

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

KLİNİĞİMİZDE 2003-2009 YILLARI ARASINDA
SYDENHAM KORE TANISI ALMIŞ OLGULARIN
GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meltem GÜMÜŞ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Kürşad AYDIN

KONYA-2010

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR.....	i
2. TABLOLAR.....	ii
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. TANIM.....	6
4.2. TARİHÇE.....	6
4.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
4.4. ETYOPATOGENEZ.....	7
4.5. KLİNİK BULGULAR.....	10
4.6. TANI.....	13
4.7. AYIRICI TANI.....	15
4.8. KOMPLİKASYONLARI.....	16
4.9. KORUNMA.....	16
4.10. TEDAVİ.....	17
4.11. SEYİR VE PROGNOZ.....	19
5. HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
6. BULGULAR.....	21
7. TARTIŞMA.....	28
8. SONUÇLAR.....	34
9. ÖZET.....	36
10. ABSTRACT.....	37
11. KAYNAKLAR.....	38
12. TEŞEKKÜRLER.....	46
13. EKLER.....	47

1. KISALTMALAR

SK: Sydenham Kore

AGBHS: A Grubu β Hemolitik Streptokok

ARA: Akut Romatizmal Ateş

ABD: Amerika Birleşik Devleti

IVIG: İntravenöz İmmunglobulin

MM: Moleküler Mimicry, Moleküler Benzerlik

ABGA: Anti Bazal Ganglion Antikorları

SSS: Santral Sinir Sistemi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

Th2: Yardımcı T hücre

PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders with Streptococcal İnfection

OKB: Obsesif Kompulsif Belirtiler-Bozukluk

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

EKO: Ekokardiyografi

ASO: Anti Streptolizin O

CRP: C Reaktif Protein

RF: Romatoid Faktör

ANA: Antinükleer Antikor

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiografi

GİS: Gastrointestinal Sistem

2. TABLOLAR

Tablo 1: Kore ayırıcı tanısı

Tablo 2: Cinsiyet dağılımı

Tablo 3: SK' li olguların klinik bulgularına ait özellikler

Tablo 4: Kore lokalizasyonu

Tablo 5: SK' li olguların laboratuvar bulguları

Tablo 6: SK' li olguların EKO bulguları

Tablo 7: SK' li olgulara uygulanan ilaç tedavileri

Tablo 8: Relaps görülen olguların özellikleri

Tablo 9: Yan etkiler

Tablo 10: Pimozid etkinliğinin *Kore Şiddet Skoruması* ile karşılaştırılması

Tablo 11: Pimozid etkinliğinin *Marsden&Quinn's Kore Şiddet Derecelendirme Ölçeği* ile karşılaştırılması

Tablo 12: Pimozid etkinliğinin *Global Düzelm Ölçeği* ile karşılaştırılması

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Sydenham kore (SK), A grubu β hemolitik streptokok (AGBHS) infeksiyonu ile tetiklenen otoimmün bir hastalık olan akut romatizmal ateşin (ARA) majör kriterlerinden biridir. En sık 5-15 yaşları arasında görülür. Başlangıcı genellikle belirsiz olup gövde ve/veya ekstremitelerde amaçsız, istemsiz, ani hareketler ile karakterizedir. Duygu durum bozukluğu, obsesyon ve kompulsiyonlar, kaygı, aşırı hareketlilik, tikler ve psikotik belirtiler kliniğe eşlik edebilir. Kore tablosu remisyon ve alevlenmelerle haftalar hatta aylar boyunca devam edebilir. Patogenezinde bazal ganglion (subtalamik nükleus, kaudat nükleus) hücrelerinin, AGBHS' lara karşı oluşan antikorlara olan otoimmün yanıtı sorumlu tutulur. Dopaminerjik sistemdeki aşırı artışın koreye yol açtığı düşünülmektedir. Tanı klinik bulgularla konulurken laboratuvar testleri genellikle tanıya yardımcı olmaz.

SK, gelişmekte olan ülkelerde akiz korenin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. SK sebebi olan AGBHS infeksiyonları ve ARA son yıllarda azalmakla birlikte ülkemizde hala önemli düzeyde morbidite sebebi olan bir halk sağlığı sorunudur. AGBHS infeksiyonu ve ARA tedavisi ile ilgili standart tedavi protokolleri geliştirilmesine karşılık SK için halen otoritelerce kabul görmüş standart bir tedavi protokolü yoktur. ARA tedavi ve korunma protokolü yanında semptomların belirgin olduğu ve günlük aktivitelerin sınırlandığı durumlarda koreye yönelik semptomatik tedavi yapılmaktadır. Bu amaçla haloperidol, valproik asit, karbamazepin, prednizolon, intravenöz immunglobulin (IVIG), plazmaferez gibi tedavi yöntemleri farklı doz ve sürelerde kullanılmış olmasına karşılık kontrollü çalışmalara dayanan standart bir tedavi oluşmamıştır. Kliniğimizde son yıllarda ağırlıklı olarak selektif dopamin (D2) reseptör antagonisti olan **pimozid** kullanılmış ve yararlı olduğu görülmüştür.

Bu çalışma ile SK tanısı olan olgularımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve **pimozid** kullanımının etkinlik ve yan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. TANIM

SK, koreik hareketler, hipotoni ve emosyonel değişkenlikle karakterize çocukluk çağının en sık görülen edinsel kore nedenidir (1,2). AGBHS ile oluşan sistemik immuno-inflamatuar bir hastalık olan ARA' nın majör kriterlerinden biridir (3). Streptokoklarla ilişkili olarak tanımlanan ilk nöropsikiyatrik bozukluk olup Aziz Vitus dansı, kore minör, infeksiyöz kore, akut kore, juvenil kore gibi isimler ile de anılmaktadır (2).

4.2. TARİHÇE

İlk olarak 1686 yılında Thomas Sydenham tarafından tanımlanmış (4) daha sonra 1860 yılında Marcé, kore şikayeti ile başvuran hastaların 2/3' ünde motor sistem bozuklukları ile beraber mental bozukluk semptomlarının da olduğunu bildirmiştir (5). Elli yıl sonra ise Diefendorf karakter değişiklikleri, acelecilik, emosyonel değişkenlik, gece terörü ve dikkat eksikliğinin akut koreli hastalarda sık görülen belirtiler olduğunu bildirmiştir (6). Korenin streptokoklarla ilişkisi 1956 yılında Taranta ve Stollerman tarafından ortaya konulmuştur (7). Yirminci yüzyılın ortalarında kore ile davranış bozuklukları arasındaki ilişki daha da açıklığa kavuşmuş ve 1992' de "**Special Writing Group of The Committee of Rheumatic Fever**" tarafından **Jones Kriterleri** adı altında ARA ana tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmiştir (8).

4.3. EPİDEMİYOLOJİ

ARA, gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık problemlerinden biridir (9). SK, çocukluk döneminde görülen akut korenin halen dünyada ki en sık nedenidir (10). Sosyoekonomik düzeyi düşük gruplar ve ülkelerde daha sık karşılaşılmaktadır (11). ARA' lı hastaların yaklaşık %10-18' inde SK görülmektedir (12,13). AGBHS enfeksiyonuna daha duyarlı yaş grubu olan 5-15 yaş arasında sık görülmekle birlikte en fazla 8-9 yaşlarında görülür (2). İlk atağın 15 yaşından sonra ortaya çıkması çok nadirdir. 10 yaşından sonra kızlarda, erkeklere oranla iki kat daha sık olarak izlenmektedir (14). AGBHS enfeksiyonu ile ilişkili

olduğu için sonbahar, kış ve ilkbahar aylarında daha sık görölmektedir (2). Tüm ırklar eşit oranda etkilenmektedir (15). Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren Kuzey Amerika ve bazı Avrupa ölkelerinde görölme sıklığı azalmıştır (16). Güncel veriler ışığında Birleşik Devletlerde çocukluk döneminde neredeyse tüm korelerin nedenidir (10). Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) 1940 yılında %0.9 oranında görölmekteyken, 1950-1980 yılları arasında %0.2' lere kadar düşmüş, 1993 yılında son bir kez artış görölmüştür. Dünyanın değişik ölkelerinde de benzer veriler mevcuttur (17). Ölkemizde romatizmal kalp hastalıkları prevalansı 2-10/1000 olarak bildirilmiştir ancak ARA ve SK ile ilgili sıklık bildiren çalışma yoktur (18,19).

4.4. ETYOPATOGENEZ

Etyolojisi kesin olarak bilinmese de AGBHS infeksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir (15,20). Taranta ve Stollerman, AGBHS ile SK' nin gelişimi arasında ki nedensel ilişkiyi göstermişlerdir (7). Husby ve arkadaşları indirekt immünflorasan yöntemini kullanarak SK' de bazal ganglionlara karşı oluşan antikoları ilk olarak tanımlamışlardır (21). Streptokokların romatizmal korenin karakteristik semptomlarını oluşturan kaudat ve subtalamik çekirdeklere bulunan nöronal stoplazmik antijenler ile çapraz reaksiyon vererek, antikor oluşumunu tetiklediği düşünölmekte, bu antinöronal antikolar neredeyse tüm SK hastalarda tesbit edilmektedir (15). SK' de otoantikoların nöronlardaki hedefinin **tübölin** adlı intraselöler bir protein olduğunu varsayan yayınlar mevcuttur (22). Bazal ganglionlara karşı çapraz reaksiyon gösteren streptokokal M protein epitopu tanımlanmıştır (23).

AGBHS infeksiyonundan sonra gelişen ARA' lı hasta sayısının çok olmasına rağmen bunların sadece küçük bir kısmında kore gelişmiş olması bu komplikasyon için genetik bir yatkınlığın varlığını düşöndürmektedir (5). ARA ile ilişkili durumlar için genetik belirteçler HLA (24) veya B hücre alloantijeni D8/17 (25) olabilir.

SK' li hastaların %26-32' sinin ailelerinde ARA öyküsüne rastlanır. Ebeveynlerin %3.5' unda SK öyküsü bulunur. Bu hastaların %2.1' inin kardeşlerinde de SK öyküsü

bulunmaktadır. Bu gözlem HLA kromozomal bölgeleri ile ilişkili immun cevabı oluşturan genler ile kore ilişkisini ortaya koymaktadır (26).

İmmüsupressif dozlarda uygulanan kortikosteroid ve IVIG tedavisi ile hareket bozukluğu olan ve diğer tedavilere dirençli koreli olguların semptomlarında düzelme görülmesi SK' nin otoimmun patogenezi destekler bir gözlemdir (5). SK' li olgularda monositlerde disfonksiyon olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (27).

Bu hipotezler **Moleküler mimicry** (MM) (moleküler benzerlik) teorisi adı altında toplanmıştır (28). Bu teoriden popüler olarak bahsedilmesine rağmen pek çok çözülmemiş noktası mevcuttur. MM teorisinde önemli bir problem antikorların hedefi ile ilgilidir. Antikorların subtalamik nükleus ve putamene bağlanması ile oluşan hareket arasındaki bağlantı açık değildir (5). Bir diğer problem ise serumda bulunan anti bazal ganglion antikorların (ABGA) santral sinir sistemine (SSS) nasıl geçtiğidir. İmmunglobulin G gibi büyük moleküllerin SSS' ne geçişine izin verecek herhangi bir kan beyin bariyer değişikliğine rastlanmamıştır. ARA tam bir inflamatuvar hastalık değildir. Kalp endokardiumunda ağır bir inflamasyona neden olsa da SK' li hastaların beyinlerinde bu tür bir durumla karşılaşmaz. Yakın zamanda yapılan görüntüleme çalışmalarında SK' de herhangi bir anormallik tesbit edilmemiştir. Sadece bir araştırmacı volumetrik tetkikleri kullanarak 24 SK' li hastada kaudat nükleus ve globus pallidus boyutlarında artma tanımlamıştır. Bu yapılarda sinyal değişikliklerine rastlanmamıştır (29). Bu konuyla ilgili bir diğer hipotez ise lenfositlerin kan beyin bariyerini geçerek beynin içinde antikor üretmesidir (5). MM teorisinin en can alıcı noktalarından birisi de **cross-reaktif antikorların** gerçekten biyolojik aktivitelerini gösterip göstermedikleridir. Sonuçta SK' li hastalarda bazal ganglion antijenleri ile çapraz reaksiyona giren AGBHS' in indüklediği antikorlar mevcut olmasına rağmen bunların herhangi bir patojenik değere sahip olup olmadığı net değildir. SK patogenezi açıklamak için kullanılan bu MM teorisinde ki çelişkilerden dolayı yakın zamanda yapılan çalışmalar immun hücresel mekanizmaların da rol oynadığını savunmaktadır (5).

Bazı araştırmacılar SK' nin yardımcı T hücre (Th2) yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Th2 (antikor aracılı) yanıtta etkili olan interlökin 4 ve 10 düzeylerinin persistan SK' li hastalarda akut SK' li hastalara oranla daha fazla arttığını bulmuşlardır.

Persistan SK' li hastaların tamamında beyin omurilik sıvısında (BOS) interlökin 4 düzeyinde artış görülürken, akut SK' li hastaların sadece %31' inde artış görülmüştür (30). SK' de bir çalışmada İnterlökin 12 düzeyleri de artmış olarak tesbit edilmiştir. CXCL9 ve CXCL10 kemokin konsantrasyonları artmıştır. Bu da Th1 aracılı mekanizmalarında SK patogenezinde etkili olduğunu düşündürmektedir (31). Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise SK' nin HLA class 1 ve 2 antijenleri ile ilişkisi gösterilememiştir (32).

Yakın tarihli bir çalışmada, nöronal gelişim ve farklılaşma ile ilişkili olduğu düşünülen Beyinden kaynaklanan nörotrofik faktör (BDNF) serum seviyesinin persistan SK' li olgularda akut SK' li olgulara göre daha düşük olduğu tesbit edilmiştir (33,34).

Dopaminerjik sistemin aktivitesindeki artışın da kore semptomlarına yol açtığı düşünülmektedir (35). Dopamini azaltan veya bloke eden ilaçlarla düzelme gözlenmesi bu teoriyi destekleyen bulgulardandır (36).

