



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**AKTİF KARDİTLİ AKUT ROMATİZMAL ATEŞ
HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan TÜRKUÇAR

KAYSERİ-2015



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

AKTİF KARDİTLİ AKUT ROMATİZMAL ATEŞ
HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan TÜRKUÇAR

Danışman
Prof. Dr. Nazmi NARİN

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nazmi Narin'e gösterdiği anlayışlı tavırdan dolayı teşekkürü borç bilirim.

Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Tamer Güneş'in şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve her zaman beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

İhtisasım esnasında tanışmış olmakla kendimi çok şanslı hissettiğim sevgili dostlarım Dr. Ahmet Oğuzhan Gürek'e, Dr. Alper Özcan'a, Dr. Hamit Acer'e ve diğer tüm mesai arkadaşlarıma dostluklarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bana destek olan tüm Pediatri Kardiyoloji ekibine ve özellikle çiçeği burnunda öğretim görevlisi olan Dr. Özge Pamukçu'ya teşekkür ederim. Ayrıca tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Betül Sözeri, Doç. Dr. Nihal Hatipoğlu ve Dr. Sabriye Korkut'a teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım babama, canım anneme ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Zehra'ya, biricik oğlum Yiğit'e teşekkür ederim.

Dr. Serkan Türkuçar

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyolojik Ajan.....	4
2.1.4. Patogeneze	6
2.1.5. Patoloji	7
2.1.5.1. Kardiyak Patoloji	7
2.1.5.2. Ekstrakardiyak Patoloji	8
2.1.6. Klinik Bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri.....	9
2.1.6.1. Majör Kriterler	10
2.1.6.2. Minör Kriterler	14
2.1.7. Tanı	15
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.9. Klinik Seyir.....	17
2.1.10. Komplikasyonlar.....	17
2.1.11. Akut Romatizmal Ateş Tedavi Yönetimi	18
2.2. D VİTAMİNİ	21

2.2.1. D vitamini kaynakları	21
2.2.2. D vitamini düzeyleri	23
2.2.3. D vitamini metabolizması.....	24
2.2.4. Vitamin D reseptörleri (VDR)	25
2.2.5. Vitamin D reseptör gen polimorfizmi.....	26
2.2.6. D-vitaminin etkileri.....	26
2.2.6.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri	26
2.2.6.1.1. Kalsiyum	26
2.2.6.1.2. Fosfor.....	27
2.2.6.1.3. Alkalen Fosfataz.....	27
2.2.6.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri.....	28
2.2.6.3. D-vitamininin immün sistem ve otoimmünite üzerine etkileri	28
2.2.7. Vitamin D ve otoimmün hastalıklar.....	29
2.3. EKOKARDİYOĞRAFİ	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Ekokardiyografik verilerin değerlendirilmesi	32
3.2. Laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi	33
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	48
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGN	: Akut Glomerülonefrit
AHA	: American Heart Association
ALP	: Alkalen Fosfataz
ANA	: Antinükleer Antikor
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASO	: Antisteptolizin-O
AV nod	: Atrioventriküler nod
Ca	: Kalsiyum
CD 4T	: Cluster of Differentiation 4 T lymphocyte
CRP	: C-Reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Federal Drug Association
FGF-23	:Fibroblast growth factor-23
GABS	: Grup A Beta Hemolitik Streptokok
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HPLC	:High Performance Liquid Cromotography
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
MS	: Multiple Skleroz
P	: Fosfor
PXR	: Retinoik Asit Reseptörleri
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör

RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
UVB	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin-D Reseptörleri
VDRE	: Vitamin D Responsive Element
WHO	: World Health Organization

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Grup A Beta Hemolitik Streptokokların virölans faktörleri.....	5
Tablo 2.	Streptokokkus pyogenes in antijenik özellikleri ve çapraz reaksiyon gösterdikleri memeli dokuları.	6
Tablo 3.	GABHS Farenjit Tedavisi	18
Tablo 4.	ARA da sekonder profilaksi.	19
Tablo 5.	ARA’ da sekonder profilaksi süreleri.....	19
Tablo 6.	Kontrol grubunun ve hasta grubunun tanı anındaki laboratuvar bulguları. .	38
Tablo 7.	Kış ve bahar mevsimlerinde tanı alan hasta grubu ve aynı mevsimlerde değerlendirilen kontrol grubu çocukların vitamin-D düzeyleri kıyaslanması	40
Tablo 8.	Kış ve bahar mevsimlerinde tanı alan hasta grubu ve aynı mevsimlerde değerlendirilen kontrol grubu çocukların vitamin-D yetmezlik ve eksiklik oranlarının kıyaslaması.	40
Tablo 9.	Kontrol ve hasta grubunun tanı anı ekokardiyografik bulguları.	42
Tablo 10.	Hasta grubunun takiplerinde beyaz küre ve akut faz reaktanları seyri.	43
Tablo 11.	Hasta grubunun takiplerinde ekokardiyografik parametrelerin seyri.....	44
Tablo 12.	Kış ve bahar aylarında tanı alan hasta grubun takipleri sırasında Vitamin-D düzeyleri ile kapak yetmezliklerinin seyri	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	ARA patogenezi.	7
Şekil 2.	Mevsimsel serum 25(OH)D seviyeleri (Kaynak no 56).	22
Şekil 3.	D-vitamini metabolizması ve etkileyen faktörler.	25
Şekil 4.	İki boyutlu ekokardiyografik değerlendirme.	31
Şekil 5.	M-mod Ekokardiyografik değerlendirme.	31
Şekil 6.	Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.	35
Şekil 7.	Hasta grubunun yaş dağılımı.	36
Şekil 8.	Hasta grubun başvuru mevsimlerine göre dağılımı.	37
Şekil 9.	Kontrol grubu ve hasta grubunun tanı anı serum 25-OH D-vitamin düzeyleri.	39
Şekil 10.	Tanı anı kapak yetmezlikleri ve dereceleri.	41
Şekil 11.	Hasta grubunun takiplerinde beyaz küre ve akut faz reaktanlarının seyri. ..	43
Şekil 12.	Hasta grubun takiplerinde ekokardiyografik parametrelerin seyri.	45
Şekil 13.	Kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların vitamin-D ve akut faz reaktanlarının seyri.	45
Şekil 14.	Kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların takipleri sırasındaki kapak yetmelikleri ve Vitamin-D düzeylerinin seyri.	46
Şekil 15.	Hasta grubunun takipleri sırasında Vitamin-D yetmezliği olan hasta sayılarının seyri	47

AKTİF KARDİTLİ AKUT ROMATİZMAL ATEŞ HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Vitamin-D, kalsiyum hemostazı dışında antiinflamatuar ve immünmodülatuar etkileri olan steroid yapıda bir hormondur. Bu çalışmanın amacı birçok otoimmün ve romatizmal hastalıkta eksikliği hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilen vitamin-D nin ARA atakları ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Aktif karditli 25 pediatrik yaş grubu hastanın akut atak anında ve takiplerinin 1, 2 ve 6. aylarında akut faz reaktanları, vitamin-D düzeyleri ve ekokardiyografik parametreleri takip edilmiş, aynı yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 25 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Takibe alınan aktif karditli 12 kız (%48), 13 erkek (%52) ARA hastasının, yaş ortalaması 11.4 ± 2.5 (4-17) yaştır ve %76'sının yaşı 10-15 yaş arasındadır. Mevsimlere göre yapılan değerlendirmelerde hastaların %28'i kış aylarında, %48'i bahar aylarında ve %24'ü yaz aylarında başvurduğu saptanmıştır. Tanı anında hasta grubun beyaz küre, sedimentasyon ve C-Reaktif Protein kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, vitamin-D düzeyleri düşüktü bulunmuştur. Hasta grubu tanı aldığı mevsimlere göre sınıflandırıldığında, kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların tanı anındaki D-vitami düzeylerinin ortalaması 17.54 ± 9.89 µg/L, vitamin-D yetmezlik ve eksiklik oranı %57.8 iken, kış ve bahar aylarında değerlendirilen kontrol grubu çocukların D-vitamin düzeyi ortalamaları 23.97 ± 9.48 µg/L dir ve vitamin-D eksiklik ve yetmezlik oranı %21.7' dir. Hasta gruptaki çocukların tanı anındaki D-vitami düzey ortalamaları kontrol gruba göre düşüktür ($p=0.038$) ve kış ve bahar aylarında ARA karditi tanısı alan hastalarda D-vitami eksikliği görülmesi açısından atfedilen risk 2.23 (%95 güven aralığı 1.15-4.34) dür. Ayrıca aktif karditli hastaların takipleri sırasında mitral ve aort kapak yetmezlikleri, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sol atriumun aort köküne oranı gibi kardiyak parametrelerde istatistiksel anlamlı düzelmeler görülürken, vitamin-D düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Takipler sırasında hastaların vitamin-D yetmezlik oranları %72 den %40 a düşmüştür.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada D-vitamini düzeylerinin düşük seyrettiği bahar ve kış aylarında ARA ataklarının daha sık olduğu ve ARA kardit atağıyla gelen hastalarda vitamin-D düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca vitamin-D düzeylerinin yükselmesi ile hastalardaki inflamatuvar parametrelerin ve kardiyak etkilenmenin göstergeleri olan ekokardiyografik parametrelerin gittikçe normale döndüğü saptanmıştır. Mevcut sonuçlar vitamin-D nin antiinflamatuvar ve immünmodülotuvar etkilerinin, genel pediatri ve pediatri kardiyoloji kliniğinde sık rastlanan bir otoinflamatuvar hastalık olan akut romatizmal ateşte koruyucu özelliğe sahip olduğunu düşündürmektedir. Mevcut veriler, ARA akut atakla gelen vakalara vitamin-D replasmanı yapılarak inflamatuvar süreçte hızlı iyileşme ve hastalık prognozuna olumlu etkilerde bulunma imkanı sağlama açısından gelecekteki çalışmalara ışık tutmaktadır.

EVALUATION OF VITAMIN D LEVELS IN ACUTE RHEUMATIC FEVER PATIENTS WITH ACTIVE CARDITIS

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D, steroid hormone, besides its role in calcium homeostasis, has anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Previously it was shown that there was relation between Vitamin D levels and some autoimmune and rheumatic diseases' activity. The aim of our study was to evaluate its role in pediatric ARF patients with carditis.

Material methods: Between the dates December 2013- December 2014; 25 patients having acute rheumatic fever (ARF) with active carditis were included in this study. Control group was formed from 25 children having innocent murmur with the same age, sex and demographic features with ARF group. Acute phase reactants, echocardiographic aortic and mitral insufficiency, left ventricle diameter, serum vitamin D levels were followed at the time of diagnosis, 1st, 2nd, 6th months.

Results: Fortyeight % of patients was girl, 52% was boy. Median age was 11.4 ± 2.5 years. The admission of patients were classified according to seasons: 28% in winter, 48% in spring, 24% in summer. White blood cell count, sedimentation and CRP levels of patient group were high, at the time of diagnosis but decreased during follow-up. When the patients were classified according to seasons: mean Vitamin D level of patients diagnosed during winter was 17.54 ± 9.89 $\mu\text{g/L}$, 23.97 ± 9.48 $\mu\text{g/L}$ during spring. Vitamin D insufficiency and deficiency rate of patients at the time of diagnosis was 57.8 % during winter, 21.7% during spring. Vitamin D levels at the time of diagnosis were significantly low. The imputed risk ratio of having vitamin D deficiency of ARF patients in winter and spring was 2.23% (95% confidence interval was 1.15-4.34). Aortic and mitral insufficiency of patient group were also decreased in 1st and 2nd months of follow up ($p=0.038$). Decrease in the left ventricle end diastolic diameter and left ventricle end systolic diameters were statistically significant ($p<0.001$). Vitamin D levels were increased. Vitamin D deficiency rates were decreased from 72% to 40%.

Conclusion : In this study, the incidence of ARF was shown to be higher in the seasons that Vitamin D levels are low like winter and spring. Also it was shown that Vitamin D

levels were increased as inflammatory and echocardiographic parameters get normal. In conclusion anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Vitamin D may have a protective role on ARF. Therefore Vitamin D replacement of a patient in ARF may lead to amelioration in inflammatory process and prognosis of the disease which throw light upon further studies.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyen en eski hormonlardan birisidir. D vitaminine ait reseptörler beyin, kemik, prostat, paratiroid bezi, T lenfositler, makrofaj ve monositler, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. Etkinliği sadece kalsiyum metabolizmasını dengeleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle kalmayıp, aynı zamanda antiproliferatif, prodiferensiyatif, pro-apoptotik, antienflamatuvar ve immünmodülatuvar özelliklere sahip olduğu birçok çalışmayla ispatlanmıştır (1). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikteliği bildirilmiştir. İmmün sistem hücreleri üzerinde de D vitamini reseptörleri bulunmaktadır ve aktif D vitamini güçlü bir immünmodülatuvarıdır. Aktif D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Geçmiş yıllarda Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit (RA) ve inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gibi otoimmün ve otoinflamatuvar birçok hastalık ile vitamin-D eksikliği ilişkisi araştırılmış, elde edilen bulgular vitamin-D eksikliğinin inflamatuvar sürece katkıda bulunduğunu ve hastalık aktivitesi ile vitamin-D düzeylerinin ters orantılı olduğunu göstermiştir (2-6).

Akut Romatizmal Ateş (ARA), bütün bağ dokusu sistemini az veya çok tutan, ancak kardinal belirtilerini A grubu beta hemolitik streptokoklarla antijenik benzerlik gösteren eklemler, kalp, deri ve sinir sistemi gibi dokularda gösteren iltihabi bir kollajen doku hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde sıklığı yüzyıl içinde giderek azalmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. ARA, çocukluk yaşlarındaki edinsel kalp hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturur.

Romatizmal ateşin gelişiminden sorumlu mekanizmanın artmış hücresel ve h  moral yanıt olduğu bilinmektedir. Akut romatizmal ateşli hastalarda, kalpte lezyonun olduğu b  lgede CD4T h  crelerin ve makrofajların yoğun infiltrasyonu g  zlenmiş, bu h  crelerin patogeneizde   nemli rol   olduğu ispatlanmıştır.

Daha   ncesinde yapılan bir  ok   alışmada SLE, RA, astım, multiple skleroz (MS), tip 1 diyabetes mellitus (Tip-1 DM) ve İBH’da inflamasyon ile vitamin-D eksikliği ilişkilendirilmiş, fakat hem genel pediatri hem de pediatrik kardiyoloji kliniğinde sık rastlanan ve   nemli bir yeri olan ARA ile D vitamini d  zeyleri ile ilgili   alışma yapılmamıştır.

Bu   alışmada ARA ile D vitamini d  zeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, hastalık aktivitesi ile D vitamini d  zeylerinin ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

2.1.1. Tanım

Akut romatizmal ateş (ARA) grup A beta hemolitik streptokokal (GABHS) tonsillit sonrası kalp, eklem, beyin ve damar dokularında inflamasyonla giden bir hastalıktır (7, 8). Hastalık GABHS duyarlı konak ve çevre arasındaki kompleks etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar.

Akut romatizmal ateş, gelişmiş ülkelerde sıklığı ve önemi giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş çocuklarda görülen edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir. 2010 da bildirilen verilere göre dünyada 34.2 milyon romatizmal kalp hastası bulunmaktadır. Mevcut verilere göre 345 110 ölüme ve 10.1 milyon yaşam yılı engel durumuna neden olmuştur (10). Gelişmekte olan ülkelerde kardiyak nedenlerle hastaneye başvuruların yaklaşık %50'sinden sorumludur (11). Epidemiyolojik çalışmalarda, tedavi edilmemiş streptokok farenjitinin ardından ARA (ilk atak) insidansı %2-3 olarak bulunmuştur. İlk ataktan sonraki ilk yıl içerisinde bu olasılık %50' dir. ARA' lı hastaların yaklaşık üçte biri asemptomatik tonsillofarenjiti takiben görülmektedir. Semptomatik tonsillofarenjitin azalması nedeniyle dünyada bazı bölgelerde ARA sıklığının pik yapması dikkat çekicidir. Plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, aşıkâr tonsillofarenjit geçiren olgularda ARA insidansının azaldığı

gösterilmiştir. Muhtemel neden, bu kişilerin yoğun ve tam tedavi edilmeleri olarak gösterilmiştir. Akut romatizmal ateşin çocukluk yaş grubundaki insidansı ABD'de 0.5-3.1 /100 000 olarak saptanmıştır. Benzer insidanslar Batı Avrupa ülkelerinden de bildirilmiştir. Bu oranlar, yüzyılın başlangıcındaki insidans oranlarına kıyasla (100-200 / 100 000) oldukça azalmış düzeylerde (12, 13). Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise bu oran 5-14 yaş grubunda 317/100.000 iken tahmin edilen ulusal prevalansı 661/100 000’dir (14). 2014’ te Erciyes Üniversitesi’ nden bildirilen bir çalışmada ise Kayseri’ de ARA insidansı 7.4/100 000’ dir (9).

Son 50 yıl içinde gelişmiş ülkelerde ARA' nın mortalitesinde; antibiyotik tedavisinin düzenli ve tam yapılması, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, nüfus yoğunluğunun az olması, sağlık hizmetlerinin iyi olması nedeniyle ARA prevalansında azalma görülmekle birlikte, gelişmekte olan ülkelerde prevalans ve mortalite halen yüksektir (9).

Akut romatizmal ateş, GABHS tonsillofarenjitinin en sık görüldüğü yaş grubu olan 5-15 yaşları arasında zirve yapar (14). Hastalık bazı kişilerde daha sık görülmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar, bazı HLA antijenleri (HLA DR-27, HLA DR- W 53) ve spesifik bir B hücre alloantijeni (D8/17) varlığında ARA’ ya yatkınlık olduğunu düşündürmüştür (15, 16).

Akut romatizmal ateş, GABHS streptokok infeksiyonlarının daha çok olduğu kış ve ilkbahar aylarında en sık görülürken, kız ve erkek cinsiyetlerde sıklıklar arasında fark yoktur (15). Irk ve etnik gruba göre de belirgin farklılık tespit edilmemiştir. En önemli risk faktörü sosyoekonomik düzeyin düşüklüğüdür. Gelişmiş ülkelerde insidansı belirgin azalmış olmakla birlikte ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için önemli olan bu hastalık ve bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. (9, 11, 12, 14).

2.1.3. Etyolojik Ajan

Etyolojiden sorumlu ajan GABHS’ lerdir. Streptokoklar gram pozitif, hareketsiz, katalaz negatif, fakültatif anaerob koklardır. Streptokoklar kanlı agarda yaptıkları hemolize göre sınıflandırılırlar ve tam hemoliz yapanlara “β hemolitik”, yarı hemoliz yapanlara “α hemolitik” streptokoklar denir. Bakteri dıştan içe doğru üç tabakalı hücre duvarı (protein, karbohidrat ve mukopeptid tabakalar) ve hücre zarı ile sarılıdır. Peptid

tabakada M ve T proteinleri ve M associated protein yer alır. M ve T proteinlerine göre GABHS' ler alt gruplara ayrılır. Tespit edilen yaklaşık 120 tip M proteini mevcuttur (17, 18). M proteini en önemli virülans faktörüdür ve spesifik immüniteden sorumlu olan, antifagositik etkili bir antijendir. Grup A beta hemolitik streptokoklar, konak hücre invazyonuna yardımcı ve farklı hastalık kliniklerine yol açan ekstraselüler ve hücreye bağlı çok sayıda virülans faktörüne sahiptir.

Tablo 1'de GABHS virulan faktörleri özetlenmiştir. Grup A beta hemolitik streptokok virülans faktörleri bakterilerin konak hücre savunmasından (fagositoz, konak dokusuna yapışma, koagülasyon ve kompleman sisteminin aktivasyonu, sitokin kaskadının aktivasyonu) kaçmasında rol oynar.

