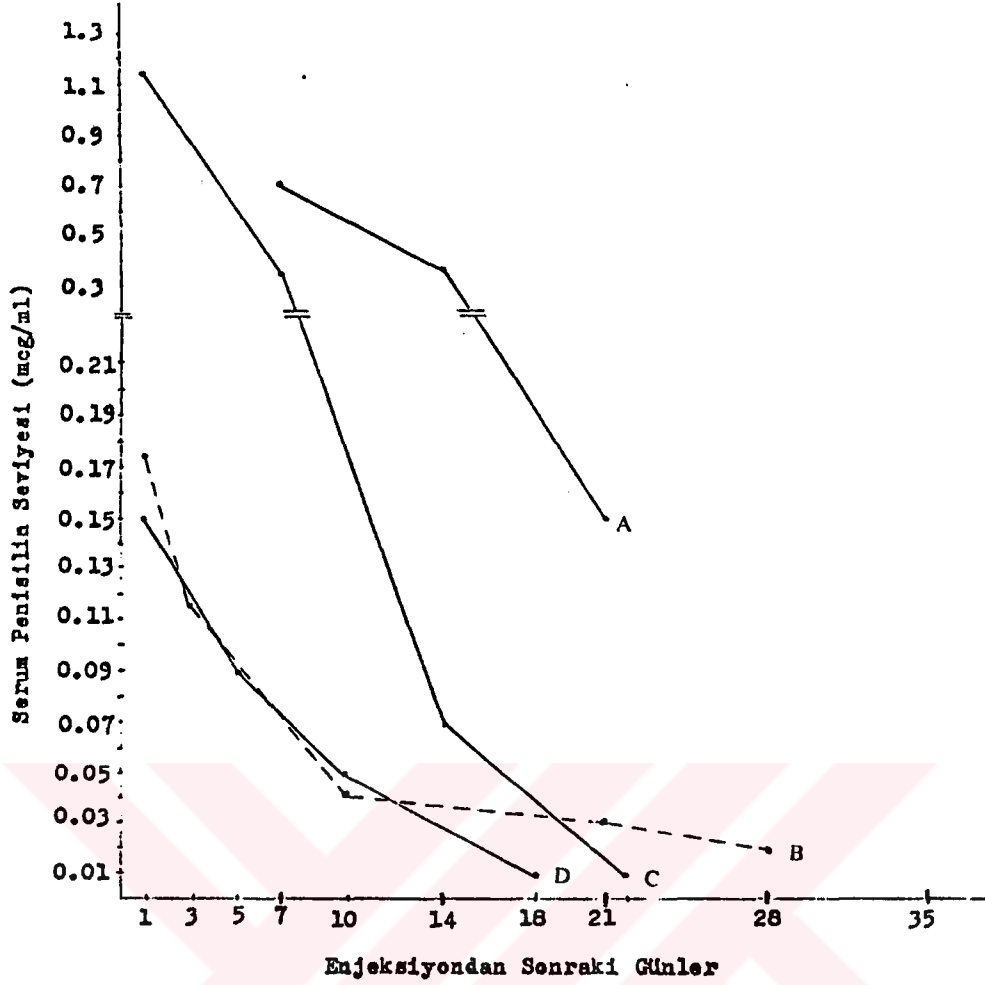
ağırlığı 41 kg olan 20 hastalık bir seride, 1,200,000 Ü BPG enjeksiyonundan sonraki 18. günde hastaların çoğunda bu düzeyin altına inildiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada 21. gündeki değerler 0.005-0.0065 mcg/ml arasında değişmekte olup ortalama değer 0.016 ± 0.01 mcg/ml'dir. Lue ve ark.(9) tarafından yapılan bir çalışmada 21. gündeki serum penisilin seviyesi vakaların % 39'unda 0.02 mcg/ml'nin altında bulunmuştur. Kaplan ve ark.(15) MIC değeri 0.02 mcg/ml olarak kabul etmişler, 21. günde vakaların % 20'sinde penisilin konsantrasyonunun MIC değerinin altında kaldığını saptamışlardır. Ginsburg ve ark.'nın çalışmasında(32) 18. gündeki serum penisilin düzeyi vakaların üçte birinde 0.01 mcg/ml'nin altında bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda serum konsantrasyonu 14. günde sadece 1 vakada (% 2) 0.01 mcg/ml'nin altında bulunurken, 21. günde 12 vakada (% 19.3) 0.03 mcg/ml'nin ve 10 vakada (% 16.1) 0.01 mcg/ml'nin altında saptanmıştır (Tablo 9). Çalışmamızdaki diğer bir ilginç bulgu da, AGBHS üretilen vakalardan en az 4'ünde, o sıradaki serum penisilin konsantrasyonunun 0.22-0.43 mcg/ml gibi yüksek değerlerde seyretmesidir. Yüksek konsantrasyonlara rağmen AGBHS'ların üretilebilmesi, taşıyıcılarda bakteri çoğalmasının yavaşlaması sonucu penisilin etkisiz kalmasına bağlı olabilir.