Özellikle ilk 10 yaşından sonra kız cinsiyette daha sık görülmesi, oral kontraseptif kullanımı veya gebelikle (chorea gravidarum) tekrar edebilme durumu nedeniyle hormonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (37). Cinsiyet hormonlarındaki yükselmenin striatumda bulunan dopamin reseptör duyarlılığını arttırdığı düşünülmektedir (38).

SK' de meydana gelen bazal ganglion disfonksiyonunu açıklamaya çalışan diğer teorilerde ise orta büyüklükteki damarlara karşı gelişen streptokok infeksiyonunun indüklediği vaskülit ya da antifosfolipit antikörlerin oluşturduğu vasküler lezyonlardır. (5).

Patolojik bulgular sınırlı olup antinöronal antikörlere hücresel cevap sonucu olduğu varsayılan beyin gri ve beyaz cevher etrafındaki alanları da içine alan kortikal arteriollerin vaskülit ve hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (39). Nöropatolojik incelemelerde, yalnız bazal ganglionlarda değil korteks ve serebellumda da nöron kaybı, arterit, minimal perivasküler hücresel infiltrasyon da gösterilmiştir (36). Akut hastalık döneminde ölen vakalarda yapılan çalışmalarda perivasküler hücresel infiltrasyonla ilişkili orta düzeyde arterit ve bazal ganglion dışında korteks ve serebellumu içine alacak şekilde diffüz sinir hücre kaybı gösterilmiştir (26). ARA' nın tipik özelliği olan **aschoff nodüllerine** ise beyinde rastlanmaz (36).

SK modeli kullanılarak yapılan yeni araştırma serisi, streptokokal infeksiyonun aniden ortaya çıkan çocukluk çağı tourette sendromu ve daha az yaygın tiklerde de rol sahibi olabileceğini öne sürmektedir. Bu ilişki bazı yazarlar tarafından ani ve açıklanamaz bir şekilde başlayan obsesif kompulsif davranışlar içinde kullanılmaktadır (40). Bu olası bozukluklar Swedo ve arkadaşları tarafından PANDAS kısaltması (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders with Streptococcal Infection) altında özetlenmiştir (37,41).

4.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

SK, sıklıkla kendini hareket bozukluğu ve psikiyatrik problemler şeklinde gösterir (42). Klinik bulgular AGBHS farenjit epizodundan ortalama 4-8 hafta sonra ortaya çıkar (43). Bu süreç artrit ve kardit oluşumundan daha uzundur ve 1-6 ay alabilir (12). İlk olarak ortaya çıkan bulgular, hareketlerde artma ve cisimleri düşürme şeklindedir. Bu çocuklar ailesi veya öğretmenleri tarafından kıpır kıpır, yorulmayan ve yerinde duramayan çocuklar olarak ifade edilir. İlerleyici davranış değişiklikleri, beceriksizlik ve yazıda bozulma fark edilebilir. Huzursuzdurlar ve yüzlerinde acayip mimikler görülebilir (44).

Bu belirtilerden günler veya haftalar sonra kore belirginleşir. Nadiren akut olarak başlayıp (36) sıklıkla yavaş progresyon gösterir (39). Koreik hareketler; parmaklar ve ellerde başlayan daha sonra tercihen kol, bacak ve gövdeye yayılan yüz ve dili de etkileyebilen hızlı, düzensiz, amaçsız, istemsiz, önceden tahmin edilemeyen, vücudun bir yarısından diğer yarısına doğru yönelen, kısa amplitüdü hareketlerdir (37,44,45). Hasta bu hareketleri amaçlı yapıyormuş gibi göstermek ister. Çaba harcayarak yaptıkları istemli bir hareketin içine koreik hareketleri saklayarak dikkat çekmesini engelleyebilirler. **Parakinezi** denen bu yarı amaçsız hareketlerle koreiform hareketleri gizlemeye çalışırlar (45). Bundan dolayı bazen bu hareketler uygun veya normal olarak da kabul edilebilirken, düzensiz ve sırası tahmin edilemeyen hareketler çevredeki insanlar tarafından normal olarak yorumlanmaz (37,44).

Yüz hareketlerini içine alan tutulumlarda kişinin ruh hali anlaşılabilir. Gülme, kaş çatma, surat buruşturma, dudak ve dil hareketleri, çene hareketlerindeki hızlı değişiklikler çocuğun içinde bulunduğu ruh halinden daha farklı ifadeler oluşmasına neden olur (44,46).

Konuşma her zaman etkilenir ancak nadiren anlaşılmaz düzeydedir (39). Ağır vakalarda dizartrik hal alır, patlayıcı karakterli veya geveleme şeklindedir. Faringeal kasların tutulumuna bağlı olarak daha ağır olgularda çiğneme ve yutma fonksiyonları da etkilenmiştir. Beslenme sorunları ve aspirasyon pnömonisi riski ortaya çıkabilir (44).

Üst ekstremitelerdeki hareketlerden dolayı hastaların yazı yazması belirgin şekilde bozulmuştur. Beslenme, giyinme ve kişisel bakımlarını bağımsız yapamazlar. İstemli bir

hareket yapıldığı sırada antagonist kasın istemsiz hareketi ile koordinasyon bozulup sonuçta düşme veya elindeki nesneyi düşürme gibi sakarlıklar meydana gelebilir (39,44). Alt ekstremiteler nispeten daha az etkilense de vakaların büyük kısmında yürüme bozukluğu, sendeleme ve düşmeler gözlenebilir (44).

İstem dışı hareketlerin yanı sıra hipotoni ve kas güçsüzlüğü de vardır (12,36,47). Hipotoni, serebellar fonksiyonların bozukluğunu akla getirir (37). **Motor impersistans** denilen bir pozisyonu devam ettiremememe durumu koreli olgularda siktir (45). Kas güçsüzlüğü bir kontraksiyonu sürdürmeyi engeller ve hastadan parmaklarını sıkması istenirse sürekli sıkamaz, sıkıp gevşemeler birbirini izler (**Süt sağma belirtisi=Milkmaid' grip**). Hastadan ellerini başının üstüne kaldırması istenildiğinde avuç içleri dışa bakacak şekilde hiperpronasyon gelişir (**Pronator belirtisi**). Ellerini öne doğru uzatması istendiğinde el bileğinde fleksiyon, metakarpofalangeal eklemlerde hiperekstansiyon gelişir (**Kore eli**). Dil uzun süre dışarıda tutulamaz ve ağzın içine doğru hareketlenir (**Darting Tongue**). Ayrıca okulojirik krizler de görülebilir (12,48).

Kore, hastaların %80' inde jeneralize, %20' sinde tek taraflıdır (hemikore) (15). Vücudun herhangi bir bölümünde tutulum başlayabilir veya nadiren bir bölgeye lokalize şekilde gözlenebilir (49). Stresle artar, uykuda kaybolur ve sedatif kullanımıyla hareketler azalır (26,50). Metilfenidat, feniletilamin ve dekstroamfetamin gibi ilaçlar koreik hareketleri artırabilir (26). Güçsüzlük belirgin olabilir ve bazen paralitk kore şeklinde ağır seyredebilir (10,26). Güçsüzlük, hipotoni ve psikiyatrik semptomlarla seyreden şekline **korea mollis** ismi verilmektedir (51).

İrritabilite, kontrol edilemeyen ağlama nöbetleri, duygu durum değişiklikleri, obsesif kompulsif semptomlar (OKB), tik bozuklukları, dikkat eksikliği ve anksiyete şeklinde psikişik semptomlar görülebilir (10,15,39,52). Swedo ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada duygu durum değişikliğinin SK tanılı hastalarda en sık rastlanan belirti olduğunu bildirmiştir (53). Şiddetli olgularda hallüsinasyon, delüzyon ve psikoz görülebilir (44,54). OKB' in SK ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur (55). SK' li çocukların %70' inden fazlasında görülür. Bu belirtiler koreden kısa süre önce başlayıp kore ile zirveye ulaşır ve genellikle kore kaybolmadan önce sonlanır (56). Hastalık bulaşma

endişesi, sevdiklerine zarar gelecek korkusu, aşırı temizlik ve kontrol gibi belirtiler klasik OKB belirtilerinden fark göstermemektedir (53).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri koreli çocuklarda görülebilir (34). Swedo ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %36.7' dir (53). DEHB, SK' li grupta koresiz ARA' lı vakalarla karşılaştırıldığında daha siktir (10).

Tik bozuklukları da sık rapor edilmiştir (57). Bir çalışmada SK' li olguların %70 veya daha fazlasında vokal tikler gözlenmiştir (58). Bir başka çalışmada 120 olgunun %4' ünde kompleks tik tanımlanmıştır (59).

SK' li olguların çok azında papil ödemi, santral retinal arter oklüzyonu, kraniyal nöropati, başağrısı ve nöbet gibi nörolojik bulgular bildirilmiştir (10,15). Derin tendon refleksleri normaldir ancak ekstremiteler sıklıkla gevşek ve hipotonik oldukları için diz refleksleri pandüler olma eğilimindedir. Duyu ve sfinkter kusuru bulunmaz, zeka düzeyi de normaldir (37).

Kore tek başına gözlenebileceği gibi artrit, kardit, subkutan noduller, eritema marginatum gibi ARA' nın diğer bulguları ile birlikte bulunabilir (52). Bir çalışmada 20 yıllık süreç içinde izole koreli hastaların %23' ünde romatizmal valvuler hastalık geliştiği gözlenmiştir (60). Bir diğer çalışmada da herhangi bir üfürüm duyulmayan izole koreli hastaların %57' sinde ekokardiyografide (EKO) belirgin mitral yetmezlik tesbit edilmiştir (61). Bu nedenle SK' li tüm hastaların kardiyolojik açıdan değerlendirilmeleri önerilmektedir (62). Artritle olan ilişkisi zayıf olup olguların %30 kadarında görülür. Diğer ARA bulguları ise daha nadirdir. Latent periyodu uzun olduğundan dolayı diğer minör klinik ve laboratuvar bulgularının hiçbiri bulunmayabilir, %20 hastada tek bulgu olarak karşımıza çıkabilir (63).

4.6. TANI

Tanı, kore bulgularının varlığı ve altta yatan başka bir nedenin olmadığı gösterilmesi ile konulur (64). Jones kriterleri, SK tanısı konulmadan önce çocukluk çağında koreye yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesini şart koşar (8). ARA' nın diğer komponentlerinin varlığı tanıyı kuvvetle desteklemesine rağmen zorunlu değildir (65). Davranışsal değişikliklerin varlığı da tanıya destek olur (15). AGBHS infeksiyon kanıtlarının gösterilmesi tanıya yardımcıdır (12). Sıklıkla hastanın öyküsünden daha önce geçirdiği streptokok infeksiyonunun varlığı teyit edilemez (15). Antistreptolizin O (ASO) sık kullanılan bir serolojik testtir. Streptokok infeksiyonu ile kore görülmesi arasında geçen süre uzun olduğundan tanı anında olguların ancak %75' inde serolojik testler pozitifdir (36). ARA' nın diğer bulgularının olmadığı akkiz koreli hastalarda ASO %65 oranında yüksektir (66). Zamanla antikor titrelerinde düşüş gözlenir (67). Boğaz kültüründe sıklıkla AGBHS üremesi görülür (33). Streptokokal DNAaz enzimine karşı gelişen antikorlar tanıda faydalıdır. Bu antikor seviyeleri infeksiyondan 6 ay sonrasına kadar yüksek kalır (68).

Lökosit sayısı, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanları normal veya artmış olabilir (67). Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), antistreptokinaz ve BOS oligoklonal bant için yapılan testler sıklıkla negatiftir (15,67). BOS sıklıkla normaldir ancak az sayıdaki olguda pleositoz tesbit edilmiştir (15).

ARA' lı hastaların serumunda ve koreli hastaların BOS' unda tesbit edilen ABGA müspetliği tanıyı destekleyici laboratuvar bulgulardan olup olguların %40' unda pozitif saptanmıştır (69). Klinik bulguların düzelmesi ile otoantikor titresinde düşme, tekrarlama halinde ise klinik bulguların ağırlığı ile orantılı olarak serum antikor titrelerinde artış görülür (26). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ABGA akut hastalık bulunan hastaların tümünde, uzamış hastalığı olanların %69' unda tesbit edilmişken sağlıklı kontrol gruplarında hiç gözlenmemiştir (70). Ancak bu antikorların patogenezdaki rolleri net olarak bilinmemektedir (69).

D8/17, B lenfositlerin yüzeyinde bulunan polimorf bir proteine karşı olan monoklonal bir antikordur. Kesin rolü bilinmemekle birlikte, romatizmal ateşe duyarlılıktan sorumlu tutulan bir belirteçtir. SK' de bu antikor seviyesinde artış gözlenmiştir (71). Romatizmal korenin diğer kore yapan nedenlerden ayrılmasında yardımcı olarak kullanılmaktadır

(67,68). Günümüzde tanısal bir araçtan ziyade bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır (71).

Klinik tanı koyma yolu ve tedaviye verilen cevabı gösterme aracı olarak yapısal nöro-görüntülemelerin faydasız olduğu kanıtlanmıştır (71). Standart pediatri (39) ve nöroloji kitapları (72) koresi olan hastalarda nöro-görüntülemeyi şart koşmasa dahi Anouti ve arkadaşları kore geçirmekte olan çoğu hastada nedeni açığa çıkarmak için beyin görüntülemesini önermektedir (73). Kraniyal görüntülemelerde sıklıkla normal bulgular elde edilmesine rağmen bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) kaudat nükleusta hipodansite, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintensite şeklinde geri dönüşümlü anormal bulgular görülebilir (68). Kantitatif MRG çalışmaları, kaudat, putamen ve globus pallidusun selektif büyümesi haricinde genellikle normaldir (15,68). Serebral, prefrontal, midfrontal veya talamik bölgelere ait artış yoktur (29).

Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile striatumda geri dönüşümlü glikoz metabolizmasında artış gösterilmiştir (74). Ancak bu bulgular tanı koydurucu değil destekleyici niteliktedir (67). SPECT ile aktif dönemde talamus ve striatumda hiperperfüzyon görülür (72,75). Bulgular koreik hareketlerin düzelmesiyle kaybolur (53).