Tablo 1. Grup A Beta Hemolitik Streptokokların virülans faktörleri

Hücre ile ilişkili faktörler	
M proteini	Antifagositik
Hyaluronik asit kapsülü	Antifagositik
C5a peptidaz	Antifagositik
Lipoteikoik asit	Adherens faktörü
Ekstraselüler ürünler	
Streptolizin O ve S	Sistemik toksisite
Streptokokkal pirojenik ekzotoksinler A, B, C, F, G, H, J, SMEZ ve SEMZ2	Sistemik toksisite
Hiyaluronidaz	Doku yayılımı
Streptokinaz	Doku yayılımı
Sistein proteaz	Doku yayılımı
DNAaz A-D	Doku yayılımı
Streptokokkal kompleman inhibitörü	Kompleman aracılı lizisin inhibisyonu

Pirojenik ekzotoksinler, T lenfositlerini tetikleyerek masif miktarda sitokin ve interleokin salgılayabilen süperantijenlerdir. Böylece ateş, kızıl benzeri döküntü, doku nekrozu, hipotansiyon ve organ yetmezliği gibi ciddi belirtilerin oluşmasına neden olabilirler. Streptokinaz, plazminojeni plazmine çevirerek enfekte dokularda pıhtılaşmış kanda lizis yapar ve GABHS'lerin hızlı çoğalmasına neden olurlar (18).

Tablo 2. Streptokokkus pyogenes in antijenik özellikleri ve çapraz reaksiyon gösterdikleri memeli dokuları.

S. Pyogenes dokusu	Dokudaki komponent	Memeli dokusu
Kapsül	Hyaluronik asit	Eklem kıkırdığı
Hücre duvarı	M proteini M associated protein	Miyokard
Grup karbohidrat antijenler	N-asetil glukozamin Ramnoz	Kalp kapakçıkları
Protoplast membranı	Protein, lipid, glukoz	Kalp kası sarkolemması, subtalamik ve kaudat nukleuslar

2.1.4. Patogenez

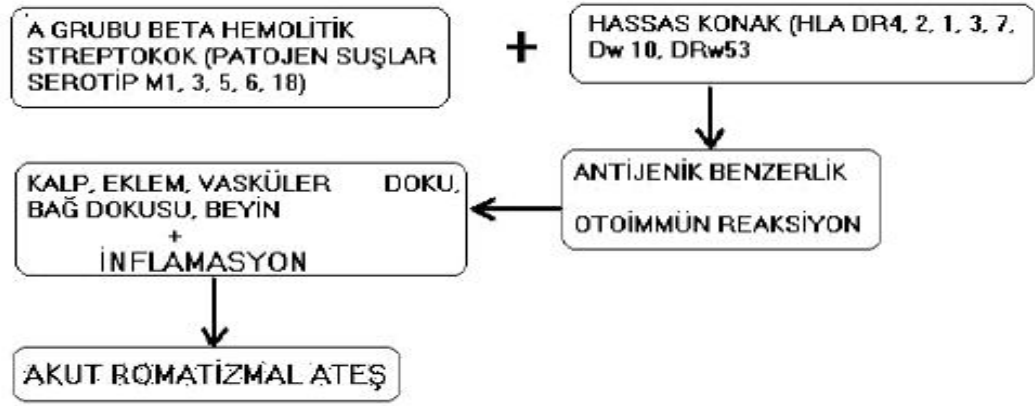
Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamkla birlikte öne sürülen birkaç varsayım mevcuttur. En popüler varsayım anormal immun yanıt teorisidir. Bu teori bazı streptokok antijenlerinin insan doku antijenleri ile çapraz reaksiyon vermesi esasına dayanır. Bu antijenik benzerlik sonucu gelişen hatalı immun yanıt nedeniyle kişi kendi antijenini yabancı olarak tanır ve doku zedelenmesi ortaya çıkar. A grubu beta hemolitik streptokokların kapsül hiyalürinatı ile eklem kıkırdığı, hücre duvarındaki M proteini ile myokard dokusu yine hücre duvarındaki karbonhidrat ile valvüler glikoprotein, GABHS' un protoplast membranı ile subtalamus ve kaudal nukleustaki nöronlar arasındaki immunolojik çapraz reaksiyonlar hastalığın klinik bulgularını oluşturan çeşitli organ ve doku hasarını açıklar (19).

Bu immunolojik görüşü destekleyen kanıtlar şunlardır:

- A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonu ile ARA'nın klinik bulgularının ortaya çıkışı arasında latent bir dönem olması,
- ARA' lı hastaların serumlarında artmış nitrit ve adrenomedüllin düzeylerinde artış (20),
- Kalp dokularında lenfosit birikimi, adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ve kompleman birikimi (21),
- Antikor yapımı zayıf olan infantlarda ARA' nın gözlenmemesi.

Sonuç olarak hastalığa genetik olarak yatkın bir kişide, GABHS' lerin romatojen suşu ile geçirilen farenjit etkisiyle hücrel ve humoral immun mekanizmaların uyarılması

sonucu kalp, eklem, beyin, bağ dokusu ve damar gibi çeşitli doku ve organlarda enflamasyon gelişir ve akut romatizmal ateş bulguları ortaya çıkar.



Şekil 1. ARA patogenezi.

2.1.5. Patoloji

ARA patogenezinde bağ dokuda özellikle kan damarları çevresinde oluşan iki temel lezyon vardır:

-Erken dönem: Gelişen lezyon; eksudatif, dejeneratif ve inflamatuardır. T ve B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ile bağ dokusunda parçalanma ve ödem söz konusudur. Erken dönem lezyonları ARA' nın geçici bulgularına yol açar, anti-inflamatuar tedaviye iyi cevap verir ve iyileşme döneminde tamamen kaybolur. Bu erken eksudatif-dejeneratif faz, 2-3 hafta sürer.

-Geç dönem: Oluşan karakteristik lezyon, Aschoff nodülleridir. Bu proliferatif lezyonlar aylar, hatta yıllarca sürebilir. Anti-inflamatuar tedaviye cevap vermez. Aschoff nodülleri ortada fibrinoid dejenerasyon, etrafında lenfosit, plazma hücreleri ve Anitschkow hücreleri adı verilen büyük lenfositlerden oluşur (22).

2.1.5.1. Kardiyak Patoloji

Perikard, myokard ve endokardiyal tabakaların üçü de tutulabilir ve pankardit olarak adlandırılır.

-Perikardit: Perikardın her iki yaprağı tutulur. Fibrinöz ya da serofibrinöz perikardiyal eksuda ile beraberdir, kalıcı hasar bırakmadan iyileşir.

-Miyokardit: Miyokardiyal lezyonlar; fokal interstisyel miyokardit, diffüz interstisyel miyokardit, kas liflerinin direkt zedelenmesi ve ileti sistemini tutan lezyonlar şeklindedir. Kardiyak disfonksiyon çoğunlukla miyokard lezyonuna bağlıdır (23). Miyokardit bulguları; ateş ile ilişkisiz taşikardi, kardiyomegali ve kalp yetersizliğidir. Konjestif kalp yetersizliği ARA'nın ciddi bir komplikasyonu olup miyokardit göstergesidir.

-Endokardit: Endokard tutulumuyla valvüler lezyonlar meydana gelir. En sık mitral ve aort kapağı, nadiren de triküspit ve pulmoner kapak etkilenir. Aktif fazda kapakçıklar ödemlidir ve makrofaj-fibroblastlar ile infiltredir. Endokardiyal yüzeyler, kapakçıkların serbest kenarından 2-3 cm boyunca hasarlanmıştır. Kapakların kapanma hattında vejetasyon -verrucae- adı verilen 1-2 mm lik küçük trombüsler oluşur. Bu inflamatuvar olay, fibrozis ile iyileşirken, kapakçıkları, korda tendineaları ve annülüsü daraltır. En büyük hasar, kapakların kapanırkenki temas bölgelerindedir. Mitral kapak yüksek basınçla kapandığı için en fazla etkilenen kapaktır. İnflamasyon ne kadar şiddetliyse, hasar o kadar fazla olur ve kapak yetmezliği gelişir.

2.1.5.2. Ekstrakardiyak Patoloji

Eklemler tutulumu: Patolojik açıdan eklemler tutulumu, sinoviyada hiperemi, ödem ve intra-artiküler sıvıda artış ile karakterize eksudatif lezyonlardan ibarettir. Kalıcı hasar meydana gelmez, rezolüsyon ile tamamen iyileşir.

Subkutan nodüller: Aschoff nodüllerine benzeyen, ortada fibrinoid nekroz alanı, etrafında lenfositler, fibroblastlar ve histiositlerden oluşan yapılardır. Hızlı ve sekel bırakmadan iyileşirler.

Plörezi ve pnömoni: Şiddetli karditlerde pnömoni ve plörezi de gelişebilmektedir.

Santral sinir sistemi tutulumu: Korteks, serebellum ve bazal ganglionlarda arterit, hücresel dejenerasyon, perivasküler infiltrasyon ve peteşiyal kanamalar görülebilmektedir. Lezyonlar tamamen iyileşir.

2.1.6. Klinik Bulgular ve Modifiye Jones Kriterleri

ARA'nın kesin tanı koyduran klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Klinik bulgular, A grubu beta hemolitik streptokoklar ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan yaklaşık üç hafta sonra ortaya çıkar. Bu latent dönem kardit ve korede üç ayı bulabilir.

ARA tanısında modifiye Jones kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler ilk kez 1944 yılında T. Duckett Jones tarafından tanımlanmış, en son 1992 ve 2003'de Amerikan Kalp Birliği tarafından gözden geçirilmiş ve modifiye Jones kriterleri ortaya çıkmıştır. Tanıdaki önemlerine göre klinik ve laboratuvar bulguları majör ve minör kriterler olarak sınıflanır:

Majör kriterler:

- 1- Poliartrit
- 2- Kardit
- 3- Kore
- 4- Subkutan nodüller
- 5- Eritema marjinalum

Minör kriterler:

- 1- Ateş
- 2- Artralji (Artrit varsa sayılmaz)
- 3- EKG'de PR aralığının uzaması (kardit varsa sayılmaz)
- 4- Akut faz reaktanlarında yükselme (ESH, C-reaktif protein)

Destekleyici bulgular:

- 1-Pozitif boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi pozitifliği
- 2-ASO titrelerinde yükselme

ARA tanısı için iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin bulunmasına ek olarak geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtı varlığı gerekmektedir. Revize edilmiş Jones kriterlerine dayanan 2002-2003 WHO kriterlerine göre ise; önceden romatizmal kalp hastalığı tanısı konulmuş hastalarda rekürrens tanısı koymak için iki minör kriter yeterlidir. Sydenham koresi ise tek başına ARA tanısı için yeterlidir, ayrıca sıklıkla ARA' nın tek semptomu olarak görülür.

2.1.6.1. Majör Kriterler

Kardit

Kardit, % 50-60 oranında görülür ve hastalığın en önemli majör bulgusudur (24). Endokard, miyokard ve perikard, değişik derecelerde tutulabilir. Klinikte kardit varlığı; üfürüm duyulması, kardiomegali, konjestif kalp yetersizliği, perikardiyal effüzyon veya frotman saptanması ile anlaşılır.

Endokard tutulumu, kapak yetersizlikleri ile kendini gösterir. Akut hastalık sırasında yetersizlik görülürken, ilerleyen yıllarda fibrozis nedeniyle stenozlar ortaya çıkar. En sık mitral kapak tutulur. Fizik muayenede mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apekte, aksillaya yayılan, pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapak yaprakçıklarının ödemli olmasına bağlı olarak ve mitral kapak ağzını daraltması nedeniyle mid-diyastolik 'Carey Coombs üfürümü' duyulur.

Mitral kapaktan sonra en sık tutulan kapak, aort kapağıdır. Sıklıkla mitral kapak tutulumuyla beraberdir. İkinci kalp sesiyle başlayan, aort odağından sternumun sol yanına yayılan diyastolik dekresando tarzında yetmezlik üfürümü duyulur. Aortik yetmezlik akımının etkisiyle mitral kapak ön yaprakçık açılımının kısıtlanmasına bağlı olarak, geç diyastolik üfürüm duyulur (Austin Flint üfürümü). Organik mitral darlığından farklı olarak mitral açılma sesi duyulmaz. Triküspit ve pulmoner kapaklar ise nadiren etkilenirler (13).

Miyokardit varlığını gösteren esas bulgu; ateşten bağımsız, dinlenme sırasında gözlenen sinüs taşikardisidir. Bunun dışında kardiomegali, kalp etersizliği, ritim ve iletim bozuklukları görülebilir. Romatizmal karditte sol ventrikül sistolik işlevlerinin korunması ve kreatin fosfokinaz ve MB fraksiyonu gibi enzimler ve Troponin T gibi

proteinlerde artış olmaması nedeniyle bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür (25, 26). Ancak biyopsi örneklerinde inflamasyon varlığının gösterilmiş olması ve bir çalışmada da QT dispersiyonunun arttığına gösterilmesi, miyokard tutulumunun kanıtları olarak düşünülebilir (27). Romatizmal karditte viral miyokarditteki gibi, hücre nekrozu ve kalıcı işlev bozukluğu gözlenmez (26). İletim sistemi tutulduğunda, AV bloklar ve ventriküler aritmiler görülür. En sık 1. derece AV blok görülür, kardit olmayan vakalarda minör kriter kabul edilir. İkinci ve üçüncü derece AV bloklar nadirdir (28).

Perikardın tutulmasına bağlı olarak klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görülmesi söz konusudur. Genel olarak perikard tutulumu sekel bırakmaz, konstriktif perikardit ve tamponada yol açmaz, ancak nadir de olsa tamponad gelişen olgular bildirilmiştir (29).

Kardit; ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi bulgular göstererek uzun süre sinsi bir şekilde seyredebilir. Bu sırada hastada akut faz reaktanlarında ve ASO düzeylerinde artış gibi bulgular saptanmayabilir. Hastaya tanı konduğunda genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumu ortaya çıkmıştır. Bu tabloya “sinsi kardit” adı verilir, tek başına tanı koydurucudur (30). İlk atakta karditi olmayan hastalarda tekrarlayan ataklar olmadığı halde romatizmal kapak hastalığının sessizce geliştiği bilinmektedir. Bu hastalar sessiz karditin ilk atakta fark edilemeyip profilaksi uygulanmaması sonucunda, ileride ciddi kardit ile gelebilirler. Bu yüzden artrit veya koreli olgularda EKO ile subklinik valvüler yetersizliklerin saptanması önemlidir (31). Bazı hastalarda, klinik olarak kardit düşündürülen bulgu olmamasına ve üfürüm duyulmamasına rağmen ekokardiyografi yapıldığında kapak yetersizlikleri saptanabilir. Bu durum “sessiz kardit” olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda sıklığı %12-21 olarak bildirilmiştir. Sessiz kapak yetersizliklerinin uzun dönem izlem sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca bu hastalar ikincil koruyucu tedavi alan hastalar olduğundan sessiz karditin doğal seyrinin nasıl olduğu ve ileride ne kadarının romatizmal kapak hastası olacağı da bilinmemektedir (32, 33).

Akut romatizmal ateş seyri sırasında kalp tutulumu hafif, orta ve ağır düzeyde kardit olmak üzere derecelendirilmektedir (34).

-Hafif kardit: Teleradyografi, EKG, ekokardiyografi ve fizik muayenede kardiyomegali ve kalp yetersizliği bulgusu olmaksızın, hafif mitral ve aort yetmezliği varlığı hafif kardit olarak değerlendirilir.

-Orta kardit: Klinik olarak orta derecede kapak lezyonu (örneğin orta derecede kardiyomegaliye sebep olmuş) veya EKO’ da kardiyak boşluklarda genişleme olması ya da orta derecede kapak lezyonu bulgusu (orta derecede mitral yetmezlik; yüksek yoğunlukta proksimal jet akımının sol atriumun yarısını veya daha azını doldurduğunda söz konusudur. Orta derecede aort yetmezliğinin EKO bulgusu ise; regürjitan akım çapının, sol ventrikül çıkış çapının % 15-30’u olmasıdır).

-Ağır kardit: Daha önce ARA nedeniyle kalp ameliyatı geçirilmiş olması veya klinik olarak ağır kapak yetmezliği bulguları (ağır kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği) veya EKO’ da ağır kapak lezyonu bulguları (mitral yetersizlik için pulmoner venlerde anormal regürjitan akım bulgusu, aort kapak yetmezliği için desendan aortada doppler akımı bulguları saptanmasıdır). Romatizmal karditte erken dönemde kapak yetersizlikleri görülürken, uzun dönemde fibrozis nedeniyle kapak darlıkları görülür. En sık mitral kapak darlığı görülmektedir. Mitral kapak darlığı teşhisinde; birinci kalp sesinin şiddetlenmesi, mitral açılma sesi, middiastolik ve presistolik üfürüm belirmesi, sol atrial ve sağ ventrikül hipertrofisi bulgularının saptanması değerlidir (35).

Artrit

Akut romatizmal ateşin en sık görülen bulgusudur. % 75-80 oranında görülür ve genellikle diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemler tutulur (13). Büyük çocuklarda daha sık, beş yaş altında azdır. Birden fazla eklem tutulumu mevcuttur, tutulum simetrik değildir ve gezici karakterdedir. Ancak ARA’nın % 3.5-17 arasında tek eklem tutulumu ile de seyredebileceği bildirilmiştir. Bazı hastalarda eklem bulguları çok kısa süreli ya da hafif olabilir, hastalar artrit anamnezi vermeyebilir. Son yıllarda küçük eklem ve sakroiliak eklem tutulumu gibi sıra dışı olgular da bildirilmiştir (36).

Artrit tanısı için, tipik artrit bulguları gereklidir. Bunlar; ağrı, ısı artışı, kızarıklık, ödem ve fonksiyon kaybı gibi enflamasyon bulgularıdır. ARA artriti son derece ağrılıdır ve artritin diğer bulgularının şiddetiyle doğru orantılı değildir. Her eklemdaki artrit bir

haftadan kısa sürer. Salisilat ve benzeri anti-inflamatuar tedaviye kısa sürede yanıt alınır, 24-48 saatte artrit bulguları geriler. Uygun dozda salisilat tedavisine rağmen 48 saatten uzun süren artritlerde başka bir tanıya yönelmek gerekir.

ARA' da artrit 2-4 haftada kendiliğinden düzelir, genelde dört haftadan uzun sürmez. Kalıcı sekel bırakmadan tamamen iyileşir.

Sydenham Koresi

ARA' da % 10-15 oranında görülür (36). Adolesanlarda ve kızlarda daha sık görülür. Bazal ganglionların, özellikle de kaudat çekirdeğin inflamasyonu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Latent periyodu uzundur (1-6 ay). Klinik olarak duygusal dengesizlik, okulda başarısızlık, gövde ve ekstremitelerde -özellikle üst ekstremitelerde- genellikle tek taraflı, istemsiz, hızlı, düzensiz, amaçsız ve sürekli koreatetoid hareketler ve kaslarda koordinasyon bozukluğu ile karakterizedir (37). Yüz kasları da tutulabilir. Dilde kasılmalar görülebilir. Süt sağma hareketi (Milkmaid sign) ve hipotoni gözlenebilir. İstem dışı hareketlerin stres altında artması ve uyku esnasında kaybolması tipiktir. Genelde 2-3 ay içinde kendiliğinden geçer.

Kore bulguları gösteren hastaların uzun dönem izleminde % 27 oranında romatizmal kalp hastalığı geliştiği gözlenmiştir. Bunun nedeninin, kore ile birlikte görülebilen sessiz kardit vakaları olduğu düşünülmektedir (37). Bu nedenle koreli hastaların kardiyak açıdan takip edilmesi önemlidir.

Eritema Marjinatum

Akut romatizmal ates seyri sırasında ortaya çıkan gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşmiş büyük makuler lezyonlardır. Hastaların %5'inde görülür. Karditli hastalarda daha sık ortaya çıkar. Kasıntısız, kenarları dantel ya da harita şeklinde girintili çıkıntılı, koyu pembe renkte, ortası soluk, basmakla solmayan cilt döküntüleridir. Isı ve basınç uygulaması ile yeni lezyonlar ortaya çıkabilir (36).

Derialtı nodülleri

Hastaların %5 kadarında görülür. Ekstremitelerin ekstansor yüzlerinde, vertebraların spinöz çıkıntıların üzerinde, oksiputta bulunabilen sert, ağrısız, mobil, yaklaşık 1 cm

apında nodüllerdir. Histolojik görünümleri Aschoff nodülleri ile benzerlik gösterir. Hem eritema marjinatum, hem de ciltaltı nodulleri major bulgular olmakla birlikte diğ r major ölçütlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başlarına tanı koydurmazlar (36).

