



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Savaş KANSOY

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ASO (ANTİ-STREPTOLİZİN O) YÜKSEKLİĞİ VE ROMATOLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Eser AKKUŞ
Danışman: Prof. Dr. Güzide AKSU

İZMİR
2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖNSÖZ	2
2. ÖZET	3
3. KISALTMALAR	9
4. TABLOLAR	11
5. ŞEKİLLER.....	12
6. GİRİŞ ve AMAÇ	13
7. GENEL BİLGİLER.....	14
8. OLGULAR ve METOD	67
9. BULGULAR ve SONUÇLAR	74
10. TARTIŞMA.....	112
11. SONUÇ	122
12. EKLER	123
13. KAYNAKLAR.....	126

ÖNSÖZ

Bilimsel ve klinik çalışmalarımız sırasında deneyimleri ile her zaman yol gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Savaş Kansoy' a,

Eğitimim süresince yetişmemi sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde büyük yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Prof.Dr. Güzide Aksu'ya

Asistanlığım süresinde birlikte çalıştığım Dr. Hüseyin Dervişoğlu, Dr. Caner Turan, Dr. Metin Delebe başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği eğitim kadrosunda görevli olan tüm öğretim üyelerine, uzman abi ve ablalarıma ve diğer klinik çalışanlarına,

EÜTF Çocuk İmmünoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin hazırlanmasında yardım ve destekleri için sevgili eşime

Teşekkür ederim.

Dr. Eser AKKUŞ

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ASO (ANTİ-STREPTOLİZİN O) YÜKSEKLİĞİ VE ROMATOLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Giriş: Çocuklardaki yineleyen ağrı yakınmalarının içinde baş ağrısı ve karın ağrısından sonra üçüncü sırayı ekstremitte ağrıları almaktadır. Çocukların yaklaşık %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde süregen artrit gelişmektedir. Artrit yakınmasıyla başvuran hastalarda laboratuvar verilerinin kesin tanı koydurucu özelliği yoktur. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), formül lökosit, Antistreptolizin-O (ASO), C-Reaktif Protein (CRP), Romatoid Faktör (RF) tanıda yardımcı olabilmektedir. Streptokokal boğaz enfeksiyonları çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonlarını göstermek için en sık ve yanlış kullanılan test ASO'dur. ASO titresi yaş, coğrafi alan ve streptokoksik enfeksiyonların sıklığına etkileyen faktörlere bağlı olarak değişir. ARA'nın erken döneminde hastaların %80'inde, normal bireylerin ise %20'sinde de ASO yüksektir. FMF'li hastaların artrit atağı sırasında %75'inde ASO yüksekliği saptanmış olup Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA) gibi artrit ön planda olduğu hastalıklarda da ASO yüksekliğinin saptanması ASO yüksekliği ile artrit ilişkisinin daha net ortaya konmasının gerekliliğini beraberinde getirmektedir.

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağında ASO yüksekliği ile ARA ve ayırıcı tanısında yer alan PSRA, FMF, JİA, Bağ Doku Hastalığı gibi romatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi irdelemek amaçlandı.

Olgular ve Metod: EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji polikliniği'nce takip edilen ARA tanılı 37, İmmünoloji polikliniği'nce takip edilen FMF tanılı 45, Bağ Doku Hastalığı tanılı 29 , JİA tanılı 36, PSRA tanılı 34 hastanın poliklinik takip dosyaları retrospektif olarak tarandı. Genel Pediatri polikliniğine Mayıs 2011 ile Mayıs 2015 başvuran hastalardan ASO yüksekliği saptanan 44 hasta prospektif olarak takip edildi. Ayrıca Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı verilerinde boğaz kültüründe *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*) üremesi olan 35 çocuk hastanın ASO değerleri retrospektif olarak tarandı. Bu şekilde toplam 7 hasta grubu oluşturuldu. Ortalama semptom yaşı 9,3 yaş (SD:3,58) toplam hasta sayısı

249 olup %50,2'si (n:125) kız, %49,8'i (n:124) erkekti. Hastaların demografik verileri, semptomları, fizik bakı bulguları, ASO düzeyi dışında ESH, CRP, SAA gibi akut faz reaktanları, tam kan sayımı, kompleman düzeyleri, immünglobulinler, artritli olgularda MRI bulguları, MEFV gen analizi sonuçlarını içeren değişkenlerin bulunduğu olgu rapor formları her hasta için dolduruldu. Hasta ve hasta yakınlarından onam formu alındı ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Verilerin istatistiksel karşılaştırılması SPSS 16 programında Pearson's ki kare ve korelasyon analizleri, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. 0.05' den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ailede romatolojik hastalık varlığı %42,9 (n:19/45) ile en yüksek oranda FMF grubundaydı. Semptomların başlangıcından önceki son 2 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı en çok %85,3(n:29/34) ile PSRA grubunda, ikinci sırada %62,2 (n:23/37) ARA grubunda saptandı. Artritli hastalar incelendiğinde PSRA'da akut, monoartrit, ARA'da akut, oligoartrit, JİA'da ise kronik, oligoartrit ve poliartrit en sık oranda gözlemlendi. JİA grubu IgG değeri en yüksek saptanan grup idi (p:0,016). FMF'de karın ağrısı sorgulanan semptomlar içinde %68,9 ile birinci sırayı, ateş %45,5 ile ikinci sırayı aldı. Tüm gruplar incelendiğinde BDH ve JİA tanılı hastaların ASO düzeyi en düşük iken; ARA ve boğaz kültür pozitifliği olan grupta ise en yüksek düzeyde saptandı. ANA pozitifliği (>1/100 titre) en fazla olan grup BDH (%48,3) olup; en düşük oranda saptanan gruplar ARA ve FMF grubu saptandı. FMF tanılı 45 hastanın 25'inde M694V mutasyonu saptandı. Bunun 17'si heterozigot, 4'ü homozigot mutasyondur ve artrit ile ilişkili bulundu. FMF grubu SAA değeri(p:0,002) en yüksek olan hasta grubu idi (p:0,000). ASO düzeyi ile akut faz reaktanları incelendiğinde ise: ASO yüksekliği ile lökositoz (WBC>10000/mm³, p:0,001), CRP yüksekliği (>0,5 mg/dl, p:0,003) ve SAA yüksekliği (>5 mg/L, p:0,021) arasında anlamlı ilişki saptandı. ASO yüksekliği saptanan ve prospektif olarak yaklaşık 3 yıl (2,44±1,26 yıl) takip edilen 44 hastanın 2'sine ARA, 3'üne PSRA, 1'ine BDH, 3'üne FMF ve 2'sine JİA tanısı kondu ve bu hastalar ilgili hasta gruplarına dahil edildi. ASO yüksekliği olup izlemde romatolojik hastalık tanısı konmayan hasta grubunda (n:33) CRP %84,8 oranında negatif (<0,5 mg/dl) saptandı. ASO ölçümleri arası süresi arttıkça ASO düzeyinin düşme eğiliminde olduğu görüldü (p:0,000). Yüksek ASO grubunda (ASO:>350 IU/ml) yaş daha küçük saptandı (p:0,000). ARA tanılı hastaların

%81,1'inde ASO yüksek saptandı. Boğaz kültürü pozitif olan grupta ASO yüksekliği (>350 IU/ml) oranı %71,4 saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada çocukluk çağında yüksek ASO düzeylerinin romatolojik hastalıklarla ilişkisi araştırıldı. Literatürde ASO düzeylerini değişik hasta gruplarında ASO değerlerini aynı anda karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Eklem ağrısı yakınmalarıyla başvuran, ASO yüksekliği saptanan hastalarda ARA ve PSRA başta olmak üzere JİA, FMF, BDH gibi romatolojik hastalıklar mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır. Artrit yakınmasıyla başvuran bir çocukta ASO yüksekliği varsa ARA ve PSRA, eşlik eden ANA pozitifliği varsa BDH, eşlik eden hipergamaglobulinemi varsa JİA, yineleyen karın ağrısı ve ateş atakları varsa FMF ayırıcı tanıda akla gelmelidir. ASO yüksekliği halen iyi bir geçirilmiş streptokok enfeksiyon göstergesidir. Streptokoksik enfeksiyon geçiren olgularda, ARA ve PSRA gibi artrit ile prezente olan romatolojik hastalıklarda ASO yükselir ve izlem süresi içinde düşme eğilimi gösterir, JİA ve BDH' da ASO düzeyleri normal popülasyondan farklı saptanmamıştır. ARA olgularında ASO ile birlikte CRP ve ESH de yüksek saptanmıştır. İzole ASO yüksekliği olan olguların yaklaşık %25' i izlemde romatolojik hastalık tanısı aldı, bu olgularda ASO, düşme eğilimi göstermemekte idi. FMF ile ASO ilişkisi halen tartışmalı bir konudur. Gelişmekte olan ülkelerdeki genel eğilimin aksine, ASO' yu romatolojik hastalık belirteci veya tarama testi olarak kullanmak için yeterli veri bulunmamıştır.

ABSTRACT

HIGH ASO (ANTISTREPTOLYSIN-O) LEVELS IN CHILDREN AND ITS RELATION WITH RHEUMATOLOGICAL DISEASES

Introduction: Extremity pain is the third common complaint after headache and abdominal pain in children. Seven to eight percent of children complain of joint pain while only 1% have chronic arthritis. Laboratory results are usually nondiagnostic for children who present with arthritis symptoms. Complete Blood Count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte formula, Anti Streptolysin-O (ASO), C-Reactive Protein (CRP) and rheumatoid factor (RF) are helpful markers for diagnosis. Streptococcal throat infections are the most common bacterial infection in children. The most commonly but the wrongly used test to show streptococcal infections is ASO. ASO titers can be affected by age, geographical area or the frequency of streptococcal infections. Eighty percent of patients in the early phase of acute rheumatic fever (ARF) and also 20 % of normal population have high levels of ASO. A high level of ASO was observed at the time of arthritis attack in 75 % of Familial Mediterranean Fever (FMF) patients. The fact that patients with post streptococcal reactive arthritis (PSRA) have especially have high levels of ASO warrants the need to associate high levels of ASO in patients with or without arthritis.

Objective: We aimed to examine the relation between high levels of ASO , acute phase reactants and tests used in differential diagnosis of diseases like juvenile idiopathic arthritis (JIA), ARF, FMF, PSRA, connective tissue diseases (CTD).

Cases and Methods: We retrospectively analysed 37 ARF patients followed by Pediatric Cardiology out-patient clinics, and 45 FMF, 29 CTD , 36 JIA and 34 PSRA patients followed by pediatric immunology out-patient clinics in Ege University Faculty of Medicine/ Department of Pediatrics. Forty-four patients with high levels of ASO that were were consulted within Ambulatory Pediatric clinics between May 2011 and May 2015 were followed up, prospectively. Another set of 44 patients who were throat culture positive for *S.Pyogenes* from Microbiology Laboratory data were also retrospectively analyzed. Seven patient groups were established within 249 patients.

Average age of total patients was 9.3 ± 3.58 , 50.2 % of them (n:125) being females and 49.8 % (n:124) males. Patients' demographic data, symptoms, findings of physical examination, acute phase reactants like ESR, CRP, SAA beside CBC, complement levels, immunoglobulins, MRI findings in arthritis cases and MEFV gene analysis results were noted. All of these parameters were filled in patients' report forms for each patient. Informed consents were taken from all patients or their parents. The study was approved by the Ethical Committee of Ege University Hospital.

Results: Family history with rheumatological diseases was found in 42.9 % (n:19/45) of patients and the highest rate was in FMF group. Patients who have had upper respiratory infection two weeks before the symptoms started, were 85.3 % (n:29/34) in PSRA group, and 62.2 % (n:23/37) in ARA group. Arthritis presentation was as acute monoarthritis in PSRA, acute oligoarthritis in ARF; chronic, oligoarthritis and polyarthritis in JIA, within patients with arthritis complaints. JIA group had the highest level of IgG (p:0,016). In FMF group the most common symptom was abdominal pain and fever being, 68.9 % and 45.5 %, respectively. CTD and JIA groups had the lowest levels of ASO while the highest levels were in ARF group and those who had positive throat cultures. Positive ANA levels (>1/100 titre) were higher in CTD (48.3 %) while the lowest levels were in ARF and FMF groups. Twenty five out of 45 FMF patients had M694V mutation. Seventeen of them had heterozygous and 4 of them had homozygous mutations and these were related to arthritis. The highest SAA level (p:0,002) was in FMF group. Statistically significant relationship was found between high ASO levels, leukocytosis (WBC>10000/mm³, p:0,001), high CRP levels (>0,5 mg/dl, p:0,003) and high SAA levels (>5 mg/L, p:0,021). Forty-four patients with isolated high levels of ASO were followed prospectively for 3 years ($2,44 \pm 1,26$ years) and 2 of them were diagnosed as ARF, while 3 PSRA, 1 CTD, 3 FMF and 2 JIA diagnoses were recorded. These patients were included into relevant groups in this study. Most of (84.4 %) of the patients who had high levels of ASO not diagnosed having rheumatological diseases all had a negative CRP level (<0,5 mg/dl). It was observed that different measures of ASO showed gradually decreasing tendency as follow-up times increased. Patients with high level of ASO (ASO:>350 IU/ml) were younger (p:0,000). Eighty-one percent of ARF patients compared to 71.4% of patients with positive throat cultures had high ASO levels (>350 IU/ml).

Conclusion: In this study, association of high ASO levels with rheumatologic diseases was investigated in juvenile patients. To the authors' knowledge, there was no study comparing ASO levels in diverse patient groups in academic literature. It was found that, rheumatologic diseases such as JIA, FMF, BDH and especially ARA and PSRA should also be considered for differential diagnosis in patients with joint complaints and elevated ASO. In case of high ASO levels with arthritis first ARA and PSRA should be considered; with accompanying ANA positivity, CTD; JIA for accompanying hypergammaglobulinemia or FMF for associated abdominal pain and fever. ASO tends to increase in patients with streptococcal infections and in ARF and PSRA in case of arthritis, decreasing gradually in 3 months' time. ASO levels were similar to healthy subjects' in JIA and CTD. CRP and ESR were also found to be high with high ASO in ARF. Twenty-five percent of subjects with isolated high ASO levels are diagnosed with rheumatologic disease during follow-up. ASO levels do not tend to decrease in these subjects. FMF and ASO association is still not verified. Opposed to common practice in developing countries, this study found no evidence towards using ASO levels as a marker for juvenile rheumatological diseases.

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACR	American Collage of Rheumatology
ADB	anti DNAase B
AGN	Akut Glomerülonefrit
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Anti Nükleer Antikor
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
ARA	Akut Romatizmal Ateş
ASO	Anti Streptolizin-O
AST	Aspartat Aminotransferaz
BKH(WBC)	Beyaz Kan hücresi
CK	Kreatin Kinaz
CRP	C-Reaktif Protein
DİC	Dissemine İntravasküler Koagülopati
DİP	Distal İnterfalengeal
EBV	Epstein Barr Virus
EIA	Entezitle İlişkili Artrit
EKG	Elektrokardiyogram
EMG	Elektromiyogram
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FMF(AAA)	Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
GAS	Grup A Streptokok
Hb	Hemoglobin

HLA	Human Lökosit Antijen
HSV	Henoch Schönlein Vaskülit
Ig	İmmünglobulin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
JAS	Juvenil Ankilozan Spondilit
JIA	Juvenil İdiyopatik Artrit
JpsA	Juvenil Psöriatik Artrit
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LTA	Lipoteikoik Asit
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu=Hemofagositik Sendrom
Mtx	Metotreksat
NSAİ	Non-steroid Antienflamatuar İlaç
PAN	Poliarteritis Nodosa
PİP	Proksimal İnterfalangeal
PSRA	Post Streptokoksik Reaktif Artrit
RF	Romatoid Faktör
SAA	Serum Amiloid A
SBE	Subakut Bakteriyel Endokardit
SEA	Seronegatif Entezopati ve Artropati
SLE	Sistemik Lupus Eritomatozis
SSS	Santral Sinir Sistemi
TME	Temporomandibuler Eklem
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1: GAS virulans genleri	19
Tablo 2: Erişkin ve çocukluk çağı ARA klinik özellikleri	24
Tablo 3: ARA için Modifiye edilmiş Jones kriterleri (1992)	25
Tablo 4: ARA' in ayırıcı tanısı	25
Tablo 5: ARA ile PSRA ayırıcı tanısı	30
Tablo 6: PSRA, ARA ve JİA ayırıcı tanısı	31
Tablo 7: Çocuklarda Kronik Artrit Sınıflaması	33
Tablo 8: Juvenil İdiopatik Artrit Alt gruplarının temel özellikleri	44
Tablo 9: Etnik Kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı	49
Tablo 10: Tanı Dağılımına göre Demografik Veriler	74
Tablo 11: Tanı gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı	75
Tablo 12: Tanı Dağılımlarına Göre Klinik Bulgular	76
Tablo 13: Tanı Dağılımına Göre ASO izlemleri arası süre ve ASO izlem sıklığı	77
Tablo 14: Tanılara Göre Akut Faz Reaktanları	78
Tablo 15: Tanılara göre ASO düzeyleri	78
Tablo 16: Tanılara Göre ANA titresi ve ANA tipi	79
Tablo 17: FMF Hasta grubunda Mutasyon tipleri	81
Tablo 18: ÜSYE öyküsü ile artrit tipi arasındaki ilişki	82
Tablo 19: ASO düzeyi yüksek ve düşük olan hastaların anlamlı istatistik verileri	83
Tablo 20: ARA, PSRA, JİA tanılı hastaların kıyaslaması	105
Tablo 21: Olgu gruplarının dağılımı	67

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1: GAS enfeksiyonu sonrası ASO ve Anti-DNAase b antikor düzeyi değişikliği	15
Şekil 2: <i>S.pyogenes</i> 'in hücre yüzey yapısı ve virulansta etkili ürünler	18
Şekil 3: <i>S.pyogenes</i> 'le oluşan boğaz enfeksiyonu kalp lezyonlarına yol açtığı bilinen hücresel olaylar	21
Şekil 4: FMF Patofizyolojisi	51
Şekil 5: Tanılara göre yaş dağılımı	75
Şekil 6: Hastaların doğum yeri dağılımı	75
Şekil 7: Boğaz Kültüründe GAS üremesi olan hastalarda ASO yüksekliği	80
Şekil 8: Tanı gruplarına göre hasta sayıları	81
Şekil 9: Bağ Dokusu Hastalığı grubunda ANA titresi dağılımı	85
Şekil 10: Tanılara göre trombosit sayısı yüksekliği	87
Şekil 11: Tanılara göre lökosit sayısı yüksekliği	87
Şekil 12: JİA tanılı hastaların MRI bulguları	90
Şekil 13: Tanılara göre Ig G düzeyleri	91
Şekil 14: Tanılara göre Total Protein/Albumin oranı (Globulin düzeyi)	95
Şekil 15: FMF Hasta grubunda mutasyon tipleri	100
Şekil 16: Tanılara göre C3 düzeyleri	108
Şekil 17 : Çalışma verilerine göre ASO yüksekliği olan artritli hastalarda romatolojik hastalık ayırıcı tanısı önerisi, $p < 0,05$	111

GİRİŞ ve AMAÇ

Genel pediatri polikliniklerine başvuran hastaların ortalama % 4-30'u ekstremitte ağrısı yakınmasıyla başvurmaktadır. Çocuklardaki yineleyen ağrı yakınmalarının içinde baş ağrısı ve karın ağrısından sonra üçüncü sırayı ekstremitte ağrıları almaktadır. Sağlıklı çocuklar arasında da eklem ağrısından yakınma sıklığı oldukça fazladır. Çocukların yaklaşık %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde süregen artrit gelişmektedir. Çocukluk çağında enfeksiyöz, romatizmal, hematolojik veya ortopedik pek çok hastalık artrite neden olabilmektedir. Artrit yakınmasıyla başvuran hastalarda laboratuvar verilerinin kesin tanı koydurucu özelliği yoktur. Özellikle birinci basamak tetkikleri olarak yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), formül lökosit, Antistreptolizin-O(ASO), C-Reaktif Protein (CRP), Romatoid Faktör (RF) tanıda yardımcı olabilmektedir.

Bilindiği gibi ASO yüksekliği, ARA tanı kriterleri arasında da yer alan bu hastalıkla adeta özdeşleşmiş bir antitedir. ARA gelişme mekanizmasında en kabul gören teori otoimmünitedir. Streptokoksik M antijenleri ile insan kalp, sinovyum, beyin gibi dokuların benzerliği sonucu streptokoklara karşı oluşan immün cevabın çapraz reaksiyon ile uygunsuz şekilde bu dokuları tutması sonucu ARA geliştiği düşünülmektedir. FMF artrit atağı sırasında ASO yüksekliğinin saptanması¹, Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA) gibi daha ziyade artrit ön planda olduğu hastalıklarda da ASO yüksekliğinin saptanması² ASO yüksekliği ile Artrit ilişkisinin daha net ortaya konması gerekliliğini beraberinde getirmektedir.

ASO bilindiği üzere ARA ve PSRA gibi ön planda artrit ile giden hastalıkların başlangıç aşamasında yüksek olan, bu hastalıklarla adeta özdeşleşen, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren bir antikordur. Artrit ile ASO yüksekliği ilişkisini net olarak ortaya koyan bir çalışmanın gerekliliği ortadadır. Literatürde ASO düzeylerini değişik hasta gruplarında aynı anda karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada çocukluk çağında ASO yüksekliği ile ARA ve ayırıcı tanısında yer alan PSRA, FMF, JİA, Bağ Doku Hastalığı gibi romatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi irdelemek amaçlandı.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 ANTİSTREPTOLİZİN – O (ASO)

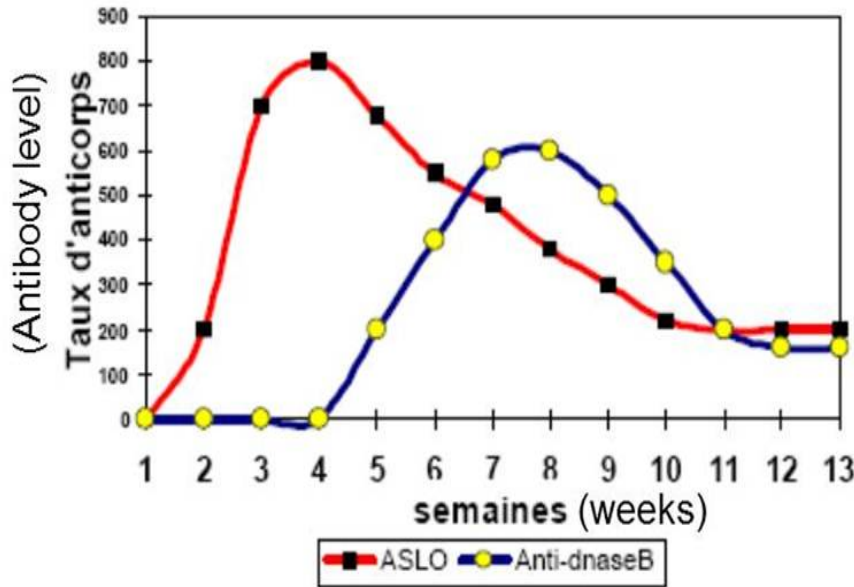
Streptokokal boğaz enfeksiyonları çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Grup A Streptokoklar (GAS) en fazla olmak üzere C ve G de üst solunum yolu enfeksiyonu yaparlar. A grubu beta hemolitik streptokoklar (*S.pyogenes*) M proteinlerine göre 80 ayrı tipe ayrılırlar. 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24 daha çok romatizmal ateşten 49, 55, 57 ise pyodermi ve Akut Glomerülonefrit (AGN) 'den sorumludur. Bunlardan en yaygını M5 tir. Beta hemolitik streptokoklar ise hemolizin adı verilen enzimleri sayesinde (streptolizin O ve streptolizin S) kanlı agarda tam hemoliz yaparak sınırları belirgin koloniler oluşturur. Streptolizin O, oksidasyon ile inaktive olan (oxygen-labile) bir hemolizindir ve kanlı agar besiyerindeki beta hemolizden sorumludur. Antijenik özelliği vardır, streptolizin O' ya karşı gelişen antikor titresi antistreptolizin-O(ASO) Akut Romatizmal Ateş (ARA) gibi bazı hastalıkların tanısında önemlidir.

Yeni geçirilmiş kızıl hastalığı, genellikle streptokok enfeksiyonlarının önde gelen güvenilir göstergesidir.³ ASO, anti DNAaseB, anti-hyaluronidaz, anti-streptokinaz gibi testler geçirilmiş streptokok enfeksiyonlarını göstermek için kullanılırlar. Bunlar arasında en sık ve yanlış kullanılabilecek ASO'dur. Bu test bir romatizma testi değildir. Sadece o kişinin streptokoka yanıt verdiğini gösterir. O sırada oluşan bir yakınmanın streptokoksik olup olmadığı kararı ise tek bir ASO ölçümü ile verilemez. Bir hafta ara ile tekrarlanan iki ASO titresi arasında en az 2 tüp titresi bir fark varsa (artma ya da azalma), ancak o zaman bir streptokok enfeksiyonundan söz edilebilir.⁴

Anti-streptolizin O (ASO), geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren serolojik testlerden sadece birisi ve en sık kullanılanıdır. ASO, serumun γ ve β 2 globülin fraksiyonunda bulunmakta olup IgG yapısındadır. ARA'nın erken döneminde hastaların %80'inde ASO yüksektir. Normal bireylerin %20'sinde de ASO yüksektir. En yüksek ASO titreleri 6-15 yaş arası çocuklarda görülür. Streptokoksik tonsillofarenjitte ASO titreleri hızla yükselir. Buna karşın streptokoksik piyodermi ve impetigoda ASO titrelerinde yükselme çok az olur. Bu farklılık deride bulunan serbest kolesterolün streptolizin O molekülünü bağladığı ve böylece streptolizin O'nun antijenitesinin azaldığı şeklinde açıklanmaktadır. ASO yüksekliği ancak ARA kliniği ile birlikteyse anlamlıdır. Baş dokusu veya spondiloartropati düşünülen olgularda ASO bakılmasının veya yüksek bulunmasının bir anlamı yoktur. Yüksek streptokok antikor titresi önceden GAS enfeksiyonunun geçirildiğinin açık delili olmasına rağmen, erken

infeksiyonu göstermenin daha güvenilir yolu akut ve iyileşen hasta serumları arasındaki titre artışının gösterilmesidir.⁵ Akut streptokok enfeksiyonu ile ARA kliniği ortaya çıkışı arasındaki süre 2 aydan uzun ise ASO düzeyi artışı gözlenmeyebilir.⁶ Korede latent periyodun uzunluğundan dolayı ASO genelde normal saptanır.^{6,7} ASO cevabı grup A streptokok enfeksiyonu ile oluşan deri enfeksiyonunda boğaz enfeksiyonuna göre daha düşüktür. Bunun ile birlikte Anti DNase B cevabı her iki enfeksiyonda da güçlüdür.⁸ ASO testinin yüksekliği enfeksiyon sonrası 3-6 haftada pik yaparken ADB biraz daha geç olarak 6-8 haftaya kadar uzar.⁸ ASO titresi normal olsa da anti DNase B titreleri genellikle yükselmiştir (Şekil 1).

Kinetic of antibodies during a Strep A infection



(from "Monographie sur le rhumatisme articulaire aigu", 2000, Ministère de la Santé, Algérie)

Şekil 1: GAS enfeksiyonu sonrası ASO ve Anti-DNAase b antikor düzeyi değişikliği

ASO için, yetişkinlerde 250, çocuklarda 333 Todd ünitesinin üzeri anlamlı değerlerdir. ASO titresi yaş, coğrafi alan ve streptokoksik enfeksiyonların sıklığına tesir eden faktörlere bağlı olarak değişir.⁹ 6-14 yaş arası kalabalık şehirlerde yaşayan sağlıklı çocuklarda ASO, 200-300 Todd ünitesi düzeyindedir.

ASO antikor titresinin normal değerleri üzerinde pek çok araştırmacı farklı popülasyonlar üzerinde çalışmıştır. ASO üst sınırı; ABD' nin Minnesota eyaletinde 333 Todd's

ünite¹⁰, diğer ABD eyaletlerinde 240 IU/ml¹¹, Kore'de 305 IU/ml¹², Hindistanın Mumbai bölgesinde 239 IU/ml¹³, Tanzanya' da 200 IU/ml¹⁴, İsveç 'de 200 IU/ml olarak belirlenmiştir.¹⁵

Yapılan bir çalışmada ARA'li 51 hastanın Anti DNase'leri yüksek iken bu hastaların 44' ünün ASO'su normal saptanmıştır.¹⁶

Chetrit ve arkadaşlarının hastanede yatan toplam 625 hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada ASO titresi %33 oranında yüksek saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu oranın %8 olduğu saptanmıştır. Ayrıca ASO titresi yüksek saptanmasına karşın yalnızca %14 hastada GAS üremesi saptanmıştır. ASO değeri ile ESH, RF, CRP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.¹⁷

Hindistan' da yaşları 5-15 yaş arası değişen 200 çocukla yapılan bir çalışmada ASO üst limiti 242 IU/ml saptanmış olup, bu çocukların %9' unda boğaz kültüründe GAS üremesi saptandı.¹⁸

Serum lipoproteinlerinin inhibisyonu sonucu hiperlipideminin eşlik ettiği hepatit, biliyer siroz ve nefrotik sendrom gibi hastalıklarda, ayrıca myelomda monoklonal immunoglobulinlerden dolayı yüksek ASO düzeyi görülebilir.¹⁹

Mikoplazma enfeksiyonları ile ASO yüksekliğinin yakın ilişki içinde olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda yapılan bir çalışmada 32 hastanın 23'ünde (%72) anti mikoplazma antikor pozitifliği ile birlikte anlamlı düzeyde ASO yüksekliği saptanmış. Öte yandan diğer infektif ajanların (Brucella, Treponema, Coxiella, EBV and CMV) ASO ile çapraz reaksiyonlarının olmaması Streptokok ve Mikoplazma'nın benzer epitoplara sahip olduğunu düşündürmektedir.²⁰

Bazı klinisyenlere göre ASO yüksekliği Alopesi Areata hastalığı için bir akut faz yanıtıdır.²¹

Tekin ve ark. tarafından bu konuda yapılan bir çalışmada FMF'li hastaların artrit atağı sırasında %75'inde ASO yüksekliği saptanmış olup bu veriler FMF artrit ile ASO yüksekliğinin yakın ilişki içinde olduğunu destekler niteliktedir.¹

Bilindiği gibi ASO yüksekliği, ARA tanı kriterleri arasında da yer alan bu hastalıkla adeta özdeşleşmiş bir antitedir. ARA gelişme mekanizmasında en kabul gören teori otoimmünitedir. Streptokoksik M antijenleri ile insan kalp, sinovyum, beyin gibi dokuların benzerliği sonucu streptokoklara karşı oluşan immün cevabın çapraz reaksiyon ile uygunsuz şekilde bu dokuları tutması sonucu ARA geliştiği düşünülmektedir. Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA) gibi öncelikle artrit ön planda olduğu hastalıklarda da ASO yüksekliğinin saptanması² ASO yüksekliği ile Artrit ilişkisinin daha net ortaya konması gerekliliğini beraberinde getirmektedir.

1.2 AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Akut romatizmal ateş (ARA), grup A beta hemolitik streptokoklara (GAS) bağlı faringeal bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkan kalp, eklemler, deri ve merkezi sinir sistemini tutabilen non-süpüratif, inflamatuvar bir hastalıktır²⁴. ARA, gelişmiş ülkelerde daha az, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ise halen daha sık görülmekte ve ciddi bir toplum sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

1.2.1 Epidemiyoloji

Kalabalık, soğuk, nemli ortamlar, sosyoekonomik düzeyin geri düşük olması ARA sıklığını artırırken, daha iyi hayat koşulları ARA sıklığını azaltmaktadır. ARA'lı olguların çoğunluğu çocukluk çağına ortaya çıkmaktadır. Olguların % 92'si 3-18 yaş arasındadır. 3 yaş altı ve 18 yaş üzerinde daha az görülmektedir. Ülkemizde, 5-15 yaş arası çocuklarda yaklaşık 10/100.000 sıklığında, Amerika Birleşik Devletlerinde ise 1/100.000 sıklığında görülmektedir^{25,26}. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı aynıdır, fakat Sydenham korei kızlarda ve gebelerde daha sık görülmektedir.

1.2.2 Etiyopatogenez ve Genetik Özellikler

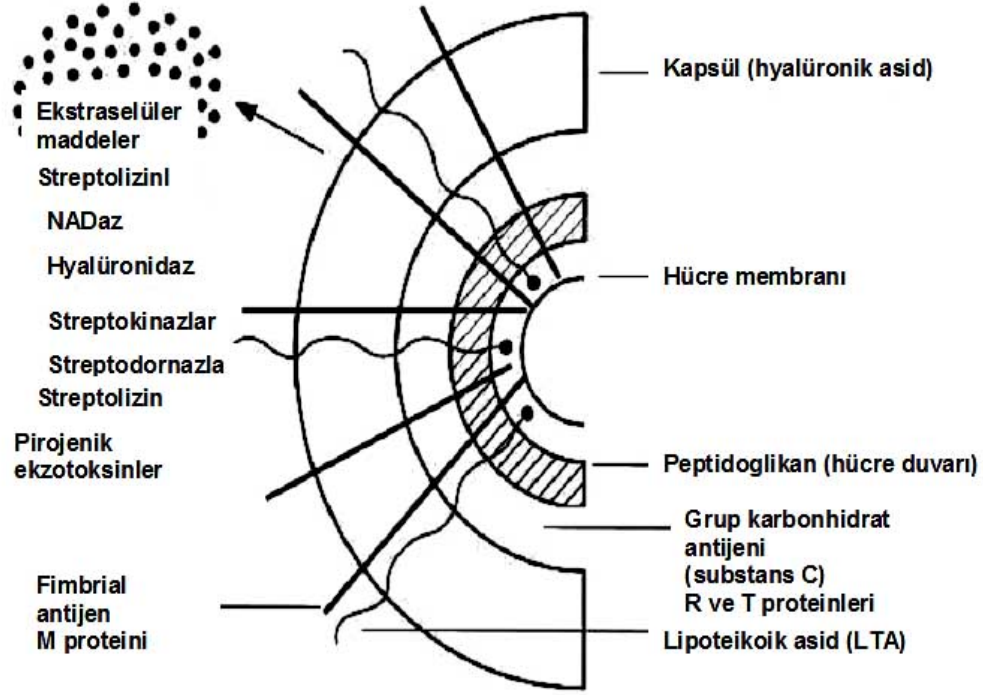
ARA uygun çevresel, genetik ve sosyoekonomik şartların varlığında grup A streptokokların neden olduğu bir hastalıktır (Şekil 2). Daha çok sosyoekonomik şartların iyi olmadığı durumlarda, kış aylarında, soğuk iklimlerde, genç yaş grubunda M serotiplerine sahip streptokokların neden olduğu bir patolojidir. GAS ile enfekte, tedavi edilmemiş olguların %3-4'ünde ARA gelişir.²⁷

Streptokoklar hücre yapılarında birbirinden farklı bazı hücresel elementlere sahiptirler. Bunlar hücre duvarı, kapsül, fimbria, peptidoglikanlar, sitoplazmik membran, grup spesifik karbohidratlar ve antijenik özellikleri olan M, T ve R proteinleridir (Şekil 2).

Kapsül, memeli dokularındaki hyaluronik asit ile benzer yapıda olan N-asetil glukozamin ve glukuronik asitten oluşmuştur. İnsanlardaki grup A streptokok enfeksiyonlarının en önemli hastalık yapıcı faktörü M proteindir. ARA'lı hastaların serumlarında kardiyak tropomyozin ve myozin ile çapraz reaksiyon veren, M proteinine karşı oluşmuş antikorlar bulunmuştur. Benzer şekilde Sydenham koreli olguların serumlarında kaudat nükleusa karşı antikorlar bulunmuştur²⁸.

Sınıf I olarak da sınıflandırılan GAS suşları M proteini içerdiklerinden "romatojenik suş" olarak bilinir. Sınıf I suşu hızlı bir şekilde, insandan insana yakın temasla bulaşıcılık

göstererek yayılır. M proteini, virulansı belirleyen, süperantijen yapısında ve antifagositik etkili bir proteindir. ARA ile ilişkisi gösterilen serotipler; M1, 3, 5, 6, 18, 19 ve 24'dur.⁵ En sık ve güçlü epidemiyolojik birliktelik gösteren serotip M5 serotipidir. M4 ve M12 poststreptokoksik glomerülonefrite yol açarken ARA' e yol açmazlar.



Şekil 2: *S.pyogenes*'in hücre yüzey yapısı ve virulansta etkili ürünler²⁹

Tüm grup A streptokoklar ARA'ya yol açmazlar. Romatojenik suş olmayan grup A streptokoklar (sınıf II) pyoderma, yumuşak doku enfeksiyonları ve streptokokal farenjitin sonra ortaya çıkan akut glomerülonefrite yol açar.

Romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı açısından sınıf II HLA (Human Lökosit Antijen) moleküllerinin genetik duyarlık oluşturduğu düşünülmektedir. Örneğin sırasıyla HLA-DR4 ve DR2 molekülleri Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beyaz ve zenci toplumunda sık bulunmaktadır⁴. Bu konudaki çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Farklı toplumlarda, farklı coğrafyalarda farklı HLA tipleri ile karşılaşmaktadır. Örneğin Güney Afrika'lı ARA'li hastalarda DR7 ve DRw6, Brezilyalı ARA'li hastalarda DR7 ve DW53 daha sık bulunmaktadır³⁰. Ölmez ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları bir araştırmaya göre ARA'li olgularda HLA A10, B35 ve CW32 antijenleri daha sık bulunmaktadır³¹.

Özetle, ARA'nın klinik semptomatolojisinin otoimmünite ile ilgili olduğuna inanılır. Bununla ilgili 3 hipotez vardır³².

1. Moleküler benzerlik teorisi: M proteini kardiyak, beyin ve sinovyum gibi dokularla çapraz reaksiyon verir ve buna karşı gelişmiş immün reaksiyon otodestruktif bir yanıtı yol açabilir.

2. Streptokokal enfeksiyon, konakçıda normalde izole edilmiş bazı proteinlerin sentezini arttırır. Bu olay, daha önce işlenmiş olan bazı antijenlere karşı olan immün yanıtta T hücrelerinin aktivasyonuna ve konakçı hücrelerinin ortadan kaldırılmasına yol açar⁷.

3. Streptokokların içerdiği bazı süperantijenler, otoreaktif T hücre klonlarında genişlemeye ve TNF- α (Tümör Nekroz Faktör), IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerinin salınımında artışa neden olabilir. Bu sitokinlerdeki artışın T hücrelerinde bir birikime neden olduğu ve bunun da daha fazla sitokin üretimine neden olduğu düşünülmektedir.^{5,33,34}

ARA patogenevizinden sorumlu tutulan virulans genleri Tablo1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: GAS virulans genleri ³⁴

GEN	GEN ÜRÜNÜ
mga	Multiple gen regülatörü
emm	M protein
scpA	C5a peptidase
csrR	CSRR
hasA	Hyalüronat(kapsül)
covR	CovR (virulans genleri kontrolü)
sagA	streptolizin S
ska	streptokinaz
speMF	mitojenik faktör
slo	streptolizin O
speA, speB, speC	pirojenik ekzotoksinler

1.2.3 Histopatolojik bulgular

ARA’daki enflamasyonun en erken bulgusu fibrinoid nekrozdur. En sık etkilenen organlar kalp, beyin ve eklemlerdir. Genel olarak küçük damarlar tutulur ve endotelial proliferasyon ortaya çıkar. ARA’de kalp enflamasyonu en ciddi komplikasyondur. Kalbin tüm katmanları tutulabilir, fakat genellikle miyokard ve endokard tutuluşu daha sık görülür. Tek başına perikard tutuluşu ARA için oldukça nadirdir ve perikardiyal tutuluşla seyreden sistemik lupus eritematoz ve juvenil romatoid artrit gibi hastalıkların dışlanması gereklidir. ARA’da hayatı tehdit edebilecek olayların başında tüm katmanların enflamasyonu hali yani pankardit

gelir. Akut enflamasyon, kapaklarda yetmezliğe neden olabilir. İnflamasyon, genellikle skar ve stenozla sonuçlanır. Mitral kapak en sık tutulan kapaktır ve daha az oranda aort kapağı tutulur. Pulmoner ve triküspit kapaklar nadiren tutulur. Kalpte erken dönemde miyokardiyal dilatasyon görülürken histopatolojik değişiklikler minimal düzeyde karşımıza çıkar. Miyokardtaki enflamasyonun ilerlemesi ile eksüdatif ve proliferatif değişiklikler olur. Miyokard ödemli bir görünüm alır; lenfositler, plazma hücreleri ve az sayıda granülosit infiltrasyonu gözlenir. Lenfositler daha çok CD4 (+) T lenfositlerdir (Şekil 3).

Dejeneratif kollajen lifler, granüler ve diğer hücresel birikimler, fibrin, globulin ve diğer maddelerin birikimi sonucu bunların hep birlikte mikroskopik görünümü, miyokard içinde 'Aschoff cisimciği' olarak adlandırılan ve ARA için patognomonik olan görünüme neden olur³⁶. Aschoff cisimciği subakut veya kronik karditi olan hastalarda en sık saptanır, miyokardın herhangi bir yerinde bulunabilir fakat diğer dokularda görülmez. Doku ödemi ve hücresel infiltrasyon kordo tendinea'larda da görülür. Kapak kenarlarında verrü oluşması kapakların tam kapanmamasına neden olur. Sürekli enflamasyon ve kapakların kalsifikasyonu stenozla sonuçlanır³⁷. Sinovyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte fibrinoid dejenerasyon ortaya çıkar. Kıkırdak genellikle korunur.

