

Akut romatizmal ateş ve yenilikler

Novelties in acute rheumatic fever

Figen Akalın

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Akut romatizmal ateş, gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Herhangi bir toplumun % 3-6'sının romatizmal ateşe duyarlı olduğu düşünülmektedir. En sık 5-15 yaş arasında görülmekle birlikte beş yaş altındaki olgular toplam sayının % 3-5'ini oluşturmaktadır.

Tanı son olarak 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nce yeniden gözden geçirilen Jones ölçütleri ile konulmaktadır. İlk atak sırasında geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtlandığında iki majör ya da bir majör+iki minör bulgunun birlikte bulunması romatizmal ateş tanısı için yüksek bir olasılıktır. Majör bulgular gezici poliartrit, kardit, kore, eritema marginatum ve deri altı nodüller; minör bulgular ise 38 derecenin üzerinde ateş, artralji, akut faz belirteçlerinde artış (eritrosit çökme hızı >60mm/sa, C-reaktif protein (+)) ve elektrokardiyogramda PR aralığının uzamasıdır. Boğaz kültüründe etkenin üretilmesi, yüksek/artan ASO titresi, kızıl öyküsü geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir.

Ekokardiyografinin tanıdaki rolü son yıllarda giderek artmıştır. Ekokardiyografi uygulanmadığında "subklinik" kapak yetersizlikleri atlanmakta, ileride romatizmal kapak hastalığı olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Yatak istirahati, antibiyotik tedavisi, antiinflamatuar tedavi, kalp yetersizliği tedavisi, kore'li hastalarda sedasyon ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Hastalığın seyri değiştiği düşünülen tek girişim ikincil profilaksidir.

Sonuç olarak akut romatizmal ateş değişik kılklarda karşımıza çıkabilen ve 'kalbi ısırın' bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir. (*Türk Ped Arş 2007; 42: 85-93*)

Anahtar kelimeler: Akut romatizmal ateş, romatizmal kalp hastalığı, Jones ölçütleri

Summary

While the incidence and importance of acute rheumatic fever has been declining in industrialized countries, it remains as the most important cause of acquired heart disease in developing or undeveloped countries. About 3 to 6 % of any population is considered to be susceptible to rheumatic fever. Although it is common between the ages of 5 and 15, the patients under five years comprise 3-5 % of the total number. Acute rheumatic fever is diagnosed using the Jones criteria updated by the World Health Organization in 2003.

During the first attack two major or one major+two minor manifestations in the presence of evidence of recent streptococcal throat infection is a high probability of rheumatic fever. Major manifestations are migratory polyarthritis, carditis, chorea, erythema marginatum and subcutaneous nodules; minor manifestations are fever over 38°C, arthralgia, elevated acute phase reactants (ESR>60mm/hr, C-reactive protein (+)) and prolongation of PR interval on electrocardiogram. Positive throat culture for streptococci, elevated/increasing ASO titers and history of scarlet fever are accepted as evidences of recent streptococcal infection.

The role of echocardiography has increased in recent years. When echocardiography is not performed subclinical valvular involvements are not recognized and these patients may present with rheumatic heart disease in the future.

Bed-chair rest, antibiotic treatment, anti-inflammatory treatment, the treatment for congestive heart failure and sedation in patients with chorea are options for management of rheumatic fever. The only intervention proven to affect long term prognosis is secondary prophylaxis.

In conclusion rheumatic fever may present in various appearances and still bites the heart. (*Türk Arch Ped 2007; 42: 85-93*)

Key words: Acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, Jones criteria

Akut romatizmal ateş (ARA) ve buna bağlı gelişen kalp hastalıkları sanayileşmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık haline gelmiş olmakla birlikte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir (1-5). Bu durum batı kaynaklı yayınlarda ve ders kitaplarında konuya olan ilginin azalmasına ve ilgili bölümlerin kılalmasına yol açmıştır. Oysa dünya ölçe-

ğinde düşünüldüğünde ARA hala önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bugün dünya üzerinde 15 600 000 romatizmal kalp hastası bulunmakta, her yıl 500 000 kadar yeni ARA olgusu görülmekte, 300 000 yeni romatizmal kalp hastası ortaya çıkmakta ve 233 000 kişi ARA ya da romatizmal kalp hastalığı nedeni ile kaybedilmektedir (5). Son yıllarda dünyanın geri kalmış bölgelerinde konu ile ilgili

araştırma ve yayınların artmış olması ise toplumların kendi sorunlarına sahip çıkmaya başladığını göstermesi açısından sevindiricidir (6-9).

Romatizmal ateşin en sık görüldüğü bölgeler Sahra çölünün güneyinde yer alan Afrika ülkeleri, Brezilya, Orta-Güney Asya'dır. Ayrıca gelişmiş ülkelerin geri kalmış toplulukları örneğin Avustralya'da Aborjinler ve Yeni Zelanda ve bazı Pasifik adalarında yaşayan yerli topluluklar hastalığın sık görüldüğü topluluklardır. Ülkemiz hastalığın orta sıklıkta görüldüğü (1 000 000'de 25-100 arasında) Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır (1, 6).

Akut romatizmal ateş kalbi, eklemleri, beyni, ciltaltı bağ dokusunu ve kan damarlarını tutar ancak kalıcı sekel sadece kalp tutulumuna bağlıdır. Bu durum 1884 yılında Laseque tarafından "akut romatizmal ateş eklemleri yalar, kalbi ısıtır" sözleri ile ifade edilmiştir (1). Akut romatizmal ateş kardit, artrit, kore kliniği ile karşımıza çıkabilir. Romatizmal kalp hastalığı denildiğinde ise mitral yetersizlik, aort yetersizliği, mitral stenozu şeklindeki kapak hastalıkları kastedilir (1).