Özgün olmamakla birlikte elektroensefalografide (EEG) diffüz yavaşlama görülebilir (69,76).

SK' de ki elektrofizyolojik kayıtlar 100 ms' den daha uzun süren ve antagonist kaslar ile asenkronize bir biçimde oluşan elektromyografik aktivite ataklarını gösterir (15).

Elektrokardiografi (EKG) ve EKO ise koreye eşlik eden kardit vakalarının tanısında ve takibinde yol göstericidir (66).

4.7. AYIRICI TANI

Birçok genetik, metabolik, toksik ve enfeksiyöz hastalık yanında gebelik gibi fizyolojik durumlar da kore nedeni olabilmektedir. Kore görülen durumlar tablo 1' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1: Kore ayırıcı tanısı

KALITSAL HASTALIKLAR
Huntington kore, Dentatorubropallidoluysian atrofi, Nöroakantositoz, Ataksi-telenjektazi Benign herediter kore, Spinocerebellar ataksi, Paroksizmal kinesijenik koreoatetoz
YAPISAL BAZAL GANGLİON LEZYONLARI
Vasküler iskemik ve hemorajik inme, Yer kaplayan lezyonlar Multipl skleroz plakları, Ekstrapontin myelinosis
PARAİNFEKSİYÖZ VE OTOİMMUN HASTALIKLAR
Sistemik lupus eritematozus, Antifosfolipid antikor sendromu PANDAS, infeksiyon ve aşı sonrası ensefalit, Paraneoplastik kore Kore gravidarum
İNFEKSİYÖZ KORE NEDENLERİ
HIV ensefalopati, Viral ensefalitler, Toksoplazmozis, Sistiserkozis Nörosifiliz, Difteri, Bakteriyel endokardit
NUTRİSYONEL NEDENLER
B12 vitamin eksikliği
METABOLİK VE TOKSİK ENSEFALOPATİLER
Akut intermittan porfiri, Hepatik ve Renal yetmezlik Hipo/Hipernatremi, Hipokalsemi Hipertroidi, Hipoparatroidi Manganez zehirlenmesi, Organofosfat zehirlenmesi
İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI
Antihistaminikler, Antikonvülzanlar (Fenobarbital, Difenilhidantoin, Karbamazepin) Dopamin agonistleri, Antikolinergikler, SSS stimülanları (Amfetamin, Metilfenidat) Oral kontraseptifler, Lityum

Motor ve vokal tiklerin görülebildiği, streptokokal infeksiyonla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalığın SK' nin bir varyantı mı yoksa ayrı bir antite mi olduğu tartışmalıdır (77). PANDAS tanılı hastalar özellikle ilk başvurularında SK olarak yanlış tanı alabilirler. Patofizyolojileri benzer olup PANDAS tanı kriterleri belirlidir. PANDAS' ta bulunan koreiform hareketler sıklıkla fonksiyonel bozukluğa yol açmaz (71).

4.8. KOMPLİKASYONLAR

Önemli bir nörolojik sekel kalmadan iyileşme hemen daima kural gibidir. Tikler, diğer düzensiz hareketler, tremor, bozulmuş koordinasyon gibi minör nörolojik bulgular sekel olarak kalabilir. Kore kayboldu da aceleci istemli hareketler uzun süre devam edebilir. Bazı çocuklarda emosyonel değişkenlik yıllar boyunca devam eder (78). OKB gibi davranış değişiklikleri de sıktır. Serebral retinal arter oklüzyonu ve psödotümör serebri nadiren görülen ilişkili durumlardandır (53). Migren kontrol gruplarına göre daha sık görülmektedir (79,80). Kore ile ilişkili epilepsi yönünden değersiz az miktarda kanıt vardır (81). SK' de komplikasyon olarak görülen nöbetin, bazı olgularda eş zamanlı görülen endokarditin SSS' e embolizasyonu sonucu oluştuğu bildirilmiştir (26).

4.9. KORUNMA

Korenin sebebini açıklayabilecek başka bir neden yoksa streptokokal infeksiyona karşı profilaksi uygulanmalıdır (82). Amerikan Kalp Cemiyeti aylık 1.2 milyon ünite benzatin penisilin G uygulamasını önermektedir. Ağızdan antibiyotik tedavisi teorik olarak etkilidir ancak hasta uyumu düşüktür ve sıklıkla yeniden infeksiyon ile karşılaşılır (46). Sefalosporinler de benzer etkinlik ile tedavide kullanılabilir (2). Uygun 10 günlük tedaviye rağmen başarısızlık oranı %15 olup romatizmal ateş gelişebilir. Bu nedenle 20 mg/kg rifampisin 24 saatte bir olacak biçimde ağızdan penisilin tedavisinin son 4 gününe eklenebilir. Alternatif olarak ağız yoluyla 10 mg/kg rifampisin 12 saatte bir doz IM benzatin penisilin G ile birlikte 8 doz olarak verilebilir. Ayrıca 20 mg/kg klindamisin 3 doza bölünecek şekilde 10 gün boyunca ağızdan verilebilir (45).

Romatizmal ateşten en iyi şekilde korunmanın yolu uygun tanı ve tedavi ile başlangıçta mevcut olan farenjitin tedavi edilmesidir. Penisilin profilaksisi tüm hastalarda tanıdan sonraki 10 yıl boyunca önerilir (45). Bazı yazarlara göre ise profilaksi 21 yaşına kadar

sürdürülmelidir (35). Düzenli benzatin penisilin profilaksisine rağmen ARA' lı çocuklarda SK rekürrens riski mevcuttur (83).

4.10. TEDAVİ

Hastalığın özgün bir tedavisi yoktur (2). Hareketlerin kontrolünde semptomatik tedavinin çok yararı olabilir. Hafif formunda, koreik hareketlerin en belirgin olduğu dönemde sessiz loş bir odada yatak istirahati ile dış uyaranlardan uzaklaşmak yeterlidir. Bazen sadece bu tedbirler ile hareketler büyük oranda azalır veya kaybolur (68). Hareketlerin şiddeti yeterli dinlenmeyi engellerse barbitürat, kloralhidrat veya paraldehid ile yapılan sedasyon gerekli olabilir (15). Ağır istemsiz hareket varlığında baş ve ekstremiteler travmadan korunmalıdır (67).

Hareketleri çok belirgin olan çocuklarda ilaç tedavisi gereklidir. Korenin kontrolü için değişik başarı seviyelerine sahip pekçok ilaç mevcuttur. Karbamazepin, korede etkin dozu ve etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen 1969 yılından beri hareket bozuklukları tedavisinde kullanılmaktadır (84). Yapısal olarak trisiklik antidepresanlar ve fenotiazinlerin analogudur (85). Karbamazepinin 4-20 mg/kg/gün dozda kore tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu söylenmektedir (86,87). Geniş bir etkin doz aralığından dolayı klinik olarak etkin minimum dozdan başlanmalıdır (88). Bir diğer antiepileptik ilaç olan valproik asit 15-25 mg/kg/gün dozunda 5-10 gün içinde istemsiz hareketleri kontrol altına almakta etkili gözükmektedir (85,89).

Butirofenon grubundan olan haloperidol dopamin D2 reseptör blokörüdür. Az oranda dopamin D1, serotonin 5HT2 ve alfa1-adrenerjik reseptör blokajı da yapar (90). Ağır olgularda 1-3 mg/gün dozunda başlanabilir ve doz istenen yanıt alınıncaya kadar yavaş şekilde artırılır. Sedasyon, kilo alımı, hepatotoksisite, agranülositoz, ekstrapiramidal semptomlar (distonik reaksiyon, tardiv diskinezi, akatizi, nöroleptik malign sendrom) gibi yan etkileri görülebilir (67).

Son yıllarda otoimmün patogeneze göz önüne alınarak kortikosteroidler (16,91), IVIG ve plazmaferez gibi immun terapiler seçilmiş SK' li olgularda kullanılabilir (92,93). Prednizolon 60 mg/gün 7-14 gün süreyle kullanımının genellikle etkin olduğunu gösteren

çalışmalar mevcuttur (67). Bir diğer çalışmada oral prednizolon tedavisi 3 hafta süreyle 2mg/kg/gün dozunda verilmiş ardından 3 hafta içinde tedricen azaltılarak kesilmiştir (16). Cardoso ve arkadaşları nöroleptik veya valproik asit tedavilerine yanıt vermeyen ya da yan etkilerin gelişmesi sonucu tedavisi kesilmek zorunda kalınan çocuk ve genç erişkin hastaya, 5 gün süreyle intravenöz metilprednizolon (25 mg/kg) ardından 1 mg/kg/gün dozda prednizolon tedavisini 3-7 ay süresince uygulamışlar ve tüm olgularda belirgin düzelme olduğunu vurgulamışlardır (94). Garvey ve arkadaşları IVIG, plazmaferez veya prednisolon tedavilerini uygulamışlar ve düzelme açısından fark olmamasına rağmen IVIG ve plazmaferez gruplarında görülen düzelmelerin daha hızlı ve daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır (93).

Tetrabenazin, dopamin reseptör blokörlerindedir (44). Özellikle tiklerin tedavisinde tercih edilmektedir (95). Uyuşukluk, unutkanlık, depresyon gibi doz ilişkili yan etkilerine rağmen en etkili ajanlardandır (45).

Levetirasetam, serebral palsili ve postenfeksiyöz koresi olan bir hastada belirgin iyileşme sağlamıştır (45,96).

Pimozid, selektif dopamin (D2) reseptör antagonistidir (97,98). Esas olarak postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eder (90). Diğer antipsikotik ilaçların tersine katekolaminler üzerine çok az etkisi vardır ve bu ilaçlarla karşılaştırıldığında zayıf kalmasına rağmen antikolinergik aktivitesi vardır. Mide-barsak kanalından yavaş olarak ve değişen miktarlarda emilir (yaklaşık %50) ve karaciğerden ilk geçişe uğramaktadır. Serum yarı ömrü yaklaşık 50-55 saattir ve oral uygulamadan sonra en yüksek plazma yoğunluğuna 6-8 saatte ulaşır (99). Metabolitlerinin dışarı atılması çoğunlukla renal yol ile olur. Eliminasyon 1 hafta içinde tamamlanır (100). Tourette sendromu, orta dereceli ve şiddetli psikomotor ajitasyon ve heyecanlanmanın kısa süreli tedavisinde, şizofrenide, mani ve hipomanide kullanılmaktadır (101,102). Pimozid ile ekstrapiramidal yan etkiler görülebilir (103). Diskinezilere neden olabilir. Düşük dozlarında dahi epileptik nöbetler bildirilmiştir (104). Doza ilişkin olarak uyku hali, uykusuzluk, huzursuzluk, bulantı, kusma, mide şikayetleri, iştah artışı ya da azalması, idrar retansiyonu, baş ağrısı görülebilir. Ağız kuruluğu, deri döküntüleri bildirilmiştir. Otonom sinir sistemine ait belirtiler çok seyrek görülmektedir (100). EKG' de QT intervalini uzatabilir. Uzun süre kullanımında QT

intervalini uzattığı bilinen diğer ilaçlarla (antipsikotikler, kardiyoaaktif ilaçlar gibi) birlikte kullanımına dikkat edilmelidir (105). Ağız yoluyla ve günde tek doz kullanımı avantajdır (106). Sedasyon yapıcı etkisi nispeten zayıftır. Gerekli hallerde dozun artırılması birer haftalık aralarla olmalıdır (100). Haloperidole göre yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir (99). Noradrenalin reseptörleri üzerine etkisi olmayışı, düşük dozlarda kullanılma avantajı, kısa dönem tedavisinde tardiv diskinezi görülme riskinin düşük olması nedeniyle SK tedavisinde kullanılması önerilmektedir (107).

4.11. PROGNOZ

SK sıklıkla iyi huylu bir hastalıktır ve komplikasyon olmayan olgularda tam iyileşme gözlenmektedir. Belirtilerin süresi farklılık gösterir, genel olarak 3 ile 6 hafta boyunca devam eder ancak 1 ay ile 2 yıl arasında devam ettiği olgularda görülmüştür (12). Hafif derecelerdeki istemsiz hareketler, daha şiddetli hareketlerin kaybolmasından sonra birkaç ay boyunca devam etmektedir. Hastaların %35' inde aylar ve yıllar sonra rekürrensler rapor edilmiştir (15). Olguların üçte birinde tek atak varken, diğerlerinde 5 veya daha fazla rekürrens görülmektedir. 6 ay ile 1 yıl arasında relaps görülmeyen vakalarda tekrarlama riski belirgin azalmış olarak kabul edilir (32). Çok az hastada hayat boyunca persistan kore gelişir (15). Persistan kore özellikle kız hastalarda kardit gelişimi varsa daha sık görülmektedir (108). Tekrarlayan ataklar orjinal atağın belirtilerinin tekrarı şeklindedir (69). Ataklar penisilin profilaksisine rağmen görülebilmektedir. Bu atakların geçirilen hafif streptokokal infeksiyonlar nedeniyle mi yoksa streptokok dışı uyarılara yanıt olarak mı oluştuğu net değildir (68). Az sayıda olguda ise okula geri dönüşte önem verilmesi gereken entellektüel bozukluk veya emosyonel değişkenlik görülebilir.

İyileşme dönemlerinde SSS uyarıcı ilaçlarının kullanımı ile kore tetiklenebilir. Romatizmal kore hikayesi olan hastalarda doğum kontrol hapı kullanırken veya gebelik esnasında kore gelişimine duyarlılık artmıştır (36,69,109).

5. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2003-Aralık 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde SK tanısıyla takipleri düzenli yapılan ve yeterli kayıtları olan 55 olgu dahil edilmiştir. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. (B.30.2.SEL.0.20.00.00.281.4665 / 26.06.2009)

Her hasta için hazırlanan hasta formu ile; demografik veriler (isim, soyadı, yaş, cinsiyet), aile öyküsü varlığı (ARA, SK), eşlik eden ARA bulguları varlığı, klinik bulgular (konuşma, yürüme, yazı yazma ve el becerilerinde bozukluk varlığı, OKB ve tik bozukluğu varlığı), laboratuvar bulguları (ASO, sedimentasyon, CRP, RF, ANA), görüntüleme bulguları (EEG, MR, EKO), tedavi (başlanan tedavi ve dozu, başlangıç zamanı, daha önce kore için ilaç kullanıp kullanmadığı, ek ilaç gereksinimi olup olmadığı, tedavi süresi), relaps bulguları (tedavi bitimi ile relaps arası süre, relaps tedavisi, tedavi ile hareketlerin kaybolma süresi) ve yan etkiler belirlenerek kaydedildi (Ek 1: Hasta formu)

Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği ve ***Marsden&Quinn Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği*** (11,108,110,111) ile korenin derecesini belirlemek üzere tanı, 15. gün, 1. , 3. ve 6. aylarda belirlenen kore şiddet skorlamaları tedavi etkinliğini değerlendirmek üzere karşılaştırıldı.

(Ek 2: Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği)

(Ek 3: Marsden&Quinn Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği)

Ayrıca başvuru anındaki durum ile karşılaştırıldığında ne kadar klinik düzelme olduğunu belirlemek üzere uygulanan ***Global Düzelmeye Ölçeği*** (111) ile tedavi etkinliği belirlenmeye çalışılmıştır.

(Ek 4: Global Düzelmeye Ölçeği)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler bilgisayarda SPSS 13.0 paket programına girildi. Tanımlayıcı bulgular, ortalama±standart sapma, ortanca (minimum/maksimum) değerleri ve yüzdelerle gösterildi. Sonuçlar tablolar yardımıyla gösterildi. Ölçümler arası analiz için Wilcoxon testi kullanıldı. P<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Olguların 42' si kız (%76.4), 13' ü erkek (%23.6), kız/erkek oranı 3.2 olup yaşları 7.4-16.3 (Ortalama 11.3±2.4 yaş) arasında değişmekteydi (Tablo 2).

	Sayı	%
Kız	42	76.4
Erkek	13	23.6

Olguların 11' inin (%20) 1., 2. ve 3. derece aile bireylerinde ARA öyküsü varken, hiçbirinde kore öyküsü tesbit edilmedi.

Olguların 25' inde (%45.4) geçirilmiş streptokok infeksiyon varlığını gösterecek üst solunum yolu infeksiyon bulguları mevcutken 16' sında (%29) ARA öyküsü vardı. Başvuru anında 2 olguda (%3.6) kore ile eş zamanlı artrit, 3 olguda (%5.5) ise eş zamanlı kardit tesbit edildi. Bu hastalar durumlarına yönelik olarak yatışları sırasında prednizolon ve/veya asetil salisilik asit tedavisi almıştı.

Streptokok infeksiyon öyküsü ile hareketlerin başlaması arasında geçen süre 2-20 hafta (Ortalama 6.4 hafta) arasında değişmekteydi.

El becerilerinde bozulma (%92.7) ve yazı yazma zorluğu (%82.7) en sık saptanan klinik bulgular olup OKB olguların %34.5' inde mevcuttu (Tablo 3).

	Sayı	%
El becerilerinde Bozulma	51	92.7
Yazı yazma Bozukluğu	48	82.7
Konuşma Bozukluğu	40	72.7
Yürüme Bozukluğu	34	61.8
Obsesif Kompulsif Belirtiler	19	34.5
Tik Bozukluğu	11	20

Kore 34 olguda (%61.8) bilateral iken 21 olguda (%38.2) hemikore şeklinde idi (Tablo 4).

Tablo 4: Kore lokalizasyonu

	Sayı	%
Bilateral Kore	34	61.8
Hemikore	21	38.2
Sol	12	21.8
Sağ	9	16.4

ASO yüksekliği en sık (%58.4) tesbit edilen laboratuvar bulgusu olup olguların ayrıntılı laboratuvar bulguları Tablo 5’ de gösterilmiştir.

Tablo 5: SK’ li olguların laboratuvar bulguları

	Sayı	%
ASO yüksekliği (N:200-400 IU/ml)	31/53	58.4
Sedimentasyon yüksekliği (N: 0-20 mm/saat)	14/53	26.4
CRP yüksekliği (N:0-10 mgr/l)	12/54	22.2
RF yüksekliği (N: 0-10.9 lu/ml)	3/19	15.7
ANA pozitifliği	2/18	11.1

ANA pozitifliği tesbit edilen 2 olgunun eş zamanlı bakılan AntiDsDNA ve kontrol ANA değeri negatif olarak sonuçlandı.

Tüm olgulara kardiyolojik muayene ve EKO ile inceleme yapılmış, 29’ unda (%52.7) değişen derecelerde üfürüm tesbit edilmişken 43 olguda (%77.2) anormal EKO bulguları, 12 olguda (%21.8) ise normal EKO bulguları olduğu saptandı. En sık mitral kapak yetmezliği (16 hasta, %29.1), ikinci sıklıkta aort ve mitral kapak yetmezliği (11 hasta, %20), üçüncü sıklıkta ise mitral, triküspit ve pulmoner yetmezlik birlikteliği (5 hasta, %9.1) vardı. Tüm olgular benzatin penisilin G proflaksisini düzenli olarak sürdürmekteydi (Tablo 6).

Tablo 6: SK'li olguların EKO bulguları

	Sayı	%
Tek kapak tutulumu	17	30.9
İki kapak tutulumu	17	30.9
Üç kapak tutulumu	8	14.6
Atrial septal defekt	2	3.6
Dört kapak tutulumu	1	1.8

Tanı aşamasında olguların 15' ine (%27.3) EEG, 23' üne (%41.8) kranial MRG çekildiği tesbit edildi. EEG ve MRG sonuçlarının olguların tümünde normal olarak değerlendirildiği saptandı.

Belirgin koreiform hareketleri olmaması nedeniyle 2 olgu (%3.6) ilaçsız izlenirken 48 olguya (%87.2) pimozid, 3 olguya (%5.4) risperidon, 2 olguya (%3.6) haloperidol tedavisi verildiği tesbit edildi (Tablo 7).

Tablo 7: SK'li olgulara uygulanan ilaç tedavileri

	Sayı	%
Pimozid	48	87.2
Risperidon	3	5.4
Haloperidol	2	3.6

Semptomların ortaya çıkışından sonra tedaviye başlama zamanı 2 gün ile 18 hafta arasında (Ortalama 3.05 ± 3.99 hafta) değişmekte ve ortanca değeri 2 hafta idi.

Pimozidin, standart olarak 0.5 mg/gün dozunda başlanıp 1-4 mg/gün dozda devam edildiği, olguların 4' üne (%7.5) pimozide ek olarak risperidon, 2' sine (%3.7) ise haloperidol eklendiği saptandı.

İlaç tedavisi verilen 53 olgunun 38' i (%69.1) polikliniğimize başvurusundan önce başka bir ilaç tedavisi almamışken 13 olgu (%23.6) haloperidol, 2 olgu (%3.6) ise risperidon kullanmıştı. Tedaviye tam ve istenen yanıt elde edilememesi nedeniyle bu ilaçlar pimozid ile değiştirilmişti.

Tedavi ile hareketlerin kaybolması arasında geçen süre 4 gün ile 16 hafta arasında (Ortalama 4.13 ± 3.14 hafta), ortanca değeri 4 haftadır. Pimozid tedavisi ile hareketlerin kaybolması arasında geçen süre 3.94 ± 2.97 hafta idi.

Olguların toplam tedavi süreleri 1-8 ay arasında (Ortalama 3.31 ± 1.56 ay) olup ortanca değeri 3 ay, takip süreleri ise 1-44 ay arasında (Ortalama 8.8 ± 8.42 ay) değişmekteydi.

Olguların 9' unda (%16.3) relaps gözlenirken bu olguların özellikleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: Relaps Görülen Olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9
İlk kullanılan ilaç	risperidon					haloperidol		haloperidol	
İlk ilaç kullanım süresi	3 hafta					2 hafta	6 hafta		
2.kullanılan ilaç	pim+risp	pimozid	pimozid	pimozid	pimozid	pimozid	pim-rip	pimozid	pimozid
2. ilaç kullanım süresi	8 ay	3 ay	3 ay	6 ay	5 ay	6 ay	4 ay	6 ay	2 ay
Hareketlerin kaybolma süresi	16 hafta	4 hafta	2 hafta	12 hafta	10 hafta	6 hafta	2 hafta	8 hafta	3 hafta
İlaç kullanımından sonra relaps görülme süresi	8ay	1/2 ay	1/2 ay	17 ay	1/2 ay	1/2 ay	1/4 ay	1/2 ay	1/4 ay
Relaps tedavisinde kullanılan ilaç	pim+risp	pimozid	pimozid	pimozid	pimozid	pimozid	pim-rip	pimozid	pimozid
Relaps tedavi süresi	7 ay	3 ay	6 ay	9 ay	6 ay	3 ay	6 ay	6 ay	6 ay
Relaps tedavisi ile hareketlerin kaybolma süresi	20 hafta	1hafta	20 hafta	20 hafta	20 hafta	20 hafta	20 hafta	20 hafta	20 hafta

Toplam relaps tedavi süresi 3 ile 9 ay arasındaydı (5.77 ± 1.85 ay). Takip süreleri içinde hiçbir olguda 2. kez relaps görülmedi.

Pimozid kullanımı ile ilgili en sık ifade edilen yan etki ağırlık artışı iken, yan etki sorgulamasında ilk sırayı iştah ve ağırlık artışı aldı (15 olgu, %29.4). İkinci sıklıkta uykuya eğilim (12 olgu, %23.5), üçüncü sıklıkta baş ağrısı (6 olgu, %11.8) bulunmaktadır. Hastalarda gözlenen diğer yan etkiler tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9: Yan Etki	Sayı	%
İştah ve ağırlık artışı	15	29.4
Uykuya eğilim	12	23.5
Baş ağrısı	6	11.8
GİS yakınmaları	5	9.8
Ağız kuruluğu	4	7.8
Hipersalivasyon	3	5.9
Uykusuzluk	1	2.0

Pimozid tedavisi alan bir olgu, daha önce nöbet geçirme öyküsü olmamasına rağmen, status epileptikus ile başvurdu. Status epileptikusa neden olabilecek ek patoloji tesbit edilmezken olgunun takibinde nöbet tekrarı gözlenmediği saptandı.

Olguların tanı, 15. gün, birinci, üçüncü ve altıncı aylarda belirlenen kore şiddet değerlendirme ölçekleri karşılaştırılarak tedaviye bağlı iyileşme durumları bu skorlamalara göre değerlendirildi (Tablo 10) .

Tablo 10: Pimozid etkinliğinin kore şiddet skorlaması ile karşılaştırılması

	Tanı	15. Gün	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Min-Max	1-4	0-3	0-2	0-1	0-2
Median	1	1	1	0	0
Ortlama±Standart sapma	1,46±0,68	0,45±0,67 ^a	0,30±0,55 ^b	0,07±0,26 ^c	0,27±0,52 ^d

a. Tanı- 15.gün p<0.05

b. Tanı- 1.ay p<0.05

c. Tanı- 3.ay p<0.05

d. Tanı- 6.ay p<0.05

Olgular tanıyla 15. gün, birinci, üçüncü ve altıncı aylarda karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, kore şiddetinin tedavi ile belirgin olarak azaldığı gözlemlendi ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05).

Ayrıca kore şiddeti *Marsden&Quinn's Kore Şiddet Derecelendirme Ölçeği* ile de karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu ölçekte diğer şiddet skorlama ölçeklerinden farklı olarak hastanın konuşma, yürüme, postural stabilite, el becerisi gibi becerileri de değerlendirilmektedir. Tanı, 15.gün, birinci, üçüncü ve altıncı aylarda hastaların becerilerine göre puanlandırma sonuçları tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: Pimozid etkinliğinin Marsden & Quinn's kore şiddet değerlendirme ölçeği ile karşılaştırılması

	Tanı			15. Gün			1. Ay			3. Ay			6. Ay		
	Ort±SS	Med	Min-Max	Ort±SS	Med	Min-Max	Ort±SS	Med	Min-Max	Ort±SS	Med	Min-Max	Ort±SS	Med	Min-Max
Konuşma	1.35±1.58	1	0-3	0.78±0.7	1 ^a	0-2	0.26±0.44	0	0-1	0.02±0.13	0	0-1	0.05±0	0 ^b	0-1
Yürüme	1.15±1.06	1	0-3	0.47±0.6	0 ^c	0-2	0.11±0.31	0	0-1	0.0	0	0-0	0.0	0 ^d	0-0
Postural Stabilite	0.96±0.92	1	0-3	0.29±0.4	0 ^e	0-1	0.06±0.23	0	0-1	0.0	0	0-0	0.03±0.16	0 ^f	0-1
El Becerisi	1.95±0.93	2	0-4	1.16±0.6	1 ^g	0-3	0.48±0.54	0	0-2	0.08±0.26	0	0-1	0.11±0.31	0 ^h	0-1
Kore Şiddeti	2.60±0.59	3	1-4	1.44±0.5	1 ⁱ	0-3	0.61±0.52	1	0-2	0.08±0.26	0	0-1	0.19±0.51	0 ^j	0-2
Toplam	8.0±3.21	7	3-15	4.11±1.9	4 ^k	1-10	1.54±1.23	2	0-4	0.17±0.43	0	0-2	0.38±1.06	0 ^l	0-4

- a) Tanı- 15.gün konuşma p<0.05
- b) Tanı- 6.ay konuşma p<0.05
- c) Tanı- 15.gün yürüme p<0.05
- d) Tanı- 6.ay yürüme p<0.05
- e) Tanı- 15.gün postural stabilite p<0.05
- f) Tanı- 6.ay postural stabilite p<0.05
- g) Tanı- 15.gün el becerisi p<0.05
- h) Tanı- 6.ay el becerisi p<0.05
- i) Tanı- 15.gün kore şiddeti p<0.05
- j) Tanı- 6.ay kore şiddeti p<0.05
- k) Tanı- 15.gün toplam skor p<0.05
- l) Tanı- 6.ay toplam skor p<0.05

Olgular, tüm becerileri için ayrı ayrı olmak üzere takip edildikleri süreler içinde karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, kore şiddetinde önemli ölçüde düzelme gözlemlenmiştir. Pimozid tedavisi ile tüm becerilerde belirgin iyileşme gözlemlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Olguların, başvuru anındaki semptomları ile kıyaslandığında ne kadar düzelme olduğunu tesbit etmek üzere **Global Düzeltme Ölçeği** ile kendi ifadelerine göre çok iyi düzelme, iyi düzelme, hafif düzelme, değişiklik yok, hafif kötüleşme, oldukça kötüleşme, çok fazla kötüleşme şeklindeki 15. gün, birinci, üçüncü ve altıncı aylarda yapılan değerlendirmeleri karşılaştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12: Pimozid etkinliğinin global düzelme ölçeği ile karşılaştırılması

	15. Gün	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Min–Max	1–4	1–3	0–2	0–5
Median	2	1 ^a	1 ^b	1 ^c
Ortalama±Standart sapma	1,55±0,74	1,36±0,6	0,10±0.32	1,35±1,16

a. 15. gün- 1.ay $p=0.000$

b. 15. gün- 3.ay $p=0.000$

c. 15. gün- 6.ay $p=0.000$

Olgular tanıyla 15. gün, birinci, üçüncü ve altıncı aylarda **Global Düzeltme Ölçeği** ile karşılaştırmalı değerlendirildiğinde önemli ölçüde düzelme olduğu gözlenmiştir ($p=0.000$).