2.1.6.2. Minör Kriterler

Ateş

ARA' da ateş 37,8-39,5  C arasında değişir, karakteristik bir özelliği yoktur. Erken dönemde görülür ve genellikle 1-2 haftada geçer.

Artralji

Eklemde şişlik, kızarıklık gibi bulgular olmadan sadece ağrı hissedilmesidir. Artritli hastalarda minör kriter olarak kabul edilmez.

EKG'de PR Aralığının Uzaması

Birinci derece AV blok nedeniyle g r lmektedir. Yaşa göre ve kalp hızına bağlı olarak değişmektedir. Kardit olan vakalarda minör kriter olarak kabul edilmez. Nonspesifik bir bulgudur, başka enfeksiyon hastalıklarında da görülebilir.

Akut Faz Reaktanlarında Artış

 nflamasyonun nonspesifik göstergesidir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı gibi parametreler kullanılır.

ESH; tedavisiz hastalarda 6-12 hafta yüksek kalabilir. Anti-inflamatuvar ilaçlarla düşer. Anemi, eritrositlerdeki rulo formasyonu ve kan proteinlerindeki değişiklikler ESH'yi yükseltebilir. Tedavinin erken kesilmesi halinde romatizmal hastalık halen aktifse ESH düzeyi tekrar yükselebilir, bu nedenle ARA' nın seyrini izlemekte yararlı olabilir. Akut dönemde normale dönene kadar haftada bir sedimentasyon hızı kontrol edilmelidir (38).

CRP; normalde kanda bulunmayan, inflamasyon durumlarında karaciğ rde sentezlenen ve hızla yükselen bir proteindir. Pozitif olması hastalığın aktif olduğuna işaret eder.

Lökositoz ve sola kayma; hastalığın akut safhasında görülebilir, ancak güvenilir değildir.

2.1.6.3. Destekleyici Bulgular

Geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu kanıtlayan veriler, destekleyici bulguları oluşturur. Bunlardan en az bir tanesi ARA tanısı için gerekmektedir. Boğaz kültüründe A grubu streptokokların üretilmesi ve antistreptokokal antikor pozitifliği Jones kriterlerine göre geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü ise geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul etmektedir.

Boğaz Kültürü

Boğaz kültürü; streptokok enfeksiyonunu kanıtlamada altın standarttır. Ancak hastalığın uzun latent döneminden dolayı, mikroorganizmanın eliminasyonu nedeniyle vakaların çoğunda boğaz kültüründe üreme olmamaktadır.

Antistreptokokal Antikorlar

ASO; antiDNase, antihyaluronidaz gibi antistreptokokal antikorlar arasında en yaygın kullanılanıdır. ARA'da ASO titresi % 80-85 oranında yüksek bulunur. Üç antikordan en az birinin yüksek bulunma yüzdesi ise % 95-100'dür (18). ASO, streptokok enfeksiyonundan bir hafta sonra yükselmeye başlar, 3-5 hafta sonra zirve yapar ve 6 ay ile bir yıl kadar yüksek kalabilir.

Diğer Bulgular

Akut romatizmal ateş seyri sırasında, tanı kriteri kabul edilmese de şiddetli karın ağrısı, burun kanaması ve romatizmal pnömoni adı verilen akciğer bulguları görülebilmektedir (36).

2.1.7. Tanı

Tanıda kullanılan Jones kriterlerine 1992 yılında Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından ve 2002-2003 yıllarında DSÖ tarafından son şekli verilmiştir (39).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

ARA birden fazla organ veya dokuyu tutabildiğinden birçok hastalıkla karışabilir. Artritli vakalarda en sık juvenil romatoid artrit, SLE, poststreptokoksik reaktif artrit, Henoch-Schonlein vaskülit ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

Poststreptokoksik reaktif artrit; GABHS enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan, Jones kriterlerine tamamen uymayan hastalarda gezici olmayan bir artritir. Aspirine cevapsızlık, vaskulit ve glomerulonefrit görülür, bunlar da uzun süreli antibiyotik tedavisi gereksizdir (40).

Juvenil Romatoid Artrit; sistemik JRA'da ateş yüksektir ve uzun sürer. Döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi sistemik bulgular olur. Burada görülen artritte deformasyon olur. Akut dönemde aspirine yanıt yoktur. RF ve ANA pozitifliği olabilir (40).

Septik Artrit; daha çok monoartikülerdir ve toksik belirtiler mevcuttur. Eklem sıvısı aspirasyonunda patojen ajan ve bol lökosit gözlenir (40).

Ailevi Akdeniz Ateşi (poliserozitis rekurrens); artralji, ateş, karın ağrısı, epansmanlı perikardit, sedimentasyonun yükselmesi ve lökositoz gibi bulgular yüzünden ayırıcı tanıda karışıklık yaratabilirse de, hastalığın 2-3 gün sürmesi ve aralıklarla tekrarlaması bakımından ARA' dan ayrılır (40).

Serum hastalığı; ateş, artrit ve ürtikeryal ekzantem ile ARA' yı taklit edebilir. Anamnezde 8-10 gün önce serum yapılmış olması tam kan sayımında eozinofillerin bulunması ve ARA' nın diğer belirtilerinin olmaması ile ayırdedilir (40).

Sistemik Lupus Eritematozis; endokardit, miyokardit, perikardit, arterit, ekzantem ve artrit olması bakımından benzeyebilir de, sıklıkla 15-40 yaşlarında kızlarda rastlanması ve bilhassa böbrek bozukluğu, antinükleer antikörlerin bulunması ile ayırtedilir (40).

Henoch-Schonlein Vaskuliti; eklem ağrısı, karın ağrısı ve ateş gibi belirtilerle ARA' yı taklit edebilir. Fakat peteşi ve purpurik lezyanların simetrik olarak ekstremitelerde görülmesi, renal bozukluğun olabilmesi (proteinüri) ve karditin bulunmaması ile ayırdedilir (40).

Akut lökozlar; bazen ekstremitte ağrıları, artrit ve artralji ile başlayabilir. Sedimentasyonun yükselmesi karışıklık yaratabilirse de anemi, hepatosplenomegali ve lökositlerdeki değişikliklerle ayırt edilir (40).

2.1.9. Klinik Seyir

Hastalığın klinik bulguları oldukça değişkendir ve tanı koyduracak tek bir yakınma, bulgu ve tetkik bulunmamaktadır (41). 2002-2003 WHO kriterleri, romatizmal kalp hastalığı olanlarda tekrarlayan ARA ataklarının tanısı için gerekli şartları hafifletmiştir (42). Bu kriterlere göre, daha önce romatizmal ateş tanısı konulmamış olan ve ilk atak ile gelen hastalar için Jones kriterleri geçerliken; daha önce romatizmal kalp hastalığı geçirdiği bilinen ve rekürrensle gelen hastalarda iki minör bulgu ile birlikte geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulgusu (Jones kriterlerindeki geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulguları veya kızıl) olması tanı için yeterlidir (42). ARA' nın sekel bırakan tek bulgusu olması nedeniyle, ayrıca akut kalp yetersizliğine yol açabildiği için, prognozu belirlemede en önemli bulgu, kalp tutulumunun olup olmadığıdır. Artritin aksine küçük yaşlarda daha sık görülür. Hastanın yaşı küçüldükçe kardit sıklığı ve karditin ağırlığı artar. Prognoz, ARA'nın ilk atağında ve karditi olmayanlarda mükemmeldir. İlk atakta karditi olmayanlarda yıllar sonra bile romatizmal kalp hastalığı görülmezken, karditli olguların % 56.5 kadarında kalıcı kalp hasarı bulunmuştur (43). Bunun nedeni ilk atakta kardit geçirenlerde tekrarlayan atakta kardit olma olasılığının yüksek olmasıdır. ARA tedavi edilmediği takdirde bile 3 ay içinde kendiliğinden düzelebile de, nadiren kronik aktif kardit halini alıp aylarca sürebilir. Akut dönemde gelişen kapak yetersizlikleri, tedavi ile erken dönemde veya zaman içinde gerileyebilir, hatta tamamen düzelebilir. Hastanın tedavisiz kalması ya da profilaksi almaması nedeniyle tekrarlayan ataklar sonucu romatizmal kalp hastalığı gelişebilir. RKH, ARA nedeniyle gelişen kronik kardiyak valvüler patoloji sonucu oluşur. Bu hastalığa duyarlılığın, genetik faktörlerin yanı sıra biyolojik (ör: beslenme), medikal (ör: streptokokal boğaz enfeksiyonu tedavisi) ve çevresel faktörlerle (ör: kalabalık yaşam koşulları, yoksulluk) ilişkili olduğu düşünülür (9).

2.1.10. Komplikasyonlar

Romatizmal kapak hastalığı, ARA' nın esas ve en önemli komplikasyonudur. Ağır vakalarda konjestif kalp yetersizliği gelişebilir, ölüm ile sonuçlanabilir. Aritmiler, perikardit, romatik pnömoni, pulmoner emboli, pulmoner enfarkt komplikasyon olarak görülebilir. Ayrıca kapak değişimine gitmiş hastalarda, antikoagülan kullanımıyla ilgili problemler, tromboembolik olaylar, endokardit riski, gebelikte karşılaşılan sorunlar ileri

yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Bütün bu komplikasyonların önlenmesi için elimizdeki en önemli silah sekonder profilaksidir.

2.1.11. Akut Romatizmal Ateş Tedavi Yönetimi

Genel tedavi tedbirleri, aktivite kısıtlaması, primordial, primer ve sekonder profilaksi, antiinflamatuvar tedavi, hastalığın şiddetine ve semptomlarına göre eklenen diğer tedaviler, kalp yetersizliği kontrolü ve ağır olgularda kapak cerrahisidir. Uzun dönem koruma ve izlem, hasta ve ailenin bilgilendirmesi, hasta izlemi ve hasta ve/veya yakınlarında hastalıkla ilgili farkındalık oluşturulmalıdır. ARA' da genel tedavi tedbirleri üç başlık altında incelenebilir:

Primordial Profilaksi (GABHS' a Maruziyetin Azaltılması)

Sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi, kalabalık yaşam, hijyen, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi sağlanmalıdır.

Primer Profilaksi (Farenjit Tedavisi)

Grup A beta hemolitik streptokok tedavisi için önerilen, penisilin tedavisidir. Akut hastalık başladıktan sonra 9 gün içinde tedaviye başlanması ARA' yı önlemektedir. Kültür sonucu için 24-48 saat antibiyotik başlamadan beklemek ARA riskini arttırmaz. Tedaviye başladıktan 24 saat sonra bulaşıcılık kaybolur.

Tablo 3. GABHS Farenjit Tedavisi

Benzatin Penisilin G	27 kg↑	1200000 Ü im	Tek doz
	27 kg↓	600000 Ü im	Tek doz
Penisilin V/Amoksisilin	Çocuk	3x250 mg po	10 gün
	Erişkin	3x500 mg po	10 gün
1.Kuşak Sefalosporin/Eritromisin			10 gün

Grup A beta hemolitik streptokokal farenjit kısa süreli tedavi ile düzelir. Ancak 5 gün penisilin tedavisi ile supüratif olmayan komplikasyonlar (ARA ve AGN) önlenemez. Grup A beta hemolitik streptokokal farenjit kısa süreli Azitromisin tedavisi ile non süpüratif komplikasyonlar önlenir. (FDA onaylı, tonsilde yüksek konsantrasyon,

toplam 60mg/kg (3 veya 5 günde). Kontrol boğaz kültürü rutin olarak önerilmemektedir. Ancak semptomları devam eden, tekrarlayan ARA geçiren hastalarda kültür tekrarlanmalıdır.

Sekonder profilaksi

Rekürrensi tetiklemek için GABHS enfeksiyonunun semptomatik olması gerekmez, semptomatik enfeksiyon uygun tedavi edilse dahi ARA tekrarlayabilir. Enfeksiyon atağının tanı ve tedavisinden çok devamlı antibiyotik profilaksisi zorunludur. Tablo 4 ve 5’ da devamlı antibiyotik profilaksisinde kullanılan ajanlar ve tedavi süreleri özetlenmiştir.

Tablo 4. ARA da sekonder profilaksi.

Benzatin penisilin G	27 kg ↑ üstü 1200000ü 27 kg ↓ 600000 ü İM ★ 3-4 haftada bir
Fenoksimetil pen (Penisilin V)	250 mg 2 kez/gün oral
Sulfadiazin	27 kg ↑ 1 gr 1 kez/gün 27 kg ↓ 0.5 gr 1kez/gün
Penisilin veya sulfa allerjisi varsa makrolid veya azalid ★ AHA 4 haftada bir öneriyor, endemik bölgelerde 3 haftada bir.	Doz yaşa ve kiloya göre değişir

Tablo 5. ARA’ da sekonder profilaksi süreleri.

Kardit, RKH var(klinik/ekokardiyografik)	En az 40 yaşına kadar bazen hayat boyu Son ataktan sonra 10 yıl
Kardit,RKH yok	10 yıl veya 21 yaşına dek
Karditsiz ARA	5 yıl veya 21 yaşına dek
BİREYE GÖRE KARAR VERMELİ	HANGİ SÜRE DAHA UZUNSA

Akut Romatizmal Ateş ve Antiinflamatuvar Tedavi

Artritte; salisilat ve diğer NSAİD ler kullanılabilir. Ancak bir kontrendikasyon yok ise aspirin tercih edilir. Salisilat dozu çocukta 80-100 mg/kg/gün adölesan ve erişkinde 4-8 gr/g 4 dozda oral 2 hafta tam doz, 2 haftada azaltarak kesilir. Artrit 48-72 saatte düzelmeye başlar, yanıt yoksa tanı sorgulanmalı kan düzeyi 20-30 mg/dl veya 0.7-2.0 mmol/L tutulmalıdır. Salisilat kullanılmayan artritle olgularda NSAİD'lerin dozu ise; naproxen 10-20 mg/kg 2 dozda (KC toksisitesi yok), ibuprofen 30-40 mg/kg/gün 4 dozda kullanılabilir.

Kardit varsa; hafif karditte artritte olduğu gibi salisilat kullanılır, doz aynıdır. Orta-ağır karditte prednizolon 2mg/kg/gün, oral 2-3 hafta ve doz azaltmaya başlanır, her hafta %20-25 azaltılır (44). Steroid kesilmeden 1 hafta önce salisilat 75-80 mg/kg başlanır ve prednizolon kesildikten sonra ise salisilat 3-4 hf daha devam edilir. Gastrointestinal sistem koruması unutulmamalıdır. Subklinik karditte ise salisilat kullanılır. Sydenham koresi izole ise antiinflamatuvar tedaviye gerek yoktur. Steroidler ağır karditte önemli olup, salisilat ve steroidler şiddet ve prognozu etkilemez. Antiinflamatuvar tedavi kardit gelişmesini önlemez.

Kardit gidişini etkileyen sekel oluşmasını önleyebilen antiinflamatuvar tedavi yoktur. Steroid rezidüel kalp hastalığı sıklık ve şiddetini değiştirmez (45).

Sydenham Kore ve Tedavisi

İzole korede antiinflamatuvar tedaviye gerek yoktur. Primer profilaksi uygulanmalıdır. Hafif olgularda farmakolojik tedavi gerekmez, ağır olgularda tedavi verilmeli ve ajan olarak; valproik asit (15-20mg/kg/gün), karbamazepin (7-20 mg/kg/gün), fenobarbital, haloperidol, kortikosteroidler, plazma değişimi, İV immünglobulin tedavisi, tedaviye dirençli olgularda stresi azaltmak ve duygusal değişkenlikler için hastaneye yatırılabilir (46).

Fizik Aktivitenin Düzenlenmesi

Akut romatizmal ateş'li her hastada yatak istirahati zorunludur. Sadece artriti olan hastalarda, artrit bulguları ve akut faz reaktanları normale dönene kadar istirahat yeterlidir. Hastalar bu dönemde kardit açısından da yakından takip edilmelidir. Mitral

kapak yetersizliğinin ilerlemesinde sol ventrikül basıncı ve hacminin rol oynadığı düşünüldüğünden kardit bulgusu olan her hastada en az 4 hafta yatak istirahati gerekir. Eğer kalp yetmezliği bulguları varsa bu bulgular düzelene kadar istirahat zorunludur, sonraki 4 hafta da aşırı aktivite kısıtlanmalıdır.

Endokardit Profilaksisi

Endokarditler RKH'nin önemli bir komplikasyonudur. Amerikan Sağlık Kurumu Rehberleri 2007de revize edilmiştir, endokardit profilaksisi kardiyak belirtileri olanların diş bakımlarına gitmesini gerekli görmektedir. Bu protez kalp kapağı kullanan yada kapak tamirinde protez materyal kullanan ve daha önceden endokardit olanlarıda içermektedir. Diğer belirtileri olan hastalarda profilaksi gerekmemektedir. Oral mukoza ya da diş etrafında perforasyonlarda yada operasyonlarda profilaksi gerekmektedir. Hastalar kronik penisilin profilaksisi aldıkları için amoksisilin dirençli organizmaların gelişmesi muhtemeldir, klindamisin, klaritromisin yada azitromisin belirtilen prosedürlerde önerilmektedir (47).

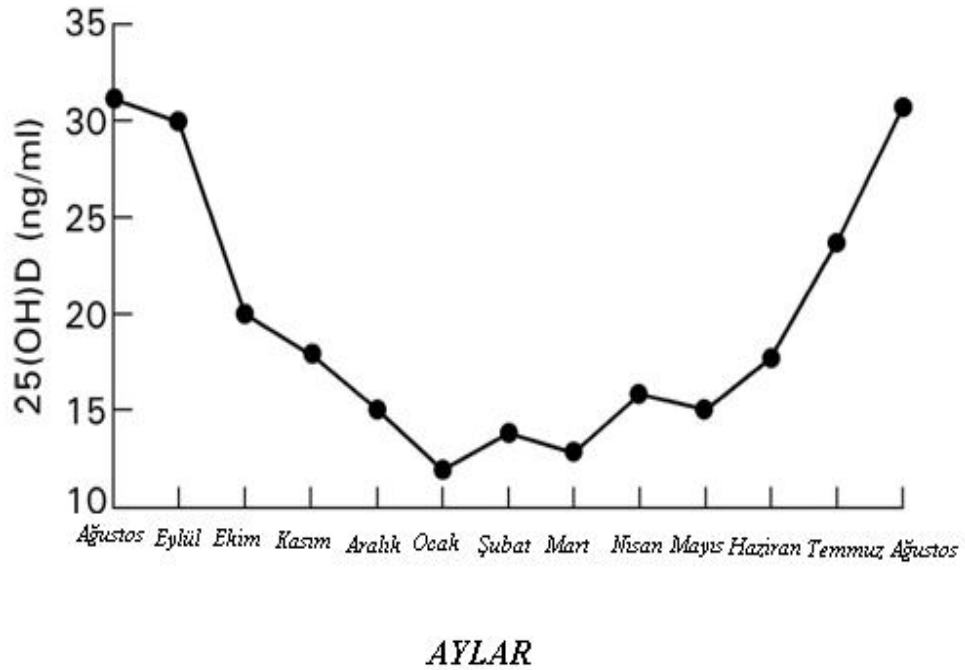
2.2. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Uzun zamandır ismi rikets ile birlikte anılan D vitamininin hücre diferansiasyonu, hücre büyümesi, antiproliferatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden değerlendirilmesine neden olmuştur (48, 49).

2.2.1. D vitamini kaynakları

Vitamin D' nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilerek spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar. Bu vitaminlerin depolanması yağ hücrelerinde olup, gerektiği zaman dolaşıma salınırlar.

