

1881-193 ∞
Saygıyla Anıyoruz



AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Yeni Görüş

Prof. Dr. Dolunay Gürses

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji BD.



Tanı-Tarihçe

- ARA artriti 1500'lü yıllarda tanımlanmış
- 1812'de Charles Wells, artrit-kardit ilişkisi
- 1884 Laseque: **"ARA eklemleri yalar, kalbi ısırır"**
- 1889'da Cheadle, "tonsillitden kardite" uzanan ARA klinik spektrumu
- Mevsimsel dağılım göstermesi ve salgınlar yapması etiyolojide enfeksiyonların olabileceğini düşündürmüştü ve 1930'larda streptokokların etiyolojideki rolü
- 1940'larda penisilinin bulunmasıyla etkili korunma
- **Jones kriterleri ilk kez T. Duckes Jones tarafından 1944 yılında tanımlanmış**



Tanı-Tarihçe

Jones kriterleri

- 1944 T. Duckett Jones, tanımlanmış
- 1956
- 1965
- 1984
- 1992'de AHA tarafından yeniden düzenlenmiş
- 2002 WHO tarafından güncellenmiş
- **2015 AHA tarafından güncellendi**



Güncellenmiş Jones Kriterleri

MAJÖR KRİTERLER

- Kardit
- Poliartrit
- Kore
- Eritema marginatum
- Deri altı nodülleri

MİNÖR KRİTERLER

Klinik -Ateş

-Artralji

Laboratuvar:

-Akut faz reaktanlarında↑ (Sedim, CRP)

-EKG'de PR uzaması

Destekleyici bulgular

- Boğaz kültüründe GAS
- Hızlı antijen testlerinde GAS
- Artmış/yükselen ASO veya diğer antistr

•Geçirilmiş Kızıl enfeksiyonu

**TANI: 2 majör
veya
1 majör+2 minör**

**Tekrarlayan atak: 1 majör+birkaç minör
RKH varlığında 2 minör**

Tanı

- Ekokardiyografinin yaygın kullanıma girmesi ve subklinik (sessiz) kardit
- Artan Monoartrit sıklığı
- Tüm coğrafik bölgelerde aynı kriterler mi?
“overdiagnosis”, “underdiagnosis”



Tanı



- 2008, Hindistan Çalışma grubu
- 2008, Yeni Zelanda Kılavuzu
- 2012, Avustralya Kılavuzu

2012 Updated Australian guidelines for the diagnosis of ARF

	High-risk groups†	All other groups
Definite initial episode of ARF	2 major or 1 major and 2 minor manifestations plus evidence of a preceding GAS infection*	
Definite recurrent episode of ARF in a patient with known past ARF or RHD	2 major or 1 major and 1 minor or 3 minor manifestations plus evidence of a preceding GAS infection*	
Probable ARF (first episode or recurrence)	A clinical presentation that falls short by either one major or one minor manifestation, or the absence of streptococcal serology results, but one in which ARF is considered the most likely diagnosis. Such cases should be further categorised according to the level of confidence with which the diagnosis is made: • highly-suspected ARF • uncertain ARF	
Major manifestations	Carditis (including subclinical evidence of rheumatic valvulitis on echocardiogram) Polyarthritis** or aseptic mono-arthritis or polyarthralgia Chorea§ Erythema marginatum* Subcutaneous nodules	Carditis (excluding subclinical evidence of rheumatic valvulitis on echocardiogram) Polyarthritis** Chorea§ Erythema marginatum* Subcutaneous nodules
Minor manifestations	Monoarthralgia Fever** ESR ≥30 mm/h or CRP ≥30 mg/L Prolonged P-R interval on ECG§§	Fever** Polyarthralgia or aseptic mono-arthritis ESR ≥30 mm/h or CRP ≥30 mg/L Prolonged P-R interval on ECG§§

Consensus Guidelines on Pediatric ARF and Rheumatic heart disease. Working group on pediatric ARF of Indian academy of Pediatrics, 2008
Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. NZMJ, 2008
RHDAustralia (ARF/RHD writing group) National heart foundation of Australia, Cardiac society of Australia and New Zealand. 2012



Tani (AHA-2015)

AHA Scientific Statement

(*Circulation*. 2015;131:000-000. DOI: 10.1161/CIR.000000000000205.)

Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography

A Scientific Statement From the American Heart Association

Endorsed by the World Heart Federation

Michael H. Gewitz, MD, FAHA, Co-Chair; Robert S. Baltimore, MD, Co-Chair;
Lloyd Y. Tani, MD, FAHA; Craig A. Sable, MD, FAHA; Stanford T. Shulman, MD;
Jonathan Carapetis, MBBS; Bo Remenyi, MBBS; Kathryn A. Taubert, PhD, FAHA;
Ann F. Bolger, MD, FAHA; Lee Beerman, MD; Bongani M. Mayosi, MBChB; Andrea Beaton, MD;
Natesa G. Pandian, MD; Edward L. Kaplan, MD, FAHA; on behalf of the American Heart
Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease
of the Council on Cardiovascular Disease in the Young



Epidemiyoloji-AHA(2015)

- ARA insidansı ve RKH prevalansı bölgesel çeşitlilik gösterdiğinden, tüm dünyada tek tip tanı kriterlerinin uygulanması yeterli değil
- Düşük insidanslı toplumlarda gereksiz ARA tanısı “overdiagnosis” ve yüksek insidanslı toplumlarda tanı atlama “underdiagnosis” olasılıklarının olmaması için düşük riskli-yüksek riskli şeklinde sınıflandırma yapılmalı



Epidemiyoloji-AHA(2015)

- *Güvenilir epidemiyolojik verilerin varlığında;*
 - *ARA insidansının yılda $\leq 2/100.000$ (5-14 yaş)*
veya
 - *RKH prevelansı $\leq 1/1000$ (tüm yaş gruplarında)*
düşük risk olarak (Sınıf 2a, Kanıt düzeyi C)
- *Güvenilir epidemiyolojik verilerin olmadığı toplumların, orta-yüksek riskli olarak değerlendirilmesi uygundur (Sınıf 1, Kanıt düzeyi C)*

Tanıda en doğru değerlendirmeyi yapabilmek için, o toplumun son zamanlardaki ARA epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler toplanmalı

ARA-İnsidans

- **Dünyada ARA insidansı 19/100.000 ***
- **Gelişmiş ülkelerde 0,5-3/100.000**
- **Gelişmekte olan ülkelerde 20-200/100.000**
 - *Pasifik adalarında 374/100.000*
 - *Güney Asya'da 54/100.000*
 - *Çin'de 21/100.000*
 - *Latin Amerika'da 20/100.000*

•*Tibazarwa KB, et al. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population based studies. *Heart* 2008;

•Carapetis JR, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005

•Oliver J et al. Comparison of approaches to RF surveillance across Org. for Economic Co-operation and Development countries. **J Pediatr Chil Health** 2015

ARA-İnsidans

- Aynı ülkedeki farklı bölgelerde de insidans farklı (orantısız hastalık yükü)
- Gelişmiş ülkelerin geri kalmış topluluklarında (Aborjinler, Yeni Zelanda ve Pasifik Adalarında yaşayan yerliler) insidans fazla
 - Yeni Zelanda'da ARA insidansı son yirmi yılda %55 civarında artmış, yerli olmayan Yeni Zelanda halkında ise aynı dönemde %70 azalmış
 - Avustralya'da da yerli halk dünyadaki en yüksek insidansa sahipken, diğer bölgelerinde Amerika ve Avrupa'ya yakın
 - 0,9-1/100.000 Avustralya 228-380/100.000 Avustralya yerli halkı
 - 17,2/100.000 Yeni Zelanda 40,2-81,2/100.000 Yeni Zelanda yerli halkı

•Lawrence JG, and et al. Acut rheumatic fever and rheumatic heart disease. Incidence and progression in the Northern Territory of Australia 1997-to 2010. *Circulation*2013

•Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011

•Milne RJ, and et al.Incidence of acute rheumatic fever in New Zealand children and youth. *J Paediatr Child Health*. 2012