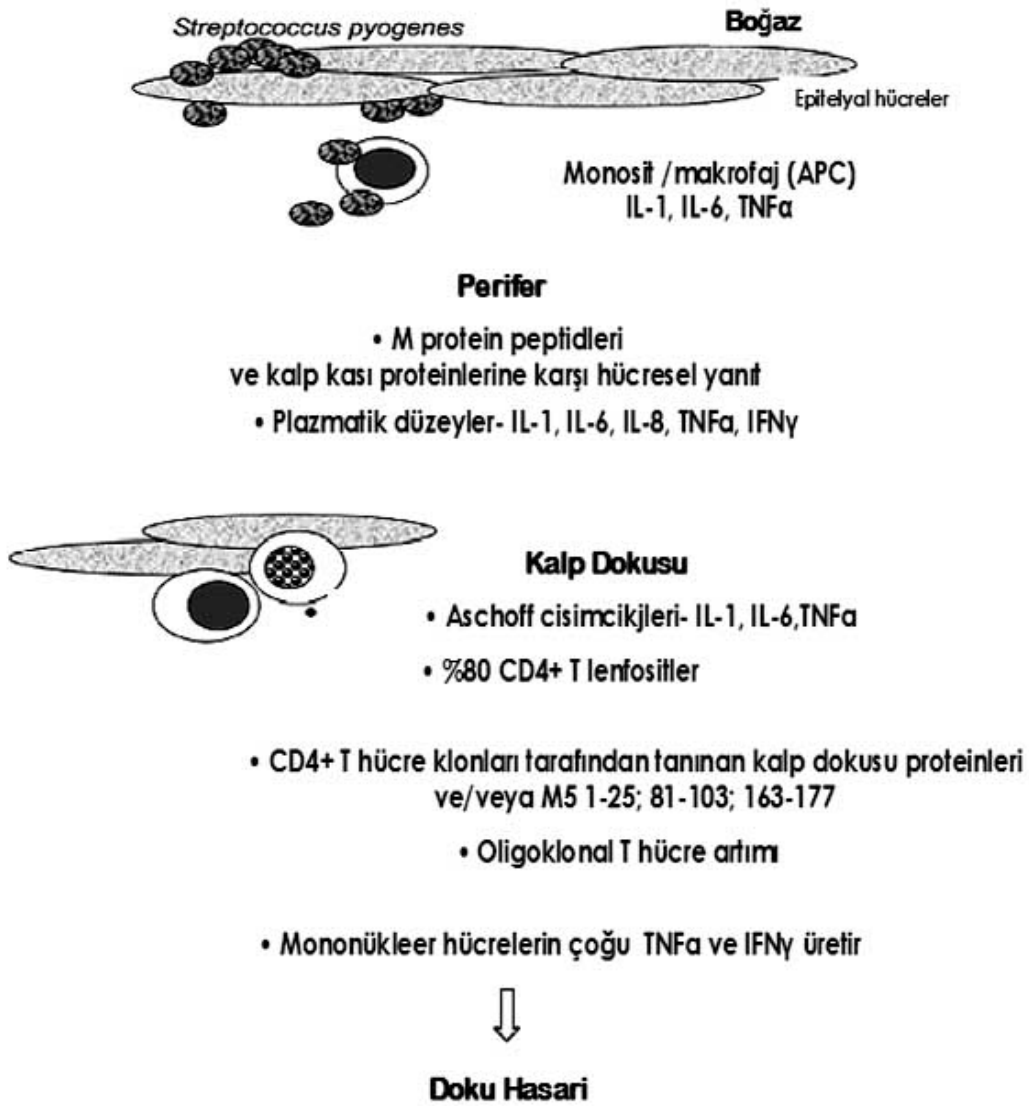
1.2.4 Klinik özellikler

Hastalık, GAS enfeksiyonunu izleyen ortalama 3 haftalık bir latent dönemden sonra ortaya çıkmaktadır. Üç haftalık latent dönem sonunda ateş, halsizlik, solukluk gibi yapısal semptomlar ortaya çıkar. Latent dönem sonrası 38-40 derece civarında ateş yüksekliği ortaya çıkar. Ateş hemen tüm olgularda görülür, genellikle kendi kendini sınırlar ve 1 hafta içerisinde düşer. ARA'nın klinik bulguları artrit, kardit, deri altı nodülleri, eritema marginatum, Sydenham koresi şeklinde özetlenebilir (Jones'un Major kriterleri). Klinik bulgular içinde kardit dışındakiler genellikle sorunsuz iyileşir.

1.2.4.1 Kardit

Kardit, olguların yaklaşık % 50-70'inde görülür. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 70 ve üzerindedir. Kardit ARA'nın en önemli kalıcı mortalite ve morbidite nedeni olup uzun dönemde ölüme bile sonuçlanabilir. Kardit, genellikle artrit gibi diğer major bulgulara eşlik eder. Romatizmal ateşli ve başlangıç fazında karditli % 30-60 olgunun ileride romatizmal kalp hastalığı geliştirebileceğinin hatırlanması gereklidir⁵. Akut dönemde kalbin tüm katları enflamasyona eşlik edebilir. Miyokardit, endokardit, perikardit veya pankardit gelişebilir fakat sıklıkla valvüler lezyonlar görülür. ARA karditi genellikle miyokard ve endokardı tutar. İzole miyokardit veya perikardit nadir görülür. Perikardit çoğunlukla diğer katmanlardaki

enflamasyonla birlikte. Kardit tanısı anlamlı apikal sistolik veya bazal diastolik (mitral veya aort yetmezliği üfürümü, Carey-Coombs üfürümü) yada konjestif kalp yetmezliği bulguları ile konulur. Bunlardan başka; istirahat halindeki bir hastada taşikardi, ritm bozuklukları, yukarıdaki üfürümlerden farklı olarak ortaya çıkan çeşitli sistolik ve diastolik üfürümler, dispne, radyolojik olarak gösterilen perikardiyal efüzyon ve kardiyomegali gibi bulgular ortaya çıkabilir. Aktif kardit çok gürültülü olabileceği gibi farkedilmeyecek kadar sessiz de olabilir. ARA nedeniyle, miyokarditli veya kapak hastalıklı çocukların yaklaşık % 5`inde akut kalp yetmezliği gelişir. Kapak lezyonlarının sekeli olarak ortaya çıkan mitral stenoz kadınlarda, aort yetmezliği ise erkeklerde daha sık görülür.



Şekil 3: *S.pyogenes*'le oluşan boğaz enfeksiyonu kalp lezyonlarına yol açtığı bilinen hücresel olaylar

1.2.4.2 Artrit

Artrit, romatizmal ateşli olgularda görülen en sık klinik bulgudur ve olguların yaklaşık % 75`inde görülür. Artrit, genel olarak ateş yüksekliği ile birliktelik gösterir. Diz, el-ayak bileği, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulduğu non-eroziv poliartrit şeklinde karşımıza çıkar. Dizler sıklıkla ilk tutuluş gösteren eklemlerdir, daha sonra kol eklemleri tutulur. ARA ayırıcı tanısında en çok başka hastalıklarla karıştırılan semptom artrittir. Poliartritin özelliği gezici tipte (migratuar) olmasıdır. Diğer bir deyişle, bir eklem veya eklem grubundaki enflamasyon düzeldikten sonra diğer bir eklem ve/veya eklem grubu tutulur. Artrit, uygun dozda ve yeterli sürede tedavi edilmezse ilerleyici ve simetrik tutuluşla karakterli bir görünüm kazanabilir. Monoartrit veya oligoartrit gelişmesi veya el-ayak gibi küçük eklemlerinin tutulumu daha az sıklıkla görülür. Kalça eklemleri nadiren etkilenir. Artrit, ikinci dekada, birinci dekada göre daha sıktır ve ağır seyreder³⁹. Aktif artrit genellikle 5-7 gün içinde geriler. ARA artriti eklemlerde deformite bırakmaz. Nadiren metakarpofalangeal eklemlerde periartiküler fibroze bağlı olarak “Jaccoud tipinde deformiteye” yol açabilir⁷. Fakat bu deformiteye, sinovit eşlik etmez. ARA artriti çok ağrılı olabilir fakat salisilatlarla çok iyi yanıt vermesi önemli bir özelliğidir.

1.2.4.3 Sydenham Koresi (St. Vitus Dansı)

Sydenham koresi ani, istemsiz, aritmik, klonik ve amaçsız hareketlerle karakterize, çoğunlukla çocukluk-geç erişkin yaşlarda görülen ekstrapiramidal bir bozukluktur. Bu hareketler genellikle hipotoni, motor hareketlerde azalma, konuşma ve yürümede güçlüklerle birliktedir³². ARA`li olguların yaklaşık % 10`unda Sydenham koresi görülür fakat % 30`a kadar yüksek sıklık bildiren seriler de vardır. Kore genellikle geç bir bulgu olarak görülür. Artrit ortaya çıktıktan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar. Kore genellikle tek başına görülür fakat karditle birlikte de olabilir. Geç görüldüğünden, ortaya çıktığında diğer ARA semptomları genellikle bulunmaz ve streptokok antikorlar titreleri de azalmıştır. Bu nedenle tanı klinik bulgulara göre konur. Sydenham koresi genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır ve 3-6 ay içinde sonlanır⁴⁰. Fakat iki yıla kadar uzun süren koreler de bildirilmiştir. Tek başına ve tek major bulgu olarak görüldüğünde gözden kaçabilir. Grup A streptokok enfeksiyonlarıyla kore reaktif olabilir. Çocukluk çağında streptokok enfeksiyonu sonrası artmış davranış bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluklar ve tik bozuklukları gelişebilir ve bu semptomlar kore açısından uyarıcı olmalıdır. Tüm bu bozukluklara `Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk` da denilebilmektedir.

Syndenham koresi, seyri sırasında kore görülebilen Wilson hastalığı, multipl tik sendromu (Tourette sendromu) ve SLE`den ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

1.2.4.4 Eritema Marjinalum

ARA`li olguların yaklaşık % 5`inde eritema marjinalum görülür. Eritema marjinalum ARA`li olgularda erken dönem bulgularından birisidir. Eritema marginatum sıklıkla karditle birlikte olduğundan eritema marjinalum varlığı kardit açısından uyarıcı olmalıdır. Eritema marginatum gövdede ve ekstremitelerin proksimalinde gövdeye yakın kısımlarında ortaya çıkan, kaşıntısız, ağrısız, ortası soluk, çevresi eritemli ve düzensiz halkalar şeklinde geçici bir deri lezyonudur. Deri rengi koyu olanlarda ayırt edilmesi zor olabilir. Yüzde görülmeyen bir eritem olması nedeniyle diğer eritemli hastalıklardan ayrılır.

1.2.4.5 Deri altı nodülleri

ARA`li olguların yaklaşık %10-20`sinde subkutan nodüller görülür⁴¹. Subkutan nodüller, 0.5-2 cm boyutlarında, eklemlerin ve tendonların ekstansör yüzleri üzerinde, genellikle gruplar halinde bulunan, ağrısız, yuvarlak, sert ve hareketli nodüllerdir, sıklıkla karditle birlikte bulunurlar. Küçük nodüller etkilenen alanın tam fleksiyona getirilmesi ile daha iyi görülür ve palpe edilirler. Nodüller birkaç gün içinde kendiliğinden kaybolur.

Yukarıdaki bulgulardan başka daha az görülen başka klinik bulgular da vardır. Epistaksis nonspesifiktir ancak sık, yineleyici ve genellikle bilateral olarak karşımıza çıkabilmektedir. % 5`den az oranda karın ağrısı görülebilir ve çoğunlukla peritonite bağlıdır. Genellikle ARA`in diğer bulguları ile birlikte ve akut karını taklit edebilir. % 5`den az oranda izole hematüri de görülebilir. Nadiren Akut Glomerülonefrit şeklinde görülür. Romatizmal plörit veya pnömonit olguların % 5-10`unda görülür. Bu tablolara eşlik eden kalp yetmezliğinden ayırt etmek oldukça zordur. Ensefalit çok nadir olarak görülür.

ARA bir çocukluk çağı romatolojik hastalığı olmasına karşın erişkinlerde de görülebilir. Fakat çocukluk çağından bazı yönleriyle ayrılır. Tablo 2`de erişkin ve çocukluk çağı ARA özellikleri görülmektedir.

Tablo 2. Erişkin ve çocukluk çağı ARA klinik özellikleri²⁵.

	Çocukluk	Erişkin
Artrit	Gezici	Reaktif artrit paterninde olmaya eğilimli
	Primer enfeksiyondan 3 hafta sonra başlar, eklem tutuluşu ortalama 1-5 gün sürer, total period 3 haftadır	Primer enfeksiyondan 10 gün sonra başlar, 6-10 haftada sonlanır
	Aspirine duyarlıdır	NSAİİ ve kortikosteroid gereksinimi vardır.
Kardit	Daha sık	Daha az

1.2.5 Klinik Tanı

ARA tanısı yaklaşık 60 yıl önce tanımlanan⁴² ve 1992`de modifiye edilen Jones kriterlerine göre konur (Tablo 3).⁴³ Modifiye Jones kriterlerine göre; geçirilmiş GAS farenjitinin kanıtları ile birlikte iki major kriter veya bir major kriter + iki minör kriter kombinasyonu varlığında ARA tanısı konur.

Tablo 3. ARA için Modifiye edilmiş Jones kriterleri (1992) ⁴³

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Kardit	Ateş
Poliartrit	Artralji
Kore	Daha önce ARA öyküsü olması
Eritema marginatum	Akut faz yanıtlarında (ESR, CRP) artış
Subkutan nodüller	Lökositoz
	EKG' de PR aralığında uzama

1.2.6 Ayırıcı Tanı

Tablo 4. ARA`in ayırıcı tanısı. ⁴³

Juvenil idiopatik artrit
Sistemik lupus eritematoz
Postreptokoksik reaktif artrit
Bakteriyel (enfektif) endokardit
Diğer bağ dokusu Hastalıkları ve sistemik vaskülitler
Reaktif artritler
Seroneгатif spondiloartropatiler
Enfeksiyonlar (Lyme, Yersinia...)
Ailesel Akdeniz Ateşi
Antifosfolipid sendromu
Lösemiler
Orak hücre anemisi ve diğer hemoglobin bozuklukları
Sarkoidoz

ARA ayırıcı tanısında çocukluk çağında sıklıkla eklem, kalp ve beyin tutuluşu yapan ve bunlara ait semptomoloji oluşturan hastalıklar vardır. Bunlar Tablo 4`de görülmektedir.

Ayırıcı tanı yapılması gereken ilk hastalık juvenil idiopatik artrit (JİA)”dır. İzole perikardit, sistemik başlangıçlı JİA`da ARA`ya göre daha sık görülür. Artiküler tutuluş JİA`da migratuar olmaktan çok eklenici ve kalıcı vasıftadır. JİA artrit 6-12 haftadan daha uzun sürer. ARA`ın artrit daha ağırlıdır ancak daha kısa sürer. Pozitif boğaz kültürü ARA lehine bulgu iken romatoid faktör ve antinükleer antikor pozitifliği JİA lehine değerlendirilmelidir.

Ayırıcı tanıda ikinci sırayı juvenil sistemik lupus eritematozus alır. SLE ve ARA`nın benzer epidemiyolojik ve klinik bulgularının olması (genç yaş, kardit ve kore gibi benzer klinik bulgular) ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. SLE, multipl organ tutulumuyla karakterizedir ve nadiren koreye yol açmaktadır. Güneşe hassasiyet, yüzde kelebek tarzı döküntü gibi cilt bulguları SLE için karakteristiktir. Böbrek ve santral sinir sistemi tutuluşunun olması SLE lehine, ARA aleyhine alınmalıdır. ANA (Anti Nükleer Antikor) ve Anti-dsDNA gibi testler de ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir.

Ayırıcı tanıda üzerinde durulması gereken diğer bir patoloji “poststreptokoksik reaktif artrit” (PSRA) dir. PSRA, atipik poliartrit ile karakterize, geçirilmiş streptokok enfeksiyonundan 1-2 hafta sonra ortaya çıkan reaktif bir artritir. PSRA`de ARA`dan farklı olarak kardit ve diğer Jones kriterleri nadir olarak görülür, artrit ilerleyici tarzda, çoğu zaman uzun süreli, şiddetli ve tedaviye dirençlidir⁴⁴. PSRA`de artrit ile birlikte veya tek başına tenosinovitler de görülebilir.

Subakut bakteriyel endokarditin (SBE) klinik bulguları, ARA`ın ataklarına benzerdir. Kronik kapak hastası olan veya konjenital kalp hastalığı olan ve nedeni bilinmeyen ateşe sahip olan olgularda SBE akla gelmelidir.

Migratuar poliartritli olgularda, ayrıca gonokoksemi, viral artritler, akut lösemi ve Whipple hastalığı ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken diğer patolojilerdir⁴⁵.

1.2.7 Laboratuvar Bulguları

ARA tanısı klinik kriterlere göre konur. ARA tanısı koymak için güçlü ve spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar ve görüntüleme teknikleri klinisyenin klinik kararı ile yer değiştiremez. Fakat mevcut bazı testler ARA`i ve onun ataklarını tanımda, diğer hastalıkları dışlamada, inflamatuvar sürecin takibinde ve kardiyak tutuluşun ağırlığını değerlendirmede yardımcı olmaktadır.

Tam kan sayımı, tanıya yardımcı olmaktan ziyade, diğer hastalıkların dışlanmasında faydalıdır. İnflamatuvar süreç nedeniyle normokromik/hipokromik-normositik bir anemi

görülebিলse de anlamlı bir anemi olguların % 10`undan azında görölmektedir. Lökositoz ve trombositoz görölebılır.

Akut faz yanıtını göstermede tercih edilen testlerden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) İnflamatuvar aktiviteyi takip etmede oldukça faydalı testlerdir. ESH, eritrosit sayısına ve eşlik eden kardiyak tutuluşa göre değışebilir. Syndenham koresinde genellikle ESH ve CRP normaldir.

Klinisyen, yukarıda bahsedilen öykü ve fizik bakı bulgularına sahip olgularda ön tanısını desteklemek için geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren bazı laboratuvar tetkiklerinden yararlanır. Yakın zamanda geçirilmiş streptokok enfeksiyonu boğaz kültürü ya da serolojik testlerle gösterilebilir.

Anti-streptolizin O (ASO), geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösteren serolojik testlerden sadece birisi ve en sık kullanılanıdır. ASO, serumun γ ve β 2 globülin fraksiyonunda bulunmakta olup IgG yapısındadır. ASO için, yetişkinlerde 250, çocuklarda 333 Todd ünitesinin üzeri anlamlı değerlerdir. ASO yüksekliğı ancak ARA kliniğı ile birlikteyse anlamlıdır. Bağı dokusu veya spondiloartropati düşünölen olgularda ASO bakılmasının veya yüksek bulunmasının bir anlamı yoktur. ASO titreleri yüksek bulunan hastaların çoğunda bazal ASO değerleri bilinmediğı için, yüksekliğın önemi azalmaktadır, bu nedenle 2-4 hafta arayla yapılan seri ölçümlerde ASO titresi ölçölmelidir. Tekrarlanan ölçümler ASO`nun duyarlılığı artırır. Tekrarlanan ölçümlerde ASO titresinin en az 1 veya 2 kat artması streptokoksik enfeksiyon yönünden anlamlıdır.

Geçirilmiş streptokoksik enfeksiyonu gösteren diğier serolojik testler; anti-nikotinamid adenin dinukleotidaz, anti-deoksiribonökleaz B (anti-DNAse B) ve anti-hyalüronidaz`dır. Anti-DNAseB genellikle en son normale dönen serolojik testtir. Bu nedenle, geç dönemde ortaya çıkan Syndenham koresi tanısına yardımcı olmak için bu testten faydalanılabılır⁴⁵. Ayrıca bazı laboratuvarların kullandığı streptozym testi de vardır. Fakat bu testte yalancı pozitiflik oranı yüksektir.

ARA`e bağı karditte kalp gölgesinin büyüklüğünü göstermesi açısından telegrafi faydalıdır. Elektrokardiyografide en sık görölen anormallik, olguların 1/3`ünden fazlasında görölen P-R mesafesinin uzamasıdır. Fakat PR uzaması spesifik değildir ve daha sonraki yıllarda karşılaşılan kardiyak sekel değışikliklerle ilişkili değildir. Uzamış Q-T intervali myokardit sırasında görölebılır. Perikardit düşük voltajlı QRS komplekslerine ve ST-T değışikliklerine yol açabilir.

ARA tanısında ekokardiyografi tanı koymak için kullanılsa da lezyonların varlığına, ağırlığına ve ejeksiyon fraksiyonunu tayin etmede non-invaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Seri yapılan ölçümler daha değerlidir.

1.2.8 Tedavi

ARA tedavisinde ilk basamak, streptokok eradikasyonudur. ARA teşhisi konan tüm olgularda boğaz kültüründe üreme olup olmadığına bakılmaksızın antimikrobiyal tedavi yapılmalıdır. GAS eradikasyonu için farklı uygulama yolları ve yaklaşımları vardır. En uygun yaklaşım, depo penisilin olan benzatin penisilin G'dir. Bir kez intramusküler yapılmasını yeterli bulanlar vardır. Ancak, ek olarak 7-10 gün süreyle prokain penisilin G enjeksiyonları da yapılmalıdır. Hemofili gibi kas içi enjeksiyona kontrendike durum varsa, oral fenoksimetil penisilin kullanılabilir. Aile üyelerinden de boğaz kültürü alınmalı, kültürde üreme olursa tedavi edilmelidir. Penisilin allerjisi olan olgulara eritromisin veya azitromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler kullanılabilir.

Kardit varlığı steroid başlama endikasyonudur. Aktif karditi olan olgularda mevcut enflamasyonu baskılamak için kortikosteroid kullanımı mutlak gereklidir. Ortalama 4-6 hafta içinde kesilmesi önerilmektedir.

Primer profilaksi GAS farenjit enfeksiyonunun doğrulanması, diğer mikroorganizmaların enfeksiyona eşlik edip etmediğinin saptanması, uygun biçimde tedavisi ve hayat standartlarının iyileştirilmesini içerir.

Sekonder profilaksi, ARA atağı tedavi edildikten sonra yeni bir atak olmaması için yapılan tedavidir. En sık penisilinle yapılır. Penisilin allerjisi varsa eritromisin veya sulfodiyazin kullanılabilir. Sekonder profilaksinin süresi konusunda fikir birliği yoktur. Karditsiz ARA atağında en az 5 yıl süreyle profilaksi, kardit varlığında en az 25 yaşına kadar, kronik kapak lezyonu varsa ömür boyu profilaksi önerilmektedir. Profilaksi gebelikte de sürdürülmelidir.

ARA patogenezinde immünolojik mekanizmalar söz konusu olsa da intravenöz immünoglobulinin ARA'nın doğal seyrini değiştirmedeği gözlenmiştir. Karditin yayılımı ve ağırlığını, inflamatuvar aktivitenin daha hızlı sonlanması veya kronik morbiditeyi azaltması konusunda herhangi bir kanıt elde edilememiştir.⁴⁶

1.2.9 Aşı

ARA büyük olasılıkla streptokok aşısı olmadan dünya yüzünden eradike edilemeyecektir. Bu görüşte olanların sayıca fazla olması nedeniyle yaklaşık 70 yıldır bu yönde çabalar devam etmektedir⁴⁷. Birden fazla M serotipi bulunması aşı geliştirilmesini oldukça zorlaştırmaktadır. Fakat kapalı bölgelerde (Avustralya Aborijinal bölgesi gibi) belli

streptokok alt grupları hastalık yaptığı için iyi bir çözüm gibi görünmektedir. M proteininin fagositozdan koruyucu bölgelerini hedef alan aşılar ve farklı streptokokların virulan bölgelerine karşı geliştirilmeye çalışılan aşılar günümüzde halen tartışılmaktadır. Tüm çalışmalara rağmen henüz etkin bir aşı geliştirilememiştir.

1.2.10 Prognoz

ARA geçtikten sonra yeni bir streptokoksik enfeksiyonu izleyen reaktivasyon, basit streptokoksik enfeksiyon geçtikten sonra oluşandan çok farklıdır. ARA sonrasında ilk yıl içinde nüks oranı yaklaşık %50 civarındadır. Ataktan 4-5 yıl sonra, nüks oranının %10'a kadar indiği ve zamanla daha da azaldığı gösterilmiştir.²⁶

ARA, gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur ve gelişmiş ülkelerde de bildirilmektedir. Özellikle kardiyak etkileri nedeniyle morbiditesi yüksek sistemik bir hastalıktır. Neden olan mikroorganizma çok iyi bilinse de immün mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Korunmada duyarlı olanların daha iyi saptanabilmesinin yanı sıra streptokokal enfeksiyon tetikleyicilerinin pratik ve ucuz yollardan saptanması önemlidir.

1.3 POSTSTREPTOKOKSİK REAKTİF ARTRİT

İlk kez 1959'da Crea ve Mortimer 21 GAS enfeksiyonu sonrası gelişen artrit olgularının ARA' in Modifiye Jones kriterlerini karşılamadığını tespit ettiler. Bu araştırmacılar kızıl enfeksiyonun ilk haftası içerisinde gelişen bu non-pyojenik artrite kızıl artriti adını verdiler.⁴⁸

1980'lerden sonra GAS enfeksiyonu sonrası gelişen ancak ARA'nın Modifiye Jones kriterlerini karşılamayan artrit olguları bildirilmeye başlandı ve bu tarihten itibaren Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA) tanımı kullanılmaya başlandı.

Mackie ve Keat 1982-2002 yılları arasında yayınlanmış, farklı bildirilerden toplanan 188 PSRA olgusunu incelemişlerdir. Bu araştırmada olguların %53 yetişkin (>18 yaş) olup yaş dağılımı 8-14 yaş ile 21-37 yaşları arasında pik yapmaktaydı.

PSRA, ARA'ya göre daha kısa süre öncesinde geçirilmiş boğaz enfeksiyonunun ardından akut başlangıçlı bir artritir. Latent period 2 haftadan kısa (3-10 gün gibi) sürer. PSRA, gezici artrit geliştirmez. Oysa ARA gezici artrit gösterir. Büyük eklemleri ve öncelikle alt ekstremit eklemlerini tutar. Monoartrit, oligoartrit ve poliartrit eşit orandadır. Simetrik veya asimetriktir. En çok dizler, ayak-el bilekleri ve proksimal interfalangeal eklemler olmak üzere küçük (%10-30) ve büyük eklemleri tutulabilir. ARA'da küçük eklem tutuluşu oldukça nadirdir (%1). Aksiyel iskelet %20-24 oranında tutulabilir. ARA'da bu durum nadirdir. Bazı hastalar sabah tutukluluğundan yakınabilir. Salisilata iyi yanıt vermezler. ARA'da aspirine dramatik yanıt önemli bir özelliktir (Tablo 5). Kronik, uzun bir seyir gösterebilirler. 1 hafta sürebilir veya 8 ay kadar uzayabilir. ARA, 4-6 haftada, en fazla 8 haftada biter.

Tablo 5. ARA ile PSRA ayırıcı tanısı⁴⁸

	ARA	PSRA
Yaş	5-15	3-15
Cins	1:1	1:1
Eritema marginatum	%0-13	-
Kore	%0-30	-
Kardit	%30-90	Nadiren
Artrit		
Gezici	+++ (10-28 gün)	-
Kalıcı	-	+++ (25-150 gün)
Büyük eklem	+++	+++
Küçük eklem	+	+++
Salisilata cevap	+++	Geç veya (-)

PSRA tanısı için;

Ayoub kriterleri:

-Akut başlangıçlı , simetrik veya asimetrik, gezici olmayan ve herhangi bir eklemi tutabilen artrit vardır.

-Artrit uzamış veya yineleyen karakterdedir ve salisilat ve NSAİİ'lara iyi yanıt vermez.

-Artrit öncesinde A grubu Beta hemolitik streptokok enfeksiyonu vardır.

Akut romatizmal ateş birden fazla organ ve dokuyu tutabilmesi nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda en önemli hastalık JİA'dır (Tablo 6).⁴⁹

Tablo 6. PSRA, ARA ve JİA ayırıcı tanısı⁴⁹

	PSRA	ARA	JİA
A grubu streptokok öyküsü	+	+	-
Latent Dönem	<2 hafta	2-3 hafta	-
Artrit özellikleri			
Simetrik	+	-	+
Gezici	-	+	-
Küçük eklem tutulması	+	nadir	+
Aksiyel iskelet	+	-	-
Aspirin ve NSAİİ yanıtı	az	belirgin	az
Artrit süresi	uzamış	kısa	uzamış
Kardit			
Myokardit-Valvülit	%6	%50	nadir
Perikardit	nadir	nadir	var
HLADRβ1 allel ile ilişki	DRβ1*01	DRβ1*06	DRβ1*08

1.3.1 Laboratuvar

PSRA'da lökosit sayısı genellikle normal sınırlardadır. Aktif artritli olguların çoğunda ESH ve CRP yüksekliği saptanır. Serum RF negatiftir. ANA ve HLA B27 varlığı sağlıklı popülasyonla benzer özelliktedir.

PSRA tanısı konması için geçirilmiş GAS enfeksiyonunun kanıtlanması gerekmektedir.

Geçirilmiş Streptokok enfeksiyonu kanıtları:

- Pozitif boğaz kültürü
- Hızlı antijen pozitifliği
- Streptokok antikorlarında yükselme (ASO, antiDNAase B)

1.3.2 Tedavi

Streptokokal farenjitte etkin tedavi, penisilin veya türevlerinin 10 gün süreyle kullanılmasıdır.

PSRA'li hastalarda NSAİİ (Non-Steroid Antienflamatuar İlaç) ile semptomlar giderilebilir. Tedaviye yanıt tam olmayabilir ve tedavinin birkaç ay devam etmek gerekebilir.

Amerikan Kalp Derneği tarafından önerildiği üzere penisilin veya penisilin alerjisi olanlarda eritromisin ile profilaksi kardit olmadığı takdirde 1 yılda kesilebilir. İzlemde kardit saptanırsa ARA tanısı konmuş olacağından profilaksinin buna uygun olarak sürdürülmesi gerekmektedir.

Kamphmisen ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlamış olduğu bir çalışmaya göre PSRA olgularının 2 yıl profilaksi alması halinde hiç kardit gözlenmediği bildirilmiştir.⁵⁰

Profilaksinin önemi mitral ve aort kapak tutuluğu olanlarda, eklem dışı bulgusu olanlarda, birden fazla PSRA atağı geçirenlerde ve 1. derece yakınlarında ARA öyküsü olanlarda ciddi şekilde artmaktadır.⁵¹

1.4 JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Juvenil idiyopatik artrit, çocukluk çağıının en sık görülen romatizmal hastalığı olup bir çok sistemdeki klinik bulguların yanı sıra en önemli özelliği idiyopatik kronik enflamatuvar sinovitistir.^{52,53}

Kısa ve uzun dönem sonuçlarıyla hastalarda önemli oranda morbidite yaratmaktadır.⁵² Sinoviyada hiperplazi ve enflamasyonla karakterize kronik idiyopatik sinovitis meydana gelir. Eklem kıkırdağı hasarı ve subkondral kemikte hasar meydana gelebilir. Eklem yüzeylerinin, ligamanların ve eklem etrafındaki tendonların zarar görmesi ile subluksasyon, füzyon ve kalıcı eklem deformitesi meydana gelebilir.^{52,53}

Hastalığın genel tanısal kriterleri, 16 yaşından önce başlayıp 6 haftadan uzun süren, en az bir eklemi tutan artrit ve başka bilinen bir etyolojinin ortaya konulamamasıdır. Artrit, eklemde şişmenin yanı sıra, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ve hassasiyet olarak tanımlanır. Bu tabloya ağrı da eşlik edebilir.⁵⁴

1.4.1 Sınıflandırma

Çocukluk çağı kronik artritlerinin sınıflandırması Amerikan Romatoloji Cemiyeti (American College of Rheumatology(ACR)), Avrupa Romatoloji Birliği (European League Against Rheumatism (EULAR)), Uluslararası Romatoloji Birliği (International League of Associations for Rheumatology (ILAR) tarafından üç farklı şekilde yapılmıştır (Tablo 7).⁵⁵

Tablo 7: Çocuklarda Kronik Artrit Sınıflaması⁵⁵

ACR(1977) JRA	EULAR (1978) JCA	ILAR (1997) JIA
1-Sistemik	1-Sistemik	1-Sistemik
2-Poliartiküler	2-Poliartiküler	2-Poliartiküler RF (-)
3-Pauciartiküler	3-JRA	3-Poliartiküler RF (+)
	4-Pauciartiküler	4-Oligoartiküler a-Persistan b-Extended (genişlemiş)
	5-Juvenil psoriatik	5-Psoriatik
		6-Entesit-related (ilişkili) artrit
		7-Undifferansiye (sınıflandırılmayan)

16 yaşından önce başlayan (juvenil), nedeni bilinmeyen (idiopatik) ve en az 6 hafta süren artritlerin sınıflaması Durban sınıflama ölçütlerine göre aşağıdaki şekilde yapılmaktadır.

a. Sistemik artritler

b. Oligoartiküler

- Persistan oligoartritler
- Uzamış (extended) poliartrikuler

c. Poliartiküler

- RF pozitif poliartritler
- RF negatif poliartritler

d. Juvenil psoriatik artrit

e. Entezit ile ilişkili artritler

f. Diğer artritler

- Üstteki kategorilere uymayanlar
- Üstteki kategorilerden birkaç tanesine birden uyanlar^{56,57}

1.4.2 Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde saptanan ortalama insidans 9,2-25/100.000 prevalans ise 12-113/100.000 bulunmuştur.⁵⁸ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 64/100.000 olarak bulunmuştur.⁵⁹

JİA ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan önemli bulgulardan birisi de hastalığın dağılımının ve alt gruplarının özellikle farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik göstermesidir. Gelişmiş ülkelerde JİA'nın özellikle kızlarda daha sık görülmesine karşın, gelişmekte olan ülkelere erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelere en sık görülen JİA tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken, buna karşın gelişmekte olan ülkelere bu grup çok nadiren ortaya çıkmaktadır. Buna karşın, bize benzeyen ülkelere en sık görülen JİA tipi ise geç başlangıçlı ya da entezitle ilişkili artrit ve poliartrikuler JİA olmaktadır.⁶⁰

1.4.3 Etiyopatogenezi

JİA başlığı altında toplanan klinik tabloların etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fakat iki ana neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi hastalarda bulunan immünolojik yatkınlık, ikincisi ise çevresel etkenlerdir. Çevresel nedenler içinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte stres ve travma da etyolojide önemli rol oynamaktadır. Özellikle düşme sonrası oluşan oligoartrit hasara bağlı yeni otoantikorların ortaya çıkmasına bağlanabilir. İmmünolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belirli

doku gruplarının varlığıdır. Bu başlık altında en çok sözü edilenler ise HLA B-27 ve HLA DR-4'tur. Çevresel etmenler arasında en çok suçlananlar ise enfeksiyonlardır. Hastalık enfeksiyonla ya da postenfeksiyöz süreçte ortaya çıkabilir. Özellikle enterik enfeksiyonlar, parvovirus B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Epstein-Barr virus (EBV) ve mikoplazma enfeksiyonunu izleyerek söz konusu klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri Th1 ve Th2'ye ayrılır. JİA'da baskın olan Th1 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan mediatörler makrofajları uyarak inflamatuvar sitokinlerin (özellikle interlökin 1 ve 6, tümör nekroz faktör α ve öncülerinin salınmasına yol açmaktadır. Bu salınım sonucu ise hedef eklem üzerinde çeşitli inflamatuvar olaylar başlamaktadır. Eklemde oluşan inflamatuvar etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Sinovit, villöz hipertrofi ve subsinovyal dokuda hiperemi ile karakterizedir. Kronik enflamasyon sonucu oluşan sinovyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır.^{52,61}

1.4.4 Klinik Bulgular

JİA'lı çocuklarda en sık karşılaşılan semptom yorgunluktur. Bu genellikle başlangıçta veya hastalık iyi kontrol edilmediğinde karşımıza çıkmaktadır. Özellikle sistemik başlangıçlı çocuklarda iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülmektedir.

Sabah sertliği: JİA'lı çocuklarda özellikle uzun zamanlı dinlenmeden sonra veya gece uykudan sonra sabahları oluşan sabah sertliği ve eklem katılığı ilk belirtidir. Sabah sertliği birçok hastada vardır.⁵²

Eklemdeki enflamasyonun özellikleri: Artrit enflamasyonun kardinal belirtileri ile ortaya çıkar. Şişlik, eritem, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi bulgular vardır. Şişme periartiküler yumuşak doku ödemine, intraartiküler sıvı artışına ve sinovyal membranın hipertrofisine bağlı olmaktadır. Tutulan eklem sıcaktır ancak septik artrit veya romatizmal ateşteki gibi eritemli değildir.^{52,62}

Ağrı: JİA'lı bir çocuk istirahat halinde ağrıdan şikayetçi olmayabilir, ancak aktif ve pasif eklem hareketleri sırasında ağrı duyar. Ağrı eklem üzerinde ve hipertrofik enflame sinovya üzerinde belirgindir. Hiçbir zaman kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet yoktur.^{52,62}

Tenosinovit: JİA' da sık karşılaşılan bir bulgudur. Tendonların ekstensör yüzünü, el ve ayakların dorsal yüzlerinin enflamasyonu ile karakterizedir.⁵²

Entezit: Tendon ve ligamanların kemiklere yapıştığı yere entezis denir. Bu bölgelerin enflamasyonuna ise entezitis denir.

JİA'da proksimal interfalangeal (PİP) eklemler, el ve ayak bileği çevresinde ve bu eklemlerin ekstansör yüzleri üzerinde sinovyumun dışarıya küçük keseleşmesi söz konusu olabilir. Büyük sinovyal kistler ise beklenmeyen komplikasyonlarıdır (Baker kisti). Tek taraflı olduklarında tümör ya da derin ven trombozu zannedilebilir. Ultrasonografi veya manyetik rezonans ayırıcı tanıda yardımcı olur. Hastaların 1/3 ile 1/2'sinde kronik artrit gelişir.

Çoğunlukla poliartiküler tiptedir. Faset eklemlerin enflamasyonu sonucu ciddi düzeyde hareket kısıtlılığı ile birlikte servikal omurga tutulumu oldukça karakteristiktir. Ayrıca krikoaritenoid eklemlerde de tutulum görülebilir.⁵²

Hastalarda eklem tutulumu monoartiküler; tek bir eklem tutulumuyla giden, oligoartiküler; dört ve daha az eklem tutulumuyla giden ve poliartiküler; dörtten daha fazla eklem tutulumuyla giden artrit tipleri mevcuttur.

Etkilenen eklemlerin dağılımı: JİA'da herhangi bir eklem etkilenmiş olabilir, ancak büyük eklemler (diz, dirsek ve el-ayak bilekleri) daha sık etkilenmektedir. El ve ayağın küçük eklemleri özellikle poliartiküler başlangıçlı JİA'da sık olarak tutulmaktadır. Temporomandibuler eklem (TME), servikal, torasik ve lumbo-sakral bölgeler de dikkat edilmesi gereken bölgelerdir. Bunların bazıları asemptomatik olabilir⁶². JİA'lı çocuklarda torakolomber eklem tutulumu sık olmaz. Ancak asimetrik apofizyal eklem tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan skolyoz bu çocuklarda normal popülasyona göre 30 kat daha sık olmaktadır.⁵⁷ JİA'da düşük derecede sakroiliak eklem tutulumu saptanabilir ve juvenil ankilozan spondilitten (JAS) ayırıcı tanısını gerektirir.⁶²

1.4.4.1 Sistemik JİA

Juvenil idiyopatik artritli hastaların yaklaşık %10-20'sini oluşturur. İntermittan karakterli yüksek ateş ve diğer eklem dışı bulgularla karakterizedir. Kız erkek oranı eşittir. Etkilenen çocuklar genellikle 4 yaşından küçük olmakla birlikte herhangi bir yaşta da görülebilir. Ateş karakteristik olarak günde bir ya da iki kez 39.5 dereceye kadar yükselir. Daha sonra normale hatta normalin altına iner. Ateş gün içinde sabah ve akşam olmak üzere 2 kez pik yapar. Hastaların çoğunda ateşle beraber vücudun herhangi bir bölümünde çoğunlukla gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile kendiliğinden sönen; bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, bir santimetreden küçük döküntüler ortaya çıkar. Koebner işareti pozitif olabilir. Ateş pikleri hastalığın başlangıç dönemlerinde tipik olmayabilir. Çoğunlukla tedavi başladıktan sonra karakteristik ateş pikleri görülebilir. Diğer sistemik bulgular yorgunluk, irritabilite, uykuya eğilim ve kas ağrılarıdır. Bu belirtiler genellikle ateşin yükselme döneminde görülür. Ateşin düşmesi ile bu yakınmalar kaybolur. Hastaların çoğuna yakın bölümünde belirgin myalji, artralji veya geçici artrit özellikle ateşli epizot sırasında görülebilir. Bu belirtiler ateşin düşmesi ile geriler. Bazen hastalık sırasında, bir kısmında persistan artrit görüldüğü multipl eklem tutulumunun olduğu hem küçük hem de büyük eklemlerin tutulduğu poliartiküler tip gelişebilir. Başlangıçta oligoartiküler olmasına rağmen zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartiküler tipe dönüşür. Tutulan eklemler, çoğunlukla diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleri olmakla birlikte küçük eklemler de tutulabilir. Kalça eklemi tutulduğunda çoğunlukla bilateral ve destrüktif gidişlidir. Hastaların

çoğunluğunda kullanılan steroide, immobilizasyona, kötü beslenme ve artmış sitokin düzeylerine bağlı olarak osteoporoz vardır. Poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalık poliartitler tipten ayırt edilemez. Bazen hastalık sistemik semptomlar dışında herhangi bir klinik belirti göstermeden ataklar halinde yineleyebilir (ateş ve döküntü gibi). Daha az sıklıkta hastalarda tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, myokardit olmadan valvulit veya beraberinde beraberinde myokardit, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir sistemi tutulumu, renal tutulum, krikaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görülür. Yangısal sürece bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hastalığın aktif döneminde hafif yükselik saptanabilir. Plörezi ve perikardit hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Buna rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir. Perikardit ve myokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit ise bu semptomlara eşlik edebilir ya da haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir ve tanıyı zorlaştırabilir. Sistemik artriti olan hastalarda genellikle semptomların şiddeti daha belirgindir. Ancak nadiren ciddi ağrılar olur. Bu durumda malignite şüphesi dışlanmalıdır. Sistemik artriti olan hastaların çoğu serozit ile başvurabilirler. Bunların %33'u perikardittir. Ateş ve diğer semptomlar nadiren aylarca sürebilir ancak 6 aydan daha fazla sürekli olması nadirdir.^{52,61}

Sistemik JİA'lı hastalarda belirgin lökositoz vardır. Bu sayı bazen 100.000/mm³'u aşabilir. Belirgin sola kayma vardır. CRP, Ferritin, C3, C4 düzeyinde yükselme vardır. Hastalarda belirgin olarak normositik-normokrom ya da mikrositik hipokrom kronik hastalık anemisi görülür. Belirgin anemi hastaların % 40'ında görülür. Aneminin nedeni demir eksikliği, inefektif eritropoez, yetersiz beslenme ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal kayıp olabilir. Sistemik başlangıçlı JİA'lıların hemen hemen tamamında ANA ve RF negatiftir. ESH hızlanmıştır, çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk görülebilir. Akut faz reaktanı olan ferritin belirgin olarak artmıştır. Yüksek sedimentasyon hızı ve süregelen enflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı farklı bir tanıyı (lösemi, sepsis) ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati görünürde sıktır. Ancak hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS veya Hemofagositik sendrom) gelişebilir. MAS yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak, orta/ağır DIC (Dissemine İntravasküler Koagülasyon: trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünü, artmış fibrin d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. MAS'lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimentasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları görülür. MAS poliartritli hastalarda da bildirilmiş ve özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlar, NSAIİ, intramusküler altın preparatları ve

sülfosalazine bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir. MAS'ın görülmesi için hastaların tipik sistemik başlangıçlı epizotta olmasına gerek yoktur. Hastalarda süregen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konur. Tedavi genellikle destekleyicidir. Taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları akut kanama durumlarında verilir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olduğu için K vitamini etkisizdir. Hastaların çoğu intravenöz yüksek doz kortikosteroide 24-48 saatte dramatik olarak yanıt verir. Kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda siklosporin A 5 mg/kg iv veya 8 mg/kg oral yoldan verilebilir. Ancak siklosporin A tüm laboratuvar bulguları normale dönene kadar başlanmamalıdır. Enfeksiyona bağlı geliştiği düşünülen MAS'lı hastalarda IVIG (İntravenöz İmmünglobulin) yararlı olabilir.^{52,61,65}

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez. Ancak nadir de olsa superior oblik tenosinovitle beraber görülebilir. Bu durum Brown sendromu olarak adlandırılır. Ancak yine de yıllık kontrol mutlaka yapılmalıdır.^{63,64}

Amiloidoz Amerika'da nadir görülmesine rağmen, Avrupa'da %5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1991 yılında Özdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oranın %16 olduğu bildirilmiştir.⁶⁶ Biriken amiloid AA tipindeki amiloiddir.

