

# Akut Romatizmal Ateş

## İ. Levent Saltık

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Akut romatizmal ateş (ARA) sıklıkla eklemleri ve kalbi, daha az sıklıkla merkezi sinir sistemi, deri ve derialtı dokusunu tutan sistemik bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde görülen bu hastalık özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki edinsel kalp hastalığının en sık nedeni olarak insan sağlığını tehdit etmektedir. Rheumatism” “Rheuma” “Bouillaud’s Disease” “Poliarthritis Subacuta Rheumatismus” “Poliarthritis Acuta” “Poliarthritis Rheumatica Acuta” “Rheumatismus Infectiosus” “Rheumatismus Cerus” “Morbus Rheumaticus Spesificus” gibi bir çok isimle anılmıştır.

## Epidemiyoloji

ARA tüm dünyada görülürken sıklığı ülkelere göre farklılıklar gösterir. Yaşam standartının yüksek olduğu gelişmiş ülkelerde insidans, okul çağı çocuklarında 0,5/100.000’e kadar inmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise insidans gelişmiş ülkelerin 1900’lü yıllardaki değerinde, 50-100/100000 ve üzerindedir. Ülkemizde kesin rakam bilinmemekle birlikte yapılan bölgesel çalışmalarda insidans 100.000’de 50-100 arasında bulunmuştur. Romatizmal kalp hastalıkları prevalansı ise okul çağı çocuklarda 10/1000 den fazladır.

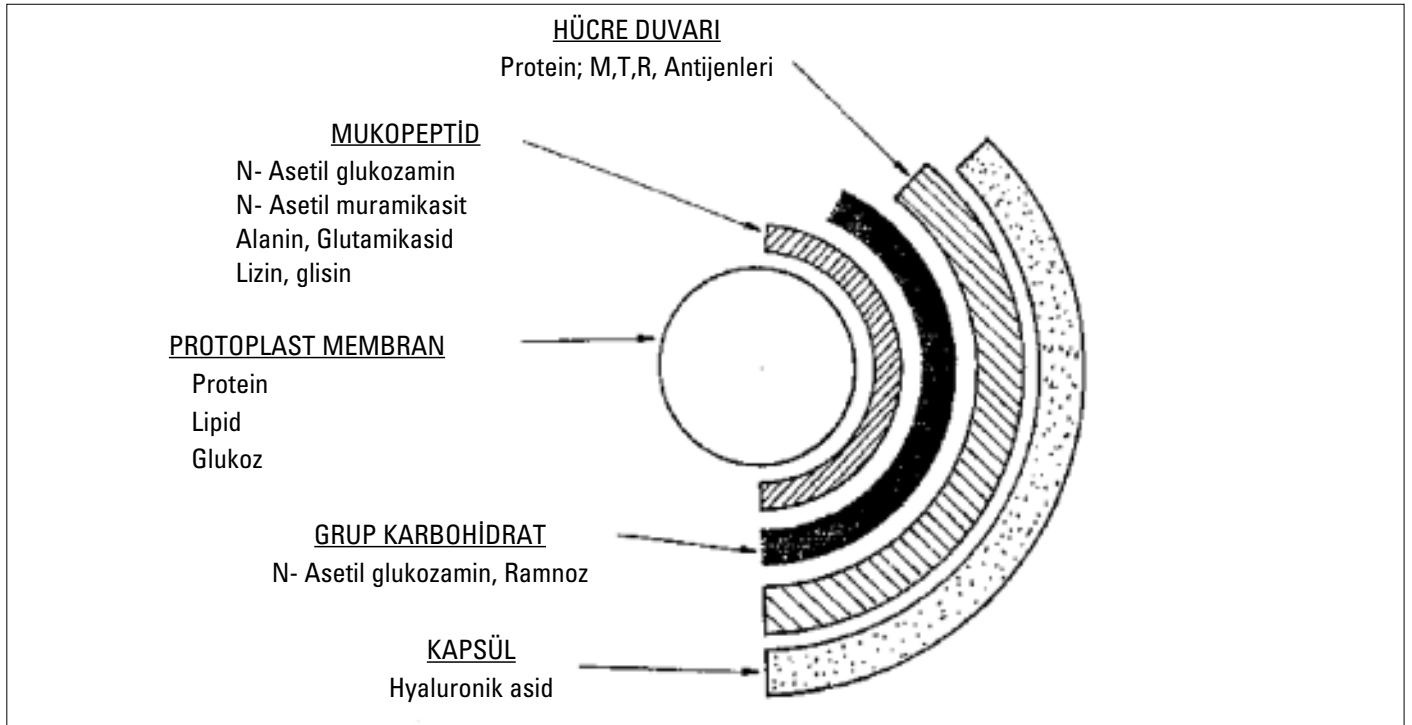
ARA’nın kış ve bahar mevsiminde daha sık görülmesi, bu mevsimlerde artmış olan streptokok enfeksiyonu insidansı ile açıklanmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzey, buna bağlı kalabalık ortamlar ve yetersiz barınma koşulları ARA için en önemli risk faktörleridir.

**Patogenez:** ARA’nın patogenezinde aşağıdaki faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

**Duyarlı konak:** ARA bazı kişilerde daha sık görülür. Konu ile çeşitli çalışmalar yapılmış ve HLA antijenlerine sahip bireylerde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde ARA, HLA A10 HLA DRw11 içerenlerde daha yüksek oranda bulunmuştur.

**Etken:** Bugün için A grubu  $\beta$  hemolitik streptokokların romatojenik suşlarının oluşturduğu üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra geliştiği bilinmektedir. M serotipinden M3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 bunlardan birkaçıdır, en yaygını ise M5 serotipidir.

**Doku/organ hasarı:** ARA gelişme mekanizması ile ilgili en kabul gören teori otoimmünitedir. Streptokoklara bağlı olarak gelişen üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyerek, insan dokularına moleküler benzerlik gösteren streptokok yıkım ürünlerine karşı oluşan immün cevabın (antikor çapraz reaksiyonları ve hücrel immünite) uygunsuz şekilde vücudun kendi dokularını tutması sonucu ARA geliştiği düşünülmektedir.



Streptokokların yapısı şekildeki gibidir. Hücre duvarı 3 yapısal elemandan oluşur. Temel eleman peptidoglikandır ve deneysel olarak artrit ve nodüler reaksiyona neden olurlar. Polisakkarid (grup spesifik karbonhidrat) ile kalp kapak dokusunda bulunan gliko-protein arasında antijenik benzerlik vardır. Üçüncü eleman M, R ve T proteinleridir. M proteinleri ile myokardın sarkolemması arasında antijenik benzerlik vardır. Streptokok protoplast membranı ile sublamik ve kaudat nükleuslar arasında moleküler benzerlik vardır. ARA’nın sistemik organ tutulumu, bu immünolojik benzerlikler ile açıklanmaktadır.

## Patoloji

ARA, bağ dokusunda ve özellikle küçük kan damarlarının çevresinde görülen iki patolojik lezyon ile karakterizedir.

1. Eksüdatif-dejeneratif faz: Bu faz 2-3hf sürer, iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterizedir ve antiinflamatuvar tedaviye iyi cevap.
2. Proliferatif faz: Tipik lezyon Aschoff nodülleridir. Aylar-yıllar sürebilir. Antiinflamatuvar ilaçlara cevap vermez.

## Klinik bulgular

ARA'nın belirti ve semptomları büyük değişiklikler gösterir. 5-15 yaşları arasında sıktır. Sıklıkta cinsiyet ayrımı yoktur ancak kore kızlarda daha sıktır. A grubu streptokokları ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan yaklaşık 3 hafta sonra ortaya çıkar.

ARA tanısı klinik ile konur. Kesin tanı koyduran klinik veya laboratuvar bulgu yoktur. Bazı klinik bulgular tanıda çok önemlidir ve majör bulgular olarak adlandırılır. Tanıya yardımcı diğer bulgu ve semptomlar ise minör bulgular olarak adlandırılır.

## Majör bulgular

**Poliartrit:** En sık görülen bulgudur. Büyük çocuklarda daha sık, 5 yaş altında azdır. Daha çok büyük eklemleri tutar. İki veya daha fazla eklem tutulur ve gezici karakterdedir. Tipik artrit bulguları vardır ve tanı için gereklidir (ağrı, fonksiyon bozukluğu, ısı artışı, kızarıklık). Her eklemdaki artrit bir haftadan kısa sürer. Salisilatlara çok iyi yanıt verir, uygun dozda salisilat tedavisi altında 48 saatte daha uzun süren artritlerde başka bir tanıya yönelmelidir. 2-4 haftada kendiliğinden düzelir.

**Kardit:** İlk atakta %40-50 görülür ve küçük yaşlarda daha sıktır. Kardit, sekel bıraktığı için ARA'nın en ciddi majör bulgusudur. Pankardit'tir, endokard, miyokard ve perikardı değişik derecelerde tutar. Klinik olarak romatizmal kardit daima valvülit ile birlikte. Tanı (en az biri yeterli) üfürüm duyulması (daima), kardiyomegali (%50), kalp yetersizliği saptanması (%5-10), perikardiyal efüzyon veya frotman (%5-10) ile konur. 1980'lerden sonra ekokardiyografinin kullanıma girmesi ile sessiz kardit ve kapak yetersizlikleri de saptanmaya başlamış ancak ekokardiyografik bulgular, konu ile ilgili birçok çalışma olsa da tanı kriterleri içine alınmamıştır. ARA düşünülen tüm olgularda ekokardiyografi, tanının doğrulanmasında ve yalancı pozitif tanıdan uzaklaşılmasında yararlı bir incelemedir.

**Sidenham koresi:** %10-15 oranında görülür. Poliartirit ve karditten çok daha seyrek ve latent periyodu uzundur (1-6 ay). Kızlarda ve adolesan dönemde daha sıktır. ARA'nın geç bir bulgusu olduğundan kore saptandığında, diğer bulgular görülmeyebilir. Gövde ve ekstremitelerde (özellikle üst ekstremitelerde), istem dışı hızlı amaçsız hareketler, emosyonel dengesizlik ve hipotoni ile kendini gösterir. Uykuda kaybolur, başka nörolojik bulgu pek görülmez. Ortalama 3 ay sürer.

**Eritema marginatum:** Nadirdir. Gövdede, kolların ve bacakların iç yüzünde; ağrısız ve kaşıntısız; ortadan itibaren solan eritem şeklindedir. Eritem artrit gibi gezicidir.

**Deri altı nodülleri:** Nadir görülür. Eklemlerin ekstansör yüzlerinde, 0.5-2 cm büyüklüğünde, ağrısız nodüllerdir. Birkaç gün-birkaç haftada kaybolur.

## Minör bulgular

**Ateş:** Ateş 37,8-40 °C arasında değişir, karakteristik özellik yoktur. 1 hafta sürüp 1-2 haftada geçer.

**Artralji:** Büyük eklemlerde ve gezicidir. Artrit var ise artralji minör bulgu olarak kabul edilmemelidir.

**PR intervali uzaması:** ARA'lı hastalarda sık görülür ancak özgül bir bulgu değildir.

**Akut faz reaktanları:** Eritrosit çökme hızı ve C-reaktif protein kullanılır. Eritrosit çökme hızı erken dönemde genellikle saatte 60 mm'den fazladır.

**Geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonunu destekleyen bulgular:** Antikor testleri, boğaz kültürü ve hızlı streptokok antijen testleri kullanılır. En çok kullanılan antikor testleri ASO ve antiDNAse B'dir. ASO düzeyinin yüksek bulunması yalnızca geçirilmiş streptokok enfeksiyonu göstergesi olup tek başına ARA tanısı koymak için kesinlikle yeterli değildir.

**TANI:** ARA tanısı klinikle konur. Tanıda 1944 ilk kez Duckett JONES tarafından tanımlanan Jones kriterleri kullanılır. Bu kriterler ilk tanımlandığından beri çeşitli modifikasyonlar geçirmiştir (AHA modifikasyonu 1955 ve 1965, WHO modifikasyonu 1966, AHA modifikasyonu 1984 ve 1992, WHO kriterleri 2004).

## Modifiye Jones Kriterleri (1992)

### Majör bulgular

Kardit

Poliartrit

Kore

Eritema marginatum

Deri altı nodülü

### Minör bulgular

Artralji

Ateş

Eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif proteinde artma

EKG'de PR intervalinde uzama

### Geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu bulguları

Pozitif boğaz kültürü veya A grubu streptokoklar için hızlı antijen testi

Yüksek veya yükselen streptokok antikor titresi

İki majör veya bir majör, iki minör bulgu olmalı ve ek olarak geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu bulguları ile desteklenirse ARA tanısı konur. Kore varsa geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu bulgusu gerekmez. Tekrarlayan ataklarda bir majör veya birkaç minör bulgu ile birlikte geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu bulgusu olmalıdır. En son WHO çalışmasına göre romatizmal kalp hastalığı bilinen hastada; iki minör bulgu ile birlikte geçirilmiş streptokok enfeksiyonu bulguları varsa rekürrens tanısı konabilir.

### Klinik seyir ve prognoz

A grubu streptokoklarla oluşan üst solunum yolu enfeksiyonu epidemilerinde ARA riski (%3), hastanın yaşı küçüldükçe kardit olasılığı ve karditin ağırlığı artar. İlk atakta kardit geçirenlerde tekrarlayan atakta kardit olma olasılığı yüksektir. ARA'dan sonra geçen süre arttıkça tekrarlama olasılığı düşer. Hastalık tedavi edilmese bile genellikle 3 ay içinde kendiliğinden düzeler. Ancak nadiren de olsa kronik aktif kardit halini alıp aylarca sürebilir. Uzun dönemde prognoz hastanın ilk atak veya tekrarlayan ataklar sırasında kardit geçirmesine bağlıdır. Romatizmal kalp hastalığı hastanın yaşam kalitesini belirleyen ana etkidir. Akut dönemde oluşan kapak yetersizlikleri tedavi ile erken dönemde ve zaman içinde kendiliğinden düzelebilir.

### Tekrarlayan ataklar

ARA geçirmiş bir hasta tekrar ARA geçirebilir ve tekrarlama riski normal toplumdan çok daha yüksektir. Ayrıca tekrarlayan ataklarda kalp yetersizliği ve ölüm riski ilk ataktan daha yüksektir.

ARA tanısı koyduracak bir test bulunana kadar, tanı kriterlerinin özgülüğü ve duyarlılığı arasındaki denge sağlanmaya çalışılmaktadır. ARA riskinin yüksek olduğu ülkelerde daha duyarlı kriterlere gereksinim vardır. Bu ülkelerde çalışan doktorlar, büyük olasılıkla ARA düşündükleri hastalarda kendi yargılarını kullanmalıdır.

### Tedavi

ARA'nın özgün tedavisi yoktur. İki temel hedef vardır. Biri streptokokların imha edilmesi, diğeri oluşan romatizmal aktivasyonun giderilmesidir. ARA tedavisi 3 bölümden oluşur.

### A grubu streptokok enfeksiyonunun tedavisi

Primer profilaksi: Amaç streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunu tedavi etmektir. Tanı koyulduğunda boğaz kültürü negatif bile olsa kalan bir miktar A grubu streptokokları eradike etmek için kullanılır. Bunun için aşağıdaki tedavi şemalarından biri uygulanır.

Benzatin penisilin	600.000 Ü (27 kg↓), 1.200.000 (27 kg ↑) Ü tek doz İm.
Penisilin prokain	800.000 Ü/gün, İM, 10 gün.
Penisilin V	250 mg (çocuklarda) 500 mg (adölesan), 2-3 doz ağızdan, 10 gün, Eritromisin 25 mg/kg/gün, PO, 10 gün (penisilin alerjisi varsa)

**Sekonder profilaksi:** Amaç A grubu streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunu önleyerek ARA'nın tekrarlamasını önlemektir. Kardit geçirenlerde yaşam boyu, diğerlerinde 21 yaşına kadar veya son ataktan 5 yıl sonrasına kadar (hangisi uzun ise) 21 günde bir profilaksi gereklidir. Primer profilaksinin hemen ardından sekonder profilaksi başlatılmalıdır

Benzatin penisilin	600.000 Ü (20 kg↓) 1.200.000 Ü (20 kg↑) tek doz İM, 21 günde bir.
Penisilin V	250 mg veya 500 mg, günde 2 kez ağızdan
Eritromisin	250 mg, günde 2 kez ağızdan (penisilin alerjisi varsa)

### ARA tedavisi

**İstirahat:** Poliartritli hastalar 4-6 hafta, karditli hastalarda 2-3 aydan önce yoğun aktivite ve fizik egzersize izin verilmez. Hastalığın akut ve ateşli döneminde mutlak yatak istirahatı gerekir.

**Antiinflatuar ilaçlar:** Klinik ve laboratuvar tanı koyuluna kadar geciktirilebilir. Erken başlanırsa hastalık maskelenebilir ve tanı karışabilir. Semptomların kontrol altına alınması ve destek için kullanılır, tedavi edici değildir.

### Aspirin:

Poliartritte kullanılır  
75 mg/kg/gün 4 dozda (en fazla 3.5 gr/gün)  
2-3 hafta kullanılır. Sonra doz azaltılarak 3-6 haftada kesilir.  
Hafif karditte de aspirin kullanan merkezler vardır.  
100 mg/kg/gün klinik cevaba göre 4-8 hafta kullanılır, 4-6 haftada azaltılarak kesilir. Tedavi edici etki 15-25 mg/100 ml ile elde edilir.

### Kortikosteroidler:

Karditte kullanılır.  
2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün)  
2-4 hafta kullanılır, daha sonra 2-3 haftada azaltılarak kesilir.  
Kesmeden 1 hafta önce aspirin başlayıp, aspirini de azaltarak kesen merkezler vardır.

### Destek tedavisi

Konjestif kalp yetersizliği varsa tedavi edilir.

Kore tedavisi için hasta sakin bir çevrede tutulur. Haloperidol anormal hareketleri kontrol etmede etkili ilaçtır, ancak ekstrapiramidal yan etkileri vardır. Sedasyon için klorpromazin, diazepam veya fenobarbital kullanılır. Koreye eşlik eden artrit varsa salisilat, kardit varsa kortikosteroid kullanılır.

## Kaynaklar

1. Jones TD. The diagnosis of acute rheumatic fever. JAMA 1944, 126:481-484.
2. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986, 29:274.
3. Beyazova U, Benli D, Beyazova M. Akut romatizmal ateş görülme sıklığı. Çocuk Sağ Hast Derg 1987;2:76-80.
4. Onat T, Ahunbay G. Long-term prognosis of acute rheumatic carditis with combined aortic and mitral regurgitation. Turk J Pediatr 1990, 32:249-258.
5. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young the American Heart Association. Dajani AS, Ayooub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. JAMA 1992, 268:2069-2073.
6. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S, Demircin G, Sipahi T, Teziç T. Acute rheumatic fever in children in the Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. Acta Paediatr 1994;83:862-5.
7. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. Pediatrics 1993, 91:706-713.
8. Denny FW. A 45 year perspective on the streptococcus and rheumatic fever: Edward HK Lecture in infectious disease history. Clin Inf Dis 1994;19:1110-22.
9. Wilson NJ, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in rheumatic fever. Int J Cardiol 1995, 50:1-6.
10. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Pediatrics 1995, 96:758-765.
11. da Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever. Still a challenge. Rheum Dis Clin North Am. 1997;23:545-68. Review.
12. Stollerman GH. Rheumatic fever. Lancet 1997;349:935-42.
13. Hutchison SJ. Acute rheumatic fever. J Infection 1998, 36:249-253.
14. Olivier C. Rheumatic fever--is it still a problem?. J Antimicrob Chemother. 2000;45:13-21. Review.
15. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. Clin Infect Dis. 2001;33:806-14. Review.
16. Saxena A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones Criteria and role of
17. Echocardiography. Indian J Pediatr. 2000;67:S11-4. Review.
18. WHO. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation Geneva, 29 October-1 November 2001. Geneva World Heart Organization, 2004.
19. Hillman ND, Tani LY, Veasy LG, et al. Current status of surgery for rheumatic carditis in children. Ann Thorac Surg. 2004;78:1403-8. Review.
20. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet 2005, 366:155-168.