Somon balığı, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (50, 51). Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınların etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentezlenir. Deride, 7-dehidrokolesterol ultraviyole B (UVB) ışınları etkisi ile önce previtamin D' ye sonra vücut ısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınlarının etkisiyle D vitaminini parçalanarak inaktif ürünlere dönüşür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (52-54). Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak 18-20 mJ/cm² UVB ışını gerekmektedir (54). Ülkemiz 36 - 42 derece kuzey enlemleri ve bol güneş alan jeopolitik bir alanda bulunduğu için yılın sadece 4 ayı D vitamini üretimine yetersiz güneş ışığı almaktadır. Yılın geri kalan aylarında gelen güneş ışığı, D vitamini yapımı açısından yeterli düzeydedir (55). Yapılan çalışmalarda, serum D vitamini seviyesinin ilkbahar ve kış aylarında daha düşük olduğu saptanmıştır (56) (Şekil 2).



Şekil 2. Mevsimsel serum 25(OH)D seviyeleri (Kaynak no 56).

2.2.2. D vitamini düzeyleri

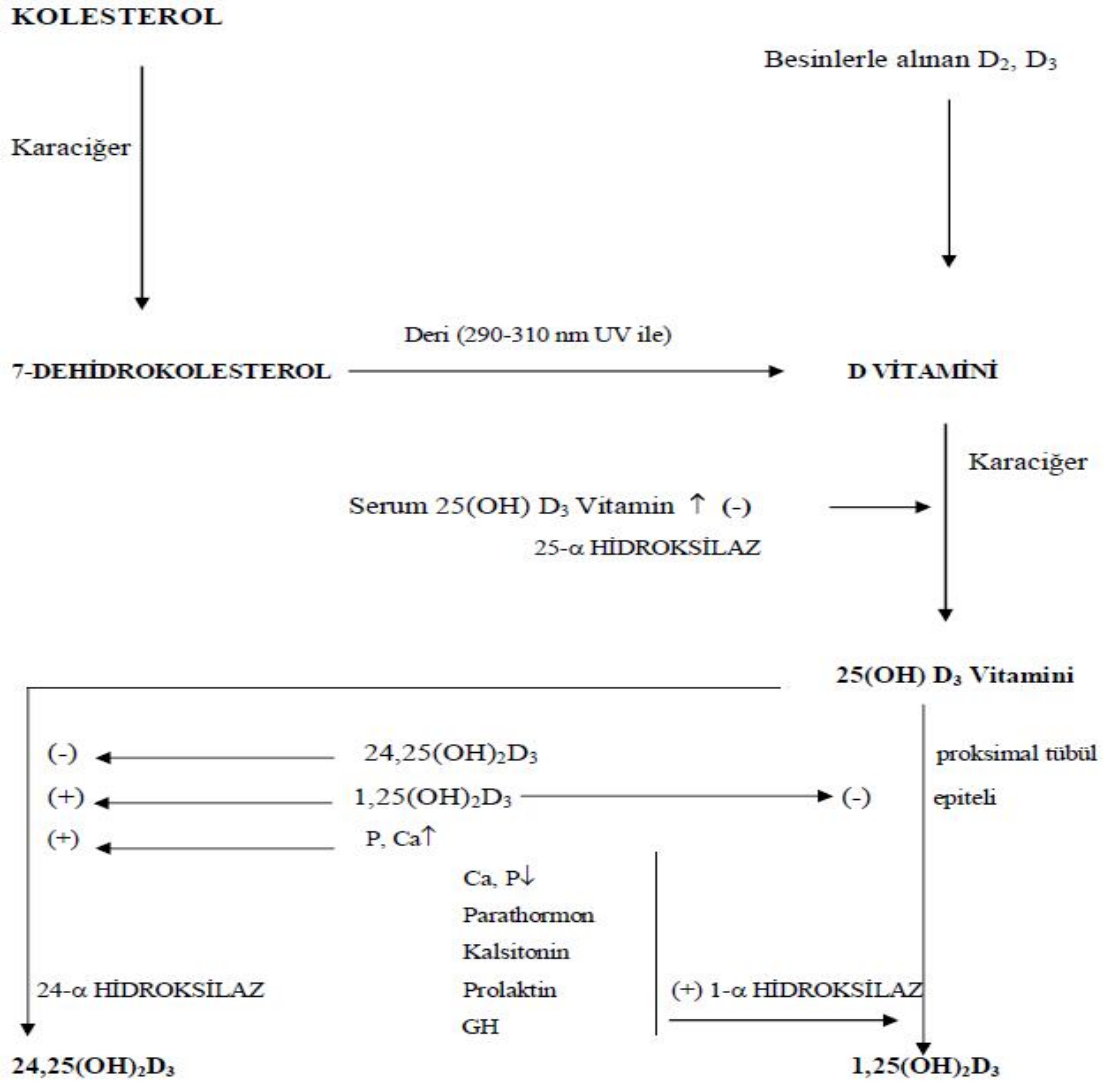
Optimal kemik ve vücut sağlığı için yeterli D-vitamini statusu önemlidir. İnsan vücudu normokalsemi durumunu devam ettirebilmek, bağırsak Ca emiliminin yeterliliğini sağlamak için vitamin-D yetmezliği/eksikliği ve vitamin-D'nin metabolizması ve etkisinde çok kısa zamanda değişiklikler yapar. İntestinal Ca emiliminde düşme, serum Ca'sında ufak fakat gerçek bir düşme yapar. Bu düşme paratiroid bezi hücrelerinin plazma membranındaki kalsiyum algılayıcı reseptör (Ca sensing receptor= CaSR) tarafından fark edilir ki bu, bezden PTH gen ekspresyonunu artırma ve salıverilmesi için bir sinyaldir (57). Böbreklerin proksimal lup epitel hücrelerinin plazma membranındaki PTH/ "PTH related peptid" reseptörleri ile PTH'nin etkileşimi CYP27B1 gen ekspresyonunu ve mevcut substrat 25OHD3'ün 1,25(OH)2D3 dönüşümünü artırır, 1,25(OH)2D3 seruma geçerek VDBP'ye bağlanır. Bağırsak ve kemikte VDR ile regüle edilen genlerin kontrol bölgelerinde "Vitamin D responsive element (VDRE)" aracılığı ile bağırsakta Ca ve P emilimini artırır ve kemikte mineral fazındaki Ca ve P'si sırasıyla açığa çıkarır. Bu şekilde serum Ca'sındaki eksiklik düzeltildiğinde, aktive olmuş 1,25(OH)2D3/PTH eksenini, osteosit kaynaklı FGF-23 tarafından süprese edilir (58). Bu anlatılan fizyolojik değişiklikler, birçok araştırmacı tarafından vitamin-D hormonunun yetmezlik ve/veya eksikliğinin, serumdaki immünreaktif PTH (iPTH) düzeylerinin yüksek bulunmasıyla tanımlanmasına neden olduğu tespit edilmiştir (59). Serum 25OHD3 düzeyleri genel olarak vitamin-D statusunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Fakat hangi düzeyin yeterlilik kabul edileceği hakkında net bir fikir birliği yoktur (60, 61). Serumda ölçülen 25OHD3 düzeyinin < 20 ng/mL (50 nmol/L) olduğu haller, birçok uzman tarafından vitamin-D eksikliği olarak tanımlanır. 25OHD3 düzeyleri 30-40 ng/mL oluncaya kadar, PTH düzeyleri ile ters bir ilişki gösterir. Bu düzeyde PTH en düşük değerlerine ulaşır. Son verilerin ışığında, serum iPTH düzeylerinin, serum 25OHD3 düzeyinin 30 ng/mL (veya 75 nmol/L) olduğunda önemli derecede yükseldiği kabul edilir (61). Bu verilere dayanarak 21-29 ng/mL (50-75 nmol/L) 25OHD3 düzeyleri, relatif vitamin-D yetmezliği olarak kabul edilir. 25OHD3 düzeylerinin 20 ng/mL (veya 50 nmol/L) altında olması aşık vitamin-D eksikliği olarak kabul edilir ve bu durumda bu eksikliğe ait iskelet sistemine ait sorunlar klinik olarak belirgin hale gelmeye başlar. Vitamin-D yeterlilik düzeyi ise > 30 ng/mL olan 25OHD3 değerleri ile tanımlanır. Genelde 60-120 ng/mL (100- 200 nmol/L) 25OHD3

değerleri vitamin-D yeterliliği diye kabul edilmektedir (62). Vitamin-D intoksikasyonu 25OHD3 düzeylerinin 150-200 ng/mL olduğu durumdur.

2.2.3. D vitamini metabolizması

Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25- α -hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. 25- α -hidroksilaz enzimi çok fonksiyonlu bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25- α hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşebilmesi için böbreklerde 1- α hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüştürülmesi gerekmektedir. Böbrekte proksimal tubülüs hücreleri, 1- α hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25(OH) vitamin D'nin, 1,25-(OH)₂D' ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. D vitamini sentezinde 1 α -hidroksilaz enzimi anahtar enzimdir (51). Bu enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor-23 (FGF-23) rol oynar. Parathormon D vitamin düzeyini arttırmaktadır. Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini düzeyi artmaktadır. *Fibroblast growth factor-23* (FGF-23) D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince bağırsak hücrelerinde sodyum-fosfat kotransportuna neden olmakta ve 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (63).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)₂ D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D 24-hidroksilasyonla “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır.



Şekil 3. D-vitamini metabolizması ve etkileyen faktörler.

2.2.4. Vitamin D reseptörleri (VDR)

VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. VDR geni 12q13-14 kromozomunda bulunmaktadır. Her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan parmak gibi iki çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunur. Vitamin D'nin bütün formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak taşınır ve total vitamin D'nin %1-3'ü serbest formda bulunur. Aktif vitamin D' ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, böbrek, paratiroid bezleri, lökositler gibi birçok doku ve hücrede tanımlanmıştır (1, 64).

Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer. Böylece retinoik asit reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta “1-25(OH)₂D-VDR-RXR“ birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur ve sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, aktif vitamin D’nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (65).

2.2.5. Vitamin D reseptör gen polimorfizmi

VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla VDR varyantları ile astım ve atopi varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (65-68).

2.2.6. D-vitaminin etkileri

2.2.6.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15’i, fosforun %60’ı emilmektedir. Aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂ D vitamini VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40’a, fosfor emilimi %80’e çıkmaktadır. Böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmakta, böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir. (58, 61). Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır (61).

2.2.6.1.1. Kalsiyum

İnsan vücudunda yaklaşık 1 kg Ca bulunur. Bunun %99’u kemiklerde amorf kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit kristalleri şeklinde yer alır. Kemikler vücuda mekanik destek sağlamaların yanı sıra Ca deposu görevi de görürler (69). Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1’lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (koagülasyon, endokrin sekresyon ve enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Serumdaki Ca’un %50’si iyonize halde bulunurken, %40’ı

proteinlere, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağılı bulunur. Proteine bağılı Ca'un %80-90'ı albümine bağılıdır. Bir gram albümin 0.8 mg/dl Ca bağılar. Serum Ca konsantrasyonu adolesan döneminde 8.8–10.8 mg/dl arasında değışir (70). Diyetle alınan Ca' un %20–30'u duedonum ve jejunumun üst kısmından emilir. Ca' un ana besin kaynakları süt, süt ürünleri ve yeşil yapraklı bitkilerdir. Günlük Ca ihtiyacı; süt çocukluğu döneminde 500–600 mg iken daha büyük çocuklarda 800–1200 mg'dır (71). D-vitamini kemikten kalsiyum rezorbsiyonu, barsaktan kalsiyum emiliminin arttırılması ve böbrekten atılımının azaltılması gibi etkilerle kalsiyum hemostazında etkisini göstermektedir.

2.2.6.1.2. Fosfor

Vücudumuzda organik ve inorganik bileşikler halinde bulunan P'un %85'i kemiklerde bulunurken %15'i hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur (70). Serumda P'un %15'i proteine bağılı iken, %85'i serbest halde bulunur Süt, süt ürünleri, et ve tahıllarda yeterli miktarda P bulunur. P düzeyi yaşla değışir (71). Fosfor homeostazını etkileyen en önemli mekanizma, böbrekten P atılımının kontrolüdür. Glomerullardan ultrafiltre edilen P'un %70'i proksimal, %30'u distal tübüllerden reabsorbe edilir. D vitamininin tübüler P reabsorbsiyonunu uyarmakla birlikte, akut olarak yüksek dozda verildiğinde, kemikten P mobilizasyonunu artırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi durumunda ise kemik mineralizasyonunu uyarmaktadır.

2.2.6.1.3. Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz, kemikte pirofosfatı hidrolize ederek, hidroksiapatit kristallerinde depolanmak üzere gerekli olan fosfatı sağlar ve mineralizasyonu aktive eder. Kemik yapımının belirleyicisidir. Sağlıklı çocuklarda süt çocukluğu döneminde yüksek iken daha sonraki dönemde yaşla paralel olarak azalır. Pubertede yeniden yükselmeye başlar. Kızlarda 11–12, erkeklerde 13–14 yaşlarında, orta-pubertede (kızlarda meme gelişimi evre III, erkeklerde pubik kıllanma evre III) zirveye ulaşır. Daha sonra tekrar azalarak yavaş yavaş erişkin değerlerine ulaşır (72).

2.2.6.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri

1,25(OH)₂ D vitamini direk veya indirek olarak hücre poliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir (73). 1,25(OH)₂ D vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂ D vitaminine yanıt vermektedirler. 1,25 (OH)₂ D vitamini renin sentezini inhibe eder, insulin üretimini artırır ve myokard kontraktilitesini artırır. 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı mortaliteler de yüksektir. Güneş ışımına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışımına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmıştır. D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabetes sıklığı artmıştır. D vitamin yetersizliğinde, şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir. İntrauterin dönem ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyumak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (73, 74)

2.2.6.3. D-vitamininin immün sistem ve otoimmünite üzerine etkileri

İmmün yanıtla ilgili hücrelerde vitamin-D reseptörünün belirlenmesi ve aktive olmuş dendritik hücrelerin vitamin-D sentez ettikleri gösterildiğinde vitamin-D'nin immün regülatuar sistemin bir parçası olabileceği düşünülmüştür. VDR, nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve VDR'nin mononükleer hücreler, dendritik hücreler, antijen prezente eden hücreler kadar, aktive T-B lenfositlerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Primer lenfoid organlar (kemik iliği ve timus) immün sistemin geliştiği ve değişime uğradığı merkezlerdir ve buralarda VDR gösterilmiştir. Sessiz CD4 hücreleri düşük konsantrasyonlarda VDR eksprese ederler, aktive olduklarında bu ekspresyon beş misli artar, 1,25(OH)₂D₃'ün kazanılmış, antijen spesifik immün yanıt üzerine etkisi T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu (özellikle Th1 kolu üzerine) ile karakterizedir. CD4 T hücrelerinin 1,25(OH)₂D₃ ile tedavi edilmesi, Th1 hücre proliferasyonunu ve sitokin yapımını inhibe eder; ortama 1,25OH₂D₃'ün eklenmesi ise

IL-2 ve IFN- γ 'nın CD4 hücreleri tarafından salgılanmasını azaltır, IL-5, IL-10 yapımını artırır ki bu, T hücre yanıtını TH2'nin baskınlığına iter. IL-4 regülasyonunda 1,25(OH)2D3'ün etkisi çelişkilidir. Th2 ile ilgili IL-4 yapımı, in vivo 1,25(OH)2D3 tedavisiyle “up-regule” edilir. Bazı gözlemlerde ise hem Th1 ve hem de Th2 hücrelerinden, sitokin yapımının (IL-4 dahil) inhibisyonu gözlenmiştir. 1,25(OH)2D3 ile IL-6 ekspresyonu inhibe edilir ki bu sitokin, T17 hücrelerinin uyarır, T17 hücreleri, otoimmün reaksiyonun önemli bir komponentidir. İn vitro, 1,25(OH)2D3, monositlerin, dendritik hücelere değişimini ve T hücrelerinin bunlar üzerinde oluşturduğu uyarıcı aktiviteye müdahale eder. Dendritik hücre değişiminin ve IL-12 salgılanmasının en etkin bloke edicisi 1,25(OH)2D3'tür. Ayrıca 1,25(OH)2D3 fagositozu, makrofajlar tarafından bakteri öldürülüşünü uyarır; fakat dendritik hücrelerin ve makrofajların antijen prezente etme kapasitelerini süprese eder; makrofajların, lenfositlerde antijen prezentasyonunda hücre yüzeyinde MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. İlginç olarak B hücrelerinde vitamin-D, antikor salınımını ve otoantikor yapımını inhibe eder (74-76).

2.2.7. Vitamin D ve otoimmün hastalıklar

Uygunsuz immün saldırının nedeni bilinmemektedir. Bunda çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmekle beraber, kişinin vitamin-D düzeyinin de otoimmün sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir. Romatoid artrit, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerdeki T hücreleri, immün sistemi bireylerin iç organları ve periferik dokularında inflamatuvar yanıt yaratmak üzere yönlendirirler. Geniş bir toplum çalışması olan “Nurses Health Study I and II” de Vitamin D alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, multipl skleroz gelişmesi %40 daha az bulunmuş (77). “Iowa Women's Health Study” de 29 368 kadında romatoid artrit oluşu, vitamin D alımı ile ters orantılı bulunmuş, ayrıca romatoid artrit ağırlığı ile vitamin-D serum konsantrasyonlarının ilgili olduğu, anlaşılmıştır (78). SLE' li hastalarda ise çok çeşitli nedenlerle VD düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük vitamin-D düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE' li hastalarda vitamin-D eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır (79).

Epidemiyolojik çalışmalarda kuzeyde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip I DM insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir

(75, 80). Hyppönen ve ark 10366 süt çocuğunu yaklaşık 30 yıl sonra Tip I DM bakımından değerlendiren çalışmalarında 9124 (%88) bebeğe düzenli olarak bir yaşına kadar D vitamini vermişler, bu bebeklerin 8582 (%94) nin tavsiye edilen oranda (>2000 U/gün) D vitamini aldığını ve bu çocuklarda erişkin dönemde Tip I DM gelişmesinin % 80 oranında azaldığını bildirmişlerdir (80). Bununla birlikte D vitamini (400-1000 U/gün) ile kalsiyum desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle riskli gruplarda Tip II DM için önleyici rolü olabileceği gösterilmiştir (81).

2.3. EKOKARDİYOGRAFI

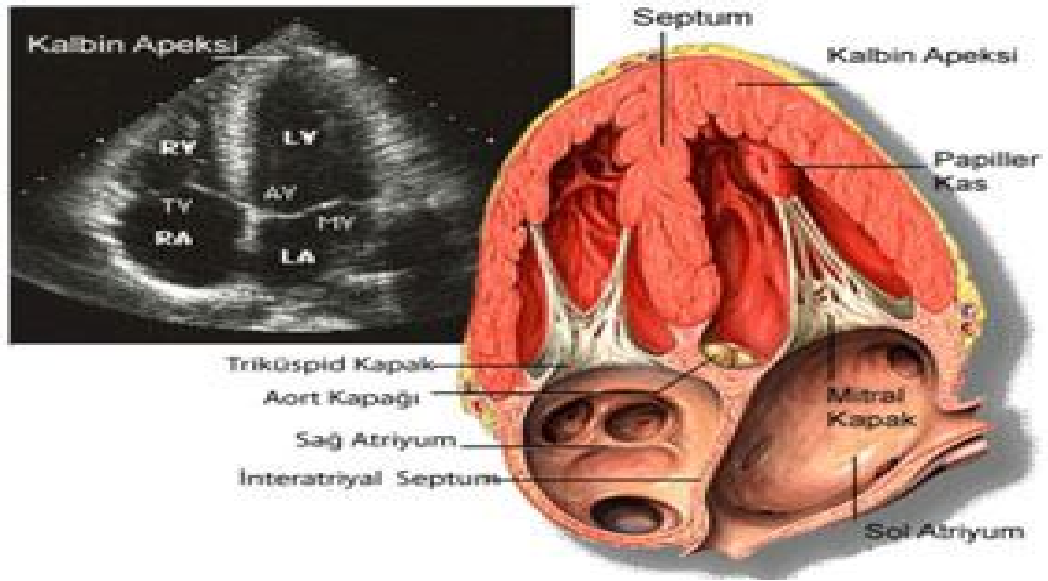
Ekokardiyografi (EKO) kalp ve kalple ilişkili vasküler yapıların ultrason ile değerlendirmesidir. Günümüzde çocukluk çağı konjenital ve akkiz kalp hastalıklarının tanı ve izleminde temel görüntüleme yöntemi olup bu hasta grubunda kalp kateterizasyonu ve anjiyografi gereksinimini de büyük oranda azaltmıştır (82). Ekokardiyografik değerlendirme teknikleri zaman içinde geliştirilmiş ve M-Mode ekokardiyografi, iki ve üç boyutlu ekokardiyografi, doppler ekokardiyografi ve transözofageal ekokardiyografi gibi farklı ekokardiyografik yöntemler rutin kardiyak değerlendirmedeki yerini almıştır.