Büyüme gelişme ve seksüel gerilik sıklıkla görülür. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere bağlı olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. JİA'lılarda mortalite oranı Amerika'da %1'in altındadır. Ancak sistemik JİA'lılarda 15 yıllık survi %86'yı geçmemektedir.^{52,61}

1.4.4.2 Oligoartiküler JİA

Yapılan çalışmalarda JİA'ların %61-76'sının oligoartiküler başlangıçlı tip olduğu belirlenmiştir.^{52,57} Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1 ve 4 yaşları arasında başlar. Oligoartiküler tip, hastalığın izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilir:

a. Persistan oligoartiküler JİA : 6 aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.

b. Uzamış (extended) Oligoartiküler JİA : 6 aydan sonra tutulan eklem sayısı giderek 5'i aşarsa hasta bu gruba alınır.^{52,57}

Daha önce kullanılan EULAR sınıflamasına göre oligoartiküler form, başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı olmasına göre 2 alt gruba ayrılmaktaydı. Durban sınıflaması ölçütlerinde sözü edilen oligoartiküler form erken tipe uymaktadır. Geç başlangıçlı olan, yani 6 yaşından sonra başlayan, erkek çocuklarda daha sık görülen, alt ekstremitelerde, özellikle kalçalarda, genellikle asimetrik artrit yapan ve sık olarak HLA B27 ilişkisi gösterilebilen alt

grup, oligoartiküler başlığı altından alınıp entezit ile ilişkili artritler grubuna sokulmuştur. Bunun nedeni bu grupta izlem sırasında seronegatif spondiloartropati özellikleri taşıyan tabloların gelişmesidir.

Oligoartiküler JİA, ABD (Amerika Birleşik Devletleri) ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır (%35-40). Buna karşılık Türk JİA popülasyonunda bu forma daha az rastlanmaktadır (%16).

Oligoartiküler tutulum genellikle 6 yaşından önce başlar ve özellikle kız çocuklarında görülür (kız: erkek oranı 5:1'dir). Nadiren başlangıç yaşı 7 yaşını geçer. Hastaların tümünde RF negatiftir, %70 kadarında ANA pozitif bulunur. Daha çok alt taraf eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz, ayak bileği hastalığa katılırken kalça tutulumu çok nadirdir. Küçük eklemlerde de artrit görülebilir. Erken dönemde ufak eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisinin gelişebileceğinin habercisi olabilir.

Bazen sadece tek eklem tutulumu da olabilir. Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz. Yakınmalar sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. İlk yakınma genellikle istirahat sonrası topallamadır. Hasta genelde başlangıçta farkında değildir. Sabah sertliği geçtikten sonra hasta koştuğunda topallama daha belirgin hale gelir. Eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür.³⁰⁻³⁸

Bu grupta temel sakatlık nedeni eklemde çok göz tutulumudur. Çocukların ortalama dörtte birinde sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır. Erken tanı konmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve körlük gelişebilir. Ancak elimizde göz tutulma riski taşıyan çocukları önceden belirleme olanağı vardır. Bu çocukların %95'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. Bu ilişki gösterildiğinden beri üveite bağlı ciddi görme kaybı anlamlı olarak azalmıştır. Erken dönemde yakalanan üveitler genellikle yerel tedaviye yanıt vermekte, hastaların ancak ufak bir kısmında sistemik tedavi gerekmektedir. Türk JİA'lı hastalarda üveit sıklığı ve ANA pozitifliği Batı ülkelerine göre daha azdır.^{52,67,66, 68-69}

Genel büyüme geriliği nadirdir. Ancak tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arası belirgin uzunluk farkı görülebilir. Oligoartritli hastaların yaklaşık %20'i 5 yıl içinde nüks eder. Bu nedenle oligoartrit durumunda intraartiküler steroid kullanımı gündeme gelmiştir.

Oligoartiküler erken başlangıçlı hastaların %70'inde ANA pozitifliği olmakla beraber RF genellikle negatiftir. Hastalığın akut epizodik dönemi dışında akut faz yanıtı belirgin değildir. Aktif artrit durumunda hafif anemi ve lökositoz görülebilir.

1.4.4.3 Uzamış Oligoartrit

Bu gruba giren hastalar daha önceki sınıflamalarda oldukça ciddi sorun oluşturmaktadırlar. Hastalık başlangıcında oligoartiküler tipte eklem tutulumu olan fakat ne ANA pozitifliği ne de üveiti saptanan ve çoğunlukla da erkek olan bu çocukların hangi başlık altında toplanacağı belirsizdir. Bu grup çocukların en ilginç özelliklerinden birisi de bu hastaların belli bir süre sonunda poliartriküler tutulum göstermeleridir. Bu grupta yer alan hastaların özgün bir laboratuvar verisi yoktur. Bu grup olgular çoğunlukla metotreksat tedavisine oldukça olumlu yanıt verirler.⁵²⁻⁶¹

1.4.4.4 Poliartriküler JİA

Hastaların %30-40'ı bu gruptadır. Hastalarda 5 veya daha fazla eklem tutulumu vardır. Hastaların yaklaşık %75'i kızdır. Hastalık 1-3 ve 8-10 yaşlarında yoğun olarak görülür. Bu gruptaki olgular RF pozitif ve RF negatif olmak üzere 2 alt sınıfa ayrılır. RF negatif hastalık tüm JİA'lının %20-30'unu, RF pozitif hastalık ise %5-10'unu oluşturur. RF negatif poliartrit herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. RF pozitif poliartrit ise 8 yaştan önce nadirdir. Her iki grupta da kızlar daha çok etkilenir. RF pozitif olan hastaların %80'i erişkin tip romatoid artrite benzer. Bununla beraber RF negatif olan olguların ancak %20'si erişkin tip romatoid artrite benzer. Her iki gruptan hastaların tipik olarak hafif ateş, yorgunluk, hafif kilo kaybı ve anemiye ait bulgu ve semptomları vardır. Ayrıca hastalarda orta derecede hepatosplenomegali ve hafif düzeyde büyüme geriliği görülebilir. Herhangi bir sinovyal eklem tutulumu görülebilir. Ancak lumbotorasik eklem tutulumu çoğunlukla yoktur. Artrit başlangıçta simetrik olabilir, bazen de asimetrik poliartrit görülebilir. Başlangıçta bir kaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklem tutulumu (özellikle proksimal küçük eklemler ve metakarpofalangeal eklemler) ve el bileği eklemlerinin simetrik olarak tutulumu tipiktir. Aynı zamanda ayakların küçük eklem tutulumu daha az sıklıkla da olsa görülebilir. Daha büyük eklem tutulumu, kalça, boyun, omuz, TME tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir. Zamanla servikal spinal eklem tutulumu füzyonlara, C1 ve C2 subluksasyonlarına ve buna bağlı spinal kord basısına bağlı semptomlar görülebilir. Kalça tutulumu özellikle ağır olabilir ve 20 yaşından önce eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir.

Başlangıçta üveit olmamakla birlikte hastaların %5'inde üveit gelişebilir. Bu nedenle hastalara rutin olarak her 6 ayda bir yarık lamba ile göz muayenesi yapılmalıdır. Seronegatif hastalarda yakınmalar ani başlangıçlı ya da sinsidir. Genellikle erken çocukluk yaşlarında görülür. Sistemik hastalığa özgü olan ateş ve döküntü genelde görülmez. Tutulan eklemlerde şişlik, kızarıklık, ağrı ve hareket kısıtlılığı belirgindir. Ancak destrüksiyon çoğunlukla görülmez. Bu hastaların yaklaşık %25'inde ANA pozitif olabilir. Bu hastalarda başlangıçta RF negatiftir ve hastalık süresince negatif seyreder.⁵²

Seropozitif poliartritli hastalarda da yakınmalar ani ve sinsi başlangıçlı olabilir. Bu grup tüm JİA'lı hastaların %5'ini oluşturur. Bu grup hastalar çoğunlukla 8 yaşından büyük çocuklardır. Subkutan nodüller genellikle basınca maruz kalan yerlerde daha belirgin olarak görülürler. Histolojik olarak bu nodüller erişkin romatoid artritteki nodüllere benzer. Nodüller spontan olarak gerileyip tekrar ortaya çıkabilir. Nodül varlığı RF titresini ile paraleldir. Bazı hastalarda romatoid vaskülit kendini çoğunlukla alt ekstremitelerde ülseratif lezyonlar şeklinde gösterir. Bu durum romatoid faktör, immünoglobulin ve immün komplekslerin damar duvarına oturması sonucu görülür. Eklemlerde destrüksiyon ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Nadiren hastalarda lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromu veya Sjögren sendromuna ait bulgular eşlik edebilir. Ancak son iki durum çoğunlukla erişkin romatoid artrit eşlik eder. Bu hastaların hemen hepsinde RF, yaklaşık yarısında da ANA pozitifdir.

Poliartiküler tip JİA'de genellikle süregen enflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi vardır. Aktif hastalık döneminde genellikle orta derecede lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardır. Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak yükseklik olabilir. Aktif hastalığın ortadan kalkmasıyla normale döner.⁵²⁻⁶¹

1.4.4.5 Entezitle İlişkili Artrit

Bu grupta yer alan hastalar özellikle son 20 yıldan bu yana pediatrik romatolojinin önemli tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Çünkü bu çocuklar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondiloartropati özelliklerini taşımaktadırlar. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek Tip 2 Oligoartiküler JİA, geç başlangıçlı JİA, SEA (seronegatif entezopati ve artropati) sendromu, HLA B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondiloartropati tanımlarının kullanılması önerilmişse de artık bu grubu sınıflamada entezitle ilişkili artrit (EİA) tanımı kullanılmaktadır. Bu çocuklar doğrudan ankilozan spondilit ya da iltihaplı barsak hastalığına spondilartrit tablosu ile başlamayan ancak zaman içinde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır. Batı serilerinde %15-20, ancak ülkemizde %30-40'lara varan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.

EİA çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA'larının negatif olması, entezopatilerinin ve alt ekstremitte artrit ya da artraljilerinin olmasıdır. Hastaların yaklaşık %60'ında HLA B27 pozitif olarak saptanır.^{52,61}

Entezopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. En çok aşil tendonu etkilenir. Çoğunlukla topuk ağrısı ya da ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Fakat entezopati sadece juvenil spondiloartropatlere özgü bir

bulgu değildir. Diğer JİA'lerde hatta SLE'de bile görülebilir. Ayrıca AAA'nin gidişi sırasında da hastaların ortalama %11'inde entezopati ve spondiloartropati kliniği görülebilmektedir.

Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, asimetrik ve oligoartiküler tiptedir. Hastalarda artritin ortaya çıkışını ateşli hastalıklar ya da travma provoke edebilir. Oligoartiküler JİA'dan ayıran en önemli farkı ise kalça eklemine de çok sık olarak etkilenebilmesidir. Hastalık başlangıcında alt ekstremitelere yerleşen, uzun süren artralji de tabloya eklenebilir. Aksiyal iskelet sisteminde tutulum nadirdir. Eklem tutulumu NSAİİ ilaçlara hızla yanıt verir. Artropati yineler tarzda sürebilir ve bazen de uzun süren tam ya da parsiyel remisyonlar olabilir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer gruplara göre oldukça azdır.

Hastalığın gidişini etkileyen en önemli gösterge HLA B27 pozitifliği'dir. HLA B27 pozitif olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık sık yinelenmeler ile sürer. Hastalık başlangıcında EİA ya da benzer tanı alan hastaların %90'ının 10 yıl sonra ankilozan spondilite dönüştükleri 2 farklı çalışmada gösterilmiştir. İlkinde 1982'de SEA sendromunun tanımlandığı 39 olgu ortalama 11 yıl sonra değerlendirilmiş ve bunların 36'sında ankilozan spondilit geliştiği gösterilmiştir. Benzer verileri Meksikalı araştırmacılar da göstermişlerdir. Bundan ötürü EİA'nın aslında juvenil spondiloartropatilerin erken dönemi olduğunu savunan ve bu grup hastalıkların JİA başlığı altında değil, spondilitler içinde değerlendirilmesini öneren araştırmacılar vardır.

Akut semptomatik üveit entezitle ilişkili artritli hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjunktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Üveit tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebilir. Tutulan eklemler ayak bileği, kalça, diz ve metatarsofalangeal eklemlerdir. Akut anterior üveitin HLA B27 pozitif olan hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir.^{63-64,68}

1.4.4.6 Juvenil Psöriatik Artrit

Sedef artropatisi daha önce seronegatif spondilartritler grubunda ele alınmaktaydı. Giderek daha iyi tanımlanması sonucu, kendi ismi ile anılabilecek kadar belirleyici özellikleri olduğuna karar verildi. Sadece spondilit ve sakroileit ile seyreden tipi yine juvenil spondiloartropatiler arasında değerlendirilmektedir. Genellikle 9-12 yaşlar arasında başlar ve kız çocuklarında daha sık görülür (kız:erkek oranı 3:2'dir). Southwood'un önerdiği juvenil psöriatik artrit (JPsA) tanı ölçütleri şöyledir: Majör olanlar artrit ve tipik sedef plakları, minörler ise daktilit, yüksük tırnak, sedefe benzer döküntü, ailede sedef öyküsünün bulunmasıdır.⁷⁰ Kesin JPsA tanısı için 1 major ve 3 minor ya da 2 major kriter gerekmekte, olası tanı için ise 1 majör ve 2 minör kriter yetmektedir. Artrit %50 olguda cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Eklem tutulumu değişik tablolar gösterir. Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetrik bir oligo-

veya poliartrit olarak başlar. Distal interfalangeal (DİP) eklem tutulumu sedef artritini düşündürür. Genellikle bir ya da birkaç parmağın hem metakarpofalangeal, hem PİP ve DİP eklemi tutulur ve sosis parmak denilen görüntü ortaya çıkar. Bu görüntü artrit yanında fleksör tenosinovit ile de oluşur. Hastaların %20-40 kadarında bu klinik tablo vardır. Etkilenen parmakta tırnaklarda çukurcuklar görülür (nail pitting). Bazı hastalar ise seropozitif poliartriküler JİA'dekine benzer simetrik poliartrit ile karşımıza gelebilir. Hastaların bir bölümünde ise sakroileit ve spondilit tipi tutulum olabilir. Sakroileit genelde tek taraflıdır. JPsa'da aksiyel tutulum erişkinlere oranla azdır. Erişkinlerden bir farkı da artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır.

Sedefin deri bulguları bazen çok belirgin ve yaygın olabilir. Ancak bazı olgularda özellikle aramak gerekebilir. Tipik olarak sedef plakları eklemlerin ekstansör yüzlerine, saçlı deriye, umbilikal çukura, perineye yerleşir. Tırnaklardaki sedef bulguları oldukça tipiktir. Yüksük tırnak görünümü, subungal keratoz, onikoliz gibi değişiklikler artritli seyreden sedef olgularında %60 oranında görülmesine karşılık, artrit olmayanlarda %30-40 kadardır. Kronik ön üveit JPsa'da %17 oranında görülmekte ve bunların %60-70'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. O nedenle 3-6 ay aralarla biomikroskopi göz muayenesi gerekmektedir.^{52-61, 68,70,71}

1.4.5 Tanı

JİA tanısı tamamı ile klinik ölçütlere göre yapılır. JİA tanısının konulabilmesi ve tam klinik tablonun oturması bazen uzun bir zaman dilimi alabilir. Hastalar başlangıçta farklı tanımlar ile izlenebilir. Hastalığın özgün bir laboratuvar verisi yoktur. Laboratuvar verileri yalnızca ayırıcı tanıda, alt grupları ayırmada ve izlemde yardımcı olmaktadır. Tanıda mutlaka her hastaya göz ön kamara muayenesi yapılmalıdır. JİA alt gruplarının temel özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Juvenil İdiopatik Artrit Alt gruplarının temel özellikleri⁷²

ILAR Alt grup	Pik başlangıç yaşı	K/E Tüm JIA'da %	Artrit Özelliği	Extra-Artiküler Bulgular	Laboratuvar	Terapi Notları
Sistemik artrit	2-4	1:1; %10	Poliartiküler, sıklıkla dizler, el bilekleri ve ayak bilekleri; aynı zamanda parmaklar, boyun ve kalçalar	Günlük ateş; evanescent raş; perikardit; plörit	Anemi; lökosit ↑↑; ESH ↑↑; CRP ↑↑; ferritin ↑; trombositler ↑↑ (MAS'da normal veya ↓)	standard MTX ve anti-TNFα ajanlarla tedaviye yanıt daha az + ; rezistan vakalarda IL-1 Ra kullanımını düşün
Oligoartrit	<-6	4:1; %50-60	Dizler++; ayakbilekleri, parmaklar +	Üveit %30+	60% ANA +; Diğer testler genelde normal; hafif ↑ ESH/CRP olabilir	NSAİİ ve intra-artiküler steroidler+; nadiren MTX kullanımı gerekir
Poliartrit, RF (-)	6-7	3:1; %30	Simetrik veya asimetrik; küçük ve büyük eklemler; servikal omurga; TME	Üveit %10+	%40 ANA+; RF negatif; ESH ↑ veya ↑↑; CRP ↑/normal; Hafif anemi	Standart terapi MTX ve NSAİİ; eğer cevap alınmaz ise anti-TNF ajanlar veya diğer biyolojikler+
Poliartrit, RF (+)	9-12	9:1; <-%10	Agresif simetrik poliartrit	%10 Romatoid nodüller+; düşük-dereceli ateş	RF pozitif; ESH ↑↑; CRP ↑/normal; hafif anemi	Uzun-sürelili remisyon olası değil; erken agresif terapi gerekir
Psöriatik artrit	7-10	2:1; <-%10	Küçük veya orta boyutlu eklemlerde simetrik artrit	10% üveit+; psoriasis 50%+	50% ANA+; ESH ↑; CRP ↑/normal; hafif anemi	NSAİİ ve intra-artiküler steroidler; ikinci basamak ajanlar nadiren gerekir
Enthesitis-related artrit	9-12	1:7; %10	Esas olarak alt ekstremitte eklemleri etkilenir; bazen aksiyel iskelet etkilenir (erişkin AS'den daha az).	Akut anterior uveit; Reaktif artrit ve IBD ile birliktelik	80% HLA-B27+	NSAİİ ve intra-artiküler steroidler; MTX'e alternatif olarak sulfasalazine düşünölmeli

1.4.6 Tedavi

Tedavinin amacı ağrıyı ve enflamasyonu kontrol altına almaktır. Bu şekilde, eklem hasarından koruyarak eklem hareketini, kas kuvvetini korumak ve normal fonksiyonların devamı sağlanmaya çalışılır

Non steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) JIA tedavisinde önemli 1. basamak ilaçlardır. Hastaların büyük kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde emniyetle kullanılır. 2. basamak ilaçlar yeterli yanıt alınamayan hastalarda kullanılır. En çok kullanılan ilaç metotreksattır. Glukokortikoidler ciddi sistemik hastalıkta, diğer tedavilere yanıt alınamayan durumlarda ve iridosiklitte tercih edilir. Oral, pulse veya intraartiküler kullanılabilir.

1.4.6.1 Birinci Basamak İlaçlar

Çocuklarda en sık kullanılanlar nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlardır. En yaygın kullanımı olan NSAİ'ler ibuprofen, endometazin, tolmetin ve naproksen sodyumdur. Tedavinin ilk 1-3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Yan etkileri anoreksi, gastrit ve gastrointestinal kanama, daha az sıklıkla hepatik, renal ve santral sinir sistemine ait yan etkilerdir. Mide yan etkilerini azaltmak amacıyla ilaçlar yiyeceklerle alınmalıdır, ancak sütle birlikte verilmemelidir. Olası gastrik yan etkilerini azaltmak amacıyla sükralfat, misoprostol, antiasit ve histamin-2 reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılmalıdır. Yüksek doz NSAİ alan hastalar dışkıda gizli kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından 3-6 aylık aralarla izlenmelidir.^{67,73}

1.4.6.2 İkinci Basamak İlaçlar

En çok tercih edilen ilaç metotreksattır. Bunun dışında antimalaryal ilaçlar, enjektabl ve oral altın tuzları, D–penisilamin ve sülfosalazin kullanılabilir.^{73,74}

Metotreksat: Metotreksat (Mtx) folik asit analogu olup dihidrofolikasit redüktaz inhibitörüdür. Mtx, T ve B lenfositlerin proliferasyonunu antikor sentezini, lökotrien yapımını ve IL-1 aktivitesini inhibe eder. 2. grup ilaçlar içinde etkili ve diğerlerine göre daha az toksik olan bir ilaçtır. Haftada bir subkutan veya oral kullanılır. 10 mg/m² başlanarak ağır vakalarda 20-30 mg/m²/haftaya çıkılabilir. En önemli yan etkisi hepatik fibrozdur. Çocuklarda nadirdir. Mtx kullanan çocuklarda 4 haftada bir karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılması önerilir. Yan etkilerini azaltmak için tedaviden 24 saat sonra 2-5 mg/gün folik asit verilmektedir.⁵²

Hidroksiklorokin: Antimalaryal bir ilaçtır. Daha çok erişkin romatoid artrit tedavisinde kullanılır. İmmunmodülatördür. Kollagenazı inhibe eder. Günde tek doz 5-7 mg/kg kullanılır. Gastrik iritasyon, myasteni benzeri kas zayıflığı, deri döküntüsü ve retinite yol açabilir.⁵²

Sülfosalazin: Poliartiküler JİA, oligoartiküler JİA, juvenil spondiloartropati vakalarında 50 mg/kg/gün dozunda kullanılır. 10 mg/kg/gün başlanarak haftalık olarak arttırılır. 30-50 mg/kg/gün dozuna çıkarılır. Hipersentivite, diyare, kemik iliği değişiklikleri gibi yan etkileri vardır. Sistemik JİA'da Steven Johnson reaksiyonuna neden olabildiğinden Kullanılmamalıdır.^{75,76}

Altın Tuzları: RF(+) poliartiküler JİA hastalarında kullanılabilir. Yan etkileri fazladır. Kaşıntı, alerjik döküntü, ağızda yara, ishal, proteinüri, eozinofiliye neden olabilir.

1.4.6.3 Sitotoksik İlaçlar:

Siklosporin A; hem var olan kemik hasarını azaltarak hem de yeni hasar oluşumunu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. 3 mg/kg dozunda kullanımı önerilmektedir. Aktif

sistemik JİA vakalarında 2-5 mg/kg/gün dozunda nadir de olsa kullanılmaktadır. Aktif sistemik hastalıkta nadiren kullanılır.^{67,77}

Siklofosfomid; yan etkileri çok fazla olan bir sitotoksik ilaçtır. Diğer tedavi seçenekleri ile yanıt alınamayan ciddi JİA vakalarında kullanılır. Bulantı, gastrik irritasyon, oral ülserasyonlar, alopesi, sistit ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri vardır. Etkinliği fazla olmadığı için ve yan etkileri fazla olduğu için çok nadir kullanılır.^{67,77}

Klorambusil; uzun yıllar amiloidoz gelişen hastalarda kullanılmakla birlikte yaşamı tehdit eden ciddi yan etkileri vardır.^{67,78} Klorambusil, bifonksiyonel alkilleyici ajan olarak görev yapan bir aromatik azotlu hardal türevidir. Alkilasyon, yüksek ölçüde reaktif olan etilenimonyum radikalının oluşması ile gerçekleşir. Etilenimonyum türevi ile sarmal DNA'nın 2 iplikçığı arasında karşıt-bağlar oluşması ve bunun daha sonra replikasyonu engellemesi, olası bir etki biçimidir. İlaç dozu 0,1-0,2 mg/kg'dır.^{67,77}

1.4.6.4 Glukokortikoidler: Kortikosteroidler, fosfolipaz A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu engeller, böylece prostoglandin, trombaksan ve prostosiklin oluşumunu önleyerek enflamasyonu baskılar. Makrofaj farklılaşmasını ve fonksiyonunu antagonize eder. Mast hücre degranulasyonu, fibroblast ve T hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eder. Antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri nedeniyle tedavide kullanılırlar. Oral glukokortikoidler orta ve ağır hastalarda seçilen tedavinin etkisi başlayıncaya kadar geçici olarak, hayatı tehdit eden sistemik bulguların varlığında ve kronik üveit tedavisinde kullanılmaktadır. En fazla etki 2 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında olmaktadır ancak bu şekilde kullanıldığında yan etkiler çok çabuk gelişmektedir. İlaç her 10 günde bir %10 olacak şekilde 3–6 ay içinde azaltılıp kesilmelidir. Uzun süreli kullanıldığında iyatrojenik cushing sendromu, büyümede gerilik, kırıklar, osteoporoz, katarakt ve enfeksiyonlara eğilim gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Tek veya iki eklem tutulduğu oligoartiküler JİA'lı vakalara, eklem içi lokal depo steroidler (triamcinolon heksasetonid 20–40 mg) uygulanabilir.⁷⁹

1.4.6.5 Biyolojik Ajanlar:

Mtx' a yanıt vermeyen özellikle erişkin romatoid artritli olgularda yeni tedavi seçenekleri ortaya konulmaktadır. Bu konuda en çok dile getirilenler anti TNF-alfa inhibitörü olan etanercept, infliksimab ve adalimumabtır.

Etanercept: insan rekombinant solubl TNFp75 reseptör ile IgG1 Fc kısmının füzyon proteinidir. Etanerceptin sistemik JİA'dan çok poliartiküler tipte etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi dozu 0,4 mg/kg/haftada 2 doz olarak subkutan olarak uygulanır. Haftalık tek doz 0,8 mg/kg/doz olarak kullanımı da önerilmektedir. En önemli yan etkisi enfeksiyon, özellikle

tüberküloz riskinin artmasıdır. Özellikle ve bu nedenle riskli hasta grubuna İsoniasid profilaksisi uygulanması uygun görülmüştür.⁸⁰

Infliximab: İnfliximab kontrollü olmayan çalışmalarda hastalık aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir. Önerilen doz 3-5 mg/kg/infüzyon'dur. Anti TNF monoklonal antikorlardır (TNF-alfa'ya karşı kimerik insan-fare monoklonal antikor) ve güçlü bir TNF nötralizan ajandır. Pediatrik hastalarda doz ve farmakokinetik bilgiler yetersiz olduğu için kullanımı sınırlıdır (68). Ciddi sistemik başlangıçlı JRA' sı olan ve konvansiyonel tedavilere dirençli olan bir hastada 10 mg/kg dozunda birer hafta ara ile iki kez iv infüzyon şeklinde uygulandığında iyi tolere edildiği ve ateş, anoreksi ve serozitin kontrol altına alındığı gösterilmiştir.^{80,81}

Adalimumab: İnfliksimab ve etanercept'ten sonra FDA (U.S. Food and Drug Administration) onayını almış olan üçüncü TNF inhibitörüdür. Tıpkı onlar gibi, adalimumab da TNFα'ya bağlanarak, onun kendi reseptörlerine bağlanmasını önlemektedir; adalimumab insan monoklonal antikor kullanılarak üretilmiştir, oysa infliksimab bir fare-insan kimerik antikorudur ve etanercept ise TNF reseptör-IgG füzyon proteindir. TNF-α inaktivasyonunun otoimmün hastalıklardaki down regülasyonu inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Ayrıca 4 yaş ve üstü çocuklarda JRA tedavisinde kullanımı da onaylanmıştır.^{80,82}

Anakinra: Non-glikolize insan IL-1 reseptör antagonistidir. 153 aminoasitten oluşur. 17.3 kilodalton ağırlığındadır. *E.coli*'den rekombinant DNA teknolojisiyle ekprese edilerek üretilmiştir. 1 mg/kg/gün olacak şekilde maksimum 100 mg/gün uygulanır. JİA'da semptomları ve bulguları azalttığı ya da progresyonu yavaşlattığı yönünde çalışmalar bildirilmiştir. Ciddi nötropeni, enfeksiyon, malignansi, enjeksiyon yerinde yara vb. yan etkileri bildirilmiştir.⁸³

1.4.6.6 Fizik Tedavi: Fizik tedavi ve egzersiz eklem hareketlerinin ve kas gücünün korunması için önemlidir. Çocuklar mümkün olduğunca aktif tutulmalıdır. Eklem fonksiyonlarının korunmasına yönelik hastalığın erken döneminden itibaren hastalar fizik tedavi programına alınmalıdır. Fizik tedavi ve egzersiz ile birçok hastada eklem hareketlerinin ve kas gücünün korunması mümkündür. Sabah sertliği ve tutukluluğun azaltılması için sıcak su banyoları önerilebilir. Çocuklar mümkün oldukça aktif tutulmalıdır. Mutlak yatak istirahati önerilmemektedir.⁸⁴

1.4.6.7 Cerrahi Tedavi: Nadiren cerrahi tedavi gerekir. Sinovyektomi bazen yararlı olabilir. Ciddi eklem deformiteleri olan hastada büyüme tamamlandıktan sonra total eklem replasmanı yapılabilir.⁵²

1.5 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (FMF)

FMF artmış akut faz belirteçleriyle birlikte tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, genellikle steril bir peritonit, plörit, monoartiküler ya da oligoartiküler artrit ve/veya deri döküntüleri ile seyreden otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz kökenli topluluklar olan Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmektedir.^{85,86}

FMF Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülen bir hastalıktır. Bununla birlikte Japon hastalarda bile tanımlanmıştır. Almanya, Polonya, Avustralya ve Brezilya'dan da hastalar bildirilmiştir.⁸⁹ Özellikle Kuzey Afrika'lı Sefardik Yahudiler (Endülüs,İspanya) hastalığın en şiddetli seyrettiği, amiloidozun en sık görüldüğü gruptur.^{87,88} Taşıyıcı sıklığı Türk, Ermeni ve Yahudi popülasyonlarında 1/3-1/5 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır.^{90,91} Türkiye'de yaygın olmakla birlikte FMF hastalarının çoğu Orta Anadolu kökenlidir.⁹² Etnik kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı Tablo 9' da gösterilmiştir.

Ülkemizde ise hastalık orta Anadoluda sık görülmektedir. Hastalığın sıklığının ülkemizde 1:1000 olduğu bildirilmiştir. Sivas'ta yapılan bir çalışmada ise bu oran 1:500 olarak bulunmuştur. Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceği bildirilmesine karşın ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir.

Ailesel Akdeniz Ateşine yol açan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. FMF kliniği olan hastaların beşte birinde ya tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mutasyonlardan hiçbiri gösterilememektedir. Bu nedenle gen analizinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü Ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise Ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Bu genin kodladığı 781 aminoasitlik proteine 'pirin/marenostin' ismi verilmiştir. Bu proteinin lökositler üzerinde otoregülatuar bir rol oynadığı düşünülmektedir. MEFV geninde bir mutasyon varsa hem enflamasyonun en önemli aracılardan IL-1,'in yapımı uyarılır, hem de apoptoz baskılanır ve dolayısı ile ufak uyarılar sonucu artmış inflamatuvar yanıt (ataklar) ortaya çıkar.

Tablo 9: Etnik Kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı⁹³

MUTASYON	EKSON	NÜKEOTİD	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	ETNİK GRUP
148E-Q	2	442	G-C	Arap, Ermeni Dürzi, Türk, Fransız
167E-D	2	543	G-C	Ermeni
267T-I	2	801	C-T	Polonya, Alman olmayan Musevi
369P-S	3	1105	C-T	
408A-G	3	1223	G-A	
479F-L	5	1413	C-G	Ermeni
680M-I	10	2040	G-C	Ermeni, Türk
680M-I	10	2040	G-A	
681T-I	10	2042	C-T	
692I del	10	2074-2076	AAT del	Dürzi (Suriye kökenli)
694M-V	10	2080	A-G	Yahudi, Ermeni, Türk, Arap
694M-I	10	2082	G-A	Arap, Türk
694M del	10	2080-2082	ATG del	
695K-R	10	2084	A-G	Yahudi, Türk
726V-A	10	2177	T-C	Dürzi (Suriye), Yahudi, Türk
744A-S	10	2276	G-T	Arap, Türk
761R-H	10	2283	G-A	İtalyan, Ermeni, Türk

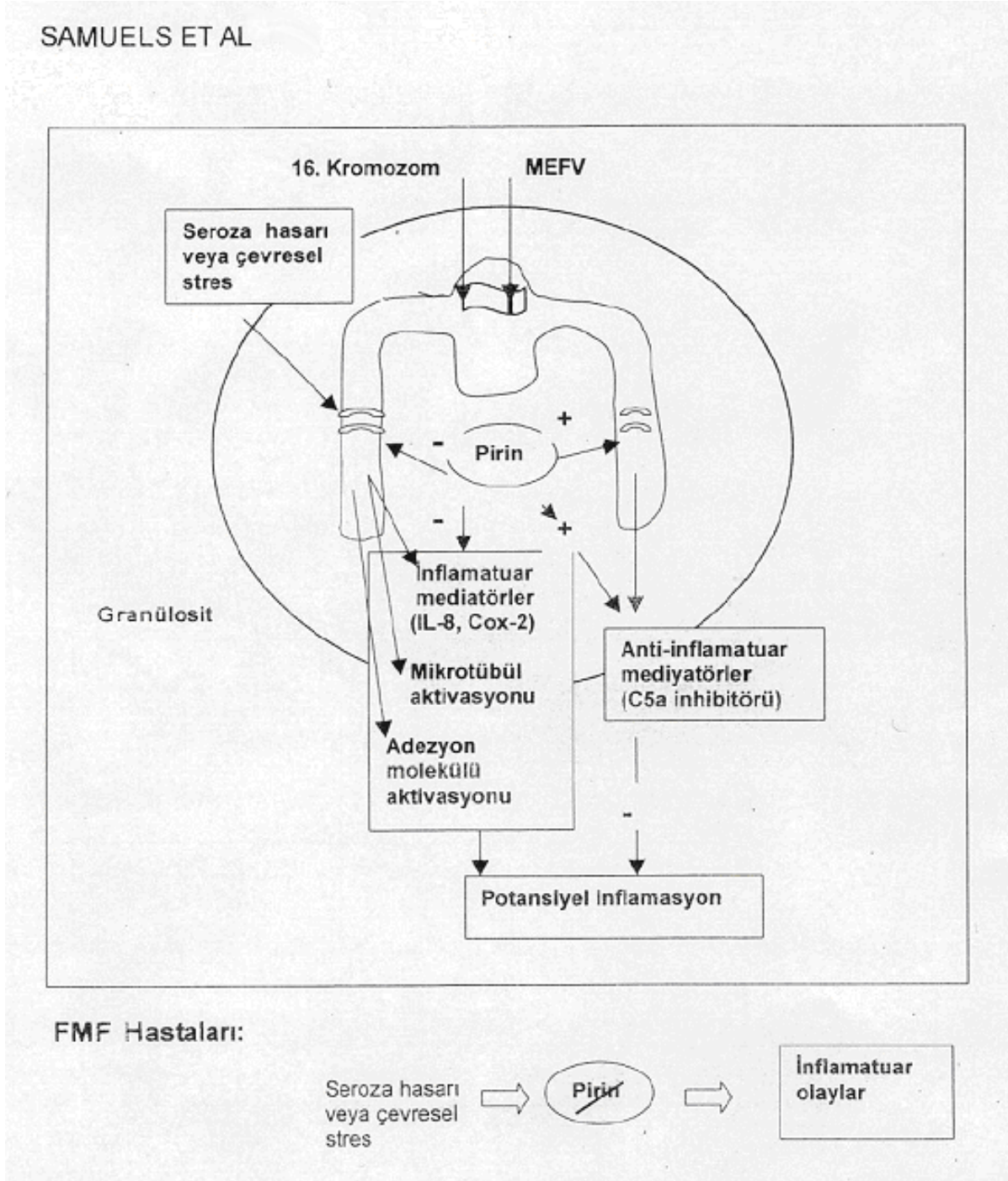
1.5.1 Patogenez

Otozomal resesif geçişli olan FMF hastalığına neden olan gen (MEFV) sağlıklı bireylerde de araştırmacıların pirin ya da marenostin (Marenostrium:Akdeniz) adını verdikleri ve normal koşullarda enflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteini kodlamaktadır. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar pirinin görevini yapamamasına ve enflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur.^{93,94} Eklemlere olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu enflamatuvar yanıt normal pirin varlığında inhibe edilebilirken FMF'li hastalardaki mutant pirin nedeniyle kontrol edilememektedir.

Bugün için en kabul gören hipotez, FMF'in peritoneal sıvı ve eklemlerde C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliği sonucu oluştuğudur. Bu hipotezi ortaya atan araştırmacılar, granülositler için oldukça güçlü bir kemoatraktan olan C5a'yı inhibe eden inhibitör eksikliğinin akut enflamatuvar atağa neden olabileceğini bildirmişlerdir.⁸⁵ Sağlıklı kişilerin sinoviyal ve peritoneal sıvıları C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen bir inhibitör protein taşırlar. Bu protein normal koşullar altında çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek enflamasyonu kontrol etmektedir. Eksikliği durumunda ise seröz zarlarda enflamasyon ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır.⁹⁶

Kastner ve arkadaşları FMF'in ağır enflamasyonla karakterize bir hastalık oluşu, MEFV geninin yalnızca nötrofillerde eksprese olması ve pirinin hücre çekirdeğine ait olmasından yola çıkarak pirinin fonksiyonunu ve FMF mutasyonlarının etkilerini açıklayıcı varsayıma dayalı bir hipotez geliştirmişlerdir. Bu hipoteze göre pirinin normal işlevi nötrofil kaynaklı enflamasyonun, büyük olasılıkla yine nötrofil düzeyinde baskılanmasıdır (down regülasyon). Pirin nötrofillerin proinflamatuvar bir molekülünün transkripsiyonel baskılayıcısı veya antiinflamatuvar bir molekülün arttırıcısı (up regülatörü) olabilir. Her iki durumda da FMF'nin resesif olarak kalıtsal geçiş göstermesi mutasyonların fonksiyon kaybına neden olduğunu düşündürmektedir. Atakların dokuya özgün olması belki de bazı hücre dışı ajanların serozal veya sinovyal membranlara tropizm göstermesi ya da pirinin serozal veya sinovyal vasküler yatakları hedef alan bir yapışma (adezyon) molekülünün ekspresyonuna neden olduğu varsayımı ile açıklanabilir. Pirin FMF hastalarında daha önce eksik olduğu gösterilmiş olan C5a / IL-8 inhibitör faktörünün biyokimyasal tanımına tam uymamakla birlikte, Babior ve Matzner, normal pirinin bu inhibitörün biyosentezini aktive ettiği hipotezini ortaya atmışlardır.⁹⁷ Bu teori ile serozada meydana gelen subklinik enflamasyon sonrası açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli inhibitör olmayışı ve böylece MEFV mutasyonlarının FMF ataklarına yol açtığı öne sürülmüştür. Normal koşullarda önemsiz olan

bir proinflatuar uyarı nötrofilleri uyarak C5'den daha fazla C5a oluşumuna neden olabilir ve daha sonra enzimler açığa çıkarak sürekli bir enflamasyon döngüsüne yol açabilir. MEFV mutasyonları ve C5a / IL-8 inhibitör eksikliği arasındaki olası ilişkilerin incelenmesi bu teorilerin geçerliliğini gösterecektir (Şekil 4).⁹⁷



Şekil 4: FMF Patofizyolojisi⁹⁷

FMF hastalarında bazen saptanabilen Romatoid Faktör(RF), Anti nükleer antikor (ANA), Çift Sarmal DNA Antikoru(dsDNA) gibi otoantikolar, primer bir otoimmün mekanizmadan çok, enflamasyon temelinde ortaya çıkan nonspesifik bulgulardır.⁹⁸

1.5.2 Klinik Bulgular

Hastalık ateşli, ağrılı ataklarla karakterize olup 38,5-40 °C arasındaki yüksek ateşe, periton, plevra ya da sinovyum seröz membranlarından birinde oluşan enflamasyonun neden olduğu ciddi karın, göğüs veya alt ekstremitenin geniş eklemlerinden birinin ağrısı eşlik eder. Hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif etmezler ancak FMF ataklarının bazı hastalarda menstruasyon, duygusal stres veya ağır fiziksel aktivite dönemlerine rastladığı görülür. Bazı hastalarda ise titreme benzeri şikayetlerin bulunduğu bir prodrom dönemi görülmektedir.

Ataklar kısa süreli olup 1-3 gün sürer ve tedavi edilmeden spontan iyileşir. Ancak atağa eşlik edebilen artrit veya artralji daha uzun sürebilmektedir. Ortaya çıkan ateşin yüksekliği ya da tutulan enflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Atakların seyri hastalar arasında çeşitlilik gösterebileceği gibi aynı ailenin bireylerinde bile farklı atak seyirleri görülebilmektedir. Ataklar arasında hasta kendini iyi hisseder ve bir sonraki atağa kadar normal fonksiyonlarını yerine getirebilir. Düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve beklenmedik şekilde ortaya çıkan ataklar hastalığın tipik özelliğini oluştururlar. Ömür boyu süren bu hastalığın seyrinde bir hastanın, hastalığın çok çeşitli formları ile karşılaşması mümkündür ancak sıklıkla aynı hastada yıllar boyunca aynı tip atak görülür.⁹⁹

FMF semptomları hastaların %70'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkmaktadır.¹⁰⁰ Erkek:Kadın oranı erkekler lehine olup 1,20:1'dir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki inkomplet penetransı ve/veya MEFV'nin iki allelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.¹⁰¹

38,5-40 C° arası yüksek ateş FMF'in önemli bir bulgusu olup 1-3 gün sürer. 40°C'ye varan, ağrı ya da başka lokalize enflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülüp birkaç saat sürer. FMF'in bu fenomeni çoğu zaman yanlışlıkla viral faranjite veya tonsillite bağlanır.⁸⁹ Bazı ataklarda ateş tek bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Ateş: FMF' de en sık görülen klinik bulgu ateştir. Yalnız ateşle süren ataklar olabilmesine rağmen, çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülür. 38,5- 40 °C arası yüksek ateş FMF'in önemli bir bulgusu olup 1-3 gün sürer. 40°C'ye varan, ağrı ya da başka lokalize enflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülüp birkaç saat sürebilir.

Karın Ağrısı: FMF' in ateşle birlikte en sık bulgusu hastaların yaklaşık %90'ında görülen karın ağrısıdır. Bu karın ağrısı atakları ani başlangıçlı ateş ve karının değişik bölgelerinde başlayıp sonra tüm karına yayılan ağrı olarak ortaya çıkarlar. Karın ağrısı bir kadrana lokalize veya tüm kadrarlarda olabilir ve şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişiklik gösterir. Hastanın muayenesinde rebound, hassasiyet, karın kaslarında tahta karın rijiditesi ve karında distansiyon sık rastlanan bulgulardır. Barsak seslerinin yokluğu ve radyografide ince barsakta multiple küçük sıvı seviyelerinin görülmesi akut batın oluşturan hastalıkları akla getirir. Eğer hasta opere edilmediyse bu bulgular 6-20 saat sonra geriler, ataklar genellikle 24-48 saatte geçer ve hasta atak öncesindeki kadar iyi olur.

Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen FMF hastalarının şikâyetlerinin 20 yaşından önce başlaması nedeniyle hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedir. Hatta bu dönemlerde apendektomi oranı %40'lara ulaşabilmektedir(91). Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltmektedir. Nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu olgularda asit, sklerozan peritonit saptanır.¹⁰¹

Göğüs Ağrısı: Plörit unilateral ve bilateral göğüs ağrısına neden olup hastaların %20-45'inde görülür. Plörit 7 güne kadar uzayabilir ve %5 olguda FMF' in ilk bulgusudur⁹⁸. Bu tek taraflı febril plörit de tıpkı peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı ve önceden belirlenemeyen tekrarlarla seyrettiğinden akut bir tablo zannedilir. Sıklıkla daha uzun süren infeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde düzelmesi ile ayırt edilebilir. Nefes alıp verirken ağrı olur ve etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Kostofrenik sinüsteki az miktardaki eksuda vasfındaki sıvı radyolojik olarak gösterilebilir. Bu eksuda çok sayıda nötrofil içerip 48 saat içinde geriler ve sekel bırakmadan düzelir.⁹⁸

Eklemler Ağrısı: Eklemler bulguları FMF' de 2. en sık karşılaşılan atak şekli olup hastaların %75'inde saptanır. En sık tutulan eklemler alt ekstremitelerdeki eklemleri olmasına karşın özellikle büyük eklemlerin bulunduğu ekstremitelerde de monoartrit görülebilir.^{99,146} FMF artritleri ani başlangıçlıdır ve 3 tane karakteristik özelliği vardır.