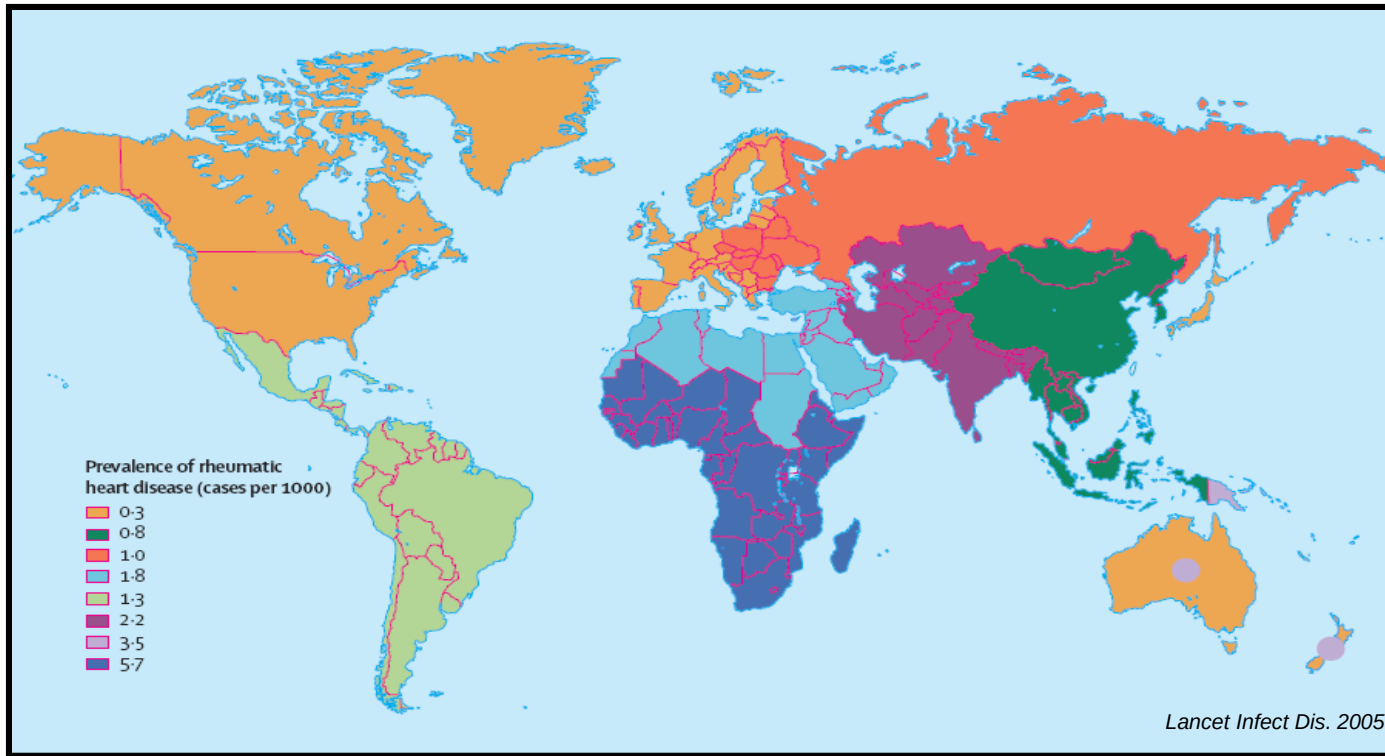
RKH-Prevelans

RKH, gelişmekte olan ülkelerde en sık edinsel kalp hastalığı

Son 20 yılda ARA insidansındaki azalmaya rağmen, RKH prevelansda artış

- WHO (2005): 15,6 milyon RKH
- GBD (2013): 32,9 milyon RKH

Global Burden of Disease Study, Lancet 2013



**Gelişmiş ülkelerde prevelans <0,5-1/1000,
Güney Afrika'da 20/1000, Uganda'da 40/1000**

Int J. Cardiol, 2016

ARA İnsidans-Türkiye

Türkiye genelinde ARA sıklığını araştıran bir çalışma yok

1978, Saraçlar	20/100.000 (1972-1976)
1988, Beyazova ve ark	56,6/100.000 (1970-1973)
	36,7/100.0000 (15 yıl sonra)
1994, Karademir ve ark	107,7/100.000 (1990-1992)
2012, Örün ve ark	37,6/100.000 (1980-1989)
<i>(1115 hast, 30 yıl)</i>	60/100.000, (1990-1999)
	21/100.000, (2000-2009)
2014, Narin ve ark	7,4/100.000 (1998-2011)



RKH Prevelans -Türkiye

- 1978, Saraçlar 2/1000 (1972-1976)
- 1988, İmamoğlu ve Özen 6,6/1000 (2,1-10,7/1000) (1976)
- (5,6/1000) (1986)
- 2000, Akçurin ve ark 3,3/1000 (1991-1992)
- 1999, Olguntürk ve ark 3,7/1000 (kümülatif prevelans) (1995)
- 2012, Çakır ve ark 2/1000, Havsa Bölgesi (2010)



TÜRKİYE

Yapılan bölgesel taramaların sonucunda;