7. TARTIŞMA

SK, gelişmiş ülkelerde sıklığı son yıllarda azalmakla birlikte halen ülkemizde önemli sağlık sorunlarından birisidir (1,2). ARA' II hastaların yaklaşık %10-18' inde görülen SK çocukluk çağının en sık edinsel kore nedenlerindedir (12,13).

Sıklıkla 5-15 yaşları arasında görülmekte olup, 8-9 yaşlarında pik yapmaktadır. Kızlarda erkeklere oranla daha sık izlenmektedir (2). Serimizde olguların %76.4' ünü kızlar oluşturmakta ve kız/erkek oranı 3.2 şeklindeydi. Yaş ortalaması 11.3 ± 2.4 yaş olup 7.4-16.3 yaşları arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, ortalama yaş 12.2 olup (7-15 yaş), %66.7' sinin kızlardan oluştuğu tesbit edilmiştir (112). 2004 yılına ait 55 olgunun bulunduğu seride yaş ortalaması 15 yaş iken ve %87 oranında kız baskınlığı mevcuttu (113).

SK etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte AGBHS infeksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (20). Streptokoksik infeksiyonlar subklinik olabileceği gibi nörolojik semptomlardan 1-6 ay öncesinde de gelişebilir (114). İspatlanmış geçirilmiş streptokokal infeksiyon oranı %20-30 olarak bulunmuştur (115). Olgularımızın 25' inde (%45.4) öyküde streptokoksik infeksiyon varlığını gösterecek bulgular mevcutken 16' sında (%29) ARA hikayesi vardı. Streptokoksik infeksiyon öyküsü ile hareketlerin başlaması arasında geçen süre 2-20 hafta, ortalama 6.4 hafta olarak tesbit edildi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu süre 1-96 ay olarak verilmiştir (116). Başvuru anında 2 olgumuzda (%3.6) kore ile eş zamanlı artrit, 3 olgumuzda (%5.5) ise eş zamanlı kardit tesbit edilirken diğer ARA bulguları gözlenmedi. Literatürde izole kore %65-72 oranında verilmiştir (52,117).

SK tanılı hastaların yaklaşık %26' sının ailesinde ARA öyküsüne rastlanmaktadır (26). Olgularımızın %20 'sinin 1., 2. ve 3. derece akrabalarında ARA öyküsü vardı. 144 olguyu içeren bir çalışmada olguların %30' unda ARA yönünden pozitif aile öyküsü tesbit edilmiştir (118). Çalışmamızda olguların ailesinde kore öyküsü tesbit edilmezken Brezilya'da yapılmış benzer bir çalışmada da kore öyküsü yoktu (108). Bu sonuçlarla ülkemizde ARA sıklığının halen önemli derecede yüksek olduğunu ifade edebiliriz.

Hastalığın başlangıcı sinsi olup gövdede ve/veya ekstremitelerde amaçsız, istemsiz, ani hareketler vardır. Duygu durum bozukluğu, obsesyon ve kompulsiyonlar, anksiyete, aşırı hareketlilik, tikler ve psikotik belirtiler tabloya eşlik edebilir (119). Olgularımızın 51' inde

(%92.7) el becerilerinde bozulma, 48' inde (%82.7) yazı yazmada bozulma en sık görülen klinik bulgulardandı. Konuşma bozukluğu (%72.7) üçüncü sırayı alırken, son sırada ise (%61.8) yürüme bozukluğu yer aldı. Hastanemizde 1995-2002 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada bu oranlar daha düşük olarak tesbit edilmiş olup, ilk sırayı %36.9 ile konuşma bozukluğu almıştır (116). Tumas ve arkadaşlarının SK tanılı 100 olguyu kapsayan çalışmalarında konuşma bozukluğu %38, yürüme bozukluğu %34, yazı yazmada bozulma %17 bulunmuştur (120). Daha yüksek oranlar verilen yurtdışı çalışmalar mevcuttur (118,121).

SK' ye eşlik eden OKB ve diğer ruhsal bozuklukları araştıran pek çok çalışma mevcuttur. OKB, SK tanısı olan çocukların %70' inden fazlasında görülür (56). Bizim olgularımızda %34 oranında OKB mevcutken, tik bozukluğu %20 olguda tesbit edildi. Maia ve arkadaşlarının 156 olguyu kapsayan serilerinde OKB %23.2 oranında tesbit edilmiş ve bu oran korenin eşlik etmediği ARA olguları ve normal kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur (119). SK' li olguların %70 veya daha fazlasında vokal tikler gözlenmiştir (59). Biz çalışmamızda vokal tik varlığını %63.6 olarak bulduk.

Klasik kitapların ifadesiyle kore olguların %80' inde bilateral iken, %20' sinde hemikore şeklindedir (15). Bizim serimizde olgularımızın %61.8' i bilateral, %38.2' si hemikore şeklinde idi. Sol hemikore (%21.8) daha sık oranda tesbit edildi. Demirören ve arkadaşlarının serisinde bilateral kore %78.5, sol hemikore %9.2 oranı ile sağ hemikoreden daha az sıklıkta idi (116). Kulkarni ve arkadaşları (122) hemikore sıklığını %32.3, Gebremariam ve arkadaşları (82) %22.2 olarak belirtmişlerdir.

SK tanısı, kore bulgularının varlığı ve altta yatan başka bir neden olmayışı ile konulmaktadır (64). AGBHS infeksiyonunun kanıtlarının gösterilmesi tanıya yardımcıdır ancak streptokok infeksiyonu ile kore görülmesi arasında geçen süre uzun olduğundan tanı anında müsbet olamayabilmektedir (12,36). Serimizde ASO yüksekliği (%58.4) en sık tesbit edilen laboratuvar bulgusu idi. Sık tekrarlayan streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle tesbit edilen ASO yüksekliği beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir (103). Eritrosit sedimentasyon hızında %26.4, CRP değerinde %22.2 oranında artış görüldü. Bu bulgular literatürlerle uyumlu idi (85,118).

ARA bulgularından olan kore tek başına olabileceği gibi kardit ile birlikte seyredebilir. Bir çalışmada 20 yıllık süreç içinde izole koreli hastaların %23' ünde romatizmal valvuler hastalık

geliştiği gözlenmiştir (60). SK' li hastada üfürüm varlığı kardit varlığını yüksek olasılıkla gösterse de, üfürüm olmayışı kardit varlığını dışlamaz (104,105). Serimizde %52.7 olguda değişen derecede üfürüm tesbit edilmiştir. Olguların 12' sinde (%21.8) EKO bulguları normalken, 43' ünde (%77.2) anormal EKO bulguları saptanmıştır. En sık mitral kapak yetmezliği (%29.1), ikinci sıklıkta aort ve mitral kapak yetmezlik birlikteliği (%20) ve üçüncü sıklıkta mitral, triküspit ve pulmoner kapak yetmezliği (%9.1) yer almakta idi. Tüm olguların benzatin penisilin G profleksisini düzenli olarak sürdürdüğü görüldü. Ülkemizden yapılan bir çalışmada (124) kardit %70 oranında mevcut ve mitral kapak tutulumu %35 oranında iken, bir diğer çalışmada (126) %88 ile mitral kapak yetmezliği en sık gözlenen EKO bulgularındandı. Çalışmamızda daha öncede pek çok yayında belirtildiği gibi kapak hasarının varlığı ile korenin ağırlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (108,120). Yeni çalışmalar göstermiştir ki ARA ve SK' nin başlangıç atağında ki kapak hasarları, ileride tekrarlayan romatik rekürrenslerde ortaya çıkabilecek kapak hasarlarının en önemli göstergesidir (127). Üfürüm işitilmeyen olgularda da EKO ile kapak yetmezliği tesbit edilebilmesi nedeniyle biz SK tanısı konulan tüm olgulara tanı anında ve rekürrens varlığında EKO yapılmasını önermekteyiz.

Klinik tanı koyma yolu ve tedaviye verilen cevabı gösterme aracı olarak yapısal nöro-görüntülemenin faydasız olduğu kanıtlanmıştır (71). Şart koşulmasa dahi nedeni açığa çıkarmak için beyin görüntüleme öneren yayınlar mevcuttur (73). Serimizde tanı anında olguların %27.3' üne EEG, %41.8' ine MRG çekildiği tesbit edildi ve sonuçlar tümünde normal olarak saptandı. Literatürde benzer şekilde normal sonuçların elde edildiği yayınlar mevcuttur (85,116,121). EEG değişiklikleri görülebilir ancak bunlar sıklıkla geçicidir, haftalar içinde hızla görülmez hale gelirler ve tanısız anlamları yoktur (121).

SK' nin özgün bir tedavisi yoktur (2). Hafif formlarında ilaçsız takip yeterli olabilirken, bazı olgularda koreiform hareketlerin kontrolünde ilaç tedavisi gerekebilmektedir. Değişik başarı seviyelerine sahip pek çok ilaç mevcuttur. Karbamazepin (84), valproik asit (85), haloperidol (120), tetrabenazin (128), levetirasetam (96), pimozid (107,129), kortikosteroidler (130,131), IVIG (93), plazmaferez (132) gibi değişik tedavi yöntemleri denenmiştir. Halen standart bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır.

Karbamazepin 1969 yılından beri korede etkin doz ve etki mekanizması tam olarak bilinmese dahi kullanılmaktadır (84). Fenotiazinlere benzer yapısından dolayı postsinaptik dopaminerjik reseptörleri bloke ederek etki gösterdiğine inanılır (85). Geniş etkin doz aralığı olması nedeniyle 4-20 mg/kg/gün dozunda etkili ve güvenilir olduğu ifade edilmektedir. Deri döküntüsü ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi çeşitli yan etkileri gözlenebilir (86).

Valproik asit, antiepileptik olarak kullanımı dışında hareket bozukluklarında, migren profilaksisinde tercih edilebilecek ilaçlardandır (87). 15-25 mg/kg/gün dozunda etkili olduğunu ifade eden yayınlar vardır (85,89). Karaciğer toksisitesi önemli yan etkilerindendir (87). Davutoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, kısıtlı sayıda olguda valproik asit tedavisi uygulanmış ve klinik düzelmelerin ortalama 11 ± 4.0 günde olduğu tesbit edilmiştir (126). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada SK tanılı olgular karşılaştırılarak karbamazepin ve valproik asit tedavisi uygulanmış, karbamazepin ile klinik düzelmeye ortalama 7.4 ± 8.2 gün iken valproik asit ile klinik düzelmeye 8.0 ± 4.0 gün olarak tesbit edilmiştir. Her iki ilaca ait önemli bir yan etki bildirilmemiştir (85).

SK' de bazal ganglionlarda ki GABA ve asetilkolin miktarlarının artan dopaminerjik aktivite ile azaldığı gösterilmiştir. Normal şartlarda kolinerjik sistemin dopaminerjik sistemi inhibe ettiği bilinmektedir. Bundan dolayı dopaminerjik aktiviteyi inhibe eden ilaçların tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür (85).

Dopamin D2 reseptör blokörü olan haloperidol, SK tedavisinde etkili olduğu düşünülen ilaçlardan bir tanesidir. Ağır olgularda 1-3 mg/gün dozunda başlanılarak yanıt alınana kadar artırılabilir (67). Sedasyon ve kilo alımı en sık gözlenen yan etkilerindendir.

2002 yılına ait 18 olgunun alındığı ve karbamazepin, valproik asit ve haloperidolün karşılaştırıldığı bir çalışmada valproik asitin düşük dozlarda dahi daha etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (121). Yakın tarihli bir diğer çalışmada da olguların %82' sine haloperidol tedavisi verilmiş ve fayda görüldüğü bildirilmiştir (120).

SK' nin otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmesiyle birlikte tedaviye dirençli ağır hareket bozukluğu olan olgularda kortikosteroid tedavi gündeme gelmiş ve uzun yıllardır çeşitli çalışmalarla etkin olduğu ifade edilmiş ve çok çeşitli dozlarda denenmiştir. (5,16,67,91). Yine otoimmün patogeneze göz önüne alınarak IVIG ve plazmaferez tedavileri

denenmiştir. Az sayıda olgunun iştirak ettiği ve IVIG, prednizolon ve plazmaferezin karşılaştırılması değerlendirildiği kısıtlı çalışmalardan birinde, IVIG tedavisi ile ortalama 10 haftada, prednizolon tedavisi ile ortalama 2.7 haftada, plazmaferez ile ortalama 3.1 haftada koreiform hareketlerde düzelme görülmüş olup her üç gruptan olgular birinci ay ve birinci yılda karşılaştırıldığında tedavi etkinliğinde anlamlı fark görülmemiştir. IVIG kullanımı ile mide bulantısı ve kusma, plazmaferez ile de hemotokrit değerinde düşüş ve vazovagal epizodlar bildirilmiştir (93). Kortikosteroidlerle ilgili en sık gözlenen yan etki ise ağırlık artışıdır (94).

Levetirasetam ve tetrabenazine gibi çeşitli ilaçların da korede etkin olduğu bildirilmiş ancak literatürde geniş serilerde kullanımı yoktur (95,96).

Pimozid, selektif dopamin (D2) reseptör antagonistidir. Esas olarak postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederek etkinliğini gösterir (90). Nöradrenalin reseptörleri üzerine etkisi olmaması ve düşük dozlarda ve günde tek doz kullanımı avantajlarındandır (107). SK' de pek çok etyopatogenetik mekanizmaların rol oynadığı düşünülse dahi esas olarak dopaminerjik sistemin aktivitesindeki artışın koreye neden olduğu varsayılmaktadır (35). Literatüre bakıldığında ilk kez 1972 yılında farklı hastalıklar için kullanılıp tavsiye edildiği gözlenen pimozidin 1990 yılında SK' li olgularda kullanılmaya başladığı görülmüştür (107,134). Pimozid, Tourette sendromunda uzun yıllardır kullanılmakta, etkin olduğu karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmekte ve yan etki potansiyelinin diğer tercih edilebilecek ilaçlara göre daha az olduğu bildirilmektedir (102,133,134,135). Yine SK' de de diğer pek çok ilaca göre yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir (99).

Serimizde pimozid 48 olguda (%87.2) tercih edilirken, 3 olguda (%5.4) risperidon, 2 olguda (%3.6) haloperidol kullanılmıştır. Koreiform hareketleri hafif düzeyde olmaları nedeniyle 2 olgu ilaçsız takip edilmiştir.

Pimozid 1-4 mg/gün şeklinde değişen dozlarda başlanıp, gerekli durumlarda doz değişikliği yapılmıştır. Serimizde pimozid tedavisi ile koreiform hareketlerin kaybolması arasında geçen süre ortalama 3.94 ± 2.97 hafta olarak tesbit edildi. Olguların toplam tedavi süreleri 1-8 ay arasında (Ortalama 3.31 ± 1.56 ay) değişmektedir.

2007 yılında yayınlanan ve pimozid tedavisi alan 26 olguyu kapsayan bir çalışmada, tedavi ile koreiform hareketlerin kaybolması arasında geçen süre ortalama 29.5 ± 42.9 gün ve toplam

tedavi süresi ortalama 84.3 ± 102.6 gün olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada bu süreler haloperidol tedavisiyle karşılaştırılmış ve haloperidol tedavisi ile koreiform hareketlerin kaybolması arasında geçen süre 14.5 ± 10.7 gün, toplam tedavi süresi ortalama 51 ± 22.5 gün olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada haloperidol pimozide göre daha etkin olarak görünmekle birlikte gözlenen yan etkilerinin daha fazla olduğu ifade edilmiştir (116).

Yakın tarihli bir çalışmada doktorların %74' ünün SK' li hastalarda şiddet skorlaması yapmadığını göstermiştir (136). Biz tedavi etkinliği değerlendirilmek üzere tüm olgulara *Kore Şiddet Skorlama Ölçeği*, *Marsden&Quinn's Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği* ve *Global Düzelmeye Ölçeği* şeklinde üç farklı ölçeği tanı anında, 15. gün, birinci, üçüncü ve altıncı ayda uyguladık.

Pimozid tedavisi tercih edilen 48 olgu için ilk uygulanan ölçek olan *Kore Şiddet Skoru* verilerine göre, tedavi süresi ilerledikçe skorda sayısal azalma gözlemlendi. Tanı anı ile belirlenen sürelerde karşılaştırma yapıldığında bu sayısal azalma anlamlı olarak kabul edildi ($p < 0.05$). Diğer skorlama olan *Marsden&Quinn's Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği* ile olguların konuşma, yürüme, postural stabilite, el becerisi gibi becerileri ayrı ayrı olmak üzere değerlendirildi. Her dört beceri için tanı anı ile 15. gün, birinci, üçüncü, altıncı ay verileri karşılaştırıldığında, kore şiddetinde ilerleyen süreçte belirgin düzelme gözlemlendi ($p < 0.05$). Pimozid tedavisi ile 15. günde değerlendirilen tüm becerilerde düzelme görüldü.

Olgulara başvuru anındaki semptomları ile kıyaslandığında ne kadar düzelme olduğunu tesbit etmek üzere uygulanan *Global Düzelmeye Ölçeği'* nde de tanı ile belirlenen süreçlerde yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi ($p < 0.05$).

SK' li olguların yaklaşık olarak %20-60' da rekürrens görülebileceği pek çok yayında ifade edilmiştir (91). Bizim çalışmamızda olgularımızın 9' unda (%16.3) relaps bulguları mevcuttu. Bu olguların verilerine bakıldığında 7' sinin pimozid, 2' sinin pimozid ile birlikte risperidon kullandığı görülmüştür. İlaç tedavisi tamamlanarak kesilen bu olgularda relaps süresi 1 hafta-17 ay arasında değişmekte olup ortalama 7 aydır. İlaç tedavisi altında relaps gözlenen olgu olmamıştır. Tüm relaps gözlenen olgulara yeniden pimozid tedavisi başlanarak toplam 3-9 ay (Ortalama 5.77 ± 1.85 ay) arasında sürdürülmüştür. Literatür gözden geçirildiğinde, nüks görülen olgularda ataklar arasındaki süre 4-96 ay arasında verilmiştir (83). Kulkarni ve arkadaşları (122) SK' li olgularda %21 relaps hızı tanımlamıştır. Serimizde ki relaps oranlarının

literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Olgularımızın toplam takip süreleri 1 ile 44 ay arasında değişmekte olup, hiçbirinde bu süreç içinde 2. kez relaps gözlenmemiştir.

Pimozid kullanımı ile doza ilişkin olarak iştah artışı, ağırlık artışı, uyku hali, uykusuzluk, gastrointestinal sistem şikayetleri (GİS), huzursuzluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu gibi yan etkiler görülebilir (100,119,138). Diskineziye neden olabilir. Yüksek doz kullanımlarda yaklaşık %10 olguda EKG' de QT intervalini uzatabilir (106). Serimizde pimozid kullanımı ile en sık ifade edilen yan etki ağırlık artışı iken, yan etki sorgulamasında ilk sırayı %29.4 ile iştah ve ağırlık artışı almıştır. Uykuya eğilim %23.5 görülme oranı ile sık olarak görülmüştür. Baş ağrısı, GİS yakınmaları, ağız kuruluğu, hipersalivasyon ve uykusuzluk daha nadir gözlenen yan etkilerdendir. Pimozidin kullanıldığı diğer serilerde bahsedilen depresyon, disfori, huzursuzluk, motivasyon eksikliği ve daha nadir görülen jinekomasti, amenore, galaktore gibi yan etkiler gözlenmemiştir (134).

Pimozid olgularımızın %87.2 'sinde, 1-4 mg/gün dozunda, ortalama 1-8 ay süreyle kullanılmış olup, 4.13 ± 3.14 haftada koreiform hareketlerin kaybolduğu gözlemlenmiştir. Olguların %16.3' ünde relaps görülmüş olup bu olgulara yeniden pimozid ile tedavi başlanarak 3-9 aya tamamlanmıştır. Diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında yan etki sıklığında artış tesbit edilmemiştir.

Sonuç olarak; SK tüm gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik durumun iyileşmesi, AGBHS infeksiyonlarına karşı kullanılan antibiyotiklerin gelişmesi nedeniyle giderek sıklığı azalmasına rağmen halen ülkemizde önemli sağlık sorunlarından birisidir. Henüz özgül bir tedavisi olmayan bu hastalık ile ilgili yapmış olduğumuz çalışmada, hastalıkla ilgili verileri ortaya koyarak pimozid etkinliğini değerlendirdik. Gerek gözlemsel olarak gerekse kore şiddet skorları ile karşılaştırmalı olarak bakıldığında, yan etki profilinin de düşük olması nedeniyle ortalama 3-6 ay süreyle, 1-4 mg/gün dozunda **pimozidin** SK tedavisinde etkin olduğunu düşünmekteyiz.

Özellikle romatizmal kalp hastalığı morbiditesinin yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların tedavi gereksinimleri için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇLAR

1. Olguların çoğunluğu (%76.4) kız çocuklardan oluşmaktadır.
2. Olguların 11' inde (%20) ailede ARA öyküsü vardı.
3. Olguların 25' inde (%45.4) streptokok infeksiyonu varlığını gösterecek bulgular varken 16' sında (%29) öyküde geçirilmiş ARA bulguları mevcuttu.
4. Streptokok infeksiyonu ile hareketlerin başlaması arasında geçen süre ortalama 6.4 haftaydı.
5. Klinik bulgular arasında en sık görülen durum el becerisinde bozulma idi (51 hasta, %92.7). OKB 19 hastada (%34.5), tik bozukluğu 11 hastada (%20) tesbit edildi.
6. Kore 34 olguda (%61.8) bilateral iken, 21 olguda (%38.2) hemikore şeklinde idi.
7. ASO yüksekliği (%58.4) en sık tesbit edilen laboratuvar bulgusu idi.
8. Değişen derecelerde üfürüm 29 olguda (%52.7) saptandı.
9. EKO bulguları 12 olguda (%21.8) normalken, en sık görülen patolojik bulgu mitral yetmezlikti (16 hasta, % 29.1).
10. Tanı aşamasında olguların 15' ine (%27.3) EEG, 23' üne (%41.8) MRG çekildiği tesbit edildi ve sonuçlar tümünde normal olarak saptandı.
11. Pimozid 48 olguda (%87.2) tercih edilirken, 3 olgu (%5.4) risperidon, 2 olgu (%3.6) haloperidol tedavisi almıştı.
12. Pimozid tedavisi ile koreiform hareketlerin kaybolması arasında geçen süre ortalama 3.94 ± 2.97 haftaydı.
13. Olguların toplam tedavi süreleri 1-8 ay arasında değişmekte olup (Ortalama 3.31 ± 1.56 ay), takip süreleri 1-44 ay arasındaydı (Ortalama 8.8 ± 8.42 ay).
14. Olguların 9' unda (%16.3) relaps bulguları mevcuttu. Takip süreleri içinde hiçbir olguda 2. kez relaps gözlenmedi.
15. Pimozid kullanımı ile en sık ifade edilen yan etki ağırlık artışı iken, yan etki sorgulamasında ilk sırayı iştah artışı aldı.
16. Korenin şiddetini derecelendirmek üzere yapılan her üç skorlama ile de SK şiddetinin tedavi ile belirgin olarak azaldığı gözlemlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

9. ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut romatizmal ateş (ARA) ve onun major kriterlerinden biri olan Sydenham Kore (SK) ülkemizde hala sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Buna karşılık yaygın kabul görmüş standart bir kore tedavisi de yoktur. Bu çalışmada, SK tanılı olgularımızın geriye dönük değerlendirilmesi ile *Pimozid* etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği' nde 2003-2009 yılları arasında SK tanısı ile izlenen 55 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar ve görüntüleme bulguları analiz edilerek kaydedildi. Tedavide kullanılan *Pimozid* adlı ilacın etkinliğinin değerlendirilmesi için tanı anında, 15. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda uygulanan *Kore Şiddet Skorlaması*, *Marsden&Quinn's Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği* ve *Global Düzelleme Ölçeği* anket formları analiz edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 11.3 ± 2.4 yaş olup kız/erkek oranı 3.2 idi. Olguların %29' unda ARA öyküsü, %45.4' ünde streptokok infeksiyon varlığını gösterecek bulgular vardı. Olguların %61.8' inde ile kore belirtileri bilateral olup el becerisinde bozulma (%92.7), yazı yazmada güçlük (%82.7) ve konuşma bozukluğu (%72.7) en sık tesbit edilen klinik bulgulardır. Antistreptolizin-O yüksekliği 31 olguda (%58.4), üfürüm 29 olguda (%52.7) saptanırken, ekokardiografi ile 43 olguda (%77.2) patolojik kapak tutulumu görülmüştür. Pimozid, 48 olguda (%87.2) kullanılmış ve bu tedavi ile koreiform hareketlerin kaybolması arasında geçen süre ortalama 3.94 ± 2.97 hafta olarak tesbit edilmiştir. Pimozid etkinliği, *Kore Şiddet Skorlaması* ve *Marsden&Quinn's Kore Şiddet Değerlendirme Ölçeği* ile 15. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. ay sonunda karşılaştırıldığında her iki ölçeğe göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelleme gözlenmiştir. *Global Düzelleme Ölçeği* ile de 1. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde '*çok iyi düzelleme*' olduğu ifade edilmiştir. Pimozid kullanımı ile en sık ifade edilen yan etki iştah artışı ve uykuya eğilimdir.

Sonuç: SK, ülkemizde hala sık görülen önemli bir sağlık sorunu olmasına karşılık, standart bir tedavi protokolü yoktur. Bu çalışmada, SK tedavisinde *pimozid* kullanımının etkili olduğu ve yan etki sıklığının da düşük olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sydenham Kore, Pimozid

10. ABSTRACT

Introduction and Purpose: Acute rheumatic fever (ARF) and one of the major criteria of it, Sydenham's Chorea (SC) are still two of the most frequent health problems in our country. On the contrary, there isn't still a standard chorea treatment accepted extensively. In this study, we aim to consider retrospective evaluations of patients with SC and to determine *pimozide* efficiency.

Patients and methods: Between the years 2003 and 2009, the data obtained from 55 patients with SC has been examined retrospectively in the Department of Child Neurology; Faculty of Medicine, Selcuk University. Demographic data, clinical findings, laboratory results and neuro-imaging findings of the patients with SC have been analyzed and registered. To determine the efficiency of *pimozide*, evaluations on the 15th day and later in the 1st, 3rd and 6th months of the treatment have been confronted and analyzed as to questionnaires of the ***Chorea Severity Score, Marsden&Quinn's Chorea Severity Score*** and ***Clinic Global Improvement***.

Results: The mean age at onset of chorea was 11.3±2.4 years and female-male ratio was 3,2. Only 29% of the patients had a positive history of ARF and in 45.4% of the cases had findings of streptococcus infection. In 61.8% of the cases, the symptoms of chorea were bilateral. The most frequently obtained clinical findings were impairment in hand skills (92.7%), having difficulty in writing (82.7%), having difficulty in speaking (72.7%). The elevation of Antistreptolizin-O was determined in 31 of cases (58.4%) and cardiac murmur was found in 29 of cases (52.7%); and cardiac valvular involvement was seen in 43 of cases (77.2%). *Pimozide* was used in 48 of cases (87.2%), and the approximate period between the treatment and the decline of choreiform movements was determined as 3.94±2.97 weeks. As the efficiency of *pimozide* have been confronted with *Chorea Severity Score* and *Marsden&Quinn's Chorea Severity Score* on the first 15th day and later in the 1st, 3rd and at the end of the 6th months, significantly improvement was observed statistically. According to the *Clinic Global Improvement*, "very much improvement" was observed at the end of the first month. The most frequent adverse effects of *pimozide* have been observed as increase of appetite and sleepiness.

Conclusion: Although SC is still frequent health problem in our country, it hasn't a standart treatment regimen. In this study, *pimozide* was observed as efficient with least adverse effects for the treatment of SC.

Keywords: Sydenham's Chorea, Pimozide

11. KAYNAKLAR

- 1) Palumbo E. Sydenham's chorea: Diagnosis and treatment. *Recenti Prog Med* 2008;99(1):39-41
- 2) Okan M. Çocukluk dönemi hareket bozuklukları In: Aysun S Eds: *Çocuk Nörolojisi* 2006:264-6
- 3) Feigin, Kiebertz, Shoulson. Sydenham's chorea In: Kurlan R. Eds: *Treatment of movement disorders*, 8th edition. Lippincott Philadelphia 1992:350-1
- 4) Lanska DJ. The history of movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2009;95:501-46
- 5) Cardoso F. Tourette syndrome: Autoimmune mechanisms In: *Pediatric Movement Disorders, progress in understanding*. Alvarez EF, Arzimanoglou A, Tolosa E. Eds. John Libbey Paris. 2005:231-46
- 6) Goldenberg J, Ferra MB, Fonseca AS, Hilarlo MO, Bastos W, Sachetti S. Sydenham Chorea: Clinical and laboratory findings, Analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 1992;110(4):152-7
- 7) Taranta A, Stollerman GH. The relationship of Sydenham's chorea to infection with group A streptococci. *Am J Med* 1956;20:1970
- 8) Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *JAMA* 1992;268:2069-73
- 9) Jensen LL, Olesen C, Balslev T, Krag-olsen B. Sydenham's chorea, rare but not eradicated. *Ugeskr Laeger* 2007;169(41):3484-6
- 10) Cardoso F. Sydenham's chorea. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10(3):230-5
- 11) Hofmann JIE, Rheumatic Fever In: *Rudolph's Pediatrics*. Rudolph CD, Rudolph AM, Hastetter MK, Lister G, Siegel N Eds, 21st edition . McGraw Hill Newyork 2002:1901-4
- 12) Gerber MA. Rheumatic Fever: In Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. Saunders Elsevier Philedelphia 2008:1140-5
- 13) Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Clinical profile of 550 cases in India. *Arch Med Res* 2003;34(5):382-7
- 14) Barton B, Zauber E, Goetz C. Movement disorders caused by medical disease. *Semin Neurol* 2009;29(2):97-110
- 15) Fahn S. Sydenham chorea: In Rowland LP, Ed. *Merritt's Textbook of Neurology*, 11th edition. Lippincott Williams&Wilkins 2008:807-9
- 16) Barash J, Margalith D, Matitiau A. Cortikosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2005;32:205-7
- 17) Jankovic J. Basal ganglia and neurotransmitter disorders: In Mc Millan JA, Deangelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, Eds. *Oski's Pediatrics Principles and Practice*, 3rd edition. Lippincott-Williams-Wilkins Philedelphia 1999:2005-16

- 18) Karademir S, Demirçeken F, Atalay S. Acute rheumatic fever in children in Ankara area in 1990-1992 and comparison with a previous study in 1980-1989. *Acta Paediatr* 1994;83(8):862-5
- 19) Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int* 2000;42:71-5
- 20) Sandheimer HM, Boucek MM, Ivy D, Lorts A, Scaffer MS, Wolfe RR. Sydenham Chorea, Rheumatic Fever, Cardiovascular disease In: *Current Pediatric Diagnosis of treatment* Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sandheimer JM Eds. 16th edition Lange Medical Books, McGraw-Hill Newyork 1999:586-589
- 21) Husby G, Van De Rijn U, Zabriskie JB. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976;144:1094-100
- 22) Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J. Immunol* 2007;178:7412-21
- 23) Bronze MS, Dale JB. Epitops of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 1993;151:2820-8
- 24) Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class 2 human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986;77:2019-26
- 25) Feldman BM, Zabriskie JB, Silverman ED, Laxer RM. Diagnostic use of B-cell alloantigen D8/17 in rheumatic chorea. *J Pediatr* 1993;123:84-6
- 26) Menkes JH. Autoimmune and postinfectious diseases: Rheumatic fever (Sydenham's chorea) In: *Textbook of Child Neurology*, Menkes JH Ed, 3rd Edition. Lea&Febiger Philadelphia 1985;436-40
- 27) Torres KC, Dutra WO, Rezende VB, Cardoso F, Gollop KJ, Teixeira AL. Monocyte dysfunction in Sydenham's chorea patients. *Hum Immunol* 2010 Jan 26 (In press)
- 28) Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity* 2006;39(1):21-9
- 29) Giedd JN, Rapoport JL, Kriesi MJ. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995;45:2199-202
- 30) Church AJ, Dale RC, Cardoso F. CSF and serum immune parameters in Sydenham's chorea evidence of an autoimmune syndrome. *J Neuroimmunol* 2003;136(1-2):149-53
- 31) Teixeira AL, Cardoso F, Souza ALS, Teixeira MM. Increased serum concentrations of monokine induced by interferon CXCL9 and interferon-inducible protein CXCL10 in Sydenham chorea patients. *J Neuroimmunol* 2004;150(1-2):157-62
- 32) Donadi EA, Smith AG, Louzada-Junior P. HLA Class1 and class2 profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. *J Neurol* 2000;247:122-8
- 33) Teixeira AL, Bretas TL, Kummer A, Melo LC, Baraldi A, Harsányi E, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in Sydenham's chorea. *Neurol Sci* 2010 Jan 29 (In press)

- 34) Binder D, Scharfman H. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors* 2004;22(3):123-31
- 35) Özmen M. Sydenham koresi İn: *Pediatrici*, Neyzi O, Ertuğrul T editör. Nobel İstanbul 2002;1374-5
- 36) Elibol B. Pathophysiology of pediatric movement disorders. Sydenham koresi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2(8);10-1
- 37) Ropper AH, Brown RH. Tremor, myoklonus, fokal distoniler ve tikler İn: Adams and Victor's Principles of Neurology. Ropper AH, Brown RH Eds. 8th edition. Mc Graw-Hill and Güneş Kitabevi, 2006:63-5
- 38) Yaltkaya K. Sydenham koresi İn: *Nöroloji Ders Kitabı*. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y eds. Palme yayıncılık Ankara 2000:344-5
- 39) Johnston MV. Chorea, athetosis, tremor: İn Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. Saunders Elsevier Philadelphia 2008:2490-2
- 40) Bayraktar E, Kala Y. Obsesif-kompulsif bozukluğun etyopatogenezinde yeni bir boyut: PANDAS. *Klinik Psikiyatoloji Bülteni* 2000;10:144-52
- 41) Oliveira SKF. PANDAS: a new disease? *J Pediatr* 2007;83(3):201-8
- 42) Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol* 2003 Mar;10(1):11-9
- 43) Cardoso F. Chorea: non-genetic causes. *Curr Opin Neurol* 2004 17;433-6
- 44) Brett EM. Some syndromes of involuntary movements. İn: Brett EM Ed. *Paediatric Neurology*, 3rd edition. Churchill-Livingstone, Newyork 1997:275-89
- 45) Fahn S, Jankovic J. Postinfeksiyöz ve otoimmün Koreler İn: Fahn S. Ed: *Hareket bozuklukları, ilkeler ve uygulamalar*. Churchill-Livingstone/Elsevier and Veri Yayıncılık, Ankara 2008:393-402
- 46) Swaiman KF: Sydenham's chorea İn: Swaiman KF, Ashwal S Eds. *Pediatric Neurology Principles&Practice*, 3rd edition. Mosby St Louis, Missouri 1999:821-2
- 47) Marsden CD. The Pathophysiology of Movement Disorders İn: *Movement Disorders*. Jankovic J Ed. Saunders Philadelphia 1984:443-5
- 48) Weiner SG, Normandin RN. Sydenham chorea: A case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(1):20-4
- 49) Mark MH. Other Choreatic Disorders. *Movement Disorder in Childhood*: İn Watts RL, Koller WC eds. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. Mc Graw Hill, Newyork 1997:527-39
- 50) Cardoso F. Infectious and Transmissible Movement Disorders: İn Jankovic J, Tolosa E Eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 3rd edition. Williams&Wilkins, Baltimore 1998:945-65
- 51) Bernsen PL, Renier WO. Chorea Mollis: A rare variant of chorea minor. *Tijdschr Kindergeneesk* 1990;58:94-9

- 52) Chew NK, Choy KL, Tan CT, Omar A. A clinical study of sydenham's chorea at University Malaya Medical Centre. *Neurol J Southeast Asia* 2002;7:93-8
- 53) Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB. Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St. Vitus dance. *Pediatrics* 1993;91:706-13
- 54) Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. Psychosis following acute Sydenham's chorea. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:67-9
- 55) Gı̇mzal A, Topçuoğlu V, Yazgan MY. Akut romatizmal ateş, Sydenham Koresi ve Psikopatoloji. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(2):137-41
- 56) Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989;146:246-9
- 57) Teixeira AL, Cardoso F, Maia D, Sacramento DR, Mota CCC, Meira ZMA, Less A. Frequency and significance of vocalizations in Sydenham's chorea. *Parkinsonism and Relat Disord* 2009;15(1):62-3
- 58) Mercadante MT, Campos MC, Marques-Dias MJ. Vocal tics in Sydenham's chorea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:305-6
- 59) Jankovic J. Differential diagnosis and etiology of tics. *Adv Neurol* 2001;85:15-29
- 60) Bland EF. Chorea as a manifestation of rheumatic fever: a long term perspective. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1961;73:209-13
- 61) Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9-16
- 62) Cardoso F. Sydenham's chorea. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10(3):230-5
- 63) Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, Mota CC. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Mov Disord* 1997;12(5):701-3
- 64) Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. UFMG Sydenham's chorea rating scale: Reliability and Consistency. *Mov Disord* 2005;20:585-91
- 65) Demirören K, Oran B. Sydenham Koresi. *Genel Tıp Derg* 2002;12(2):81-7
- 66) Swaiman KF, Wright FS. Differential diagnosis of chorea In: *Pediatric Neurology*, Swaiman KF Ed, 2nd Edition. Mosby St. Louis, Missouri 1982:296-7
- 67) Gilroy J. Movement Disorders In: *Basic Neurology*, 3rd edition. Mc Graw-Hill Newyork 2000:149-52
- 68) Menkes JH. Rheumatic fever (Sydenham chorea) In: *Child Neurology*, Menkes JH, Sarnat HB Eds. 6th edition. Lippincott, Williams&Wilkins Philadelphia 2000:652-7
- 69) Mc Dowell F, Cedarbaum JM. The extrapyramidal system and disorders of movement. In: *Joynt RJ Ed, Clinical Neurology*. Lippincott Philadelphia 1992;3:67-70

- 70) Barsottini OG, Ferraz HB. Brain SPECT imaging in Sydenham's chorea. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:431-6
- 71) Toorn RV, Weyers HH, Schoeman JF. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: Case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8(4):211-6
- 72) Goetz. *Textbook of Clinical Neurology*. Christopher Ed. 2nd edition. Saunders Philadelphia 2004:2020-1
- 73) Anouti A, Koller WC. Diagnostic testing in movement disorders. *Neurol Clin* 1996;14:169-80
- 74) Ho L. Hypermetabolism in bilateral basal ganglia in Sydenham chorea on F-18 FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2009;34(2):114-6
- 75) Çıtak EÇ, Gücüyener K, Karabacak NI, Serdaroğlu A, Okuyaz Ç, Aydın K. Functional brain imaging in Sydenham's chorea and streptococcal tic disorders. *J Child Neurol* 2004;19:387-90
- 76) Mark MH. Other choreatic disorders In: *Movement Disorders*. Watts RL, Koller WC Eds. Mc Graw-Hill Newyork 1997:527-39
- 77) Kurlan R. The PANDAS hypothesis: losing its bite? *Mov Disord* 2004;19:371-4
- 78) Bodensteiner JB. The pediatric clinics of North America In: *Pediatric Neurology*. Bodensteiner JB Ed. Saunders Philadelphia 1992;39:736-7
- 79) Teixeira AL, Meira FCA, Maia DP. Migraine headache in patients with Sydenham's chorea. *Cephalalgia* 2005;25:542-4
- 80) Cardoso F. Huntington Disease and other Chorea. *Neurol Clin* 2009;27(3):719-36
- 81) Ch'ien LT, Economides AN, Lemmi HL. Sydenham's chorea and Seizures. *Clinical and Electroencephalographic Studies*. *Arch Neurol* 1978;35(6):383-5
- 82) Gebremariam A. Sydenham's chorea: Risk factors and the role of prophylactic benzathine penicillin G in preventing recurrence. *Ann Trop Pediatr* 1999;19:161-5
- 83) Terreri MTRA, Roja SC, Len CA, Faustino PC, Roberto AM, Hilário MOE. Sydenham's chorea-clinical and evolutive characteristics. *Sao Paulo Med J* 2002;120(1):16-9
- 84) Kato M, Araki S. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. Report of a case relieved by carbamazepine. *Arch Neurol* 1969;20:508-13
- 85) Genel F, Arslanoğlu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: Clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev* 2002;24:73-6
- 86) Garcia GMM, Mayol CL, Villalobos AP, Vazquez RM, Cabacas GA. Sydenham's chorea: Report of a case treated with carbamazepine with excellent clinical response. *An Pediatr* 2007;66(1):80-3
- 87) Golden AS, Haut SR, Moshé SL. Nonepileptic uses of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2006;34:421-32