Hastalığın en sık görülme yaşı 5-15 yaş arasındır ancak 2 yaş ile 65 yaş arasında atak bildirilmiştir (5,10-12). Beş yaş altındaki olgular toplam sayının % 3-5'ini oluşturmaktadır. Tami ve ark.'ları (10) beş yaşın altındaki olgularda karditin daha ağır seyrettiğini ve kore sıklığının nisbeten az olduğunu bildirmişlerdir, ancak Canter ve ark.'larının (11) serisinde böyle bir eğilim gözlenmemiştir. Kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte, her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir. Herhangi bir toplumun % 3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir (5). En önemli risk etmeni yoksulluktur (5,8). Toplu yaşanan kurumlarda, yatılı okul ve kışlalarda, aynı evde yaşayan kişi sayısı arttığında etken mikroorganizma ile karşılaşma olasılığı da arttığından hastalık daha sık görülmektedir. Streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında ARA daha çok görülür (1, 2).

Hastalığın etkeni A grubu beta-hemolitik streptokoklardır, ancak streptokokların hangi mekanizmalarla hastalığa yol açtığı henüz aydınlatılamamıştır. Streptokoklar doğada yaygın olarak bulunan gram (+) mikroorganizmalardır. Duvar yapısında bulunan glikoprotein yapısındaki grup karbohidratının antijenik özelliklerine göre A, B, C, D, G grupları tanımlanır. Kanlı agar besi yerine ekildiğinde hemoliz yapma özelliklerine göre alfa, beta, gamma olarak sınıflandırılır. A grubu streptokoklar aynı zamanda "*streptokokus pyogenes*" adını alır ve çocukluk çağındaki bakteriyel enfeksiyonların %90'ından sorumludur (1). Hücre zarında bulunan M proteini de antijenik özellik taşır ve virülansdan sorumludur. Bugün için tanımlanan 150'den fazla M tipi bulunmaktadır. M tiplerinin bazıları daha çok boğaz enfeksiyonlarında (M tipleri 3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24,49, 55, 57, 60, 63) , bazıları cilt enfeksiyonlarında (M tipleri 49, 55, 57, 60, 63) elde edilmektedir. Gene bazı M tipleri akut poststreptokoksik glomerülonefrite yol açtıklarından nefritojenik (M tipleri 12, 49), bazıları da

romatojenik (M tipleri 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır (13). Bakteri genomunda *emm* sekansının araştırılması ile de gruplandırma yapılabilir. Sınıf I streptokoklar serum opasite faktörü (SOF) negatif, boğaz enfeksiyonu yapan, romatizmaya yol açan grup, Sınıf II streptokoklar SOF (+), fibronektine bağlanan cilt enfeksiyonu ve akut glomerülonefrite neden olan gruptur. Ancak son yıllarda romatizma sıklığının yüksek olduğu Aborjin'lerde yapılan çalışmalarda streptokoklarla gelişen püyodermilerin yaygın olduğu, romatizmalı hastaların boğaz kültürlerinde de benzer mikroorganizmaların üretildiği bu nedenle püyodermilerin de patojenezde rol oynayabileceği en azından streptokoklar için bir kaynak oluşturacakları öne sürülmektedir (5, 14).

Nefritojenik olarak tanımlanan suşlar daha az sayıda olmakla birlikte romatojenik suşlar daha çok sayıda ve çeşitlidir ve farklı coğrafi bölgelerde ve salgınlar sırasında farklı suşlar üretilebilmektedir. Bu nedenle ARA'nın mikroorganizmanın tipinden çok konağa ait etmenlerle geliştiği düşünülmektedir. Aynı aile bireyleri arasında ARA görülme sıklığının artmış olması da genetik etmenlerin varlığını desteklemektedir (4, 5). Romatizmalı hastalardaki doku antijenleri daha önce çalışılmış, farklı ülke ve toplumlarda farklı HLA grupları ile ilişki bildirilmiştir (15-17). Son yıllarda immünglobülin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü (TGF-b1), Toll-like almaç (reseptör) ve immünglobülin genlerinin polimorfizmi gibi etmenlerle birliktelikten söz edilmektedir (18-20). Üzerinde durulan önemli bir etmen B hücre alloantijenleridir. D8/17 alloantijeninin varlığı ile romatizma arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (21).

Hastalığın patojenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır ancak en çok üzerinde durulan varsayım çapraz tepki kuramıdır. Bazı streptokok antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik göstermesi sonucu hücresel ve humoral immün sistemin uyarılması ile klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir (22,23). Romatizmalı hastaların serumlarında artmış sitokin seviyeleri, nitrit ve adrenomedülin düzeylerinde artış gösterilmiştir (24,25). Kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ve kompleman birikimi sözkonusudur (26). Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının hazırlayıcı etkisi öne sürülmektedir (5).

Zaman zaman virüslerin de patojenezde rol oynadığı öne sürülmüştür. Li ve ark.'ları (27) ameliyat edilen hastaların miyokard dokularında PCR ile Herpes symplex virüs DNA'sını elde etmişlerdir. Ancak bunun önemi bilinmemektedir.

Akut romatizmal ateş seyri sırasında iki tip yangı görülür. İlki akut dönemde görülen eksudatif yangı, ikincisi ise kronik dönemde miyokard dokusunda saptanan proliferatif yangısal lezyonlardır. Kronik yangının en önemli bulgusu Aschoff nodülleridir ve ARA için tanı koydurucudur. Aschoff nodülleri akut hastalık tablosu düzeldikten sonra da yıllarca miyokard dokusu içinde varlığını sürdürür (1,2).

Klinik bulgular ve tanı

Akut romatizmal ateşin klinik bulguları beta hemolitik streptokoklara bağlı olarak geçirilen tonsillit ya da farenjit takibeden bir sessiz (latent) dönem sonrası ortaya çıkar, bu süre 1-5 hafta arasında değişir. Bu süre sonrasında gezici poliartrit, kardit ya da kore bulguları ortaya çıkar. Gezici poliartrit, kardit, kore, eritema marjatum ve ciltaltı nodülleri romatizmanın majör bulgularıdır (1-5,28,29).