Son Jones kriterlerine göre

ARA ve RKH açısından

“orta ve yüksek riskli topluluklara”

uymakta



Klinik - Artrit

%40-70

Diz, dirsek, el-ayak bileđi gibi büyük eklemler

Gezici poliartrit

Kalıcı sekel bırakmaz

2-4 haftada kendini sınırlar

Salisilatlara 48 saat içinde belirgin yanıt

Monoartrit de bildirilmekte*

*Harlan GA, Tani LY, Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. Pediatr Infect Dis J. 2006
Olguntürk R, Canter B, Tunaoğlu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria Int J Cardiol, 2006*



Aseptik Monoartrit

%16-18 (%33,2*, %23,9**)

Yüksek riskli toplumlarda önemli

Aseptik monoartritin major kriter olması durumunda ARA tanısı alabilecek olan 27 olgunun 15'inde (%55), daha sonra RKH geliştiği gösterilmiş

Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child. 2001

**Olguntürk R, Canter B, Tunaoğlu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria Int J Cardiol, 2006*

***Ekici F, Kale Y, Kocabaş A. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü: klinik gözlemlerimiz. Anadolu Kardiol Derg. 2013*

Düşük riskli toplumlarda yeterli çalışma yok

Harlan GA, Tani LY, Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. Pediatr Infect Dis J. 2006

Monoartrit sadece orta-yüksek riskli toplumlar için major kriter olarak kabul edilmeli (Sınıf 1, Kanıt düzeyi C)

Poliartralji

Poliartralji, pek çok romatolojik hastalıkta görülen, oldukça yaygın ve nonspesifik bir bulgu

Jones kriterleri ilk tanımlandığında majör, 1956'da minör

Poliartralji, yalnızca orta-yüksek riskli toplumlarda ve dikkatli bir değerlendirme ile artraljinin otoimün, viral ve reaktif artropati gibi diğer olası nedenleri ekarte edildikten sonra major kriter olarak uygulanabilir (Sınıf 2b, Kanıt düzeyi C)



Ayırıcı tanı

- ✓ Septik artritler
- ✓ Juvenil idiyopatik artrit
- ✓ Sistemik lupus eritematosus
- ✓ Ailevi Akdeniz Ateşi
- ✓ Henoch-Schönlein purpurası
- ✓ Viral artritler

(Hepatit B, enfeksiyöz mononükleoz, rubella...)

- ✓ Reaktif artritler

(Brucella, Salmonella, Yersinia, Shigella, Chlamidia, Mycoplasma)

- ✓ Enfektif Endokardit
- ✓ Lyme Hastalığı
- ✓ Lösemi, lenfoma
- ✓ Kemik tümörleri
- ✓ Hemofili, orak hücreli anemi
- ✓ Poststreptokoksik Reaktif Artrit



Poststreptoksik Reaktif Artrit

Sekonder profilaksi yapalım mı?

PSRA, daha sonra ARA ve RKH formunda devam etmiş ve acaba en başta yönelmemiz gereken tanı ARA mı olmalıydı?

PSRA ve ARA aynı hastalığı farklı klinik formları mı?

*Koçak G, et al. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical course and outcome in 15 patients. Turk J Pediatr. 2000
Tutar E et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: is it really a different entity from rheumatic fever? Rheumatol Int 2002*

Tersine; düşük riskli beyaz erişkinlerde Hollanda'da yapılan prospektif bir çalışma, uzun dönem kardiyak sekeller ile ilişkisi olmadığını öne sürmüştür

*van Bommel JM, et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. Arthritis Rheum.2009
Perl L. Late cardiac assessment in children diagnosed with PSRA: a long term study. Clin Exp Rheumatol 2015*

Kesinliğin olmadığı durumlarda, OLASI ARA olarak en az 12 ay sekonder profilaksi yapılması ve sessiz kardit açısından izlenmesi, bir yıl sonunda yeniden değerlendirilerek karar verilmesi (Sınıf 2a, Kanıt düzeyi C)

Klinik- Kardit

%30-70

Pankardit

ENDOKARDİT

Akut fazda valvulit, Kronik fazda kapaklarda fibrozis, kalsifikasyon ve stenoz

Mitral yetersizlik %95

Aort yetersizliği %20-25 (%4,5-5 izole)