Farmakokinetik çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar BPG preparatlarındaki doz farklılıkları, biyoyararlanım değişkenlikleri ve vücut ağırlığındaki farklarla izah edilmeye çalışılmaktadır. Ancak gerek Padmavati(6) ve gerekse Kaplan ve ark.(15) yaptıkları çalışmalarda preparatlardaki doz farklılıkları ve biyoyararlanım değişkenlikleri açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine

Kaplan ve ark.(15), ağırlığı 45 kg'ın altında olan hasta grubunda penisilin seviyesinin 45 kg'dan ağır olan hasta grubuna nazaran anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Thamlikithul ve ark.(46) kendi çalışmalarındaki serum penisilin düzeylerinin Kaplan ve ark.'nın çalışmasından daha uzun süre yüksek kalmasını hastaların ortalama ağırlığının Kaplan ve ark.'nın çalışmasındakinden daha düşük olmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda vücut ağırlığına bakılmaksızın tüm hastalara 1,200,000 Ü BPG yapılmasına karşılık 30 kg'ın altındaki çocuklarda 21. günde serum penisilin düzeyi 0.01 mcg/ml'nin altındaki vaka sayısı 30 kg'ın üstündeki çocuklardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($p<0.001$), (Tablo 10). Meira ve ark.'nın çalışması(14) incelendiğinde, bizim çalışmamıza benzer şekilde, 21. günde serum penisilin seviyesi 0.01 mcg/ml'nin altında olan vaka sayısı, 27 kg altındaki çocuklarda 27 kg üstündekilere nazaran daha yüksektir. Buna göre, vücut ağırlığı dışında serum penisilin düzeyini etkileyen başka faktörlerin bulunması gerekmektedir. İlaç klirensindeki bireysel farklılıklar, bu konuda etkili faktörlerden biri olabilir.

Konu ile ilgili yapılan farmakokinetik çalışmaların hepsinde BPG konsantrasyonları mikrobiyolojik yöntemlerle tesbit edilmiştir. Ayoub(21) ve Kaplan ve ark.(15) kantitatif ölçüm yapabilen HPLC yönteminin daha hassas olduğunu belirtmişler ve bunun kullanılmasını önermişlerdir. Çalışmamızda da BPG konsantrasyonlarının tayininde HPLC yöntemi kullanılmıştır. Şekil 3'te çeşitli araştırmalarda saptanan zaman-konsantrasyon eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 3. Çeşitli araştırmalarda zaman-konsantrasyon eğrileri.

A: Bizim çalışmamız, B: Kaplan ve ark.(15), C: Saran ve ark. (51), D: Ginsburg ve ark. (32)

Görüldüğü gibi, HPLC yöntemi ile elde ettiğimiz serum penisilin ortalama değerleri, mikrobiyolojik yöntemlerle yapılan penisilin konsantrasyonu tayinlerinden daha yüksek bulunmuş olup bunun kullanılan yöntem farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür. 10 vakada BPG konsantrasyonu 21. günde düşük ($<0.01\text{mcg/ml}$) bulunmasına rağmen gerçek AGBHS enfeksiyonu ve nükse rastlanmamıştır. Bu da bize ARA ve RKH vakalarının profilaksisinde 3 hafta ara ile yapılan BPG'nin yeterli bir koruyuculuk sağladığını göstermektedir.