- 88) Yılmaz Y, Kocaman C, Özdemir N. Carbamazepine in the treatment of chorea. *Marmara Med J* 2006;19(1):27-9
- 89) Dharaj M, Radhakrishnan AR, Srinivas K, Sayeed ZA. Sodium Valproate in Sydenham's chorea. *Neurology* 1985;35(1):114-5
- 90) Müller KR. The treatment of Tourette's syndrome. *Pharmacother* 2002;3(7):899-914
- 91) Paz JA, Silva CAA, Marques-Dias MJ. Randomized double blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2006;34:264-9
- 92) Gordon N. Sydenham's chorea, and its complications affecting the nervous system. *Brain Dev* 2009;31(1):11-4
- 93) Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange or prednisone. *J Child Neurol* 2005;20:424-9
- 94) Cardoso F, Maia D, Cunningham CQS, Valencia G. Treatment of Sydenham chorea with corticosteroids. *Mov Disord* 2003;18:1374-7
- 95) Chatterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the treatment of severe pediatric chorea. *Mov Disord* 2003;18(6):703-6
- 96) Oulis P, Karapoulos E, Masdrakis VG, Kouzoupis AV, Karakatsanis NA, Papageorgiou C, et al. Levetiracetam in the treatment of antipsychotics-resistant Tourette Syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(1):76-7
- 97) Harries-Jones R, Gibson JG: Successful treatment of refractory sydenham's chorea with pimozide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(4):390-1
- 98) Qasaymeh MM, Mink JW. New treatments for tic disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8(6):465-73
- 99) Colvin CL, Tankanow RM. Pimozide: use in Tourette's syndrome. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19(6):421-4
- 100) Opler LA, Feinberg SS. The role of pimozide in clinical psychiatry: a review. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5):221-33
- 101) Devinsky, Geller B. Gilles de la Tourette's syndrome In: Joseph A, Young R. Eds. 2nd Edition. *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*. Blackwell Science 1999:442-8
- 102) Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;15(2):CD006996
- 103) Pinder RM, Brogden RN, Swayr R, Speight TM, Spencer R, Avery GS. Pimozide: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses in psychiatry. *Drugs* 1976;12(1):1-40
- 104) Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today* 2003;39(7):551-7

- 105) Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2008;23:3-14
- 106) Tueth MJ, Cheong JA. Clinical uses of pimozide. *South Med J* 1993;86(3):344-9
- 107) Shannon KM, Fenichel GM. Pimozide treatment of Sydenham's chorea. *Neurology* 1990;40(1):186-7
- 108) Cardoso F, Vargas AP, Oliveria LD, Guerra AA, Amaral SV. Persistent Sydenham's chorea. *Mov Disord* 1999;14:805-7
- 109) Demirören K, Taştekin G, Oran B. Diagnostic role of 99mTc hexamethyl-propyleneamine oxime brain single photon emission computed tomography in sydenham's chorea. *Pediatr Int* 2004;46:450-5
- 110) Marsden CD, Schachter M. Assessment of extrapyramidal disorders. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11(2):129-51
- 111) Guy W. Clinical Global Impression (CGI) ECDEU assessment manual for psychopharmacology. 1976:218-22
- 112) Ülkü A, Karasoy H, Karatepe A, Toprak F. Sydenham Koresi. *Ege Tıp Derg* 1991;30(2):246-9
- 113) Diaz-Grez F, Lay-Son L, Del Barrio-Guerrero E, Vidal-González P. Sydenham's chorea. A clinical analysis of 55 patients with a prolonged follow-up. *Rev Neurol* 2004;39(9):810-5
- 114) Robertson WC, Smith CD. Sydenham's chorea in the age of MRI: A case report and review. *Pediatr Neurol* 2002;27:65-7
- 115) Bhidayasiri R, Truong DD. Chorea and related disorders. *Postgrad Med J* 2004;80:527-34
- 116) Demiroren K, Yavuz H, Cam L, Oran B, Karaaslan S, Demiroren S. Sydenham's chorea: A clinical Follow-up of 65 patients. *J Child Neurol* 2007;22:550-4
- 117) Carapetis J, Currie B. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999;80:353-8
- 118) Zomorodi A, Wald E. Sydenham's chorea in Western Pennsylvania. *Pediatrics* 2006;117:675-9
- 119) Maia DP, Teixeira AL, Cunningham CQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hiperactivity and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology* 2005;64:1799-801
- 120) Tumas V, Caldas CT, Santos AC, Nobre A, Fernandes RMF. Sydenham's chorea: Clinical observations from a Brazilian movement disorder clinic. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:276-83
- 121) Peña J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with sydenham's chorea. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-B):374-7
- 122) Kulkarni ML, Anees S. Sydenham's chorea. *Indian Pediatr* 1996;33:112-5

- 123) Demirören K. Sydenham Koresi: SPECT, MR ve EEG Çalışmaları (Uzmanlık tezi). Konya: S.Ü. Tıp Fakültesi. 2001
- 124) Kılıç A, Ünüvar E, Tatlı B, Gökçe M, Ömeroğlu RE, Oğuz F, Sıdal M. Neurologic and cardiac findings in children with sydenham chorea. *Pediatr Neurol* 2007;36:159-64
- 125) Elevli M, Çelebi A, Tombul T, Gökalp S. Cardiac involvement in Sydenham's chorea: Clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatr* 1999;88:1074-7
- 126) Davutoğlu V, Kılınc M, Dinçkal H, Soydiñç S, Sezen Y. Sydenham's chorea, clinical characteristics of nine patients. *Int J Cardiol* 2004;96:483-4
- 127) Panamonta M, Chaikitpinyo A, Auvichayapat N, Weraarchakul W, Panamonta O, Pantongwiriyaikul A. Evolution of valve damage in Sydenham's chorea during recurrence of rheumatic fever. *Inter J Cardiol* 2007;119:73-9
- 128) Hawkes CH, Nourse CH. Tetrabenazine in Sydenham chorea. *British Med J* 1977:1391-2
- 129) Sallee FR, Pollock BG, Stiller RL, Stull S, Everett G, Perel JM. Pharmacokinetics of pimozide in adults and children with Tourette's syndrome. *J Clin Pharmacol* 1987;27(10):776-81
- 130) Walker AR, Tani LY, Thompson JA, Firth SD, Veasy LG, Bale JF. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Pediatr* 2007;151(6):679-83
- 131) Green LN. Corticosteroids in the treatment of Sydenham's chorea. *Arch Neurol* 1978;35:53-4
- 132) Jordan LC, Singer HS. Sydenham chorea in children. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:283-90
- 133) Golden GS. Tourette syndrome: Recent advances. *Pediatr Neurol* 1986;2(4):189-92
- 134) Silay YS, Jankovic J. Emerging drugs in Tourette syndrome. 2005;10(2):365-80
- 135) Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative Efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1057-62
- 136) Souza VC, Araújo AP, André C. How is the Sydenham's chorea treated in Rio de Janeiro? *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(3A):653-8
- 137) Regeur L, Pakkenberg B, Fog R, Pakkenberg H. Clinical features and long-term treatment with pimozide in 65 patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(7):791-5
- 138) Degrauw R, Li JZ, Gilbert DL. Body mass index changes and chronic neuroleptic drug treatment for Tourette Syndrome. *Pediatr Neurol* 2009;41:183-6

12. TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında titizlikle ilgilenen, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Kürşad AYDIN'a çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Yetişmemde emekleri olan anabilim dalımız öğretim üyelerine, çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin değerli asistanlarına, hemşire, personel ve sekreterlerine çok teşekkür ediyorum.

Öğrenim ve meslek hayatımda yanımda olan aileme, bana her zaman destek olan değerli eşim Dr. Haluk GÜMÜŞ'e ve sevgili kızıma teşekkür ederim.

11. EKLER

EK 1: HASTA FORMU

AD, SOYAD, CİNSİYET, YAŞ

STREPTOKOKSİK İNFEKSİYON VARLIĞI: Hareketlerin başlamasından önce ya da eş zamanlı streptokoksik infeksiyon varlığını düşündürecek tonsillit, artralji, artrit, kardit bulunması

İNFEKSİYON ÖYKÜSÜ İLE HAREKETLERİN BAŞLAMASI ARASINDA GEÇEN SÜRE

HAREKETLERİN BAŞLAMA ZAMANI

HAREKETLER HASTANIN GÜNLÜK AKTİVİTELERİNİ OLUMSUZ OLARAK ETKİLEMEKTE Mİ? Konuşma bozukluğu, el becerilerinde bozulma, yazı yazmada bozulma, yürüme bozukluğu gibi durumların varlığı

OBSESİF KOMPULSİF DAVRANIŞ BOZUKLUK VARLIĞI, TİK BOZUKLUĞU: Varsa ne tür tik bozukluğu olduğu

AİLE HİKAYESİ VARLIĞI: Ailede SK varlığı, ailede ARA varlığı

KORENİN LOKALİZASYONU: Bilateral, sağ ya da sol hemikore

MUAYENE İLE TESPİT EDİLEBİLEN ÜFÜRÜM VARLIĞI

EŞLİK EDEN ARA BULGULARININ VARLIĞI (Kardit, artrit, eritema marginatum, subkutan nodüller)

LABORATUVAR BULGULARI:(ASO düzeyi, CRP düzeyi, Sedimentasyon, RF, ANA, C3 düzeyi)

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ: (EEG bulguları, MRG bulguları, EKO bulguları)

TEDAVİ BAŞLANGIÇ ZAMANI

BAŞLANAN TEDAVİ PROTOKOLÜ VE DOZU (Başlangıç ve idame dozu, doz değişimi varsa değişim zamanı)

HASTANIN DAHA ÖNCE BAŞKA TEDAVİ ALIP ALMADIĞI? ALDI İSE İLACIN İÇERİĞİ, KULLANILDIĞI SÜRE VE EK İLAÇ GEREKSİNİMİ OLUP OLMADIĞI

TEDAVİ İLE KOREİFORM HAREKETLERİN KAYBOLMASI ARASINDA GEÇEN SÜRE

TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ VE OLGUNUN TOPLAM TAKİP SÜRESİ

RELAPS BULGULARININ VARLIĞI, VARSA RELAPS İLE İLAÇ TEDAVİSİNİN BİTİMİ ARASINDA GEÇEN SÜRE, RELAPSA YÖNELİK BAŞLANAN TEDAVİ, RELAPS TEDAVİSİNE CEVAP VARLIĞI,

RELAPS TEDAVİSİ İLE HAREKETLERİN KAYBOLMA SÜRESİ, TOPLAM RELAPS TEDAVİ SÜRESİ, TEDAVİYE RAĞMEN TEKRARLAYAN RELAPSLARIN VARLIĞI

YAN ETKİ VARLIĞI (iştah artışı, kilo artışı, uykusuzluk, uykuya eğilim, yorgunluk, anksiyete, ağız kuruluğu, hipersalivasyon, başağrısı, baş dönmesi, çarpıntı vb. sorgulandı.)

EK 2:

KORE ŞİDDET DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ:

- 0- Kore yoktur
- 1- Kore mevcuttur ancak hasta bu mevcudiyetin farkında değildir.
- 2- Kore mevcuttur ancak bu durum kişinin fonksiyonel yeteneklerinde bozulmaya yol açmamıştır.
- 3- Kore mevcuttur, kişinin fonksiyonel yeteneklerinde bozulmaya neden olmasına rağmen yürüme bozukluğu yoktur.
- 4- Kore mevcuttur ve yürüme dahil olmak üzere tüm fonksiyonel yeteneklerde bozulmaya yol açmaktadır.

EK 3:

MARSDEN & QUINN'S KORE ŞİDDET DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ:

1) KONUŞMA

- 0- Normal
- 1- Hafif disritmi
- 2- Anlaşılabilir düzeyde ancak telaffuz bozuk
- 3- Önemli derecede disritmik ve akışta kesilmeler mevcut
- 4- Önemli derecede disritmik ve akışta önemli derecede kesilmeler mevcut
- 5- Anlaşılmaz düzeyde

2) YÜRÜYÜŞ

- 0- Normal
- 1- Koreik hareketlerde artma
- 2- Belirli düzeyde kesik kesik, dans etme şeklinde yürüyüş
- 3- Bariz şekilde kesik kesik ve dans eder şekilde yürüyüş mevcut, yürürken denge kaybı olabilir
- 4- Sadece yardım ile yürüyebilir
- 5- Yardımla dahi yürüyemez

3) POSTURAL STABİLİTE

- 0- Normal
- 1- Azalmış postural refleksler
- 2- Belirgin itme sonrasında eğer tutulmazsa düşmekte
- 3- Orta düzey itme sonrasında eğer tutulmazsa düşmekte
- 4- Kendiliğinden düşmeye eğilimli
- 5- Tek başına ayakta duramamakta

4) EL BECERİSİ

- 0- Normal
- 1- Bazen beceriksizlik ve nesnelere düşürme mevcut
- 2- Giyinme ve/veya yemek yemede zorluk
- 3- Giyinme ve/veya yemek yemede bazen yardıma ihtiyaç hissetme
- 4- Giyinme ve/veya yemek yemede her zaman yardıma ihtiyaç hissetme

5) KORENİN AĞIRLIĞI

- 0- Yok
- 1- Nadir veya hafif düzeyde
- 2- Orta düzeyde
- 3- Belirgin düzeyde

- 4- Ağır düzeyde, bazı fonksiyonları yerine getirebilir
- 5- Çok ağır düzeyde, fonksiyon görmeyi engeller

EK 4: GLOBAL DÜZELME ÖLÇEĞİ

Hastanın başvuru anında ki durumu ile kıyaslandığında ne kadar değişme olduğu sorgulandı.

- 1-Çok iyi düzelme
- 2-İyi düzelme
- 3-Hafif düzelme
- 4-Değişiklik yok
- 5-Hafif kötüleşme
- 6-Oldukça kötüleşme