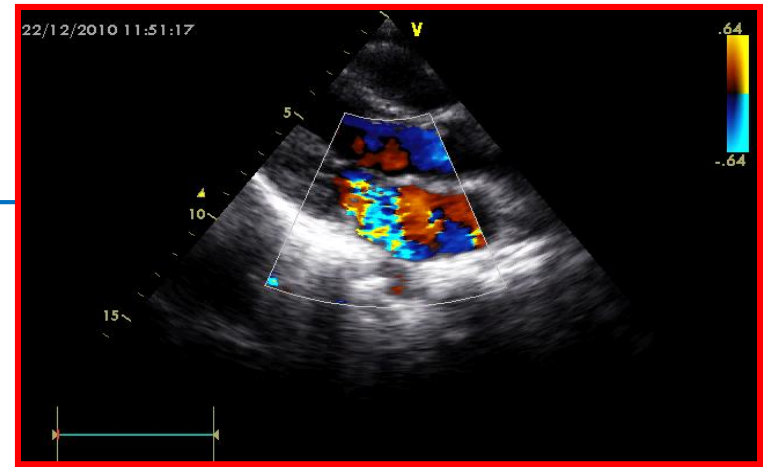
Trikuspit ve pulmoner kapaklar nadir

MİYOKARDİT

AV bloklar

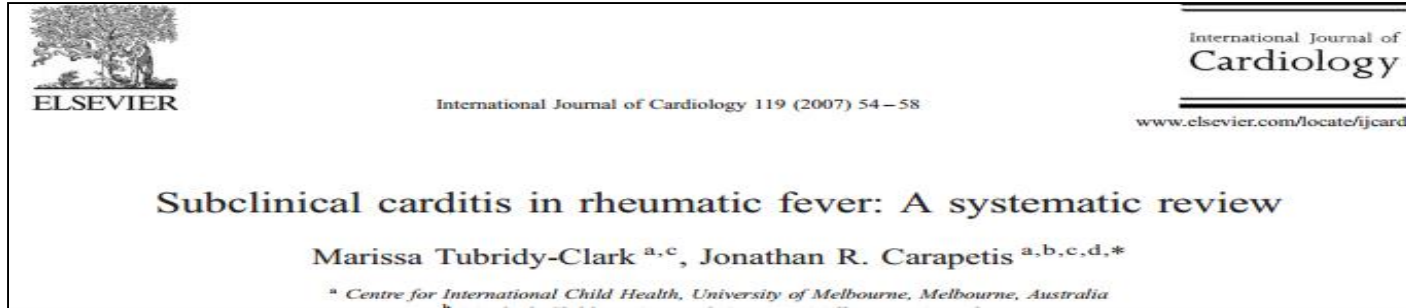
QT ve p dispersiyonu, “Akselere junctional ritm”

PERİKARDİT: Serofibrinöz, %4-11



Subklinik (sessiz) kardit

Klinik olarak kardit bulguları saptanmadan ekokardiyografi ile saptanan patolojik kapak tutulumları
%12-21



Subklinik karditin prevalansı (1966-2005) 23 makale
%0 ile (1 çalışma) - %53, **prevalans %18,1**
(3-23 ay sonunda) **Subklinik kardit olup da kötüleşen veya süren kişilerin oranı %44,7**

Subklinik (sessiz) kardit

Endemik bölgelerde sessiz kardit % 16-28

*Vijayalakshmi IB, et al. The efficacy of echocardiographic criterions for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. Cardiol Young. 2008 (Hindistan)
Cann MP et al. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. Arch Dis Child. 2010 (Avustralya)*

Ülkemizde;

%15-%31,3

1 yıl sonunda %55-70 oranında devam ettiği

*Ozer S, et al. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. Turk J Pediatr 2005
Olguntürk R, et al. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria Int J Cardiol, 2006
Ozdemir O et al. Silent enemy in acute rheumatic fever: subclinical carditis [in Turkish]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2011
Ekici F, et al. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü: klinik gözlemlerimiz. Anadolu Kardiol Derg. 2013
Pekpak E, et al. Rheumatic silent carditis: Echocardiographic diagnosis and prognosis of long-term follow up. Pediatr Int. 2013
Şahin M, et al. Clinical features and mid-and long-term outcomes of pediatric patients with subclinical carditis Turk J. Pediatr 2012
Yılmaz MM, et al. Predictors of chronic valvular disease in patients with rheumatic carditis. Pediatr Cardiol, 2012*



EKO (AHA-2015)

- ***ARA şüphesi olan ve ARA tanısı kesinleşmiş tüm hastalarda ekokardiyografi yapılmalı (Sınıf 1, Kanıt düzeyi B)***
- ***Tanı anında kardit olmayan hastalarda seri EKO yapılmalı (Sınıf 2a, Kanıt düzeyi C)***
- ***Üfürümü olup da EKO'da kardit bulguları olmayan hastalarda romatizmal kardit tanısı dışlanmalı (Sınıf 1, Kanıt düzeyi B)***
- ***Hem düşük, hem de orta ve yüksek riskli toplumlarda sessiz kardit major kriter olarak kabul edilmeli (WHF-2012) (Sınıf 1, Kanıt düzeyi B)***



EKOKARDİYOĞRAFI – Romatizmal Kardit

Romatizmal Valvulitte Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Patolojik Mitral yetersizlik

En az iki farklı kesitte görülmeli

Jet uzunluğu ≥ 2 cm (en az bir kesitte)

Pik velosite ≥ 3 m/s

Pansistolik Jet (en az bir)

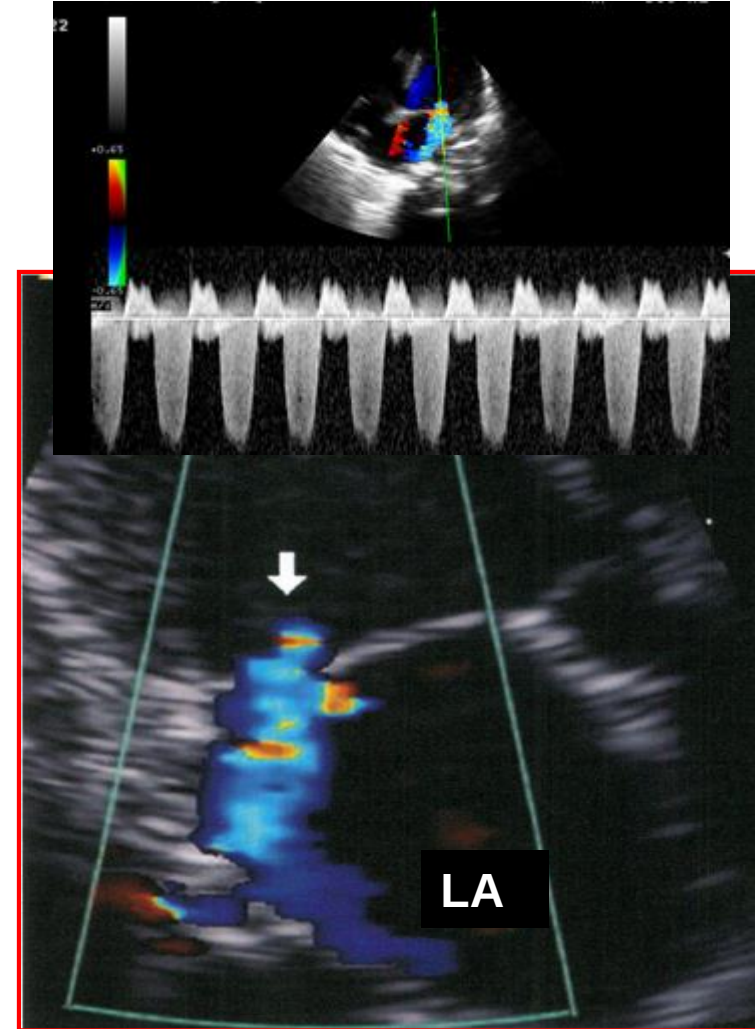
Patolojik Aort yetersizliği

En az iki kesitte görülmeli

Jet uzunluğu ≥ 1 cm (en az bir kesitte)

Pik velosite ≥ 3 m/s

Pandiyastolik Jet (en az bir)



AHA-2015 Romatizmal Valvulitin Morfolojik Bulguları

Mitral (akut)

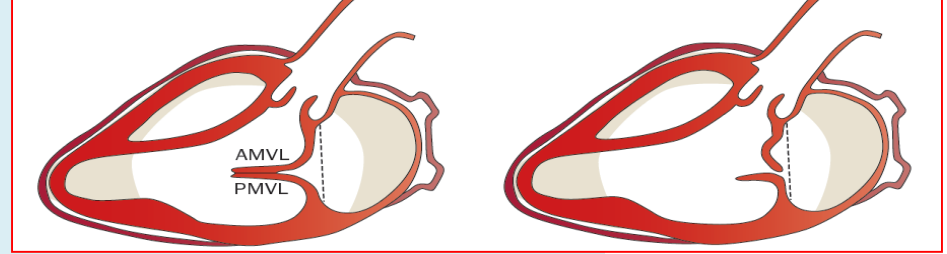
Annular dilatasyon

Kordal elongasyon

Kordal rüptür

Anteriyor lifet ucunda prolapsus ve aşırı hareket

Lifet ucunda nodülerite



Mitral (kronik)

Lifetlerde kalınlaşma (AMVL ≥ 3 mm)

Kordal kalınlaşma ve füzyon

Sınırlı lifet hareketi



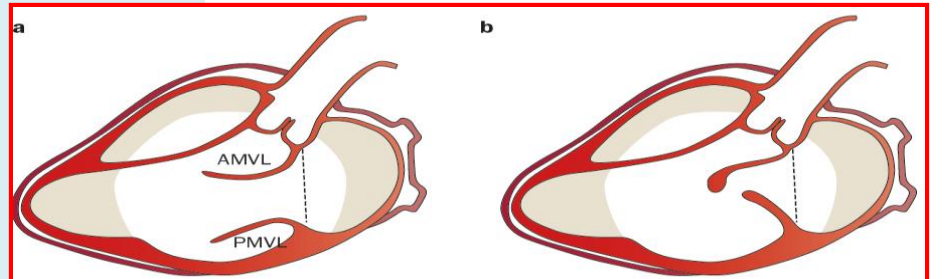
Aort

Lifetlerde düzensiz veya fokal kalınlaşmalar

Koaptasyon defekti

Sınırlı lifet hareketleri

Lifet prolapsusu



Klinik

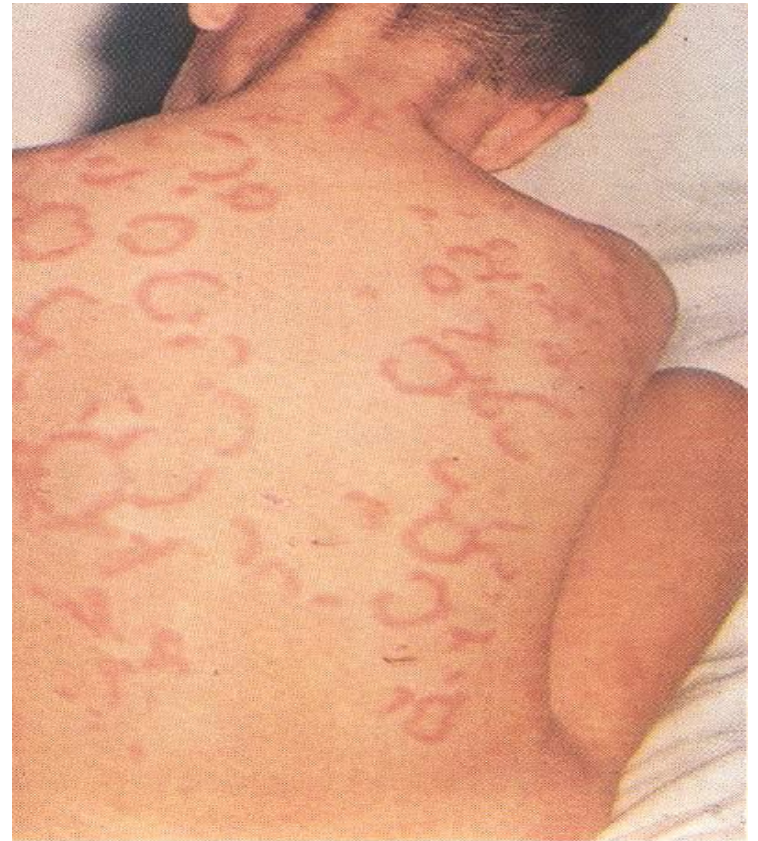
Sydenham Koresi (%10-30)

Eritema Marinatum (<%6)

Subkutan nodüller (%0-10)



© Images Paediatr Cardiol



Minör Bulgular- Ateş

1965'de ARA tanısı için ateş $>38^{\circ}\text{C}$ iken 1992 revizyonunda 39°C

Aborjinlerde bu değeri 38°C derecede tutmanın sensitiviteyi artırdığı;

- 38°C baz alındığında hastaların %75'i tanı alabilirken

- 39°C alt sınır kabul edildiğinde %25'i tanı alabiliyor

- Tanı alamayanların %41'inde daha sonra RKH+

Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child. 2001

Orta-yüksek riskli toplumlarda $\geq 38^{\circ}\text{C}$; düşük riskli toplumlar ise $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ minör kriter olarak kabul edilmeli



Minör Bulgular - Laboratuvar Bulguları

Akut faz reaktanlarında artış

CRP ≥ 3 mg/dl

Düşük riskli toplumlarda ESH ≥ 60 mm/saat;
orta ve yüksek riskli toplumlarda ≥ 30 mm/saat minör kriter olarak
kabul edilmeli