Pediatric kardiyoloji kliniğinde en sık kullanılan iki boyutlu ekokardiyografik değerlendirme yöntemiyle:

-Simpson kuralı (disklerin kuralı) ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (en sık kullanılan yöntem),

-Apikal dört veya iki boşluk görüntülerinde sistol ve diyastol sonu endokard sınırları belirlenir (Şekil 4).

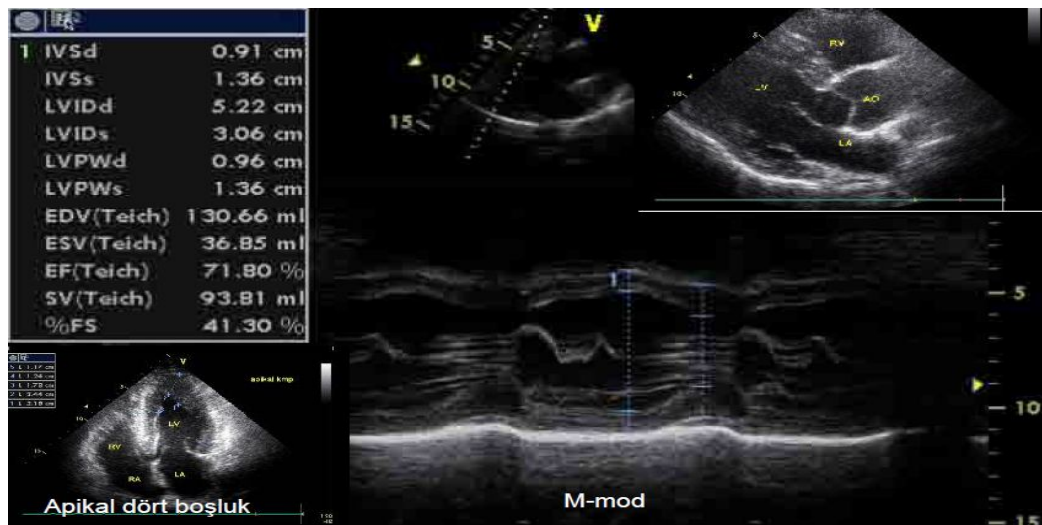
M-mod ekokardiografi, sadece tek bir hatta data sorgulaması yaptığından iki boyutlu ekokardiyografiden daha yüksek temporal rezolüsyon bazı durumlarda da yüksek aksiyal rezolüsyon sağlar. Bu nedenle M-mod ekokardiyografi kardiyak olayların zamansal incelemesi ve yüksek hızlı hareketlerin kaydedilmesi bakımından üstün bir tanı yöntemidir.



Şekil 4. İki boyutlu ekokardiyografik değerlendirme.

Genellikle iki boyutlu ekokardiyografi tarafından görevleri üstlenilmekle birlikte M-mod ekokardiyografi tam bir ultrasonik incelemenin gerekli ve faydalı bir parçasıdır (83). M-mode ekokardiyografi ile

- Ventrikül boyutları, ventrikül septumu ve arka duvar kalınlıkları, damar çapları,
- Sol ventrikül sistolik fonksiyonları,
- Kalp kapaklarının hareketleri değerlendirilir (Şekil5) (84).



Şekil 5. M-mod Ekokardiyografik değerlendirme.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine Aralık 2013 ile Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran 4-17 yaş arasındaki 25 aktif karditli akut romatizmal ateş vakası çalışmaya dahil edilerek ve prospektif olarak incelemeye alınmıştır. Akut romatizmal ateş düşünülen vakalar Modifiye Jones Kriterlerine göre değerlendirilmiş, iki major ya da bir major iki minör bulgusu olan vakalar akut romatizmal ateş olarak kabul edilmiştir. Hastaların yaşı, boy ve kilo ölçümleri, klinik olarak kore varlığı not edilmiştir. Polikliniğimize masum üfürüm nedeniyle başvuran ve kronik hastalığı olmayan, vitamin-D replasmanı almayan 25 çocuk da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Ekokardiyografik verilerin değerlendirilmesi

ARA düşünülen tüm vakalara Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde kullanılan GE-Systems V marka ekokardiyografi cihazı ile yapılmıştır. Hastaların tanı anı, 1. ay, 2. ay ve 6. ay sol ventrikül fonksiyonları parasternal, apikal dört boşluk ve subkostal pozisyonlarında, M mode, B mode ve renkli doppler ekokardiyografik inceleme ile değerlendirildi. EKO'da mitral ve aort kapak yetmezlikleri, sol atrium, aort kökü, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapı değerlendirildi. Kapak yetmezliğinin fizyolojik ya da patolojik olarak değerlendirilmesi; kapak yetersizliğine ait jet akımının EKO ile saptanan renk uzunluğuna göre değerlendirilerek, yetersizlik akımı <1.5 cm ise yetersizlik 1.derece (hafif), 1.5-2.9 cm ise 2. Derece (orta), 3-4.4 cm ise 3. derece (ağır), 4.5 cm üzerinde ise 4. derece (ağır) kabul edilmiştir.

3.2. Laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Aktif karditli tüm vakalardan ve kontrol grubundan eş zamanlı alınan kan örneklerinden tam kan sayımı (CBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), 25-OH D vitamini ve D-vitamini düzeyleri ile ilişkili olan kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeyleri değerlendirilmiştir.

CBC ve ESH, 2 cc EDTA lı tüpe kan alınarak Advia 2120 cihazıyla çalışılmıştır. CBC den elde edilen sonuçlarda özellikle beyaz küre (BK) sayıları not edilmiştir. BK sayısı 12.000/ μ L üzerinde ola değerler ESH da ise 20 mm/saat üzerinde olan değerler yüksek olarak kabul edilmiştir.

CRP ise biyokimya tüpüne alınan 1 cc kan rneği 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum rneği, Siemens BN2 cihazıyla çalışıldı. 3.45 mg/dL değeri üst sınıt olarak kabul edildi. Altında kalan değerle normal olarak kabul edildi.

Ca, P ve ALP parametreleri ise biyokimya tüpüne alınan 2 cc kan rneği 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum rneği, Roche Coban C702 cihazıyla çalışılarak değerlendirildi. Yanlış sonuçlar elde etmemek için kan örneklerinin hemolizli alınmamasına dikkat edildi. Ca değerleri 8.5-10.5 mg/dL, P değerleri 3.1-6.0 mg/dL arasında ve ALP değerleri 40-281 U/L arsında normal olarak değerlendirildi. Bu değerlerin üzerinde elde edilen sonuçlar yüksek, altındakiler ise düşük olarak kabul edildi.

PTH biyokimya tüpüne alınan 4 cc kan rneği 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum, Roche Coban E602 cihazıyla biyokimya hormon labratuvarında çalışıldı. Normal değerler 15-65 pg/ml olarak kabul edildi.

D-vitamini labratuvarında ölçülebilir tek formu olan 25-OH D2 formunda HPLC (high performance liquid cromotography) yöntemiyle, metabolizma labratuvarında Zivak ZV-4007-1000-10 cihazıyla çalışıldı. Daha nceki çalışmalarda eksiklik ve yetersizlik düzeyleri olarak kabul edilen 30 μ g/L değeri sınır olarak kabul edildi.

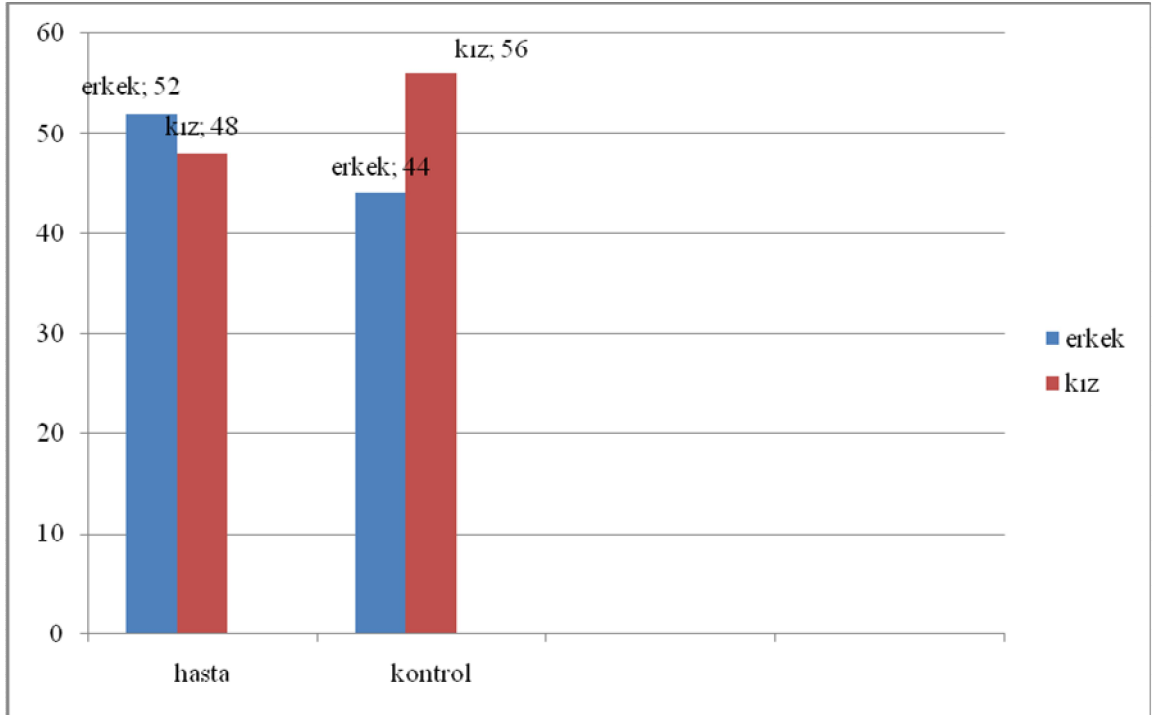
3.3. İstatistiksel değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 22 istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk normallik testi ile bakıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için zet istatistikler medyan (25. persentil - 75. persentil) değerler verilirken, normal dağılım gösteren veriler $\text{mean} \pm \text{SD}$ değerleri verildi. Karşılaştırmalarda median değerler içeren verilerde Mann-Whitney U Test kullanılırken, mean değerlerin kıyaslamasında Independent Samples Test kullanıldı. Takipler sırasında yineleyen verilerin istatistik değerlendirmesi ise Releated Samples Friedman's Two Way Analysis testi ile yapıldı. Değerlendirmeye alınan tüm parametreler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2013 Aralık ve 2014 Aralık tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Pediatri Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 4-17 yaş arası aktif karditli ARA hastaları ve aynı yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip, kronik hastalığı olmayan ve polikliniğimize masum üfürüm nedeniyle başvuran 25 kontrol grubu çocuk dahil edilmiştir.

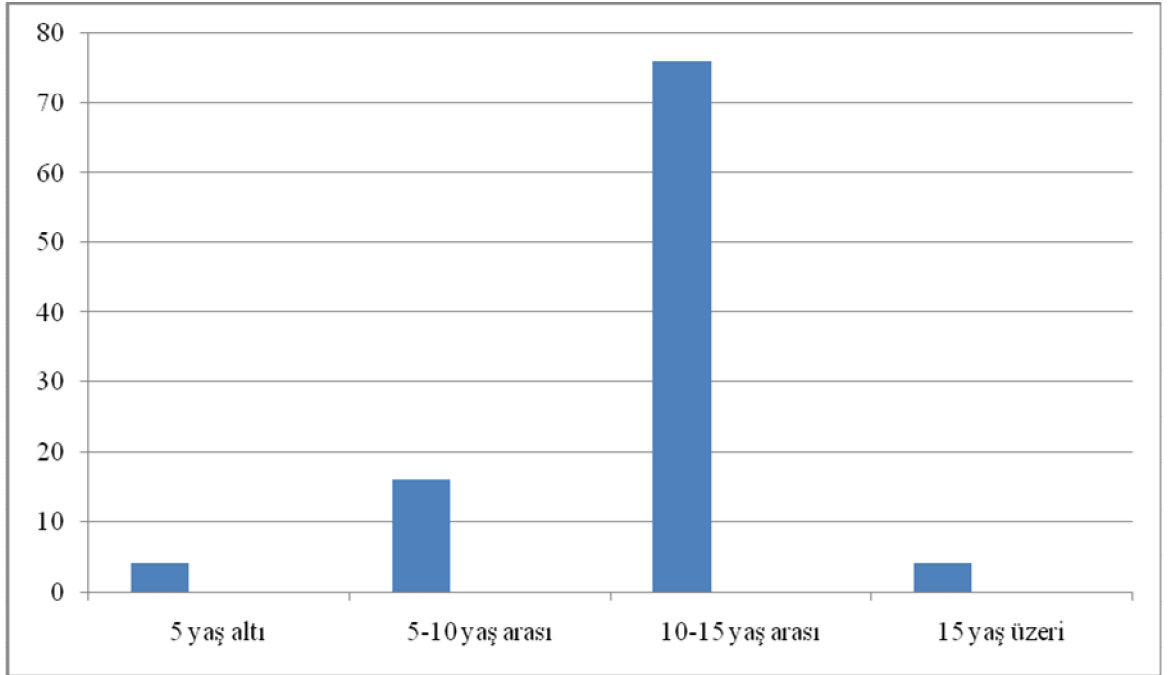
Hasta grubunda 12 kız (%48), 13 erkek (%52) çocuk bulunurken; kontrol grubunda 14 kız (%56), 11 erkek (%44) çocuk bulunmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.

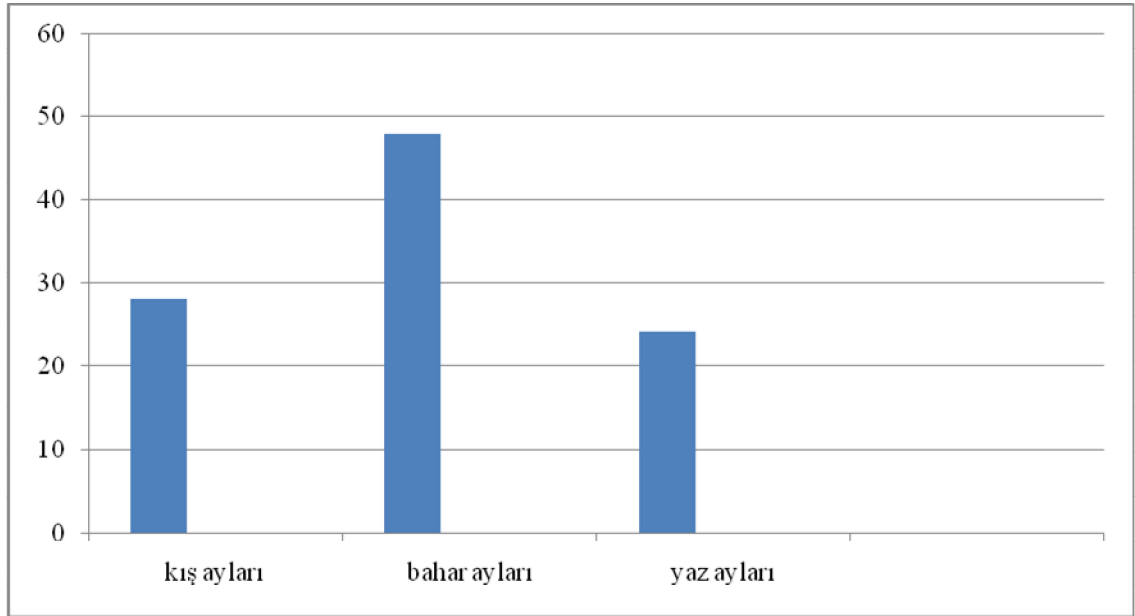
Hasta grubun yaş ortalaması 11.4 ± 2.5 iken, kontrol grubun yaş ortalaması 10.68 ± 3.09 yaştır. Çocuklar yaşlarına göre 5 yaş altı, 5-10 yaş, 10-15 yaş, 15 yaş üzeri olarak sınıflandırıldığında hasta grubunda %4'ü 5 yaş altı, %4'ü 5-10 yaş arası, %76'sı 10-15 yaş arası ve %16'sı 15 yaş üzerindedir (Şekil 7). Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0.878$).

Hasta grubunda değerlendirilen çocukların tamamında fizik muayene ve ekokardiyografik bulgularla saptanmış aktif kardit ve artrit bulguları mevcutken, %25'inde ($n=5$) sydenham koresi mevcuttu. Kore bulguları mevcut olan 5 hastanın 3 ü kız, 2 si erkekti.



Şekil 7. Hasta grubunun yaş dağılımı.

Hastalar tanı aldıkları aylara göre değerlendirildiğinde %12 Ocak, %4 Şubat, %12 Mart, %16 Nisan, %4 Mayıs, %8 Haziran, %8 Temmuz, %12 Ağustos, %4 Eylül, %8 Ekim, %12 Aralık aylarında atak ile başvuru saptanmıştır. Mevsimlere göre yapılan değerlendirmelerde hastaların %28'i kış aylarında, %48'i bahar aylarında ve %24'ü yaz aylarında başvurduğu saptanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Hasta grubun başvuru mevsimlerine göre dağılımı.

Hasta grubun tanı anı ve kontrol grubun beyaz küre sayıları karşılaştırıldığında hasta grubun beyaz küre ortalaması $10765 \pm 4708/\mu\text{L}$ iken, kontrol grubunda beyaz küre ortalaması $7050 \pm 1473/\mu\text{L}$ dür. Beyaz küre sayıları $<5000/\mu\text{L}$, $5000-10000/\mu\text{L}$, $10000-15000/\mu\text{L}$, $15000-20000/\mu\text{L}$ ve $>20000/\mu\text{L}$ olmak üzere gruplandırıldığında kontrol grubunun %88'inin ($n=22$) beyaz küre sayısı $5000-10000/\mu\text{L}$ arasında iken, %4'ünün ($n=1$) beyaz küre sayısı $10000-15000/\text{mm}^3$ arasındadır. Kontrol grubunda $15000/\text{mm}^3$ üzerinde beyaz küre sayısı saptanmamıştır. Hasta grubunun %8'inde ($n=2$) beyaz küre sayısı $<5000/\mu\text{L}$, %52'sinde ($n=13$) $5000-10000/\mu\text{L}$ arasında, %28'inde ($n=7$) $10000-15000$ arasındadır. Beyaz küre sayısı $15000-20000/\mu\text{L}$ olanların oranı %8 ($n=2$) ve >20000 ($n=1$) olanların oranları da %4'dir. Beyaz küre sınıflandırmasına göre hasta grubun tanı anı ve kontrol grubunun değerleri kıyaslandığında, ARA atak olarak değerlendirilen çocukların beyaz küre sayıları, kontrol grubuna göre yüksektir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.007$).

Hasta grubun tanı anında bakılan ESH ortalaması 53.36 ± 26.73 mm/saat'tir. Kontrol grubundaki ESH ortancası ise 8.00 (2.00-12.00) mm/saattir. ARA grubundaki çocukların tanı anı ESH ı istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksektir ($p<0.001$).

C-reaktif protein değerlerinin hasta grubundaki ortancası 24.6 (10.22-69.10) mg/dL iken, kontrol grubunda 3.45 (3.36-3.50) mg/dL dır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Hasta ve kontrol gruplarında bakılan serum kalsiyum düzeyleri ortalamaları sırasıyla 9.29±0.48 ve 9.6±0.41' mg/dL dir. Serum fosfor düzeylerinin ortalaması sırasıyla 4.44±0.47 ve 4.49±0.5 mg/dL iken, serum alkalen fosfataz seviyeleri ortalamaları sırasıyla 151.4±46.7 ve 171±46.1 U/L dir. P ve ALP seviyelerinin ortalamaları kıyaslandığında hasta ve kontrol grupları arasındaki farklar istatistiksel anlamlı değildir. Ca düzeyleri ortalaması ise kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak hasta grubuna göre yüksektir (p=0.03).