6. ÖZET

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 23 tanesi 1994-1995 ve 51 tanesi 1990-1994 yılları arasında kliniğimizce tanı konup halen izlenmekte olan toplam 74 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya akut romatizmal ateş nedeniyle 3 haftada bir 1,200,000 Ünite intramuskuler benzatin penisilin G kullanan hastalar alındı. Vakaların 31 (% 41.9)'i kız, 43 (% 58.1)'ü erkek idi. Yaşları 6-18 (ortalama 12 ± 3) ve ağırlıkları 17-76 (ortalama 41 ± 12) kg arasında değişmekteydi. Vakalar klinik olarak akut romatizmal ateş atağı ve üst solunum yolları enfeksiyonu açısından takip edildiler. Ayrıca her hastada 7., 14. ve 21. günlerde "high performance liquid chromatography" analizi ile serum penisilin düzeyine bakıldı ve aynı günlerde boğaz kültürü alındı.

Düzenli benzatin penisilin G yaptıran hastalar arasında akut romatizmal ateş atağı ve gerçek streptokoksik üst solunum yolları enfeksiyonu görülmedi. Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üreyen 5 hasta ASO titresinde artış olmadığı için taşıyıcı kabul edildi. Ortalama serum penisilin seviyesi 7. gün 0.71 mcg/ml, 14. gün 0.36 mcg/ml ve 21. gün 0.15 mcg/ml idi. 21. gündeki serum penisilin seviyesi 62 hastanın 10 tanesinde (% 16.1) 0.01 mcg/ml'nin ve 12 tanesinde (% 19.3) 0.03 mcg/ml'nin altında idi.

Buna göre, akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı profilaksisinde 3 hafta ara ile yapılan benzatin penisilin G'nin, serum konsantrasyonu vakaların bir kısmında 21. günde 0.01 mcg/ml'nin altına düşmekle birlikte, akut romatizmal ateş ataklarını ve A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarını önlemede etkili ve yeterli olduğu kanaatine varılmıştır.

7. SUMMARY

In this study 74 patients with acute rheumatic fever diagnosis, of whom 23 were diagnosed in 1994-1995 and the others in 1990-1994, were included. Those taking intramuscular 1,200,000 U benzathine penicillin G injection at 3-weeks intervals were accepted to the study. Of patients, 31 (41.9%) were female, and 43 (58.1%) were male. Their ages and weights were between 6-18 (12 ± 3) and 17-76 (41 ± 12) kgs respectively. The cases were clinically followed up for rheumatic attack and upper respiratory tract infection with group A beta hemolytic streptococci. Serum penicillin levels were determined by means of high performance liquid chromatography analysis and throat cultures were obtained at 7th, 14th, 21st days.

Neither acute rheumatic fever attack nor true group A beta hemolytic streptococcal infection was observed in patients regularly taking intramuscular benzathine penicillin G injections. 5 patients who were positive for group A streptococci were accepted as carrier because of unrisng ASO titers. Average serum penicillin level was 0.71 mcg/ml at 7th day, 0.36 mcg/ml at 14th day, and 0.15 mcg/ml at 21st day. Serum penicillin level at 21st day was below 0.01 mcg/ml in 10 (16.1%) and 12 (19.3%) of 62 patients.

It's concluded that intramuscular benzathine penicillin G injection at 3-weeks intervals for acute rheumatic fever and rheumatic heart disease prophylaxis is sufficient and effective in preventing acute rheumatic fever attacks and group A beta hemolytic streptococcal infections although penicillin G serum concentrations of some patients were below 0.01 mcg/ml at 21st day.

8. KAYNAKLAR

1. Sukumar IP. Acute and chronic rheumatic heart disease. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M, (eds). Paediatric Cardiology Vol II. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:1179-1221.
2. El-Said GM, Sorour KA. Acute rheumatic fever. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DHG, (eds). The Science and Practice of Pediatric Cardiology Vol II. Philadelphia: Lea-Febiger, 1990: 1485-1501.
3. Fyler DC. Rheumatic fever. In: Fyler DC. (ed.) Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1992: 305-318.
4. Kaplan EL. Rheumatic fever. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 14th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 640-646.
5. Kassem AS, Madkour AA, Massoud BZ, Zaher SR. Benzathine penicillin G for rheumatic fever prophylaxis: 2-weekly versus 4-weekly regimens. Indian J Pediatr 1992; 59: 741-748.
6. Padmavati S, Gupta V, Prakash K, Sharma KB. Penicillin for rheumatic fever prophylaxis: 3-weekly or 4-weekly schedule. J Assoc Physicians India 1987; 35: 753-755.
7. WHO Cardiovascular Disease Unit and principal investigators. WHO programme for the prevention of rheumatic fever/rheumatic heart disease in 16 developing countries: report from phase I (1986-90). WHO Bulletin OMS 1992; 70:213-218.
8. Tanman B. Akut romatizmal ateş. Neyzi O, Ertuğrul T, (ed). Pediatri Cilt II.İstanbul: Nobel, 1993: 292-297.
9. Lue HC, Wu MH, Hsieh KH, et al. Rheumatic fever recurrences: controlled study of 3-week versus 4-week benzathine penicillin prevention program. J Pediatr 1986; 108: 299-304.
10. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Engl J Med 1991; 325: 783-793.
11. Majeed HA, Shaltout A, Yousof AM. Recurrences of rheumatic fever. Am J Dis Child 1984; 138: 341-345.
12. Majeed HA, Batnager S, Yousof AM, et al. Acute rheumatic fever and the evolution of rheumatic heart disease: A prospective 12 year follow-up report. J Clin Epidemiol 1992; 45: 871-875.
13. Heggie AD, Jacobs MR, Linz PE, et al. Prevalence and characteristics of pharyngeal group A β -hemolytic streptococci in US Navy Recruits receiving benzathine penicillin prophylaxis. J Infect Dis 1992; 166: 1006-1013.
14. Alves Meira ZM, Coelho Mota CC, Tonelli E, et al. Evaluation of secondary prophylactic schemes, based on benzathine penicillin G, for rheumatic fever in children. J Pediatr 1993; 123: 156-158.
15. Kaplan EL, Berrios X, Speth J, et al. Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1,200,000 units. J Pediatr 1989; 115: 146-150.
16. Prevention of rheumatic fever. A statement for health professionals by the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Special report. Circulation 1988; 78: 1082-1086.
17. Kaul U, Reddy KS, Bhatia ML. Strategies for prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Indian J Pediatr 1983; 50: 423-429.

18. Schaller JG, Szer I. Rheumatic disorders. In: Stiehm ER, (ed.). Immunologic Disorders in Infants and Children 3th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 566-569.
19. Oran B. Romatizmal kardit tedavisinde intravenöz yüksek doz metil prednizolonun önemi (Uzmanlık Tezi). İzmir: D. E. Ü. Tıp Fakültesi, 1993.
20. Griffiths SP, Gersony WM. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): A comparative study of two decades. *J Pediatr* 1990; 116: 882-887.
21. Ayoub EM. Prophylaxis in patients with rheumatic fever: Every three or every four weeks? *J Pediatr* 1989; 115: 89-91.
22. Tanz RR, Shulman ST. Streptococcal pharyngitis. *Postgrad Med* 1988; 84: 203-206, 211-214.
23. Gastanaduy AS, Kaplan EL, Huwe BB, et al. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980; 2: 498-502.
24. Dillon HC. Streptococcal pharyngitis in the 1980s. *J Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 123-130.
25. Roos K, Holm SE, Ekedahl C. Treatment failure in streptococcal tonsillitis in children over the age of 10 and in adults. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 357-365.
26. Bass JV. Treatment of streptococcal pharyngitis revisited. *JAMA* 1986; 256: 740-743.
27. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji Cilt I, 4. Baskı. Ankara: Toraman ve Ulucan Matbaası, 1987: 592-612.
28. Denny FW. Current problems in managing streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1987; 111: 797-806.
29. Desatnik AS, Orrling A, Schalen C, Kamme C. Penicillin tolerance in group A streptococci and treatment failure in streptococcal tonsillitis. *Acta Otolaryngol* 1992; 492: 68-71.
30. Wittler RR, Yamada SM, Bass JV, et al. Penicillin tolerance and erythromycin resistance of group A β -hemolytic streptococci in Hawaii and the Philippines. *Am J Dis Child* 1990; 144: 587-589.
31. Feldman S, Bisno AL, Lott L, et al. Efficacy of benzathine penicillin G in group A streptococcal pharyngitis: Reevaluation. *J Pediatr* 1987; 110: 783-787.
32. Ginsburg CM, McCracken GH, Zweighaft TC. Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. *Pediatrics* 1982; 69: 452-454.
33. Grahn E, Holm SE, Roos K. Penicillin tolerance in beta streptococci isolated from patients with tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 421-426.
34. Roos K, Grahn E, Ekedahl C, Holm SE. Pharmacokinetics of phenoxymethylpenicillin in tonsils. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 125-130.
35. Smith TD, Huskins WC, Kim KS, Kaplan EL. Efficacy of beta-lactamase-resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1987; 110: 777-782.
36. Kim KS. Clinical perspectives on penicillin tolerance. *J Pediatr* 1988; 112: 509-514.
37. Brook I. The role of β -Lactamase producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 601-607.
38. Kaplan EL, Johnson DR. Eradicating of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr* 1988; 113: 400-403.
39. Kim KS, Kaplan EL. Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 107: 681-684.

40. Vural S, Çetin ET, Tuzlacı U ve ark. Klinik Teşhiste Laboratuvar. İstanbul: Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayi, 1986: 11.106.
41. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı 2. Baskı. İzmir: Barış Yayınları, 1995: 330-332.
42. Welch WD, Lu YS, Bawdon RE. Pharmacokinetics of penicillin G in serum and nasal washings of *Pasteurella multocida* free and infected rabbits. American Association for Laboratory Animal Science 1987; 37: 65-68.
43. Briguglio GT, Lau-Cam CA. Separation and identification of nine penicillins by reverse phase liquid Chromatography. J Assoc Off Anal Chem 1984; 67: 228-231.
44. Macintosh AI. Liquid chromatographic determination of cephapirin residues in milk. J Assoc Off Anal Chem 1990; 73: 880-882.
45. Moats WA. Determination of penicillin G, penicillin V, and cloxacillin in milk by reversed phase high performance liquid chromatography. J Agric Food Chem 1983; 31: 880-883.
46. Thamlikitkul V, Kobwanthanakun S, Pruksachatvuthi S, Lertluknithi R. Pharmacokinetics of rheumatic fever prophylaxis regimens. J Int Med Res 1992; 20: 20-26.
47. Karaaslan S, Ükisten K. Diyarbakır ili ilkokul çocuklarında geçirilmiş romatizmal ateş ve kalp sekeli sıklığı. S. Ü. Tıp Fak. Der. 1989; 5: 89-112.
48. Agarwal RL. Rheumatic heart disease unabated in developing countries. Lancet 1981; 24: 910-918.
49. Hosier DM, Josepha M, Graenen JM, et al. Resurgence of acute rheumatic fever. AJDC 1987; 141: 730-733.
50. Nordin JD. Recurrence of rheumatic fever during prophylaxis with monthly benzathine penicillin G. Pediatrics 1984; 73: 530-531.
51. Saran SK, Sinha N, Hasan M, et al. Is monthly injection of benzathine penicillin adequate for rheumatic fever in our country? J Assoc Physicians India 1985; 33: 641-643.
52. Gerber MA, Randolph MF, Mayo DR. The group A streptococcal carrier state. AJDC 1988; 142: 562-565.
53. Allen JL, Sprunt K. Discrepancy between minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations of penicillin for group A and group B β -hemolytic streptococci. J Pediatr 1978; 93: 69-71.
54. Istre GR, Welch DF, Marks MI, Moyer N. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococcus isolates to penicillin and erythromycin. Antimicrob Agents chemother 1981; 20: 244-246.
55. Slater GJ, Greenwood D. Detection of penicillin tolerance in streptococci. J Clin Pathol 1983; 36: 1353-1356.
56. Betriu C, Campos E, Cabronero C, et al. Penicillin tolerance of group A streptococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 799-800.
57. Karabiber N, Türet S. A grubu beta hemolitik streptokoklarda penisilin toleransının gösterilmesinde gradient-replika plate yönteminin kullanılması. Ankem Derg 1991; 5: 1-7.
58. Kaloğlu G. A grubu beta hemolitik streptokoklarda penisilin toleransı ve eritromisin direnci (Uzmanlık Tezi). Konya: S. Ü. Tıp Fakültesi, 1995.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. B. D. Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Erkul başta olmak üzere yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasındaki yakın ilgilerinden dolayı tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent Oran'a ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Sevim Karaaslan'a Őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, büyük özverileri nedeniyle Dr. Ali Sütçü ve veteriner hekim arkadaşım Yrd. Doç. Dr. A. Levent Baş'a, katkılarından dolayı Wyeth İlaçları A. Ő.'ne teşekkür ederim.