1. İlk 24 saatte bu artrit çok yüksek ateş eşlik eder.
2. Genellikle alt ekstremitenin büyük eklemleri olan ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinden birini etkiler.
3. Bulgular ve şikâyetler sıklıkla 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır ve sonra hızla düzelir ve iz bırakmazlar.

Artrit ile genotip arasında bir ilişki mevcuttur. M694V homozigotlarda artrit bulgusu diğer mutasyonları taşıyanlardan daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Türklerde ve Sefardik

Yahudilerde en sık görülen mutasyon M694V'dir. M694V mutasyonu taşıyan Türk çocukların %44'ünde artrit ortaya çıkarken M680I mutasyonu taşıyan çocuklarda ise sadece %4 olarak saptanmıştır.^{102,103}

Kas Bulguları: Myalji, FMF' in sık görülen bulgularındandır. Ağrı sıklıkla ciddi olmayıp fizik egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkar. Birkaç saatten bir güne kadar uzayabilir. Hatta bazen 3 haftadan daha uzun bile sürebilir. Dinlenme veya NSAİ'lerle düzelir.⁹²

FMF'de uzamış febril myalji sendromu tanımlanmıştır. Bu tabloya ciddi kuvvet kaybına neden olan kas ağrısı ve buna eşlik eden uzun süreli hafiften 38,5 °C'ye çıkabilen ateş, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, saatte 100 civarında saptanan ESH, lökositoz ve hiperglobulinemi eşlik eder.

Kolşisinin neden olduğu myopati özellikle azotemisi olan ve siklosporin kullanan hastalarda görülür. Kas enzimleri yükselir, EMG (Elektromiyografi) de anormallikler vardır. Biyopside otofajik vakuoller ve lizozomların agregasyonu gözlenir.¹⁰¹

Cilt Bulguları: Cilt ile ilgili bulguların sıklığı çeşitli yayınlarda %12 ile %43 arasında saptanmıştır (97,98). Bunlar içinde en sık görüleni olan erizipel benzeri eritem FMF'li çocukların %11'inde görülür. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35cm²'lik bir alanı kaplar. Çoğunlukla alt ekstremitelerde ayak bileği ile diz arasında ayak sırtında bulunurlar. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir.⁸⁹ Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da FMF'de görülebilen mukokütanöz lezyonlardır.¹⁰⁵ Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir.

Vaskülit: Henoch Schönlein Vaskülit (HSV), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin FMF'li hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Özdoğan H. ve arkadaşları kendi serilerinde HSP sıklığını %7.2, PAN sıklığını ise %0.8 olarak bildirmişlerdir.¹⁰⁶ FMF ile birlikteliği olan HSV'lerin çoğunun FMF kliniğinden önce başlaması nedeni ile özellikle riskli gruplarda HSV olan çocuklarda FMF araştırılmalıdır. İzole HSV'ye göre FMF ile birlikte olan HSV kliniği daha erken başlamaktadır, ancak vaskülit gidişi yönünden fark yoktur.¹⁰⁶ Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır.

Bu hastaların %50'sinde dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immün globulin düzeyleri gösterilmiştir. Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immünoglobulinler ve C3'ün gösterilmesi yukarıdaki hipotezi destekler. Aynı bulgular enfeksiyöz ajanlarında tetikleyici rol oynayabileceğini akla getirmektedir.¹⁰⁶

HSV en sık görülen vaskülit olup, sıklığı %5-7 arasında değişir. PAN %1 oranında görülür.⁸⁹ Hastaların pek çoğunda FMF vaskülit tanısı geliştikten sonra konulur.¹⁰⁷ Bu hastalar kopleman aktivasyonunun inhibisyonundaki bozukluktan dolayı akut damar yaralanmalarına ve siklosporin A toksisitesine daha duyarlıdır. PAN vaskülit bu hastalarda daha yaygın seyreder.¹⁰⁸ FMF'li hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir, myalji ve deri altı nodüller daha sık görülür. PAN'lı hastalar değerlendirilirken altta yatan bir FMF hastalığı olabileceği akla getirilmelidir. FMF ve Behçet'in birbirine benzeyen bazı özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir.¹⁰⁹

Skrotal Tutulum: Tunika vaginalisin enflamasyonu ile vakaların %5'inden azında febril skrotal ataklar görülebilir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkin hastalarda görülür. Tek taraflı, kısa süreli, kendiliğinden düzelen, kırmızı ve ağrılı skrotal şişlik gözlenir. Sintigrafide hiperperfüzyon görülür. Testis torsiyonu, bakteriyel epididimit ve orşit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strongülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir.^{101,110}

Nörolojik Tutulum: Temelde Santral Sinir Sistemi(SSS) ve meninkslerin tutulumu nadirdir. Buna rağmen Mollarettes menengitinin FMF'in bir parçası olarak ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Hastalar sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrısından şikayet ederler. Nadir olgularda aseptik menenjit gelişebilir. Aseptik menenjit gerçekte tespit edilmemiş olan Behçet hastalığına bağlı olabilir.^{101,104}

Hepatomegali, Splenomegali: Hastaların %30 ila %50'sinde splenomegali tanımlanmıştır ve bu hastaların rektal biyopsilerinde amiloidoz negatif bulunmuştur. Dalak büyümesi amiloidoz olmadan da gelişebilmektedir(92). Karaciğer tutulumu ise hemen tamamen amiloidozise sekonderdir. Karaciğer tutulumu AL tipi amilodiosiste AA tipi amiloidozise göre belirgin olarak daha fazladır. %5 oranında kolestatik sarılık gelişebilir ve prognozu kötüdür.¹¹¹

Pelvik Tutulum: Kadın FMF hastalarında fertilité olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bunun nedeninin enflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar sonucunda gelişen düşükler olduğu sanılmaktadır.¹¹²⁻¹¹³

1.5.3 Laboratuvar

FMF hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi henüz yoktur. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ve akut faz yanıtındaki artıştır(CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3,C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde

normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda serum amiloid A'nın (SAA) subklinik enflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır.¹¹⁴⁻¹¹⁵

1.5.4 Tanı

Yakın zamana kadar FMF için spesifik laboratuvar testi yoktu. FMF geni 1997 yılında klonlanana kadar hastalığın moleküler düzeyde tanısı yapılamamakta idi. Ayrıca 1997 yılına kadar hastalıkta patognomonik belirtilerin bulunmamasından dolayı herhangi bir biyokimyasal test ya da başka testler de tanı koydurucu olmadığından, şüphelenilen olgularda tanı ancak klinik temele dayandırılarak ve benzer semptomlar gösteren diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılarak konulmakta ve bir çeşit terapötik test olan kolşisin verilmesiyle düzelme olması FMF tanısı için yeterli oluyordu.^{116,117} Ayrıca Barakat ve arkadaşları tarafından çift kör yöntemiyle plasebo kontrollü bir çalışmada 500ml normal salin solüsyonu içinde 10mg metaraminol biartat'ın (Aramin) 3-4 saat boyunca intra venöz infüzyonu hasta olduğu bilinen 21 kişide tipik FMF ataklarının oluşumuna neden olurken 21 kişilik kontrol grubunun hiçbirinde bu ataklar oluşmamıştır. Metaraminol testi FMF tanısında kullanılmaktaydı.¹¹⁸

FMF hastalığında görülen bulgularının pek çoğunun FMF' e özgü olmaması ve bulguların pekçok hastalıkta da görülebileceği gerçeği bu hastalığın tanısında zorluklarla karşılabileceği gerçeğini ortaya koymaktadır. Günümüzde hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılan Tell-Hashomer kriterlerdir.¹¹⁹ Tell- Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen yeni kriterlerdir.¹¹⁷

Tel-Hashomer Kriterleri:

Major kriterler:

Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları

1. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
2. Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

Minör kriterler:

1. Tekrarlayan ateşli ataklar
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda FMF varlığı

- 2 major veya 1 majorle birlikte 2 minör kriter varlığında kesin tanı,
1 major ve 1 minör kriter varlığında olası tanı konulabilir.

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler:

Majör Kriterler:

Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması,

1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomples abdominal ataklar

Minör Kriterler:

1. İnkomples göğüs atakları
2. İnkomples artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt

İnkomples Ataklar:

1. Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması
2. Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat – 1 hafta)
3. Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
4. Lokalize abdominal ataklar
5. Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde FMF bulunması
2. Etnik köken

3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
10. Akraba evliliği

Kesin tanı

1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

1.5.5 Tedavi

Hastalığın tedavisinde günlük kolşisin, komplet remisyona yol açarak veya hastaların çoğunda atakların sıklık, süre ve ciddiyetini azalttığı için tedavinin temel taşıdır. Uygun dozda atakları kontrol etmede başarısız bile olsa amiloidozu engellemektedir.^{75,120} Hatta oluşmuş olan amiloidozu bile geri çevirebilmektedir.¹²¹

Zemer ve arkadaşları kolşisin tedavisinin FMF ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediğini gösterdiler. Erişkin hastalarda yaşa ve vücut ağırlığına bakılmaksızın tedaviye 1mg/gün ile başlanıp ataklarda remisyon sağlanana kadar 1,5-2mg/gün dozuna kadar çıkıldı. Çocuk hastalarda başlama dozu 0,5-1mg/gün idi. Bu çalışmada hastaların %65'inde tam, %30'unda kısmi düzelme sağlanıp %5'i tedaviye yanıtız bulundu.¹²² Amiloidozu olmayan 960 FMF'li hastada yapılan bir çalışmada, düzenli olarak 11 yıl kolşisin kullanan 906 hastada amiloid gelişimi %2, 9 yıl düzensiz kullanan 54 hastada %45 saptanmıştır.¹²³ Hastalar genellikle şikayetlerinde belirgin düzelmeden bahsederler ve çoğunda ataklar tamamen geçer. Bu tedavinin 16 yaş altındaki hastalarda da etkili olduğu ve çocukların gelişimini olumsuz etkilemediği saptanmıştır. Çocuklarda atakları kontrol ve amiloidoz gelişimini önlemek için gerekli dozun ne kadar olduğuna dair yeterli veri yoktur. Daha önceden Majeed

ve arkadaşları tarafından yaşa göre doz ayarlaması kullanılıp < 7 yaşta 0,5 mg/gün, 7-12,6 yaş arasında 1 mg/gün, >12,6 yaşta 1,5 mg/gün önerilmiştir. N. Özkaya ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada aynı yaş grubunda bile vücut ağırlığı ve vücut yüzeyine göre büyük farklılıklar gösterdiği, dozun mg/kg/gün ya da mg/m²/gün olarak hesaplanması gerektiği ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada 5 yaş altı hasta grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır.¹²⁴ Kolşisin tedavisine yanıtaki bireysel farklılıkların genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere bağlı olduğuna dair pek çok çalışma vardır.¹²⁵ Ancak temel olarak kolşisinin etkinliği 3 faktöre bağlıdır. Bunlardan ilki tedaviye başlanma anındaki böbrek hastalığının düzeyidir. İkinci faktör ilaç dozu olup, atakları önlemek için daha küçük dozlar yeterli olabilmesine karşın amiloidozu önlemek için en az 1mg/gün kullanılması gerekir. Üçüncü faktör ise tedaviye başlanıldığı andaki histopatolojik bulgulardır.^{125,126} İlaç hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmekle birlikte bulantı, kusma, hafif diare, azospermi, malabsorbsiyon (laktoz intoleransı), miyopati, nöropati gibi yan etkileri vardır.¹²⁷ Hastalara laktozsuz diyet verilmesinin semptomlarda düzelme sağladığı, simetikon gibi ilaçlarla görülecek yan etkilerin önemszenmeyecek boyutta olduğu jejunal biyopsilerle gösterilmiştir.¹²⁸

Artrit FMF'li hastalarda en sık görülen bulgulardan biridir. Hastaların yaklaşık %70-75'inde artrit görülmektedir. Hastaların çoğunda akut monoartrit görülürken, vakaların az bir kısmında gezici artrit de görülebilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada FMF'li hastaların artrit atağı sırasında %75'inde ASO yüksekliği saptanmış olup bu veriler FMF artrit ile ASO yüksekliğinin yakın ilişki içinde olduğunu destekler niteliktedir. FMF'li hastalarda romatizmal kalp hastalığı sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Bu tespit doğru ise bu hastalarda streptokokal enfeksiyonlar çok daha etkin tedavi edilmeli ve gerekirse Penisilin profilaksisi verilmesi faydalı olacaktır.¹

1.6 BAĞ DOKUSU HASTALIĞI

Klinik spektrumu oldukça geniş, etyolojisi bilinmeyen, çeşitli organ ve dokulardaki bağ dokusunu tutan bir grup hastalıktır. Sellüler komponentlere karşı antikorlar oluşur. Bu hastalıklar: SLE, Polimiyozit, Dermatomyozitler, Sjögren Sendromu, Skleroderma, Behçet Hastalığı,... bu grupta yer alan hastalıklardır.¹³⁰

1.6.1 Sistemik Lupus Eritomatozis

Sistemik lupus eritematozus (SLE) patojenik otoantikorlar ve immünkomplekslerin doku yıkımına yol açtığı etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. SLE özellikle genç kadınların hastalığıdır. En yüksek insidans 15 ila 40 yaşları arasında çocuk doğurma çağındaki olan kadınlarda görülür. Kadın erkek oranı 5/1'dir. SLE güçlü bir ailevi birikim göstermesine rağmen çoğu hastada sporadik olarak ortaya çıkar.¹²⁹

1.6.1.1 İmmünopatoloji

Patojenik otoantikorlar ve immün kompleksler doku yıkımına yol açar. Anormal immün yanıtın temelinde poliklonal ve antijene spesifik T ve B hücre reaktivitesi ve bu reaktivitenin yetersiz regülasyonu yer alır. SLE'nin patolojik bulguları tüm vücutta gözükür. Hem immün kompleks birikimi hem de vaskülitte yol açar. Deri lezyonlarında başlıca dermo-epidermal bileşkede enflamasyon, dejenerasyon ve immün kompleks birikimi görülür. En iyi bilinen örnek böbrek tutulumudur. Mezangial hücre ve mezangial matriks artışı, enflamasyon ve hücresel proliferasyon ile birlikte bazal membran defektleri ve immün kompleks (Ig M, Ig G, Ig A ve kompleman komponentleri) birikimi görülür. Diğer organlarda non-spesifik olarak enflamasyon belirtileri ve damar değişiklikleri gözlenir. Örneğin merkezi sinir sisteminde kortikal mikroinfarktlar ile dejeneratif ve proliferatif değişikliklerin eşlik ettiği vaskülopati vardır. Vaskülitte gösteren enflamasyon ve nekroz genellikle nadirdir. Perikard, miyokard, ve endokard tutulabilir. Ayrıca Libman-Sacks endokarditi olarak bilinen verrüköz endokardit SLE'nin bir diğer klasik patolojik bulgusudur. En sık mitral kapakta vejetasyonlar gözükür. SLE'de de görülebilen küçük ve orta çaplı arterlerin nekrotizan vaskülitte oklüziv vaskülopatiye yol açarak hem venöz hem arteriyel sistemde trombozlara sebep olur. Trombozlar SLE' de başka sebeplerle de ortaya çıkabilir; koagülasyon bozukluğu, bizzat enflamasyon veya pıhtılaşma sistemi komponentlerine karşı gelişen otoantikorlar tromboza sebep olabilir.^{129,131}

1.6.1.2 Klinik

Bir çok SLE hastasında halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı gibi nonspesifik yakınmalar bulunurken, hastalar İdiyopatik Trombositopenik Purpura, Akut Hemolitik Anemi, Akut Romatizmal Ateş, izole hematüri, Nefrotik Sendrom, plörezi, Otoimmün Hepatit, süregen ürtiker ve anjiödem ve febril nötropeni tablolarında başvurabilirler. Ciltte kelebek raş, yaygın eritem, güneş hassasiyeti, subakut kütanöz lupus eritematozus, diskoid lezyonlar, alopesi, ağız yaraları, eritema nodozum, vaskülitik lezyonlar ve Raynaud görülebilir. Artralji, artrit, miyalji, güçsüzlük, fibromiyalji gibi kas-iskelet sistemine ait bulgular da sıklıkla gözükür. Plörezi, perikardit veya peritonit olarak ortaya çıkar. Plevral effüzyonlar genellikle bilateral ve az miktarda olur; nadiren masif olur. Klinik olarak perikardit %20-30 oranında olur ancak otopsi serilerinde %60'lara varan oranlarda perikardiyal effüzyon bulunur. Hastaların bir kısmında splenomegali ve patolojik incelemede reaktif hiperplazi gösteren lenfadenopatiler görülür.

Nefrotik sendrom ya da kronik böbrek yetmezliği gelişmedikçe hastaların böbrekle ilgili yakınmaları olmaz. Olguların yaklaşık %50' sinde böbrek tutulumu görülür.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre SLE'de nefritler şöyle sınıflanabilir:

1. Normal
2. Mezanjial değişiklikler
3. A) Fokal segmental glomerülonefrit
3. B) Fokal proliferativ glomerülonefrit
4. Diffüz glomerülonefrit
5. Diffüz membranöz glomerülonefrit
6. Sklerozan glomerülonefrit

SLE'de nöropsikiyatrik yakınmalar çok geniş bir spektrum içinde izlenir. Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, epileptik nöbet, serebro-vasküler olay, kranyal nöropati, periferik nöropati, organik beyin sendromu, ağır depresyon veya psikoz görülebilir.

Kalp tutulumu olarak en sık perikardit (olguların %30'unda) gözükür. Aritmi, ileti bozuklukları, açıklanamayan kardiyomegali, taşikardi ve/veya konjestif kalp yetmezliği bulguları olduğunda miyokardit düşünülmelidir. Özgün valvülit lezyonu Libman-Sacks Endokarditidir.

SLE'de klinik spektrumun bir parçası olarak veya SLE'nin klinik özelliklerinden bağımsız olarak gelişebilen antifosfolipid sendromunda hem arteriyel hem de venöz

trombozlar, tekrarlayan düşükler, immün trombositopeni ve hücrelerin fosfolipid komponentlerine yönelik çeşitli antikorlar görülür.

Göz tutulumu nadirdir. Episklerit ya da retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkabilir.^{129,131}

1.6.1.3 Laboratuvar Bulguları

Hematolojik bulgular:

Anemi; kronik hastalık anemisi, akut otoimmün hemolitik anemi, kayıplara, ilaçlara ya da böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişebilir. Lökopeni (2500-4000/mm³), lenfopeni (<1500/mm³), trombositopeni (<150.000/mm³), pıhtılaşma bozuklukları, lupus antikoagülanı, uzamış PTT, antikardiyolipin antikorları, yalancı pozitif VDRL testi gibi bulgular izlenir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle yüksek olur ancak lupus aktivitesiyle paralellik göstermez, uzamış remisyonlarda da yüksek seyredebilir. C-reaktif protein lupus alevlenmelerinde genellikle düşük bulunur. SLE'e eşlik eden infeksiyon varsa veya SLE'e bağlı plörezi veya artritlerde yükselebilir.¹²⁹

Serolojik bulgular:

C3 ve C4 komplemen komponentleri SLE aktivasyonlarında düşük bulunur. Çift sarmal DNA'ya karşı gelişen otoantikorlar (anti-ds DNA) ve Anti-Sm gibi antikorlar teşhiste yardımcı olurlar. Böbrek tutulumunun takibinde antids DNA titresindeki değişiklik aktiviteyi göstermesi bakımından anlamlıdır.

1.6.1.4 Tedavi

Öncelikle hasta eğitimi gereklidir. Birçok hasta güneşe hassas olacağı için güneşten korunma uyarısı yapılmalıdır. SLE'de infeksiyonlar sıklıkla özellikle kortikosteroid ve sitotoksik tedavi yapılan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda görülür. Sebebi belli olmayan ateş varlığında infeksiyonlar mutlaka araştırılmalıdır ve hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Aktif SLE'li kadın hastalarda özellikle nefriti olanlarda, anti-malaryal ilaçlarla veya sitotoksik tedavi yapılan hastalarda doğum kontrolü önemlidir. Hamilelik hem anne için SLE alevlenmesi riski açısından hem de fetus için birçok risk taşır. Hamile bir SLE'li hastanın normalde olduğundan daha sık kontrolü ve titiz bir şekilde hastalık aktivasyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Anti-Ro (anti-SSA) antikorları yüksek olan annelerde antikorlar bebeğe geçerek neonatal lupus tablosu oluşturabilir. Döküntü, kardiyak aritmi ve pace-maker'a cevap vermeyen tam bloklar görülebilir. Bu nedenle gebe SLE'lilerin anti-Ro titrelerine bakılıp yüksek bulunması halinde steroid tedavisi yapılması gerekir.

İlaç tedavileri: Tedavi planını basitleştirmek için ampirik olarak hastalığı hafif ve ağır olarak ikiye ayırmak mümkündür.

1) *Hafif hastalıkta:* ateş, artrit, az miktarda perikard ve/veya plevral effüzyon, döküntü, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk mevcuttur. Bu durumda öncelikle aspirin veya diğer non-

steroidal anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAI) yararlanılır. Ancak NSAI'ların böbrek ve karaciğer toksisite yaptıkları ve nöropsikiyatrik semptomlara yolaçabilecekleri de unutulmamalıdır. Cilt döküntüsü ve mukoz membran tutulumunda tedaviye anti- malaryal ilaçlar: hidroksiklorokin sülfat 200 mg bid, klorokin fosfat 250 mg bid ve/veya topikal veya intra- lezyonel kortikosteroidler eklenebilir. Eğer bu tedavi ile poliartrit, miyalji, yorgunluk ve veya serozit semptomları hala devam ediyorsa tedaviye sistemik 0.5 mg/kg/gün prednizolon eklenebilir.

2) *Ağır hastalık*: Masif plevral ve/veya perikard effüzyonları, böbrek tutulumu, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, merkezi sinir sistemi tutulumu, vaskülit, miyokardit, lupus pnömonisi ve akciğer hemorajisi olarak tanımlanabilir. Sistemik kortikosteroid tedavisi başlıca seçilmesi gereken tedavidir. Klinik yanıtı göre 1 mg/kg/gün dozunda ya da bolus olarak (1000 mg/günaşırı) uygulanabilir. Bu tedavi hastalığın şiddetine göre 4 ya da 6 haftaya uzatılır. Yüksek doz intravenöz bolus siklofosfamid (0.5-1 mg/m³) major organ tutulumunda sıklıkla uygulanır. Aylık siklofosfamid infüzyonlarının diffüz proliferatif glomerülonefritte böbrek fonksiyon kaybını önlediği gösterilmiştir ve bu nedenle bu tedavinin en az 6 ay ayda bir ve sonrasında 2-3 ayda bir olarak 2 ya da 3 yıla tamamlanması gereklidir. Lupus nefritinde siklofosfamide alternatif olarak daha az toksik, daha az etkili bir ajan olan azatioprin de (1-3 mg/kg/gün) kullanılabilir.¹³¹

1.6.2 Sistemik Skleroz

Sebebi bilinmemekle birlikte hastalığın ortaya çıkmasında çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminde bulunduğu düşünülmektedir. Hastalık en sık 30-50 yaşlarındaki kadınlarda görülür; kadın erkek oranı 7-12/1'dir. Başlıca patoloji yaygın bir şekilde bulunan küçük damar vaskülit ve fibrozistir. Her ikisi de deride ve iç organlarda görülür. Özellikle küçük arterler, arteriyol ve kapillerlerin tutulduğu proliferatif, tıkalı bir vaskülopati görülür. Olay öncelikli olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu ve tahrip olması ile başlar. Aktive olmuş fibroblastlardan salgılanan kollajen, fibronektin, ve glukozaminoglikanların artmış birikimi fibrozise yolaçar. Deride fibrozis subkutan dokuda ve dermisin alt tabakasında yer alır. Sistemik sklerozda erken dönemde immün sistem aktivasyonu görülür. Başlangıçta anti nükleer antikorlar hastaların %95'inde pozitifdir. Bazı otoantikorlar sistemik skleroz için özellikle spesifiktir. Bunlar: anti-topoizomeraz-1, anti-sentromer, anti-RNA polimeraz III, anti-U3 RNP olarak sınıflanabilir.¹³²

1.6.2.1 Klinik Özellikler

Hastalığın ilk semptomları tipik olarak nonspesifiktir. Başlıca Raynaud fenomeni, halsizlik, yorgunluk ve kas- iskelet sistemine ait yakınmalardır. Bu yakınmalar haftalar hatta aylar boyunca devam edebilir. İlk spesifik bulgu el ve parmaklara ait ciltte şişme ile başlayan

sertleşmedir. Bu aşamadan sonraki klinik seyir oldukça değişkendir. Cildin tutulumuna göre diffüz ve sınırlı olarak ayrılabilir.

a) *Sınırlı tutulumda*: gövde tutulumu olmadan ekstremitelerin distal kesimleri tutulur. Hastaların çoğunun Raynaud süresi 5-10 yıl gibi uzundur. Organ tutulumu hiç görülmeyebilir ya da geç dönemde ortaya çıkar. CREST sendromu (kalsinozis, Raynaud, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telanjektazi) bu sınıfta yer alır. Pulmoner fibroz olmadan gelişen pulmoner hipertansiyon sınırlı tipin önemli bir komplikasyonudur. Ayrıca büyük arterlerin tıkanığı da görülür; bu da dijital iskemi ya da gangren ya da otoampütasyonlara yolaçar. Anti-sentromer antikor genellikle pozitifdir. Sınırlı tutulum diffüz tipe oranla daha iyi prognoza sahiptir.

b) *Diffüz tutulumda*: Cilt kalınlaşması ekstremitelerin proksimal ve distal kesimlerinde ayrıca gövdede de mevcuttur. Raynaud fenomeni başladıktan kısa süre sonra hastalık başlar. Antisentromer antikoru negatiftir, anti nükleoler antikor pozitifliği görülür. İç organ: akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumu görülür ve prognozu daha ağırdır. Akciğer tutulumu başlangıçta efor dispnesi ve non-produktif öksürük ile kendini gösterir. Alveollerde fibrozla giden iltihap ve beraberinde interstisyel fibrozis ortaya çıkar ve mortalitesi yüksektir. Kalpte en sık perikardit gözüktür ancak hastalarda belirgin perikardit semptomları izlenmeyebilir. Miyokard tutulduğunda efor dispnesi, çarpıntı ve göğüs ağrısı olur. Gastrointestinal sisteme ait en sık yutma güçlüğü, pirozis, özofageal reflü ve özofajit gözlenir. İnce barsak tutulumu olduğunda obstrüksiyon, distansiyon, karın ağrısı, ishal ve malnütrisyon ortaya çıkar. Diffüz veya sınırlı skleroderma bir veya daha fazla bağ dokusu hastalığı ile birlikte görülebilir. Ya da miks bağ dokusu hastalığı adı altında sistemik lupus eritematozus, polimiyozit, romatoid artrit ile birlikte ortaya çıkabilir. Tedavide birçok ilaç denenmiştir ancak hiçbirinin etkinliği ispat edilememiştir. Raynaud fenomeni ve dijital ülserler için bir prostasiklin analogu olan İloprost umut vaat etmektedir. Metotreksatın yararlı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Daha birçok deneysel aşamada ajan bulunmaktadır. Sklerodermanın tedavisinde organ tutulumlarına yönelik semptomatik tedaviden de yararlanılır.¹³²

1.6.3 Enflamatuvar Kas Hastalıkları

Diğer bağ dokusu hastalıklarına göre daha nadir görülürler. Başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir. 10-15 yaşlarında ve 45-60 yaşlarında olmak üzere iki zirve yapar. Elli yaş sonrası sıklıkla maligniteler ile birlikte gözlenir. Kadın: erkek oranı 2/1'dir.¹³⁰

Polimiyozit tanısı

- a) Proksimal kas güçsüzlüğü,
- b) Kas enzimlerinin yüksek olması,
- c) Elektromiyografi (EMG) ile miyopatik değişikliklerin gösterilmesi,

d) Kas biyopsisi ile enflamasyonun gösterilmesi ile konur.

Ek bir kriter olan döküntü dermatomiyozit tanısı koymaya yeter.

1.6.3.1 Klinik Özellikler

Polimiyozit

Başlıca semptom simetrik, proksimal kas güçsüzlüğüdür. Beraberinde yorgunluk, sabah sertliği ve iştahsızlık bulunur. Genellikle sinsli olarak 3-6 ay içersinde başlar. Omuz ve kalça kavşağı başlıca tutulan yerlerdir. Hastaların yarısında boyun fleksör kasları tutulur. Ancak oküler ve fasyal kaslar hiçbir zaman tutulmaz. Özofagus proksimal kaslarının tutulumuna bağlı olarak disfaji; farengeal kas tutulumuna bağlı olarak ses kısıklığı ve yutma güçlüğü gözükür. Miyalji ve artralji görülür ancak kural olarak sinovit ve kasların hassasiyeti nadirdir. Periorbital ödem ve Raynaud fenomeni de gözükür. Akciğerde interstisyel fibrozis veya interstisyel pnömoni ve daha ağır vakalarda aspirasyon pnömonileri sık görülür. Kas enzimlerinden özellikle kreatin kinaz (CK), aldolaz, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) yüksektir. EMG'de 1) artmış insersiyonel aktivite, fibrilasyon ve keskin pozitif dalgalar, spontan garip yüksek frekans çıkışları ve düşük amplitüdlü ve kısa süreli polifazik motor ünite potansiyelleri tipiktir. Kas biyopsisinde değişik evrelerde nekroz ve rejenerasyon evresinde kas lifleri görülür. İnflamatuvar hücreler genellikle fokal ve endomisyal yerleşim gösterirler. İltihap başlıca T hücrelerinden ve az miktarda makrofajlardan oluşur.¹³⁰

Dermatomiyozit

Polimiyozit için tanımlanan tüm klinik bulgular bulunur ek olarak deri döküntüleri gözükür. Döküntüler kas güçsüzlüğünden bir yıl kadar önce başlayabilir. Gottron papül ya da plak olarak tabir edilen simetrik yerleşimli eklemlerin (interfaleal, dirsek, diz ve malleol) dorsal yüzünde mor, yüzeiden hafif kabarık döküntüler tipiktir. Yine karakteristik olarak periorbital ödem ile beraber göz kapaklarında heliotrop raş gözlenir. Ayrıca omuzlarda, boyunda, göğüs ön yüzünde bazen V şeklini alan maküler eritem bulunur. Kas biyopsisinin histopatolojisinde klasik olarak perivasküler yerleşimli B ve Hepler T lenfositlerinden oluşan inflamatuvar hücreler gözlenir.¹³⁰

1.6.3.2 Malignite ve Miyozit

Malignite kas güçsüzlüğünün öncesinde veya takipte gelişir. Dermatomiyozitle birlikte daha sık olduğu bildirilmekle birlikte tamamen kişiye özel olarak da ortaya çıkabilir. Kural olarak inflamatuvar miyozitlerde tedaviye yanıt alınamadığında maligniteler düşünülmelidir.¹³⁰

1.6.3.3 Tedavi

Tedavide rehabilitasyonun yeri önemlidir. Başlangıçta 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlanır. Tedaviye yanıt ilk haftalarda veya 3-6 ayda giderek artarak elde edilir.

Kortikosteroidlere yanıt elde etmekte güçlük çekilirse azatioprin ya da metotreksat gibi başka bir immünsüpresif de tedaviye eklenir.¹³⁰

Söz konusu olan hastalıkların ortak noktası çeşitli mekanizmalarla enflamasyon yanıtının oluşmasıdır. Enflamatuvar yanıt sırasında organ ve sistemlerde oluşan değişikliklere akut faz yanıtı denir. Enflamasyon ile IL-1, IL-6, TNF-alfa salınımı ile karaciğer'den akut faz proteinlerinin sentezi gerçekleşir.

Akut Faz Proteinleri

- CRP
- Fibrinojen
- Ferritin
- Serum Amiloid A
- α -1 antitripsin
- α -1 antikomotripsin
- Haptoglobulin
- Hemopeksin
- α -1 asit glikoprotein
- Seruloplazmin
- C 3 - C 4 kompleman proteinleri
- Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)
- IL-1 Reseptör Antagonisti

ESR, akut faz proteinlerindeki artışı yansıtan indirekt bir göstergedir. Albumin, prealbumin, transferrin ve retinol bağlayıcı protein inflamasyon sırasında azalan negatif akut faz proteinleridir¹⁴⁷

2. OLGULAR VE METOD

2.1 OLGULAR

Çalışmaya ASO yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünülen ve aynı zamanda ARA ayırıcı tanısında da yer alan 7 grup hasta dahil edildi. **Grup 1:** Bağ Doku Hastalığı tanısı ile EÜTF Çocuk İmmünoloji Polikliniği'nden takip edilen tanısı kesinleşmiş toplam 29 hasta, **Grup 2:** Juvenil İdiyopatik Artrit tanısı konmuş İmmünoloji polikliniğince takip edilen 36 hasta, **Grup 3:** ARA tanısıyla EÜTF Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nden takip edilen 37 hasta, **Grup 4:** FMF tanısıyla Çocuk İmmünoloji Polikliniği tarafından takip edilen 45 hasta, **Grup 5:** Poststreptokoksik Reaktif Artrit tanısı konan Genel Pediatri Polikliniğine başvuran ve/veya Genel Pediatri servisinde yatarak tetkik ve tedavi edilen 34 hastanın verileri retrospektif olarak taranarak olgu rapor formları dolduruldu. **Grup 6:** ASO yüksekliği saptanan grup; herhangi bir romatolojik yakınmayla veya ASO düzeyi bakılması gereken klinik tabloyla Mayıs 2011 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran hastalardan ASO yüksekliği saptanan 33 hasta prospektif olarak takip edildi. **Grup 7:** Herhangi bir nedenle Ocak 2006 ile Aralık 2013 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerine veya polikliniklerine başvuran hastalardan boğaz kültüründe GAS üremesi saptanan hastalardan EÜTF hastane bilgi sisteminde ASO değeri mevcut olan 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tablo 21: Olgu gruplarının dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	Toplam
Grup Adı	BDH	JİA	ARA	FMF	PSRA	İzole ASO Yüksekliği	Boğaz Kültürü (+)	
Olgu Sayısı (n)	29	36	37	45	34	33	35	249

Çalışmaya alınma kriterleri:

Kronik Romatolojik hastalık Tanısı olan hastalar için:

1. Tanı yaşı 6 ay ile 18 yaş arasında olmak
2. Tanı kriterlerine uygun şekilde Bağ Doku Hastalığı, JİA, ARA, FMF, PSRA hastalıklarından bir veya birkaçının tanısının konması
3. Poliklinik izlemi süresince en az bir kez ESH, CRP, SAA ve ASO düzeyi bakılmış olması

ASO Yüksekliği saptanan hastalar için:

1. 6 ay ile 18 yaş arasında olmak
2. Herhangi bir nedenle Genel Pediatri polikliniğinde ASO düzeyinin yüksek saptanması şeklinde belirlendi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

Kronik Romatolojik Hastalık tanısı olan hastalar için:

1. Tanı yaşı <6 ay veya >18 yaş olmak
2. Bağ Doku Hastalığı, JİA, ARA, FMF, PSRA dışında kronik hastalık varlığı

ASO Yüksekliği saptanan hastalar için:

1. Tanı yaşı <6 ay veya >18 yaş olmak şeklinde belirlendi.

2.1.1 Veri Toplama

Grup 3 (ARA)

1992 yılında Amerikan Kalp Birliği tarafından modifiye edilmiş Jones kriterlerine göre ARA tanısı konan, EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğinden takip edilen hastaların mevcut poliklinik takip dosyaları tespit edilerek, dosya taraması yapılarak olgu rapor formu için gerekli retrospektif veriler elde edildi. Söz konusu

veriler olgu rapor formunda bulunan hastanın tanısı, hasta bilgileri (ad, soyad, cinsiyet, doğum yeri, akraba evliliği olup olmadığı, semptom-tanı yaşı, öz-soygeçmiş bilgileri,...), fizik bakı bulguları, mevcut bazı laboratuvar verileri (varsa hemogram değerleri, ASO düzeyi, kompleman düzeyleri, Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, SAA gibi akut faz reaktanları, İmmünglobulin düzeyleri, Total protein-Albumin düzeyi, ANA, varsa EKG bulgusu, X-ray, MRI gibi görüntüleme tetkik sonuçları, FMF tanılı hastalar başta olmak üzere tüm hastaların varsa MEFV mutasyon analiz sonucu, varsa Boğaz kültürü sonuçları. Bunun dışında hastaların izlemde bakılan kontrol laboratuvar tetkiklerinden CRP, ESH, SAA ve ASO düzeyleri hastaların poliklinik dosyalarından taranarak olgu rapor formuna kaydedildi. Hasta dosyalarında bulunan iletişim bilgileri aracılığıyla hasta ve hasta yakınlarına ulaşılarak gerekli onam alındı.

Grup 1, 2, 4, 5

Bağ Doku Hastalığı (**Grup 1**), JİA (**Grup 2**), FMF (**Grup 4**), Poststreptokoksik RA (**Grup 5**) tanılarıyla EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğinden takip edilen hastaların mevcut poliklinik takip dosyaları tespit edilerek dosya taraması yapılarak olgu rapor formu için gerekli retrospektif veriler elde edildi. Hasta dosyalarında bulunan iletişim bilgileri aracılığıyla hasta ve hasta yakınlarına ulaşılarak gerekli onam alındı.

Grup 6 (İzole ASO yüksekliği)

Çeşitli romatolojik hastalık yakınmalarıyla veya herhangi bir nedenle EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran ve ASO yüksekliği saptanan herhangi bir Romatolojik Hastalık tanısı olmayan hastalar ilgili poliklinikte tespit edilip gerekli onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Araştırmanın kısa özeti, çalışmaya alınma kriterleri, dışlama kriterlerinin belirtildiği duyuru notları poliklinik odalarında hekimlerin göreceği panolara asılarak, araştırma görevlileri çalışma hakkında bilgilendirildi. Bu yöntemle saptanan hasta grubunun çalışmanın bir nevi kontrol grubu olması planlandı ve söz konusu hastalar prospektif olarak takibe alındı. Olgu rapor formunda bulunan yukarıda belirtilen laboratuvar tetkikleri istenerek olgu rapor formları dolduruldu. Bu grupta yer alan hastalar Mayıs 2011 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında takip edilerek konulan tanılar kayıt altına alındı. Bu hastalardan ARA, PSRA, FMF, JİA veya BDH tanısı konanlar bu gruplara dahil edildi. Bu şekilde başlangıçta tespit edilen 44 hastanın 11' i ilgili gruplara dahil edildikten sonra bu grupta kalan hasta sayısı 33 olarak sonuçlandı. Söz konusu 11 hastanın 2'sine ARA, 3'üne PSRA, 1'ine BDH, 3'üne FMF ve 2'sine JİA tanısı kondu.

Hastanın kendisinin ve/veya yakınlarının onam formunu onaylamaması halinde çalışmaya dahil edilmedi. Olgu rapor formunda bulunan ve araştırılması planlanan laboratuvar tetkik sonuçları eksik veya yetersiz olan, ilgili poliklinik takibine düzenli gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Grup 7 (Boğaz kültürü pozitif grup)

Bu grupta yer alan hastalar Ocak 2006 ile Aralık 2013 yılları arasında EÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı veri bankası taranarak oluşturuldu. Bu tarihler arasında boğaz kültüründe *S.pyogenes* (GAS) üremesi saptanan hastalardan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerinden veya polikliniklerinden gönderilen materyallerde GAS üremesi saptanan hastaların laboratuvar verileri tarandı. GAS üremesi olan toplam 323 hastanın 35'inde ASO düzeyi bakıldığı tespit edildi. Bu hastaların ESH, CRP, Ferritin, SAA, Ig'ler, Hemogram, C3, C4, Total Protein, Albumin, ANA sonuçları varsa kaydedildi. Kültür pozitifliği ile ASO düzeylerinin bakıldığı tarih arasında geçen süre 3 gruba ayrıldı. 0-30 gün arası, 1-6 ay arası ve 6 aydan uzun olacak şekilde gruplandırıldı. Sistemde 2 ve daha fazla GAS üremesi olan hastalar taşıyıcı olarak kabul edildiğinden bu hastaların herhangi bir tarihte bakılan ASO değeri kaydedildi.

2.2 METOD

Çalışmaya dahil edilen 249 hastanın olgu rapor formları yukarıda söz edildiği üzere ilgili poliklinik dosyaları taranarak veya aile görüşmesi yapılarak mümkün olduğunca eksiksiz şekilde dolduruldu. Hasta bilgileri kısmına olgulara numara verilerek kaydedildi. Yaş, cinsiyet, doğum yeri, soygeçmişinde ailede romatolojik hastalık ve immün yetmezlik varlığı kaydedildi. Öyküde yakınmalarının başladığı yaş Semptom Yaşı, gerekli analizler ve tetkikler yapıldıktan sonra kesin tanının konduğu yaş ise Tanı Yaşı olarak kaydedildi. EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvurudan önceki son 2 hafta içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün sorgulandığı kısım Geçirilmiş Enfeksiyon Öyküsü değişkeni olarak kaydedildi.

Olgunun hastalığın başlangıç evresinde eklem ağrısına ek olarak şişlik, kızarıklık, hareket kısıtlılığı bulgularından bir ya da daha fazlasının varlığı artrit olarak kabul edildi. Tek eklemde artrit varsa monoartrit, ≤ 4 eklemde artrit varlığında oligoartrit ve >4 eklem tutulumu halinde poliartrit kabul edildi. Artrit bulgu veya bulgularının <6 hafta sürmesi halinde akut, 6-8 haftadan uzun sürmesi halinde kronik, poliklinik izleminde aralıklı olarak tekrarlaması halinde yineleyen tipte artrit olarak kabul edildi.

Fizik bakı bulgularında yer alan ateş, karın ağrısı, patolojik lenfadenopati, subkutan nodül, organomegali, eritema nadosum ve kore değişkenlerinin varlığı veya yokluğu kayıt altına alındı.

Laboratuvar çalışmalarında bulunan tam kan sayımı (hemogram) Abbott Cell Dyn 3700 otomatik kan sayımı cihazı ile değerlendirildi. Trombosit sayısının herhangi yaş ve cinsiyete göre 450 bin üzerinde olması ise trombositoz olarak değerlendirildi. WBC sayısının $< 4000 /\text{mm}^3$ olması lökopeni, $>10\ 000 /\text{mm}^3$ olması lökositoz olarak kabul edildi. Total protein, albümin düzeyleri Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter Marka DXC800 model otoanalizörde çalışıldı. Total protein ve albümin düzeyleri mg/dl birimi ile kayıt altına alındı.

Çalışmada yer alan diğer laboratuvar değişkenlerinden C-reaktif protein (CRP), Kompleman C3, C4, Serum İmünglobulin G, M, A düzeyleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk İmmünoloji Laboratuvarında Siemens marka Dade Behring BNII Nefelometri cihazında kantitatif yöntemle çalışıldı. Sonuçlar mg/dl biriminde verildi ve immünglobulin düzeyleri yaş aralığına göre normal değerler göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Yaş aralığına göre yüksek değerler hipergamaglobulinemi olarak değerlendirilerek istatistiksel analizler yapıldı. SAA düzeyi de aynı nefelometrik

cihazda kantitatif yöntemle çalışılarak sonuçlar mg/L birimiyle verildi. Ferritin düzeyi ug/L birimiyle kaydedildi. Eritrosit Sedimentasyon Hızı Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Biyokimya laboratuvarında mm/s birimiyle manuel yöntemle 1. Saat değeri alınarak kaydedildi.