Serum Parathormon düzeyi ortalamaları, hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Hasta grubunun tanı anında PTH düzey ortalama değeri 37.8±21.3 pg/ml iken, bu değer kontrol grubunda 34.5±15.1 pg/ml dir (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol grubunun ve hasta grubunun tanı anındaki laboratuvar bulguları.

	Hasta Grubu n=25	Kontrol Grubu n=25	p değeri
Beyaz Küre	10765±4700*	7050±1400*	0.007^a
Sedimentasyon	53.36±26.73*	8.00 (2.00-12.00)**	<0.001^b
C-reaktif Protein	24.6 (10.22-69.10)**	3.45 (3.36-3.50)**	<0.001^b
Ca	9.29±0.48*	9.6±0.41*	0.03^a
P	4.44±0.47*	4.49±0.52*	0.67^a
ALP	151.4±46.7*	171±46.1*	0.09^a
PTH	37.8±21.3*	34.5±15.1*	0.64^a
D-vitmini	19.9±10*	24.2±9.4*	0.07^a

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılılan veriler mean±SD, normal dağılmayan veriler ise median (25persentil-75persentil) olarak ifade edildi.

* mean±SD

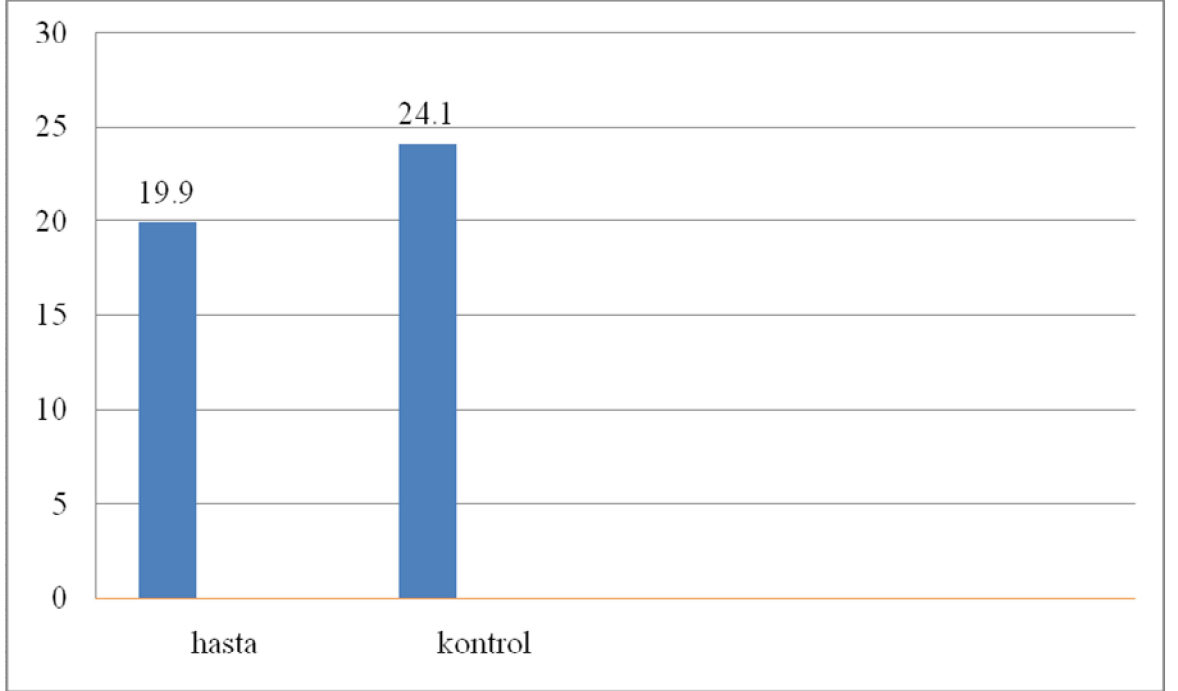
** median (25 persentil-75 persentil)

^a Mann-Whitney Test

^bIndependent Samples Test

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen Fosfataz, PTH: Parathormon

Hasta grubunun tanı anında alınan serum 25-OH D-vitamin düzeyleri ile kontrol grubunun 25-OH D-vitami düzeyleri ortalamaları sırasıyla 19.94 ± 2.00 ve 24.21 ± 1.88 $\mu\text{g/L}$ dir (Şekil 9). Kontrol grubunun serum D-vitami düzeyleri ortalaması, hasta gruba göre yüksektir. Fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.07$).



Şekil 9. Kontrol grubu ve hasta grubunun tanı anı serum 25-OH D-vitamin düzeyleri.

Hasta grubu, başvuru mevsimlerine göre sınıflandırıldığında, bahar ve kış aylarında tanı alan grupta toplam 19 hasta, yaz aylarında tanı alan 6 hasta bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise bahar ve kış aylarında tanı alan toplam 23 çocuk, yaz aylarında tanı alan ise 2 çocuk bulunmaktadır. Kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların tanı anındaki D-vitami düzeylerinin ortalaması 17.54 ± 9.89 $\mu\text{g/L}$ iken, kış ve bahar aylarında değerlendirilen kontrol grubu çocukların D-vitamin düzeyi ortalamaları 23.97 ± 9.48 $\mu\text{g/L}$ dur (Tablo 7). Hasta gruptaki çocukların tanı anındaki D-vitami düzey ortalamaları kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktür ($p=0.038$).

Tablo 7. Kış ve bahar mevsimlerinde tanı alan hasta grubu ve aynı mevsimlerde değerlendirilen kontrol grubu çocukların vitamin-D düzeyleri kıyaslanması.

	Hasta grubu n=19	Kontrol grubu n=23	p değeri
D-vitami mean±SD	17.54±9.89	23.97±9.48	0.038

ANOVA TEST

Kış ve bahar aylarında değerlendirilen kontrol grubu 23 çocuğun 5 inde (%21.7) vitamin-D eksikliği saptanmışken, kış ve bahar aylarında tanı alan hasta grubu 19 çocuğun 11 inde (%57.8) vitamin-D eksikliği saptanmıştır. Hasta grupta vitamin-D eksiklik ve yetmezlik görülme riski kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.026). Kış ve bahar aylarında ARA karditi tanısı alan hastalarda D-vitami eksikliği görülmesi açısından atfedilen risk 2.23 (% 95 güven aralığı 1.15-4.34) dür.

Tablo 8. Kış ve bahar mevsimlerinde tanı alan hasta grubu ve aynı mevsimlerde değerlendirilen kontrol grubu çocukların vitamin-D yetmezlik ve eksiklik oranlarının kıyaslaması.

	Hasta grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=23)
Normal vitamin-D düzeyleri	8	18
D-vitamin eksiklik ve yetmezliği	11	5

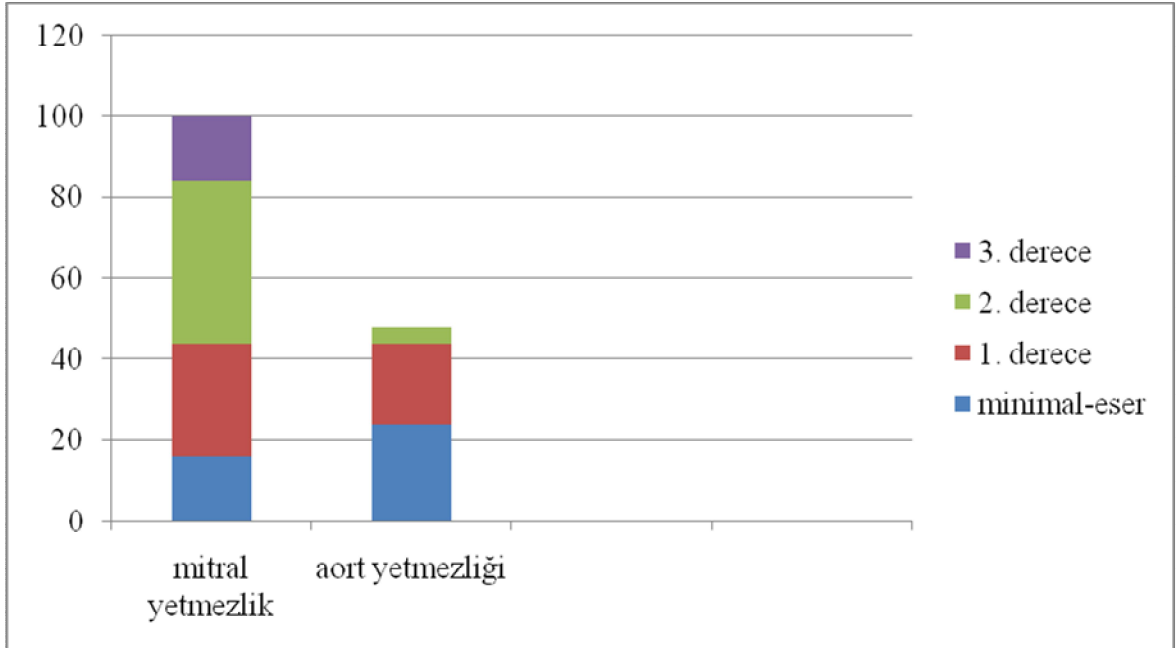
P=0.026

Chi-Square Tests

Normal D-vitami düzeyi: ≥ 30 µg/L, D-vitami eksiklik ve yetmezliği: < 30 µg/L (kaynak no: 85, 86)

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu çocukların kardiyak etkilenmelerini tespit etmek için ekokardiyografik olarak mitral ve aort kapak yetmezlikleri, sol ventrikül sistol (LVESd) ve diyastol sonu (LVEDd) çapları, sol atrium çapı ve aort kökü oranları (La/Ao) ölçümleri değerlendirilmiştir. Elde edilen değerlere göre çocukların boy, vücut ağırlığı ve yaş özellikleri göz önünde bulundurularak Z-skor hesaplamaları yapılmıştır.

Hasta grubu çocuklarda tanı anında kapak tutulumları değerlendirildiğinde 25 hastanın tamamında mitral kapakta tutulum saptanmışken, %48 hastada aort kapak tutulumu saptanmıştır. Hastaların %16'sinde minimal-eser mitral yetmezlik (MY), %28'inde 1.derece MY, %40'sında 2. derece MY ve %16'sında 3. derece MY tespit edildi. Ayrıca 6 hastada (%24) minimal-eser aort yetmezliği (AY), 5 hastada (%20) 1. derece AY ve 1 hastada 2. derece AY tespit edildi. 15 hastada ise tanı anında değişken derecelerde her iki kapak tutulumu birden saptandı (Şekil 10).



Şekil 10. Tanı anı kapak yetmezlikleri ve dereceleri.

Hasta grubunda LVEDd Z-skor ortalaması 0.29 iken, kontrol grubunda 0.12 dir. Sol ventrikülün diyastol sonu çapları Z-skorlarındaki hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). LVESd Z-skor ortalaması ise hasta grubunda 0.29 iken, kontrol grubundaki Z-skor ortlaması 0.15 dir. Hasta grubun sol

ventrikül sistol sonu çapları ve Z-skor ortalamaları, kontrol gruba göre yüksek iken, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.264$). Yine kardiyak tutulumun göstergesi olarak kabul edilen sol atrium çapının, aort köküne oranı (La/Ao) hasta grupta 1.3 ± 0.28 iken, kontrol grubunda 1.2 ± 0.14 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun La/Ao oranları hasta grubuna göre düşüktür fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.077$).

Tablo 9. Kontrol ve hasta grubunun tanı anı ekokardiyografik bulguları.

	Hasta Grubu n=25	Kontrol Grubu n=25	p değeri
LVESd	0.29 (0.10-0.38)**	$0.15\pm0.08^*$	0.264^a
LVEDd	0.29 (0.13-0.74)**	0.12 (0.03-0.24)**	0.003^a
La/Ao	$1.3\pm0.28^*$	$1.2\pm0.14^*$	0.077^b

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılan veriler mean $\pm$ SD, normal dağılmayan veriler ise median (25persentil-75persentil) olarak ifade edildi.

*mean $\pm$ SD

**median (25 persentil-75 persentil)

^a Mann-Whitney Test

^bIndependent Samples Test

LVESd: sol ventrikül end sistolik basınç Z-skor

LVEDd: sol ventrikül end diyastolik basınç Z-skor

La/Ao: sol atrium çapının aort köküne oranı

Hasta grubunun tanı anı, takiplerinin 1, 2 ve 6. aylarının sonunda bakılan akut faz reaktanları kıyaslandığında ESH ortanca değerleri sırasıyla 50, 14, 9 ve 8.5 mm/h'tir (Tablo 10). Hasta grubun takipleri sırasında ESH değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.001$). Benzer şekilde hasta grubun tanı anı CRP düzeylerinin ortanca değerleri 24.6 mg/dL iken 1, 2 ve 6. ayların sonundaki değerlerin ortalaması 3.45 mg/dL şeklinde saptanmış ve istatistiksel anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p<0.001$).

Hasta grubunun beyaz küre sayılarının ortalamaları tanı anında 10765 ± 4700 / μ L, takibin 1. ayında $10983\pm5770/\mu$ L, 2. ayında $8916\pm3863/\mu$ L, 6. ayında ise

8046±1678/μL olarak saptanmıştır. Beyaz küre sayılarının hastaların takipleri sırasındaki düşüşü istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Tablo 10. Hasta grubunun takiplerinde beyaz küre ve akut faz reaktanları seyri.

	Tanı Anı	1. Ayın Sonu	2. Ayın Sonu	6. Ayın Sonu	p değeri
Beyaz Küre	10765±4700 ^{a*}	10983±5770 ^{bc*}	8916±3863 ^{c*}	8046±1678 ^{b*}	<0.001 ¹
CRP	24.6 (11.26-68.55) ^{a**}	3.45 (3.36-3.67) ^{b**}	3.45 (3.36-6.70) ^{b**}	3.45 (3.36-3.5) ^{b**}	<0.001 ²
ESH	50 (34-71) ^{a**}	14 (4.5-21) ^{bc**}	9 (5-19) ^{c**}	8.5 (2-13) ^{c**}	<0.001 ²

¹ Independent Samples Test

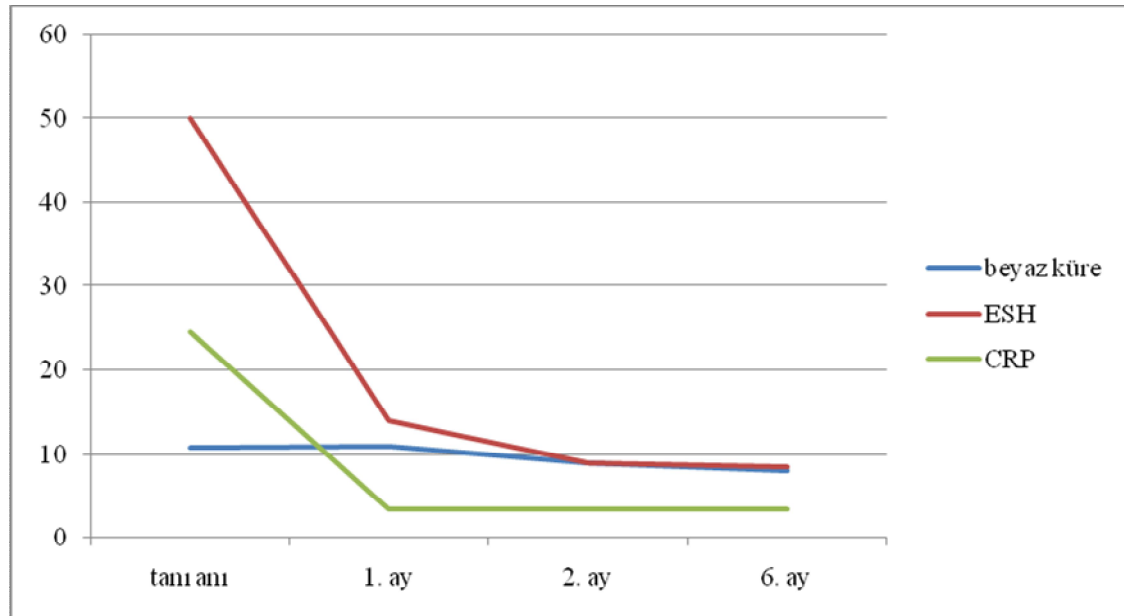
² Releated Samples Friedman's Two Way Analysis

* mean±SD

** Median (%25-%75)

CRP: C-reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Beyaz küre, ESH ve CRP düzeylerinde, hasta grubun takipleri sırasındaki düşüş şekil 11 de gösterilmiştir.



Şekil 11. Hasta grubunun takiplerinde beyaz küre ve akut faz reaktanlarının seyri.

Hasta grubunda tanı anı ve takiplerdeki 1, 2 ve 6. ayların sonunda yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerle elde edilen LVEDd, LVESd Z-skorları ve La/Ao

ölçümleri değerlendirildiğinde takipler sırasındaki LVESd ve LVEDd Z-skorlarındaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Takipler sırasında sol atrium çapının ölçümlerinin, aort kökü ölçümlerine oranlarının median değerlerinde düşme saptansa da, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.66$) (Tablo 11).

Hasta grubun takipleri sırasındaki ekokardiyografik parametrelerin seyri şekil 12 de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hasta grubunun takiplerinde ekokardiyografik parametrelerin seyri.

	Tanı anı	1. Ayın sonu	2. Ayın sonu	6. ayın sonu	p değeri
LVESd	0.16 (0.10-0.370) ^a	0.13 (0.09-0.20) ^{ac}	0.07 (0.02-0.19) ^b	0.06 (0.03-0.17) ^{bc}	<0.001*
LVEDd	0.29 (0.13-0.71) ^a	0.18 (0.05-0.67) ^{ab}	0.12 (0.02-0.53) ^c	0.11 (0.01-0.50) ^c	<0.001*
La/Ao	1.33 (1.17-1.54)	1.33 (1.18-1.51)	1.19 (1.10-1.49)	1.16 (1.05-0.36)	0.66*

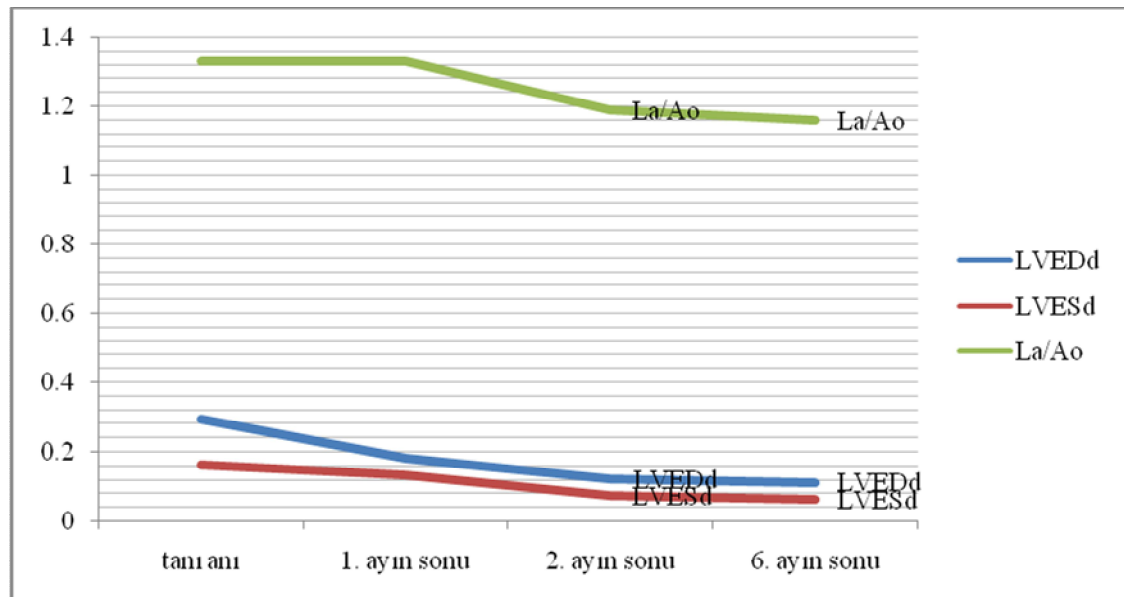
Median (25-75 persentil)

*Related Samples Friedman's Two Way Analysis

LVESd: sol ventrikül end sistolik basınç Z-skor

LVEDd: sol ventrikül end diyastolik basınç Z-skor

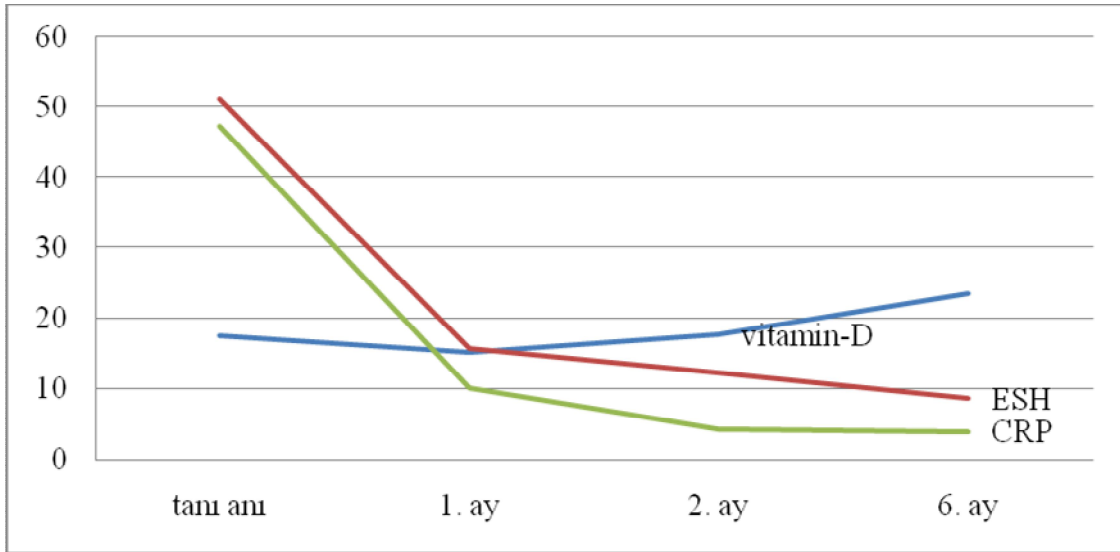
La/Ao: sol atriumun aort köküne oranı



Şekil 12. Hasta grubun takiplerinde ekokardiyografik parametrelerin seyri.