Artrit

Akut romatizmal ateşin en sık görülen bulgusudur. Hastaların % 75-80'inde görülür. Tipik olarak diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemleri tutar. Birden fazla eklem tutulumu vardır ve gezici özellik gösterir. Akut başlangıçlı bir artrit ve tutulan eklemden şişlik, kızarıklık, ısı artışı, işlev kaybı gibi enflamasyon bulguları vardır. Eklem tutulumu birkaç haftadan (en uzun dört hafta) daha uzun sürmez ve kalıcı sekel bırakmaz. Salisilatlar ve benzeri anti-enflamatuvar ilaçlar başlandığında 24-48 saat içinde belirgin yanıt alınır. Akut romatizmal ateşin % 3,5-17 arasında tek eklem tutulumu ile de gidebileceği bildirilmektedir (30). Bazı hastalarda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif olabilir ve öyküde artrit geçirildiği hatırlanmayabilir (31). Son yıllarda küçük eklem tutulumu ve sakroiliyak eklem tutulumu gibi sıradışı olgular da bildirilmiştir (32). Böylesine farklı eklem bulgularının varlığında sıradışı artrit seyri ile romatizmal ateşten ayrılan poststreptokoksik reaktif artrit'in ayrı bir hastalık olarak kabul edilip edilmemesi tartışmalıdır (5).

Kardit

Hastaların % 45-50 sinde görülen ve hastalığın seyrini belirleyen majör bulgudur. Kalbin tüm tabakalarını tutan bir pankardittir. Endokard, miyokard ve perikard tutulabilir ve içeriden dışarıya doğru bir tutulum söz konusudur. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmaz (33).

Endokard tutulumu kapak yetersizlikleri ile kendini gösterir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken ilerleyen yıllarda fibrozis nedeni ile stenozlar ortaya çıkar. En sık tutulan kapak mitral kapaktır. Klinikte mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apikal pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak "leaflet"lerinin ödemli olmasına bağlı olarak duyulan diyastol ortası Carey-Coombs üfürümü duyulur. İkinci sıklıkta aort kapağı tutulur, aort kapağı erkeklerde kızlara oranla daha sık tutulur. Bu kapağın tutulumuna bağlı olarak da erken diyastolik dekresendo tarzındaki yetersizlik üfürümü ve Austin-Flint üfürümü duyulur. Triküspid ve pulmoner kapaklar daha nadir olarak etkilenirler (1, 2).

Miyokardın tutulmasına bağlı olarak sinüs taşikardisi görülür. Ateşle orantısız, dinlenme sırasında taşikardi gözlenmesi miyokardit bulgusudur. Bunun dışında kardiyomegali, kalp yetersizliği, ritm ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir. Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik işlevlerinin korunması ve kreatinin fosfokinaz ve MB fraksiyonu gibi enzimlerde ve troponin-T gibi proteinlerde artış olma-

ması nedeni ile bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür (34-36). Ancak biyopsi örneklerinde enflamasyon varlığının gösterilmiş olması ve bir çalışmada da QT dispersiyonunun arttığına gösterilmesi miyokard tutulumunun kanıtları olarak düşünülebilir (37). Diğer taraftan romatizmal miyokardit Dallas ölçütleri ile belirlenen ve viral miyokardit tanısında kullanılan özellikleri taşımaz, miyokard hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu söz konusu değildir (34, 36). Miyokardit ileti sistemini de tutabilir ve AV bloklar ve ventriküler aritmiler görülebilir. Birinci derece AV blok klinik olarak kardit saptanmayan hastalarda minör ölçüt olarak kabul edilir, nadir de olsa 2. 3. derece geçici AV bloklar bildirilmiştir (38, 39).

Perikardın tutulmasına bağlı olarak da klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, sürtünme sesi duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır görünümü söz konusu olabilir. Perikard tutulumu da genellikle sekel bırakmaz ve tamponad ve konstriktif perikardite yol açmaz, ancak nadir olguda tamponad bildirilmiştir (40).

Kardit uzun süre sinsi bir seyir gösterebilir ve ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi kronik hastalık bulguları ile gidebilir. Hasta tanı aldığında genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumları ortaya çıkmıştır. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında artış, antistreptolizin (ASO) düzeyinde yükseklik gibi bulgular saptanmayabilir. Bu duruma "sinsi kardit" adı verilir ve tek başına ARA tanısı için yeterlidir (28, 41).

Artrit ve kore tablosu ile başvuran ve klinik olarak kardit saptanmayan ve üfürüm duyulmayan hastaların da önemli bir kısmında ekokardiyografik olarak kapak yetersizlikleri saptanabilmektedir. Bu durum da "sessiz kardit" olarak adlandırılmaktadır. Subklinik kardit sıklığı çeşitli çalışmalarda %12-21 arasında bildirilmiştir (42). Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler (42, 43). Bu hastaların saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak gerekliliği kabul edilmiştir (44-49). Vijayalakshmi ve ark.'ları (44) kore tanısı alan hastaların %75'inde ekokardiyografik olarak kardit ya da valvülit saptamışlardır. Aynı çalışmada artrit tanısı alan hastaların %47 sinde kardit görüldüğü bildirilmiştir, bunların sadece %17'si klinik bulgu veren kardit, diğerleri sessiz kardittir. Ekokardiyografik görüntüleme yanlış kardit tanısına neden olan masum üfürümler ve doğuştan kalp hastalıklarının da ayırılmasını sağlamaktadır (44). Sessiz karditlerin tanısında önem taşıyan diğer bir konu fizyolojik kapak yetersizliklerinin ayırılmesidir. Fizyolojik kapak yetersizliği ölçütleri ekokardiyografik olarak belirlenmiştir. Mitral kapakta yetersizlik akımının pansistolik olması, en az iki farklı kesitte yetersizliğin gözlenmesi, jet akımının 1,5 cm'den uzun olması, akım hızının 2,5 m/sn üzerinde ölçülmesi patolojik yetersizlik düşündürür (46). Aort kapağında fizyolojik yetersizlikten söz edilebilmesi için akımın holodiyastolik olmaması, ve jet kalınlığının 1 mm den geniş olmaması gerekir (46). Ancak romatizmadaki yetersizliğin ilerleyici bir süreç olması nedeni ile bu ayırımın geçer-

liliği sorgulanabilir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçlarının bilinmemesi ve bu hastaların ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olması nedeni ile sessiz kapak yetersizliklerinin doğal seyrinin nasıl olduğu ve hastaların ne kadarının ileride romatizmal kapak hastası olarak karşımıza çıkacağı bilinmemektedir (42,43).

İlk romatizma atağı sırasında kardit bulgusu olan hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında da kardiyak tutulum nadir görülür. Ataklar en sık ilk beş yıl içinde ortaya çıkar. Erken lezyonlar kapak yetersizlikleri şeklinde iken uzun dönem izlem sonrasında fibrozisin eklenmesiyle kapak darlıkları, en sık olarak mitral darlık gelişir (1,2).

Kore (Sydenham koresi)

Akut romatizmal ateşin geç bir bulgusudur. Bazal gangliyonların özellikle kaudat çekirdeğin tutulumu sonucu ortaya çıkar. Klinik bulgular ekstremitelerde istemsiz sıçrayıcı hareketler ile tanınır. İnce motor hareketlerde bozulma, düğme ilikleyememe, el yazısının bozulması, dilde istemsiz kas kasılmalarının bulunması, uygun olmayan duygulanım bozuklukları, ağlama ve gülme atakları görülebilir. Tek taraflı ya da iki taraflı olabilir. Hasta kas tonusunu sürdüremez, süt sağma belirtisi görülebilir, dilde kas kasılmaları dikkati çeker. Kendini sınırlayan bir durumdur, klinik bulgular 2-3 ay arasında düzelir. Ancak iki yıl kadar uzayan olgular da bildirilmiştir (1,5,28,34). Çocuğun okula devamını etkileyebilir ve önemli işgücü kaybına neden olabilir. Kore'de sessiz sürecin uzun (6 ay-1 yıl) olması bu hastalarda diğer aktivasyon bulgularının saptanmamasına neden olabilir, ASO düzeyi yüksek bulunmayabilir, eritrosit çökme hızında artış, CRP pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle kore tek başına tanı koyduran bir majör bulgudur (28).

Kore kalıcı sekel bırakmaz ancak sessiz kardit olgularının fazla olması nedeniyle ileri dönemde romatizmal kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilirler (5,44). Streptokok enfeksiyonları sonrası gelişen tikler ve benzeri belirtilerle seyreden çocukluk dönemi otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluklar (PANDAS) ile ARA ilişkisi araştırılmış, bu hastalarda kapak yetersizliğine rastlanmamıştır (50). Diğer taraftan Sydenham koresi geçiren çocuklarda, dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluklara daha sık rastlanmaktadır (51).

Eritema Marjinatum

Akut romatizmal ateş seyri sırasında ortaya çıkan gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşmiş büyük maküler lezyonlardır. Hastaların %5'inde görülür. Karditli hastalarda daha sık ortaya çıkar. Kaşıntısız, kenarları dantel ya da harita şeklinde girintili çıkıntılı, koyu pembe renkte, ortası soluk, basmakla solmayan cilt dö-küntüleridir. Isı ve basınç uygulaması ile yeni lezyonlar ortaya çıkabilir (1,28).

Ciltaltı nodülleri

Hastaların %5 kadarında görülür. Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, vertebraların spinoz çıkıntıların üzerin-

de, oksiputta bulunabilen sert, ağrısız, mobil, yaklaşık 1 cm çapında nodüllerdir. Histolojik görünümleri Aschoff nodülleri ile benzerlik gösterir (1, 28).

Hem eritema marjinatum, hem de ciltaltı nodülleri majör bulgular olmakla birlikte diğer majör ölçütlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başlarına tanı koydurmazlar (28).

Diğer klinik bulgular

Akut romatizmal ateş seyri sırasında tanı ölçütü olarak kabul edilmese de burun kanaması, şiddetli karın ağrısı ve romatizmal pnömoni adı verilen akciğer bulguları saptanabilir (1). Akut romatizmal ateş bu tipik klinik bulguların dışında da birçok farklı tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Koroner arter tutulumu (52,53), kalp tamponadına yol açan perikardit (40), ileri AV bloklar ve buna bağlı senkop (38,39), akut apandisit birlikteliği (39), akut glomerülofrit ve ARA (54), Henoch Schoenlein ve ARA'nın birlikte görülmesi (55), tek taraflı akciğer ödemi (56) ile giden olgular bildirilmiştir.

Minör bulgular

Klinik bulgular

Ateş: Ateşin 38 derece ve üzerinde ölçülmesi minör bulgu olarak kabul edilir, bazı yazarlar romatizma sıklığının fazla olduğu bölgelerde ateş öyküsünün de minör ölçüt olarak kabul edilebileceğini öne sürmektedir.

Artralji: ARA'nın önemli bulgularından biridir. Jones ölçütlerinin ilk tanımlanması sırasında majör bir bulgu olarak önerilmiştir (5). Daha sonraki değişikliklerle minör ölçüt olarak kabul edilmiştir (28,29). Ancak hastalığın sık görüldüğü bölgelerde kliniği romatizma ile uyumlu hastalarda ekokardiyografik değerlendirme yapılarak kapak yetersizlikleri aranmalıdır. Artriti olan hastalarda artralji ek ölçüt olarak kabul edilmez (28).

Laboratuvar bulguları

Akut faz yanıtlarında artış; Eritrosit çökme hızının 60/mm/sa üzerinde olması minör ölçüt olarak kabul edilir. Eritrosit çökme hızı kalp yetersizliği ve anemiden etkilenebilir. Diğer akut faz yanıtı karaciğerde sentez edilen C-reaktif proteindir ve kalp yetersizliği ve anemiden etkilenmez (1,5,28).

Elektrokardiyografide PR aralığının uzaması; birinci derece AV blok ARA'nın minör ölçütlerindedir. Kardit varlığında ileti sistemi de etkilenebileceğinden PR uzaması ek ölçüt olarak alınmamalıdır (1).

Geçirilmiş Streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması

Alınan boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokokların üretilmesi ve antistreptokokkal antikor pozitifliği Jones ölçütlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul etmektedir (5). Antistreptokokkal antikorlar içinde en yaygın olarak kullanılanı ASO'dur. Hastaların % 85'inde pozitif ola-

rak bulunur. Negatif bulunması durumunda klinik bulgular ARA düşündürüyorsa diğer antikörler (anti DNAz, anti NA-Daz, antihyalüronidaz vs) bakılabilir. Akut romatizmal ateşli hastalarda üç farklı antikordan birinin pozitif bulunma olasılığı %95'dir (1). ASO titresi streptokokkal boğaz enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5. haftalarda tepe noktasına ulaşır ve 6 ay- 1 yıl kadar yüksek kalabilir. ASO titresi sağlıklı çocuklarda da mevsime ve streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığına göre değişen oranlarda yüksek bulunabilmektedir (57). Sadece ASO titresinin pozitif bulunması klinik bulguların yokluğunda romatizma lehine değerlendirilmemelidir.

Tanı

Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmaması nedeni ile ARA tanısı bir sorun olmaya devam etmektedir. T. Duckett Jones 1944 yılında romatizma için majör ve minör ölçütler önermiştir. Bu ölçütler birkaç kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Son olarak 1992 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından ve 2002-2003 yıllarında DSÖ tarafından son şekli verilmiştir (Tablo 1) (5,28,29). Jones ölçütleri ve DSÖ ölçütleri arasında ilk

atak sırasında fark yoktur, ancak tekrarlayan ataklar sırasında Jones ölçütleri 1 majör ölçüte gerek duyarken DSÖ ölçütlerine göre minör ölçütlerle de tanı konulabilir. Diğer bir farklılık ise DSÖ ölçütlerinin laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu endemik bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok kanıtı olarak kabul etmesidir (5, 28). Jones ölçütlerinde AHA'nın yaptığı değişiklikler romatizmal ateşin az görüldüğü ülkelerde yanlış pozitif ARA tanısını ve gereksiz profilaksi başlanmasını önlemek amacıyla özgüllüğü artırmaya ve duyarlılığı azaltmaya yönelik değişikliklerdir. Dünya Sağlık Örgütü ölçütleri ARA'nın sık olduğu toplumlarda tekrarlayan ataklarda duyarlılığın artmasını sağlar. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde hekimlerin kendi mantık ve değerlendirmelerini kullanarak olası ARA hastalarını gözden kaçırmamaları önemlidir (58-60). Ölçütlere çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak %78 ile 87'sinin romatizma tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir (58). Ölçütleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (60).

Tedavi

Dinlenme

Yatakta dinlenmenin seyire etkisi kanıtlanmamıştır, ancak mitral kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül basıncı ve hacminin rol oynadığı düşünülmekte bu nedenle karditli hastalarda fiziksel etkinliğin kısıtlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Artritli hastalarda belirtiler ve akut faz yanıtları normale dönene kadar kısıtlama yeterlidir (6).

Antibiyotik tedavisi

Antibiyotik tedavisi iki amaçla uygulanır, bunlardan birincisi boğazda halen var olabilecek streptokokların temizlenmesi, ki bu akut streptokok tedavisi ya da birincil profilaksi ile aynıdır. İkincisi de streptokokların yeniden kolonize olmasını engellemek üzere verilen ikincil profilaksidir (1,2).

Antienflamatuvar tedavi

Atak sırasında kardit geçirmeyen hastalarda antienflamatuvar tedavi salisilatlar ya da benzeri steroid dışı antienflamatuvar ilaçlarla yapılır. Asetil salisilik asit 80-100 mg/kg dozda (en fazla 4 gram) başlanır. Belirtiler düzeleneye kadar (1-2 hafta) tam doz devam edildikten sonra giderek doz olarak azaltılarak toplam 6-8 haftada kesilir. Salisilat tedavisi sırasında yan etkilerden korunmak amacıyla mide koruyucu ilaçlar, örneğin H2 almaç (reseptör) blokerleri kullanılabilir. Ayrıca salisilat entoksikasyonu belirtileri, açısından aile uyarılmalı, gerekirse kan salisilat düzeyleri izlenmelidir. Etkili salisilat düzeyi 10-20 nanogr/dl arasındadır. Salisilatlar yerine diğer steroid dışı antienflamatuvar ilaçlar İbuprofen, Naproksen de kullanılabilir (61,62).

Kardit geçiren hastalarda kortikosteroid tedavisi tercih edilir. Prednizolon 2mg/kg (en fazla 60 mg) olacak şekilde başlanır. İlk 2-3 hafta tam doz verilir. Daha sonra doz azaltılmaya başlanır. Doz azaltılırken birçok merkezde te-

Tablo 1. Akut romatizmal ateş tanısı

Majör Bulgular:	Kardit Kore Artrit Eritema Marjinalum Cilt altı nodülleri
Minör Bulgular:	Ateş Artralji Akut faz belirteçlerinde artma (ESR, CRP) EKG'de PR aralığında uzama
Streptokok enfeksiyonu kanıtı:	Boğaz kültürü pozitifliği/hızlı antijen testi pozitifliği Artmış/yükselen antistreptokok antikör titresi
Değiştirilmiş Jones ölçütleri (1992):	İlk atak: 2 majör ya da 1majör+2 minör bulgu ile birlikte streptokok kanıtının varlığı yüksek olasılıktır. Kore ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz Tekrarlayan atak: 1 majör veya birkaç minör ölçütle birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı bulunmalı
DSÖ ölçütleri (2002-2003):	Kore ve sinsi kardit varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı aranmaz İlk atak: Jones ölçütlerindeki gibidir. Tekrarlayan ataklar: Hasta daha önce romatizmal kalp hastalığı tanısı almamışsa ilk atak olarak kabul edilir. Tanı almış romatizmal kalp hastalığı varsa 2 minör ölçüt ile birlikte streptokok enfeksiyonu kanıtı gerekir. Geçirilmiş kızıl hastalığı öyküsü streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir.

daviye asetil salisilik asit eklenmesi önerilmektedir. Her iki ilaç yavaş yavaş azaltılarak toplam tedavi süresi 10-12 hafta olacak şekilde devam edilir.

Antienflamatuvar tedavi ve kortikosteroidlerin hastalığın seyrini değiştirdiği kanıtlanmamıştır (6). Steroid ve aspirin tedavisi sonrası kalp hastalığı sıklığının değişmediği öne sürülmüştür. Ancak steroid tedavisinin akut faz yanıtlarında daha hızlı düzelme sağladığı ve cerrahiye giden olguların sayısını azalttığı bildirilmiştir (63,64). Hafif karditli hastalarda steroid tedavisi yerine salisilat kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu durumda sadece üfürüm duyulan hastalar hafif kardit, kardiyomegalisi olan hastalar orta kardit, kalp yetersizliği bulguları olan hastalar ağır kardit olarak sınıflandırılırlar. Ancak bizim klinik deneyimimiz, hafif karditin salisilat tedavisi altında ilerleme gösterebildiği, bu nedenle kardit saptanan hastaların tümünün steroid alması gerektiği yönündedir (41). Steroid tedavisi sırasında da su-tuz tutulumu, midenin etkilenmesi gibi yan etkiler görülür. Hastaların hemen hepsi Cushingoid görünüm alır. Bu görünümün geçici olduğunun ve ilaç kesilince düzeleceğinin söylenmesi tedavi uyumunu artırır. Tuzsuz diyet ve kan basıncı izlemi, mide koruyucu ilaçlar tedavi süresince verilmelidir (1).

Kore tedavisi

Kore belirtileri dış uyaranlarla arttığından hastaların mümkün olduğunca sakin bir ortamda bulunması yararlıdır. Kazaların önlenmesine yönelik tedbirler alınmalıdır. Ayrıca belirtileri baskılamak amacıyla sedatif ilaçlar kullanılır. Haloperidol ucuz olması nedeni ile yaygın olarak kullanılır. Daha az yan etkileri olan Karbamazepin ve Valproik asit son yıllarda daha fazla tercih edilmektedir (5). Koreli hastalarda da steroid ve damar içi gammaglobulin gibi antienflamatuvar ilaçlarla daha kısa sürede düzelme bildirilmiştir (65).

Kalp yetersizliği tedavisi

Kardit nedeniyle ve kapak tutulumuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda, diüretikler, ACE inhibitörleri, inotrop maddeler kalp yetersizliğine yönelik olarak verilebilir (1).

Cerrahi tedavi

Her ne kadar akut atak sırasında cerrahi girişim tercih edilmezse de ağır kapak yetersizliği olan ve kalp yetersizliği kontrol altına alınamayan hastalarda uygulanabilir ve hayat kurtarıcı olabilir (6). Uzun süreli izlem sırasında önemli kapak yetersizliği görülen, egzersiz yeteneği kısıtlanmış, bulgu veren hastalarda valvuloplasti veya kapak değişimi gerekir.

Korunma

“Primordiyal” koruma: Toplumdaki risk etmenlerinin ortadan kaldırılmasını içerir. Toplumun sosyoekonomik düzeyinin yükseltilmesi, kalabalık yaşam koşullarının düzeltilmesi, iyi beslenme, sağlık hizmetinin kolay ulaşılabilir olması, boğaz enfeksiyonlarının romatizmaya neden ola-

bileceği konusunda halkın eğitilmesi gibi önlemler romatizma sıklığını ve romatizmaya bağlı kalıcı sekelleri azaltacaktır (66).

Birincil koruma: Beta hemolitik streptokoklarla oluşan boğaz enfeksiyonlarının antibiyotiklerle erken ve uygun tedavisini içerir. İlk dokuz günde verilen antibiyotik romatizmayı önlediği düşünülmektedir. Ancak antibiyotik aldığı halde romatizma geliştiren hastalar da mevcuttur. Daha önemlisi romatizmalı hastaların önemli bir kısmı (2/3) tonsillit geçirdiğini hatırlamamaktadır. Tonsillofarenjitler viral etkenlerle de meydana gelebilmektedir ve streptokok tonsilliti ile viral tonsilliti ayırmakta kullanılan ölçütler yeterince ayırdedici değildir (67, 68). Tüm tonsillit geçiren çocuklar tedavi edildiğinde, tonsillitlerin % 3-20’si streptokoklarla oluştuğu ve streptokok tonsilliti geçirenlerin % 0,3’ünde romatizma geliştiği gözönüne alınırsa, 1-6 çocuğu romatizmadan korumak için 300-2 000 çocuğa antibiyotik vermek anlamına gelmektedir. Bu nedenle hızlı streptokok antijen tarama testleri ve boğaz kültürünün kullanılması ve pozitif olanların tedavisi daha mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir (66). Profilaksi için Benzatin Penisilin, oral Penisilinler, birinci kuşak Sefalosporinler ve Eritromisin kullanılabilir (Tablo 2).

Daha etkili bir yöntem streptokoklara karşı geliştirilecek bir aşının kullanılmasıdır. Farelerde burun içi streptokok yüzey protein C5a peptidazı verilmesi ile GAS kolonizasyonunun önlediği gösterilmiştir (69), ancak süregelen çalışmalar halen ticari olarak kullanılabilir bir aşığı ortaya çıkarmamıştır.

İkincil Koruma: Akut romatizmal ateş geçirmiş olan hastaların seyrini etkileyen ve bu etkisi kanıtlanmış olan en önemli ve tek girişimdir. Profilaksinin en etkin yolu üç haftada bir kasiçi yapılan Benzatin Penisilin enjeksiyonlarıdır. Atak sırasında kardit saptanmayan hastalarda koruma süresi 21 yaşına kadar ya da en az beş yıl olmalıdır. Kardit geçiren ve kapak tutulumu olan hastalarda ömür boyu koruma önerilir. Akut atak sırasında kardit geçiren ancak kalıcı sekel kalmayan kapak lezyonları düzelen hastalarda ise 10 yıl ya da 25 yaşına kadar koruma verilmesi önerilmektedir (5,70,71). Penisilin alerjisi olan ya da kasiçi tedavi alamayan hastalarda Eritromisin kullanılabilir (Tablo 3). Ancak ağızdan korumanın etkinliği düşük ve uyumu güçtür bu nedenle Penisilin enjeksiyonlarının kesilmesi için çaba sarfedilmelidir. Koruma için uyum hastanın ve sağlık çalışanının bu konudaki istekliliği ve aralarındaki iletişim, hastanın kendisi ile ilgilenildiği ve “holis-

Tablo 2. Akut romatizmal ateşin birincil koruması

Benzatin Penisilin G	27kg↑	1 200 000 ü	IM tek doz
	27kg↓	600 000 ü	IM tek doz
PenisilinV/Amoksisilin	Çocuk	3x250 mg PO	10 gün
	Erişkin	3x500 mg PO	10 gün
1. Kuşak Sefalosporin / Eritromisin		10 gün	

Tablo 3. Akut romatizmal ateşin ikincil koruması

Benzatin Penisilin G	1 200 000 ü IM (20kg↓ 600 000 ü IM)	3-4 haftada 1 kez
Kalp tutulumu (-)		21 yaş veya 5 yıl
İyileşmiş kalp tutulumu (+)		25 yaş veya 10 yıl
Kapak hastalığı/cerrahi sonrası		ömür boyu
Penisilin V	2x250 mg PO/gün	
Eritromisin	2x250 mg PO/gün	

tik" bir bakım sağlandığına olan inacı ile doğrudan ilişkilidir (72). Hastalık mekanizmalarının bilinmesi, ağırlı enjeksiyonlar, hastanın sorumluluk almasının ise uyumu etkilemediği gösterilmiştir. Yine de ağrıyı azaltmaya yönelik, in-ce iğne kullanılması, yavaş enjeksiyon, enjeksiyon yerini ovma, ilacı ısıtma, prokain ile birlikte verilmesi gibi yöntemler kullanılabilir (72). Başlanan koruma tedavileri kanıta dayalı olmaksızın kesilmemelidir.

Romatizmal kapak hastası olup penisilin koruma tedavisi almakta olan hastalar ayrıca endokardit koruma tedavisine de gereksinim duyarlar. Bu durumda penisilin grubu dışındaki antibiyotikler tercih edilmelidir. Hastanın ameliyat geçirmesi ve kapak değişimi yapılması durumunda da koruma kesilmemelidir, bu durumda da hastalar atak geçirebilir (1,2).

Seyir

Atak sırasında kalp tutulumu olmayan artritli ya da koreli hastalarda kalıcı sekel yoktur ve seyir çok iyidir. Seyiri belirleyen en önemli etmen kalıcı kapak lezyonlarıdır. Başlangıçta hafif olan kapak lezyonları zaman içinde gerileyip ortadan kalkabilmektedir (73-75). Meira ve ark.'ları (73) hafif ve orta dereceli kapak lezyonlarında 6 ay - 7 yıllık izlem süresi içinde % 61 oranında gerileme saptamışlardır. Ekokardiyografik olarak arka kapakçıkta prolapsus gözlenmesi kötü seyir işaretidir (74). İyi tedavi edilmeyen, yeterli ve düzenli koruma almayan hastalar tekrarlayan ataklar sonrası ağır romatizmal kalp hastalıkları ile karşımıza çıkar. Bunların bir kısmı tekli veya ikili kapak değişimine giderken bir kısmında ağır kalp yetersizliği gözlenebilir, hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Kapak değişimine giden hastalarda da ciddi hastalanma riski sözkonusudur ve antikoagülasyon sorunları, aritmiler, tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelikle ilgili sorunlar ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların düzenli ikincil koruma alması hayati önem taşımaktadır (71).

Sonuç olarak; akut romatizmal ateş çeşitli kılıklarda karşımıza çıkabilen, öldüren, ya da sakat bırakabilen bir hastalıktır. Hastalık patojenezi ile ilgili hala birçok bilinmeyen mevcuttur, tanı için özgün bir laboratuvar yöntemi yoktur, klinik bulguların değerlendirilmesi önem taşımaktadır ve elimizdeki en önemli silah hala ikincil korumadır.

Kaynaklar

1. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: The Science and practice of Pediatric Cardiology. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: 1691-24.
2. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams' Heart Disease in infants, children and adolescents. Allen HD, Gutgesel HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1226-41.
3. Bernstein D. Acquired heart disease In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1565-72.
4. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. BMJ 2006; 333: 1153-6.
5. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. Lancet 2005; 366: 155-66.
6. Ozer S, Hallioğlu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr 2005; 47:120-4.
7. Mayosi BM. A proposal for eradication of rheumatic fever in our lifetime. SAMJ 2006; 96: 229-30.
8. Mbewu AD. Rheumatic heart disease is a neglected disease of poverty requiring a multisectoral approach for control and eradication SAMJ 2006; 96: 231-2.
9. Yuko-Jowi C, Bakari M. Echocardiographic patterns of juvenile rheumatic heart disease at the Kenyatta National Hospital, Nairobi. East Afr Med J 2005; 82: 514-9.
10. Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? Pediatrics 2003; 112: 1065-8.
11. Canter B, Olguntürk R, Tunaoglu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. Pediatrics 2004; 114: 329-30.
12. Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. J Clin Rheumatol 2005; 11: 146-9.
13. Martin JM, Barbadora KA. Continued high caseload of rheumatic fever in Western Pennsylvania: Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. J Pediatr 2006; 149: 58-63.
14. Mc Donald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 2004; 4: 240-5.
15. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. Circulation 1999; 99: 2784-90.
16. Kudat H, Telci G, Sözen AB, et al. The role of HLA molecules in susceptibility to chronic rheumatic heart disease. Int J Immunogenet 2006; 33: 41-4.
17. Hallioğlu O, Mesci L, Özer S. DRB1, DQA1, DQB1 genes in Turkish children with rheumatic fever. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 117-20.
18. Aksu G, Bayram N, Ulger Z, et al. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF-β1 concentrations in acute rheumatic fever. J Autoimmun 2005; 25: 141-9.
19. Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin FcγRIIA and FcγRIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. Clin Biochem 2004; 37: 925-9.
20. Berdeli A, Çelik HA, Özyürek R, Doğrusöz B, Aydın HH. TRL-2 gene Arg 753Gln polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children. J Mol Med 2005; 83: 535-42.
21. Harrington Z, Visnavastan K, Skinner NA, Curtis N, Currie BJ, Carapetis JR. B-cell antigen D8/17 is a marker of rheumatic fever susceptibility in Aboriginal Australians and can be tested in remote settings. Med J Aust 2006; 184: 507-10.

22. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart* 2005; 91:3-4.
23. Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun* 2005; 24: 101-9.
24. Guilherme L, Cyry P, Demarchi LM. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2004; 165: 1583-91.
25. Balat A, Kılınc M, Cekmen MB, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. *Clin Biochem* 2005; 38: 526-30.
26. Blank M, Aron-maor A, Shoenfeld Y. From rheumatic fever to Libman-Sacks endocarditis: is there any possible pathogenetic link? *Lupus* 2005; 14: 697-701.
27. Li Y, Pan Z, Ji Y, Zhang H, Archard LC. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease. *Heart* 2005; 91: 87-8.
28. Writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. *JAMA* 1992; 268: 2069-73.
29. Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation* 2002; 106: 2521-3.
30. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 743-6.
31. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000; 320: 362-5.
32. Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006; 112: 91-8.
33. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999; 100: 1576-81.
34. Veasy LG. Rheumatic fever- T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young* 1995; 5: 293-301.
35. Akalin F, Ünver T, Başaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal* 2001; 14: 84-8.
36. Narula J, Chopra P, Talwar KK, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis. *Circulation* 1993; 88: 2198-205.
37. Polat TB, Yalçın Y, Akdeniz C, et al. QT dispersion in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2006; 16: 141-6.
38. Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2004; 56: 668-9.
39. Kula S, Olguntürk R, Özdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 514-6.
40. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kir M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005; 103: 217-8.
41. Ayabakan C, Akalin F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004; 4: 359-60.
42. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-8.
43. Özkutlu S, Hallioğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003; 13: 495-9.
44. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583-8.
45. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94: 73-82.
46. Caldas AM, Terreri MRA, Moises VA, Silva CMC, Carvalho AC, Hilario MOE. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2007; 17: 42-7.
47. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20: 924-6.
48. Veasy LG, Tani LY. A new look at acute rheumatic mitral regurgitation. *Cardiol Young* 2005; 15: 568-77.
49. Camara EJ, Neubauer C, Camara GF, Lopez AA. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with severe rheumatic heart disease: an echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations. *Cardiol Young* 2004; 14: 527-32.
50. Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. *Pediatrics* 2004; 114: 748-51.
51. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham Chorea. *Neurology* 2005; 64: 1799-801.
52. Turley AJ, McCarron B, de Belder MA. Acute rheumatic fever mimicking acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2006; 23: e45.
53. Gunal N, Baysal K, Hacıömeroğlu P, Belet N, Kolbakir F. Rheumatic fever and coronary vasculitis in children. *Acta Paediatr* 2006; 95:118-20.
54. Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch Schonlein Purpura with rheumatic carditis. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 371-2.
55. Kula S, Saygılı A, Tunaoglu FS, Olguntürk R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 272-4.
56. Ei-Menyar A, Ai-Hroob A, Numan MT, Gendi SM, Fawzy IM. Unilateral pulmonary edema: unusual presentation of acute rheumatic fever. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 700-2.
57. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titres in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr* 2003; 40: 1068-71.
58. Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 117-21.
59. Mota CC. Limitations and perspectives with approach to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 580-2.
60. Ralph A, Jcups S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 113-8.
61. Haskes PJ, Tauber T, Somekh E, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever. *J Pediatr* 2003; 143: 399-401.
62. Marshall RL. Ibuprofen and aspirin in acute rheumatic fever. *JAMA* 1990; 263: 1633-4.
63. Cilliers AM, Manyemba J, Salojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD003176.
64. Visnavathan K, Manjarez RC, Zabriskie JB. Rheumatic fever. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999; 1: 253-8.
65. Paz JA, Silva CAA, Marquez-Diaz MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's Chorea. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 264-9.

66. Tandon R. Is it possible to prevent rheumatic fever? *Indian Heart J* 2004; 56: 677-9.
67. Van Howe RS, Kusnier LP. Diagnosis and management of pharyngitis in a pediatric population based on cost-effectiveness and projected health outcomes. *Pediatrics* 2006; 117: 609-19.
68. Rimoin AW, Hamza HS, Vince A, et al. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1066-70.
69. Park H, Cleary PP. Active and passive intranasal immunizations with streptococcal surface protein C5a peptidase prevent infection of murine nasal mucosa-associated lymphoid tissue, a functional homologue of human tonsils. *Infection and Immunity* 2005; 73: 7878-86.
70. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease. Epidemiology, management and prevention in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3584-91.
71. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart* 2005; 91: 1131-3.
72. Harrington Z, Thomas DP, Currie BJ, Bulkanhawuy J. Challenging perceptions of non-compliance with rheumatic fever prophylaxis in a remote Aboriginal community. *MJA* 2006; 184: 514-7.
73. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Uçar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2003; 13: 500-5.
74. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86: 32-8.
75. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91: 1019-22.