Olgularda ANA (Euroimmun, Lübeck-Germany) pozitifliği immünfloresan yöntemle çalışıldı. ANA pozitifliği titresi için cut-off değer 1/100 kabul edildi. ANA pozitifliği saptanan serumlar Eurostar TM marka floresan mikroskop altında değerlendirildi. Granüler tip ve diğer tipler olacak şekilde değişkenler belirlendi. ANA titresi 1/100 negatif olarak kabul edildi.

ASO düzeyi ise Çocuk İmmünoloji laboratuvarında Siemens marka Dade Behring BNII Nefelometri cihazında kantitatif yöntemle çalışıldı. Birimi Todd ünite (IU/ml) cinsinden kaydedildi. Bu çalışmada çocuk yaş grubundaki hastalar olduğundan 350 IU/ml üzeri değerler yüksek kabul edilerek buna istinaden istatistiksel analizler yapıldı.

Bunlar dışında olguların mevcut poliklinik dosyalarında yer alan EKG bulguları incelenerek PR mesafesi başta olmak üzere patolojik bulgular kaydedildi. Artrit bulgusu olup eklem MRI görüntülemesi yapılan hastaların sonuçları kaydedildi. Effüzyon, sinovit ve/veya sinovyal hipertrofi bulguları varsa kaydedildi.

FMF tanılı hastalar başta olmak üzere ayırıcı tanıya yönelik olarak MEFV gen analizi yapılan hastaların sonuçları mutasyon tipleri kaydedildi. *MEFV* genindeki mutasyonların belirlenmesi için Sanger dizi analizi uygulandı. Bu amaçla öncelikle olgulardan alınan periferik kandan standart protokollere göre genomik DNA izole edildi. Hedeflenen bölgenin çoğaltılabilmesi için uygun forward ve reverse primerler kullanılarak touchdown protokolü ile PCR yapıldı. Elde edilen ampliconlar Sephadex (GE Healthcare) ile pürifiye edildi. DNA dizisinin görüntülenmesi için ABI PRISM 3100 DNA Analyzer (Applied Biosystems) ve Big Dye Terminator Cycle Sequencing v3.1 Ready Reaction Kit (Life Technologies) kullanıldı. Elde edilen varyantlar NM_000243.2 transkriptine göre isimlendirildi. Varyant isimlendirmesinde ACMG (American College of Medical Genetics) önerileri dikkate alındı.¹⁴⁸

Son olarak boğaz kültürü alınan hastaların Ege Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarında yapılan kültür ekim sonuçları hastane bilgi sistemi ve Laboratuvar Bilgi Sistemi taranarak elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına tarihleriyle birlikte kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen kişilerden boğaz kültürü için örnekler pamuklu eküvyon ile boğaz sürüntüsü şeklinde alınmıştır. Örnekler alınır alınmaz taşıma besiyerine aktarılarak

laboratuara ulaştırılmış, aynı gün içerisinde ekimleri yapılmıştır. Örnekler %5 koyun kanlı agara (BD-USA) tek koloni ekim yöntemi ile ekilmiştir. 24 saat 37°C'de inkübasyon sonrasında besiyerinde üreyen şüpheli kolonilere Gram boyama ve katalaz testi uygulanmıştır. Kanlı agarda şüphelenilen koloniler tek koloni düşürme yöntemi ile %5 koyun kanlı agara pasajlanarak basitrasın diski (0.04 U) yerleştirilmiştir. Boğazda üreyen normal flora bakterileri ve kolonize olan diğerk bakteriler için ileri tiplendirme yapılmamıştır. Besiyerinde beta hemoliz yapan, Gram boyamada zincir şeklinde üreyen Gram pozitif kok morfolojisi gösteren, katalaz testi negatif, basitrasın diski etrafında üreme görülmeyen duyarlı bakteriler *S. pyogenes* olarak tiplendirilmiştir.

2.2.1 İstatistiksel yöntemler

Sayısal veriler "ortalama $\pm$ SD" olarak kaydedildi. Verilerin istatistiksel karşılaştırılması SPSS 16 programında Pearson's ki kare ve korelasyon analizleri, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. 0.05' den küçük p değerkleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1 Genel Grup

3.1.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 249 olup %50,2'si (n:125) kız, %49,8'i (n:124) erkekti. Tüm hasta grupları incelendiğinde ortalama semptom yaşı 9,3 yaş (SD:3,58), minimum yaş 3 ay, maximum 17 yaşı. Tanı yaşı ortalama 10 yaş (SD:3,56), minimum 2 yaş, maksimum 17 yaşı. Tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama 9 ay (SD:1,31 yıl) olarak hesaplandı. Bu hastaların %7,9' unda anne-baba arasında akrabalık mevcut iken %82,1' inde akrabalık yoktu. Hastaların %15' inde ailede romatolojik kronik hastalık varken %85' inde ailede romatolojik hastalık yoktu. %0,5' inde ailede immünyetmezlik varken %99,5'inde immünyetmezlik yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yerlerine ait veriler incelendiğinde %87' sinin Ege Bölgesi'nden olduğu %13' ünün Ege dışı bölgelerden olduğu görüldü (Tablo 10) (Şekil 5) (Şekil 6).

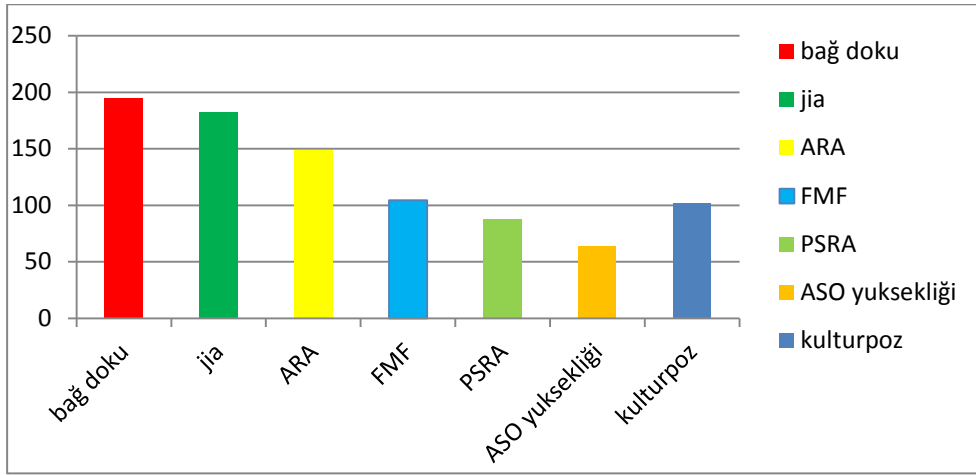
Tanı gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 10: Tanı Dağılımına göre Demografik Veriler n (%)

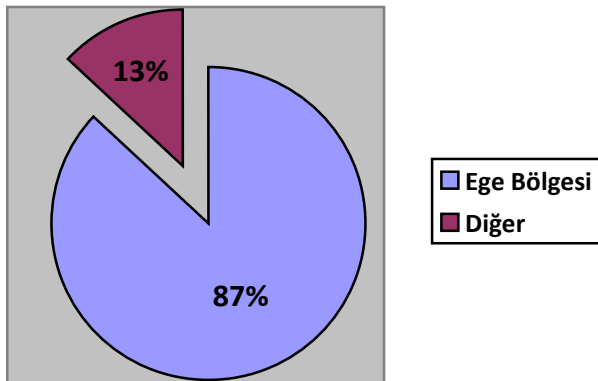
	Genel	BDH	JİA	ARA	FMF	PSRA	İzole ASO yüksekliği	Kültür (+)
Cinsiyet E:	124 (%49,8)	5 (%17,2)	14 (%38,9)	22 (%59,5)	19 (%42,2)	18 (%52,9)	23 (%69,7)	23 (%65,7)
K:	125 (%50,2)	24 (%82,8)	22 (%61,1)	15 (%40,5)	26 (%57,8)	16 (%47,1)	10 (%30,3)	12 (%34,3)
Akrabalık	17 (%7,9)	4 (%13,8)	5 (%13,9)	5 (%13,5)	1 (%2,2)	1 (%2,9)	1 (%3)	
Ailede Romatolojik Hastalık	32 (%15)	3 (%10,3)	4 (%11,1)	4 (%10,8)	19 (%42,2)	1 (%2,9)	1 (%3)	
Ailede İmmün yetmezlik	1 (%0,5)	1 (%3,4)	0	0	0	0	0	
Geçirilmiş Enfeksiyon	69 (%32,2)	1 (%3,4)	0	23 (%62,2)	4 (%8,9)	29 (%85,3)	11 (%33,3)	
Doğum Yeri Ege:	187 (%87)	26 (%89,7)	32 (%88,9)	30 (%81,1)	39 (%86,7)	29 (%85,3)	30 (%90,9)	
Diğer:	28 (%13)	3 (%10,3)	4 (%11,1)	7 (%18,9)	6 (%13,3)	5 (%4,7)	3 (%9,1)	

Tablo 11: Tanı gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	BDH Grup 1	JİA Grup 2	ARA Grup 3	FMF Grup 4	PSRA Grup 5	İzole ASO yükseklği Grup 6	Kültür (+) Grup 7
Yaş (ortalama ± SS)	10,8±3,92	10,3±4,37	10,8±2,74	9,9±3,8	10,1±3,31	9,4±2,15	8,3±3,16
Cinsiyet (K / E)	4,8/1 (24/5)	1,5/1 (22/14)	1/1,46 (15/22)	1,36/1 (26/19)	1/1,12 (16/18)	1/2,3 (10/23)	1/1,9 (12/23)



Şekil 5: Tanılara göre yaş dağılımı (ay)



Şekil 6: Hastaların doğum yeri dağılımı

3.1.2 Klinik Veriler

Olgu rapor formunda yer alan klinik bulgular incelendiğinde hastaneye başvurudan önceki son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler %32,2' sini geçirmeyenler %67,8' inin oluşturmaktaydı.

Artrit bulgusu olan hasta sayısı 116 olup genel grubun %54'ünü oluşturmaktaydı. Bu hastaların tamamının artraljisi varken, yalnız artralji semptomu olan hasta sayısı 14 (%6,5) saptandı. Yani herhengi bir eklem ağrısı olan hasta sayısı 130 olup tüm olguların %60,5' ini oluşturmaktaydı. Artritli olguların %31'inde monoartrit, %59,5'inde oligoartrit, %8,6'sında poliartrit saptandı. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %43,5'inde akut, %34,8'inde kronik, %20,9'unda yineleyen tipte artrit saptandı.

Olgu rapor formunda bulunan ve sorgulanan diğer klinik bulgular incelendiğinde: Hastaların %25,7'sinde ateş, %21,5'inde karın ağrısı, %3,3'ünde patolojik lenfadenopati (LAP), %2,8'inde organomegali (Hepatomegali ve/veya Splenomegali), %1,9'unda eritema nodosum, %0,5'inde (1 hasta) Sydenham koresi saptanırken; olguların hiçbirinde subkutan nodül saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Tanı Dağılımlarına Göre Klinik Bulgular n(%)

Klinik	Genel	BDH	JİA	ARA	FMF	PSRA	İzole ASO yüksekliği	Kültür (+)
Artrit	116 (%54)	13 (%44,8)	36 (%100)	21 (%56,8)	17 (%37,8)	28 (%82,4)	2 (%6,1)	
Monoartrit	36 (%31)	5 (%46,7)	3 (%8,3)	5 (%23,8)	5 (%29,4)	15 (%53,6)	1 (%50)	
Oligoartrit	69 (%59,5)	7 (%53,3)	22 (%61,1)	16 (%76,2)	11 (64,7)	13 (%46,4)	1 (%50)	
Poliartrit	10 (%8,6)	0	11 (%30,6)	0	0	0	0	
Akut	50 (%43,5)	1 (%7,7)	1 (%2,9)	19 (%90,5)	2 (%11,8)	26 (%92,9)	0	
Kronik	40 (%34,8)	8 (%61,5)	22 (%62,9)	2 (%9,5)	6 (%35,3)	2 (%7,1)	2 (%100)	
Yineleyen	24 (%20,9)	4 (%30,8)	12 (%34,3)	0	8 (%47,1)	0	0	
Artralji	130(%60,5)	16 (%55,1)	36 (%100)	24 (%64,9)	17 (%37,8)	34 (%100)	3 (%9,1)	
Ateş	55 (%25,7)	4 (%13,8)	8 (%22,2)	11 (%29,7)	20 (%45,5)	4 (%11,8)	7 (%21,2)	
Karın Ağrısı	46 (%21,5)	2 (%7,1)	2 (%5,6)	3 (%8,1)	31 (%68,9)	2 (%5,9)	6 (%18,2)	
Lenfadenopati	7 (%3,3)	0	0	2 (%5,4)	1 (%2,2)	1 (%2,9)	2 (%6,1)	
Subkutan Nodül	0	0	0	0	0	0	0	
Organomegali	6 (%2,8)	0	1 (%2,8)	0	0	2 (%5,9)	2 (%6,1)	
Eritema Nodosum	4 (%1,9)	0	0	2 (%5,4)	0	2 (5,9)	0	
Kore	1 (%0,5)	0	0	1 (%2,7)	0	0	0	

Genel popülasyonun tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %30,9'unda lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %69,1'inde lökositoz saptanmadı. Hastaların %20,5'inde trombositoz (>450000) saptanmış olup, %79,5'inin trombosit değeri normal saptanmıştır. Hemogram sonucunda MCV değeri yaşa aralığına göre düşük, RDW değeri>15 olan ve/veya Ferritin değeri<20ug/ml olan hastalarda demir eksikliği olduğu kabul edilmiştir. Demir Eksikliği olan hastalar tüm olguların %29,3'ünü oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %21,7'sinde ASO:<60 IU/ml, %2'sinde ASO:60-100 IU/ml, %19,3'ünde 100-300 IU/ml, %36,1'inde 300-700 IU/ml saptanırken %20,9'unda ASO:>700 IU/ml düzeyinde saptandı (Tablo 15). Ayrıca ASO>350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %52,2'sinde ASO yüksek saptanırken, %47,8'inde ASO düzeyi düşük saptandı. Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 1 kez bakılan hastalar tüm olguların %25,7'sini, 2 kez bakılanlar %51,4'ünü, 3 kez bakılanlar %22,9'unu oluşturmaktaydı. Yani hastaların yaklaşık 3' te 2' sinin ASO düzeyine 1'den fazla kez bakılmış olup, izlemde ASO düzeyindeki değişiklikler değerlendirilebilmiştir.1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümleri arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılanlar %4,9' unu, 1-6 ay arası aralıklarla bakılanlar %38,4'ünü, 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %56,8'ini oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %45,4, düşme eğiliminde olanlar %49,2, artma eğiliminde olanlar ise %5,4'ünü oluşturmaktaydı (Tablo 13)

Tablo 13: Tanı Dağılımına Göre ASO izlemleri arası süre ve ASO izlem sıklığı

TANI	ASO İzlemleri arası Süre		ASO İzlem Sayısı		
	1-6 ay	>6 ay	1 izlem	2 izlem	3 izlem
Genel n (%)	71 (%38,4)	105 (%56,8)	64 (%25,7)	128 (%51,4)	57 (%22,9)
BDH n (%)	7 (%33,3)	14 (%66,7)	8 (%27,6)	19 (%65,5)	2 (%6,9)
JİA n (%)	19 (%59,4)	13 (%40,6)	4 (%11,1)	15 (%41,7)	17 (%47,2)
ARA n (%)	13 (%35,1)	21 (%56,8)	0	29 (%78,4)	8 (%21,6)
FMF n (%)	13 (%28,9)	31 (%68,9)	0	35 (%77,8)	10 (%22,2)
PSRA n (%)	9 (%56,2)	7 (%43,8)	18 (%52,9)	7 (%20,6)	9 (%26,5)
İzole ASO yüksekliği n (%)	9 (%45)	9 (%45)	13 (%39,4)	13 (39,4)	7 (%21,2)
Kültür (+) n (%)	1 (%7,1)	10 (%71,4)	21 (%60)	10 (%28,6)	4 (%11,4)

Tablo 15: Tanılara göre ASO düzeyleri, p=0,000

ASO Düzeyi (IU/ml)	Genel n (%)	BDH n (%)	JİA n (%)	ARA n (%)	FMF n (%)	PSRA n (%)	İzole ASO Yüksekliği n (%)	Kültür (+) Grup n (%)
≤60	54 (%21,7)	15 (%51,7)	15 (%41,7)	1 (%2,7)	15 (%33,3)	4 (%11,8)	0	4 (%11,4)
60-100	5 (%2)	0	1 (%2,8)	0	1 (%2,2)	2 (%5,9)	0	1 (%2,9)
100-300	48 (%19,3)	7 (%24,1)	12 (%33,3)	6 (%16,2)	11 (%24,4)	4 (%11,8)	3 (%9,1)	5 (%14,3)
300-700	90 (%36,1)	6 (%20,7)	7 (%19,4)	18 (%48,6)	13 (%28,9)	12 (%35,3)	16 (%48,5)	18 (%51,4)
≥700	52 (%20,9)	1 (%3,4)	1 (%2,8)	12 (%32,4)	5 (%11,1)	12 (%35,3)	14 (%42,4)	7 (%20)

Tablo 14: Tanılara Göre Akut Faz Reaktanları n (%)

[CRP(+):>0,5mg/dl, ESH(+):>10mm/s, SAA(+):>5mg/L, Ferritin(+):>20ug/L, ASO(+):>350 IU/ml]

TANI	CRP		ESH		SAA		Ferritin		ASO	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
BDH	6 (%20,7)	23 (%79,3)	22 (%75,9)	7 (%24,1)	7 (%24,1)	22 (%75,9)	12 (%46,2)	14 (%53,8)	5 (%17,2)	24 (%82,8)
JİA	18 (%50)	18 (%50)	29 (%80)	7 (%20)	19 (%52,8)	17 (%47,2)	17 (%54,3)	16 (%45,7)	6 (%16,7)	30 (%83,3)
ARA	24 (%64,9)	13 (%35,1)	36 (%97,3)	1 (%2,7)	22 (%59,5)	15 (%40,5)	9 (%50)	9 (%50)	30 (%81,1)	7 (%18,9)
FMF	23 (%51,1)	22 (%48,9)	35 (%77,8)	10 (%22,2)	32 (%71,1)	13 (%28,9)	23 (%52,3)	21 (%47,7)	12 (%26,7)	33 (%73,3)
PSRA	13 (%38,2)	21 (%61,8)	24 (%70,6)	10 (%29,4)	22 (64,7)	12 (%35,3)	20 (%62,5)	12 (%37,5)	23 (%67,6)	11 (%32,4)
İzole ASO yüksekliği	5 (%15,2)	28 (%84,8)	24 (%72,7)	9 (%27,3)	15 (%45,5)	18 (%54,5)	18 (%54,5)	15 (%45,5)	29 (%87,9)	4 (%12,1)
Kültür (+)	16 (%45,7)	19 (%54,3)	19 (%61,3)	12 (%38,7)	9 (%81,8)	2 (18,2)	19 (%67,9)	9 (%32,1)	25 (%71,4)	10 (%28,6)
Genel	105 (%42,2)	144 (%57,8)	188 (%77)	56 (%23)	126 (%56)	99 (%44)	119 (%55,6)	96 (%44,4)	130 (%52,2)	119 (%47,8)

Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar tüm olguların %57,8'ini, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %7,2'sini, 1-5 mg/dl olanlar %22,5'ini, 5-10 mg/dl olanlar %7,2'sini ve >10 mg/dl olanlar %5,2'sini oluşturmaktaydı. ESH; <10mm/s olanlar tüm olguların %23'ünü, 10-30 mm/s olanlar %46,7'sini, 30-100mm/s olanlar %28,3'ünü ve >100 mm/s olanlar ise %2'sini oluşturmaktaydı. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar tüm olguların %44'ünü, 5-30 mg/L olanlar %27,6'sını, 30-100 mg/L olanlar %9,3'ünü, 100-300 mg/L olanlar %12,9'unu ve >300 mg/L olanlar ise %6,2'sini oluşturmaktaydı. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi; <20ug/L olan hastalar tüm grubun %44,4'ünü, 20-100 ug/L olanlar %47,2'sini ve >100 ug/L olanlar ise %7,9'unu oluşturmaktaydı (Tablo 14).

Çalışmaya dahil edilen toplam 249 hastanın 213'ünün ANA titresine bakılmış olup bu hastaların 178'inde (%83,6) negatif (<1/100) saptanmıştır. 18'inde (%8,5) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; 17'sinde(%8) >1/320 saptanmıştır. ANA pozitifliği saptanan 35 hastanın %65,7'si granüler tiptedir (Tablo 16).

Tablo 16: Tanılara Göre ANA titresi ve ANA tipi

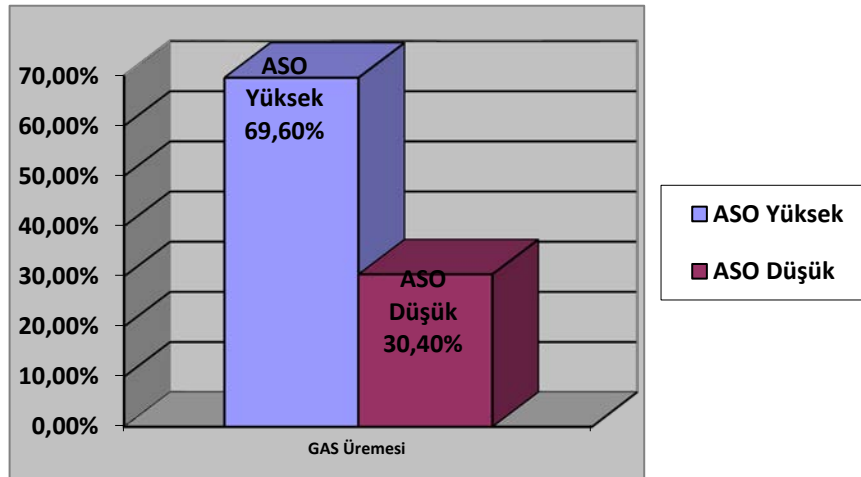
TANI	ANA ($\leq 1/100$)	ANA ($\geq 1/320$)	ANA Tip	
			Granüler	Diğer
Genel n (%)	178 (%83,6)	17 (%8)	22 (%65,7)	13 (%33,3)
BDH n (%)	15 (%51,7)	8 (%27,6)	11 (%78,6)	3 (%21,4)
JİA n (%)	28 (%80)	3 (%8,6)	3 (%42,9)	4 (%57,1)
ARA n (%)	35 (%94,6)	0	1 (%50)	1 (%50)
FMF n (%)	44 (%97,8)	0	1 (%2,2)	0
PSRA n (%)	28 (%82,4)	3 (8,8)	4 (%66,7)	2 (%33,3)
İzole ASO Yüksekliği n (%)	27 (%84,4)	3 (%9,4)	3 (%60)	2 (%40)
Kültür (+) Grup n (%)	-	-	-	-

İmmünglobulin düzeylerine bakılan toplam 231 hastanın 141'inde (%61) kendi yaş aralıklarına göre yüksek değer yani hipergamaglobulinemi saptanırken 90'ında (%39) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır.

EKG verileri incelendiğinde 214 hastanın 10'unda (%4,7) patolojik bulgu saptanmıştır. Özellikle PR aralığında uzama şeklinde olan patolojilerin tamamına yakını Grup 3 yani ARA tanılı hastalarda tespit edilmiştir.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan toplam 70 hastanın çekilen eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların %60'ının MRI sonuçları normal saptanırken, %24,3'ünde eklemde sinovit ve/veya effüzyon saptandı. %15,7'sinde sinovit ve sinovyal hipertrofi saptandı.

Boğaz kültürü toplam 247 hastadan alınmış olup 1 veya daha fazla GAS üremesi olan 56(%22,7) hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların 39'unda (%69,6) ASO değeri yüksek (>350 IU/ml) saptanmıştır. 17 hastada (%30,4) ise boğaz kültüründe GAS üremesi olmasına karşın ASO düzeyi <350 IU/ml saptanmıştır (Şekil 7).



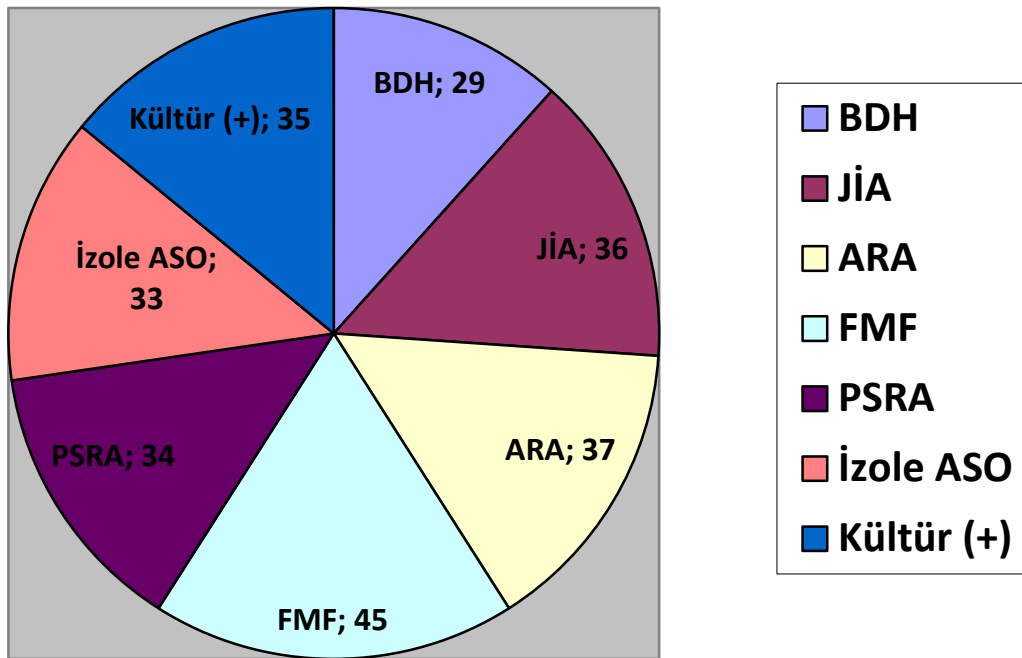
Şekil 7: Boğaz Kültüründe GAS üremesi olan hastalarda ASO yüksekliği

FMF tanılı hastalar başta olmak üzere tüm hasta gruplarında toplam 112 hastaya MEFV gen analizi yapılmış olup, %51,8'inde mutasyon saptanmamıştır. %48,2'sinde mutasyon saptanmış olup; 27'sinde (%50) M694V, 8'inde(%14,8) R202Q, 9'unda(%16,7) E148Q ve 10'unda(%18,5) diğer mutasyon tipleri saptanmıştır. Mutasyonların %88,7'si heterozigot olup, %11,3'ü homozigot mutasyon olarak tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17: FMF Hasta grubunda Mutasyon tipleri

	M694V	R202Q	E148Q	Diğer
Heterozigot	17	7	6	8
Homozigot	4	1	1	0

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 249 olup, tanılarına göre çalışma sonunda 7 ayrı grupta incelenmiştir. Çalışma sonundaki tanı dağılımları incelendiğinde: Grup 1=Bağ Doku Hastalığı tanılı hasta sayısı 29 (%11,6), Grup 2=JİA tanılı hasta sayısı 36 (%14,4), Grup 3=ARA tanılı hasta sayısı 37 (%14,8), Grup 4=FMF tanılı hasta sayısı 45 (%18), Grup 5=PSRA tanılı hasta sayısı 34 (%13,6), Grup 6= İzole ASO yüksekliği olan hasta sayısı 33 (%13,2), Grup 7=Kültür pozitifliği olan hasta sayısı 35 (%14) şeklinde bir dağılım ortaya çıkmıştır (Şekil 8).



Şekil 8: Tanı gruplarına göre hasta sayıları

3.1.3 İstatistiksel Anlamlı Veriler

ASO>350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 grup karşılaştırıldığında yüksek ASO grubunda yaş daha küçük saptandı. (p:0,000) ayrıca bu grupta semptom süresi daha kısaydı.(p:0,000) ASO yüksekliği ile lökositoz (WBC>10000, p:0,001), CRP yüksekliği (p:0,003) ve SAA yüksekliği (p:0,021) arasında anlamlı ilişki saptandı(Mann-Whitney). ASO yüksek grupta Albumin düzeyi anlamsızken, total protein düzeyi (p:0,000) ve Total protein/Albumin oranında (p:0,007) anlamlı yükseklik saptandı. Bununla birlikte kompleman C3, C4 düzeyi, Ig G, A, M ve Ferritin düzeyleri ile ASO yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ASO>350 IU/ml(yüksek) grupta artrit bulgusu erkeklerde kızlara oranla daha azdı(p:0,043). Hastane başvurusundan önceki son 2 haftada üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 50 hastanın 28' inde artrit bulgusu mevcuttu ve bunların 27'si akut artritti. (p:0,000) (Tablo 18).

Tablo 18: ÜSYE öyküsü ile artrit tipi arasındaki ilişki, p=0,000

	Akut Artrit	Kronik Artrit	Yineleyen Artrit	Toplam
ÜSYE öyküsü var	27	1	0	28
ÜSYE öyküsü yok	8	9	4	22
Toplam	35	10	4	50

ASO yüksek olan grupta izlemde kontrol ölçümlerde ASO düzeyinde düşme eğilimi olan hastaların hiçbirinde patolojik LAP yoktu(p:0,000). ASO ölçümleri arası süresi arttıkça ASO düzeyinin düşme eğiliminde olduğu görüldü(p:0,000).

ASO<350 IU/ml(düşük) olan hastalardan başvurudan önceki son 2 haftada üst solunum yolu enfeksiyonu olmayan grupta PSRA ve ARA' nın aksine kronik tipte artrit ve tutulan eklem sayısına göre oligoartrit daha sık gözlemlendi (p:0,000) ve bu hastalarda patolojik LAP yoktu(p:0,000). Son iki haftada enfeksiyon öyküsü olan hastalarda poliartrit görülmedi(p:0,008).

Tablo 19: ASO düzeyi yüksek ve düşük olan hastaların anlamlı istatistik verileri

ASO: >350 IU/ml (YÜKSEK)	ASO:<350 IU/ml (DÜŞÜK)
Ortalama yaş düşük (p:0,000)	Ortalama yaş daha yüksek
Semptom süresi kısa (p:0,000)	Semptom süresi daha uzun
Lökositoz (WBC:>10000) mevcut (p:0,001)	
CRP yüksek (p:0,003)	
SAA yüksek (p:0,021)	
T.protein ve T.Protein/Albumin oranı yüksek (Globulin yüksekliği) (p:0,007)	
Artrit kızlarda daha sık (p:0,043)	
ÜSYE öyküsü olanların tamamında artrit mevcut (p:0,000)	ÜSYE öyküsü olmayanlarda Kronik tip, oligoartrit daha sık (p:0,000)
ASO ölçümleri arası süre arttıkça düzey düşmekte (p:0,000)	
ASO düzeyi düşenlerde patolojik LAP yok (p:0,000)	ÜSYE öyküsü olmayanlarda patolojik LAP yok (p:0,000)

3.2 Bağ Doku Hastalığı (Grup 1)

3.2.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 29 olup; 24'ü kız (%82,8), 5'i erkek (%17,2). Kız:Erkek oranı 4,8:1 olarak saptandı. Ortalama semptom yaşı 10,8 yaş (SD:3,92), minimum yaş 21 ay, maximum 16 yaşı. Tanı yaşı ortalama 11,7 yaş(SD:4,17), minimum 2 yaş, maksimum 17 yaşı. Tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama 11 ay (SD:0,8 yıl) olarak hesaplandı. Bu hastaların %13,8' inde anne-baba arasında akrabalık mevcut iken %86,2' inde akrabalık yoktu.. Hastaların %10,3' ünda ailede romatolojik kronik hastalık varken %89,7' sinde ailede romatolojik hastalık yoktu. %3,4'ünde yani 1 hastada ailede

immün yetmezlik varken %96,6'sında immünyetmezlik yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yerlerine ait veriler incelendiğinde %89,7' sinin Ege Bölgesi'nden olduğu %10,3' ünün Ege dışı bölgelerden olduğu görüldü.

3.2.2 Klinik Veriler

Bu grupta yer alan hastalardan hastaneye başvurudan önceki son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler %3,4' ünü geçirmeyenler %96,6' sını oluşturmaktaydı.

Artrit bulgusu olan hasta sayısı 13 olup grubun %44,8'ini oluşturmaktaydı. Bu hastaların tamamının artraljisi varken, yalnız artralji semptomu olup artrit bulgusu olmayan hasta sayısı 3 (%10,3) saptandı. Artritli olguların %46,2' sinde monoartrit, %53,8'inde oligoartrit olup poliartritli olgu yoktu. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %7,7'sinde akut, %61,5'inde kronik, %30,8'inde yineleyen tipte artrit saptandı.

Hastaların %13,8'inde ateş, %7,1'inde karın ağrısı, %3,4'ünde patolojik lenfadenopati (LAP) saptanırken; olguların hiçbirinde subkutan nodül, organomegali, eritema nodosum ve kore saptanmadı.

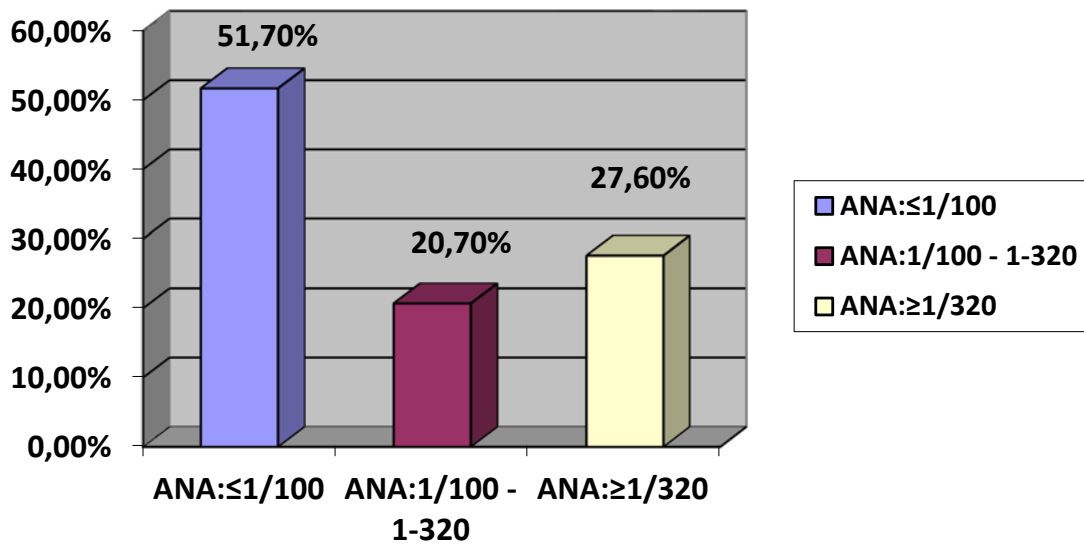
Bu grupta yer alan hastaların tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %17,2'sinde lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %82,8'inde lökositoz saptanmadı. Hastaların %17,2'sinde trombositoz (>450000) saptanmış olup, %82,8'inin trombosit değeri normal saptanmıştır. Demir Eksikliği olan hastalar bu gruptaki olguların %27,6'sını oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %51,7'sinde ASO:<60 IU/ml, %24,1'inde 100-300 IU/ml, %20,7'sinde 300-700 IU/ml saptanırken %3,4'ünde ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı(p:0,000). Ayrıca ASO>350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %17,2'sinde ASO yüksek saptanırken, %82,8'inde ASO düzeyi düşük saptandı(p:0,000). Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 1 kez bakılan hastalar tüm olguların %27,6'sını, 2 kez bakılanlar %65,5'ini, 3 kez bakılanlar %6,9'unu oluşturmaktaydı. 1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümleri arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılanlar %33,3' ünü, 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %66,7'sini oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %57,1'ini, düşme eğiliminde olanlar %42,9'unu oluşturmaktaydı. Artma eğiliminde olan hasta saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar %79,3'ünü, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %3,4'ünü, 1-5 mg/dl olanlar %13,8'ini ve ≥10 mg/dl olanlar %3,4'ünü oluşturmaktaydı. ESH;

<10mm/s olanlar bu gruptaki olguların %24,1'ini, 10-30 mm/s olanlar %55,2'sini, 30-100mm/s olanlar %20,7'sini oluşturmaktaydı. Bu grupta ESH $\geq$ 100 mm/s olan hasta yoktu. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar olguların %75,9'unu, 5-30 mg/L olanlar %20,7'sini, 30-100 mg/L olanlar %3,4'ünü oluşturmaktaydı. Bu grupta SAA düzeyi $\geq$ 100 mg/L olan hasta yoktu. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi; <20ug/L olan hastalar bu grubun %53,8'ini, 20-100 ug/L olanlar %38,5'ini ve $\geq$ 100 ug/L olanlar ise %7,7'sini oluşturmaktaydı.

Bu gruptaki 29 hastanın tamamının ANA titresine bakılmış olup bu hastaların 15'inde (%51,7) negatif ($\leq$ 1/100) saptanmıştır. Altı olguda (%20,7) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; 8'inde (%27,6) $\geq$ 1/320 saptanmıştır. Yani bu gruptaki hastaların %48,3'ünde ANA pozitifliği saptanmıştır (Şekil 17). ANA pozitifliği saptanan 14 hastanın %78,6'sı granüler tiptedir (Şekil 9).



Şekil 9: Bağ Dokusu Hastalığı grubunda ANA titresini dağılımı

İmmünglobulin düzeylerine bakılan hastaların 13'ünde (%44,8) hipergamaglobulinemi saptanırken 16'sında (%55,2) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır.

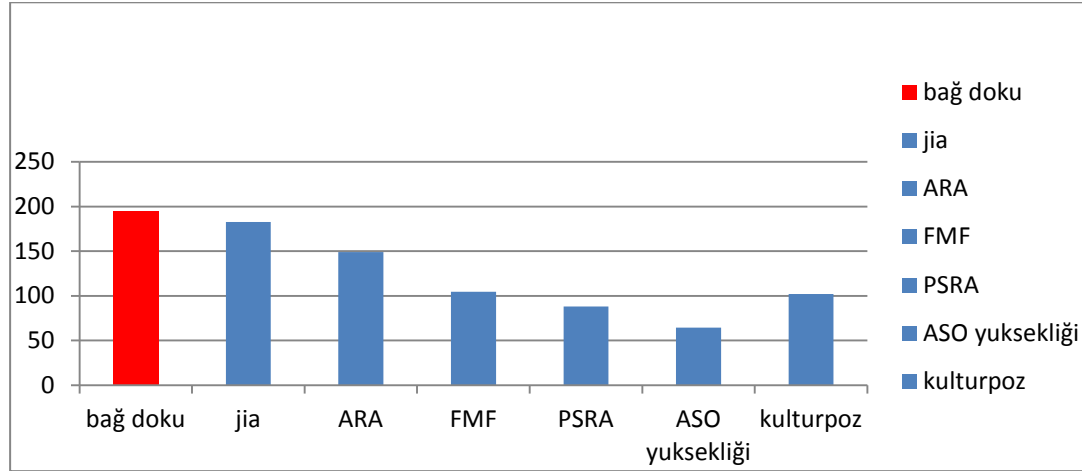
EKG verileri incelendiğinde hastaların tamamına EKG çekilmiş olup hiçbirinde patolojik bulgu saptanmamıştır.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan toplam 7 hastanın çekilen eklem MRI'ları incelendiğinde bu hastaların %71,4'ünün MRI sonuçları normal saptanırken, %28,6'sında eklemde sinovit ve/veya effüzyon saptandı. Hastaların hiçbirinde sinovyal hipertrofi bulgusu yoktu.

Bu grupta yer alan 22 hastaya MEFV gen analizi yapılmış olup, %77,3'ünde mutasyon saptanmamıştır. 5 hastada (%22,7) mutasyon saptanmış olup; 2'sinde M694V, 2'sinde E148Q, 1'inde diğer tip mutasyon saptandı. Bunların tamamı heterozigot mutasyondur.

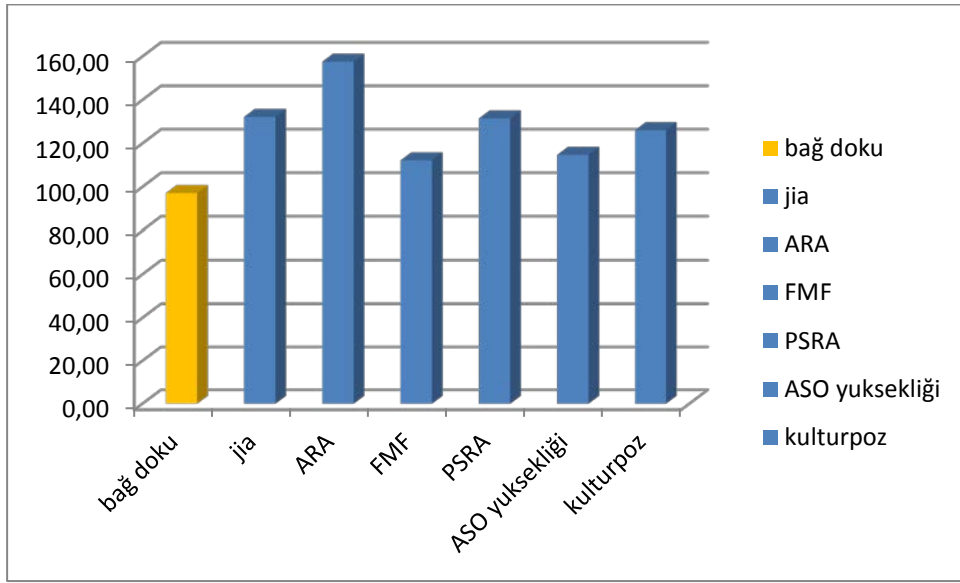
3.2.3 İstatistiksel Anlamlı Veriler

Ortalama yaşı en yüksek olup (p:0,000) (Şekil 5); semptomların başlangıç yaşı en küçük olan grup idi (p:0,004). Ortalama semptom yaşı $10,8 \pm 3,92$ yaş , minimum yaş 21 ay, maximum 16 yaşı. Tanı yaşı ortalama $11,7 \pm 4,17$ yaş, minimum 2 yaş, maksimum 17 yaşı ve tanı yaşı en yüksek olan hastalar BDH tanılı hastalardı (p:0,004).

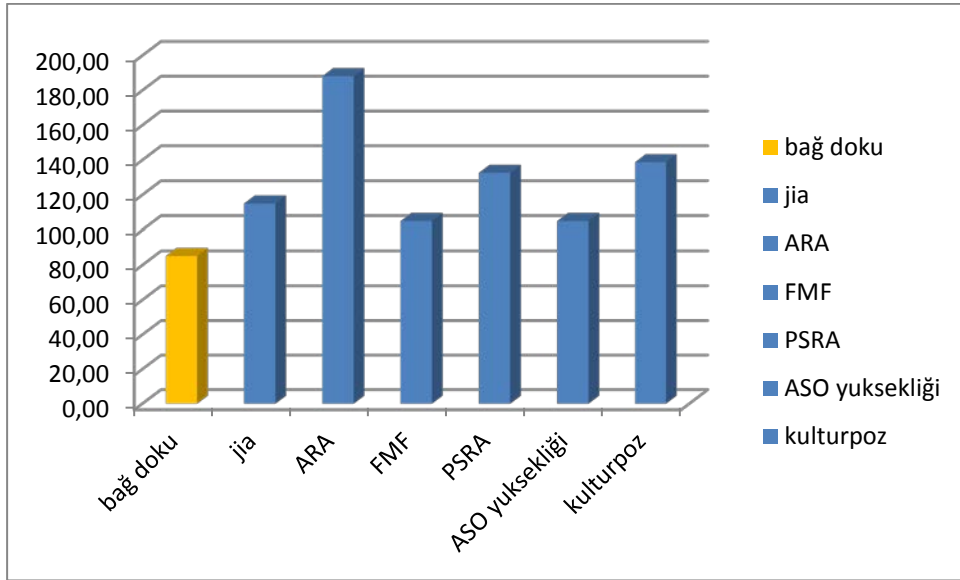


Şekil 5: Tanılara göre ortalama yaş dağılımı, p=0,000

Laboratuvar verileri incelendiğinde; trombosit sayısı(p:0,023), beyaz kan hücresi sayısı (BKH)(p:0,000), CRP değeri(p:0,000), SAA değeri(p:0,002), ESH(p:0,000) ve ASO düzeyi(p:0,000) en düşük olan hasta grubuydu (Şekil 10,11) (Tablo 14).



Şekil 10: Tanılara göre trombosit sayısı yüksekliği, $p=0,023$



Şekil 11: Tanılara göre lökosit sayısı yüksekliği, $p=0,000$

Tablo 14: Tanılara Göre Akut Faz Reaktanları n (%)

[CRP(+):>0,5mg/dl, ESH(+):>10mm/s, SAA(+):>5mg/L, Ferritin(+):>20ug/L, ASO(+):>350 IU/ml]

TANI	CRP		ESH		SAA		Ferritin		ASO	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
BDH	6 (%20,7)	23 (%79,3)	22 (%75,9)	7 (%24,1)	7 (%24,1)	22 (%75,9)	12 (%46,2)	14 (%53,8)	5 (%17,2)	24 (%82,8)
		P:0,000		P:0,000		P:0,002				P:0,000
JİA	18 (%50)	18 (%50)	29 (%80)	7 (%20)	19 (%52,8)	17 (%47,2)	17 (%54,3)	16 (%45,7)	6 (%16,7)	30 (%83,3)
ARA	24 (%64,9)	13 (%35,1)	36 (%97,3)	1 (%2,7)	22 (%59,5)	15 (%40,5)	9 (%50)	9 (%50)	30 (%81,1)	7 (%18,9)
FMF	23 (%51,1)	22 (%48,9)	35 (%77,8)	10 (%22,2)	32 (%71,1)	13 (%28,9)	23 (%52,3)	21 (%47,7)	12 (%26,7)	33 (%73,3)
PSRA	13 (%38,2)	21 (%61,8)	24 (%70,6)	10 (%29,4)	22 (64,7)	12 (%35,3)	20 (%62,5)	12 (%37,5)	23 (%67,6)	11 (%32,4)
İzole ASO yüksekliği	5 (%15,2)	28 (%84,8)	24 (%72,7)	9 (%27,3)	15 (%45,5)	18 (%54,5)	18 (%54,5)	15 (%45,5)	29 (%87,9)	4 (%12,1)
Kültür (+)	16 (%45,7)	19 (%54,3)	19 (%61,3)	12 (%38,7)	9 (%81,8)	2 (18,2)	19 (%67,9)	9 (%32,1)	25 (%71,4)	10 (%28,6)
Genel	105 (%42,2)	144 (%57,8)	188 (%77)	56 (%23)	126 (%56)	99 (%44)	119 (%55,6)	96 (%44,4)	130 (%52,2)	119 (%47,8)

3.3 JİA (Grup 2)

3.3.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 36 olup; 22'si kız (%61,1), 14'ü erkek (%38,9). Kız:Erkek oranı 1,5:1 olarak saptandı. Ortalama semptom yaşı $8,3 \pm 4,58$ yaş, minimum yaş 5 ay, maximum 16 yaştı. Tanı yaşı ortalama $10,3 \pm 4,37$ yaş, minimum 2 yaş, maksimum 17 yaştı. Tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama $2 \pm 1,9$ yıl olarak hesaplandı. Bu hastaların %13,9'unda anne-baba arasında akrabalık mevcut iken %86,1'inde akrabalık yoktu. Hastaların %11,1'inde ailede romatolojik kronik hastalık varken %88,9'unda ailede romatolojik hastalık yoktu. Ailede immün yetmezlik öyküsü olan hasta yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yerlerine ait veriler incelendiğinde %88,9'unun Ege Bölgesi'nden olduğu %11,1'inin Ege dışı bölgelerden olduğu görüldü.

3.3.2 Klinik Veriler

Bu grupta yer alan hastalardan hastaneye başvurudan önceki son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hasta yoktu.

Artrit bulgusu olan hasta sayısı 36 olup grubun %100'ünü oluşturmaktaydı. Bu hastaların tamamının artraljisi varken, artritli olguların hastalığın başlangıç evresinde %8,3'ünde monoartrit, %61,1'inde oligoartrit, %30,6'sında poliartrit mevcuttu. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %2,9'unda akut, %62,9'unda kronik, %34,3'ünde yineleyen tipte artrit saptandı.

Hastaların %22,2'sinde ateş, %5,6'sında karın ağrısı, %2,8'inde organomegali saptanırken; olguların hiçbirinde patolojik LAP, subkutan nodül, organomegali, eritema nodosum ve kore saptanmadı.

Bu grupta yer alan hastaların tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %27,8'inde lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %72,2'sinde lökositoz saptanmadı. Hastaların %27,8'inde trombositoz (>450000) saptanmış olup, %72,2'sinin trombosit değeri normal saptanmıştır. Demir Eksikliği olan hastalar bu gruptaki olguların %38,9'unu oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %41,7'sinde ASO:<60 IU/ml, %2,8'inde 60-100 IU/ml, %33,3'ünde 100-300 IU/ml, %19,4'ünde 300-700 IU/ml saptanırken %2,8'inde ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı(p:0,000). Ayrıca ASO>350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %16,7'sinde ASO yüksek saptanırken, %83,3'ünde ASO düzeyi düşük saptandı(p:0,000). Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 1 kez bakılan hastalar tüm olguların %11,1'ini, 2 kez bakılanlar %41,7'sini, 3 kez bakılanlar %47,2'sini oluşturmaktaydı. 1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümler arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılan hasta yoktu. 1-6 ay aralıklarla bakılanlar %59,4'ünü, 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %40,6'sını oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %65,6'sını, düşme eğiliminde olanlar %25'ini oluşturmaktaydı. Artma eğiliminde olan hasta oranı %9,4 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar %50'sini, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %8,3'ünü, 1-5 mg/dl olanlar %22,2'sini, 5-10 mg/dl olanlar %11,1'ini ve ≥10 mg/dl olanlar %8,3'ünü oluşturmaktaydı. ESH; <10mm/s olanlar bu gruptaki olguların %20'sini, 10-30 mm/s olanlar %37,1'ini, 30-100mm/s olanlar %40'ını ve ≥100mm/s olanlar ise %2,9'unu

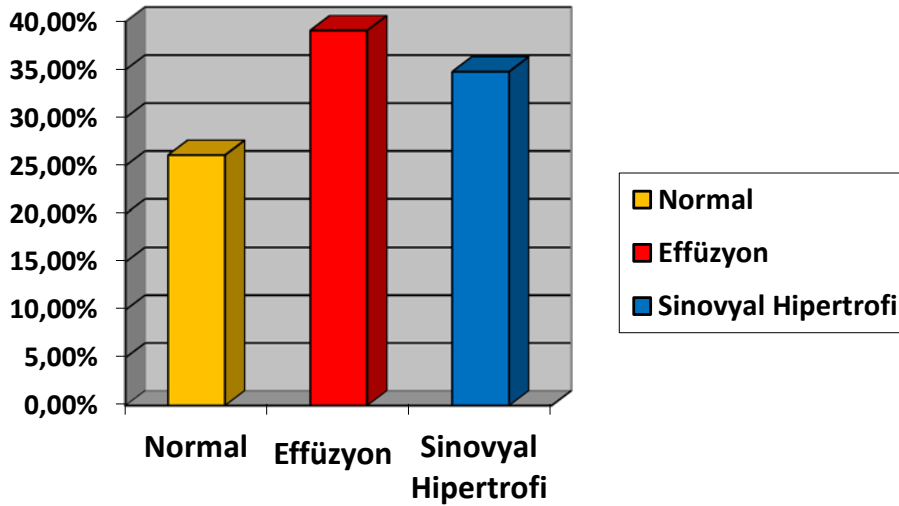
oluşturmaktaydı. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar olguların %47,2'sini, 5-30 mg/L olanlar %19,4'ünü, 30-100 mg/L olanlar %5,6'sını, 100-300 mg/L olanlar %25'ini ve ≥300 mg/L olanlar ise %2,8'ini oluşturmaktaydı. Bu grupta Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi; <20ug/L olan hastalar bu grubun %45,7'sini, 20-100 ug/L olanlar %31,4'ünü ve ≥100 ug/L olanlar ise %20'sini oluşturmaktaydı.

Bu gruptaki 36 hastanın 35'inin ANA titresine bakılmış olup bu hastaların 28'inde (%80) negatif ($\leq 1/100$) saptanmıştır. 4'ünde (%11,4) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; 3'ünde (%8,6) $\geq 1/320$ saptanmıştır. ANA pozitifliği saptanan 7 hastanın %42,9'u granüler tipteydi.

İmmünglobulin düzeylerine bakılan hastaların 15'inde (%42,9) hipergamaglobulinemi saptanırken 20'sinde (%57,1) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır (Şekil 17).

EKG verileri incelendiğinde hastaların tamamına EKG çekilmiş olup hiçbirinde patolojik bulgu saptanmamıştır.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan toplam 23 hastanın çekilen eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların %26,1'inin(n:6) MRI sonuçları normal saptanırken, %39,1'inde(n:9) eklemden sinovit ve/veya effüzyon saptandı. MRI çekilen hastaların %34,8'inde(n:8) sinovit+sinovyal hipertrofi saptandı (Şekil 12).

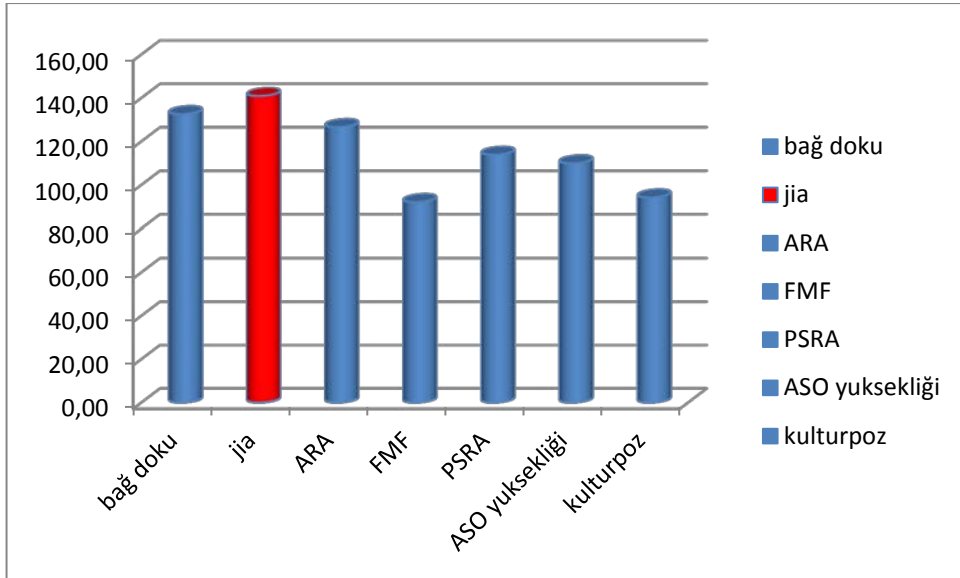


Şekil 12: JİA tanılı hastaların MRI bulguları

Bu grupta yer alan 2 hastaya MEFV gen analizi yapılmış olup, 1'inde M694V, 1'inde diğer tip mutasyon saptandı. Her ikisi de heterozigot mutasyondur.

3.3.3 İstatistiksel Anlamlı Veriler

Bu grupta demografik olarak anlamlı istatistiksel veri saptanmadı. Laboratuvar verileri incelendiğinde; Total protein ve Albumin değerleri en düşük olan grup iken ($p:0,000$), IgG değeri tüm hasta grupları arasında en yüksek saptanan grupta ($p:0,016$) (Şekil 13) (Şekil 17). Hipergamaglobulinemisi olan hastaların yarısında ESH: >30 mm/s saptandı ($p:0,000$) Bununla birlikte ASO düzeyi >350 IU/ml olup CRP'si düşük olan hastalarda hipergamaglobulinemi yoktu ($p:0,004$)



Şekil 13: Tanılara göre Ig G düzeyleri mg/dl, $p=0,016$

3.4 ARA (Grup 3)

3.4.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 37 olup; 15'i kız (%40,5), 22'si erkek (%59,5). Kız:Erkek oranı 1:1,46 olarak saptandı. Ortalama semptom yaşı $10,6 \pm 2,68$ yaş, minimum yaş 6 yaş, maximum 16 yaşı. Tanı yaşı ortalama $10,8 \pm 2,74$, minimum 6 yaş, maksimum 16 yaşı. Tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama $2,4 \pm 0,5$ yıl olarak hesaplandı. Bu hastaların %13,5'inde anne-baba arasında akrabalık mevcut iken %86,5'inde akrabalık yoktu. Hastaların %10,8'inde ailede romatolojik kronik hastalık varken %89,2'sinde ailede romatolojik hastalık yoktu. Ailede immün yetmezlik öyküsü olan hasta yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yerlerine ait veriler incelendiğinde %81,1'inin Ege Bölgesi'nden olduğu %18,9'unun Ege dışı bölgelerden olduğu görüldü.

3.4.2 Klinik Veriler

Bu grupta yer alan hastalardan hastaneye başvurudan önceki son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler hastaların %62,2'sini oluşturmaktaydı. %37,8'inde öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü yoktu.

Artrit bulgusu olan hasta sayısı 21 olup grubun %56,8'ini oluşturmaktaydı (Şekil 17). Bu hastaların tamamının artraljisi varken, artrit bulgusu olmayıp yalnız artralji yakınması olan hasta sayısı 3(%8,1). Artritli olguların hastalığın başlangıç evresinde %23,8'inde monoartrit, %76,2'sinde oligoartrit mevcuttu. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %90,5'inde akut, %9,5'inde ise kronik tipte artrit saptandı.

Hastaların %29,7'sinde ateş, %8,1'inde karın ağrısı, %5,4'ünde patolojik LAP, %5,4'ünde eritema nodosum, 1 hastada yani hastaların %2,7'sinde ise Sydenham köresi saptanırken; olguların hiçbirinde, subkutan nodül saptanmadı.

Bu grupta yer alan hastaların tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %45,9'unda lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %54,1'inde lökositoz saptanmadı. Hastaların %35,1'inde trombositoz (>450000) saptanmış olup, %64,9'unda trombosit değeri normal saptanmıştır. Demir Eksikliği olan hastalar bu gruptaki olguların %37,8'ini oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %2,7'sinde ASO:<60 IU/ml, %16,2'sinde 100-300 IU/ml, %48,6'sında 300-700 IU/ml saptanırken %32,4'ünde ASO:≥700

IU/ml düzeyinde saptandı(p:0,000). Ayrıca ASO>350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %81,1'inde ASO yüksek saptanırken, %18,9'unda ASO düzeyi düşük saptandı(p:0,000). Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 2 kez bakılan hastalar tüm olguların %78,4'ünü, 3 kez bakılanlar %21,6'sını oluşturmaktaydı. 1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümler arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılan hastalar %8,1'ini, 1-6 ay aralıklarla bakılanlar %35,1'ini, 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %56,8'ini oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %21,6'sını, düşme eğiliminde olanlar %75,7'sini oluşturmaktaydı(p:0,000). Artma eğiliminde olan hasta oranı %2,7 (n:1 hasta) olarak saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar %35,1'ini, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %5,4'ünü, 1-5 mg/dl olanlar %27'sini, 5-10 mg/dl olanlar %13,5'ini ve ≥10 mg/dl olanlar %18,9'unu oluşturmaktaydı. ESH; <10mm/s olanlar bu gruptaki olguların %2,7'sini, 10-30 mm/s olanlar %32,4'ünü, 30-100mm/s olanlar %54,1'ini ve ≥100mm/s olanlar ise %10,8'ini oluşturmaktaydı. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar olguların %40,5'ini, 5-30 mg/L olanlar %43,2'sini, 30-100 mg/L olanlar %8,1'ini, 100-300 mg/L olanlar %5,4'ünü ve ≥300 mg/L olanlar ise %2,7'sini oluşturmaktaydı. Bu grupta Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi;<20ug/L olan hastalar bu grubun %50'sini, 20-100 ug/L olanlar %44,4'ünü ve ≥100 ug/L olanlar ise %5,6'sını oluşturmaktaydı.

Bu gruptaki 37 hastanın tamamının ANA titresine bakılmış olup bu hastaların 35'inde (%94,6) negatif ($\leq 1/100$) saptanmıştır. 2'sinde (%5,4) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; ≥1/320 düzeyinde saptanan hasta olmadı. ANA pozitifliği saptanan 2 hastadan 1'i granüler tipteydi.

İmmünglobulin düzeylerine bakılan hastaların 20'sinde (%54,1) hipergamaglobulinemi saptanırken 17'sinde (%45,9) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır.

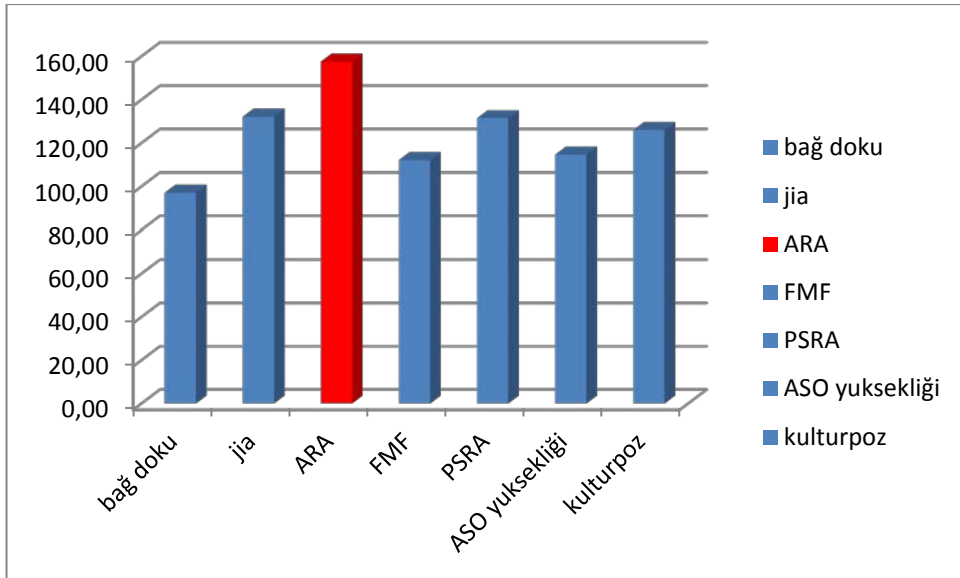
EKG verileri incelendiğinde hastaların tamamına EKG çekilmiş olup diğer grupların aksine 10 hasta (%27) patolojik EKG bulgusu saptanmıştır.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan ve/veya artraljisi olan toplam 16 hastanın çekilen eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların tamamının MRI'ları normal olarak raporlandı.

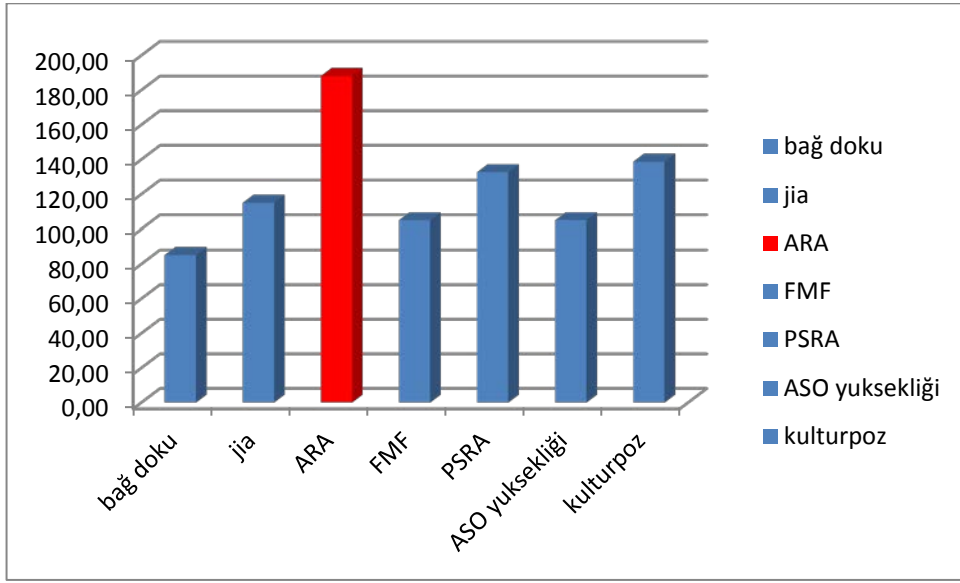
Bu grupta yer alan 2 hastaya MEFV gen analizi yapılmış olup, 1'inde M694V, 1'inde diğer tip mutasyon saptandı. Her ikisi de heterozigot mutasyondur.

3.4.3 İstatistiksel Anlamlı Veriler

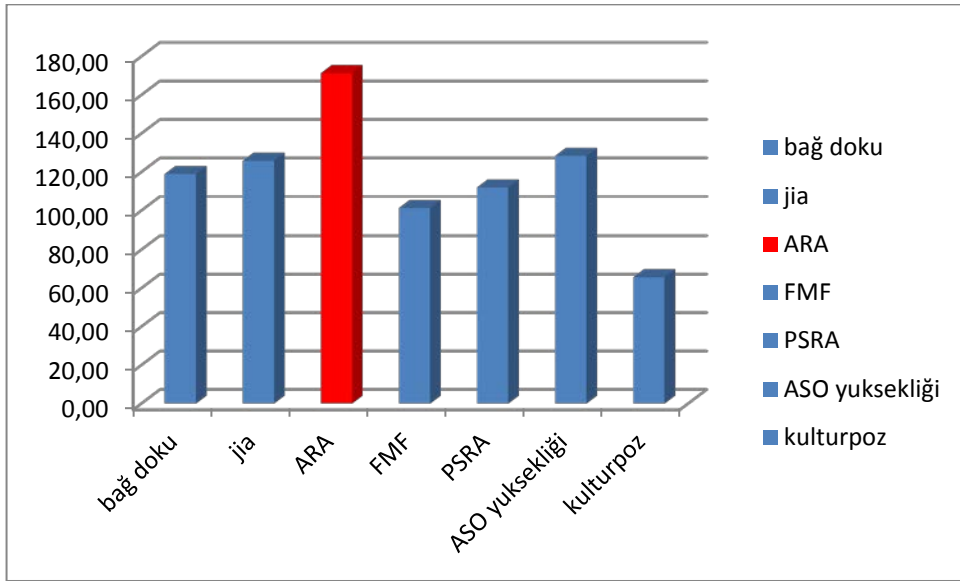
Laboratuar verileri incelendiğinde; hemoglobin (Hb) düzeyi en düşük olup (p:0,009), trombosit sayısı (p:0,023), BKH sayısı (p:0,000), CRP değeri (p:0,000), ESH (p:0,000) ve ASO değeri en yüksek saptanan (p:0,000) hasta grubu ARA tanısı ile izlenen hastalardı. Bununla birlikte total protein değeri ve total protein/ albümin oranı en yüksek olan hastalarda bu gruptaydı (p:0,000). Dolayısıyla globülin düzeyi en yüksek olan grup ARA grubuydu (Şekil 10,11,14) (Tablo 14).



Şekil 10: Tanılara göre trombosit yüksekliği, p=0,023



Şekil 11: Tanılara göre lökosit sayısı yüksekliği, p:0,000



Şekil 14: Tanılara göre Total Protein/Albumin oranı (Globulin düzeyi), p:0,000

Tablo 14: Tanılara Göre Akut Faz Reaktanları n (%)

[CRP(+):>0,5mg/dl, ESH(+):>10mm/s, SAA(+):>5mg/L, Ferritin(+):>20ug/L, ASO(+):>350 IU/ml]

TANI	CRP		ESH		SAA		Ferritin		ASO	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
BDH	6 (%20,7)	23 (%79,3)	22 (%75,9)	7 (%24,1)	7 (%24,1)	22 (%75,9)	12 (%46,2)	14 (%53,8)	5 (%17,2)	24 (%82,8)
JİA	18 (%50)	18 (%50)	29 (%80)	7 (%20)	19 (%52,8)	17 (%47,2)	17 (%54,3)	16 (%45,7)	6 (%16,7)	30 (%83,3)
ARA	24 (%64,9)	13 (%35,1)	36 (%97,3)	1 (%2,7)	22 (%59,5)	15 (%40,5)	9 (%50)	9 (%50)	30 (%81,1)	7 (%18,9)
	P:0,000		P:0,000						P:0,000	
FMF	23 (%51,1)	22 (%48,9)	35 (%77,8)	10 (%22,2)	32 (%71,1)	13 (%28,9)	23 (%52,3)	21 (%47,7)	12 (%26,7)	33 (%73,3)
PSRA	13 (%38,2)	21 (%61,8)	24 (%70,6)	10 (%29,4)	22 (%64,7)	12 (%35,3)	20 (%62,5)	12 (%37,5)	23 (%67,6)	11 (%32,4)
İzole ASO yüksekliği	5 (%15,2)	28 (%84,8)	24 (%72,7)	9 (%27,3)	15 (%45,5)	18 (%54,5)	18 (%54,5)	15 (%45,5)	29 (%87,9)	4 (%12,1)
Kültür (+)	16 (%45,7)	19 (%54,3)	19 (%61,3)	12 (%38,7)	9 (%81,8)	2 (%18,2)	19 (%67,9)	9 (%32,1)	25 (%71,4)	10 (%28,6)
Genel	105 (%42,2)	144 (%57,8)	188 (%77)	56 (%23)	126 (%56)	99 (%44)	119 (%55,6)	96 (%44,4)	130 (%52,2)	119 (%47,8)

ASO düzeyi yüksek olan hastalardan karın ağrısı semptomu olmayanlarda ASO düzeyinin izlemde düşme eğiliminde olduğu görüldü(p:0,028)

3.5 FMF (Grup 4)

3.5.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 45 olup; 26'sı kız (%57,8), 19'u erkek (%42,2). Kız:Erkek oranı 1,36:1 olarak saptandı. Ortalama semptom yaşı 8,6 yaş (SD:3,75), minimum yaş 14 ay, maximum 17 yaşı. Tanı yaşı ortalama 9,9 yaş(SD:3,8), minimum 2,5 yaş, maksimum 17 yaşı. Tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama 15 ay (SD:1,45 yıl) olarak hesaplandı. Bu hastaların %2,2'sinde (1 hasta) anne-baba arasında akrabalık mevcut iken %97,8'inde akrabalık yoktu. Hastaların %42,2'sinde ailede romatolojik kronik hastalık varken %57,8'inde ailede romatolojik hastalık yoktu. Ailede immünyetmezlik öyküsü olan

hasta yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yerlerine ait veriler incelendiğinde %86,7'sinin Ege Bölgesi'nden olduğu %13,3'ünün Ege dışı bölgelerden olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: Tanı Dağılımına göre Demografik Veriler n (%)

	<i>Genel</i>	<i>BDH</i>	<i>JİA</i>	<i>ARA</i>	<i>FMF</i>	<i>PSRA</i>	<i>İzole ASO yüksekliği</i>	<i>Kültür (+)</i>
Cinsiyet								
E:	124 (%49,8)	5 (%17,2)	14 (%38,9)	22 (%59,5)	19 (%42,2)	18 (%52,9)	23 (%69,7)	23 (%65,7)
K:	125 (%50,2)	24 (%82,8)	22 (%61,1)	15 (%40,5)	26 (%57,8)	16 (%47,1)	10 (%30,3)	12 (%34,3)
Akrabalık	17 (%7,9)	4 (%13,8)	5 (%13,9)	5 (%13,5)	1 (%2,2)	1 (%2,9)	1 (%3)	
Ailede Romatolojik Hastalık	32 (%15)	3 (%10,3)	4 (%11,1)	4 (%10,8)	19 (%42,2) P:0,031	1 (%2,9)	1 (%3)	
Ailede İmmün yetmezlik	1 (%0,5)	1 (%3,4)	0	0	0	0	0	
Geçirilmiş Enfeksiyon	69 (%32,2)	1 (%3,4)	0	23 (%62,2)	4 (%8,9)	29 (%85,3)	11 (%33,3)	
Doğum Yeri Ege:	187 (%87)	26 (%89,7)	32 (%88,9)	30 (%81,1)	39 (%86,7)	29 (%85,3)	30 (%90,9)	
Diğer:	28 (%13)	3 (%10,3)	4 (%11,1)	7 (%18,9)	6 (%13,3)	5 (%4,7)	3 (%9,1)	

3.5.2 Klinik Veriler

Bu grupta yer alan hastalardan hastaneye başvurudan önceki son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler hastaların %8,9'unu oluşturmaktaydı. %91,1'inde öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü yoktu.

Artrit bulgusu olan hasta sayısı 17 olup grubun %37,8'ini oluşturmaktaydı. Bu hastaların tamamının artraljisi varken, artrit bulgusu olmayıp yalnız artralji yakınması olan hasta yoktu. Artritli olguların hastalığın başlangıç evresinde %29,4'ünde monoartrit, %64,7'sinde oligoartrit mevcuttu. Poliartiritli hasta yoktu. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %11,8'inde akut, %35,3'ünde kronik tipte, %47,1'inde ise yineleyen tipte artrit saptandı.

Hastaların %45,5'inde ateş, %68,9'unda karın ağrısı (Şekil 17), %2,2'sinde patolojik LAP saptanırken olguların hiçbirinde subkutan nodül, organomegali, eritema nodosum ve kore saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Tanı Dağılımlarına Göre Klinik Bulgular n(%)

Klinik	Genel	BDH	JiA	ARA	FMF	PSRA	İzole ASO yüksekliği	Kültür (+)
Artrit	116 (%54)	13 (%44,8)	36 (%100)	21 (%56,8)	17 (%37,8)	28 (%82,4)	2 (%6,1)	
Monoartrit	36 (%31)	6 (%46,7)	3 (%8,3)	5 (%23,8)	5 (%29,4)	15 (%53,6)	1 (%50)	
Oligoartrit	69 (%59,5)	7 (%53,3)	22 (%61,1)	16 (%76,2)	11 (64,7)	13 (%46,4)	1 (%50)	
Poliartrit	10 (%8,6)	0	11 (%30,6)	0	0	0	0	
Akut	50 (%43,5)	1 (%7,7)	1 (%2,9)	19 (%90,5)	2 (%11,8)	26 (%92,9)	0	
Kronik	40 (%34,8)	8 (%61,5)	22 (%62,9)	2 (%9,5)	6 (%35,3)	2 (%7,1)	2 (%100)	
Yineleyen	24 (%20,9)	4 (%30,8)	12 (%34,3)	0	8 (%47,1)	0	0	
Artralji	130(%60,5)	16 (%55,1)	36 (%100)	24 (%64,9)	17 (%37,8)	34 (%100)	3 (%9,1)	
Ateş	55 (%25,7)	4 (%13,8)	8 (%22,2)	11 (%29,7)	20 (%45,5)	4 (%11,8)	7 (%21,2)	
Karın Ağrısı	46 (%21,5)	2 (%7,1)	2 (%5,6)	3 (%8,1)	31 (%68,9)	2 (%5,9)	6 (%18,2)	
Lenfadenopati	7 (%3,3)	0	0	2 (%5,4)	1 (%2,2)	1 (%2,9)	2 (%6,1)	
Subkutan Nodül	0	0	0	0	0	0	0	
Organomegali	6 (%2,8)	0	1 (%2,8)	0	0	2 (%5,9)	2 (%6,1)	
Eritema Nodosum	4 (%1,9)	0	0	2 (%5,4)	0	2 (5,9)	0	
Kore	1 (%0,5)	0	0	1 (%2,7)	0	0	0	

Bu grupta yer alan hastaların tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %24,4'ünde lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %75,6'sında lökositoz saptanmadı. Hastaların %15,6'sında tombozitoz (>450000) saptanmış olup, %84,4'ünde trombosit değeri normal saptanmıştır. Demir Eksikliği olan hastalar bu gruptaki olguların %37,8'ini oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %33,3'ünde ASO:<60 IU/ml, %2,2'sinde 60-100 IU/ml, %24,4'ünde 100-300 IU/ml, %28,9'unda 300-700 IU/ml saptanırken %11,1'inde ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı(p:0,000). Ayrıca ASO≥350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %26,7'sinde

ASO yüksek saptanırken, %73,3'ünde ASO düzeyi düşük saptandı. Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 2 kez bakılan hastalar tüm olguların %77,8'ini, 3 kez bakılanlar %22,2'sini oluşturmaktaydı. 1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümler arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılan hastalar %2,2'sini, 1-6 ay aralıklarla bakılanlar %28,9'unu, 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %68,9'unu oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %60'ını, düşme eğiliminde olanlar %40'ını oluşturmaktaydı. Artma eğiliminde olan hasta saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar %48,9'unu, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %11,1'ini, 1-5 mg/dl olanlar %22,2'sini, 5-10 mg/dl olanlar %15,6'sını ve ≥10 mg/dl olanlar %2,2'sini oluşturmaktaydı. ESH; <10mm/s olanlar bu gruptaki olguların %22,2'sini, 10-30 mm/s olanlar %51,1'ini, 30-100mm/s olanlar %26,7'sini oluşturmaktaydı. ESH≥100mm/s olan hasta saptanmadı. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar olguların %28,9'unu, 5-30 mg/L olanlar %20'sini, 30-100 mg/L olanlar %17,8'ini, 100-300 mg/L olanlar %20'sini ve ≥300 mg/L olanlar ise %13,3'ünü oluşturmaktaydı. Bu grupta Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi;<20ug/L olan hastalar bu grubun %47,7'sini, 20-100 ug/L olanlar %43,2'sini ve ≥100 ug/L olanlar ise %9,1'ini oluşturmaktaydı.

Bu gruptaki 45 hastanın tamamının ANA titresine bakılmış olup bu hastaların 44'ünde (%97,8) negatif (≤1/100) saptanmıştır. 1'inde (%2,2) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; ≥1/320 düzeyinde saptanan hasta olmadı. ANA pozitifliği saptanan hasta granüler tipteydi.

İmmünglobulin düzeylerine bakılan hastaların 14'ünde (%31,1) hipergamaglobulinemi saptanırken 31'inde (%68,9) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır.

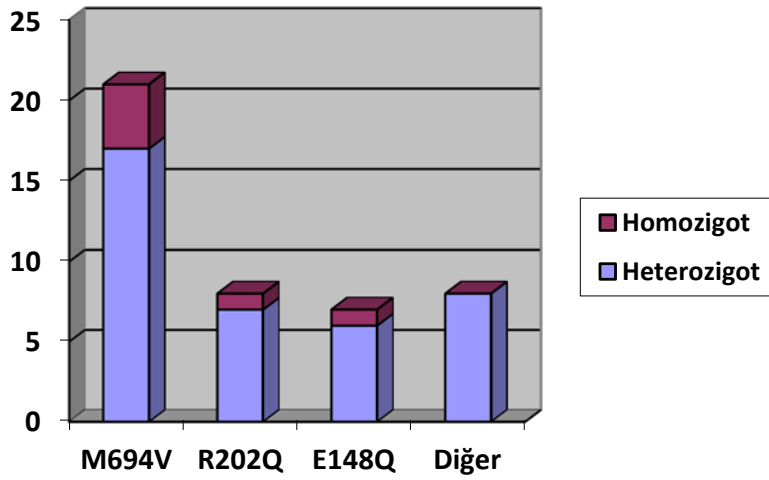
EKG verileri incelendiğinde hastaların tamamına EKG çekilmiş olup patolojik bulgu saptanmamıştır.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan ve/veya artraljisi olan toplam 16 hastanın çekilen eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların 10'unun (%62,5) MRI'ları normal olarak raporlandı. 3'ünün (%18,8) MRI'ında sinovit ve/veya effüzyon saptanırken 3'ünün (%18,8) MRI'ında sinovyal hipertrofi saptandı.

Bu grupta yer alan hastaların tamamına MEFV gen analizi yapılmış olup, 21'inde(%47,7) M694V, 8'inde(%18,2) R202Q, 7'sinde(%15,9) E148Q ve 8'inde(%18,2) diğer tip mutasyonlar saptandı. Bunların 6'sı (%13,6) homozigot, 38'i (%86,4)heterozigot mutasyondur. 1 hastada MEFV gen analizinde mutasyon saptanmadı (Tablo 17) (Şekil 15)

Tablo 17: FMF Hasta grubunda Mutasyon tipleri

	M694V	R202Q	E148Q	Diğer
Heterozigot	17	7	6	8
Homozigot	4	1	1	0



Şekil 15: FMF Hasta grubunda mutasyon tipleri

3.5.3 İstatistiksel Anlamalı Veriler

ASO:>350 IU/ml (yüksek) olan hastalar incelendiğinde aile öyküsünde romatolojik hastalık olmayanlarda MEFV gen mutasyonu saptanmadı(p:0,031). Aynı hastalardan SAA düzeyi <30mg/L olanların izlemde ASO düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu gözlemlendi (p:0,002) ve bunların hemen hemen hiçbirinde hipergamaglobulinemi yoktu (p:0,042).

ASO:<350 IU/ml (düşük) olan hastalar incelendiğinde ise aile öyküsünde romatolojik hastalık olanlarla MEFV gen mutasyonu varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,016). Yine ailede romatolojik hastalık öyküsü olan hastalarda artrit sıklığının arttığı görüldü(p:0,015). ASO düzeyi düşük hastalardan hipergamaglobulinemisi olmayanlarda karın ağrısı semptomu yoktu(p:0,015). MEFV geninde heterozigot mutasyon olanlarda

hipergamaglobulinemi görülmemekle birlikte; hipergamaglobulinemisi olan hastaların MEFV gen mutasyonu olanların yarısı heterozigot, yarısı homozigot mutasyondur (p:0,004)

Ortalama tanı yaşı en büyük olan hasta grubuydu(p:0,008). Laboratuvar verileri incelendiğinde; SAA değeri(p:0,002) (Tablo 14) “subklinik enflamasyon!” ve Albumin düzeyi en yüksek olan hasta grubuydu(p:0,000)

Tablo 14: Tanılara Göre Akut Faz Reaktanları n (%)

[CRP(+):>0,5mg/dl, ESH(+):>10mm/s, SAA(+):>5mg/L, Ferritin(+):>20ug/L, ASO(+):>350 IU/ml]

TANI	CRP		ESH		SAA		Ferritin		ASO	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
BDH	6 (%20,7)	23 (%79,3)	22 (%75,9)	7 (%24,1)	7 (%24,1)	22 (%75,9)	12 (%46,2)	14 (%53,8)	5 (%17,2)	24 (%82,8)
JİA	18 (%50)	18 (%50)	29 (%80)	7 (%20)	19 (%52,8)	17 (%47,2)	17 (%54,3)	16 (%45,7)	6 (%16,7)	30 (%83,3)
ARA	24 (%64,9)	13 (%35,1)	36 (%97,3)	1 (%2,7)	22 (%59,5)	15 (%40,5)	9 (%50)	9 (%50)	30 (%81,1)	7 (%18,9)
FMF	23 (%51,1)	22 (%48,9)	35 (%77,8)	10 (%22,2)	32 (%71,1)	13 (%28,9)	23 (%52,3)	21 (%47,7)	12 (%26,7)	33 (%73,3)
					P:0,002					
PSRA	13 (%38,2)	21 (%61,8)	24 (%70,6)	10 (%29,4)	22 (64,7)	12 (%35,3)	20 (%62,5)	12 (%37,5)	23 (%67,6)	11 (%32,4)
İzole ASO yüksekliği	5 (%15,2)	28 (%84,8)	24 (%72,7)	9 (%27,3)	15 (%45,5)	18 (%54,5)	18 (%54,5)	15 (%45,5)	29 (%87,9)	4 (%12,1)
Kültür (+)	16 (%45,7)	19 (%54,3)	19 (%61,3)	12 (%38,7)	9 (%81,8)	2 (18,2)	19 (%67,9)	9 (%32,1)	25 (%71,4)	10 (%28,6)
Genel	105 (%42,2)	144 (%57,8)	188 (%77)	56 (%23)	126 (%56)	99 (%44)	119 (%55,6)	96 (%44,4)	130 (%52,2)	119 (%47,8)

3.6 PSRA (Grup 5)

3.6.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 34 olup; 16'sı kız (%47,1), 18'i erkek (%52,9). Kız:Erkek oranı 1:1,12 olarak saptandı. Ortalama semptom yaşı $9,9 \pm 3,4$, minimum yaş 3 yaş, maximum 17 yaşı. Tanı yaşı ortalama $10,1 \pm 3,31$, minimum 3 yaş, maksimum 17 yaşı. Tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama $5 \pm 1,07$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların %2,9'unda (1 hasta) anne-baba arasında akrabalık mevcut iken %97,1'inde

akrabalık yoktu. Hastaların %2,9'unda ailede romatolojik kronik hastalık varken %97,1'inde ailede romatolojik hastalık yoktu. Ailede immün yetmezlik öyküsü olan hasta yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yerlerine ait veriler incelendiğinde %85,3'ünün Ege Bölgesi'nden olduğu %14,7'sinin Ege dışı bölgelerden olduğu görüldü (Tablo 10).

3.6.2 Klinik Veriler

Bu grupta yer alan hastalardan hastaneye başvurudan önceki son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler hastaların %85,3'ünü oluşturmaktaydı. %14,7'sinde öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü yoktu.

Tablo 10: Tanı Dağılımına göre Demografik Veriler n (%)

	<i>Genel</i>	BDH	JİA	ARA	FMF	PSRA	İzole ASO yüksekliği	Kültür (+)
Cinsiyet								
E:	124 (%49,8)	5 (%17,2)	14 (%38,9)	22 (%59,5)	19 (%42,2)	18 (%52,9)	23 (%69,7)	23 (%65,7)
K:	125 (%50,2)	24 (%82,8)	22 (%61,1)	15 (%40,5)	26 (%57,8)	16 (%47,1)	10 (%30,3)	12 (%34,3)
Akrabalık	17 (%7,9)	4 (%13,8)	5 (%13,9)	5 (%13,5)	1 (%2,2)	1 (%2,9)	1 (%3)	
Ailede Romatolojik Hastalık	32 (%15)	3 (%10,3)	4 (%11,1)	4 (%10,8)	19 (%42,2)	1 (%2,9)	1 (%3)	
Ailede immün yetmezlik	1 (%0,5)	1 (%3,4)	0	0	0	0	0	
Geçirilmiş Enfeksiyon	69 (%32,2)	1 (%3,4)	0	23 (%62,2)	4 (%8,9)	29 (%85,3)	11 (%33,3)	
Doğum Yeri								
Ege:	187 (%87)	26 (%89,7)	32 (%88,9)	30 (%81,1)	39 (%86,7)	29 (%85,3)	30 (%90,9)	
Diğer:	28 (%13)	3 (%10,3)	4 (%11,1)	7 (%18,9)	6 (%13,3)	5 (%4,7)	3 (%9,1)	

Artrit bulgusu olan hasta sayısı 28 olup grubun %82,4'ünü oluşturmaktaydı(Şekil 17). Bu hastaların tamamının artraljisi varken, artrit bulgusu olmayıp yalnız artralji yakınması olan hasta sayısı 6(%17,6) olarak saptandı. Artritli olguların hastalığın başlangıç evresinde %53,6'sında monoartrit, %46,4'ünde oligoartrit mevcuttu. Poliartritli hasta yoktu. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %92,9'unda akut, %7,1'inde kronik tipte artrit saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Tanı Dağılımlarına Göre Klinik Bulgular n(%)

Klinik	Genel	BDH	JİA	ARA	FMF	PSRA	İzole ASO yüksekliği	Kültür (+)
Artrit	116 (%54)	13 (%44,8)	36 (%100)	21 (%56,8)	17 (%37,8)	28 (%82,4)	2 (%6,1)	
Monoartrit	36 (%31)	6 (%46,7)	3 (%8,3)	5 (%23,8)	5 (%29,4)	15 (%53,6)	1 (%50)	
Oligoartrit	69 (%59,5)	7 (%53,3)	22 (%61,1)	16 (%76,2)	11 (64,7)	13 (%46,4)	1 (%50)	
Poliartrit	10 (%8,6)	0	11 (%30,6)	0	0	0	0	
Akut	50 (%43,5)	1 (%7,7)	1 (%2,9)	19 (%90,5)	2 (%11,8)	26 (%92,9)	0	
Kronik	40 (%34,8)	8 (%61,5)	22 (%62,9)	2 (%9,5)	6 (%35,3)	2 (%7,1)	2 (%100)	
Yineleyen	24 (%20,9)	4 (%30,8)	12 (%34,3)	0	8 (%47,1)	0	0	
Artralji	130(%60,5)	16 (%55,1)	36 (%100)	24 (%64,9)	17 (%37,8)	34 (%100)	3 (%9,1)	
Ateş	55 (%25,7)	4 (%13,8)	8 (%22,2)	11 (%29,7)	20 (%45,5)	4 (%11,8)	7 (%21,2)	
Karın Ağrısı	46 (%21,5)	2 (%7,1)	2 (%5,6)	3 (%8,1)	31 (%68,9)	2 (%5,9)	6 (%18,2)	
Lenfadenopati	7 (%3,3)	0	0	2 (%5,4)	1 (%2,2)	1 (%2,9)	2 (%6,1)	
Subkutan Nodül	0	0	0	0	0	0	0	
Organomegali	6 (%2,8)	0	1 (%2,8)	0	0	2 (%5,9)	2 (%6,1)	
Eritema Nodosum	4 (%1,9)	0	0	2 (%5,4)	0	2 (5,9)	0	
Kore	1 (%0,5)	0	0	1 (%2,7)	0	0	0	

Hastaların %11,8'inde ateş, %5,9'unda karın ağrısı, %2,9'unda patolojik LAP, %5,9'unda organomegali, %5,9'unda eritema nodosum saptanırken olguların hiçbirinde subkutan nodül ve kore saptanmadı.