Hasta grubun takipleri sırasında vitamin-D düzeyleri tüm hastalar ele alındığında mevsimsel değişkenlerden dolayı heterojen dağılım göstermiş olup, istatistiksel anlamlı veriler elde edilememiştir. Hasta grubunda kış ve bahar aylarında tanı alan 19 hastanın vitamin-D düzeylerinin tanı anında 17.54 µg/L, 1.ayın sonunda 15.08 µg/L, 2. ayın sonunda 17.54 µg/L ve 6. Ayın sonunda 23.47 µg/L olarak saptanmıştır. Kış ve bahar aylarında tanı alan hasta grubu çocukların vitamin-D düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Aynı grup hastaların ESH ortalamalarının seyrinde istatistiksel anlamlı düşüş gözlenmektedir ($p<0.001$). Benzer şekilde aynı grup hastaların CRP düzeylerinde de istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.001$).

Kış ve bahar aylarında tanı alan hasta grubu çocukların AFR ve D-vitaminleri seyri şekil 13 de gösterilmiştir.



Şekil 13. Kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların vitamin-D ve akut faz reaktanlarının seyri.

Hasta grubun takipleri sırasında vitamin-D düzeyleri, kardiyak etkilenmenin ve sol ventrikül yüklenme fonksiyonlarının göstergeleri olan mitral ve aort kapak yetmezlik derecelerinin ortalamalarıyla ters orantı göstermiştir (Şekil 14). MY dereceleri kış ve bahar aylarında tanı alan hastalarda tanı anında ortalama 2.6 dereceden, takibin 6. ayının sonunda 1.32 dereceye düşerken, aort kapak yetmezlikleri ortalamaları aynı mevsimde değerlendirilen hasta grubunda 0.88 dereceden 0.32 dereceye düşmüştür (Tablo 12).

Mitral ve aort kapaklarındaki yetmezlik derecelerinin düşüşleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

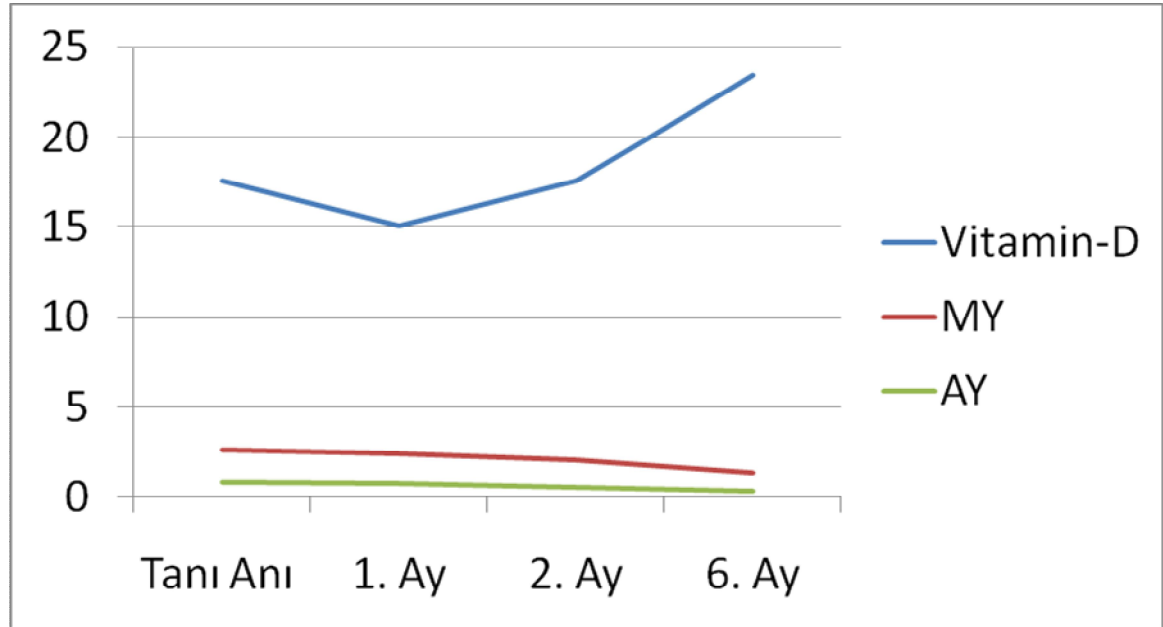
Tablo 12. Kış ve bahar aylarında tanı alan hasta grubun takipleri sırasında Vitamin-D düzeyleri ile kapak yetmezliklerinin seyri.

	Tanı Anı	1. Ay	2. Ay	6. Ay	p değeri
Vitamin-D	17.54	15.08	17.54	23.47	0.02*
MY	2.6	2.4	2.04	1.32	<0.01*
AY	0.88	0.8	0.56	0.32	0.02*

*Releated Samples Friedman's Two Way Analysis

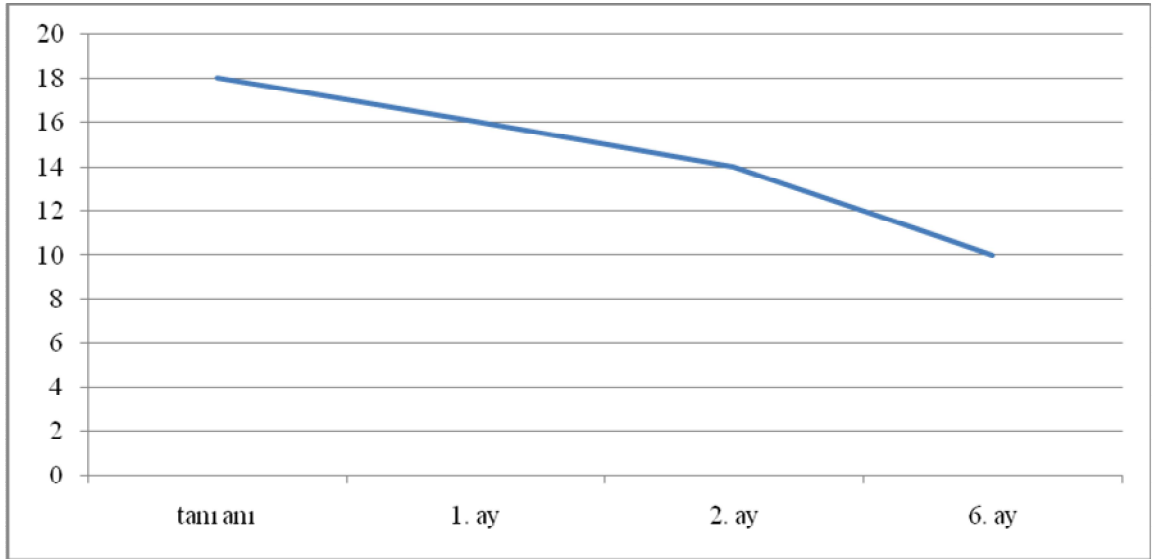
MY: mitral kapak yetmezlik derecelerinin ortalamaları

AY: aort kapak yetmezlik derecelerinin ortalamaları



Şekil 14. Kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların takipleri sırasındaki kapak yetmelikleri ve Vitamin-D düzeylerinin seyri.

Hasta grubun vitamin-D düzeyleri daha önceki çalışlardaki (85, 86) değerler baz alınarak 30 µg/L değerinin altında yetmezlik ve eksiklik, 30 µg/L ve üzerinde normal olarak sınıflandırıldığında, hastaların takipleri sırasında vitamin-D yetmezlik ve eksiklik olan hasta oranları mevsimsel değişkenden bağımsız olarak tanı anı %72, 1.ayın sonunda %64, 2. ayın sonunda %56, 6.ayın sonunda ise %40 tır. Vitamin-D yetmezliği olan hasta oranları takipler sırasında düşüş göstermiştir (Şekil 14).



Şekil 14. Hasta grubunun takipleri sırasında Vitamin-D yetmezliği olan hasta sayılarının seyri

5. TARTIŞMA

Akut romatizmal ateş sıklık, morbidite ve mortalite açılarından sosyoekonomik faktörlerle yakından ilgili, akut veya kronik kalp hastalığına neden olabilen, tekrarlayabilen önemli bir hastalıktır.

ARA ve buna bağlı gelişen kalp hastalıkları sanayileşmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık haline gelmiş olmakla birlikte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir (87). 2010 da bildirilen verilere göre dünyada 34.2 milyon romatizmal kalp hastası bulunmaktadır. Mevcut verilere göre 345 110 ölüme ve 10.1 milyon yaşam yılı engel durumuna neden olmuştur (10). Son yıllarda dünyanın geri kalmış bölgelerinde konu ile ilgili araştırma ve yayınların artmış olması ise toplumların kendi sorunlarına sahip çıkmaya başladığını göstermesi açısından sevindiricidir (12). Ülkemizde ise Muhsin Saraçlar'ın çalışmasında ARA insidansı 1974'te yüzbinde 74 iken, 1993' te Özyürek ve ark insidans çalışmasında 1981-1990 arasında bu oranın yüzbinde 1.1 lere düştüğü gözlenmiştir (88). Çalışmamızın yapıldığı Kayseri ve Orta Anadolu Bölgesi' nde 2014' te Narin ve ark bildirdiği insidans yüzbinde 7.4 tür (9). Ülkemizde verilen sağlık hizmetlerinin kalitesinin artması ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması, ayrıca antibiyotik kullanımının artması gibi faktörlere bağlı olarak ARA insidansında ve komplikasyonlarında azalma gözlenmektedir.

Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmaması nedeni ile ARA tanısı bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastaların tanı almasında ve ayırıcı tanıda ki güçlükler

hekimleri yeni tanı kriterleri arayışına sürüklemiştir. Son yıllarda ARA'nın etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen immün-enflamatuvar mekanizmalardan yola çıkılarak yeni biyokimyasal parametreler çalışılmaya başlanmıştır.

D-vitami antiinflatuvar ve immünmodülatuvar etkileri nedeniyle son yıllarda araştırmacıların ilgisini çeken ve İBH, SLE, tip-1 DM, Hashimoto tiroditi gibi birçok otoimmün ve otoinflatuvar hastalıklarda eksikliği araştırılmış bir biyakimyasal parametre olmakla birlikte, pediatri kardiyoloji ve genel pediatri kliniğinde çok sık rastlanan ARA birlikteliği değeriendirilmemiştir.

Çalışmamızda 2013 Aralık ve 2014 Aralık ayları arasındaki bir yıllık sürede pediatri kardiyoloji polikliniğinde ayrıntılı anamnez, detaylı fizik muayene ve laboratuvar bulguları sonucunda Modifiye Jones kriterlerine dayanarak ARA tanısı konulan 25 aktif karditli vaka takibe alındı. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş ortalaması 11.4 ± 2.5 yaş iken, %92'si 5-15 yaş arasındaydı. Mevcut literatür bilgisine göre yaş dağılımı çoğunlukla 5-15 yaş arası olmakla beraber, 2-65 yaş arasında görülebildiği bildirilmektedir (87).

Birçok toplumda ARA ve RKH, kızlarda erkeklere oranla daha sıktır (9, 88). Olguntürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise erkek/kız oranı eşit bulunmuştur (36). ARA'nın erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (89, 90). Bizim çalışmamızda kız/erkek oranı 0.91 olarak değeriendirilmiştir.

Akut romatizmal ateş; streptokok enfeksiyonlarının daha sık olduğu kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülür (13, 18, 34). Çalışmamızda hastaların %28'i kış aylarında, %48'i bahar aylarında ve %24'ü yaz aylarında başvurduğu saptanmıştır.

ARA'lı hastalarda kore % 10-15 sıklıkta görülmeline rağmen, bu sıklık bazı çalışmalarda % 36'ya kadar çıkmaktadır ve kızlarda daha sıktır (91). Takibe aldığımız 25 aktif karditli ARA vakasının 5'inde (%25) sydenham koresi bulunmakla beraber, bu hastaların 3'ü kız, 2'si erkekti.

ARA' da kardit oranı %40-80 arasında değişmektedir (8, 9, 13). Merkezimizde ARA tanısıyla takip edilen vakalarda %73.5 oranında kardit bulguları mevcuttur. Karditli olgularda en sık mitral kapak yetersizliği %50-70 oranında görülürken aort kapak

yetersizliğinin görölme oranı %13 dür (13). Bu hastalarda %10 oranında perikardit ve kalp yetmezliği görölmektedir (29). Çalışkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mitral kapak yetersizliği %71.9, aort kapak yetersizliği ise %24.2 bulunmuştur (92). Çalışmamız aktif karditi olan ARA hastalarını kapsamakla beraber, değerlendirmeye alınan 25 hastanın tanı anında tamamının mitral kapak tutulumu varken, %48'inin aort kapak tutulumu mevcuttu. Hastaların %60'ında ise değişken derecelerde her iki kapağın da tutulumları saptandı. Hastaların %16'sinde minimal-eser MY, %28'inde 1.derece MY, %40'sında 2.derece MY ve %16'sında 3.derece MY tespit edildi. Ayrıca 6 hastada (%24) minimal-eser AY, 5 hastada (%20) 1. derece AY ve 1 hastada 2. derece AY tespit edildi. Literatür bilgisiyle uyumlu olarak mitral kapak tutulumun daha sık ve daha şiddetli olduğu saptanmıştır (13, 35).

Akut Romatizmal Ateş karditinin endokardiyal ve miyokardiyal tutulumları sonucunda sol ventriköl fonksiyonlarında bozulma beklenmektedir. Daha öncesinde yapılan ve sol ventriköl fonksiyonlarında etkilene ile seyreden koroner arter hastalıkları ve subklinik konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklarda LVEDd ve LVESd parametreleri takip edilmiş ve klinik kötüleşme ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda LVEDd Z-skor ortalamaları 0.29 iken, kontrol grubunda 0.12 dir. LVEDd hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. LVESd Z-skor ortalaması ise hasta grubunda 0.29 iken, kontrol grubundaki Z-skor ortlaması 0.15 dir. Hasta grubun sol ventriköl sistol sonu çapları ve Z-skor ortalamaları, kontrol gruba göre yüksek iken, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca LVEDd ve LVESd in takipler sırasında istatistiksel anlamlı olarak düştüğu tespit edilmiştir. LVESd Z-skorlarının ortalaması tanı anında 0.16 iken, takibin 6. ayında 0.06 ye gerilerken; LVEDd Z-skor ortalamaları tanı anında 0.29 iken, takibin 6. ayında 0.11 e gerilemiştir. Mevcut bulgular sol ventriköl fonksiyonlarının takipler sırasında iyileştiğini göstermektedir ve inflamatuvar göstergeler olan akut faz reaktanları ortalamalarıyla korelasyon göstermektedir.

Ekokardiyografik değerlendirme sırasında ölçölen sol atrium çapı ve aort kökü mesafelerinin ölçömlerinin birbirine oranları, daha önceki çalışmalarda konjenital kalp hastalıklarında sol kalp yüklenmesinin derecesini belirlemek için kullanılmıştır (93). Sol atriumda genişleme sol atrium basınçlarında devamlı artışla ilgili olup atrial aritmilerle, mitral kapak hastalıkları PDA' ya bağlı şantın anlamlılığında yaygın olarak

kullanılmaktadır (94). LA/ Ao kökü oranı birçok çalışmada duktuslardaki hemodinamik anlamalılık için kullanılmıştır. Hemodinamik olarak anlamlı duktus kalbin solunda genişlemeye neden olur. Iyer ve Evans LA/Ao>1.4 olması halinde duktusun hemodinamik anlamlı olduğunu göstermiştir (95). Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasa da ARA lı grubun La/Ao oranlarının kontrol grubuna yüksek olduğu tespit edilmiştir. Takipler sırasında hasta grubun La/Ao oranlarında düşüş saptansa da, bu düşüş istatistiksel anlamlı değildir.

CRP ve ESH, akut enflamasyonu göstermede oldukça duyarlı testlerdir. CRP, ESH gibi anemi ve kalp yetmezliğinden etkilenmez. Genellikle inflamasyonun başlangıcında artmış olarak bulunur ve inflamasyon sürecinin durmasını ESH' ndan birkaç gün önce belirtir (96). Enflamasyonun aktif devresinde ise ESH yükselmesi daha hızlıdır. Hastalığın tedavisinde de önemli bir kriter olan ESH değerine akut dönem dışında enflamasyon düzelineye kadar bakılabilmektedir (96, 97). Çalışmamızda hasta grubunun tanı anı ESH ortalaması 53.36 mm/saat ve CRP ortalaması 24.6 mg/dL olarak saptanmıştır ve kontrol grubuna göre değerler anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca takipler sırasında ortalama değerlerin istatistiksel anlamlı bir şekilde düştüğü gözlenmiştir. ESH değerlerinin ortalaması takiplerin 6. ayında 8.5 mm/saat e, CRP değerlerinin ortalaması ise 3.45 mg/dL ye düşmüştür. Akut faz reaktanlarının düşüşü inflamasyonun azaldığının göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Mevcut bulgulara göre inflamatuvar parametreler ile kardiyak parametreler ve klinik bulgular korelasyon göstermektedir.

D-vitamini son yıllarda antiinflamatuvar ve immünmodülatuvar etkileri nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Özellikle SLE, tip 1 DM, RA gibi otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere birçok organ kaynaklı malignitelerde vitamin-D eksiklik ve yetmezliği araştırılmıştır.

2013 yılında Suudi Arabistan'dan bildirilen bir çalışmada tüm sistemleri etkileyebilen otoimmün bir hastalık olan SLE nin D vitamini yetmezliği ile ilişkisi araştırılmış, değerlendirilen 95 SLE'li vakanın %85'inde D vitamini eksikliği tespit edilmiş olup, D vitamini eksikliği ile proinflamatuvar sitokinlerin ve hücrelerin artışı ilişkilendirilmiştir (2).