Normal ESH ve CRP düzeyi varlığında (Kore dışında) ARA tanısı
gözden geçirilmeli

EKG'de uzamış PR mesafesi



Geçirilmiş Streptokok enfeksiyonu Kanıtı

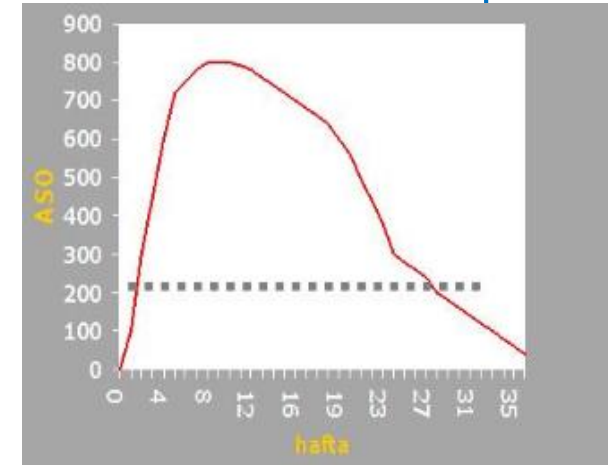
Kore ve sinsi başlangıçlı progresif seyirli kardit dışında mutlaka olmalı

- Boğaz kültüründe GAS üretilmesi
- Antistreptokokkal antikor pozitifliği

Antisteptolizin O (ASO), Anti-deoksiribonükleaz B

Anti-hyaluronidaz, Anti- nikotinamidadenindinükleotidaz

- Hızlı antijen testlerinde GAS



Yüksek veya artma eğilimindeki ASO titresi veya diğer streptokok antikorları (Titrede artış daha güvenilir) (Sınıf 1, Kanıt düzeyi B)

Herhangi birinin varlığı geçirilmiş streptokok enf kanıtı olarak kullanılabilir

Güncellenmiş Jones Kriterleri (AHA-2015)

Düşük Riskli

Orta ve Yüksek Riskli

ARA insidansının yılda $\leq 2/100.000$ (5-14 yaş) veya RKH prevelansı $\leq 1/1000$ (tüm yaş gruplarında)

MAJÖR KRİTERLER

Kardit (klinik ve subklinik)

Artrit (poliartrit)

Kardit (klinik ve subklinik)

Artrit (poliartrit, monoartrit, poliartralji)

İLK ATAK: 2 major / 1 major + 2 minör

TEKRARLAYAN ATAK: 2 major / 1 major + 2 minör / 3 minör

MİNÖR KRİTERLER

Poliartralji

Ateş ($\geq 38,5$ °C)

ESH ≥ 60 mm/sa, CRP ≥ 3 mg/dl

PR uzaması

Monoartralji

Ateş (≥ 38 °C)

ESH ≥ 30 mm/sa, CRP ≥ 3 mg/dl

PR uzaması



SON SÖZ

- Önerilerin sınıflandırılması ve kanıt düzeyi belirlenmesi yapıldı
- Risk Grupları belirlendi
- Subklinik kardit
- Monoartrit ve poliartralji (orta ve yüksek riskli topluluklarda)
- Ateş
 - $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (düşük riskli topluluklar)
 - $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (orta ve yüksek riskli topluluklar)
- Akut faz reaktanları
 - ESH ≥ 60 mm/sa, CRP ≥ 3 mg/dl (düşük riskli topluluklar)
 - ESH ≥ 30 mm/sa, CRP ≥ 3 mg/dl (orta ve yüksek riskli topluluklar)





GELECEK

AHA 2015 tanı kriterleri uygulamaya konmasıyla;

- Hastaların kardiyoloji uzmanının olduğu bir merkeze sevki gerekli olacak. Bu durum az gelişmiş ülkelerdeki zaten kısıtlı olan sağlık hizmeti kaynaklarına ek yük getirecek
- Kardiyologların aynı şekilde patolojik ve fizyolojik kapak yetersizliğini ayırt etmesi gerekli
- Ekokardiyografi kullanımıyla
ARA ve RKH sıklığının artacak





GELECEK

- ✓ Tanı için bir yeni bir biyomarker bulunabilecek mi?
- ✓ Genetik yatkınlık, tamamen yeni tanı yöntemlerini oluşturabilir mi?
- ✓ *Hekime büyük görev düşüyor*
- ✓ *Güncellemeler devam edecek görünüyor...*



Teşekkürler