Bu grupta yer alan hastaların tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %26,5'inde lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %73,5'inde lökositoz saptanmadı. Hastaların %14,7'sinde trombositoz (>450000) saptanmış olup, %85,3'ünde trombosit değeri normal saptanmıştır. Demir Eksikliği olan hastalar bu gruptaki olguların %23,5'ini oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %11,8'inde ASO:<60 IU/ml, %5,9'unda 60-100 IU/ml, %11,8'inde 100-300 IU/ml, %35,3'ünde 300-700 IU/ml saptanırken %35,3'ünde ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı (p:0,000). Yani bu gruptaki hastaların %70,6' sında ASO≥300 IU/ml düzeyinde saptandı. Ayrıca ASO≥350 IU/ml(yüksek) ve

ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %67,6'sında ASO yüksek saptanırken (Şekil 17)., %32,4'ünde ASO düzeyi düşük saptandı. Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 1 kez bakılan hastalar tüm olguların %52,9'unu, 2 kez bakılanlar %20,6'sını ve 3 kez bakılanlar ise %26,5'ini oluşturmaktaydı. 1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümler arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılan hasta yoktu. 1-6 ay aralıklarla bakılanlar %56,2'sini, 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %43,8'ini oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %31,2'sini, düşme eğiliminde olanlar %62,5'ini oluşturmaktaydı (p:0,000). Artma eğiliminde olanlar ise %6,2'sini oluşturmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar %61,8'ini, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %5,9'unu, 1-5 mg/dl olanlar %32,4'ünü oluşturmaktaydı. Bu grupta CRP:≥5 mg/dl olan hasta saptanmadı. ESH; <10mm/s olanlar bu gruptaki olguların %29,4'ünü, 10-30 mm/s olanlar %41,2'sini, 30-100mm/s olanlar %26,7'sini oluşturmaktaydı. ESH≥100mm/s olan hasta saptanmadı. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar olguların %28,9'unu, 5-30 mg/L olanlar %20'sini, 30-100 mg/L olanlar %29,4'ünü oluşturmaktaydı. Bu grupta ESH≥100mm/s olan hasta yoktu. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi;<20ug/L olan hastalar bu grubun %37,5'ini, 20-100 ug/L olanlar %59,4'ünü ve ≥100 ug/L olanlar ise %3,1'ini oluşturmaktaydı.

Bu gruptaki 34 hastanın tamamının ANA titresine bakılmış olup bu hastaların 28'inde (%82,4) negatif ($\leq 1/100$) saptanmıştır. 3'ünde (%8,8) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; $\geq 1/320$ düzeyinde saptanan hasta sayısı 3 (%8,8) saptandı. ANA pozitifliği saptanan 6 hastanın 4'ü(%66,7) granüler tipte iken 2'si(%33,3) diğer tipteydi.

İmmünglobulin düzeylerine bakılan hastaların 11'inde (%32,4) hipergamaglobulinemi saptanırken 23'ünde (%67,6) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır.

EKG verileri incelendiğinde hastaların tamamına EKG çekilmiş olup patolojik bulgu saptanmamıştır.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan ve/veya artraljisi olan toplam 7 hastanın çekilen eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların 4'ünün (%57,1) MRI'ları normal olarak raporlandı. 3'ünün (%42,9) MRI'ında sinovit ve/veya effüzyon saptandı.

Bu grupta yer alan hastaların 3'üne MEFV gene analizi yapılmış olup hiçbirinde mutasyon saptanmadı.

3.6.3 İstatistiksel Anlamlı Veriler

Semptom süresinin en kısa olduğu grup FMF hasta grubu idi (p:0,000). ASO düzeyi yüksek olan hastalardan karın ağrısı semptomu olmayanlarda ASO düzeyinin izlemde düşme eğiliminde olduğu görüldü (p:0,028).

Tablo 20: ARA, PSRA, JİA tanılı hastaların kıyaslaması

***PSRA tanılı 7 hastanın MRI sonucu mevcut olup 3'ünde patoloji mevcut*

	ARA	PSRA	JİA
K/E oranı	1/1,46	1/1,12	1,5/1
ÜSYE öyküsü	++ (%62,2)	+++ (%85,3)	-
Artrit	++ (%56,8)	+++ (%82,4)	++++ (%100)
Monoartrit	++ (%23,8)	++++ (%53,6)	+ (%8,3)
Oligoartrit	++++ (%76,2)	++ (%46,4)	+++ (%61,1)
Poliartrit	-	-	++ (%30,6)
Akut Artıt	+++++ (%90,5)	+++++ (%92,9)	± (%2,9)
Kronik Artrit	+ (%9,5)	+ (%7,1)	++++ (%62,9)
Yineleyen Artrit	-	-	+++ (%34,3)
ASO yüksekliği P:0,000	%81,1	%67,6	%16,7
EKG bulgusu	%27	-	-
MRI Patolojisi	-	%42,9**	%73,9
ANA pozitifliği	-	++ (%17,6)	++ (%20)

3.7 İzole ASO Yüksekliği (Grup 6)

3.7.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 33 olup; 10 kız (%30,3), 23'ü erkek (%69,7). Kız:Erkek oranı 1:2,3 olarak saptandı. Ortalama semptom yaşı $8,9 \pm 2,19$, minimum yaş 5 yaş, maximum 13 yaşı. Tanı yaşı ortalama $9,4 \pm 2,15$, minimum 6 yaş, maksimum 14 yaşı. Tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama $6 \pm 0,79$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların %3'ünde (1 hasta) anne-baba arasında akrabalık mevcut iken %97'sinde akrabalık yoktu. Hastaların %3'ünde ailede romatolojik kronik hastalık varken %97'sinde ailede romatolojik hastalık yoktu. Ailede immünyetmezlik öyküsü olan hasta yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum yerlerine ait veriler incelendiğinde %90,9'unun Ege Bölgesi'nden olduğu %9,1'inin Ege dışı bölgelerden olduğu görüldü.

3.7.2 Klinik Veriler

Bu grupta yer alan hastalardan hastaneye başvurudan önceki son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler hastaların %33,3'ünü oluşturmaktaydı. %66,7'sinde öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü yoktu.

Artrit bulgusu olan hasta sayısı 2 olup grubun %6,1'ini oluşturmaktaydı. Bu hastaların tamamının artraljisi varken, artrit bulgusu olmayıp yalnız artralji yakınması olan hasta sayısı 1 (%3) olarak saptandı. Artritli olguların hastalığın başlangıç evresinde 1'inde (%50) monoartrit, 1'inde(%50) oligoartrit mevcuttu. Poliartritli hasta yoktu. Artrit tipi incelendiğinde 2 hastada da kronik tipte artrit olduğu görüldü.

Hastaların %21,2'sinde ateş, %18,2'sinde karın ağrısı, %6,1'inde patolojik LAP, %6,1'inde organomegali saptanırken olguların hiçbirinde subkutan nodül, eritema nodosum ve kore saptanmadı.

Bu grupta yer alan hastaların tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %24,2'sinde lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %75,8'inde lökositoz saptanmadı. Hastaların %18,2'sinde trombositoz (>450000) saptanmış olup, %81,8'inde trombosit değeri normal saptanmıştır. Demir Eksikliği olan hastalar bu gruptaki olguların %18,2'sini oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %9,1'inde ASO düzeyi 100-300 IU/ml, 48,5'inde 300-700 IU/ml saptanırken %42,4'ünde ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı

(p:0,000). Bu grup ASO yüksekliği saptanan hastalar saptanarak oluşturulduğundan ASO düzeyi <100 IU/ml olan hasta yoktu. Ayrıca ASO≥350 IU/ml (yüksek) ve ASO<350 IU/ml (düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %87,9'unda ASO yüksek saptanırken, %12,1'inde ASO düzeyi düşük saptandı(p:0,000). Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 1 kez bakılan hastalar tüm olguların %39,4' n , 2 kez bakılanlar %39,4' n  ve 3 kez bakılanlar ise %21,2'sini oluşturmaktaydı. 1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümler arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılan hastalar %10'unu, 1-6 ay aralıklarla bakılanlar %45'ini ve 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar da %45'ini oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %25'ini, düşme eğiliminde olanlar %55'ini oluşturmaktaydı (p:0,000). Artma eğiliminde olan hastalar ise %20'sini oluşturdu.

Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar %84,8'ini, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %3' n , 1-5 mg/dl olanlar %9,1'ini, 5-10 mg/dl olanlar %3' n  oluşturmaktaydı. Bu grupta ≥10 mg/dl olan hasta yoktu. ESH; <10mm/s olanlar bu gruptaki olguların %27,3' n , 10-30 mm/s olanlar %60,6'sını, 30-100mm/s olanlar %12,1'ini oluşturmaktaydı. ESH≥100mm/s olan hasta saptanmadı. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar olguların %54,5'ini, 5-30 mg/L olanlar %27,3' n , 30-100 mg/L olanlar %9,1'ini, 100-300 mg/L olanlar %9,1'ini oluşturmaktaydı. Bu grupta SAA:≥300 mg/L olan hasta yoktu. Bu grupta Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi;<20ug/L olan hastalar bu grubun %45,5'ini, 20-100 ug/L olanlar ise %54,5'ini oluşturmaktaydı. Bu grupta Ferritin değeri ≥100 ug/L olan hasta yoktu.

Bu gruptaki 33 hastanın 32'sinin ANA titresine bakılmış olup bu hastaların 27'sinde (%84,4) negatif (≤1/100) saptanmıştır. 2'sinde (%6,2) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken 3'ünde ≥1/320 düzeyinde saptandı. ANA pozitifliği saptanan 5 hastanın 3'  (%60) granül tip iken 2'si (%40) diğer tipteydi.

 mm nglobulin düzeylerine bakılan hastaların 11'inde (%33,3) hipergamaglobulinemi saptanırken 22'sinde (%66,7) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır.

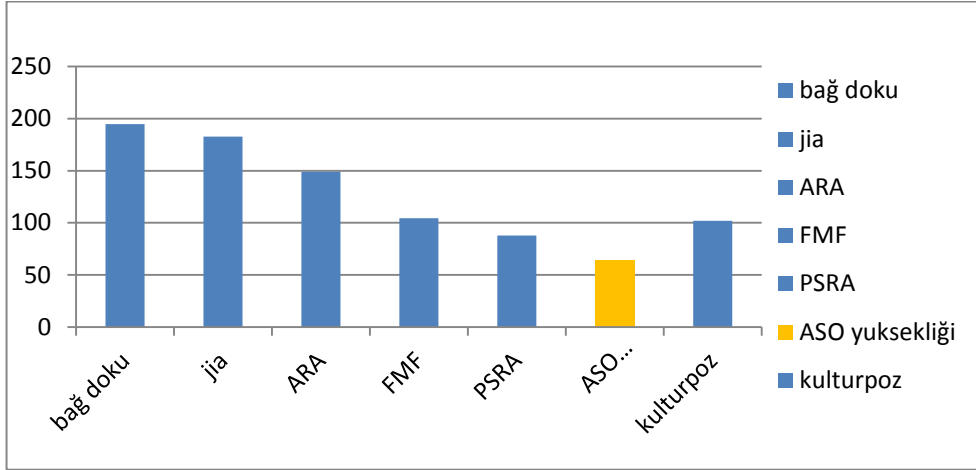
EKG verileri incelendiğinde hastaların tamamına EKG çekilmiş olup patolojik bulgu saptanmamıştır.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan ve/veya artraljisi olan hastalardan 1'inin MRI görüntülemesi yapılmış olup normal saptandı.

Bu grupta yer alan hastaların 12'sine MEFV gen analizi yapılmış olup, 2'sinde(%16,7) mutasyon saptandı. Her ikisi de M694V heterozigot mutasyon olarak sonuçlandı.

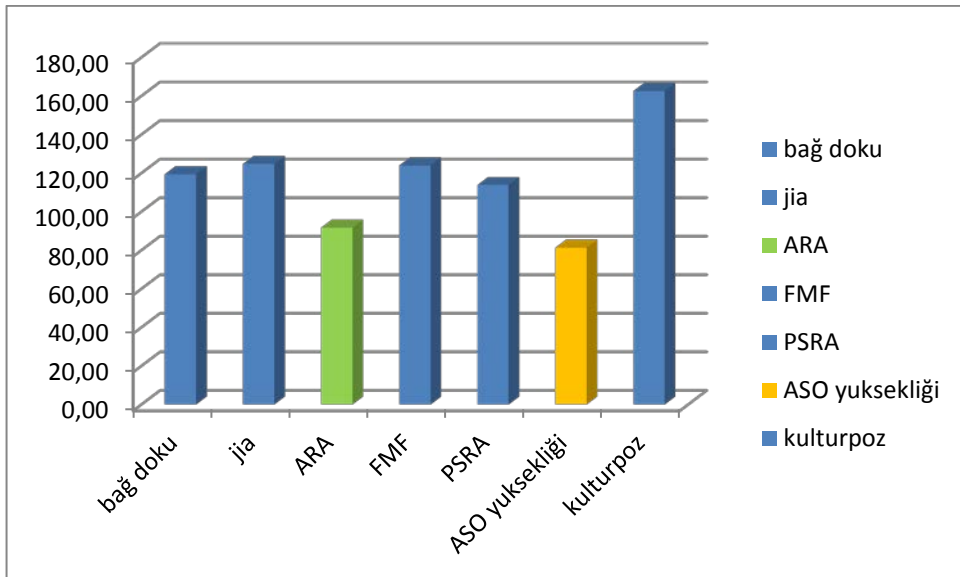
3.7.3 İstatistiksel Anlamlı Veriler

Demografik veriler incelendiğinde ortalama yaşı en düşük olan gruptu (p:0,000). Bununla birlikte tanı yaşı FMF ile birlikte en yüksek olan gruptu(p:0,008).



Şekil 5: Tanılara göre yaş dağılımı

Laboratuvar verileri incelendiğinde; Hb değeri en yüksek (p:0,009) olan grup iken C3 düzeyi ARA ile birlikte en düşük saptanan grup idi (p:0,002)(Şekil 16).



Şekil 16: Tanılara göre C3 düzeyleri

3.8 Boğaz Kültürü Pozitif (+) Grup (Grup 7)

3.8.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 35 olup; 12'si kız (%34,3), 23'ü erkek (%65,7). Kız:Erkek oranı 1:1,9 olarak saptandı. Ortalama semptom yaşı 8,3 yaş (SD:3,24), minimum yaş 3 yaş, maximum 17 yaşı. Tanı yaşı ortalama 8,3 yaş (SD:3,16), minimum 3 yaş, maksimum 17 yaşı. Bu hastalar EÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji laboratuvarı kayıtlarından tespit edildiğinden hastane bilgi sisteminde mevcut olan veriler kayıt altına alınmıştır. Yeterli demografik veri elde edilememiştir.

3.8.2 Klinik Veriler

Bu grupta yer alan hastaların tamamının hemogram sonucu değerlendirilmiş olup; %48,6'sında lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %51,4'ünde lökositoz saptanmadı. Hastaların %14,3'ünde trombositoz (>450000) saptanmış olup, %85,7'sinde trombosit değeri normal saptanmıştır. Demir Eksikliği olan hastalar bu gruptaki olguların %17,1'ini oluşturmaktaydı.

ASO düzeyi 5 gruba ayrılarak incelendi. Olguların %11,4'ünde ASO düzeyi <60 IU/ml, %2,9'unda 60-100 IU/ml, %14,3'ünde ASO düzeyi 100-300 IU/ml, %51,4'ünde 300-700 IU/ml saptanırken %20'sinde ise ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı(p:0,000). Ayrıca ASO≥350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %71,4'ünde ASO yüksek saptanırken, %28,6'sında ASO düzeyi düşük saptandı (p:0,000) Retrospektif ve prospektif veriler incelendiğinde ASO düzeyine 1 kez bakılan hastalar tüm olguların %60'ını, 2 kez bakılanlar %28,6'sını ve 3 kez bakılanlar ise %11,4'ünü oluşturmaktaydı. 1'den fazla ASO düzeyi bakılan hastaların ölçümler arası süreleri incelendiğinde 30 günden kısa aralıklarla bakılan hastalar %21,4'ünü, 1-6 ay aralıklarla bakılanlar %7,1'ini ve 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar da %71,4'ünü oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %42,9'unu, düşme eğiliminde olanlar ise %50'sini oluşturmaktaydı (p:0,000). Artma eğiliminde olan hastalar %7,1'ini oluşturdu.

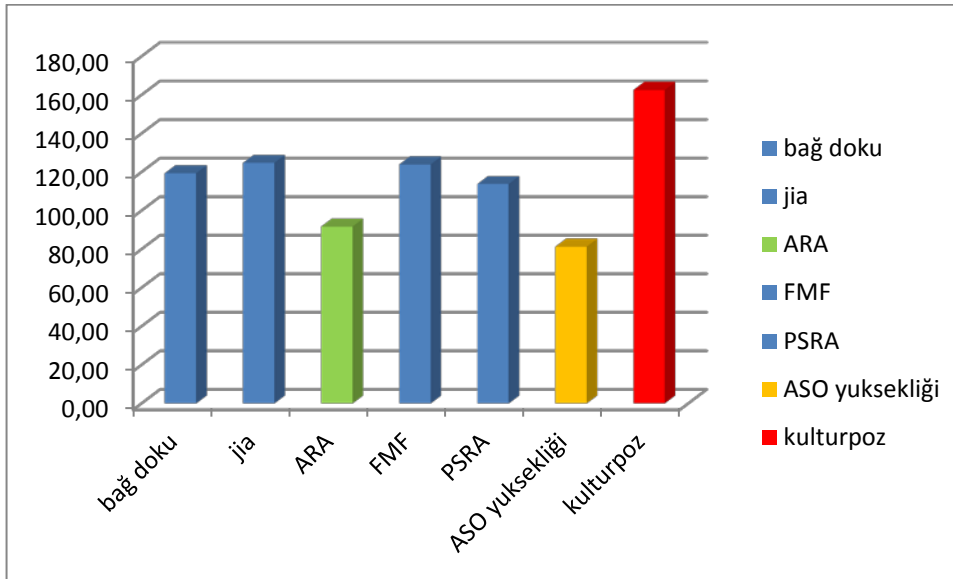
Çalışmaya alınan hastaların akut faz reaktanlarına göre dağılımı şu şekilde sonuçlandı: CRP değeri <0,5 mg/dl olan hastalar %54,3'ünü, 0,5-1 mg/dl olan hastalar %11,4'ünü, 1-5 mg/dl olanlar %28,6'sını, 5-10 mg/dl olanlar %2,9'unu ve ≥10 mg/dl olanlar da %2,9'unu oluşturmaktaydı. ESH; <10mm/s olanlar bu gruptaki olguların %38,7'sini, 10-30 mm/s olanlar %51,6'sını, 30-100mm/s olanlar %9,7'sini oluşturmaktaydı. ESH≥100mm/s olan

hasta saptanmadı. SAA düzeyi; <5mg/L olan hastalar olguların %18,2'sini, 5-30 mg/L olanlar %54,5'ini, 100-300 mg/L olanlar %9,1'ini ve SAA:≥300 mg/L olanlar %18,2'sini oluşturmaktaydı. Bu grupta Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan Ferritin düzeyi;<20ug/L olan hastalar bu grubun %32,1'ini, 20-100 ug/L olanlar ise %60,7'sini ve ≥100 ug/L olanlar %7,1'ini oluşturmaktaydı.

İmmünglobulin düzeylerine bakılan 18 hastanın 6'sında (%33,3) hipergamaglobulinemi saptanırken 12'sinde (%66,7) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır.

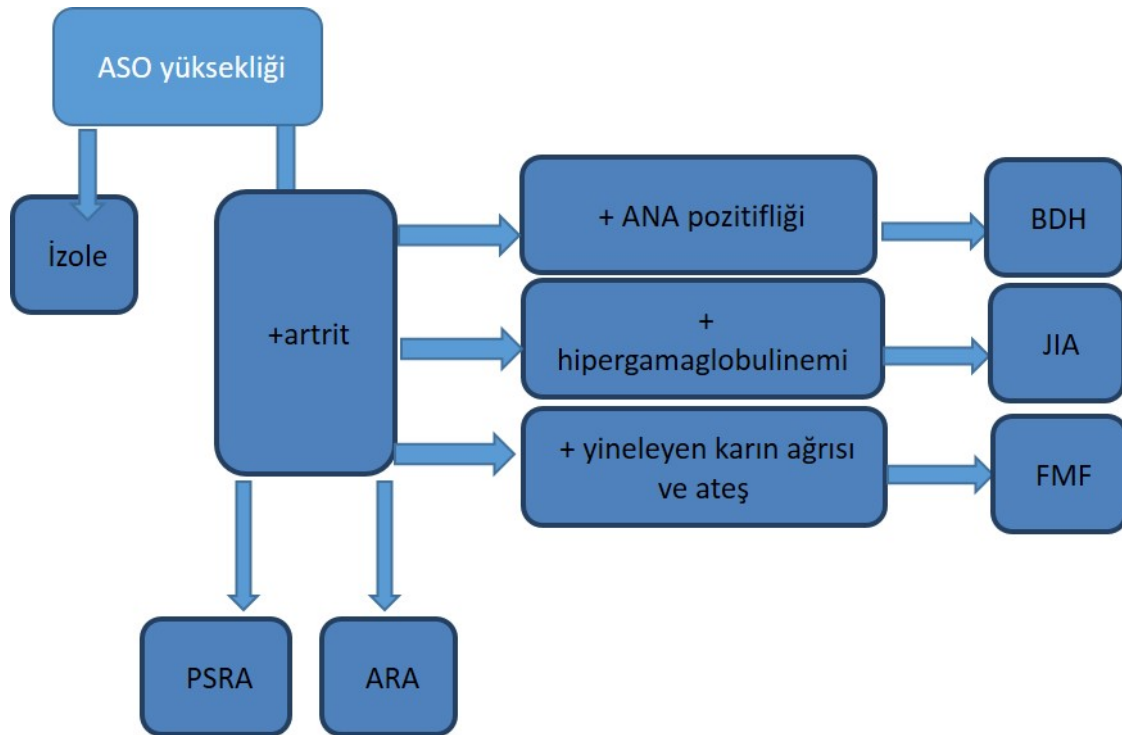
3.8.3 İstatistiksel Anlamalı Veriler

Ortalama semptom yaşı ve tanı yaşı en küçük olan(p:0,004) grup iken laboratuvar verileri incelendiğinde C3 değeri (p:0,002) (Şekil 16) ve Albumin değeri en yüksek gruptu (p:0,000).



Şekil 16: Tanılara göre C3 düzeyleri mg/dl

ARA tanılı hastaların %32,4'ünde ASO:≥700 IU/ml, %81,1'inde ASO yüksek (≥350 IU/ml) saptandı. Bu grupta artrit bulgusu olan hasta sayısı 21 olup grubun %56,8'ini oluşturmaktaydı. PSRA tanılı hastaların %70,6' sında ASO≥300 IU/ml, %67,6'sında ASO yüksek (≥350 IU/ml) saptandı. Bu grupta artrit bulgusu olan hasta sayısı 28 olup grubun %82,4'ünü oluşturmaktaydı. BDH tanılı hastaların 6'sında (%20,7) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; 8'inde (%27,6) ≥1/320 saptanmıştır. Yani bu gruptaki hastaların %48,3'ünde ANA pozitifliği saptanmıştır. JİA tanılı hasta grubunda immünglobulin düzeylerine bakılan hastaların 15'inde (%42,9) hipergamaglobulinemi saptanırken 20'sinde (%57,1) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır. IgG değeri tüm en yüksek saptanan grupta(p:0,016). Son olarak FMF tanılı hastaların %45,5'inde ateş, %68,9'unda karın ağrısı semptomu mevcuttu (Şekil 17)



Şekil 17 : Çalışma verilerine göre ASO yüksekliği olan artritli hastalarda romatolojik hastalık ayırıcı tanısı önerisi, p=<0,05

4. TARTIŞMA

Genel pediatri polikliniklerine başvuran hastaların ortalama % 4-30'u ekstremitte ağrısı yakınmasıyla başvurmaktadır. Çocuklardaki yineleyen ağrı yakınmalarının içinde baş ağrısı ve karın ağrısından sonra üçüncü sırayı ekstremitte ağrıları almaktadır. Sağlıklı çocuklar arasında da eklem ağrısından yakınma sıklığı oldukça fazladır. Çocukların yaklaşık %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde süregen artrit gelişmektedir. Çocukluk çağında enfeksiyöz, romatizmal, hematolojik veya ortopedik pek çok hastalık artrit neden olabilmektedir. Artrit yakınmasıyla başvuran hastalardalaboratuvarverilerinin kesin tanı koydurucu özelliği yoktur. Özellikle birinci basamak tetkikleri olarak yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, formül lökosit, Antistreptolizin-O(ASO), C-Reaktif Protein (CRP), Romatoid Faktör (RF) tanıda yardımcı olabilmektedir.

ASO titresi yaş, coğrafi alan ve streptokoksik enfeksiyonların sıklığına tesir eden faktörlere bağlı olarak değişir.¹³⁴ 6-14 yaş arası kalabalık şehirlerde yaşayan sağlıklı çocuklarda ASO, 200-300 Todd ünitesi düzeyindedir. ARA'nın erken döneminde hastaların %80'inde ASO yüksektir.¹⁴⁹ Normal bireylerin %20'sinde de ASO yüksektir. FMF artrit atağı sırasında, Poststreptokoksik Reaktif Artrit (PSRA) gibi daha ziyade artrit ön planda olduğu hastalıklarda da ASO yüksekliğinin saptanması² ASO yüksekliği ile Artrit ilişkisinin daha net ortaya konmasının gerekliliğini beraberinde getirmektedir.

ARA ayırıcı tanısında çocukluk çağında sıklıkla eklem, kalp ve beyin tutulduğu yapan ve bunlara ait semptomoloji oluşturan hastalıklar vardır.¹⁵³ Bunlar yukarıda Tablo 4'te sunulmuştur. Biz de bu tablodan yola çıkarak ARA başta olmak üzere PSRA, JİA, FMF, BDH tanılı 5 hastalık grubu oluşturduk. Kıyaslama yapabilmek adına poliklinik başvurusunda ASO yüksekliği saptanan bir grup ve boğaz kültüründe GAS üremesi olan hastalardan oluşan bir grup olmak üzere toplam 7 grup hastayı inceledik. ASO yüksekliği saptanan ve prospektif olarak yaklaşık 3 yıl boyunca takip edilen 44 hastanın 11' i ilgili gruplara dahil edildikten sonra bu grupta kalan hasta sayısı 33 olarak sonuçlandı. Söz konusu 11 hastanın 2'sine ARA, 3'üne PSRA, 1'ine BDH, 3' üne FMF ve 2'sine JİA tanısı kondu. Sonuç olarak bilinen kronik bir hastalık tanısı olmadan eklem ağrısı yakınmasıyla hastanemiz genel pediatri polikliniğine başvuran ve ASO yüksekliği saptanan hastaların yaklaşık 4'te birine (%25) romatolojik hastalık tanısı kondu.

Bizim çalışmamızda boğaz kültüründe GAS üremesi olan Grup 7' de bulunan 35 hasta dışarda bırakıldığında genel grupta bulunan 214 hastanın 21' inde (%9,8) boğaz kültüründe GAS üremesi saptandı. Boğazda beta hemolitik streptokok üretme şansı ARA'da %33 iken Türkiye'deki taşıyıcılık oranları genel olarak %9-25 arasındadır. Amerika'da çocuklarda %12,¹³⁴ Etyopya'da %9,7 ¹²³, Afrika'da %9 ¹³⁵ civarındadır. Hastaların büyük çoğunluğunun Ege bölgesi' nden olduğu göz önüne alındığında çoğunluğu hasta olan bir popülasyona rağmen oldukça düşük bir oran saptanmıştır. Bu durumun bölgenin sosyoekonomik düzeyininin ülkemiz ortalamasının üzerinde oluşuyla ilişkilendirildi.

Toplam 7 grup olarak çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 249 olup %36,1'inde ASO: 300-700 IU/ml saptanırken %20,9'unda ASO:>700 IU/ml düzeyinde saptandı. Ayrıca ASO>350 IU/ml(yüksek) ve ASO<350 IU/ml(düşük) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %52,2'sinde ASO yüksek saptanırken, %47,8'inde ASO düzeyi düşük saptandı. ASO düzeyine 1 kez bakılan hastalar tüm olguların %25,7'sini, 2 kez bakılanlar %51,4'ünü, 3 kez bakılanlar %22,9'unu oluşturmaktaydı. Yani hastaların yaklaşık 3' te 2' sinin ASO düzeyine 1'den fazla kez bakılmış olup, izlemde ASO düzeyindeki değişiklikler değerlendirilebilmiştir. Bununla birlikte ASO düzeyine 1-6 ay aralarla bakılanlar %38,4' ünü, 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %56,8'ini oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri değişmeyenler %45,4' ünü, düşme eğiliminde olanlar ise %49,2' sini oluşturmaktaydı. Bilindiği üzere ASO, A grubu streptokoksik infeksiyonlu hastalarda 1. haftadan sonra başlar ve 3-6 hafta sonra en yüksek düzeye ulaşır. 6-8 hafta sonra ASO titreleri düşmeye başlar¹⁵¹ (Şekil 16). Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunu sistemik enflamasyonun ön planda olduğu hasta grupları oluşturmalarına karşın hastaların nerdeyse yarısının ASO düzeyinin düştüğü dikkati çekmektedir. ASO ölçümleri arası süre arttıkça ASO düzeyinin düşme eğiliminde olduğu görüldü (p:0,000).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta popülasyonunun boğaz kültürlerinde üreme ve ASO düzeyini değerlendirecek olursak; boğaz kültürü toplam 247 hastadan alınmış olup 1 veya daha fazla GAS üremesi olan 56(%22,7) hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların 39'unda (%69,6) ASO değeri yüksek (>350 IU/ml) saptanmıştır. 17 hastada (%30,4) ise boğaz kültüründe GAS üremesi olmasına karşın ASO düzeyi <350 IU/ml saptanmıştır (Şekil 7). Chetrit ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada boğaz kültüründe GAS üremesi olan 52 hastanın %25'inde ASO yüksekliği saptanmıştı.¹¹ Bizim çalışmamızda boğaz kültüründe GAS üremesi olan hastaların % 62,5' inin ASO düzeyine kültür pozitifliğinden sonraki 1-6 ay içinde bakılmış olup, %37,5' ine 0-30 gün içinde bakılmıştır. ASO yüksekliğinin A grubu streptokoksik infeksiyonlu hastalarda 1. haftadan sonra başlayıp ve 3-6 hafta sonra en yüksek düzeye ulaştığı bilgisine istinaden bizim çalışmamızda böyle yüksek bir oranın ortaya çıkması olağan bir durumdur.

Yüksek ASO düzeyinin yaşla ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Yüksek ASO grubunda (ASO:>350 IU/ml) yaş daha küçük saptandı (p:0,000). En yüksek ASO titreleri 6-15 yaş arası çocuklarda görülür. Bu nedendir ki ASO için, yetişkinlerde 250, çocuklarda 333 Todd ünitesinin üzeri anlamlı değerlerdir. Streptokoksik tonsillofarenjitte ASO titreleri hızla yükselir. Buna karşın streptokoksik piyodermi ve impetigoda ASO titrelerinde yükselme çok az olur. Bu farklılık deride bulunan serbest kolesterolün streptolizin O molekülünü bağladığı ve böylece streptolizin O'nun antijenitesinin azaldığı şeklinde açıklanmaktadır.¹⁵² Bu çalışmada yaşın küçülmesiyle ASO düzeyinin yükselmesi arasında bu kadar anlamlı bir ilişki çıkmasının nedeni şu olabilir: Hiçbir hastada streptokoksik cilt enfeksiyonu yoktu, streptokok enfeksiyonlarının tamamı tonsillofarenjit olgularıydı.

ASO yüksekliği ile enflamasyon belirteçleri olan akut faz reaktanları arasında ilişki olup olmadığına baktığımızda; ASO yüksekliği ile lökositoz (WBC>10000, p:0,001), CRP yüksekliği (p:0,003) ve SAA yüksekliği (p:0,021) arasında anlamlı ilişki saptandı (*Mann-Whitney U*). En yüksek oranda ASO pozitifliği olan hasta grubu %81' lik bir oran ile ARA ve 2. Sırada %67' lik oranla PSRA grubuydu. Tekin ve ark. FMF' in artrit atağı sırasında CRP, SAA gibi akut faz reaktanlarının yüksekliği ile beraber hastaların %75'inde ASO yüksekliği saptaması¹ dışında literatürde ASO yüksekliği ile akut faz reaktanlarının yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Hatta Chetrit ve ark. yapmış olduğu çalışmada tam tersi bir sonuç ortaya çıkmıştır.¹¹ ARA grubu lökosit yüksekliği, CRP ve ESR gibi akut faz reaktanları ve göstergelerinin en yüksek olduğu gruptu. ARA ve PSRA grubunda sırasıyla %52 - %64 gibi azımsanmayacak oranda SAA yüksekliği de saptandığından ASO yüksekliği ile lökositoz, CRP ve ESR yüksekliği arasında anlamlı ilişki ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda ASO>350 IU/ml(yüksek) grupta artrit bulgusu erkeklerde kızlara oranla daha azdı(p:0,043). Gelişmiş ülkelerde JİA'nın özellikle kızlarda daha sık görülmesine karşın, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir.^{52,57} Çalışmaya dahil edilen hastaların %87' sinin Ege bölgesinden olması, bölgenin sosyoekonomik düzeyine bağlı olarak böyle bir sonuç ortaya çıkardığını düşündürmektedir. Hastane başvurusundan önceki son 2 haftada üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 50 hastanın 28' inde artrit bulgusu mevcuttu ve bunların 27'si akut artrit. (p:0,000) (Tablo 18). Özellikle ARA ve PSRA etiopatogenezi göz önüne alındığında streptokoksik tonsillofarenjitten ARA'da 2-4, PSRA'da 1-2 hafta sonra artrit bulguları ön plana çıkmaktadır.⁴⁹ Bu çalışmada bu hastalıklarda yaklaşık %90 oranda akut artrit geliştiği görülmektedir. Bu bulgu da bu durumu doğrular niteliktedir.

ASO<350 IU/ml (düşük) olan hastalardan başvurudan önceki son 2 haftada üst solunum yolu enfeksiyonu olmayan grupta PSRA ve ARA' nın aksine kronik tipte artrit ve

tutulan eklem sayısına göre oligoartrit daha sık gözlemlendi (p:0,000) Bu çalışmada ASO yüksekliği JİA tanılı hastalarda %16,7, FMF'de %26,7, BDH'da %17,2 gibi sağlıklı popülasyonla neredeyse aynı düzeyde saptanmış olup düşük ASO grubunun büyük kısmını oluşturmaktadır aynı zamanda yine bu hastalarda başvurudan önceki son iki haftada ÜSYE geçirme oranı çok düşüktür (%1-4). Bu hastalıkların doğal seyrine uygun olarak ARA ve PSRA'nın aksine artrit semptomu daha çok kronik tipte, oligoartrit şeklinde prezente olmuştur.⁷²

4.1 ARA (Grup 3)

Çalışmaya dahil edilen ARA tanılı hastaların demografik verileri incelendiğinde 15'i kız (%40,5), 22'si erkek (%59,5). Kız:Erkek oranı 1:1,46 olarak saptandı. Tanı yaşı ortalama $10,8 \pm 2,74$. ARA'lı olguların çoğunluğu çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Olguların %92'si 3-18 yaş arasındadır. 3 yaş altı ve 18 yaş üzerinde daha az görülmektedir. Ülkemizde, 5-15 yaş arası çocuklarda yaklaşık 10/100.000 sıklığında, Amerika Birleşik Devletlerinde ise 1/100.000 sıklığında görülmektedir^{25,26}. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı aynıdır, fakat Sydenham koresi kızlarda ve gebelerde daha sık görülmektedir. Bu çalışmada ise yaş aralığı beklenen aralıkta olmasına karşın K/E oranı beklenenin aksine erkek cinsiyet lehine sonuçlanmıştır. ARA grubu EÜTF Çocuk Kardiyoloji polikliniğince takip edilen tanılı hastaların poliklinik takip dosyaları retrospektif taranarak oluşturulduğundan ve ASO düzeyleri kayıt altına alınmış hastalar seçildiğinden K/E oranı beklenenin aksine erkek cinsiyet lehine sonuçlanmış olabilir.

Bu çalışmada ARA tanılı hastaların %56,8' inde artrit bulgusu mevcut iken bu hastaların yaklaşık 1/4' ünde monoartrit, 3/4' ünde oligoartrit şeklinde prezente olmuştur. Artrit, romatizmal ateşli olgularda görülen en sık klinik bulgudur ve olguların yaklaşık %75'inde görülür. Monoartrit veya oligoartrit gelişmesi veya el-ayak gibi küçük eklemlerinin tutulumu daha az sıklıkla görülür.³⁹ ARA artrit 5-7 gün içinde sonlanır³³. Çalışmamıza dahil edilen ARA tanılı hastalar çoğunlukla nispeten kardit gelişimi sonrası, 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarından yönlendirilen komplike olgular olduğundan artrit bulguları silinmiş olabilir. Poliklinik dosyalarına başvurudaki fizik bakı bulguları objektif olarak kaydedilmiştir ancak eklem bulgularına yönelik anamnez aileden alınan bilgilerle kaydedilmiştir. Bu nedenle tutulan eklem sayısına yönelik bilginin güvenilirliği azdır. Beklenenin aksine poliartritli olgu olmaması bu sebeple olabilir.

Bu çalışmada da beklendiği üzere Eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların tamamının MRI'ları normaldi. Artrit bulgusu olan hasta sayısı 21 olup grubun %56,8'ini oluşturmaktaydı. %76,2'sinde oligoartrit, %90,5'inde akut artrit saptandı.

Bu çalışmada Eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların tamamının MRI'ları normaldi. Artrit bulgusu olan hasta sayısı 21 olup grubun %56,8'ini oluşturmaktaydı. %76,2'sinde oligoartrit, %90,5'inde akut artrit saptandı. ARA artrit eklemlerde deformite bırakmaz. Nadiren metakarpofalangeal eklemlerde periartiküler fibrozise bağlı olarak "Jaccoud tipinde deformiteye" yol açabilir³³. Fakat bu deformiteye, sinovit eşlik etmez.³³

ARA grubu çalışmada da trombosit sayısı (p:0,023), BKH sayısı (p:0,000) en yüksek saptanan hasta grubuydu. Ayrıca Hb düzeyi en düşük saptanan gruptu (p:0,009).ARA'da İnflamatuvar süreç nedeniyle normokromik/hipokoromik-normositik bir anemi görülebilse de anlamlı bir anemi olguların % 10'undan azında görülmektedir. Lökositoz ve trombositoz görülebilir.⁴

Bu çalışmada CRP değeri (p:0,000), ESH (p:0,000) ve ASO değeri en yüksek saptanan (p:0,000) hasta grubu ARA tanısı ile izlenen hastalardı. Akut faz yanıtını göstermede tercih edilen testlerden ESR ve CRP enflamatuvar aktiviteyi takip etmede oldukça faydalı testlerdir. ESR, eritrosit sayısına ve eşlik eden kardiyak tutuluşa göre değişebilir.^{154,155} ARA tanılı hastalar hastalığın akut ve subakut evrelerinde başvurduğundan sistemik enflamasyonun aktif olduğu döneminde enflamasyon belirteçleri olan akut faz reaktanlarının yüksek olması beklenen bir durumdur. Bu gruptaki hastalar 3. basamak bir sağlık kuruluşu tarafından takip edilen çoğunlukla komplike olmuş karditli olgular olduğundan ESR' nin yüksek olması yine beklenen bir durumdur. Bununla birlikte total protein değeri ve total protein/ albümin oranı en yüksek olan hastalarda bu gruptaydı (p:0,000). Dolayısıyla globülin düzeyi en yüksek olan grup ARA grubuydu. Bilindiği gibi Albumin bir negatif akut faz reaktanıdır.¹⁴² Enflamasyon belirteçlerinin bu denli yüksek olduğu bir klinik tabloda Albumin/Globulin oranının tersine dönmesi olağandır.

Bu çalışmada da hastaların %81,1'inde ASO yüksek (>350 IU/ml) saptanırken, %18,9'unda ASO düzeyi düşük saptandı. ASO düzeyine 6 aydan uzun aralıklarla bakılanlar %56,8'ini oluşturmaktaydı. ASO düzeyleri düşme eğiliminde olanlar %75,7 gibi yüksek orandaydı. ASO için, yetişkinlerde 250, çocuklarda 333 Todd ünitesinin üzeri anlamlı değerlerdir. ASO titreleri yüksek bulunan hastaların çoğunda bazal ASO değerleri bilinmediği için, yüksekliğin önemi azalmaktadır, bu nedenle 2-4 hafta arayla yapılan seri ölçümlerde ASO titresi ölçülmelidir. Tekrarlanan ölçümler ASO'nun duyarlılığını artırır. Tekrarlanan ölçümlerde ASO titresinin en az 1 veya 2 kat artması streptokoksik enfeksiyon yönünden anlamlıdır.^{149,150,151} ARA'nın erken döneminde hastaların %80'inde ASO yüksektir.¹³⁶

10 hasta (%27) patolojik EKG bulgusu saptanmıştır. Bilindiği üzere EKG' de PR aralığının uzaması Jones' un minör kriterlerinden biridir ve kardit varlığında tanı için

kullanılmaz.⁴³ Çalışmamıza dahil edilen hastalardan ARA tanılı olanlar dışında hiçbir hastada EKG patolojisi saptanmadı.

4.2 PSRA (Grup 5)

16'sı kız (%47,1), 18'i erkek (%52,9). Kız:Erkek oranı 1:1,12 olarak saptandı. PSRA kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir.⁴⁸

Bu çalışmada artritli olguların hastalığın başlangıç evresinde %53,6'sında monoartrit, %46,4'ünde oligoartrit mevcuttu. Poliartritli hasta yoktu. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %92,9'unda akut tipte artrit saptandı. 3'ünün (%42,9) MRI'nda sinovit ve/veya effüzyon saptandı. Monoartrit, oligoartrit ve poliartrit eşit orandadır. . Kronik, uzun bir seyir gösterebilirler. 1 hafta sürebilir veya 8 ay kadar uzayabilir. ARA, 4-6 haftada, en fazla 8 haftada biter.⁴⁹ PSRA'de artrit ilerleyici tarzda, çoğu zaman uzun süreli, şiddetli ve tedaviye dirençlidir.⁴⁴ PSRA'de artrit ile birlikte veya tek başına tenosinovitler de görülebilir. Çalışmada ARA' nın aksine PSRA' da artrit daha şiddetli geçtiği bilgisini destekler tarzda ARA tanılı hastaların hiçbirinde MRI bulgusu yok iken PSRA tanılı olgularından görüntülemesi yapılanların yarısında patoloji saptanmıştır.

Hastaların %26,5'inde lökositoz (BKH:>10000) saptanırken %73,5'inde lökositoz saptanmadı. PSRA'da lökosit sayısı genellikle normal sınırlardadır.^{48,49}

Aktif artritli olguların çoğunda ESR ve CRP yüksekliği saptanır ancak bu çalışmada anlamlı akut faz reaktanı yüksekliği gözlenmedi. Aslında PSRA tanılı hastaların %40'ında CRP pozitifliği (>0,5 mg/dl), %70' inde ESH yüksekliği (>10mm/s), %65' inde SAA pozitifliği (>0,5 mg/L) ve %63' ünde Ferritin yüksekliği (>20 ug/L) azımsanmayacak oranda yüksek saptandı ancak JİA, ARA, FMF gibi yüksek oranda akut faz reaktanı yüksekliği olan bir popülasyonun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmadı.

Hastaların %67,6'sında ASO yüksek saptanırken, %32,4'ünde ASO düzeyi düşük saptandı. PSRA tanısı konması için geçirilmiş GAS enfeksiyonunun kanıtlanması gerekmektedir.^{48,49} Jansen' in 2008' de yayınlanan çalışmasında Grup A ve Non-grup A streptokok enfeksiyonu olan PSRA tanılı hastaların tamamında ASO düzeyi >200IU/ml saptanmış olup literatürde PSRA ile ASO yüksekliğini araştıran yayına rastlanmamıştır. Bu çalışmada yer alan hasta grupları içerisinde beklendiği üzere ARA' dan sonra en yüksek oranda ASO yüksekliği saptanan gruptu.

Bizim çalışmamızda ise bu gruptaki hastaların 3'ünde (%8,8) ANA titres 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; ≥1/320 düzeyinde saptanan hasta sayısı 3 (%8,8) saptandı. Yani

ANA pozitifliği ARA' da %6 iken PSRA' da %17,6 saptandı. Serum RF negatiftir. ANA ve HLA B27 varlığı sağlıklı popülasyonla benzer özelliktedir.⁴⁹ Sağlıklı popülasyonda ANA pozitifliği %5-27 düzeyindedir.^{137,138}

Son iki hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler hastaların %85,3'ünü oluşturmaktaydı. PSRA, ARA'ya göre daha kısa süre öncesinde geçirilmiş boğaz enfeksiyonunun ardından akut başlangıçlı bir artritir. Latent period 2 haftadan kısa (3-10 gün gibi) sürer.⁴⁸ Bizim çalışmamızda da bu bilgiyi destekler nitelikteydi

PSRA tanılı olguların EKG verileri incelendiğinde hastaların tamamına EKG çekilmiş olup ARA' nın aksine hiçbirinde patolojik bulgu saptanmamıştır. ARA' da kardit %30-90 oranında değişirken, PSRA' da kardit nadiren görülen bir bulgudur.⁴⁸

4.3 JİA (Grup 2)

JİA tanılı hastaların 22'si kız (%61,1), 14'ü erkek (%38,9). Kız:Erkek oranı 1,5:1 olarak saptandı. Tanı yaşı ortalama 10,3 ± 4,37 idi. Gelişmiş ülkelerde JİA'nın özellikle kızlarda daha sık görülmesine karşın, gelişmekte olan ülkelere erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir.^{55,57} Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu Ege bölgesinden olduğundan bu durumun sosyoekonomik düzeyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada hastalığın başlangıç evresinde %8,3'ünde monoartrit, %61,1'inde oligoartrit, %30,6'sında poliartrit mevcuttu. Bu durumun Ege bölgesinin sosyoekonomik düzeyi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hastaların 4'ünde (%11,4) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; 3'ünde (%8,6) ≥1/320 saptanmıştır. Gelişmiş ülkelere en sık görülen JİA tipi ANA pozitifliği ile giden oligoartiküler tiptir.¹⁵⁶ Oligoartiküler JİA, ABD (Amerika Birleşik Devletleri) ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır (%35-40). Buna karşılık Türk JİA popülasyonunda bu forma daha az rastlanmaktadır (%16). Yapılan çalışmalarda JİA'ların %61-76'sının oligoartiküler başlangıçlı tip olduğu belirlenmiştir.^{52,57} Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. ANA pozitifliği olguların toplamda %20'1' inde saptanmış olup bu oranın beklenenden az olduğu görülmüştür. Ancak literatürde 1/80 titre ve üzeri ANA titresi pozitif kabul edilirken bizim çalışmamızda ≥1/100 titre pozitif kabul edilmiştir.

İmmünglobulin düzeylerine bakılan hastaların 15'inde (%42,9) hipergamaglobulinemi saptanırken 20'sinde (%57,1) Ig düzeyleri normal veya düşük saptanmıştır. Poliartiküler tip JİA başta olmak üzere özellikle hastalığın akut alevlenmeleri sırasında hipergamaglobulinemi görülür.¹⁵⁷ Romatoid faktör, immünoglobulin ve immün komplekslerin damar duvarına oturması sonucu romatoid vaskülit gelişebilir.^{52,57} Bu gruptaki hastaların seçimi esnasında hastalığın atak veya remisyon evresinde olma durumları gözetiilmemesine karşın hipergamaglobulineminin en sık olduğu grup JİA grubuydu.

Klinik olarak Artrit bulgusu olan toplam 23 hastanın çekilen eklem MRI' ları incelendiğinde bu hastaların %26,1'inin(n:6) MRI sonuçları normal saptanırken, %39,1'inde(n:9) eklemde sinovit ve/veya effüzyon saptandı. MRI çekilen hastaların %34,8'inde(n:8) sinovit+sinovyal hipertrofi saptandı (Şekil 12)

IgG değeri en yüksek saptanan gruptu (p:0,016). Hipergamaglobulinemisi olan hastaların yarısında ESH: >30 mm/s saptandı(p:0,000). Sistemik başlangıçlı JİA'lıların hemen hemen tamamında ANA ve RF negatiftir. ESH hızlanmıştır, çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır.^{52,61}

Bu çalışmada olguların %41,7'sinde ASO:<60 IU/ml, %2,8'inde 60-100 IU/ml, %33,3'ünde 100-300 IU/ml, %19,4'ünde 300-700 IU/ml saptanırken %2,8'inde ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı(p:0,000). Hastaların %16,7'sinde ASO yüksek saptanırken, %83,3'ünde ASO düzeyi düşük saptandı(p:0,000). Sağlıklı popülasyonda da %20 civarında ASO yüksekliği görüldüğü göz önüne alındığında JİA ile ASO ilişkisi olmadığı görülmüştür. Literatürde ASO ile JİA arasındaki ilişkiyi irdelleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

4.4 FMF (Grup 4)

Bu çalışmada bu grupta yer alan hastaların tamamına MEFV gen analizi yapılmış olup, 21'inde(%47,7) M694V, 8'inde(%18,2) R202Q, 7'sinde(%15,9) E148Q ve 8'inde (%18,2) diğer tip mutasyonlar saptandı. Bunların 6'sı (%13,6) homozigot, 38'i (%86,4) heterozigot mutasyondur. 1 hastada MEFV gen analizinde mutasyon saptanmadı. FMF kliniği olan hastaların beşte birinde ya tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mutasyonlardan hiçbirisi gösterilememektedir. Bu nedenle gen analizinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü Ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise Ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır.¹⁴⁶ Çalışmamızda en sık saptanan mutasyon M694V olup 2. sırada R202Q, 3. sırada E148Q mutasyonlarıydı.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 26'sı kız (%57,8), 19'u erkek (%42,2). Kız:Erkek oranı 1,36:1 olarak saptandı. Hastaların %42,2'sinde ailede romatolojik kronik hastalık vardı. Erkek:Kadın oranı erkekler lehine olup 1,20:1'dir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki inkomplet penetransı ve/veya MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.¹⁰¹ Ancak Aksu ve ark.'nın yaptığı çalışmada K:E oranı 1,45:1 saptanmış olup ailede FMF öyküsü %30 olarak belirtilmiştir.¹³⁹ Çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde edildi.

Bizim çalışmamızda Hastaların %45,5'inde ateş, %68,9'unda karın ağrısı, %2,2'sinde patolojik LAP mevcuttu. FMF' in ateşle birlikte en sık bulgusu hastaların yaklaşık %90'ında görülen karın ağrısıdır.⁹⁸

Bu çalışmada Artrit bulgusu olan hasta sayısı 17 olup grubun %37,8'ini oluşturmaktaydı. Hastaların %29,4'ünde monoartrit, %64,7'sinde oligoartrit mevcuttu. Poliartritli hasta yoktu. Artrit tipi incelendiğinde hastaların %11,8'inde akut, %35,3'ünde kronik tipte, %47,1'inde ise yineleyen tipte artrit saptandı. Eklem bulguları FMF' de 2. en sık karşılaşılan atak şekli olup hastaların %75'inde saptanır. En sık tutulan eklemler alt ekstremit eklemleri olmasına karşın özellikle büyük eklemlerin bulunduğu ekstremitelerde de monoartrit görülebilir.^{99,146}

Bizim çalışmamızda aile öyküsünde romatolojik hastalık olmayanlarda MEFV gen mutasyonu saptanmadı(p:0,031). Aile öyküsünde romatolojik hastalık olanlarla MEFV gen mutasyonu varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,016). FMF tanılı 45 hastanın 25'inde M694V mutasyonu saptandı. Bunun 17'si heterozigot, 4'ü homozigot mutasyondur ve artrit ile ilişkili bulundu. Yine ailede romatolojik hastalık öyküsü olan hastalarda artrit sıklığının arttığı görüldü(p:0,015). Artrit ile genotip arasında bir ilişki mevcuttur. M694V homozigotlarda artrit bulgusu diğer mutasyonları taşıyanlardan daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Türklerde ve Sefardik Yahudilerde en sık görülen mutasyon M694V'dir. M694V mutasyonu taşıyan Türk çocukların %44'ünde artrit ortaya çıkarken M680I mutasyonu taşıyan çocuklarda ise sadece %4 olarak saptanmıştır.^{102,103}

Bu çalışmada da beklendiği üzere SAA değeri (p:0,002) en yüksek olan hasta grubuydu (p:0,000). FMF hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi henüz yoktur. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ve akut faz yanıtındaki artıştır (CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3,C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda serum amiloid A'nın (SAA) subklinik enflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır.¹¹⁴⁻¹¹⁵ ASO iyi bilinen bir proinflamatuvar bir toksindir ve FMF hastalarında SAA ile birlikte ASO artışı subklinik inflamasyon göstergesidir.^{141,142}

Bu çalışmada Hastaların %26,7'sinde ASO yüksek saptanırken, %73,3'ünde ASO düzeyi düşük saptandı. Olguların %33,3'ünde ASO:<60 IU/ml, %2,2'sinde 60-100 IU/ml, %24,4'ünde 100-300 IU/ml, %28,9'unda 300-700 IU/ml saptanırken %11,1'inde ASO:≥700 IU/ml düzeyinde saptandı(p:0,000). Aksu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ASO düzeyi≥200 IU/ml saptanan hasta oranı %61¹⁶¹, Tekin ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise FMF'li hastaların artrit atağı sırasında %75'inde ASO yüksekliği saptanmıştır.¹ Bizim çalışmamızda ASO≥300 IU/ml olan hastalar FMF grubunun %40'ını oluşturmaktaydı. Bu gruba dahil edilen hastalar artrit atağı olup olmadığına bakılmaksızın seçilmiştir. Çalışmamızda FMF grubuna dahil edilen hastaların sadece %37,8' inde artrit bulgusu

mevcut olup bu oran literatürde yer alan oranın ancak yarısına tekabül etmektedir. Bu nedenle saptanan %40'lık bu oran literatürü destekler niteliktedir. FMF'li hastalarda romatizmal kalp hastalığı sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Bu tespit doğru ise bu hastalarda streptokokal enfeksiyonlar çok daha etkin tedavi edilmeli ve gerekirse Penisilin profilaksisi verilmesi faydalı olacaktır.¹

4.5 BDH (Grup 1)

Bu çalışmada 24'ü kız (%82,8), 5'i erkek (%17,2). Kız:Erkek oranı 4,8:1 olarak saptandı. Bu veri literatürü destekler niteliktedir. Ortalama yaşı en yüksek olup (p:0,000); semptomların başlangıç yaşı en küçük olan gruptu (p:0,004). SLE' de Kadın erkek oranı 5/1'dir.¹⁴³

Bu çalışmada BDH tanılı hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde; trombosit sayısı(p:0,023), beyaz kan hücresi sayısı (BKH) (p:0,000), CRP değeri (p:0,000), SAA değeri (p:0,002), ESH (p:0,000) ve ASO düzeyi (p:0,000) en düşük olan hasta grubuydu (Şekil 10,11) (Tablo 14). SLE'de Lökopeni (2500-4000/mm3), lenfopeni (<1500/mm3), trombositopeni (<150.000/mm3) görülebilir.^{143,144}

Bizim çalışmamızda %44 ile FMF ile birlikte en düşük oranda artrit bulgusu olan hasta grubuydu ve plörezisi olan hasta yoktu. CRP, lupus alevlenmelerinde genellikle düşük bulunur. SLE'e eşlik eden enfeksiyon varsa veya SLE'e bağlı plörezi veya artritlerde yükselebilir.¹⁴³

Bu çalışmada 29 hastanın 6'sında (%20,7) ANA titresi 1/100 ile 1/320 arası saptanırken; 8'inde (%27,6) $\geq 1/320$ saptanmıştır. ANA pozitifliği saptanan 14 hastanın %78,6'sı granüler tiptedir (Şekil 9). ANA pozitifliği %48,3 ile en yüksek olan gruptu. Başlangıçta anti nükleer antikorlar hastaların %95'inde pozitifdir. Beklenenden daha düşük bir oran saptanmasının nedeni literatürde genellikle 1/40 - 1/80 titre ve üzeri ANA titresi pozitif kabul edilirken^{136,137} bizim çalışmamızda $\geq 1/100$ titre pozitif kabul edilmiştir. Ayrıca hastaların çok azı başlangıç aşamasında hastanemize başvuran olgulardı.

Hastaların %17,2'sinde ASO yüksek saptanırken, %82,8'inde ASO düzeyi düşük saptandı. JİA ile birlikte en düşük ASO yüksekliği oranı olan hasta grubuydu. Bu oran sağlıklı popülasyonda görülen ASO yüksekliği ile benzerdir. Bosmansky' nin çalışmasında da 1739 kişilik sağlıklı grupta ASO yüksekliği (≥ 200 IU/ml) oranı %20,7 saptanırken BDH grubunda ASO yüksekliği %22 saptanmıştır. Çalışmamızda ASO yüksekliği ile BDH arasında ilişki saptanmamıştır.

5. SONUÇ

1. Eklem ağrısı yakınmalarıyla başvuran, ASO yüksekliği saptanan hastalarda ARA ve PSRA başta olmak üzere JİA, FMF, BDH gibi romatolojik hastalıklar mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır.
2. Streptokoksik enfeksiyon geçiren olgularda, ARA ve PSRA gibi artrit ile prezente olan romatolojik hastalıklarda ASO yüksek saptandı ve izlem süresi içinde düşme eğilimi gösterdi.
3. Yaş küçüldükçe ASO düzeyi artmış olarak saptandı.
4. JİA; bölgemizde (Ege Bölgesi) gelişmiş ülkelerdekine benzer şekilde kızlarda daha fazla görülürken, en sık oligoartiküler tip izlendi.
5. ARA ve PSRA' da geçirilmiş streptokoksik tonsillofarenjitten sonraki 2 hafta içerisinde akut artrit geliştiği saptandı.
6. ARA olgularında ASO ile birlikte CRP ve ESH de yüksek saptanmıştır. ARA tanısı sırasında lökositoz ve trombositoz izlendi.
7. ARA' da tutulan eklem sayısı fazla, artrit bulguları hafif, EKG bulgusu ve kardit sık iken; PSRA' da ARA' ya kıyasla tutulan eklem sayısı az, artrit bulguları ağır, EKG bulgusu ve kardit nadir saptandı.
8. JİA ve BDH' da ASO düzeyleri normal popülasyondan farklı saptanmamıştır.
9. FMF ile ASO ilişkisi halen tartışmalı bir konudur.
10. FMF; bölgemizde erkeklerde daha sık olup en sık görülen mutasyon M694V heterozigot mutasyon olarak belirlendi.
11. FMF' de SAA değeri hastalığın remisyon anında da yüksek olup tanı değeri yüksek bir subklinik inflamasyon belirteci olarak kaydedildi.
12. BDH; kızlarda erkeklere oranla 5 kat daha fazla görülmekte olup bu gruptaki hastaların yarısında ANA yüksekliği görüldü.
13. Bu çalışma ASO yüksekliğinin geçirilmiş *S.pyogenes* enfeksiyonu göstergesi olduğunu ve ARA, PSRA gibi hastalıklarla yakın ilişkisinin olduğunu göstermiştir.
14. Artrit yakınmasıyla başvuran bir çocukta ASO yüksekliği varsa ARA ve PSRA, eşlik eden ANA pozitifliği varsa BDH, eşlik eden hipergamaglobulinemi varsa JİA, yineleyen karın ağrısı ve ateş atakları varsa FMF ayırıcı tanıda akla gelmelidir.
15. İzole ASO yüksekliği olan olguların yaklaşık %25' i izlemde romatolojik hastalık tanısı alır, bu olgularda ASO düşme eğilimi göstermemektedir.
16. ASO yüksekliği halen iyi bir geçirilmiş streptokok enfeksiyon göstergesidir ancak gelişmekte olan ülkelerdeki genel eğilimin aksine, ASO' yu romatolojik hastalık belirteci veya tarama testi olarak kullanmak için yeterli veri bulunmamıştır.

Ek 1. OLGU RAPOR FORMU

TANI:

- | | |
|-----------------------|-------------------------------|
| 1) Bağ Doku Hastalığı | 5) Post Streptokoksik RA |
| 2) JİA | 6) İzole ASO Yüksekliği |
| 3) ARA | 7) Boğaz Kùltürü Pozitif Grup |
| 4) FMF | |

HASTA BİLGİLERİ:

Olgu No:	Cinsiyet:
Yaş:	Doğum Yeri:
Akrabalık:	Semptom Yaşı:
Ailede İmmünyetmezlik:	Tanı Yaşı:
Ailede Romatolojik Hastalık:	Protokol ve Dosya No:
Geçirilmiş Enfeksiyon Öyküsü:	Tel:

FİZİK MUAYENE BULGULARI:

- | | |
|---|---|
| - Artrit: ☐ Yok ☐ Var | Eklemler Sayısı: ☐ Monoartrit ☐ Oligoartrit ☐ Poliartrit |
| | Süresi: ☐ Akut(<6Hf) ☐ Kronik(>6Hf) ☐ Yineleyen |
| - Ateş: ☐ Yok ☐ Var | Subkutan nodül: ☐ Yok ☐ Var |
| - Oral-Genital aft: ☐ Yok ☐ Var | Organomegali: ☐ Yok ☐ Var |
| - Karın ağrısı: ☐ Yok ☐ Var | Eritema Nodosum: ☐ Yok ☐ Var |
| - Lenfadenopati: ☐ Yok ☐ Var | Kore: ☐ Yok ☐ Var |

LABORATUAR BULGULARI:

- | | |
|---|--|
| - Hemogram: Hb: Htc: MCV: RDW: Plt: | |
| WBC: ANS: ALS: | |
| - ASO: C3: Ig G: | |
| - ESH: C4: IgA: | |
| - CRP: ANA: IgM: | |
| - SAA: T.Protein/Albumin: Ferritin: | |
| - EKG: PR uzaması: ☐ Yok ☐ Var | |
| - X-Ray: | |
| - MRI: ☐ Yok ☐ Var: | |
| - MEFV Mutasyon Analizi: ☐ Yok ☐ Var: | |
| - Boğaz Kùltürü: 1. | |
| 2. | |

İZLEM:

Tarih	ASO	CRP	SAA	ESH	Klinik Bulgu

TEDAVİ:

Ek 2. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
 Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
 e-mail: actikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağında Aso (Anti Streptolizin A) Yüksekliği ile Romatolojik Hastalık Tanısı			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Guzide AKSU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
		Gözetimsel İlaç Çalışması ☐	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐	Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ☐	İlaç Dışı Klinik Araştırma ☒
KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	—	—	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	(çocuk + ebeveyn)	—	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	—	—	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	Karar Nu: 14-11.1/4	Tarih: 16.02.2015			
Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasında etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ayşenur OKTAY			
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**) İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	L.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	L.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Norolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ F ☒ H	☐ F ☒ H
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	C	☐ F ☒ H	☐ F ☒ H

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / Reviz	Sayfa
			22	28.09.2011/05	1/2



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 14- 11.1/4				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kablim (**)	İmza
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	L	☐ E ☒ H	☐ F ☒ H	TOPLANILMADI
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	E.Ü. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyotizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyotizik AD.	C	☐ C ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	F	☐ L ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ F ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ C ☒ H	☒ E ☐ H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ F ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ F ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ F ☒ H	☒ F ☐ H	
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ F ☐ H	

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı'nın Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Bekle Kodu 22	Rev. Tarih / No: son 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

KAYNAKLAR

1. M. Tekin^{1,3}, F. Yalcinkaya¹, N. Tümer¹, N. Çakar² and H. Koçak² Familial Mediterranean Fever and Acute Rheumatic Fever Clin Rheumatol (1999) 18:446–449
2. T. L. Th. A. Jansen. Differentiation of PSRA due to Group A and due to Nongroup A Streptococci in Patients with Early Arthritis and Elevated Antistreptolysin-O at Presentation Hindawi Publishing Corporation International Journal of Rheumatology Volume 2009, Article ID 286951, 7 pages
3. El Said GM, Sorour KA. Acute Rheumatic Fever. In The Science and Practice 75 of Pediatric Cardiology, Garson A, Bricker JT. Mcnamara DG, eds. Lea and Febiger, Philadelphia/London, 1990: 1485-1500.
4. Özdoğan H, Romatizmal Hastalıklarda Laboratuvar, Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 34 • Nisan 2003; s. 51-54
5. Todd JK. Rheumatic Fever. in The Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE Kliegman RM, Jenson HB eds. W.B. Saunders Company, 16th ed, Philadelphia, London/ Toronto / Montreal / Sydney / Tokyo. 2000: 806-810.
6. Toronto A., Kleinberg E., Feinstein A.R., Wood E.F. et al: A long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections and clinical sequelae. Ann. Int. Med 1964: 60 (Suppl):58
7. Jones T.D. Jones Criteria (Revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. Oct. 1965: Circulation Vol: XXXII.
8. Kaplan E.L., Antony B.F., Chapman S.S, et al. The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. J. Clin. Invest. 1970;49:1405-1417.
9. Ben-Dov 1, and Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: analysis of 23 patients together with a review of the literature. Semin. Arthritis Rheum. , 1980;10;100.
10. Wannamaker L, Ayoub E. Antibody titers in acute rheumatic fever. Circulation 1960; 21:598-614.
11. Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR. Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States. Pediatrics 1998;101:86-8

12. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil İdyopatik Artrit. Klinik Gelişim Dergisi 2006;19:1:7-22 d10
13. Karmakar MG, Venugopal V, Joshi L, Kamboj R. Evaluation and revaluation of upper limits of normal values of anti-streptolysin O and anti deoxyribonuclease B in Mumbai. Indian J Med Res 2004;119:26-8.
14. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, et al. Anti-Streptolysin O Titers in Normal Healthy Children of 5-15 Years. Indian J Pediatr 2003;40:1068-71.
15. Mhalu FS, Matre R. Antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titres in blood donors and in patients with features of nonsuppurative sequelae of group A streptococcus infection in Tanzania. E Afr Med J 1995;72:33-6.
16. Carapetis J.R., Currie B.J: Rheumatic fever in a high madence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch. Dis. Child. 2001;85:223- 227.
17. Eli Ben-Chetrit,¹ Allon E. Moses,² Nancy Agmon-Levin,³ Colin Block and Eldad Ben-Chetrit Serum levels of anti-streptolysin O antibodies: their role in evaluating rheumatic diseases International Journal of Rheumatic Diseases 2012; 15: 78–85
18. Mahendrappa KB, Rajendra. Upper limit of normal antistreptolysin-O titer in healthy school children. Indian Pediatr. 2010 ;47(7):629.
19. Padmavatti S, Present status of rheumatic fever and rheumatic heart disease in India . Indian Heart Journal 1995; 47:395-398.
20. Corne P, Grieu T, Olivier J. Streptococcus pyogenes and Mycoplasma pneumoniae: pulmonary coinfection or serologic artefact? Presse Med. 2005 18;34(11):801-2.
21. Estefan J, Ribeiro M, Abad E, Saintive S, Ramos-e-Silva M. Alopecia Areata--Part II: Diagnosis and Pathology. 2015 Mar-Apr;13(2):121-6.
22. T. L. Th. A. Jansen. Differentiation of PSRA due to Group A and due to Nongroup A Streptococci in Patients with Early Arthritis and Elevated Antistepolysin-O at Presentation Hindawi Publishing Corporation International Journal of Rheumatology Volume 2009, Article ID 286951, 7 pages
23. M. Tekin^{1,3}, F. Yalcinkaya¹, N. Tümer¹, N. Çakar² and H. Koçak² Familial Mediterranean Fever and Acute Rheumatic Fever Clin Rheumatol (1999) 18:446–449

24. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever. Etiology, diagnosis and treatment. Koopman WJ, Arthritis and Allied conditions. Textbook of Rheumatology, Williams & Williams, Philadelphia, p:1760-74, 2001.
25. Klippel JH, Dieppe PA. Williams RC. Acute Rheumatic Fever. Textbook of Rheumatology 2nd ed, Mosby International, London, p:6:81-110;1998.
26. Keser G, Doğanavşargil E. Akut romatizmal ateş. Klinik Romatoloji. Ed: Gümüşiş G, Doğanavşargil E. Deniz Matbaası, İstanbul, 1999;349-58.
27. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: the T cell response leading to autoimmüne aggression in the heart. Autoimmun Rev. 2002 Oct;1(5):261-6.
28. Gibofsky A, Kerwar S, Zabriskie J: Rheumatic Fever: the relationship between host, microbe, and genetics. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24: 237-61.
29. Maria JP. Pathogenesis of Streptococcus pyogenes infections. Chapter 13 : Streptococcus Medical Microbiology: General Concepts. Ed: Samuel Baron, University of Texas Medical Branch; 4th edition (February 1, 1996)
30. Stollerman GH. Rheumatic Fever in the 21st Century. Clinical Infectious Diseases. 2001; 33: 806-14.
31. Olmez U, Turgav M, Ozenirler S, et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. Scand J Rheumatol 1993; 22: 49-52.
32. Marquez-Diaz MA: Sydenham`s chorea. Psychiatr Clin North Am 1979; 156: 25-9.
33. Yegin O, Coskun M, Ertug H: Cytokines in acute rheumatic fever. Eur J Pediatr 1997; 156: 25-9
34. Federle, MJ et al. J Bact. 1999; 181: 3649-57.
35. Kutukculer N, Narin N. Plasma interleukin-7 (IL-7) and IL-8 concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. Scand J Rheumatol 1995; 24: 383-5.
36. Aschoff L. Zur myocarditisfrage. Dtsch Ges 1908; 8: 46-53.

37. Ayoub EM. Acute Rheumatic Fever and Poststreptococcal reactive arthritis, Textbook of Pediatric Rheumatology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p: 691-705, 4th Edition, 2001.
38. Rullan E, Sigal LH. Rheumatic Fever. Curr Rheum Report, 2001; 445-452.
39. Todd JK. Group A streptococcus. Rheumatic Fever. Nelson Textbook of Pediatrics. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. 16th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000; 802-10.
40. Khaled A, Majeed HA..Acute rheumatic fever: Diagnosis and treatment. Pediatr Ann 1998; 27:295-300.
41. Li Ed. Rheumatic disorders associated with streptococcal infections. Baillieres`s Clinical Rheumatology.2000;14:559-78.
42. Jones TD. Diagnosis of rheumatic fever.JAMA 1944; 126: 481-84.
43. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki's Disease of the Council on Cardiovascular Medicine: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. JAMA 1992; 268: 2069–2073.
44. Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol.2000; 12: 306-10.
45. da Silva NA, Pereira BAF. Acute rheumatic fever. Stil a challenge. Rheum Dis Clin North Am 1997; Pediatric Rheumatology 23;3:545-68.
46. Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM et al. Intravenous Immünoglobulin in acute rheumatic fever – a randomized controlled trial. Circulation 2001; 23: 401- 406.
47. Dale JB. Group A Streptococcal vaccines. Pediatric Ann 1998; 27: 301-07.
48. Crea MA, Mortimer EA Jr. : The nature of scarlatinal arthritis. Pediatrics 1959; 23(5): 879-884.
49. Iglesias-Gamarra, MD et al Reactive arthritis; Poststreptococcal arthritis; Rheumatic fever. [Am J Med Sci 2001;321(3):173–177.]
50. Kamphmisen PW, Jansen TL et al : Two years of penicilin prophylaxis is sufficient to prevent clinically evident carditis in PSRA. J Intern Med 2001; 250(5): 449-452

51. Deighton C, Ceadsby K : The new British Society for Rheumatology disease modifying anti-rheumatic drugs guidelines. *Musculoskeletal Care* 2006; 4(3):174-181.
52. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. in: *Textbook of pediatric Rheumatology*. Third ed. WB. Saunders, 1995: 133-223
53. Lipnick RN, Tsokov GC, Maglavy DB. Immüne abnormalities in the pathogenesis of Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 703-85
54. Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE(eds) *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company, Fifth edition 2005:206-341
55. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005 ;52:413-442.
56. Fink CW, and the Task Force for Classification criteria. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995; 22:1566-69.
57. Petty RE, Southwood T, Baum J et al.Revision of the proposal classification criteria for juvenile idiopathic arthritis; 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-4
58. Graham TB, Glass GN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol* 1997;24:1677-9
59. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O et el.Prevalene of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey:A field study.*J Rheumatol* 1998;25:2445-9
60. Merino R,D e Inonencio J,Garcia-consuegro J. Evaluation of the ILAR Criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children *J Rheumatol* 2001; 28: 2731-6
61. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other aynovial disorders. *Rheumatology* 1998: 5.17.1-5.25.10
62. RE Petty. Classification of childhood arthritis; *Pediatric Rheumatology Volume 127/Number2 May1998*; 127: 2
63. Kanski JJ.Uveitis in juvenile chronic arthritis:incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988; 2:641-5
64. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K,Pover WJ,Foster S.Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophtalmology* 1996; 103: 365-74

65. Mouy R, Stephan JL, Pillet P et al. Efficacy of cyclosporine in the treatment of macrophage activating syndrom in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750-4
66. Ozdoğan H, Kasapcopur O, Dede H et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 431-5
67. Martin K, Woo P. Juvenile idiopathic arthritis. In: Isenberg DA, Miller JJ *Adolescent Rheumatology*. Martin Dunitz 1999: 71-94
68. Dolifus H. Eye involvement in children's rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 309-28
69. O'Brien JM, Albert DM. Therapeutic approaches for ophthalmic problem in juvenile arthritis. *Rheumatol Dis Clin N Amer* 1989; 15: 413-22
70. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheumatism* 1989; 32: 1007-13
71. Hafner R, Michels H. Psoriatic arthritis in children. *Cur Opin Rheumatol* 1996; 8: 467-72
72. Ed. Garry S. Firestein, Ralph C. Budd, Edward D. Harris, Jr, Iain B. McInnes, Shaun Ruddy, John S. Sargent. *Saunders Elsevier Kelly's textbook of rheumatology*. Eight edition. , Philadelphia, PA. part 16, 2009, 1657-75.
73. Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 392-398
74. Candell Chalom E, Goldsmith DP, Koehler MA et al. Prevalance and outcome of uveitis in regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2031-34
75. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M et al: Serum interleukin - 6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis *Clin Exp Rheumatol* 10:493, 1992
76. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988; 2: 641-5

77. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil İdyopatik Artrit. Klinik Gelişim Dergisi 2006;19:1:7-22 d10
78. Haris ED Jr Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1985; 313:1277-86
79. Rosenberg MA, Romanchuk KG. Antinuclear antibodies in arthritic and nonarthritic children with uveitis. J Rheumatol 1990; 17: 60-61
80. Philip J. Hashkes, MD, MSc; Ronald M. Laxer, MD, FRCPC Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis JAMA. 2005;294(13):1671-1684. doi: 10.1001/jama.294.13.1671
81. Eliot MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor- α (cA2). Br J Rheumatol. 1997; 36: 589-93.
82. C Eglar Rabinovich, MD, MPH, Associate Professor and Co-Division Chief, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology, Duke University Medical Center Contributor Information and Disclosures Updated: Jun 1, 2010
83. Deleuran BW, Shu CQ, Field M, et al. Localization of interleukin-1 α , type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1992; 31:801-809.
84. Fonvood MR, Burr DB: Physical activity and bone mass: Exercises infutility. Bone Miner 1993; 21: 89
85. Mc Carty DJ, Koopman WJ Lightfoot RW. Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes., Arthritis and Allied Conditions, vol 2. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993: 1121-1137.
86. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Beşbaşı N. Familial Mediterranean and amyloidosis in children. Acta Paediatr 1993; 81:705-706.
87. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet, 1998;351:659- 664.
88. Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. J Rheumatol 2002;29:1324-1325.
89. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. Eur J Hum Genet 2001;9:3-7.

90. Yılmaz E, Özen S, Balcı B et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555.
91. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Proceeding of the I. International Conference on FMF, Tel Aviv: Freund, 1997; 66-71.*
92. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae J.J., Oddoux C, Wood G, Azzaro M, Palumbo G, Giustolisi R, Pras M, Ostrer H and Kastner DL. Mutation and Haplotype Studies of Familial Mediterranean Fever Reveal Slew Ancestral Relationships and Evidence for a High Carrier Frequency with Reduced Penetrance in the Ashkenazi Jewish Population. *Am J Hum Genet* 1999;64:949-962.
93. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner D.L., and Matzner J. Diagnosis of Familial Mediterranean Fever by a Molecular Genetics Method. *Ann Int Med* 1998;129(7):243-251.
94. Pras M. Familian Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pirin gene. *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-97.
95. Özel A, Demirtürk L., Yazgan Y., Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:504-9.
96. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever *Nature Genet* 1997;17: 25-31.
97. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule-1 and IL-3 levels in FMF. *J Rheumatol* 1999 .
98. Doğanavşargil E,Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi.Klinik Romatoloji Ege Romatoloji 1999 sayfa:467-473.
99. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever.A survey of 470 cases and review of the literature. *N J Med* 1967; 43: 227-53.
100. Akarsu N, Saatçi U, Ozen S, Bakkaloglu A, Beşbaş N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J. Med. Genet.* 1997;34 :7573-578.

101. Düzova A,Özen S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmünoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı,2006;8:12-20.
102. Turkish FMF Study Group. Familial mediterranean fever(FMF) in Turkey. Medicine, volume 84, Number 1,January 2005.
103. Önen F. Ailevi Akdeniz Ateşi Artriti. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmünoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı,2006;8:21-26.
104. Eldad Ben-Chetrit,Micha Levy. Familial Mediterranean Fever, Lancet 1998;351:659-64
105. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients:correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. BMC Med Genet 2004;5(4):1-6.
106. Özdoğan H,Arısoy N,Kasapçopur Ö,Sever L,Çalışkan S,Tüzüner N,Mat C,Yazıcı H.Vasculitis in Familial Mediterranean Fever J Rheumatol 1997;24:323-7.
107. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever; Pediatric Nephrol 2003;18:853-859
108. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A. Transpl Int 1994;7:292-296.
109. Ben-Chetrit E, Yazici H .Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2002;20 [Suppl 26]:1-2
110. İç Hastalıkları..İliçin,Biberoğlu,Süleymanlar.2.Baskı Cilt 2 sayfa 2779-2784.
111. Şahan C,Cengiz K.İntrahepatik kolestazla başvuran amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu.Akademik Gastroenteroloji Dergisi.2005;2:117-120.
112. Ehr enfeld M, Brzezinski A, Levy M Eloakim M. Fertility and obsetetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. Br J Obstet Gynaecol 1987;94: 1186-91.
113. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients wiht familial Mediterranean fever. Am J Repred Immunol 1992;28:245-46

114. Shiora M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, Sagara J. ASC, which composed of a PYD and CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* . 2002;293:1314-1318.
115. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever; *Pediatric Nephrol* 2003;18:853-859.
116. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol* 2000;39:1275-1279.
117. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. Oct; 40(10) : 1879-85, 1997.
118. Barakat M.H., El-Sobki N.I., El-Khawad A.O., Gumma K.A., Fenech F.F. Diagnosing familial Mediterranean fever. (Letter) *Lancet* 1984 ;2 : 41-42.
119. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat VI. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55 :311-314.
120. Özdoğan H. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi ve Prognozu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006,2(8):51-56.
121. Regression of nephrotic syndrome due to amyloidosis secondary to familial mediterranean fever following colchicine treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:281.
122. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J .A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291:932-934.
123. Abdissa A et al. Throat carriage rate and antimicrobial susceptibility pattern of group A Streptococci (GAS) in healthy Ethiopian school children. *Ethiop Med J*. 2011; 49(2): 125-130.
124. Özkaya N, Yalçınkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003;22:314-317.
125. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-623.

126. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1804-11.
127. Malkinson FD. Colchicine:new uses of an old drug [Editorial]. *Arch Dermatol* 1982;118:453-7.
128. Hart J, Levin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Dig Dis Sci* 1993;389:2017-21.
129. Gibofsky A, Zabriskie JB. Rheumatic fever. Etiology, diagnosis and treatment. Koopman WJ, Arthritis and Allied conditions. Textbook of Rheumatology, Williams & Williams, Philadelphia, p:1760-74, 2001.
130. Olsen N J, Wortmann RL. Inflammatory and metabolic diseases. In Klippel J H (ed): *Primer on the Rheumatic Diseases*. Arthritis Foundation, 1997, s: 276-282.
131. Quismorio FP Jr. Systemic corticosteroid treatment in SLE. In Wallace D J, Hahn B H (ed): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 1997, s: 1141-1157.
132. Steen VD. Systemic sclerosis and related syndromes. In Klippel J H (ed): *Primer on the Rheumatic Diseases*. Arthritis Foundation, 1997, s: 263-275.
133. Ben-Dov 1, and Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: anlysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* , 1980;10;100.
134. Shaikh N et al. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children:A Meta-analysis. *Pediatrics* 2010; 126: 557–564.
135. Engel ME, Mayosi BM. Clinical and epidemiological aspects of streptococcus pyogenes pharyngitis and carriage in Africa. *SA Heart Journal*. 2013; 10 (2).
136. Machado CS1, Ortiz K, Martins Ade L, Martins RS, Machado NC. Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(2):105-11.
137. Wananukul S1, Voramethkul W, Kaewopas Y, Hanvivatvong O. Prevalence of positive antinuclear antibodies in healthy children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005;23(2-3):153-7.

138. Julie L McGhee*, Lauren M Kickingbird and James N Jarvis Clinical utility of antinuclear antibody tests in children BMC Pediatrics 2004, 4:13 doi:10.1186/1471-2431-4-13
139. Aksu G. Ozturk C. Kavakli K. Genel F. Kutukculer N Hypercoagulability: interaction between inflammation and coagulation in familial Mediterranean fever Clin Rheumatol (2007) 26: 366–370 DOI 10.1007/s10067-006-0334-y
140. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. Eur J Pediatr 1989;148:636-41.
141. Ruiz N, Wang B, Pentland A, Caparon M (1998) Streptolysin O and adherence synergistically modulate proinflammatory responses of keratinocytes to group A streptococci. Mol Microbiol 2:337–346
142. Stassen M, Muller C, Richter C, Neudorfl C, Hultner L, Bhakdi S, Walev I, Schmitt E (2003) The streptococcal exotoxin streptolysin O activates mast cells to produce tumor necrosis factor alpha by p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase C-dependent pathways. Infect Immun 71:6171–6177
143. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus. In Klippel J H (ed): Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, 1997, s: 246-257.
144. Quismorio FP Jr. Systemic corticosteroid treatment in SLE. In Wallace D J, Hahn B H (ed): Dubois' Lupus Erythematosus, 1997, s: 1141-1157.
145. Maria JP. Pathogenesis of Streptococcus pyogenes infections. Chapter 13 : Streptococcus Medical Microbiology: General Concepts. Ed: Samuel Baron, University of Texas Medical Branch; 4th edition (February 1, 1996)
146. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. Eur J Pediatr 1989;148:636-41.
147. Pediatr Ann 2002;31:362-71
148. Richards S, Aziz N, Bale S et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405-424.
149. Todd JK. Rheumatic Fever. in The Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. W.B. Saunders Company, 16th ed, Philadelphia, London/ Toronto / Montreal / Sydney / Tokyo. 2000: 806-810.

150. Toronto A., Kleinberg E., Feinstein A.R., Wood E.I.F. et al: A long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections and clinical sequelae. *Ann. Int. Med* 1964; 60 (Suppl):58
151. Kaplan E.L., Antony B.F., Chapman S.S, et al. The influence of site of infection on the immune response to group A streptococci. *J. Clin. Invest.* 1970;49:1405-1417.
152. Maria JP. Pathogenesis of *Streptococcus pyogenes* infections. Chapter 13 : *Streptococcus Medical Microbiology: General Concepts*. Ed: Samuel Baron, University of Texas Medical Branch; 4th edition (February 1, 1996)
153. Atik FA, Cordts EB, Carmo J, Souza JR AP. Rheumatic fever. Recent advances in the study of the pathogenesis. *Arq Bras Clardio* 1994; 63: 311-9
154. Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM et al. Intravenous Immünoglobulin in acute rheumatic fever – a randomized controlled trial. *Circulation* 2001; 23: 401- 406.
155. Kutukculer N, Narin N. Plasma interleukin-7 (IL-7) and IL-8 concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 383-5.
156. Morimoto C, Reinherz EL, Borel Y, et al: autoantibody to an immünoregulatory inducer population in patients with juvenile rheumatoid arthritis: *J Clin Invest*, 1981;67:753-757
157. Ronchezel MV, Hilario MO, Goldenberg J. Temporomandibular joint and growth alterations in patient with Juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1995; 1956-61
158. Ross AC, Edgar MA, SwannM, et al. Scoliosis in JCA. *J Bone Joint Surg* 1987; 69B: 175-8
159. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma BA, Aho K. Occurence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. *Ophtalmology* 2001; 108:2071-75
160. Dolifus H. Eye involvement in children's rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 309-28