2011 de Türkiye'den bildirilen bir çalışmada otoimmün tiroiditli (Hashimoto tiroidit) 161 vaka ile 162 kişilik kontrol grubu kıyaslanmış, hashimoto tiroiditli olgularda

kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı oranda D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (3).

2013 te İran'dan bildirilen bir çalışmada 66 romatoid artritli vaka değerlendirilmiş, alınan eklem sıvısındaki inflamasyon kriterleriyle, eş zamanlı bakılan D vitamini düzeylerinin ters orantılı olduğu belirtilmiştir. Fakat beraberinde bakılan Sedim, CRP gibi inflamasyon kriterleri D vitamini düzeyleri ile ilişkisi istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (4). Yine İran'dan 2014 yılında bildirilen başka bir çalışmada yeni tanı RA vakarlarının vitamin-D düzeylerinin takipteki vakalara göre daha düşük olduğu, vitamin-D düzeylerinin CRP düzeyleri ters orantılı olduğu bildirilmiştir (98). Geçmiş yıllarda yapılan birçok çalışmada romatoid artrit akut alevlenme dönemlerinde bakılan D vitamini düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiş ve akut faz reaktanları ile ters orantı kurulmuştur (5).

Simon Grazio ve arkadaşlarının 2014 psöriatik artrit, romatoid artrit ve osteoartritli vakalarda yaptığı ve vitamin-D düzeylerini karşılaştırdığı bir çalışmada ise psöriatik artrit vakalarının %74 ünde vitamin-D eksikliğinin saptandığı, psöriatik artrit hastalık aktivitesi ile vitamin-D düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (99).

2012 yılında İran'dan bildirilen başka bir çalışmada 60 inflamatuvar barsak hastalıklı (İBH) vaka değerlendirilmiş, vakaların %95 inde vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel anlamlı olmamakla beraber aktif hastalık sürecinde D vitamini düzeylerinin inaktif döneme göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (6).

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 25 aktif karditli ARA hastasının tanı anında vitamin-D düzeylerinin ortalaması 19.9 µg/L iken, kontrol grubunun vitamin-D düzeyi ortalaması 24.1 µg/L dir. İstatistiksel anlamlı fark bulunmasa da hasta grubunda vitamin-D düzeyleri kontrol grubuna göre düşüktür. Hastaların %24 ü yaz aylarında, %76 sı kış ve bahar aylarında tanı almıştır. Tüm hastaların takipleri sırasındaki D-vitamini seyirlerinde, mevsimsel D-vitamini düzeylerinin değişkenliklerinden dolayı istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Hastalar tanı aldıkları mevsimlere göre değerlendirildiğinde, kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların tanı anındaki D-vitamini düzeylerinin ortalaması 17.54±9.89 µg/L iken, kış ve bahar aylarında değerlendirilen kontrol grubu çocukların D-vitamin düzeyi ortalamaları 23.97±9.48 µg/L dur. Hasta gruptaki çocukların tanı anındaki D-vitamini düzey ortalamaları kontrol gruba göre

istatistiksel anlamlı olarak düşüktür. Kış ve bahar aylarında değerlendirilen kontrol grubu 23 çocuğun 5 inde (%21.7) vitamin-D eksikliği ve yetmezliği saptanmışken, kış ve bahar aylarında tanı alan hasta grubu 19 çocuğun 11 inde (%57.8) vitamin-D eksiklik ve yetmezliği saptanmıştır. Hasta grupta vitamin-D eksiklik ve yetmezlik görülme riski kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Kış ve bahar aylarında ARA karditi tanısı alan hastalarda D-vitamini eksikliği görülmesi açısından atfedilen risk 2.23 (%95 güven aralığı 1.15-4.34) dür.

Kış ve bahar aylarında takibe alınan hastaların mitral ve aort kapak yetmezlikleri derecelerinde saptanan düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mevcut verilere dayanarak kapak yetmezliklerinde, laboratuvar parametrelerde ve hastaların klinik durumundaki düzelmenin vitamin-D düzeylerinin yükselmesi ile korele syretmektedir.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anı ve takipleri sırasındaki vitamin-D düzeylerinin seyri değerlendirildiğinde, kış ve bahar aylarında tanı alan 19 hastanın vitamin-D düzeylerinin tanı anında 17.54 µg/L, 1.ayın sonunda 15.08 µg/L, 2. ayın sonunda 17.54 µg/L ve 6. ayın sonunda 23.47 µg/L olarak saptanmıştır. Kış ve bahar aylarında tanı alan hasta grubu çocukların vitamin-D düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların akut faz reaktanları seyri ile vitamin-D düzeyleri seyirlerinin ters orantılı olduğu saptanmıştır. Hastaların ortalama ESH'ı 51 mm/saat ten, 8.5 mm/saat e düşerken, CRP ortalamaları 47.3 mg/dL den, 3.9 mg/dL ye düşmüştür. Vitamin-D düzeylerinde ise 17.5 µg/L den, 23.4 µg/L ye yükselme gözlenmiştir. Elde edilen mevcut veriler, düşük vitamin-D düzeyleri ile inflamasyon şiddetinin biyokimyasal markerları arasında korelasyon olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak vitamin-D düzeylerinin yükselmesinin antiinflamatuvar sürece ve ARA'nın iyileşme sürecine katkı sağladığını düşündürmektedir. Mevcut veriler daha önce RA, SLE ve astım gibi diğer otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarla ilgili yapılan vitamin-D eksikliği çalışmalarının sonuçlarıyla örtüşmektedir. Pediatrik ya da yetişkin yaş gruplarında literatürde daha önce vitamin-D eksiklik veya yetmezliği ile akut romatizmal ateş birlikteği değerlendirilmemiştir. Çalışmamız literatürde bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmadır.

Bu alışmada D-vitamini düzeylerinin düşük seyrettiği bahar ve kış aylarında ARA ataklarının daha sık olduğu ve ARA kardit atağıyla gelen hastalarda vitamin-D düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca vitamin-D düzeylerinin yükselmesi ile hastalardaki inflamatuvar parametrelerin ve kardiyak etkilenmenin göstergeleri olan ekokardiyografik parametrelerin gittikçe normale döndüğü saptanmıştır. Mevcut sonuçlar vitamin-D nin antiinflamatuvar ve immnmodlotuvar etkilerinin, genel pediatri ve pediatri kardiyoloji kliniğinde sık rastlanan bir otoinflamatuvar hastalık olan akut romatizmal ateşte koruyucu özelliğe sahip olduğunu düşündürmektedir. Mevcut veriler, ARA akut atakla gelen vakalara vitamin-D replasmanı yapılarak inflamatuvar süreçte hızlı iyileşme ve hastalık prognozuna olumlu etkilerde bulunma imkanı sağlama açısından gelecekteki çalışmalara ışık tutmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kardiyoloji Polikliniğinde değerlendirilen 25 aktif karditli ARA ve 25 kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuk olmak üzere 50 çocuk değerlendirildi.
2. Hastaların 12 'si (%48) kız, 13'ü (%52) erkek olarak saptandı.
3. Akut Romatizmal Ateş hastalarının %92' si 5-15 yaş arasındaydı.
4. ARA hastalarının %25' inde sydenham koresi bulguları mevcuttu. Bu hastaların 3'ü kız, 2' si erkekti.
5. ARA hastalarının %28'inin kış aylarında, %48'inin bahar aylarında ve %24'ünün yaz aylarında başvurduğu saptanmıştır
6. Hasta ve kontrol gruplarının başvuru anındaki laboratuvar parametreleri kıyaslandığında, hasta grubunda beyaz küre, ESH ve CRP düzeyleri kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
7. Serum D-vitami düzeyleri mevsimlerden bağımsız değerlendirildiğinde tanı anında, kontrol ve hasta gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.
8. Başvuru mevsimlerine göre sınıflandırıldığında, bahar ve kış aylarında başvuran hastaların, aynı mevsimlerde değerlendirilen kontrol grubuna göre vitamin-D düzeylerinin istatistiksel anlamlı düşük olduğu saptandı.

9. Bahar ve kış aylarında başvuran hastalarda aynı mevsimlerde değerlendirilen kontrol grubu çocuklara göre daha sık vitamin-D yetmezlik ve eksikliği görüldüğü tespit edildi. Bahar ve kış aylarında başvuran aktif karditli ARA vakalarında vitamin-D yetmezlik ve eksikliği görülmesi açısından atfedilen risk 2.23 olarak saptandı (%95 güven aralığı 1.15-4.34).
10. Hasta ve kontrol gruplarının tanı anı değerlendirmelerinde LVEDd, LVESd ve La/Ao gibi sol ventrikül yüklenmesini gösteren ekokardiyografik parametreler ARA grubunda daha yüksek olarak hesaplandı. LVEDd dışındaki hesaplamalar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. Hasta grubunun tamamında mitral yetmezlik saptanırken, %48' inde aort yetmezliği tespit edildi.
12. Mitral ve Aort kapak yetmezliklerinin hasta grubun takipleri sırasında düşüş gösterdiği saptandı.
13. Hasta grubunun takipleri sırasında beyaz küre, ESH ve CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği saptandı.
14. Hasta grubun takipleri sırasında LVESd ve LVEDd ortalamalarında istatistiksel anlamlı düşüşler tespit edildi. Hastaların klinik seyirleriyle korele seyreden bu düzeyler kardiyak iyileşmenin göstergeleri olarak kabul edildi.
15. Kış ve bahar aylarında tanı alan hastaların takipleri sırasında vitamin-D düzeylerinde istatistiksel anlamlı yükselme saptandı.
16. Hasta grubun takipleri sırasında vitamin-D yetmezlik ve eksiklik olan hasta sayısı 18' den 10' a gerilediği saptandı.

KAYNAKLAR

1. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119.
2. Attar SM, Siddiqui AM. Vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. Oman Med J. 2013 ;28:42-7.
3. Tamer G, Arik S, Tamer I et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2011 ,21:891-6.
4. Zakeri Z, Sandoughi M, Mashhadi MA et al. Serum vitamin D level and disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2013.
5. Haga HJ. Vitamin D in rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2013; 9:591-3.
6. Hassan V, Hassan S, Seyed-Javad P et al. Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. Med J Malaysia. 2013 ; 68:34-8.
7. Argun M, Baykan A, Narin F et al. Plasma gelsolin as a biomarker of acute rheumatic carditis. Cardiol Young. 2014; 18:1-5.
8. Moss and Adams; Heart disease in infants, Children and Adolescents; Philadelphia: 2013 p;1313-1316.
9. Narin N, Mutlu F, Argun M et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998-2011. Cardiol Young. 2014 6:1-7.
10. Murray CJL, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 2012; 380:2197–2223.

11. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2012; 380:2163-2196.
12. Zuhlke LJ, Steer A. Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. *Global Heart* 2013; 8:189–195.
13. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 67-84.
14. Orün UA, Ceylan O, Bilici M et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr.* 2012;171:361-8.
15. Anita K, Zaidi M, Donald A. Rheumatic fever in *The Nelson Textbook of Pediatrics*. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. WB Saunders Company. 18 th edition. Philadelphia 2007: 1140-1145.
16. Bryant PA, Robins- Browne R, Carapetis JR et al. Some of the people, some of the time: Susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation* 10; 119: 742-53 Review.
17. Gerber MA. Group A streptococcus. In Nelson W. Behrman R. Kliegman RM. Jenson HB. Stanton BF (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007:1135-1145.
18. Stjemquist-Desatnik A, Orrling A. Pharyngotonsillitis. *Periodontol* 2009; 49: 140-150.
19. Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ et al. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 13;6.
20. Narin F, Narin N, Pasaoğlu H et al. Nitric oxide metabolites in acute rheumatic fever. *Tohoku J Exp Med.* 2003;199:135-9.

21. Narin N, Kütükçüler N, Özyürek R et al. Lymphocyte subsets and plasma IL-1alpha, IL-2 and TNF alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77: 172–6.
22. Stehbens WE, Zuccollo JM. Anitschkow myocytes or cardiac histiocytes in human hearts. *Pathology*. 1999;31: 98-101.
23. Xavier JL Jr, Matos Soeiro Ad, Lopes AS et al. Clinically manifested myocarditis in acute rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol*.2014;102:e17-20.
24. Narin F, Narin N, Andaç H et al. Carnitine levels in patients with chronic rheumatic heart disease. *Clin Biochem*. 1997; 30:643-5.
25. Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42: 213–37.
26. Spina GS, Sampaio RO, Branco CE et al. Incidental histological diagnosis of acute rheumatic myocarditis: case report and review of the literature. *Front Pediatr*. 2014, 20;2: 126.
27. Polat TB, Yalçın Y, Akdeniz C et al. QT dispersion in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2006; 16: 141-6.
28. Mohindro 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.
29. Unal N, Kosecik M, Saylam S et al. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005; 103:217-8.
30. Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic Review: Estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection= rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. *Trop Med Int Health* 2011; 16: 2-11.
31. Joseph N, Madi D, Kumar GS, et al. Clinical spectrum of rheumatic Fever and rheumatic heart disease: a 10 year experience in an urban area of South India. *N Am J Med Sci* 2013;5: 647–52.

32. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever; A Systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-58.
33. Özkutlu S, Hallioğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003; 13: 495-9.
34. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev.* 2014;13: 503-7.
35. Guide for use of echocardiography in acute rheumatic fever. Erişim: www.nhf.org.nz/files/ 2013.
36. Olguntürk R, Canter B, Tunaoglu FS et al. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006; 112: 91-8.
37. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res* 2013;137:643–58.
38. Narin N, Karakukcu M, Narin F et al. Is pentoxifylline therapy effective for the treatment of acute rheumatic carditis? A pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2003;39: 214-8.
39. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ.* 2006; 333: 1153-6.
40. 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.
41. Ralph A, Jcups S, McGough K et al. 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.
42. Eroğlu AG. Akut Romatizmal Ateş. *Klinik Gelişim Çocuk ve Ergenlik Çağı Romatizmal Hastalıklar özel sayısı* 2006; 19.
43. Binotto MA, Guilherme L, Tanaka AC. Rheumatic Fever. *Images Pediatr Cardiol* 2002; 11: 12.

44. Akcoral A, Aslın MI, Narin N. High-dose intravenous prednisolone for the treatment of children with acute rheumatic carditis. *Turk. J. Med. Sci.* 1992; 16: 175–82.
45. Cochrane Database Syst. Rev; 2003:CD003176; Anti-inflammatory treatment for karditis in acute rheumatic fever.
46. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60: 374-7.
47. Olivier C. Rheumatic fever- is it still a problem? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;45: 13–21.
48. Asilsoy S. Vitamin D ve alerjik hastalıklar. *Astım Alerji İmmunoloji.* 9: 1-7. 2011.
49. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 6:23-31, 2008.
50. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 29:664-73.2004.
51. Morvová M Jr, Lajdová I, Spustová Vet al. The effect of vitamin D(3) supplementation on intracellular calcium and plasma membrane calcium ATPase activity in early stages of chronic kidney disease. *Physiol Res.* 2015, 10;63 Suppl 4:p593-9.
52. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*;357:266–81, 2007.
53. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı.* 1: 158–170, 2008.
54. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289:8-28, 2005.
55. Gülcü D. Tip 1 diabetes mellitus hastalarında D vitamini düzeyleri. 2011, T.C. sağlık bakanlığı Bakırkoy kadın doğum ve çocuk hastalıkları eğitim ve araştırma

hastanesi çocuk kliniği, Uzmanlık tezi, 63 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. S. Erdal Adalı).

56. Değişli CM. Kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda verilen D vitamini tedavisinin dolaşımdaki hsp-90 ve ck-18 düzeyleri üzerine etkisi. 2010, Selçuk Üniversitesi, Sağlık bilimleri enstitüsü, doktora tezi, 94 sayfa, Konya.
57. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 116(8):2062-72, 2006.
58. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. J Clin Invest 2008; 118:3820-8.
59. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake JAMA 2005; 294:2336-41.
60. Giovannucci E. Expanding roles of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:418-20.
61. Kuchuc NO, Van Schoor NM, Pluijm SM et al. Vitamin D status, parathyroid function bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. J Bone Miner Res 2009; 24:693-701.
62. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 2005; 16:713-6.
63. Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2630-3.
64. Yuzefpolskiy Y, Baumann FM, Penny LA et al. Vitamin D receptor signals regulate effector and memory CD8 T cell responses to infections in mice. J Nutr. 2014 ; 144:2073-82.
65. Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D et al. Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. Adv Exp Med Biol. 2014; 810:69-105.

66. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 338:143-56. 2004.
67. Iordanidou M, Paraskakis E, Giannakopoulou E et al. Vitamin D receptor ApaI a allele is associated with better childhood asthma control and improvement in ability for daily activities. 2014;18:673-81.
68. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci*. 2013;70: 161-72.
69. Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism, In Murray RK (ed) *Harper's Biochemistry* 21. edition, a large Medical book, Middle East Edition, 1988: 502–510.
70. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and health: The need for more randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004: p12.
71. Nicholson JF, Pesce MA. Laboratory Medicine and Reference Tables, In Berhman RE (ed.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 15. Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996: 2037.
72. Kanbur NÖ. Pubertede kemik gelişimi, *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000: 21: 771–787.
73. Devereux G. Allergic disease: Nutrition as a potential determinant of asthma. *Proceedings of the Nutrition Society*. 69, 1–10. 2010.
74. D hormonu güncel gelişmeler *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42:14-27.
75. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94: 26-34.
76. Challa A, Ntourntoufi A. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 724-729.
77. Munger KLM, Zhang S M, O'Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60-5.

78. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-7.
79. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17:6-10.
80. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
81. Hypponen E, Laara E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-03.
82. Saylam G. Kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi, Ekokardiyografi. Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2010, 678-696.
83. Umman B. M-Mod Ekokardiyografi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(42):19-25.
84. Bostan ÖM. Eko, Holter, Event Recorder. *Güncel Pediatri* 2005,3-s75,76.
85. Gheita TA, Sayed S, Gheita HA et al. Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2014.
86. Dawson-Hughes B, Heaney NP, Holick HP et al. Estimates of optimal vitamin D status *Osteoporos Int*. , 2005; 16:713-16.
87. 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.
88. Özyürek A, Narin N. Akut Romatizmal Ateşte insidans, seyir ve prognoz, ege tıp dergisi 32 (3-4),523-525; 1993.
89. Vinker S, Zohar E, Hoffman R et al. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: A 6 year community-based survey. *IMAJ* 2010; 12:78-81.

90. Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY et al. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007;120: 503-8.
91. Walker AR, Tani LY, Thompson JA et al. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Pediatr* 2007;151:679–83.
92. Çalışkan Ü, Çalışkan H, Özme S et al. Akut romatizmal ateş ve romatizal kalp hastalığı görülme sıklığı. Selçuk Ün. Tıp Fak. Dergisi 1984 sayı:2,53-60.
93. Kimura BJ, Kedar E, Weiss DE, Wahlstrom CL, Agan DL. A bedside ultrasound sign of cardiac disease: the left atrium-to-aorta diastolic diameter ratio. *Am J Emerg Med*. 2010;28:203-7.
94. Brown OR, Harrison DC, Popp RL. An improved method for echographic detection of left atrial enlargement. *Circulation* 1974;50:58-64.
95. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child*. 2011;5:135-39.
96. Garson A, Brickner JT. The Science and Practice of Pediatric Cardiology Philadelphia Vol II 1990: 1485-1501.
97. Fyler DC. Rheumatic fever. In: Fyler CD, ed. *Nadas Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc 1992:305-18.
98. Sahebari M, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z et al. 25(OH) vitamin D serum values and rheumatoid arthritis disease activity (DA S28 ESR). *Caspian J Intern Med*. 2014;5:148-55.
99. Grazio S, Naglić DB, Anić B et al. Vitamin d serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci*. 2015;349:46-9.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Serkan TÜRKUÇAR'a ait "Aktif Karditli Akut Romatizmal Ateş Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi " adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 10/03/2015

İmza

Başkan : Prof. Dr. Nazmi NARİN

Üye : Doç. Dr. Meda KONDOLOT

Üye : Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN

